

OCCIO SECCO E BLEFARITE: STUDIO EPIDEMIOLOGICO E GESTIONE CLINICA

Marta SACCHETTI, Antonio DI ZAZZO, Stefano BONINI

Oftalmologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

ABSTRACT

Basic procedures: epidemiological and observational study to assess the presence of blepharitis in patients with dry eye in 56 centers in Italy. The presence of eyelid and conjunctival hyperemia, edema of the eyelid, corneal damage and lacrimation were evaluated at baseline and after 1 and 3 months of treatment with lid hygiene, lid hygiene associated with artificial tears or associated with phospholipids in spray or phospholipids in spray only.

Results: 80% of 1154 patients with dry eye included in this epidemiological study showed signs and symptoms of blepharitis, with similar distribution in the Italian territory.

Of these, 1077 were treated with periocular hygiene (N = 177), eyelid hygiene and artificial tears (N = 366), eyelid hygiene and phospholipids in spray (N = 275) or only phospholipids in spray (N = 259). After three months of treatment,

the patients treated with eyelid hygiene showed improvement or disappearance of blepharitis in 50% of cases, patients treated with eyelid hygiene associated with artificial tears in 76%, phospholipids alone or in combination with eyelid hygiene in 88% and 90% of cases, respectively.

Conclusions: This study demonstrates that the majority of patients with dry eye showed also signs and symptoms of blepharitis, which requires a correct diagnosis and treatment for proper patient management. The phospholipids in spray associated or not with eyelid hygiene constitute a valid and effective therapeutic alternative in the treatment of patients with blepharitis and evaporative dry eye.

Ottica fisiopat 2012; XVII: 237-247

237

INTRODUZIONE

L'occhio secco è la malattia cronica della superficie oculare più frequente al mondo, definita come una malattia multifattoriale delle lacrime e della superficie oculare che provoca sintomi di discomfort oculare, instabilità del film lacrimale e disturbi visivi. Essa è accompagnata da infiammazione cronica, con un potenziale grave danno alla superficie oculare¹. L'occhio secco viene distinto sulla base della patogenesi in occhio secco da riduzione della componente acquosa o in occhio secco da aumentata evaporazione in cui l'aumentato tasso di evaporazione è legato ad una instabilità della componente lipidica del film lacrimale. Lo strato lipidico superficiale che ricopre la superficie esterna del film lacrimale è prodotto dalle ghiandole del Meibomio a livello

del margine palpebrale e garantisce distribuzione omogenea e stabilità alla fase acquosa^{2,3}. Di conseguenza, patologie infiammatorie del bordo palpebrale, quali le blefariti, possono frequentemente associarsi a sintomi di secchezza oculare legati ad instabilità del film lacrimale.

Le blefariti possono essere classificate in diverse forme cliniche. La blefarite iperemica colpisce la base delle ciglia, il bordo palpebrale è iperemico ed edematoso, con vasi congesti e teleangectasie. La presenza di desquamazione, croste e collaretti alla base delle ciglia caratterizzano la blefarite squamosa. Tale condizione a lungo andare può causare perdita delle ciglia e coinvolgimento corneale con cheratite puntata, neovascolarizzazione e/o infiltrati marginali. Nelle forme più severe possono formarsi delle lesioni

AUTORE CORRISPONDENTE

Prof. Stefano Bonini
Direttore Area di Oftalmologia
Università Campus Bio-Medico di Roma
Via Alvaro del Portillo, 200
00128 Roma, Italia
tel: 06225412185
fax: 0622541456
mail: s.bonini@uni-campus.it

PAROLE CHIAVE:

blefariti, sostituti lacrimali, fosfolipidi, epidemiologia.

KEY WORDS:

Blepharitis, lacrimal substitute, phospholipids, epidemiology

ulcerative del margine palpebrale che caratterizzano la blefarite ulcerativa. La blefarite seborroica o malattia delle ghiandole del Meibomio (MGD) si caratterizza per la presenza di iperemia e congestione del bordo palpebrale, secrezione schiumosa e ispessimento del margine palpebrale. L'espressione delle ghiandole del Meibomio produce una secrezione densa e giallastra. La MGD spesso si associa a dermatite rosacea o seborroica^{4,5}. Vi è una considerevole sovrapposizione dei sintomi in tutti i tipi di blefarite, infatti i pazienti con blefarite riferiscono gonfiore, arrossamento palpebrale, secrezione soprattutto al mattino, bruciore, lacrimazione, sensazione di corpo estraneo e secchezza oculare. La sovrapposizione delle caratteristiche cliniche delle varie forme di blefarite cronica e l'associazione variabile di tutte le forme con la disfunzione lacrimale sottolineano la complessità del rapporto tra blefarite e disfunzione lacrimale, nonché la necessità di approcci terapeutici personalizzati per pazienti con disturbi di secchezza oculare⁴. Gli obiettivi del trattamento delle blefariti sono di migliorare i sintomi del paziente ed evitare le complicanze della blefarite. Attualmente, la blefarite viene trattata con l'uso di sostituti lacrimali, l'esecuzione del massaggio del palpebrale associati all'eventuale utilizzo di antibiotici topici o sistemici (doxiciclina) e/o antiinfiammatori topici per brevi periodi^{6,7}.

La natura cronica della blefarite, l'eziologia incerta, e la frequente coesistenza di malattie della superficie oculare rendono la blefarite una condizione difficile da gestire. L'utilizzo

dei soli sostituti lacrimali, infatti, agisce come lubrificante, ma non consente di ripristinare la stabilità del film lacrimale fornita dallo strato lipidico. L'igiene palpebrale attraverso un'azione meccanica di spremitura delle ghiandole e di pulizia del bordo palpebrale consente di migliorare la secrezione delle ghiandole del Meibomio e, a lungo andare, consente anche un miglioramento della sintomatologia. Recentemente sono state introdotte nuove molecole lipidiche in grado di ripristinare la fase lipidica e la stabilità del film lacrimale, che hanno ampliato le possibilità terapeutiche in questa patologia cronica, che resta comunque ancora una condizione di difficile gestione da parte dell'oculista.

La frequenza della presenza di blefarite nei pazienti che lamentano sintomi da secchezza oculare e il tipo di gestione e i risultati dei diversi tipi di trattamento per la blefarite sono l'oggetto di questo studio. Infatti, l'obiettivo di questo studio è di valutare l'epidemiologia dell'associazione tra occhio secco e blefarite nei pazienti che afferiscono agli ambulatori oculistici nel territorio italiano. Inoltre, questo studio si propone di valutare l'efficacia dei differenti trattamenti più comunemente utilizzati nei pazienti con blefarite in termini di sintomi e segni dell'occhio secco.

METODI

Questo studio osservazionale, multicentrico è stato svolto in 56 centri italiani dotati di ambulatori oculistici di base.

Tabella 1**Distribuzione della popolazione in studio dividendo i centri coinvolti in base all'area geografica**

GRUPPO	CENTRI	PAZIENTI	ETÀ MEDIA	FEMMINE	MASCHI
NORD	22	495	58	296	203
CENTRO	15	243	56	142	101
SUD	19	416	53	241	175

I dati dei pazienti sono stati selezionati sulla base della presenza di sintomi e/o segni da occhio secco (occhio secco evaporativo o da riduzione della componente acquosa), ed almeno tre mesi di follow-up. I pazienti affetti da altre patologie oculari in trattamento sono stati esclusi.

I dati dei pazienti selezionati sono stati valutati per la presenza di blefarite, segni e sintomi. In particolare, la blefarite è stata classificata come: 1) iperemica, 2) seborroica, 3) squamosa o 4) ulcerativa. Inoltre sono stati valutati la presenza di iperemia palpebrale e congiuntivale, l'edema del bordo palpebrale, la sofferenza corneale e la lacrimazione.

I pazienti sono stati divisi in 4 gruppi sulla base del tipo di trattamento effettuato:

1. Igiene perioculare e della rima palpebrale
2. Igiene perioculare e della rima palpebrale associato ad uso di sostituti lacrimali (lacrime artificiali)
3. Igiene perioculare e della rima palpebrale associato ad uso di fosfolipidi in spray nella zona perioculare
4. Fosfolipidi in spray nella zona perioculare

Ciascun trattamento è stato effettuato secondo la posologia prevista dal tipo di trattamento, per almeno tre mesi.

I dati dei pazienti dopo un mese (T1) e dopo tre mesi (T2) di trattamento sono stati raccolti e ciascun sintomo e segno (blefarite, iperemia palpebrale e congiuntivale, edema del bordo

palpebrale, cheratite puntata superficiale e lacrimazione) è stato valutato come segue:

- Scomparso
- Migliorato
- Invariato
- Peggiorato

Inoltre è stato raccolto anche il dato riguardante il parere del medico riguardo l'efficacia del trattamento valutata come: nulla, scarsa, discreta, buona.

I dati raccolti sono stati analizzati per valutare la prevalenza della blefarite nei pazienti con sintomi di occhio secco e la distribuzione geografica della presenza di blefarite. Inoltre la percentuale di pazienti che ha mostrato miglioramento e/o scomparsa dei sintomi e segni valutati è stata calcolata per ciascun tipo di trattamento.

RISULTATI

Nello studio sono stati valutati 1154 pazienti affetti da occhio secco, seguiti presso 56 centri oculistici italiani. I pazienti presentavano un'età media di 56 anni ed erano al 59% donne e al 41 % uomini (Tab. 1).

Le diagnosi effettuate rilevano che nell'80% dei casi, l'occhio secco si accompagna alla presenza di blefarite. Tra i casi di blefarite rilevati quasi la metà (43%) presentava una forma iperemica. Nel 30% dei casi si trattava di blefarite seborroica, nel 24% di blefarite squamosa e solo nel 3% dei casi la blefarite si presenta in

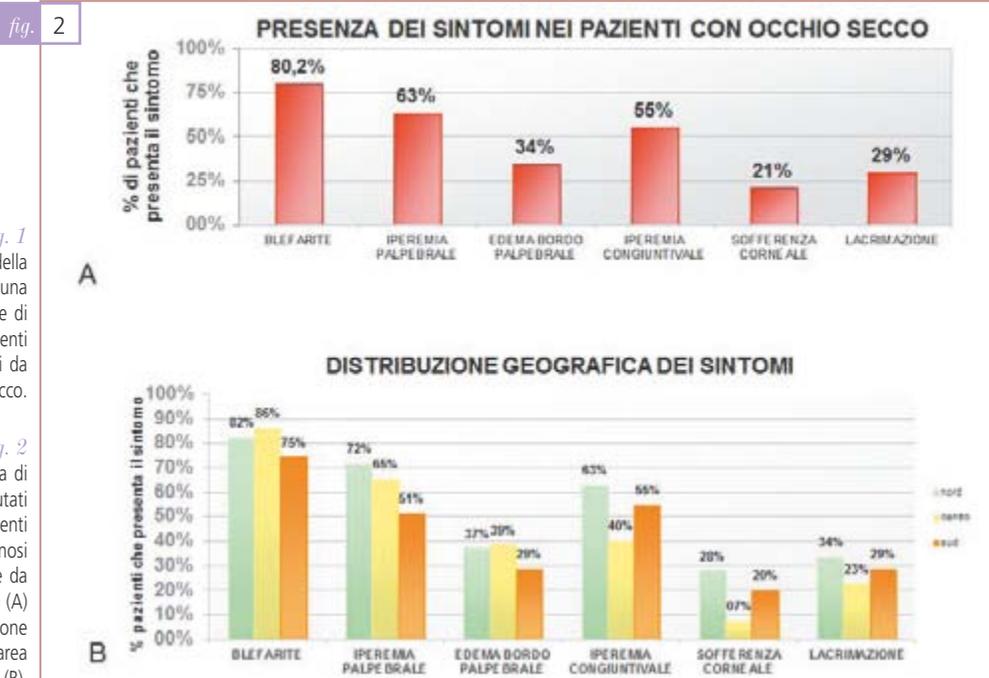
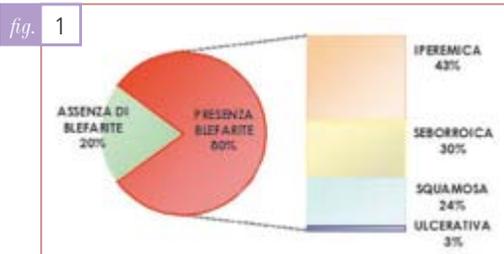


fig. 1
Prevalenza della blefarite su una popolazione di 1.154 pazienti affetti da occhio secco.

fig. 2
Presenza di sintomi valutati nei pazienti con diagnosi di sindrome da occhio secco (A) e distribuzione per area geografica (B).

Tabella 2

Distribuzione del tipo di blefarite sulla base dell'area geografica

	ITALIA	NORD	CENTRO	SUD
PRESENZA BLEFARITE	80%	82%	86%	74,5%
IPEREMICA	43%	47%	46,5%	36%
SEBORROICA	30%	25,6%	27%	33,5%
SQUAMOSA	24%	22,6%	25%	25,4%
ULCERATIVA	3%	3,7%	1,4%	2%

forma ulcerativa (Fig. 1). La tabella 2 descrive la distribuzione geografica della frequenza e il tipo di blefarite. La distribuzione della blefarite appare simile nelle diverse zone del territorio italiano, con una maggior frequenza di casi con blefarite iperemica (dal 36% al 47%), seguiti da forme di blefarite seborroica (dal 25% al 33%), squamosa (dal 22% al

25%) e, solo in circa il 2-3% dei casi di blefarite ulcerativa. Considerando i segni e sintomi, oltre la metà dei pazienti con occhio secco presenta iperemia palpebrale (63%) e congiuntivale (55%), meno frequenti sono la presenza di edema palpebrale (34%), lacrimazione (30%) e danno corneale (21%) (Fig. 2A). Tali sintomi presentano una simile distribuzione

fig. 3

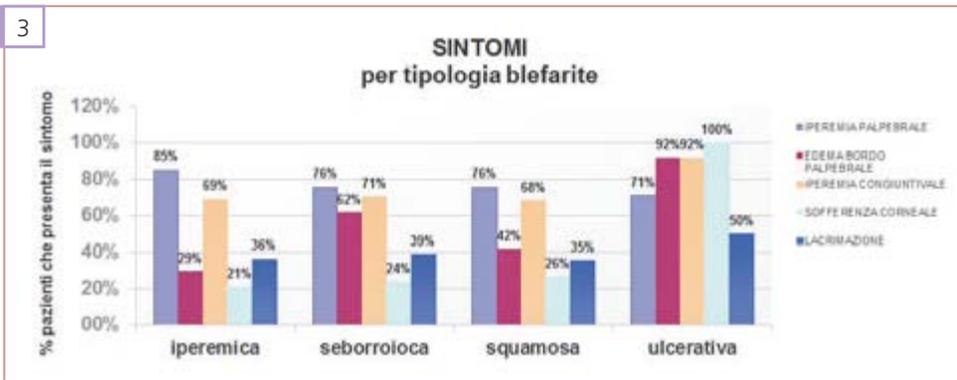


fig. 3
Presenza di sintomi nei pazienti con blefarite inclusi nello studio.

fig. 4

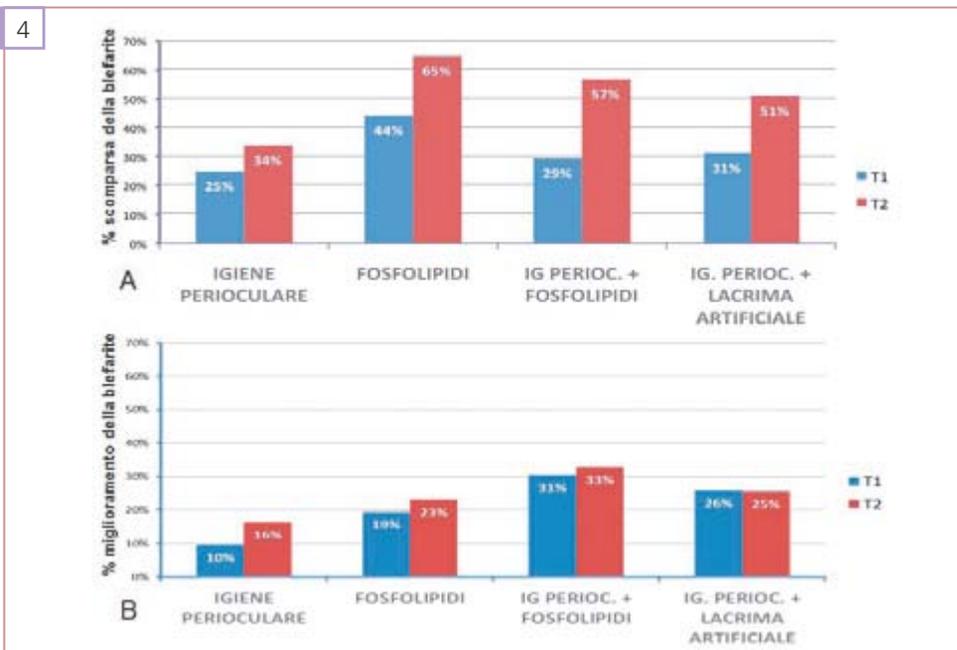


fig. 4
Percentuale di pazienti in cui la blefarite risulta scomparsa (A) e migliorata (B) dopo 3 mesi di trattamento.

geografica (Figura 2B).

La figura 3 mostra la frequenza dei sintomi nei diversi tipi di blefarite, evidenziando come l'iperemia palpebrale e congiuntivale siano presenti in simile percentuale in tutte le forme di blefarite mentre il coinvolgimento corneale sia presente in circa il 20% delle blefariti iperemiche, circa il 25% delle forme seborroiche e squamose, e in tutti i pazienti con blefarite ulcerativa (100%) (Fig. 3). Dei 1154 pazienti inclusi nello studio, 1077 sono stati trattati con igiene periorbitale (N=177), igiene palpebrale e lacrime artificiali (N=366), igiene palpebrale e fosfolipidi in spray (N=275) o solo fosfolipidi in spray

nella zona periorbitale (N=259).

Nella figura 4 sono riportate le percentuali di scomparsa (4A) o di miglioramento (4B) dopo uno e tre mesi di trattamento. Il trattamento con la sola igiene palpebrale ha consentito di osservare un miglioramento o una scomparsa della blefarite nel 50% dei casi, l'igiene palpebrale associata alle lacrime artificiali nel 76%, mentre il trattamento con fosfolipidi da soli o in associazione all'igiene palpebrale nel 88% e nel 90% dei casi, rispettivamente. In particolare, dopo tre mesi di trattamento, la blefarite risultava scomparsa nel 65% dei pazienti in terapia con fosfolipidi in spray e nel 57% dei pazienti in

fig. 5

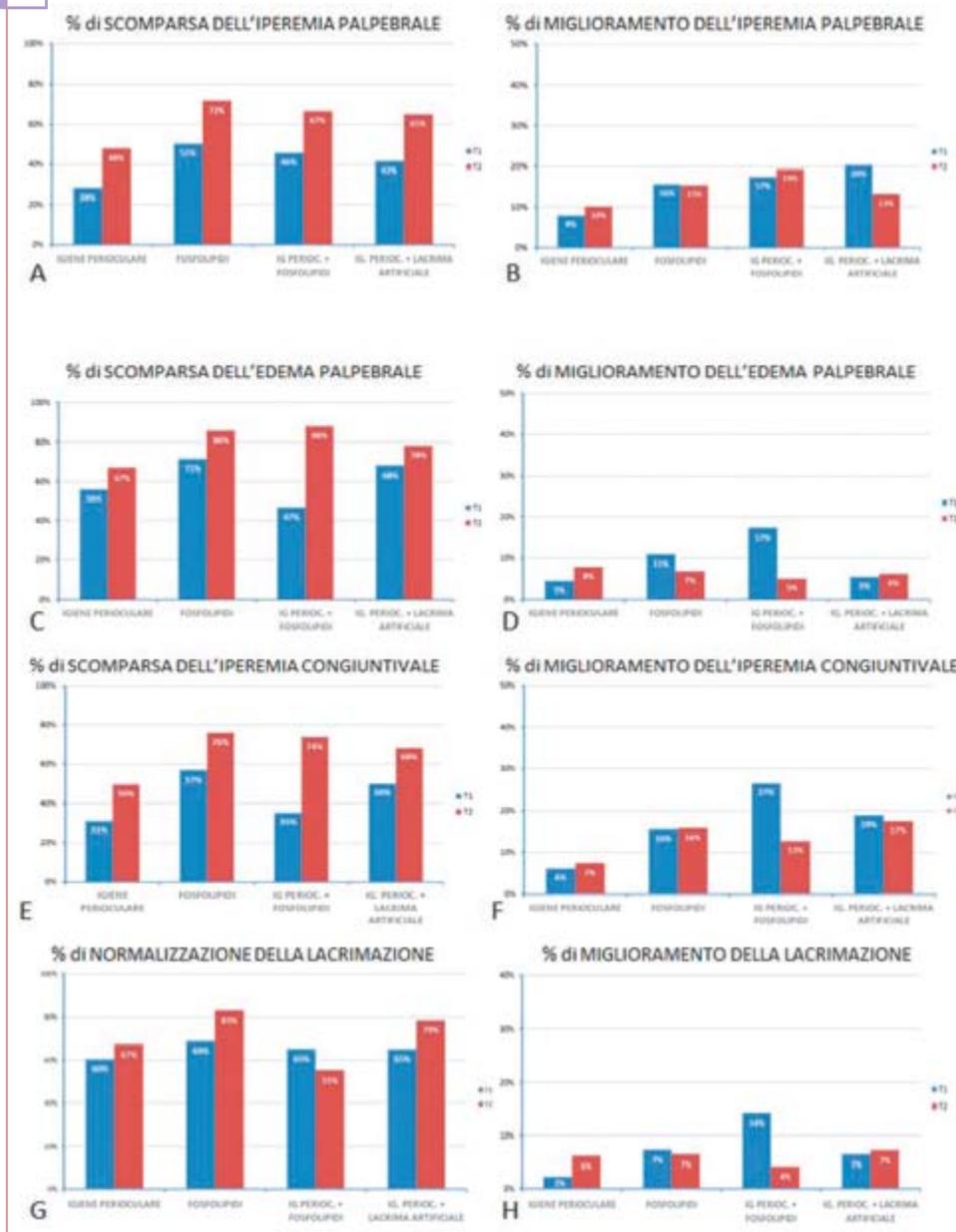


fig. 5

Percentuale di pazienti in cui risultano scomparsi e migliorati l'iperemia palpebrale (A, B), l'edema palpebrale (C, D) e l'iperemia congiuntivale (E, F) e in cui la lacrimazione si è normalizzata (G) o migliorata (H) dopo 3 mesi di trattamento.

terapia con l'associazione di fosfolipidi e igiene palpebrale. Il solo trattamento con igiene palpebrale è risultato in una scomparsa della blefarite solo nel 34% dei casi e l'associazione dell'igiene palpebrale con l'uso di lacrime artificiali nel 51% dei casi (Fig. 4A). Il miglioramento della blefarite è stato osservato nel 16% dei pazienti in terapia con igiene palpebrale, nel 25% in terapia con igiene palpebrale associato a lacrime artificiali, nel 33%

associato a fosfolipidi in spray e nel 23% di pazienti in terapia con soli fosfolipidi. Questo dato è supportato da una maggiore percentuale di scomparsa o miglioramento dei segni e sintomi valutati (Fig. 5). Infatti, il trattamento con fosfolipidi ha consentito un miglioramento o una scomparsa dell'iperemia e dell'edema palpebrale nell'87% e nel 93% dei casi e dell'iperemia congiuntivale nel 92% dei pazienti trattati. I

fig. 6

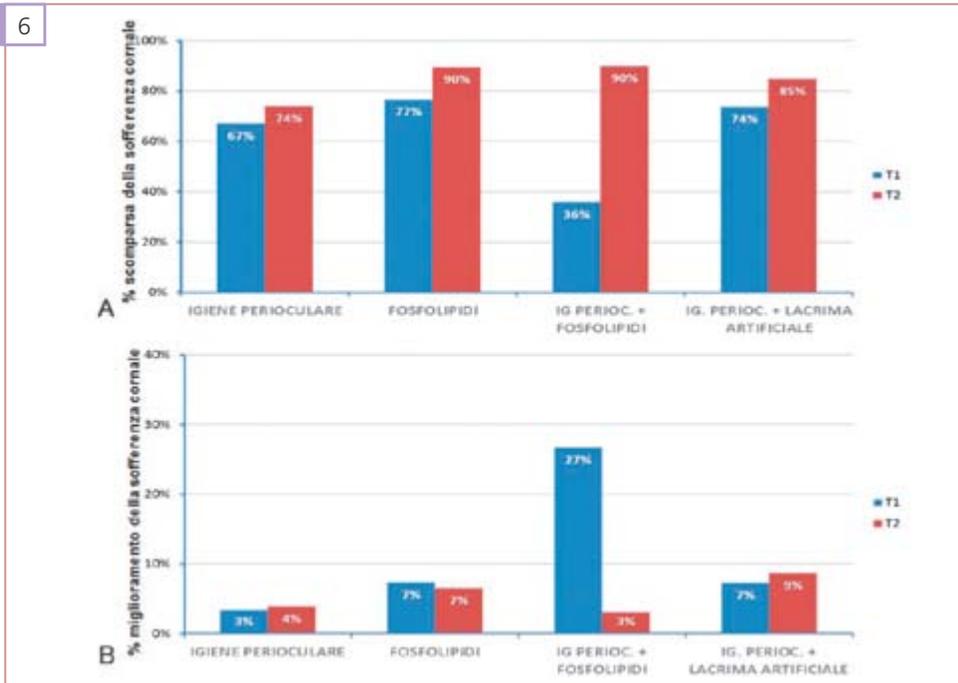


fig. 6
Percentuale di pazienti in cui la cheratite puntata superficiale risulta scomparsa (A) e migliorata (B) dopo 3 mesi di trattamento.

Tabella 3

Giudizio globale del medico riguardo l'efficacia di ciascun trattamento

Efficacia sui sintomi	Igiene palpebrale	Fosfolipidi in spray	Igiene palpebrale + fosfolipidi in spray	Igiene palpebrale + lacrime artificiali
Buona	29%	69%	69%	54%
Discreta	33%	23%	24%	35%
Scarsa	29%	6%	7%	10%
Nulla	9%	2%	0%	1%

fosfolipidi associati a igiene palpebrale hanno mostrato simili risultati con un miglioramento/scomparsa dell'iperemia palpebrale nell'82%, dell'edema palpebrale nell'87% e dell'iperemia congiuntivale nell'85% dei casi. L'associazione dell'igiene palpebrale con sostituti lacrimali ha consentito un miglioramento/scomparsa dell'iperemia palpebrale nel 78%, dell'edema palpebrale nell'80% e dell'iperemia congiuntivale nel 85%. Il solo trattamento con igiene palpebrale, sebbene efficace, ha mostrato una percentuale di miglioramento/scomparsa dei sintomi leggermente inferiore: iperemia e

edema palpebrale nel 58% e nel 75% dei casi e iperemia congiuntivale nel 57%. La lacrimazione anche ha mostrato una normalizzazione o un miglioramento nel 90% dei pazienti trattati con fosfolipidi in spray, nel 59% se i fosfolipidi erano associati a igiene palpebrale, nel 73% nel gruppo trattato con sola igiene palpebrale e nell'85% dei pazienti trattati con igiene palpebrale associata a lacrime artificiali (Fig. 5).

Nella figura 6 sono riportati i dati sulla percentuale di miglioramento/scomparsa dei segni di sofferenza corneale. Come si può osservare tutti i trattamenti consentono di

raggiungere un notevole successo terapeutico con una scomparsa della sofferenza corneale nel 90% dei pazienti trattati con fosfolipidi in spray con o senza igiene palpebrale, percentuale che raggiunge il 97% e il 93% se consideriamo anche la quota di pazienti migliorati. Una scomparsa del danno corneale è stata inoltre osservata nel 74% dei pazienti trattati con igiene palpebrale e nell'85% con igiene palpebrale associata a lacrime artificiali.

La tabella 3 riporta i giudizi complessivi del medico riguardo il trattamento effettuato. Come si può osservare la terapia con fosfolipidi con o senza igiene palpebrale è stata giudicata efficace in oltre il 90% dei casi.

DISCUSSIONE

La blefarite è ancora oggi una condizione sottostimata e spesso sottovalutata nella gestione del paziente con irritazione oculare cronica. Questo perché ci sono pochi dati disponibili sia sulla prevalenza della blefarite, sia sulla corretta gestione del paziente con blefarite. In questo studio osservazionale, effettuato in 56 centri distribuiti nel territorio italiano, su un ampio campione di 1154 pazienti con occhio secco, la presenza di blefarite è stata dimostrata in oltre l'80% dei casi, con arrossamento ed edema del bordo palpebrale nel 63% e 34%, iperemia congiuntivale nel 55% e coinvolgimento corneale nel 21%. Numerosi studi hanno dimostrato che l'evaporazione del film lacrimale è notevolmente aumentata nei pazienti con sindrome dell'occhio secco e

che la disfunzione delle ghiandole di Meibomio - e il disturbo conseguente dello strato lipidico del film lacrimale - debba essere considerato come la causa più significativa dell'occhio secco⁸⁻¹¹. In uno studio effettuato in Germania, sono state rilevate alterazioni dello strato lipidico lacrimale nel 78% dei pazienti con occhio secco evidenziando come la componente evaporativa sia prevalente nei pazienti con occhio secco¹². I nostri dati confermano l'alta prevalenza della blefarite nei pazienti con occhio secco con conseguente alterazione della componente lipidica del film lacrimale che porta ad aumentata evaporazione ed aggravamento della condizione di secchezza. La prevalenza di blefarite e delle diverse forme cliniche di blefarite è risultata simile nel territorio italiano dall'86% nel Centro Italia, l'82% al Nord e il 75% al Sud.

L'alta frequenza delle blefariti nei pazienti con occhio secco e l'importanza di questa condizione nella patogenesi della disfunzione lacrimale rendono fondamentale il riconoscimento di questa patologia e il corretto approccio terapeutico. La maggior parte (34%) dei pazienti inclusi in questo studio è stato trattato con l'associazione di lacrime artificiali e igiene palpebrale con buoni risultati clinici quali miglioramento o scomparsa della blefarite nel 76% dei casi. Risultati meno soddisfacenti sono stati ottenuti con il solo massaggio palpebrale, ottenendo un miglioramento/ scomparsa della blefarite nel 50% dei casi. L'associazione quindi, all'igiene palpebrale dell'uso di sostituti lacrimali consente un miglioramento dei risultati

clinici. Ancora migliori risultati sono stati osservati associando all'igiene palpebrale la somministrazione di fosfolipidi in spray nella zona perioculare, con una percentuale di miglioramento/ scomparsa del 90%, e dell'88% nei pazienti trattati con soli fosfolipidi in spray. Tali risultati dimostrano una superiorità dello spray a base di fosfolipidi rispetto ai sostituti lacrimali in collirio nel trattamento dei pazienti con blefarite. Infatti, se da un lato la lacrima artificiale consente di migliorare la lubrificazione della superficie oculare, dall'altro non è in grado di ripristinarne la stabilità. La struttura altamente complessa del film lacrimale, composto non solo dalla componente acquosa ma anche da quella mucinica e lipidica, rende facilmente comprensibile che la terapia convenzionale con lacrime artificiali non può consentire un successo terapeutico in una gran parte dei casi di occhio secco¹³. Infatti, l'alta frequenza di aumentata evaporazione del film lacrimale nei pazienti con occhio secco richiede un trattamento che agisca anche sulla componente lipidica del film lacrimale aumentando la stabilità del film lacrimale e proteggendolo dall'aumentata evaporazione. L'attuale modello fisico-chimico della fase lipidica distingue uno strato esterno, non polare e un sottile strato polare interno a contatto con la fase acquosa¹⁴. Lo strato non polare protegge la fase acquosa dall'eccessiva evaporazione e lo strato polare consente ai composti non polari di espandersi sullo strato acquoso, formando un' interfaccia tra i lipidi non polari e la fase acquosa ed è responsabile per la funzionale

stabilità della fase lipidica. Il 70% dei lipidi polari del film lacrimale sono fosfolipidi^{15,16}. I fosfolipidi sono molecole anfifiliche che hanno la proprietà di abbassare la tensione superficiale all'interfaccia (che hanno cioè una componente idrofila e una lipofila)¹⁴. L'aumentata evaporazione nell'occhio secco si ritiene sia dovuta ad anomalia dei lipidi polari, che causano perdita della stabilità del film lacrimale ed aumentata evaporazione¹⁷. Sulla base di queste evidenze sono stati recentemente introdotti prodotti per uso oculare a base di lipidi anfifilici (soprattutto fosfolipidi)^{9,18,19}. La natura lipidica-solido dei fosfolipidi però rende impossibile il loro trasferimento in forma liquida (come nel caso dei colliri) senza l'aggiunta di sostanze detergenti che sono tossiche per la superficie oculare. Tale inconveniente è stato superato dal trasferimento dei fosfolipidi in forma liposomiale. I liposomi sono vescicole fosfolipidiche formate da una doppia struttura lamellare stabili in solventi acquosi. Gli spray lipidici liposomiali vengono spruzzati sulla palpebra chiusa e i lipidi, dal bordo palpebrale raggiungono il film lacrimale, stabilizzando e ricostituendo l'integrità del film lacrimale apportando fosfolipidi ed acqua. Questo spiega perchè tutti i sintomi e segni della blefarite valutati in questo studio, quali la lacrimazione, l'iperemia e l'edema palpebrale e l'iperemia congiuntivale hanno mostrato alte percentuali di miglioramento con il trattamento a base di fosfolipidi, che ha mostrato anche una maggiore efficacia nel miglioramento e nella guarigione del danno corneale²⁰.

Questo studio dimostra quindi che la blefarite è una condizione associata all'occhio secco in oltre l'80% dei casi, che richiede un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico per una corretta gestione del paziente. I fosfolipidi in spray associati o meno all'igiene palpebrale costituiscono una valida ed efficace alternativa terapeutica nel trattamento dei pazienti con blefarite ed occhio secco evaporativo.

RIASSUNTO

Obiettivi: questo studio epidemiologico e osservazionale si propone di valutare la frequenza della presenza di blefarite in pazienti con secchezza oculare e di valutare l'efficacia dei trattamenti più comunemente utilizzati nella gestione del paziente con blefarite.

Procedure di base: studio epidemiologico per valutare la presenza di blefarite iperemica, seborroica, squamosa o ulcerativa in pazienti con occhio secco che afferivano a 56 centri oculistici in Italia. La presenza di iperemia palpebrale e congiuntivale, l'edema del bordo palpebrale, la sofferenza corneale e la lacrimazione sono stati valutati al basale e dopo 1 e 3 mesi di trattamento con igiene palpebrale, igiene palpebrale associato a lacrime artificiali o a fosfolipidi in spray o solo con l'uso di fosfolipidi in spray.

Risultati: l'80% dei 1154 pazienti affetti da occhio secco inclusi nello studio epidemiologico presentava segni e sintomi di blefarite, con simile distribuzione nel territorio italiano. Di questi, 1077 sono stati trattati con igiene perioculare (N=177), igiene palpebrale e lacrime artificiali (N=366),

igiene palpebrale e fosfolipidi in spray (N=275) o solo fosfolipidi in spray nella zona perioculare (N=259). Dopo tre mesi di trattamento, i pazienti trattati con igiene palpebrale hanno mostrato un miglioramento o scomparsa della blefarite nel 50% dei casi, l'igiene palpebrale associato a lacrime artificiali nel 76%, i fosfolipidi da soli o in associazione all'igiene palpebrale nel 88% e nel 90% dei casi, rispettivamente.

Conclusioni: Questo studio dimostra che la maggioranza dei pazienti con occhio secco presenta segni e sintomi di blefarite, che richiedono un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico per una corretta gestione del paziente. I fosfolipidi in spray associati o meno all'igiene palpebrale costituiscono una valida ed efficace alternativa terapeutica nel trattamento dei pazienti con blefarite ed occhio secco evaporativo.

BIBLIOGRAFIA

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* **5**(2):75-92, 2007 Apr
2. McCulley JP, Shine WE. The lipid layer: the outer surface of the ocular surface tear film. *Biosci Rep* **21**(4):407-418, 2001 Aug
3. Bron AJ, Tiffany JM. The meibomian glands and tear film lipids. In: Sullivan D et al (Hrsg). *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2*. New York: Plenum Press 281-295, 1998
4. Gilbard JP. Dry eye, blepharitis and chronic eye irritation: divide and conquer. *J Ophthalmic Nurs Technol* **18**(3):109-115, 1999 May-Jun
5. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, Foulks GN. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**(4):1930-1937, 2011 Mar
6. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto

- E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols KK. *The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction*. Invest Ophthalmol Vis Sci **52**(4):2050-2064, 2011 Mar
7. Paranjpe DR, Foulks GN. *Therapy for meibomian gland disease*. Ophthalmol Clin North Am **16**(1):37-42, 2003 Mar
 8. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. *Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction*. Arch Ophthalmol **113**:1266-1270, 1995
 9. Goto E, Endo K, Suzuki A et al. *Tear Evaporation Dynamics in Normal Subjects and Subjects with Obstructive Meibomian Gland Dysfunction*. Invest Ophthalmol Vis Sci **44**:533-539, 2003
 10. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. *Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca*. Arch Ophthalmol **101**:557-558, 1983
 11. Mathers WD. *Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye*. Ophthalmology **100**(3):347-351, 1993
 12. Heiligenhaus A, Koch JM, Kruse FE, Schwarz C, Waubke TN. [Diagnosis and differentiation of dry eye disorders]. Ophthalmologie **92**(1):6-11, 1995
 13. Rolando M, Zierhut M. *The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease*. Surv Ophthalmol **45** Suppl **2**:S203-210, 2001
 14. Lozato PA, Pisella PJ, Baudouin C. *The lipid layer of the lacrimal tear film: physiology and pathology*. J Fr Ophthalmol **24**(6):643-658, 2001
 15. Shine WE, McCulley JP. *Polar lipids in human meibomian gland secretions*. Curr Eye Res **26**:89-94, 2003
 16. McCulley JP, Shine W. *A compositional based model for the tear film lipid layer*. Trans Am Ophthalmol Soc **95**:79-88, 1997
 17. Shine WE, McCulley JP. *Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality*. Arch Ophthalmol **116**:849-852, 1998
 18. Miano F, Mazzone M, Giannetto A et al. *Interface properties of simplified tear-like fluids in relation to lipid and aqueous layers composition*. Adv Exp Med Biol **506**(Pt A):405-417, 2002
 19. Peters K, Millar TJ. *The role of different phospholipids on tear break-up time using a model eye*. Curr Eye Res **25**, 2002;
 20. Vassallo P, Pansini M, Coronella A et al. *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*. Ottica fisiopat **XVII**:37-44, 2012

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori ringraziano i seguenti colleghi di vari centri oftalmologici sul territorio Nazionale per la indispensabile collaborazione nell'indagine epidemiologica e gli effetti della soluzione liposomiale spray:

Prof. Claudio Azzolini, Prof. Alfonso Giovannini, Prof. Cesare Mariotti, Carlo G. Albioni, Paola Alitta, Alberto Aondio, Alessandro Bagnis, Carlo Benedetti, Nicola Binetti, Maria Borelli, Luca Borgioli, Marina Bosi, Loredana Bruno, Annarita Caldarola, Maria Rosaria Calvauna, Pietro Carlomagno, Massimiliano Casoli, Luca Cesari, Francesco Cicinelli, Giuseppe Coppola, Alessandra Criscuoli, Francesco Demasi, Giuseppe Di Raimondo, Massimo Dimattia, Antonio Dolci, Donatella Romanelli, Fabrizio Luigi, Tindara Filiti, Francesco Flumini, Elena Frates, Abramo Frega, Silvia Gamarasca, Domenico Lorenzo Gaudio Wiclef, Fabio Giacomelli, Roberta Giannini, Federico Giusquiani, Barbara Iaccheri, Pasquale Lavorato, Antonella Leone, Salvatore Lo Grasso, Gerardo Lopomo, Francesco Luciani, Marco Manenti, Vito Felice Montaruli, Francesca Montemurro, Lorenzo Motta, Marco Pantanetti, Sara Pezzotta, Laura Sacchi, Simone Salvolini, Giovan Battista Sbordone, Dario Sisto, Francesco Sisto, Paolo Sivelli, Edoardo Stagni, Federica Stazi, Benedetta Valazzi, Giorgio Vellani, Edoardo Villani, Antonio Vischi.