

LA SINDROME DELL'OCCHIO SECCO NEI PAZIENTI CON MORBO DI BASEDOW SENZA SEGNI CLINICI EVIDENTI DI OFTALMOPATIA

Alessandro ABBOUDA, Lucia RESTIVO, Francesca Romana PESCI, Maria Pia PIRRAGLIA, Alice BRUSCOLINI

Dipartimento Organi di Senso - Sezione di Oftalmologia, Sapienza Università di Roma
UOC Oftalmologia C - Servizio di Immunovirologia Oculare. Direttore: Prof.ssa P. Pivetti Pezzi

ABSTRACT

Purpose: Aim of the study was to describe the qualitative and quantitative features of ocular surface in Graves' patients without signs and symptoms of Thyroid Associated Ophthalmopathy.

Methods: Twenty-five Graves' patients, without Thyroid Associated Ophthalmopathy according to NOSPECS system (N, No signs or symptoms; O, only signs, no symptoms; S, soft tissue involvement; P, proptosis; E, extraocular muscle involvement; C, corneal involvement; S, sight loss), were subjected to ophthalmological examination, Schirmer test I - II, Break-up Time, corneal staining with fluorescein and Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire. Thirty healthy patients were selected as control group.

Results: The results of Schirmer I and II showed significant ($p < 0.01$) difference between

Graves' and control group. Break-up Time recorded in Graves' patients was significantly lower than control subjects one ($p < 0.01$). No significant difference was found between the two groups regarding fluorescein staining. Ocular surface disease index questionnaire demonstrated mild -moderate dry eye in Graves' patients.

This study showed the presence of a dry eye syndrome in early Graves' disease patients, suggesting the importance of new ophthalmological investigations to understand the dry eye syndrome related to early stage thyroiditis.

Ottica fisiopat 2011; XVI: 235-241

235

INTRODUZIONE

L'oftalmopatia tiroide-associata (TAO) è la principale manifestazione non tiroidea in corso di Morbo di Basedow (MB), patologia in cui spesso è necessaria sia una valutazione dello stato tiroideo che oculare¹. L'oftalmopatia può seguire o anticipare la diagnosi di MB¹. L'attività e la severità della TAO sono valutate attraverso il "clinical activity score" (CAS) ed il sistema NOSPECS²⁻⁴. Sintomi di discomfort oculare secondari ad occhio secco, quali sensazione di corpo estraneo, prurito, bruciore, dolore e fotofobia sono

stati osservati anche in pazienti affetti da MB senza segni clinici evidenti di oftalmopatia. Nei pazienti con MB ed oftalmopatia la Sindrome dell'occhio secco (DES) potrebbe essere legata a diversi fattori quali l'aumentata ampiezza palpebrale, la retrazione palpebrale, l'esoftalmo, il lagoftalmo e l'alterazione dell'ammiccamento. Di recente è stato sottolineato come la patologia tiroidea dovrebbe essere sempre presa in considerazione nella diagnosi differenziale nei pazienti affetti da DES⁵. Lo scopo di questo studio è quello di valutare le caratteristiche qualitative e quantitative del film lacrimale, la presenza di

AUTORE CORRISPONDENTE:

Alessandro Abbouda
Sapienza Università di Roma
Viale del Policlinico
00161 Roma
a.abbouda@gmail.com

PAROLE CHIAVE:

Sindrome dell'occhio secco, Morbo di Basedow, Ocular surface disease index (OSDI), Schirmer test, Oftalmopatia distiroidea.

KEY WORDS:

Dry eye syndrome, Graves' disease, Ocular surface disease index, Schirmer test, Thyroid-associated ophthalmopathy.

alterazioni corneali correlate e l'influenza della DES sullo svolgimento delle normali attività quotidiane.

MATERIALI E METODI

Su un gruppo di 77 pazienti con MB sono stati selezionati 25 pazienti che non presentavano segni e sintomi di oftalmopatia distiroidea in accordo con la classificazione NOSPECS^{3,4}.

Tutti i pazienti con MB inclusi nello studio avevano una diagnosi di MB da $3,2 \pm 1,7$ mesi (range 1-7) rispetto alla nostra prima osservazione.

I criteri di esclusione dallo studio per limitare possibili confondimenti statistici nei risultati prevedevano: un'età >55 anni per le donne e >65 anni per gli uomini⁶; la presenza di altre patologie autoimmuni (Diabete mellito, Sindrome di Sjogren ed Artrite Reumatoide)⁷; patologie infettive quali infezioni da HIV e da HCV⁸; l'assunzione di farmaci anticoncezionali, antidepressivi, ormoni, immunosoppressori, antistaminici, diuretici, beta-bloccanti, anticolinergici e clonidina; l'uso di colliri contenenti ciclosporina, steroidi e antinfiammatori non steroidei (FANS), una proptosi >21 mm⁹; la presenza di congiuntiviti, meibomiti e blefariti^{10,11,12}; l'uso di lenti a contatto¹³; eventuali interventi di chirurgia refrattiva o terapia radioablativa tiroidea con I 131.

Sono stati esclusi inoltre tutti i pazienti con MB che presentavano un periodo di malattia superiore ad un anno. Come gruppo di controllo sono stati arruolati 30 pazienti sani, selezionati utilizzando gli stessi criteri di esclusione del gruppo dei pazienti con MB.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti

ad una visita oftalmologica con misurazione dell'acuità visiva, esame alla lampada a fessura e oftalmoscopia. Per valutare la proptosi è stata effettuata l'esoftalmometria utilizzando l'esoftalmometro di Hertel. In seguito sono stati effettuati i test qualitativi e quantitativi del film lacrimale: il test di Schirmer tipo I (valori normali >10 mm/5 min), Schirmer tipo II (valori normali >10 mm/5min) ed il Break Up Time (BUT), considerando come normale un valore medio ≥ 10 sec. La colorazione corneale con fluoresceina è stata quantificata utilizzando lo schema di Oxford¹⁴. La gravità della DES è stata valutata usando lo schema del Dry eye severity score (DESS) proposto dalle linee guida del Dry Eye WorkShop (DEWS)¹⁰. A tutti i pazienti è stato somministrato il questionario Ocular Surface Disease Index (OSDI, Allergan[®]) (Fig. 1) che studia la qualità della vita nei pazienti con occhio secco. In accordo con lo studio di Schiffman¹⁵, i valori dell'OSDI sono stati calcolati secondo la seguente formula: (somma della severità di tutte le risposte date) $\times 100 /$ numero delle risposte date $\times 4$. I risultati sono stati classificati in quattro gruppi: superficie oculare normale (0-12), condizione di lieve occhio secco (13-22), condizione moderata (23-32) e severa (33-100). I dati continui sono stati analizzati con media, mediana e deviazione standard. Per valutare le associazioni è stato utilizzato il test chi quadrato di Pearson o il test esatto di Fisher. Per verificare se le differenze osservate nei due gruppi su alcune variabili fossero dovute al caso o no, è stato

fig. 1

Durante la scorsa settimana ha avvertito:						
	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
1.occhi sensibili alla luce	4	3	2	1	0	
2.sensazione di sabbia						

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

Durante la scorsa settimana ha mai avvertito:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
1. occhi sensibili alla luce						
2. sensazione di sabbia negli occhi						
3. dolore o irritazione negli occhi						
4. visione annebbiata						
5. visione insufficiente						

Durante la scorsa settimana ha avuto problemi nello svolgimento di qualcuna di queste azioni:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
6. lettura						
7. guida notturna						
8. lavorando al computer						
9. guardando la TV						

Durante la scorsa settimana ha avvertito fastidio agli occhi in qualcuna di queste situazioni:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
10. condizioni di vento						
11. frequentando luoghi molto secchi						
12. frequentando luoghi con aria condizionata						

Sistema di punteggio: 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

$$OSDI = \frac{\text{(somma della severità di tutte le risposte date)} \times (100)}{\text{(numero delle risposte date)} \times (4)}$$

Valori di OSDI : 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

utilizzato il test di Mann-Whitney. L'analisi dell'interdipendenza tra variabili è stata eseguita mediante la correlazione di Spearman. Tutte le analisi statistiche sono state considerate statisticamente significative con $p < 0.05$. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il software Statistical Package for Social Science (SPSS) 13.0.

RISULTATI

Nel presente studio abbiamo analizzato 25 pazienti affetti (50 occhi) da MB (23 femmine e 2 maschi) con un'età media di $42 \pm 7,7$ anni e 30 pazienti sani (60 occhi) (25 femmine e 5 maschi) come gruppo di controllo, con un'età media di $39 \pm 14,3$ anni. Tutti i pazienti affetti da MB

fig. 1
Ocular Surface Disease Index (OSDI).

Tabella 1

DESS (Dry eye severity score) dei pazienti affetti da Morbo di Basedow.

Pazienti	Fastidio, gravità e frequenza	Sintomi visivi	Iperemia congiuntivale	Colorazione congiuntivale	Colorazione corneale	Colorazione corneale (gravità/ubicazione)	Segni corneali/lacrimali	Ghiandole palpebrali di Meibomio*	BUT	Schirmer test
1	2	1	1	1	1	1	1	*	2	1
2	3	2	1	2	1	1	1	*	3	4
3	3	2	2	1	1	1	1	*	2	3
4	2	1	1	2	1	1	1	*	4	3
5	2	2	2	1	1	1	1	*	3	4
6	2	2	2	1	1	1	1	*	2	2
7	2	1	2	1	1	1	1	*	3	4
8	2	2	3	1	1	1	1	*	2	2
9	2	3	1	2	1	1	1	*	3	2
10	2	3	3	2	1	1	1	*	2	3
11	2	1	1	2	1	1	1	*	2	1
12	2	3	2	2	1	1	1	*	3	4
13	2	1	2	1	1	1	1	*	3	2
14	3	3	2	2	1	1	1	*	3	4
15	1	2	2	3	2	1	1	*	4	4
16	1	2	2	2	1	1	1	*	3	3
17	2	1	2	2	1	1	1	*	2	1
18	2	3	3	3	2	2	1	*	3	3
19	3	3	3	2	1	1	1	*	3	3
20	1	2	3	1	2	2	2	*	4	3
21	2	1	3	1	1	1	1	*	2	2
22	2	2	2	2	2	2	2	*	3	4
23	2	3	3	3	2	2	2	*	4	3
24	2	1	1	2	2	2	1	*	3	2
25	2	3	2	2	1	1	1	*	2	1

*Questo valore non è stato incluso perché nessun paziente aveva segni di patologia a carico delle ghiandole di Meibomio.

presentavano agli esami ematochimici (TSH, FT3, FT4) e strumentali (ecografia tiroidea) rispettivamente ipertiroidismo e gozzo diffuso non nodulare. In tutti i casi i TSHR-Ab erano positivi. Tutti i pazienti del gruppo di controllo invece mostravano normali valori ormonali tiroidei ed anticorpi tiroidei negativi. Il valore medio di proptosi nei pazienti affetti da MB era di $17,75 \pm 2,86$ mm (range 11-20). Il test di Schirmer tipo I ha mostrato una significativa differenza ($p < 0,01$) fra il gruppo dei pazienti affetti da MB ($9,5 \pm 5,5$ mm/5 min, range 1-20) ed il gruppo di controllo ($19,8 \pm 8,5$ mm/5 min, range 3-45). Il test di Schirmer tipo II ha presentato una differenza significativa ($p < 0,01$) fra il primo gruppo ($7,8 \pm 4,4$ mm/5 min, range 1-16) ed il gruppo di controllo ($12,7 \pm 7,4$ mm/5min, range 1-44). Il BUT nei pazienti con MB ($6,9 \pm 3,3$ sec, range 2-14) è risultato significativamente ($p < 0,01$) ridotto se paragonato al gruppo dei pazienti sani ($11,2 \pm 2,9$ sec, range 5-16).

L'entità delle alterazioni corneali dopo colorazione con fluoresceina utilizzando lo schema di Oxford, non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra il gruppo MB e quello di controllo. In accordo con il DESS¹⁰, 18 (72%) pazienti su 25 avevano un "dryness score" pari a 2 e 7 pazienti (28%) "dryness score" pari a 3. I valori sono descritti in tabella 1. Il punteggio del questionario OSDI nei due gruppi ha mostrato delle differenze statisticamente significative ($p < 0,001$). La media dei punteggi ottenuti nel gruppo con MB è di $18,2 \pm 16,9$ (min 4,2- max 53,7). Questo indica una condizione di occhio secco lieve-moderata; al contrario, nel gruppo di controllo, il punteggio medio è stato di $6,8 \pm 8,6$ (min 0- max 34), cioè di una superficie oculare normale.

DISCUSSIONE

La superficie oculare sana è rivestita dal film lacrimale, la cui stabilità

assicura il comfort oculare ed agisce come una superficie ottica refrattiva. Un film lacrimale stabile è la prima linea di difesa contro le infezioni microbiche, preservando gli epiteli della superficie oculare. L'età avanzata, le malattie infettive o autoimmuni, l'assunzione di farmaci o precedenti interventi chirurgici oculari sono tutte possibili cause di DES^{7,10}. Il MB è stato considerato un fattore di rischio per DES e di recente è stato riportato che le patologie tiroidee devono essere considerate nella diagnosi differenziale di DES⁷. Comunque, ad oggi, non è stata ancora stabilita una correlazione univoca fra DES e MB.

Alcuni autori hanno considerato la DES come epifenomeno dell'oftalmopatia basedowiana, dove l'esposizione corneale legata all'esoftalmo sembra avere un ruolo fondamentale nella patogenesi. Nel 1990, Chang e coll. hanno dimostrato che l'ingrossamento della ghiandola lacrimale è presente nel 21% dei pazienti con oftalmopatia Basedowiana¹⁶.

Gilbard e Farris hanno suggerito come un'aumentata ampiezza palpebrale giustifichi un'accelerata evaporazione lacrimale, che a sua volta aumenta l'osmolarità del film lacrimale e di conseguenza il danno a carico della superficie oculare¹⁷. Inoltre, Khalil e coll. hanno riscontrato attraverso l'utilizzo del test Elisa e della spettrofotometria, variazioni del profilo proteico nel film lacrimale nel 28% dei pazienti con oftalmopatia Basedowiana. Il rapporto IgA/Lisozima nel liquido lacrimale era infatti aumentato nel 33% dei pazienti con MB e nel 3% dei controlli¹⁸. Nel nostro studio in accordo con Eckstein e coll¹⁹, i risultati dello

Schirmer test I e II e del BUT effettuati sui pazienti con MB sono apparsi significativamente alterati rispetto al gruppo di controllo, dimostrando come la superficie oculare in questi pazienti sia alterata. Nello studio precedente¹⁹ venivano reclutati solo pazienti con oftalmopatia clinicamente attiva, nel nostro studio, invece, sono stati inclusi solamente pazienti con MB senza segni clinici evidenti di oftalmopatia. I dati che abbiamo ottenuto dai tests di Schirmer I e II, e dal BUT, il punteggio del questionario OSDI e il DESS suggeriscono come nei pazienti con MB esista una condizione di moderato occhio secco anche in assenza di una evidente oftalmopatia e indicano la necessità di una valutazione della superficie oculare anche nelle fasi precoci della malattia tiroidea. Non abbiamo riscontrato invece un'associazione valida tra il titolo degli ormoni o degli anticorpi tiroidei e le alterazioni dell'OSDI e dei test di valutazione della secrezione lacrimale da noi usati.

Al momento possiamo affermare che nei pazienti affetti da MB, senza segni evidenti di oftalmopatia, esistono già alterazioni della superficie oculare che potrebbero essere correlate ad un coinvolgimento della ghiandola lacrimale, (possibile unità target per TSHR-Ab) non dovuti all'oftalmopatia. Sarebbe auspicabile una collaborazione multidisciplinare per poter valutare questi pazienti in una fase precoce, permettendo attraverso l'uso di sostituti lacimali una buona lubrificazione della superficie oculare, evitando così che con l'avanzare della malattia tiroidea e dell'oftalmopatia si sovrappongano altri fattori quali

l'esoftalmo, la retrazione palpebrale e il lagofalmo, che possono peggiorare sia oggettivamente che soggettivamente il quadro clinico della DES.

RIASSUNTO

Scopo: descrivere le caratteristiche della superficie oculare nei pazienti con Morbo di Basedow senza segni clinici evidenti di oftalmopatia.

Materiali e metodi: venticinque pazienti affetti da Morbo di Basedow, senza oftalmopatia classificati secondo il sistema NOSPECS (N, No signs or symptoms; O, only signs, no symptoms; S, soft tissue involvement; P, proptosis; E, extraocular muscle involvement; C, corneal involvement; S, sight loss), sono stati sottoposti a visita oftalmologica completa, Schirmer test I - II, Break-Up Time e colorazione corneale con fluoresceina. A tutti i pazienti inoltre è stato chiesto di rispondere al questionario Ocular Surface Disease Index. Trenta pazienti sani sono stati selezionati come gruppo di controllo. Risultati: i risultati dello Schirmer test I e II hanno dimostrato una riduzione significativa ($p < 0,01$) tra il gruppo dei pazienti con Morbo di Basedow e quello dei sani. Il Break-Up Time nei pazienti con Morbo di Basedow è apparso significativamente ridotto rispetto a quello del gruppo di controllo ($p < 0,01$), mentre non è stata riscontrata una differenza significativa tra i due gruppi riguardo la colorazione corneale con fluoresceina. Il questionario Ocular Surface Disease Index ha indicato per i pazienti con Morbo di Basedow una condizione di moderato occhio secco. Questo studio evidenzia la presenza di

sindrome dell'occhio secco in pazienti con Morbo di Basedow senza segni di oftalmopatia e suggerisce la necessità di ulteriori ricerche per comprendere le relazioni esistenti tra le due patologie.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* **21**: 168-199, 2000
- 2 Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* **158**: 273-285, 2008
- 3 Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* **83**: 725-727, 1977
- 4 Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN, et al. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* **62**: 145-155, 2005
- 5 Gupta A, Sadeghi PB, Akpek EK. Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms. *Am J Ophthalmol* **147**: 919-923, 2009
- 6 Damato BE, Allan D, Murray SB, et al. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* **68**: 674-680, 1984
- 7 Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* **45** Suppl 2: S203-10, 2001
- 8 Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al. Diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* **112**: 3-10, 1990
- 9 Migliori ME, Gladstone GJ. Determination of the normal range of exophthalmometric values for black and white adults. *Am J Ophthalmol* **98**: 438-42, 1984
- 10 The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* **5**: 75-92, 2007
- 11 Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* **1**: 107-126, 2003
- 12 Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of Meibomian disease to dry eye. *Cornea* **2**:

- 149-64, 2004
- 13 Fonn D, Situ P, Simpson T. *Hydrogel lens dehydration and subjective comfort and dryness ratings in symptomatic and asymptomatic contact lens wearers*. *Optom Vis Sci* **76**: 700-704, 1999
- 14 Bron AJ, Evans VE, Smith JA. *Grading of cornea and conjunctival staining in the context of other dry eye tests*. *Cornea* **22**: 640-650, 2003
- 15 Schiffman R, Christianson D, Jacobsen G, et al. *Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index*. *Arch Ophthalmol* **118**: 615-621, 2000
- 16 Chang TC, Huang KM, Chang TJ, et al. *Correlation of orbital computed tomography and antibodies in patients with hyperthyroid Graves' disease*. *Clin Endocrinol* **32**: 551-558, 1990
- 17 Gilbard JP, Farris RL. *Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease*. *Acta Ophthalmol* **61**: 108-116, 1983
- 18 Khalil HA, De Keizer RJ, Bodelier VM, et al. *Secretory IgA and lysozyme in tears of patients with Graves' ophthalmopathy*. *Doc Ophthalmol* **72**: 29-34, 1989
- 19 Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, et al. *Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies*. *Acta Ophthalmol Scand* **82**: 291-297, 2004



EUROPEAN GLAUCOMA SOCIETY



10th EGS Congress
Copenhagen
June 17-22, 2012

www.eugs.org

Educational Partners of the European Glaucoma Society:

