

# **TRATTAMENTO MEDIANTE SOSTITUTI LACRIMALI DELLA SINDROME DA OCCHIO SECCO MARGINALE**

a cura di

Pietro Gheller Optometrista Contattologo

Dott. Luca Avoni medico chirurgo oculista

## Introduzione

La "Sindrome da Occhio Secco" rappresenta un disturbo molto diffuso ma allo stesso tempo poco conosciuto. In Contattologia tale sindrome è spesso la causa del "drop-out" delle lenti a contatto (LaC) e studi recenti hanno affermato che i portatori di LaC riportano più frequentemente sintomi di discomfort oculare, irritazione, secchezza, sensazione di corpo estraneo e fastidio rispetto ai non portatori. Sembra che per ogni nuovo portatore di LaC ce ne sia uno che smette di usarle e i motivi sono principalmente due: la poca praticità e comodità relativa all'uso delle LaC ed il ridotto comfort. Quest'ultimo viene spesso ricondotto a situazioni di occhio secco; in realtà la problematica, essendo multifattoriale, potrebbe essere riferita a numerosi altri motivi, come ad esempio la visione non soddisfacente. La condizione di occhio secco può essere raggiunta anche dall'utilizzo di soluzioni per LaC non idonee, o magari da cicli di manutenzione errati, se non da ipossia, depositi sotto lente e attriti meccanici lente-occhio.

## Definizioni

Il National Eye Institute nel 1995 propose di definire l'occhio secco come: "lo stato di anomalità del film lacrimale conseguente a deficit di lacrime o a loro eccessiva evaporazione con conseguente danno alla superficie oculare intrapalpebrale ed insorgenza di sintomi di disagio oculare"<sup>1</sup>. Nel 1997, Calabria e coll., riprendono questo concetto definendo "discomfort oculare"<sup>2</sup> i sintomi provocati dalla dislacrimia e successivamente, nel 1998 Lemp, oftalmologo americano della Georgetown University Medical Center (Center for Sight) di Washington, introduce la definizione di "insieme di patologie caratterizzate da un disturbo a carico del film lacrimale e avente come conseguenza la sofferenza della superficie oculare"<sup>3</sup>. Negli anni successivi il concetto di patologia della superficie oculare diviene universalmente riconosciuto e durante la prima "Italian Consensus Conference on Dry Eye" tenutasi nel 2005 si parla di "malattia cronica della superficie oculare ad origine multifattoriale caratterizzata da un'alterazione quali-quantitativa del film lacrimale e da alterazioni tessutali, associata a segni clinici e/o sintomi"<sup>4</sup>. La consacrazione ufficiale di questa definizione arriva nel 2007 durante l'"International Dry Eye Workshop (DEWS)" : "l'occhio secco è una malattia multifattoriale delle lacrime e della superficie oculare che porta a sintomi di discomfort, disturbi visivi, instabilità del film lacrimale con potenziale danno alla superficie oculare. E' accompagnata da un aumento dell'osmolarità del film lacrimale e dall'infiammazione della superficie oculare"<sup>5</sup>. Come si può notare dalle date delle definizioni non sono molti anni che si parla di Sindrome da Occhio Secco, nonostante tale disturbo sia presente sin dai tempi antichi<sup>6</sup>.

2

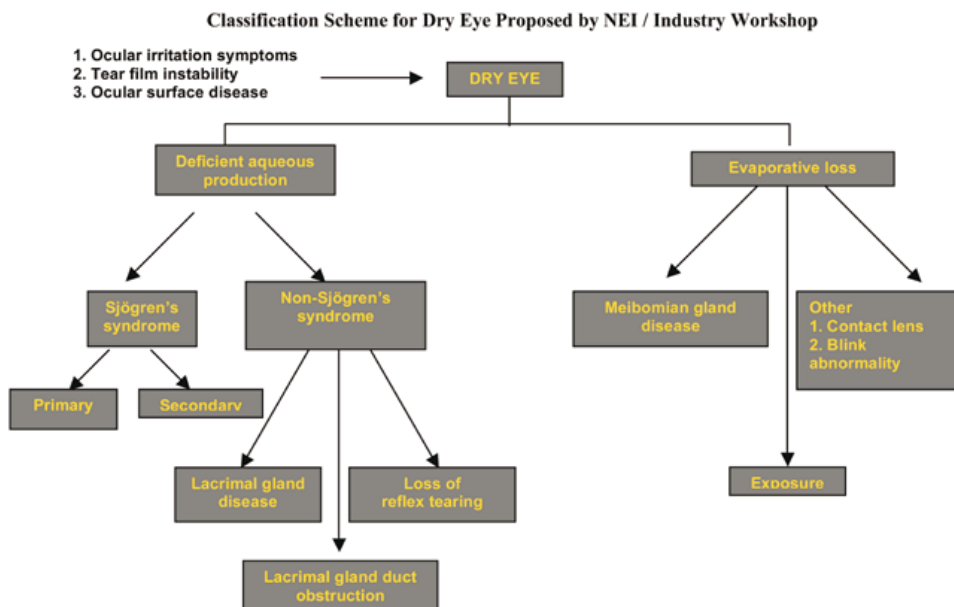


Tabella n. 1

Il grafico mostrato (Tab.1) classifica l'Occhio Secco (definito in seguito, per semplicità, O.S.) secondo il National Eye Institute. La classificazione distingue due cause diverse di sviluppo dell'O.S.:

- da ridotta produzione lacrimale (ipolacrimie)
- da aumentata evaporazione lacrimale (dislacrimie)

L'elaborato si occuperà della parte relativa al trattamento della sindrome da O.S. dovuta da evaporazione lacrimale e che identifica come "marginale" l'O.S. Quindi non siamo in presenza di disfunzioni fisiologiche ma bensì, per motivi da approfondire, ad un'aumentata evaporazione del film. E' coerente ammettere che l'utilizzo di ogni sostituto lacrimale

deve avvenire previa risoluzione della situazione flogistica del tessuto oculare; difatti tale infiammazione comporta modifiche strutturali-funzionali tali da rendere l'uso dei sostituti completamente inefficace.

## **Sostituti lacrimali:**

I sostituti lacrimali sono costituiti, in genere, da acqua, sali, un sistema tampone che corregge le oscillazioni del pH lacrimale, conservanti (presenti solo nelle confezioni multidose) e uno o più componenti che servono come addensanti o mucomimetici. La funzione principale di tali prodotti è di proteggere per lungo tempo l'occhio e le sue strutture e di consentire la creazione di un micro-clima ideale affinché ci sia il tempo necessario per la riparazione. Quindi non devono svolgere solo un compito legato al comfort dell'utilizzatore ma anche al mantenimento di un'integrità di superficie tale da assicurare salute nel tempo. Esula per complessità la classificazione secondo lo studio del gruppo Murube<sup>7,8</sup> e si tratterà invece di classificare i sostituti lacrimali secondo quanto segue<sup>9</sup>:

- 1. Sostituti lacrimali senza componente mucomimetica*
- 2. Sostituti lacrimali a bassa concentrazione di componente mucomimetica*
- 3. Sostituti lacrimali a medio-elevata concentrazione di sostanze mucomimetiche*
- 4. Sostituti lacrimali in gel*
- 5. Sostituti lacrimali correttivi*
- 6. Sostituti lacrimali notturni e lipidici*

### **1.**

Si occupano di diluire e umidificare le strutture oculari. Non contenendo addensanti o sostanze che ne aumentano la viscosità sono di fatto velocemente drenate e questo costringe gli utilizzatori ad instillarli non meno di 8-10 volte al giorno.

### **2.**

La componente mucomimetica è intesa come quella varietà di sostanze con proprietà simili a quelle delle mucine naturali che dovrebbe:

- rendere idrofila la superficie oculare
- abbassare la tensione superficiale del film lacrimale, di modo che possa distribuirsi uniformemente sulla cornea
- consentire la permanenza, per il tempo maggiore possibile, del film lacrimale Tali prodotti a bassa concentrazione non danno disturbi visivi dopo l'installazione né creano tracce o residui secchi sulla rima palpebrale o sulle ciglia, e inoltre rimangono in sito più a lungo determinando una buona funzione stabilizzatrice e lubrificante.

Sono di solito utilizzate in soggetti che soffrono di ipervaporazione del film lacrimale lieve e nei portatori di lac per una perdita di stimolo riflesso alla lacrimazione.

Differenti sono le sostanze mucomimetiche utilizzate, tra queste vi sono:

- Acido ialuronico a conc. < del 0,2%
- Derivati della cellulosa: carbossimetil cellulosa a conc. del 0,5% idrossipropilmetil cellulosa a conc. del 0,3%
- Galattoxilglucano a conc. del 0,2 %
- Alcool polivinilico (PVA) a conc. del 1,4%
- Polivinilpirrolidone (PVP) a conc. del 2,0%

### **Acido Ialuronico:**

L'acido ialuronico appartiene alla famiglia dei mucopolisaccaridi (GAGs) ovvero polimeri naturali formati da lunghe catene non ramificate di monosaccaridi e amminosaccaridi in grado di legare grandi quantità di acqua e di aumentare, così, il volume molecolare.

Le sue origini naturali e i legami che crea nei confronti dell'acqua lo rendono altamente idratante, cicatrizzante, viscoso e non newtoniano.

A proposito di queste due ultime caratteristiche vale la pena di enunciare i concetti di base:

- la viscosità è una proprietà dei fluidi che indica la resistenza allo scorrimento, maggiore è la viscosità e maggiore è la resistenza.
- un fluido si dice non newtoniano se la sua viscosità varia in rapporto allo sforzo di taglio ovvero all'aumentare della velocità (ammiccamento).

Tutte queste caratteristiche rendono l'acido ialuronico estremamente attivo per:

- migliorare la tollerabilità
- aumentare la stabilità del film lacrimale
- aumentare il volume di lacrime
- sostenere e coadiuvare il processo di riepitelizzazione (induttore di fibronectina<sup>10</sup>)

### **Carbossimetil cellulosa e Idrossipropilmetil cellulosa:**

I derivati della cellulosa sono polisaccaridi (varietà di carboidrati) costituiti da un numero elevato di molecole di glucosio unite fra loro. La loro funzione principale è quella di intrappolare l'acqua ed evitarne l'evaporazione.

Più il loro peso molecolare, ovvero la massa di ogni singola molecola del composto chimico, e la loro concentrazione sono elevati e più il prodotto sarà viscoso.

Ne consegue che i derivati della cellulosa sono idratanti, viscosi, mucomimetici e mucoadesivi, ovvero creano un'interazione tra polimeri e mucosa o con superfici a secrezione mucosa<sup>11</sup>.

In commercio si trovano gli esteri della cellulosa, ovvero polisaccaridi utilizzati in soluzioni colloidali di cellulosa o gomme vegetali.

### **Tamarind seed xyloglucan (TSP):**

Il Galattoxilglucano (TSP) è un polisaccaride estratto dall'albero del Tamarindo che più di tutti ha proprietà simili al muco del film lacrimale naturale (simile MUC1)<sup>11</sup>. Date le sue caratteristiche chimico-fisiche la permanenza sulla superficie oculare è la migliore e ciò rende minori il numero di somministrazioni giornaliere rispetto agli altri sostituti lacrimali. Inoltre come soluzione non-newtoniana, viscosa, mucomimetica e mucoadesiva mima perfettamente le proprietà del film lacrimale.

Quindi ha caratteristiche che ne consentono di:

- aumentare il volume lacrimale
- stabilizzare il film lacrimale (vedi MUC1)
- aiuta la riepitelizzazione
- favorisce la ricrescita dei microvilli epiteliali

### **Alcol Polivinilico e Polivinilpirrolidone (Povidone):**

I polimeri sintetici (PVA e PVP) sono macromolecole idrosolubili con buona azione surfattante (abbassano cioè la tensione superficiale di un liquido aumentandone così la bagnabilità di superficie) e buon adsorbimento alla superficie epiteliale<sup>12</sup>. Sono in grado di stabilizzare il film lacrimale, anche se le capacità viscosanti sono minori rispetto ai derivati della cellulosa.

Tali caratteristiche consentono di:

- aumentare il tempo di residenza corneale
- aumentare il volume di lacrime
- migliorare la tollerabilità

## **3.**

La loro concentrazione è fondamentale per garantire un'elevata stabilità del film lacrimale artificialmente ricostituito.

E' da notare, però, come la densità e la viscosità di questi preparati si accompagni ad effetti collaterali abbastanza prevedibili, come visione sfuocata a seguito di somministrazione e residui secchi sul bordo palpebrale. Si opta per il loro utilizzo notturno vista l'elevato tasso di permanenza in sito e per evitarne gli effetti collaterali. Le sostanze mucomimetiche utilizzate sono le stesse sopra-esposte per i sostituti lacrimali a bassa concentrazione ma, ovviamente, sono diverse le percentuali al loro interno.

Tali percentuali sono variabili:

- Acido ialuronico a conc. > del 0,2%
- Derivati della cellulosa: carbossimetil cellulosa a conc. del 1%  
idrossipropilmetil cellulosa a conc. del 0,5%
- Galattoxilglucano a conc. tra 0,5-1%
- Alcool polivinilico (PVA) a conc. del 3%
- Polivinilpirrolidone (PVP) a conc. del 5%

#### 4.

I gel oftalmici sono preparati contenenti sostanze mucomimetiche composte da macromolecole quali carbomeri, acido poliacrilico o Carbopol con polialcoli (sorbitolo, mannitolo, etc.).

Facili da somministrare per via della consistenza, hanno altresì un ottimale effetto di sollievo. Unica problematica che a contatto con l'occhio tendono a perdere la loro viscosità causa il disciogliersi nella miscela con i sali minerali delle lacrime naturali. Inoltre lasciano residui secchi sul bordo palpebrale. Sono comunque degli eccellenti mucoadesivi, idratanti e cicatrizzanti. Le caratteristiche di base consentono:

- stabilizzazione del film lacrimale
- l'aumento del volume lacrimale
- riepitelizzazione

#### 5.

I sostituti lacrimali correttivi sono mirati alla correzione del pH, alla correzione della pressione osmotica e alla correzione del muco coagulato<sup>13</sup>. Quasi tutti i sostituti lacrimali presenti in commercio esercitano una parziale azione tampone sul film lacrimale, ma i correttivi inoltre sono in grado di regolare gli squilibri oncologici della pressione che può essere naturalmente modificata dall'inquinamento atmosferico. Tali condizioni si esaltano in presenza di O.S. da iperevaporazione dove possiamo ritrovare valori di osmolarità ben oltre i 300 mOsm/l. E' consigliabile in questi casi utilizzare sostituti che abbassino tale valore e lo rendano stabile, sostituti dove le concentrazioni di Na, K, Ca e Mg siano simili a quelle naturali.

Nel caso di mancanza di un sufficiente strato acquoso il muco fatica a disciogliersi nel film lacrimale per cui c'è necessità di una soluzione in grado di aiutare questo processo; per evitare eventi spiacevoli come cheratite filamentosa dove muco ed epitelio cheratinizzato si fondono insieme e aderiscono alla superficie corneale con problematiche dolorifiche e visive. Tali colliri contengono N-acetilcisteina in conc. del 4-5% , da instillare al mattino dove il muco è maggiormente addensato, poichè meno diluito dallo scarso apporto di fase acquosa.

#### 6.

L'uso notturno dei sostituti lacrimali è indicato dove la produzione lacrimale è gravemente ridotta e c'è necessità di utilizzare prodotti il cui tempo di permanenza in sito è garantito per tutta la notte. In questi casi si utilizzano pomate o unguenti che alterano la visione ma che con il trascorrere delle ore notturne, al risveglio, sono ridotti in viscosità e meglio tollerabili in termini di comfort visivo.

### Novità nel trattamento per l'O.S. marginale

#### Osmoliti organici:

Nel 2005 lo studio presentato su *Experimental Biology*<sup>14</sup> aveva introdotto interessanti considerazioni sugli osmoliti organici; tali macromolecole sono in grado di agire in ambienti di micromolecole per regolare le variazioni del volume cellulare in presenza di agenti stressanti a carattere osmotico.

In pratica penetrano all'interno delle singole cellule epiteliali andando ad agire concretamente sull'osmoprotezione delle stesse ed impedendo che lo sbilancio dei sali e l'ambiente iperosmolare esterno ne intacchino i processi metabolici.

Quindi questi soluti compatibili possono fornire numerosi vantaggi se addizionati ai sostituti lacrimali.

Tra questi ricordiamo:

- N-acetil aspartato: si occupa del bilancio dei fluidi a livello celebrale
  - Betaina: lo si ritrova nella midollare del rene e in altri tessuti e si occupa di regolare l'ipertonicità tissutale
  - Eritritolo: studi recenti<sup>15</sup> hanno evidenziato l'attività antiradicalica dell'eritritolo, che ha dimostrato essere un ottimo scavenger ("spazzino") di radicali ossidrilici, con proprietà protettive per le membrane cellulari
  - L-carnitina: numerosi esperimenti<sup>16</sup> hanno dimostrato che a carattere oculare essa svolge, assieme ai suoi derivati L-acetilcarnitina e L-propionilcarnitina, attività di osmoregolatore, antiapoptotico e antiossidante
- HP-Guar (Idrossipropilguarpolisaccaride):

Un interessante prodotto entrato in distribuzione è a base di l'idrossipropilguarpolisaccaride (HpGuar): tale ritrovato è una soluzione oftalmica in grado di gelificarsi a contatto con il pH lacrimale (7,4) e di formare una maglia tridimensionale dovuta all'interazione tra il borato e il polisaccaride (Guar) che crea una pellicola gommosa con affinità al glicocalice. In pratica mima il vero e proprio strato delle mucine.

La sue funzioni sono:

- proteggere la superficie oculare
- far aderire la lacrima
- aumentare la lubrificazione

## Bibliografia essenziale:

1. Begley A., Carolyn G., Caffery B., Chalmers R., Lynn G.; Dry Eye Investigation (DREI) Study Group; 2007.
2. Calabria G., Rolando M.; Fisiopatologia del film lacrimale; 1984; Clinica Oculistica Università di Genova.
3. Lemp M.A., Marquardt R.; L'Occhio Secco: una guida completa; Edizione italiana Spinelli D., Gambaro S.; Springer; 1995; pp 6-7.
4. Rolando M.; Italian Consensus Conference on Dry Eye; 2005; Catania.
5. DEWS; The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop; Ocul Surf.; 2007; pp 75-92.
6. Lemp M.A., Marquardt R.; L'Occhio Secco: una guida completa; Edizione italiana Spinelli D., Gambaro S.; Springer; 1995; pp 5-6.
7. Murube J., Paterson A., Murube E.; Classification of artificial tears. I: Composition and properties; Adv Exp Med Biol; 1998; 438; pp 693-704.
8. Murube J., Murube A., Zhuo C.; Classification of artificial tears. II: Additives and commercial formulas; Adv Exp Med Biol; 1998; 438; pp 705-715.
9. Calabria G, Bagnis A., Prigione G.; Occhio secco e criteri di scelta delle lacrime artificiali; in: Ottica Fisiopatologica; 2004; pp 13-27.
10. Gheller P.; Sindrome marginale da occhio secco e lenti a contatto; AIO; L'Ottico; 2007; pp 41-58.
11. Gheller P.; Il trattamento della sindrome marginale da occhio secco; in: Dispense del Corso di Contattologia2; Gheller P.; Università di Padova; 2010; pp 1-2.
12. Chinellato M.; Sostituti lacrimali Linee guida per un approccio ragionato al loro utilizzo; RiOC; 2009; pp 14-15.
13. Calabria G, Bagnis A., Prigione G.; Occhio secco e criteri di scelta delle lacrime artificiali; in: Ottica Fisiopatologica; 2004; pp 25-26.
14. Yancey PH; Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cryoprotectants in high osmolarity and other stresses; J Exp Biol 208: 2819-30; 2005.
15. Hartog D., Boots G., Perrot A., Brouns F.; Erytritol is a sweet antioxidant; Nutrition 26; 2010; pp 449-458.
16. Pillich R., Scarsella G., Risuleo G.; Reduction of apoptosis through the mitochondrial pathway by the administration of acetyl-Lcarnitine to mouse fibroblasts in culture; Exp Cell Res; 2005; 306; pp 1-8.
17. Christensen MT., Cohen S., Rinehart J., Akers F., Pemberton B., Bloomenstein M., Leshner M., Kaplan D., Meadows D., Meuse P., Hearn C., Stein JM.; Clinical evaluation of an HP-Guar gellable lubricant eyedrop for the relief of dryness of the eye; Curr Eye Res.; 2004; 28(1); pp 55-62.
18. Korb D., Scaffidi R., Finnemore V.; The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms; Optom Vis Sci; 2005; Vol. 82; No.7; pp 594-601.
19. Kilp H, Schmidt E, Kirchner L, Zipf-Pohl A.; Tear film observation by reflecting microscopy and differential interference contrast microscopy; In: Holly FJ, ed. The Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear. Lubbock, TX; Dry Eye Institute; 1986; pp 564-9.
- 20-21. New Products; Optom Vis Sci; 2010; Vol. 87; No. 7; pp 518-522. 14
22. Huang F., Tseng S., Shih M., Chen F.; Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes; Ophthalmology 2002; pp.1934-40.
23. Rolando M., Iester M., Macri A., Calabria G.; Low spatial-contrast sensitivity in dry eyes; Cornea 1998; 17; pp. 376-379.
24. Nichols K., Foulks N., Schaumberg D., Smith J.; The Future is Bright; Optom Vis Sci; 2008; Vol. 85; No.8; pp 613-614. 15