

TRATTAMENTO DELLE BLEFARO-CONGIUNTIVITI NEI BAMBINI CON SINDROME DI DOWN, MEDIANTE L'UTILIZZO DI UNA LACRIMA SPRAY A BASE DI LIPOSOMI E VITAMINE A ED E*

Patrizia VASSALLO¹, Massimo PANSINI¹, Amalia CORONELLA⁴, Carlo CAPRISTO⁵, Claudio CAPOBIANCO⁷, Giuseppe D'AMICO⁶, Giuseppe DE BERNARDO³, Salvatore CAPOBIANCO²

¹ Dipartimento di Scienze Oftalmologiche - Unità Funzionale di Oftalmologia Pediatrica - Università Federico II - Napoli

² S.S.D. Centro di Riferimento Regionale della ROP - Ospedale Pediatrico Santobono - Napoli

³ S.C. Neonatologia - TIN A.O.R.N. Santobono - Napoli

⁴ Facoltà di Medicina e Chirurgia, II Università degli Studi di Napoli

⁵ Dipartimento di Pediatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, II Università degli Studi di Napoli

⁶ Dipartimento di Chirurgia, Microchirurgia e Specialità Medico Chirurgica - Sez. Oftalmologia Università degli Studi di Sassari.

⁷ Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II

*Lacrisek Spray® - Bioos.

ABSTRACT

The aim of the study was to analyze the results of chronic blepharoconjunctivitis treatments on Down Syndrome affected children through the administration of a vitamins A and E and liposomes based tear spray. 33 children aged between 3 and 14 years, affected by Down Syndrome and chronic blepharoconjunctivitis have been studied; they have been subjected to a daily regular treatment for two months with "Lacrisek Spray", a product based on vitamin A and E carried by liposomes.

Patients have been examined in different moments: at the beginning of the study, after a week, after a month and after two months; eyelid blush, exfoliation, conjunctival hyperemia, epiphora, secretions and multiplex syringomas (benign formations, typical skin's sign of Down Syndrome) have been monitored.

Study results highlighted: cured skin exfoliation in 16 patients (48.5%) and reduced in the other 17 cases; significantly reduced conjunctival hyperemia and eyelid blush in every patient treated; improved epiphora in 15 of the beginning 25 affected patients; reduced secretions in 23 patients (69.7%); considerable improvement of syringomas. After two months from the beginning of the study the considered parameters turned out to be steady. The treatment proved to be easier and more effective than other therapies, guaranteeing excellent results, which have been achieved with easy administration ways: it is a very important factor considering that Down Syndrome affected patients are not always able to collaborate.

Ottica fisiopat 2012; XVII: 37-44

INTRODUZIONE

Le blefarocongiuntiviti sono espressione di un'inflammazione subacuta o cronica del margine palpebrale. In questo punto d'incontro tra cute e congiuntiva si trova lo sbocco di ghiandole diverse in cui hanno facile accesso agenti etiologici di infezioni batteriche e virali. L'eziologia delle blefarocongiuntiviti è complessa essendo molteplici i fattori predisponenti: irritazioni croniche, disposizione delle ciglia tale da favorire l'annidamento di polvere o batteri, una cattiva igiene degli annessi, disturbi metabolici e associate malattie delle ghiandole e degli annessi. Gli stafilococchi, normali saprofiti di questo distretto anatomico, hanno un ruolo primario

sia nella forma ulcerativa che squamosa; tuttavia l'inflammazione cronica persiste alle infezioni in condizioni di disfunzione delle ghiandole marginali e quindi di alterato film lacrimale.

La terapia convenzionale con lacrime artificiali non è di successo nella maggior parte dei casi di blefarocongiuntivite: le tradizionali lacrime artificiali evaporano rapidamente e non hanno effetto in caso di disfunzioni delle ghiandole di Meibonio, in cui sono presenti disturbi della fase lipidica del film lacrimale.

Nei pazienti affetti da Sindrome di Down le blefarocongiuntiviti croniche sono tra le più frequenti alterazioni oculari riscontrate (>16-20% dei casi studiati).

AUTORE

CORRISPONDENTE:

Salvatore Capobianco, salvatore.capobianco@fastwebnet.it

PAROLE CHIAVE:

Blefaro-congiuntivite cronica; sindrome di Down; ghiandole di Meibonio; rossore palpebrale; liposomi; epifora; lacrime artificiali; film lacrimale; siringomi multipli.

KEY WORDS:

Chronic blepharoconjunctivitis, Down's syndrome, meibomian glands, eyelid blush, liposomes, epiphora, artificial tears, tear film, multiple syringomas.

Questa particolare predisposizione nei pazienti affetti da Sindrome di Down ritrova una giustificazione nella generica tendenza da parte di questi pazienti a contrarre infezioni, nella loro particolare conformazione delle palpebre (epiblefaron), nonché nelle alterazioni del film lacrimale presenti in tali soggetti.

L'alterata composizione del film lacrimale è verosimilmente legata alla disfunzione delle ghiandole lacrimali accessorie nonché a fattori idrodinamici dipendenti dal rapporto tra la secrezione delle ghiandole lacrimali principali di Meibonio e dalle palpebre.

Le alterazioni del film lacrimale consistono in modificazioni dello strato lipidico delle lacrime, normalmente formato da una combinazione di lipidi polari e non polari secreti dalle ghiandole di Meibonio. L'equilibrio con altri componenti del film lacrimale è compromesso in presenza di un ridotto numero di ghiandole di Meibonio, in caso di distichiasi o di blefariti ricorrenti (o meibomiti) o per occlusione dei dotti delle ghiandole di Meibonio.

Il quadro clinico è caratterizzato da alterazioni del margine palpebrale (edema, infiammazione, iperemia, cheratinizzazione) e le ciglia spesso appaiono in posizione anomala o in parte mancanti.

Contribuiscono a mantenere l'infiammazione cronica il deficit di vitamina A e le anomalie dell'ammiccamento nonché le condizioni di inquinamento ambientale.

L'alterazione della composizione

del film lacrimale compromette l'evaporazione lacrimale completando il circolo vizioso per cui l'alterata conformazione palpebrale e la facilità alle infezioni (come ricordato in precedenza, caratteristica ricorrente dei pazienti con Sindrome di Down), contribuiscono alla disfunzione delle ghiandole di Meibonio e quindi all'alterazione del film lacrimale. Da ciò conseguono distichiasi e infiammazione cronica che sostengono le alterazioni della secrezione delle ghiandole di Meibonio e del film lacrimale.

Una modificazione dello strato lipidico del film lacrimale riduce la qualità della visione in quanto causa un'evaporazione veloce di questo.

Le alterazioni dello strato lipidico sono causate nella maggioranza dei casi da un deficit di fosfolipidi nello strato interno (polare) del film lacrimale.

I fosfolipidi sono sostanze solide che per essere trasformati in liquidi necessitano dell'utilizzo di detergenti o solventi organici che distruggono il naturale strato lipidico e che spesso risultano tossici. Onde risolvere questo problema vengono utilizzati nella pratica clinica i liposomi (contenuti nel Lacrisek Spray®): vescicole fosfolipidiche formate da una doppia struttura lamellare che include un compartimento acquoso e galleggiano nell'acqua.

I liposomi, una volta nebulizzati sulla superficie palpebrale, si aggiungono ai lipidi della superficie oculare attraverso la rima palpebrale, stabilizzando e ricostituendo l'integrità del film lacrimale apportando fosfolipidi ed acqua. Quando spruzzati sopra la

palpebra, i liposomi migrano nel film lacrimale e si uniscono alla fase lipidica producendo un effetto isolante. In pratica con la loro azione intrappolano la fase acquosa del film lacrimale limitandone l'evaporazione. Ciò si traduce in un maggiore comfort per il paziente che avverte come risultato una sensazione rinfrescante e lenitiva della sintomatologia palpebrale e oculare. I liposomi del Lacrisek Spray® veicolano nell'occhio anche Vitamina A e Vitamina E (vitamine liposolubili) che hanno azione antinfiammatoria, antiossidante ed epitelio-protettrice. Tutto ciò aiuta a ridurre l'incidenza di blefarocongiuntiviti.

MATERIALI E METODI

Abbiamo selezionato i pazienti di questo studio tra i 250 affetti da Sindrome di Down seguiti presso l'Ambulatorio di Oftalmologia Pediatrica dell'Istituto di Oftalmologia dell'Università Federico II e l'Ospedale Pediatrico Santobono di Napoli, nel periodo compreso tra settembre 2010 e giugno 2011. Lo studio proposto a 50 pazienti è stato portato a termine da 33 bambini di età compresa tra i 3 e 14 anni (20F, 13M).

I pazienti presi in considerazione sono stati scelti in base alla disponibilità delle famiglie a collaborare e alla presenza della blefarite in assenza di infezioni acute.

Inoltre, prima dell'arruolamento è stato verificato che i pazienti accettassero il trattamento senza paura o costrizione.

Sono stati esclusi dallo studio, sia tutti quei pazienti che presentavano

difetti di refrazione (frequenti in caso di Sindrome di Down) superiori alle 3 D o con evidenti alterazioni della mobilità oculare, sia quelli con ostruzione o stenosi delle vie lacrimali (anche questa patologia frequentissima in caso di Sindrome di Down).

I pazienti sono stati sottoposti a terapia con Lacrisek Spray®, due spruzzi sulle palpebre ad occhi chiusi ad una distanza di circa 10 cm dalla cute, quattro volte al giorno, per tutto il periodo dello studio.

Lo studio non ha previsto un gruppo di controllo e non è stato svolto in cieco.

Durante questo arco di tempo non è stato instillato alcun collirio né i pazienti sono stati sottoposti a terapie generali antinfiammatorie o antibiotiche per via locale o sistemica. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test di Fisher.

RISULTATI

Epicanto: presente in 33 pazienti (100%)

Blefarite cronica: presente in 33 pazienti (100%)

Secrezione: ricorrente in 23 pazienti (69,7%)

Epifora: presente in 25 pazienti (75,7%)

Iperemia congiuntivale: presente in 19 pazienti (57,5%)

Schirmer test1 e 2: negativo in 33 pazienti (100%)

But: (valutato in 12 pazienti) è risultato > 10 sec in 11 casi (91%)

Segmento anteriore e fondo oculare: sano in 33 pazienti (100%)

Sono stati studiati i parametri



fig. 1
Prima del trattamento con spray oculare, all'inizio dello studio.



fig. 2
Dopo il trattamento con lo spray oculare, al termine dello studio.

Tabella 1

		ROSSORE PALPEBRALE	ESFOLIAZIONE	IPEREMIA CONGIUNTIVALE	EPIFORA	SECREZIONI
Tempo zero (T0)	Numero Pazienti con sintomo	33	33	19	25	23
	Percentuale con sintomo	100%	100%	58%	76%	70%
Dopo 1 settimana	Numero Pazienti con sintomo	26	33	12	25	23
	Percentuale con sintomo	73%	100%	37%	76%	70%
Dopo 1 mese	Numero Pazienti con sintomo	0	17	0	10	23
	Percentuale con sintomo	0%	52%	0%	45%	70%
Dopo 2 mesi	Numero Pazienti con sintomo	0	17	0	10	23
	Percentuale con sintomo	0%	52%	0%	45%	70%

sottolineati prima e dopo un trattamento di "fosfolipidi spray" applicati nella zona periorbitale 4 volte al giorno per 2 mesi.

I pazienti sono stati monitorati con una cartella nella quale venivano valutati:

- 1) La gravità della blefarite (entità del rossore del margine palpebrale, entità della esfoliazione cutanea);
- 2) Iperemia congiuntivale
- 3) La presenza di secrezione
- 4) La presenza di epifora

I controlli sono stati ripetuti all'atto di arruolamento, dopo una settimana, a un mese e dopo 2 mesi (Tab. 1).

Dopo la prima settimana di terapia abbiamo riscontrato una riduzione del rossore del margine palpebrale in 9 casi (27,2%) e dell'iperemia congiuntivale in 7 casi dei 19 pazienti in cui era presente; dopo un mese il rossore del margine palpebrale e l'iperemia congiuntivale erano significativamente ridotti in tutti i nostri pazienti (Grafico 1 e 2,

$p < 0,0001$ - Fisher's exact test).

L'esfoliazione cutanea risultava risolta in 16 pazienti (48,5%) e migliorata negli altri casi (Grafico 1, $p < 0,0001$ - Fisher's exact test). L'epifora presente all'inizio della terapia in 25 casi (75,7%) era migliorata in 15 casi (Grafico 3, $p = 0,0006$ - Fisher's exact test).

La secrezione presente in 23 pazienti (69,7%) risultava ridotta, ma persisteva al risveglio (Grafico 4, $p > 0,05$).

Dopo circa 2 mesi dall'inizio del trattamento i parametri presi in considerazione si sono mantenuti costanti (Tab. 1).

Nel corso dello studio si sono presentati alla nostra osservazione tre casi di pazienti di sesso femminile che presentavano delle lesioni dermatologiche al volto ed in particolare alle palpebre.

Tali pazienti sono state da noi inviate a consulenza dermatologica nel corso della quale è stata posta diagnosi di siringomi multipli (amartomi sudoripari).



fig. 3
Prima del trattamento, all'inizio dello studio.

fig. 4
Dopo il trattamento, al termine dello studio.

fig. 5
Modalità di somministrazione del prodotto.

Tali neoformazioni sono neoplasie benigne, rare, che si osservano quasi esclusivamente nel sesso femminile e sono il segno cutaneo caratteristico della sindrome di Down. Anche tali lesioni (di solito estirpabili solo con un'adeguata terapia chirurgica) hanno subito un notevole miglioramento in seguito al trattamento eseguito, come si può osservare nelle figure 1 e 2.

DISCUSSIONE

Nei pazienti affetti da Sindrome di Down da noi studiati, le infiammazioni croniche blefarocongiuntivali sono correlate alle alterazioni del film lacrimale. Il deficit di secrezione dello strato lipidico è responsabile dello scompenso del film lacrimale e dell'iperosmolarità delle lacrime. Questa condizione è influenzata da vari fattori che agiscono sull'evaporazione del film lacrimale: condizioni ambientali, equilibrio

ormonale, grado di ammiccamento, area di apertura palpebrale, spessore dello strato lipidico del film lacrimale. Il nostro studio effettuato su un numero selezionato di pazienti omogeneo per caratteristiche cliniche (Sindrome di Down), ci ha permesso di verificare l'efficacia di un trattamento con "fosfolipidi in spray" della regione periorbitale per la prevenzione della blefarite cronica in pazienti predisposti a tale patologia. Il risultato del trattamento non è stato significativo per quanto riguarda la riduzione della secrezione (Grafico 4), ma si è dimostrato estremamente significativo ($p < 0,0001$ - Fisher's exact test) sia per l'iperemia del margine palpebrale che della congiuntiva in tutti i casi seguiti (Grafico 2, Fig. 3 e Fig. 4). Il miglioramento dell'epifora è stato discreto nel 60% dei casi (Grafico 3). Inoltre l'utilizzo di un prodotto che non necessita l'instillazione nel sacco lacrimale, ma che prevede

Grafico 1

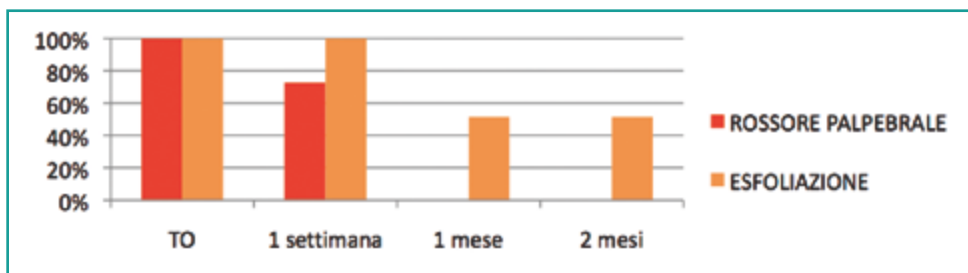
Rossose palpebrale ed Esfoliazione ($p < 0,0001$ - Fisher's exact test)

Grafico 2

Iperemia Congiuntivale ($p < 0,0001$ - Fisher's exact test)

Grafico 3

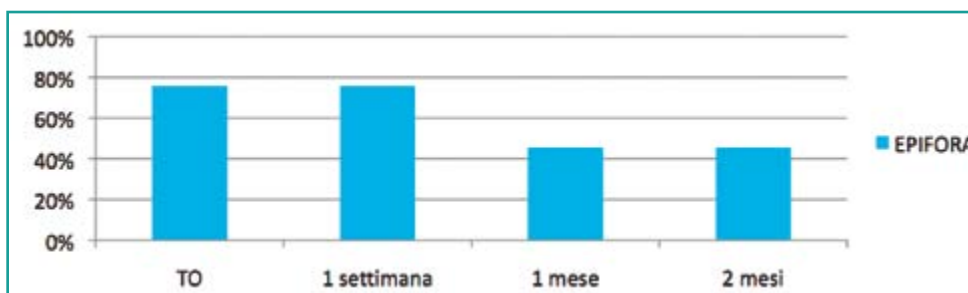
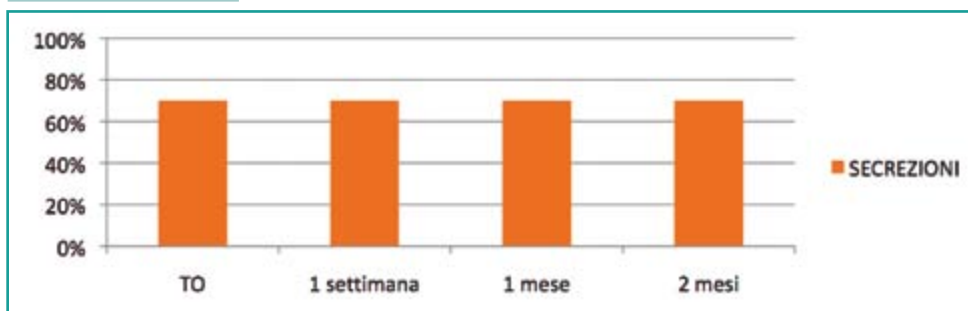
Epifora ($p = 0,0006$ - Fisher's exact test)

Grafico 4

Secrezioni ($p > 0,05$ - Fisher's exact test)

una nuovissima procedura di somministrazione (lo spruzzo di uno spray sulle palpebre ad occhi chiusi) (Fig. 5), ha semplificato notevolmente il trattamento, spesso molto prolungato nel tempo di queste forme infiammatorie croniche, in pazienti non sempre collaboranti.

Per le ragioni sopra esposte e per i vantaggi derivanti da una migliore compliance di somministrazione, l'utilizzo di tale prodotto è da proporre sia in età neonatale che pediatrica, a tutti i pazienti che presentano segni di irritazione cronica delle palpebre e della congiuntiva.

RIASSUNTO

Scopo del lavoro analizzare i risultati del trattamento delle blefaro-congiuntiviti croniche su bambini affetti da Sindrome di Down attraverso l'utilizzo di una lacrima spray a base di liposomi e vitamine A ed E. Sono stati esaminati 33 bambini di età compresa tra 3 e 14 anni affetti da Sindrome di Down e da blefaro-congiuntivite cronica; questi sono stati sottoposti a regolare trattamento giornaliero con "Lacrisek Spray", prodotto a base vitamine A ed E veicolate da liposomi, per 2 mesi.

I pazienti sono stati visitati al momento dell'arruolamento, dopo una settimana, dopo un mese e dopo due mesi; sono stati monitorati rossore palpebrale, esfoliazione cutanea, iperemia congiuntivale, epifora, secrezioni e siringomi multipli (neoformazioni benigne, segno cutaneo caratteristico nella sindrome di Down).

I risultati dello studio clinico hanno evidenziato: esfoliazione cutanea risolta in 16 pazienti (48.5%) e ridotta negli altri casi; iperemia congiuntivale e rossore palpebrale significativamente ridotti in tutti i pazienti; epifora migliorata nei 15 dei 25 pazienti che inizialmente presentavano questo sintomo; secrezione ridotta in 23 pazienti (69.7%); notevole miglioramento dei siringomi. Dopo due mesi dall'inizio del trattamento, i parametri presi in considerazione si sono mantenuti costanti.

Il trattamento si è rivelato più semplice ed efficace rispetto ad altri tipi di terapia, garantendo ottimi risultati con semplici modalità di somministrazione, fattore di enorme importanza nel caso di pazienti non sempre collaboranti, come quelli affetti da Sindrome di Down.

BIBLIOGRAFIA

1. Creavin AL, Brown RD. *Ophthalmic assessment of children with down syndrome: is England doing its bit?* Strabismus **18**(4): 142-145, 2010 Dec
2. Stephen E, Dickson J, Kindley AD, Scott CC, Charleton PM. *Surveillance of vision and ocular disorders in children with Down syndrome.* Dev Med Child Neurol **49**(7): 513-515, 2007 Jul
3. Hatton DD, Buckley E, Lachiewicz A, Roberts J. *Ocular status of boys with fragile X syndrome: a prospective study.* J AAPOS **2**(5): 298-302, 1998 Oct
4. Cunha RP, Moreira JB. *Ocular findings in Down's syndrome.* Am J Ophthalmol **122**(2): 236-44, 1996 Aug
5. Sven L et al. *A New Therapy Concept with a Liposome Eye Spray for the Treatment of the "Eye Dry",* Klin Monatsbl Augenheilkd **221**: 1-12, 2004
6. Brandl H. *Treatment of the Dry Eye in Case of Lipid Phase Deficiency.*
7. Scalinci SZ, Scorolli L, Morara M, Greco P, Autolitano M, Pieri M, Meduri R. *Spray Oculare con Liposomi nella Sindrome Sicca.* Ottica Fisiopatologica **XIII**: 149-157, 2008
8. Dausch D, Suwan L, Dausch S, Chan KJ, Schwert G, Michelson W. *Comparative Study of Treatment of the Dry Eye Syndrome due to disturbances of the Tear Film Lipid Layer with Lipid-containing Tear Substitutes. Efficacy of Lipid-containing Tear Substitutes.* Klin Monatsbl Augenheilkd **223**: 974-983, 2006
9. Allen BM, Purslow C. *The use of a liposomal phospholipid eye spray in symptomatic contact lens wearers.* BCLA Summer Research Scholarship Report 1-4, 2006
10. Brennan NA, Efron N. *Symptomatology of HEMA contact lens wear.* Optom Vis Sci **66**: 834-838, 1989
11. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. *Functional aspects of the tear film lipid layer.* Exp Eye Res **78**: 347-360, 2004
12. Cedarstaff TH, Tomlinson A. *A comparative study of tear evaporation rates and water content of soft contact lenses.* Am J Optom Physiol Opt **60**: 167-174, 1983
13. Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffsohn JS. *Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film.* 5th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface: Basic Science and Clinical Relevance, Taormina, Sicily, Italy, 5.-8.09.2007, Conference Program and Abstract Book, 59
14. Dausch D, Lee S, Dausch S, Kim JC, Schwert G, Michelson W. *Vergleichende Studie zur Therapie des Trockenen Auges bedingt durch Lipidphasenstörungen mit lipidhaltigen Tränenpräparaten.* Klin Monatsbl Augen

- heikld **223**: 974-983, 2006
15. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K. *A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada*. *Optom Vis Sci* **74**: 624-631, 1997
 16. Efron N, Golding TR, Brennan NA. *The effect of soft lens lubricants on symptoms and lens dehydration*. *CLAO J* **17**: 114-119, 1991
 17. Efron N, Morgan PB. *Hydrogel contact lens dehydrati on and oxygen transmissibility*. *CLAO J* **25**: 148-151, 1999
 18. Fonn D. *Discontinuation of contact lens wear and its effect on the growth of the business*. *Contact Lens Spectrum* **11**(suppl): 4-5, 1996
 19. Golding TR, Efron N, Brennan NA. *Soft lens lubricants and prelens tear film stability*. *Optom Vis Sci* **67**: 461-465, 1990
 20. Guillon JP. *Abnormal Lipid Layer. Observation, Differential Diagnosis, and Classification*. In: Sullivan D et al (Hrsg). *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2*. New York: Plenum Press 309-313, 1998
 21. Guillon JP. *Tear film structure and contact lenses*. In: Holly FJ (ed.). *The preocular tear film in health, disease, and contact lens wear*. Dry Eye Institute. Lubbock, TX 914-939, 1986
 22. Josephson JE, Caffery BE. *Proposed hypothesis for corneal infiltrates, microabrasions, and red eye associated with extended wear*. *Optom Vis Sci* **66**: 192, 1989
 23. Heiligenhaus A, Koch JM, Kruse FE, Schwarz C, Waubke TN. *Diagnostik und Differenzierung von Benetzungstörungen*. *Ophthalmologie* **92**: 6-11, 1995
 24. King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM. *The thickness of the tear film*. *Curr Eye Res*. 2004; **29**: 357-368
 25. Korb DR. *Tear film-contact lens interactions*. In: Sullivan DA (Hrsg). *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes*. New York: Plenum Press 403-410, 1994
 26. Korb DR, Herman JP, Greiner JV, Scaffidi RC, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA, Douglass T. *Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms*. *Eye Contact Lens* **31**: 2-8, 2005
 27. Lemp MA. *Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes*. *CLAO J* **21**: 221-232, 1995
 28. Little SA, Bruce AS. *Postlens tear film morphology, lens movement and symptoms in hydrogel lens wearers*. *Ophthalmic Physiol Opt* **14**: 65-69, 1994
 29. Little SA, Bruce AS. *Osmotic determinants of post lens tear film morphology and hydrogel lens movement*. *Ophthalmic Physiol Opt* **15**: 117-124, 1995
 30. Sullivan D et al (Hrsg). *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3*. Kluwer Academic / Plenum Press 935-938, 2002
 31. Patrizi A, Neri I, Marzaduri S, Varotti E, Passarini B. *Syringoma: a review of twenty-nine cases*. *Acta Derm Venereol (Stockh)* **78**: 460-462, 1998
 32. Schepis C, Siragusa M, Palazzo R, Ragusa RM, Massi G, Fabrizi G. *Palpebral Syringomas and Down's Syndrome*. *Dermatology* **189**: 248-250, 1994
 33. Schepis C, Torre V, Siragusa M, Albiero F, Ciccirello R, Gagliardi ME, Cavallari V. *Eruptive syringomas with calcium deposits in young woman with Down's syndrome*. *Dermatology* **203**: 345-347, 2001
 34. Ong GCW, Lim KS, Chian LYT. *Eruptive syringoma in patient with trisomy 21*. *Singapore Med* **210**; **51**(2): e 46.