



Segni e sintomi di ocular surface disease nei pazienti glaucomatosi in terapia ipotonizzante

Massimo Vento¹, Gemma Caterina Maria Rossi¹, Carmine Tinelli²,
Gian Maria Pasinetti³, Giovanni Milano¹, Paolo Emilio Bianchi¹

¹Clinica Oculistica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia,

²Unità di Biometria ed Epidemiologia Clinica, Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS Policlinico
San Matteo, Pavia, e ³U.O. di Oculistica, Istituto Beato Palazzolo, Bergamo, Italia

Segni e sintomi di ocular surface disease nei pazienti glaucomatosi in terapia ipotonizzante

Scopo: verificare la presenza di ocular surface disease (OSD) nei pazienti glaucomatosi e analizzare l'impatto dell'OSD sulla loro qualità di vita rispetto ai controlli.

Materiali e metodi: in questo studio trasversale sono stati arruolati 61 pazienti durante l'attività clinica e sono stati divisi in tre gruppi in base al numero di gocce di collirio instillate al giorno (G1=1 goccia/die, G2=2 gocce/die, G3=3 gocce/die). È stato selezionato anche un gruppo di controllo (G0) di 20 pazienti. In tutti i pazienti è stato eseguito un esame oculare completo (incluso la valutazione della superficie oculare e della funzione lacrimale), inoltre essi hanno completato i seguenti questionari: 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ), Glaucoma Symptom Scale (GSS), Ocular Surface Disease Index (OSDI). L'OSD è stato definito in base alla presenza di cheratite punctata e alla riduzione del break-up time. L'analisi statistica è stata eseguita usando il Kruskal-Wallis test e il Mann-Whitney U test (per comparare i valori mediani tra i gruppi), in più il χ^2 test e il Fisher test (per verificare le differenze significative).

Risultati: il 40% dei pazienti del gruppo G3 e il 39% dei G2 ha avuto un OSD rispetto all'11% di G1 e al 5% di G0 ($p=0.01$). La qualità di vita è stata significativamente influenzata e alterata (la media totale del NEI-VFQ 25, la media totale del GSS e la media dei sintomi: $p=0.0085$, $p=0.006$, e $p=0.03$ rispettivamente). L'OSDI ha messo in luce delle differenze tra i gruppi: il 26% di G2 e il 15% di G3 ha presentato un OSDI moderato mentre il 15% di G3 e l'8.7% di G2 un OSDI severo ($p>0.05$).

Conclusioni: i pazienti trattati con farmaci antiglaucoma topici presentano OSD più spesso rispetto al gruppo di controllo ($p=0.01$). La presenza di OSD influenza negativamente la qualità di vita dei pazienti. Nei pazienti glaucomatosi dovrebbe essere valutato regolarmente lo stato della superficie oculare al fine di individuare e trattare precocemente i segni patologici sulla superficie oculare.

Signs and symptoms of ocular surface disease in patients with glaucoma using intraocular pressure-lowering medications

Purpose: to verify the presence of ocular surface disease (OSD) in treated patients with glaucoma and to analyze OSD's impact on the patients' quality of life versus the control group.

Materials and methods: in this observational cross-sectional study, 61 patients were enrolled at a clinical practice. Patients were divided into three groups by number of glaucoma drops instilled per day (G1=1 drop/day, G2=2 drops/day, G3=3 drops/day). A control group of 20 subjects was also selected (G0). All subjects were submitted to a complete ocular examination (including tear function and ocular surface status) and completed the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ), Glaucoma Symptom Scale (GSS) questionnaire, and Ocular Surface Disease Index (OSDI). OSD was defined as presence of punctate keratitis and decreased break-up time. Statistical analysis was performed applying the Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test (to compare median values between groups) as well as the χ^2 and Fisher test (to verify significant differences).

Results: a total of 40% of G3 and 39% of G2 patients presented OSD versus 11% of G1 and 5% of G0 ($p=0.01$). Quality of life was significantly influenced and altered (NEI-VFQ 25 total mean and GSS total mean and symptoms average: $p=0.0085$, $p=0.006$, and $p=0.03$, respectively). OSDI pointed out differences by group: 26% of G2 and 15% of G3 presented moderate OSDI and 15% of G3 and 8.7% of G2 severe OSDI ($p>0.05$).

Conclusions: patients with topically treated glaucoma present OSD more often than a similar control group ($p=0.01$). The presence of OSD negatively influences the patient's quality of life. The patients with glaucoma's ocular surface status should be evaluated regularly to ensure the timely detection and treatment of pathologic signs on the ocular surface.

Introduzione

Molti pazienti glaucomatosi sono trattati per lunghi periodi di tempo con colliri per ridurre la pressione intraoculare, poiché il trattamento medico è considerato un modo efficace per controllare il glaucoma nella sua fase iniziale [1]. I disordini della superficie oculare attribuibili al principio attivo del farmaco o ai conservanti in esso contenuti sono comuni. I benefici dei conservanti legati alla riduzione della contaminazione microbica e alla prevenzione della decomposizione del principio attivo sono compensati dai loro noti effetti collaterali [2]. Il report dell'International Dry Eye Workshop 2007 [3] ha classificato l'ocular surface disease (OSD) in 2 categorie, ossia: causato dalla riduzione della secrezione lacrimale o dall'aumento dell'evaporazione (da cause intrinseche o estrinseche). L'uso prolungato di farmaci con conservanti è una causa estrinseca di aumento dell'evaporazione lacrimale che induce una risposta tossica sulla superficie oculare.

Il Cloruro di Benzalconio (BAK) è il più comune conservante presente nelle soluzioni oftalmiche, specialmente nei farmaci antiglaucoma; esso ha una ben nota tossicità dose dipendente [4-5]. La sua tossicità cellulare è stata dimostrata sperimentalmente in studi in vitro su cellule di derivazione corneale e congiuntivale [6-7]. BAK induce l'espressione di fattori pro-infiammatori sulla superficie oculare [8], causa danno epiteliale, morte cellulare per apoptosi e una riduzione delle cellule caliciformi, portando così all'instabilità del film lacrimale e all'iperosmolarità lacrimale [9-11]. Il successivo danno delle cellule epiteliali della superficie e la cheratite punctata epiteliale interferiscono con l'idratazione della superficie [3].

Nei paziente glaucomatosi con più di 40 anni gli effetti dovuti al BAK solitamente si combinano con l'OSD legato all'età. L'OSD rappresenta un disordine comune negli anziani [12-13] ma è solitamente insufficiente a causare dei sintomi severi. L'OSD correlato all'età è stato ampiamente studiato: Mahlers e colleghi nel 1996 hanno riscontrato che i cambiamenti dell'evaporazione lacrimale, del volume e dell'osmolarità del film lacrimale sono significativamente associati con il normale invecchiamento [14]; Craig e Tomlinson [15], Sahlin [16], Rolando [5] invece non hanno evidenziato alcuna relazione significativa.

L'impatto dell'OSD, sulla vita giornaliera dei pazienti con glaucoma, in particolare i sintomi di discomfort, è un aspetto importante da considerare nel follow-up della malattia. Alcuni studi hanno messo a punto dei sistemi per misurare i sintomi di OSD riferiti dai pazienti, come il Dry Eyes Questionnaire, il McMonnies Questionnaire e l'Ocular Surface Disease Index (OSDI) [17-19]. Inoltre sono stati sviluppati un paio di questionari specifici per i pazienti con glaucoma come il Treatment Satisfaction Survey for Intraocular Pressure (TSS-IOP) [20] e il Glaucoma Symptom Scale (GSS) [21]. L'ocular surface disease è diagnosticato attraverso metodi oggettivi come il break-up time, il test di Schirmer, la colorazione con il rosa bengala, la valutazione dell'osmolarità lacrimale, il dosaggio lacrimale del lisozima e della lattoferrina, la biopsia congiuntivale e il test di diluizione della fluoresceina [22].

Scopo del lavoro

Gli obiettivi di questo studio erano:

1. verificare la presenza di ocular surface disease nei pazienti glaucomatosi divisi per numero di instillazioni/die;
2. analizzare l'impatto dell' OSD sulla qualità di vita dei pazienti rispetto ai controlli attraverso il questionario generico (25 item National Eye Institute Visual Function Questionnaire NEI-VFQ 25) [23], il questionario specifico per il glaucoma (GSS) e il questionario specifico per la superficie oculare (OSDI).

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio trasversale su 61 pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto o con ipertensione oculare e su un gruppo di controllo di 20 individui (G0). Tutti i soggetti sono stati reclutati durante l'attività clinica di uno degli autori (GCMR). I pazienti sono stati selezionati consecutivamente per eliminare il bias dovuto alla percezione del discomfort oculare. Essi sono stati divisi in tre gruppi in base al numero di gocce di collirio instillate al giorno: 23 eseguivano 1 instillazione al giorno, G1; 18 eseguivano 2 instillazioni al giorno, G2; 21 eseguivano 3 o più instillazioni al giorno, G3 (i pazienti G1 usavano analoghi delle prostaglandine, i G2 betabloccanti, i G3 un'associazione di analoghi delle prostaglandine e una combinazione fissa timololo/dorzolamide). Lo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki. Tutti i soggetti partecipanti hanno dato il loro consenso informato prima di essere arruolati. I criteri di inclusione dei pazienti sono stati i seguenti: età superiore o uguale a 18 anni, diagnosi di ipertensione oculare o di glaucoma primario ad angolo aperto, persistenza dello stesso trattamento topico (con conservante) per almeno 12 mesi e acuità visiva con correzione migliore di 0.7 nell'occhio peggiore. I criteri di inclusione per i controlli sono stati i seguenti: età superiore o uguale a 18 anni, assenza di patologie o terapie oculari e acuità visiva con correzione migliore di 0.7 nell'occhio peggiore. I criteri d'esclusione per entrambi i gruppi sono stati: pazienti con malattie sistemiche (ad esempio artrite reumatoide) o oculari (ad esempio rosacea o malattia infettiva), presenza di un difetto assoluto del campo visivo centrale, allergia o ipersensibilità nota ai farmaci usati e chirurgia filtrante o altro tipo di chirurgia oculare nei sei mesi precedenti. I criteri richiesti per la diagnosi di glaucoma sono stati: pressione intraoculare (IOP) >21 mmHg in almeno due visite, presenza di escavazione glaucomatosa della testa del nervo ottico valutata da un attento esame del fundus oculi, presenza di Glaucoma Hemifield Test (GHT) oltre i limiti normali in almeno tre test del campo visivo affidabili, eseguiti con metodica Humphrey 24-2 soglia piena in giorni diversi. I criteri

richiesti per la diagnosi di ipertensione oculare sono stati: IOP>21 mmHg in almeno due occasioni, aspetto normale della testa del nervo ottico e GHT entro i limiti normali rilevato con metodica Humphrey 24-2 soglia piena. Il gruppo di controllo aveva una IOP<21 mmHg in due occasioni, fundus oculi e perimetria automatizzata normale. Tutti i soggetti dovevano essere in grado di completare autonomamente i questionari NEI-VFQ e GSS. Inoltre essi dovevano anche rispondere alle domande dell'OSDI. Il 25 Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire [23] è un questionario non patologia-specifico atto a valutare la qualità di vita correlata alla visione dei pazienti con varie patologie oculari. È composto da domande che indagano la frequenza e la severità di un sintomo o di un problema funzionale. Il punteggio totale dell'NEI-VFQ rientra in una scala da 0 a 100, con 0 che indica il massimo dei problemi o dei sintomi. Per valutare l'impatto dell'OSD sulla qualità di vita dei pazienti glaucomatosi rispetto ai controlli è stato utilizzato il punteggio complessivo e quello raggiunto nella sottoscala del dolore oculare (OP). L'Ocular Surface Disease Index (OSDI) è un questionario patologia-specifico usato per quantificare l'impatto dell'OSD sulla qualità di vita correlata alla visione dei pazienti. È composto da 3 sottoscale utili ad indagare la presenza e la frequenza di disturbi soggettivi (OSDI-symptoms), disturbi funzionali (OSDI-Function) e disturbi legati all'ambiente (OSDI Triggers). La scala finale va da 0 a 100, rappresentando 100 la massima gravità dei disturbi. Il questionario fa riferimento all'ultima settimana. Nello studio sono stati considerati i seguenti intervalli di valori di OSDI: 0-12 superficie oculare normale, 13-22 condizione lieve di OSD, 23-32 condizione moderata di OSD e 33-100 condizione severa di OSD. Il Glaucoma Symptom Scale (GSS) [21] è un questionario usato per quantificare l'impatto specifico del glaucoma sulla qualità di vita. Esso fa riferimento alle ultime quattro settimane. È costituito da 10 domande, di cui 6 indagano la presenza e l'intensità di sintomi oculari non visivi (sottoscala dei sintomi), mentre le rimanenti 4 indagano la presenza e l'intensità di disturbi visivi funzionali (sottoscala funzionale). Per ogni domanda si valutano separatamente i 2 occhi. La somma di tutte le risposte viene rapportata ad una scala che va da 0 a 100, con 0 che rappresenta un problema molto fastidioso. Inoltre il punteggio ottenuto può essere il risultato della media tra i 2 occhi oppure può essere attribuito ai singoli occhi. Nello studio si è tenuto conto del punteggio totale e del punteggio nella sottoscala dei sintomi. In tutti i soggetti arruolati è stata effettuata la valutazione completa del segmento anteriore, la misura della pressione intraoculare, la valutazione del nervo ottico, l'esame del campo visivo e alcuni test per la valutazione del film lacrimale e lo stato della superficie oculare, descritti di seguito. In linea con i dati presenti in letteratura [3, 24], la presenza dei segni di OSD è stata rilevata con: il break-up time (BUT), la presenza di cheratite puntata e di iperemia oculare. La stabilità del film lacrimale è stata dimostrata valutando il break-up time, ossia il tempo di rottura del film lacrimale, che consiste nell'osservazione della superficie oculare alla lampada a fessura con il filtro blu cobalto, dopo l'instillazione di una goccia al 2% di fluoresceina. Tecnicamente si misura il tempo fra l'ultimo ammiccamento e la formazione di aree asciutte (che appaiono più scure) sulla superficie oculare. Per l'analisi statistica è stata utilizzata la media del punteggio più basso riscontrato in due misurazioni per entrambi gli occhi, in ogni individuo. Un tempo di rottura superiore o uguale a 10 secondi è stato codificato come normale, mentre un valore inferiore a 10 secondi come anormale [25-26]. La presenza di un danno della superficie corneale è stata determinata attraverso la rilevazione di cheratite puntata, ossia la presenza di soluzioni di continuo della superficie oculare che appaiono fluorescenti dopo la colorazione di quest'ultima con fluoresceina e analisi alla lampada a fessura con il filtro blu cobalto. Si è eseguita una gradazione dell'area e della densità della cheratite puntata [27], per l'analisi statistica però è stata presa in considerazione solo la presenza o l'assenza di tale lesione. L'iperemia congiuntivale è stata rilevata con l'analisi alla lampada a fessura con filtro di luce bianca, prima della misurazione della pressione intraoculare, dell'instillazione dell'anestetico e della fluoresceina. Inoltre l'intensità dell'iperemia è stata valutata rapportandola ad una scala fotografica di riferimento che va da 0 (assenza di vasodilatazione) a 3 (diffusa vasodilatazio-

ne), con la possibilità di incrementi di mezza unità. Lo stesso osservatore ha eseguito la valutazione dell'iperemia, la colorazione con fluoresceina e il BUT al fine di minimizzare la variabilità di queste valutazioni. La presenza di OSD in tutti i pazienti è stata definita in base ad un BUT < 10 secondi e alla presenza di cheratite puntata, l'iperemia oculare nonostante sia stata rilevata è stata esclusa dall'analisi statistica poiché gli analoghi delle prostaglandine possono causare tale effetto collaterale [28]. I dati riguardanti la funzione visiva (campo visivo, qualità della vita correlata alla visione) non sono stati considerati poiché in questo studio il difetto visivo sarebbe dovuto essere ininfluenza sul punteggio OSD dato che tutti i pazienti arruolati avevano una buona acuità visiva (superiore a 0.7 nell'occhio peggiore).

Analisi statistica

La verifica della normale distribuzione delle variabili quantitative è stata eseguita tramite lo Shapiro-Wilk test. Come tutti i dati quantitativi non è stata evidenziata una distribuzione normale, pertanto per riassumere tali dati è stata usata la mediana e i quartili [IQR; 25° e 75° percentile]; per confrontare i valori medi tra i gruppi sono stati usati test non parametrici (il Kruskal-Wallis ANOVA Test e il Mann-Whitney U Test). Il χ^2 test o il Fisher's exact test, a seconda dei casi, è stato usato per determinare se le differenze nelle proporzioni tra i gruppi di studio erano statisticamente significative. È stato considerato statisticamente significativo un $P < 0.05$. Tutti i test sono stati eseguiti su entrambe i gruppi. Si è utilizzato per i calcoli statistici il programma Statistica 6.0 (Statsoft, Inc. 2006, Tulsa, OK, US).

Risultati

Nello studio sono stati arruolati 61 pazienti e 20 controlli. Tutti i pazienti erano di razza caucasica. Età e sesso erano simili tra i gruppi reclutati (rispettivamente $p=0.29$ e $p=0.12$) (Tabella 1).

I pazienti in trattamento avevano generalmente un basso livello di scolarizzazione confronto ai controlli (G0 vs. G $p=0.015$; G0 vs. G2 $p=0.004$; G0 vs. G3 $p=0.04$). I pazienti del gruppo G1 e G3 eseguivano una terapia topica da più anni rispetto agli altri gruppi. Per quanto riguarda le comorbidità sistemiche, è stato registrato un tasso diverso di diabete mellito tra i quattro gruppi: 50% nel gruppo G3 contro il 10% di G0, il 26% di G2 e il 27% di G1 (χ^2 $p=0.046$) con una differenza statisticamente significativa tra G3 e G0 (Fisher's exact test $p=0.014$). Tra i vari gruppi, nonostante la differenza di età e sesso, i segni di OSD riscontrati sono stati simili. La cheratite puntata è stato il parametro corneale più alterato in tutti i pazienti esaminati. I gruppi G2 e G3 avevano una maggiore frequenza di cheratite puntata (rispettivamente 43.5% e 50%), di iperemia (rispettivamente 9.3% e 15%) e di instabilità del film lacrimale (rispettivamente 54.5% e 60%) rispetto al gruppo G1 (rispettivamente 33.3%, 12% e 29.4%) e al gruppo G0 (rispettivamente 15%, 5%, 40%).

Considerato che la presenza di ocular surface disease (OSD) è stata definita in base alla presenza concomitante di un BUT < 10 secondi e di cheratite puntata, il 40% dei soggetti di G3 e il 39% di G2 manifestava OSD rispetto all'11% di G1 (rispettivamente $p=0.20$ e $p=0.067$) e al 5% di G0 (rispettivamente $p=0.075$ e $p=0.011$).

La media totale del NEI-VFQ, la media totale del GSS, la media della sottoscala dei sintomi oculari del GSS hanno dimostrato che la qualità di vita dei pazienti è stata significativamente alterata (rispettivamente $p=0.0085$, $p=0.006$ e $p=0.03$). Il gruppo G3 ha presentato i peggiori valori nei questionari e la peggiore qualità di vita in tutte le sottoscale (Tabella 2). La qualità di vita comune non è stata statisticamente alterata dalla presenza di OSD (Tabella 3).

Il questionario OSDI ha evidenziato delle differenze tra i vari gruppi, nonostante queste ultime si siano dimostrate statisticamente non significative (Tabella 4). L'89% dei soggetti del gruppo G1 e l'80% del gruppo G0 hanno presentato, rispettivamente, un punteggio nell'OSDI normale e corrispondente a un disturbo lieve; il 26% del gruppo G2 e il 15% del gruppo G3 hanno presentato un OSDI corrispondente a un disturbo moderato; il 15% del gruppo G3 e l'8.7% del gruppo G2 hanno presentato un OSDI corrispondente a un disturbo severo.

Discussione

Il glaucoma è una malattia cronica spesso trattata con farmaci topici. Sfortunatamente l'uso cronico della maggior parte dei medicinali ipotonizzanti è associata allo sviluppo di sintomi dovuti alla loro tossicità, come per esempio l'infiammazione oculare, l'allergia e l'ocular surface disease. Tale tossicità è stata associata con la presenza del conservante BAK che danneggia le cellule epiteliali corneali e congiuntivali. Uno studio sull'OSD, BAK associato, nel coniglio [11] ha messo in evidenza che tale conservante causa danno corneale e congiuntivale, riduzione della secrezione lacrimale basale e deficit delle cellule caliciformi e del MUC5AC. Altri studi [29-33] hanno dimostrato che l'uso esclusivo di colliri senza conservanti riduce chiaramente la presenza di segni di alterazione della superficie oculare nei pazienti glaucoma tosi, e che l'utilizzo di farmaci ipotonizzanti con altri conservanti causa degli effetti negativi sulla superficie oculare minimi se confrontati con quelli provocati da medicinali con alte dosi di BAK.

Ad oggi la maggior parte dei farmaci per il glaucoma contengono conservanti, per tale motivo tutti i pazienti selezionati ed esaminati nel presente studio seguivano una terapia topica con conservanti.

I nostri dati registrano chiaramente la tossicità dose dipendente del BAK [4-5]: i pazienti del gruppo G1 e del gruppo G3 eseguivano la terapia topica dallo stesso numero di anni ma differivano per il numero di gocce instillate, infatti il gruppo G3 ha presentato un OSD significativamente superiore al gruppo G1. Thygesen et al. nel 2000 [34], Costagliola et al nel 2001 [35] hanno condotto degli studi per valutare l'influenza sulla superficie oculare degli analoghi delle prostaglandine. Tali studi sono arrivati alla conclusione che questi ultimi hanno meno effetti negativi sulla superficie oculare rispetto al timololo: anche i nostri risultati del resto hanno confermato tale evidenza visto che abbiamo riscontrato una maggiore frequenza di OSD nei pazienti in terapia topica con timololo (gruppo G2) rispetto a quelli con analoghi delle prostaglandine (gruppo G1). Pisella e Badouin nel 2004 [9] hanno comparato l'effetto pro-apoptotico del timololo e del latanoprost con la stessa concentrazione di BAK (0.02%) sulla stessa linea di cellule congiuntivali ed è risultato che la tossicità degli analoghi delle prostaglandine associate al BAK è inferiore alla tossicità del timololo associato al BAK. A questo punto la domanda è: gli analoghi delle prostaglandine hanno un relativo effetto protettivo contro la tossicità di tale conservante sulle cellule congiuntivali?

La Carta di Okada che ha valutato gli effetti dei farmaci topici con l'analisi dei pattern d'espressione genica [7] non approva tali conclusioni, affermando che il meccanismo protettivo ancora deve essere determinato e pertanto sono necessari ulteriori studi sugli umani.

L'età, il sesso e il diabete mellito possono rappresentare dei fattori di rischio per lo sviluppo dell'OSD. L'influenza di disturbi come l'OSD legato all'età [12-13] o l'OSD legato a fattori ormonali [36] non è stato possibile rimuoverla e potrebbe aver contribuito alla formazione della cheratite punctata superficiale; è anche vero però che tutti e tre i gruppi in esame ne erano affetti, poiché non vi era una differenza significativa di sesso ed età tra di essi. Un limite del nostro studio è stata l'elevata percentuale di soggetti diabetici tra gli esaminati. Il diabete infatti può di per se provocare una alterazione della superficie oculare: riducendo la sensibilità corneale, favorendo la perdita di derivati dei fattori neurotro-

fici e riducendo la secrezione lacrimale [3, 37-38]. I cambiamenti prodotti sulla superficie oculare sono caratterizzati da un disordine della quantità e qualità lacrimale, dalla metaplasia squamosa e dalla perdita di cellule caliciformi. L'analisi citologica ad impressione ha mostrato una relazione tra la neuropatia periferica, lo scarso controllo metabolico, la durata del diabete e la riduzione della sensibilità corneale [39, 42]. Nel nostro studio tutti i pazienti diabetici avevano un buon controllo metabolico, solo un soggetto con la retinopatia ha ricevuto un trattamento focale con argon laser, per tale ragione la differenza di OSD registrata tra il gruppo G1 e il gruppo G2 (rispettivamente 11% e 39%) nonostante una frequenza di diabete simile (rispettivamente 26% e 27%) dovrebbe essere principalmente correlata alla tossicità del BAK piuttosto che alle conseguenze del diabete.

Una questione importante è: gli effetti negativi sulla superficie oculare della terapia topica incidono sulla qualità di vita dei pazienti glaucomatosi?

I nostri dati hanno sottolineato che la qualità di vita è stata influenzata statisticamente dal numero di instillazioni al giorno (più di 2 al giorno) e non dalla presenza di OSD (Tabella 2). Tutti i pazienti con OSD hanno registrato punteggi più bassi nei questionari che indagano la qualità di vita rispetto ai pazienti senza OSD: il piccolo numero di soggetti arruolati nello studio quindi potrebbe spiegare la mancanza di significatività statistica. Nichols et al [43] ha valutato l'efficacia e la ripetibilità del questionario 25 NEI-VFQ nei pazienti con OSD. I pazienti con tale disturbo avevano, nella sottoscala del dolore oculare, punteggi più bassi rispetto ai dati pubblicati, mentre il tasso di ripetibilità del punteggio totale del test, e del punteggio nella sottoscala in questione è stato moderato/alto. I nostri risultati hanno mostrato il peggior OSD, il peggiore valore nella sottoscala del dolore oculare e i peggiori valori medi totali del VFQ nel gruppo G3 (ossia nei pazienti con maggiore OSD).

Anche se l'OSD non è stato abbastanza severo da causare un effetto statisticamente significativo nella sottoscala del dolore oculare del NEI-VFQ ($p=0.25$) è stato sufficiente a svelare il fastidio oculare quando è stato misurato con la sottoscala dei sintomi del questionario GSS.

Diversamente i valori di OSDI non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra i quattro gruppi. La maggior parte dei pazienti ha presentato un punteggio OSDI normale o corrispondente a disturbo lieve (Tabella 4). I pazienti dei gruppi G2 e G3 hanno sofferto di un OSD più grave. L'apparente effetto discordante dell'OSD sul OSDI può essere spiegato dalla diversa natura delle domande nei questionari usati. L'OSDI è mirato a valutare quanto i sintomi di OSD influenzano lo stato attuale del paziente (per esempio l'ultima settimana), mentre il NEI-VFQ e il GSS possono essere più idonei a discriminare l'impatto complessivo di una malattia oculare cronica sulla qualità di vita correlata alla visione. Questa apparente mancanza di associazione tra i segni misurati e i sintomi riferiti è stata già precedentemente dimostrata da alcuni studi precedenti [44-45], sottolineando quindi che l'autovalutazione della gravità dell'OSD da parte del paziente può relazionarsi in modo diverso ai segni obiettivi. I sintomi di OSD potrebbero alterare la qualità di vita dei pazienti glaucomatosi indipendentemente dalla progressione e dalla gravità della malattia.

In oftalmologia, la disabilità è legata primariamente alla visione alterata, ma può anche essere legata a problemi emozionali o effetti collaterali dei trattamenti impiegati. I pazienti si preoccupano sia del peggioramento della disabilità sia del peggioramento dei sintomi. Lo stato della superficie oculare dovrebbe essere valutato regolarmente prima di iniziare una nuova terapia topica cronica al fine di garantire la tempestiva individuazione e il tempestivo trattamento dei segni patologici sulla superficie oculare. Infatti un OSD non diagnosticato e conseguentemente non trattato può alterare la visione. Tale inconveniente dovrebbe essere preso in considerazione nella naturale evoluzione/progressione del glaucoma.

In conclusione, in ogni paziente con glaucoma prima di iniziare la terapia topica e nel follow-up dovrebbe essere effettuato un esame oculare completo comprensivo della valutazione della superficie oculare. I test usati per verificare la presenza di OSD sono molto semplici e facili da eseguire e richiedono poco tempo. La diagnosi precoce di OSD in questi pazienti può impedire un peggioramento della loro qualità di vita. Studi clinici prospettici randomizzati dovrebbero essere eseguiti sugli effetti a lungo termine dei farmaci antiglaucoma, sull'insorgenza dell'OSD e le sue conseguenti ripercussioni sulla qualità di vita.

Tabelle e figure

Tabella 1. Dati demografici (il sesso è espresso in %; gli altri dati rappresentano la mediana e i quartili) (Abbreviazioni: °= χ^2 test, *=Kruskall Wallis test).

	G0 (n. 20)	G1 (n. 23)	G2 (n. 18)	G3 (n. 20)	p
Sesso (%)					
<i>Donne</i>	50.0	69.6	66.7	45.0	0.292°
<i>Maschi</i>	50.0	30.4	33.3	55.0	
Età	64.5 (55.5-71)	66 (61-71)	69 (62-73)	70.5 (65.5-76)	0.1201*
Livello scolastico (anni)	10 (8-13)	5 (5-8)	5 (5-5)	5 (5-5)	0.0063*
Anni dalla diagnosi	1.5 (1-4)	3 (2-7)	2 (1-5)	3 (1-5)	0.0086*

Tabella 2. Qualità di vita e OSD nei pazienti glaucomatosi: dati qualitativi (questionario 25 item NEI-VFQ e questionario GSS; mediana e quartili) (Abbreviazioni: *=Kruskall Wallis test).

	G0	G2	G1	G3	p*
NEI-VFQ dolore oculare	87.5 (75-87.5)	87.5 (62.5-100)	75 (75-87.5)	72.1 (62.5-87.5)	0.282
NEI-VFQ media totale	86.1 (79.8-87.8)	85.8 (75.3-89.4)	86.9 (73.9-90.2)	73.2 (68.7-81.9)	0.0085
GSS OD totale	80 (68.8-92.5)	77.5 (67.5-90)	85 (85-95)	64.4 (47.5-80)	0.014
GSS OS totale	75 (66.3-87.5)	77.5 (65-92.5)	85 (82.5-92.5)	59.3 (40-80)	0.005
GSS media totale	76.9 (70-86.9)	77.5 (61.3-90)	85 (82.5-93.8)	61.8 (45-80)	0.006
GSS OD sintomi	79.2 (64.6-91.7)	75 (58.3-91.6)	87.5 (75-95.8)	65.7 (43.7-81.2)	0.0724
GSS OS sintomi	72.9 (56.3-90.8)	75 (58.3-91.7)	87.5 (75-100)	61.3 (43.7-77.1)	0.041
GSS media sintomi	75.9 (60.4-87.7)	75 (58.3-91.7)	87.5 (75-95.8)	63.5 (43.7-79.2)	0.0371

Tabella 3. Qualità di vita e OSD nei pazienti glaucomatosi: questionario 25 item NEI-VFQ e questionario GSS (Abbreviazioni: °= χ^2 test).

	Controlli (n. 20)	Pazienti (n. 61)	P°
NEI-VFQ dolore oculare	87.5 (75-87.5)	68.75 (62.5-87.5)	0.11477
NEI-VFQ media totale	85.94 (75.79-87.98)	80.25 (66.205-84.565)	0.06109
GSS OD totale	83.75 (68.47-92.5)	70 (52.5-86.25)	0.09018
GSS OS totale	78.75 (63.75 – 90)	68.75 (46.25-83.75)	0.17881
GSS media totale	80.625 (65.69-89.85)	68.75 (49.35-85)	0.13218
GSS OD sintomi	81.245 (66.66-91.66)	75 (45.8-83.33)	0.06927
GSS OS sintomi	75 (61.25-91.665)	68.715 (50-83.33)	0.18425
GSS media sintomi	76.56 (63.54-91.665)	72.91 (51.25-83.33)	0.10716

Tabella 4. Classificazione OSDI (i dati sono espressi in %; χ^2 p=0.7898).

	G0	G1	G2	G3
Normale	65	66.7	47.8	50
Lieve	15	22.2	17.4	20
Moderato	15	5.6	26.1	15
Severo	5	5.6	8.7	15

Bibliografia

1. EGS Terminology and guidelines for glaucoma, 3rd ed. *Dogma*, Savona, IT, 2008.
2. Wilcon LA. To preserve or not to preserve, is that the question? *Br J Ophthalmol* 1996;80:583-584.
3. Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS). The definition and classification of dry eye disease. *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
4. Guenoun JM, Badouin C, Rat P et al. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2444-2450.
5. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983;36:25-33.
6. Debbash C, Brignole F, Pisella PJ et al. Preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:642-652.
7. Okada Y. Effects of topical antiglaucoma medications on corneal epithelium as evaluated by gene expression pattern. *Cornea* 2007;26:46-54.
8. Badouin C, Pisella PJ, Goldschild M et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;3:556-563.
9. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of Latanoprost and preserved and unpreserved Timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-1368.
10. Rolando M, Brezzo G, Giordano P et al. The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface: a controlled prospective impression cytology study. In: *The lacrimal system. Kugler & Ghedini*, Amsterdam, NL, 1991.
11. Xiong C, Chen D, Liu J et al. A rabbit model induced by topical medication of a preservative Benzalkonium Chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1850-1856.
12. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-728.
13. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-1268.
14. Mahlers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15:229-234.
15. Craig JP, Tomlinson A. Age and gender effects on the normal tear film. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:411-415.
16. Sahlin S, Chen E. Evaluation of the lacrimal drainage function by the drop test. *Am J Ophthalmol* 1996;122:701-708.
17. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL et al. Use of the Dry Eye Questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-670.
18. Mc Monnies C, Optom A. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987;58:588-589.
19. Shiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-621.
20. Atkinson MJ, Stewart WC, Fain JM et al. A new measure of patient satisfaction with ocular hypotensive medications: the Treatment Satisfaction Survey for Intraocular Pressure (TSS-IOP). *Health and quality life outcomes* 2003;1:67.
21. Lee BL, Gutierrez P, Gordon M et al. The Glaucoma symptom scale. A brief index of glaucoma specific symptoms. *Arch Ophthalmol* 1998;116:861-866.
22. Lemp MA, Chacko B. Diagnosis and treatment of tear deficiencies. In: *Duane's Ophthalmology on CD-ROM. Ed. Lippincott Williams and Wilkins*, New York, NY, 2000.
23. Rossi GCM, Milano G, Tinelli C. The Italian version of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: Translation, Validity and Reliability. *J Glaucoma* 2003;12:213-220.
24. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000;19:483-486.
25. Nichols KK, Nichols JJ, Zadnik K. Frequency of dry eye diagnostic test procedures used in various modes of ophthalmic practice. *Cornea* 2000;19:477-482.
26. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O et al. Evaluation of subjective assessment and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56.
27. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-649.

28. Astin M, Stjemschantz J, Selen G. Role of nitric oxide in PGF₂ α -induced ocular hyperemia. *Exp Eye Res* 1994;59:401-407.
29. Pisella PJ, Pouliquen P, Badouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-423.
30. Baudouin C, de Lunardo C. Short term comparative study of topical 2% carteol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 1998;82:39-42.
31. Pisella PJ, Debbash C, Hamard P et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-1368.
32. Badouin C, Riancho L, Warnet JM et al. In vitro studies of antiglaucomatous prostaglandin analogues: Travoprost with and without Benzalkonium Chloride and preserved latanoprost. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4123-4128.
33. Kahook M, Noeker R. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of Travoprost preserved with sofZia, latanoprost with 0,02% BAK, and preservative-free artificial tears. *Cornea* 2008;27:339-343.
34. Thygesen J, Aaen K, Theodorsen F et al. Short term effect of latanoprost and timolol eye drops on tear fluid and the ocular surface in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:37-44.
35. Costagliola C, Prete AD, Incorvaia C et al. Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short term study in patients with glaucoma with and without allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:809-814.
36. Schaumberg DA, Sullivan DA, Burnig JE et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-326.
37. Saito J, Enoki M, Hara M et al. Correlation of corneal sensation, but not of basal or reflex tear secretion, with the stage of diabetic retinopathy. *Cornea* 2003;22:15-18.
38. Grus FH, Sabuncuo P, Dick HB et al. Changes in the tear proteins of diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2002;31:2-4.
39. Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001;108:586-592.
40. Ozdemir M, Buyukbese MA, Cetinkaya A et al. Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59:195-199.
41. Nepp J, Abela C, Polzer I et al. Is there a correlation between the severity of diabetic retinopathy and keratoconjunctivitis sicca? *Cornea* 2000;19:487-491.
42. Manaviat MR, Rashidi M, Afkami-Ardekani M et al. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmology* 2008;8:10.
43. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. Performance and repeatability of the NEI-VFQ 25 in patients with dry eye. *Cornea* 2002;21:578-583.
44. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-4761.
45. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23:762-770.