

## L'ambiente delle LAC: il film lacrimale

Dr. Fabrizio Zeri  
zeri@fis.uniroma3.it

### II film lacrimale

- Caratteristiche generali
- Composizione e funzione degli strati
- Produzione e ricambio
- Fattori intervenenti sulla fisiologia lacrimale
- Le alterazioni: l'occhio secco
- Lac e film lacrimale

Lac I 2008/2009

F.Zeri

### II film lacrimale: caratteristiche generali

#### **Cos'è?**

Struttura altamente specializzata che ricopre la cornea e la congiuntiva, bulbare, al fornice e tarsale.

#### **A cosa serve?**

Fondamentale nel mantenere sane ed efficienti le prime strutture (cornea, congiuntiva e palpebre) del sistema visivo.

### II film lacrimale: funzioni

**OTTICA:** Elimina le irregolarità superficiali, mantenendo la superficie corneale liscia e otticamente regolare.

**MECCANICA:** Lubrificazione delle superfici congiuntivali palpebrale e bulbare. Lavaggio, con l'ammiccamento, di corpi estranei e cellule morte.

**TROFICA:** Ossigeno e glucosio per la cornea.

**DIFENSIVA:** prima linea di difesa contro gli agenti patogeni.

## Il film lacrimale: caratteristiche generali

- Apparato lacrimale: apparato secretore, lacrime, apparato escretore
- Volume ( $6,2 \pm 2\mu\text{l}$ , diminuisce con l'età)
- Il 70-90% del totale del volume del film lacrimale nell'apertura palpebrale è presente sui menischi.
- Spessore:
  - 9  $\mu\text{m}$  dopo l'ammiccamento
  - 4  $\mu\text{m}$  appena prima l'ammiccamento successivo
  - minimo spessore vicino ai menischi lacrimali
- Produzione (1,2 ml/min; diminuisce con l'età); 16% per minuto (Mishima e coll, 1966): no variazioni diurne
- $n = 1,33$

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Il film lacrimale: caratteristiche generali

- pH tra 7,14-7,82; media 7,4-7,5; (Yamada e coll, 1997)

Più acido al risveglio (condizioni anaerobiche notturne) e ma cresce rapidamente un volta che gli occhi sono aperti per la rapida perdita di  $\text{CO}_2$  (Carney e Hill, 1976)

- Pressione osmotica: appena secrete le lacrime sono isotoniche (0,9% NaCl) diventano poi leggermente ipertoniche. Risultato dell'equilibrio tra produzione ed evaporazione (Terry e Hill, 1978)

da Steindler 2000

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Il film lacrimale: caratteristiche generali

Condizione	Valori di Osmolarità attesi
Normale	< 312 mOsm/Kg
Occhio Secco Borderline (marginale)	312-323 mOsm/Kg
Occhio Secco	> 323 mOsm/Kg

da Craig 2002

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Il film lacrimale: struttura

Struttura trilaminare (Wolff, 1946;

Holly e Lemp, 1977):

- strato lipidico
- strato acquoso
- strato mucoso

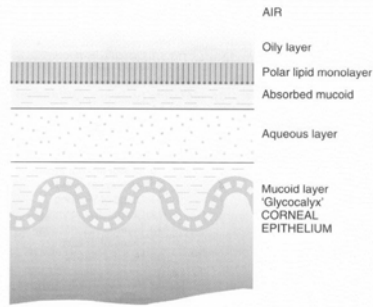


Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Il film lacrimale: struttura

Struttura esalaminare (Tiffany, 1988)



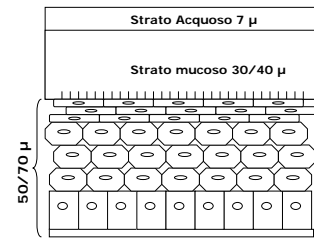
Lac I 2008/2009

da Craig 2002

F.Zeri

## Il film lacrimale: struttura

Struttura trilaminare: strato lipidico, acquoso e mucoso 40µm (Prydal e coll, 1992)

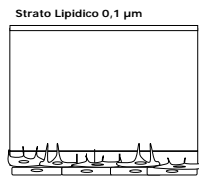


Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Strato lipidico: composizione

- Sottile strato "oleoso" 100 nm
- Esteri di cera e di colesterolo (90%) totale (idrofobi)
- Fosfolipidi, acidi grassi liberi.
- Fortissima differenza individuale (Tiffany, 1978)



Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Strato lipidico: produzione

- Ghiandole di Meibomio (10): il controllo della produzione è sia del SNA che di tipo ormonale. Il rilascio dal dotto avviene grazie all'ammiccamento
- Ghiandole di Moll (6)
- Ghiandole follicolo pilifero di Zeis (4)

### Strato lipidico: funzioni

- Ritarda l'evaporazione della componente acquosa.  
La mancanza dello strato lipidico aumenta l'evaporazione di 4 volte  
(Craig e Tomplison, 1997)
- Previene la contaminazione con i grassi della pelle
- Previene la fuoriuscita sulle palpebre delle lacrime

Lac I 2008/2009

F.Zeri

### Strato acquoso: composizione

E' lo strato intermedio e il più spesso (~7  $\mu\text{m}$ ) (Mishima, 1965);  
Fluido isototonico.

- 98% H<sub>2</sub>O
- Elettroliti Na<sup>+</sup> (4,45 g/l), K<sup>+</sup> (1,2 g/l), Cl<sup>-</sup> (3,90 g/l) responsabili dell'osmolarità
- Proteine (60 tipi) 5g/l: Albumine, Lattoferrina, Immunoglobuline (IgA predominanti; IgE, IgG, IgM, aumentano con le infezioni), Lisozima 30%; (Farris, 1985); la concentrazione più alta che di tutti gli altri fluidi corporei; diminuisce nell'occhio secco, Amminoacidi liberi
- Glucosio 0,65 (g/l) aumenta nel diabete non compensato
- Cellule esfoliate (morte e vive)



### Strato acquoso: produzione

- Ghiandole Lacrimale Principale  
2 lobi: orbitale (più grande) e palpebrale  
Componente riflessa e basale.
- Ghiandole Accessorie di Krause (14) e Wolfring (11)
- Controllo secrezione: V (trigemino) afferenza; VII e fibre simpatiche cervicali efferenza

### Strato acquoso: funzioni

- Responsabile dell'osmolarità (tonicità) delle lacrime (elettroliti).
- Difesa immunitaria, umettante-lubrificante, tampone (proteine)
- Trasporto cellule esfoliate, corpi estranei
- Veicolo di sostanze trofiche per l'epitelio e per il film stesso.
- Regolazione osmotica e funzione tampone

### Strato mucoso: composizione

E' lo strato più interno (1  $\mu\text{m}$ ??).

-Mucina (glicoproteina con carica negativa;  $\frac{1}{4}$  proteine e  $\frac{3}{4}$  carboidrati)

-Glicocalice: proteine glicosilate (sistema di ancoraggio per il muco)



### Strato mucoso: produzione

La mucina è prodotta da:

Caliciformi (congiuntiva)  
Non Caliciformi (Cripte di Henle)  
al fornice

Il Glicocalice è prodotto dalle cellule epiteliali e congiuntivali

### Strato mucoso: funzioni

- Lubrificazione e umettamento (abbassamento tensione superficiale) della superficie corneale
- Protezione (antibatterica e meccanica) della superficie corneale
- Filtrante

### Sistema lacrimale: dinamica

Eliminazione lacrime:

- Evaporazione
- Assorbimento congiuntivale
- Apparato escretore

## Sistema lacrimale: dinamica

### -Evaporazione

Il tasso di evaporazione cambia con la tecnica di misura  
(Rolando e Refojo, 1983; Tomlison e coll., 1991)

Non diverso per genere ed età  
(Craig e Tomlison, 1992)

Più basso al risveglio

Più alto:

Patologie con deficit muco (Refojo e coll., 1986)

Deficit acquoso (Rolando e coll., 1983)

Minore spessore strato lipidico (Craig e Tomlison, 1997) (MGD)

Irregolarità epiteliale (Refojo e coll., 1986)

LAC (Hamano e coll., 1980; Tomlison e Cedarstaff, 1982)

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Sistema lacrimale: dinamica

### Apparato escretore

-Lacrime condotte verso l'apparato escretore dall'ammiccamento e dalla capillarità (menischi)

-Punti lacrimali

-Canali lacrimali (l'inferiore canalizza un flusso 4 volte maggiore del superiore)

-Sacco lacrimale (all'ammiccamento l'orbicolare sposta le pareti del sacco lacrimale lateralmente creando una forza di suzione)

-Dotto naso-lacrimale

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Ammiccamento

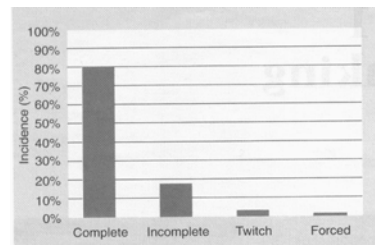
- Risultato dell'azione antagonista dell'elevatore della palpebra e dell'orbicolare.
- Palpebra superiore: movimento veloce verso il basso  $187 \pm 17$  mm/sec (Rolando, 2000)
- Palpebra inferiore: movimento di traslazione orizzontale verso il canto interno.
- Spontaneo (12/15 bat/min), riflesso e volontario.

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Ammiccamento

- Nei soggetti normali solo l'80% degli ammiccamenti è completo (Abelson e Holly, 1977).



- Completo: copre più del 67% della cornea

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Ammiccamento

- L'ammiccamento incompleto (lid-lag) o accennato (twitch o flutter) aumenta durante l'osservazione del video terminale, la lettura e in momenti di spiccata attenzione visiva. (In queste condizioni maggiormente emergono condizioni di occhio secco marginale e disturbi con lac)

## Il film lacrimale: cos'è?

Il film lacrimale, la giunzione muco-epidermica, l'epitelio corneale e quello congiuntivale sono strutture anatomiche tra di loro solo apparentemente separate.

Una patologia da scarsità o da alterazione qualitativa del film lacrimale si riflette in uno stato di sofferenza dell'epitelio corneo-congiuntivale, così come un fenomeno infiammatorio diffuso o localizzato della cornea o della congiuntiva comporta uno sconvolgimento del film lacrimale.

## Rapporti tra le strutture della superficie oculare

Film lacrimale  
Cornea  
Giunzione muco epidermica  
Congiuntiva



Film lacrimale: trasporto, nutrizione, pulizia, difesa  
Cornea: stimolo per protezione e pulizia  
Congiuntiva: difesa, risposta immune, riparazione  
Giunzione muco epiteliale: controllo spessore e regolarità del film lacrimale, barriera verso contaminanti esterni

## Fattori intervenenti sulla fisiologia lacrimale:

- Patologie locali o generali
- Chirurgia
- Farmaci
- Età
- Stress ambientali
- LAC

### Patologie sistemiche o locali:

Acne rosacea, iperseborrea, artrite reumatoide, lupus eritematoso, sindrome di Sjogren causano:

instabilità del film lacrimale per alterata produzione quantitativa e qualitativa

### Chirurgia:

Lasik e PRK, determinano:

- Distruzione delle cellule calciformi della congiuntiva quindi diminuzione della produzione di glicocalice e muco.

- Recisione dei nervi corneali causa minor sensibilità corneale (quindi una minore stimolazione all'ammiccamento con secchezza per evaporazione e rallentamento crescita e riparazione cellulare) e minore stimolazione alla lacrimazione

- Variazioni topografiche (irregolarità e piteliale e "gomito" caratteristico del trattamento laser) con maggiore evaporazione e alterazioni dell'ammiccamento

### Farmaci sistemici e topici:

Betabloccanti, antidepressivi (triclici, benzodiazepine?), antipsicotici?, antistaminici, betabloccanti sistemici, antibiotici, farmaci con azione anticolinergica (mal d'auto), diuretici, colliri con concentrazioni elevate di conservanti causano

(Doughty, 1997):

instabilità del film lacrimale per alterata produzione quantitativa (iposecrezione) e qualitativa

### Età:

- diminuisce la concentrazione delle cellule mucipare calciformi della congiuntiva
- diminuisce la secrezione della ghiandola lacrimale
- diminuisce la secrezione delle ghiandole di Meibomio
- aumenta l'evaporazione quindi l'osmolarità
- sono presenti difetti dell'ammiccamento per cui la distribuzione della lacrima viene alterata



### Fattori ambientali:

- Smog
- Fumo
- Aria condizionata
- VDT

### Lac:

- Lac e film lacrimale: interazione sulla struttura e fisiologia
- L'effetto delle alterazioni lacrimali sulla superficie oculare

### Lac:

Le lac alterano la struttura, la composizione, le proprietà fisiche e chimiche e il comportamento del film lacrimale normale (Tomlison, 1992)

Inserendo una lac nell'occhio il film lacrimale viene diviso in:

- un film pre-lente
- un film post-lente
- un menisco circumlenticolare

### Film lacrimale pre-lente

Lo strato lipidico è presente sopra le lac morbide e non subisce alterazioni soprattutto in presenza di lac morbide nuove e/o pulite (in genere si riduce di spessore). Lo strato lipidico è invece assente sulla superficie delle lac PMMA (Guillon GP, 1982)

Film lacrimale pre lac

- Strato lipidico
- Strato Acquoso (3-4 micron)

Film lacrimale post lac

- Strato Acquoso (1 micron)
- Strato di mucina

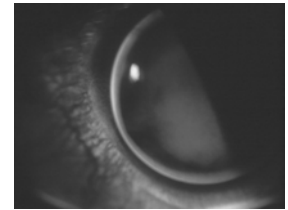
(Guillon M, Maissa C; 2000)

## Film lacrimale pre-lente

- La componente acquosa del film pre-lente tende ad evaporare tra un ammiccamento e l'altro.
- Viene rimpiazzata dall'acqua libera nella maglia della lente (idrogel) o da quella post lente per pervaporazione.
- Le lac ad alta idratazione tendono a disidratarsi di più. Una lente più sottile si disidrata più velocemente
- La pervaporazione avviene più facilmente con lac con silicone.
- Disidratandosi una lente perde dK, si stringe diminuendo la mobilità.

## Film lacrimale post-lente

Il ricambio del Film lacrimale post lac è di circa 1-2% nelle lenti morbide ad ogni ammiccamento e di circa 10-20 % nelle lac rgp.



Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Film lacrimale post-lente

Film lacrimale post lac nell'UC. Il film post lac dipende dalle caratteristiche di rigidità del materiale. (Bruce e Little, 2000)

- Strato Acquoso (1 micron) si riduce nettamente ad occhio chiuso
- All'apertura dell'occhio lo strato acquoso si rigenera velocemente.

## Lac e lacrime: fase iniziale

All'applicazione (Stato di Aggressione)

- Aumento lacrimazione riflessa (decremento nella tonicità) per circa 1/2 settimane dalla prima applicazione.

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Lac e lacrime: nel tempo (adattamento)

- Aumento dell'osmolarità (Linsay Farris e coll. 1981)
- Incremento dell'evaporazione lacrimale (Hamano e coll.1980: Tomlison e Cedarstaff, 1983)
- Incremento del livello di colesterolo che destabilizza lo strato lipidico (Young e Hill, 1973)
- Le lac riducono la sensibilità corneale (Millodot, 1978)
- Non variazione di lisozima e principali proteine (UC e UG). Leggera diminuzione IgA (UC, UG).
- IgA più alte nei portatori di RGP che di morbide (Temel e coll. 1991).
- Le lac sia morbide che rigide aumentano il tasso di ammiccamento (da 15,5 a 23,2) (Hill e Carney 1984). L'alterazione è reversibile.
- La percentuale dei tipi di ammiccamento non è modificata dalle lac
- L'effetto meccanico delle lac sulle palpebre può determinare una disfunzione della secrezione lipidica (MGD) Le lac non sono una causa della MGD (Ong, 1996). Le lac possono essere una causa delle MGD (Efron, 1999)

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Effetto sulla superficie oculare delle alterazioni lacrimali indotte dalle lac

Un ambiente ipersmolare e un ridotto volume lacrimale possono indurre:

- Disidratazione della superficie oculare
- Perdita delle cellule calciformi della congiuntiva
- Alterazioni della forma e della vitalità delle cellule dell'epitelio congiuntivale (simili a quelle indotte nella KCS- Metaplasia squamosa dell'epitelio)
- Stato infiammatorio a carico della superficie oculare per la comparsa di markers dell'infiammazione (HLA\_DR, CD54)
- Aumento dei depositi sulle lac (perdita bagnabilità accumulo nuovi depositi)

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## I segni oculari di secchezza oculare

LAC Morbide  
SMILE STAIN

LAC RGP 3-9 O'Clock Stain

MGD

## L'occhio secco

- "Disfunzione del film lacrimale causata da carenza lacrimale o eccessiva evaporazione che causa danni alla superficie oculare interpalpebrale e è associata a sintomi di discomfort" (Lemp, 1995)
- Le conseguenti alterazioni caratteristiche della superficie oculare vengono spesso identificate con il termine Cheratocongiuntivite secca.

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## L'occhio secco

- Occhio secco Patologico: sintomi e segni gravi con disturbi profondi e continui
- Occhio secco Marginale: sintomi meno gravi e occasionali (p.e. indotto da lac)

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## L'occhio secco

- Inizialmente si credeva che l'occhio secco era legato ad una riduzione della produzione lacrimale.
- Henderson (1950): la chiusura dei puntini lacrimali non induceva miglioramento nel 67% dei casi di occhio secco.
- Balik (1952) l'occhio secco è legato ad alterazioni qualitative del film lacrimale (iperosmolarità).
- Gilbard e coll (1978) nella KCS c'è iperosmolarità.
- Rolando e Refojo (1983) nella KCS il tasso di evaporazione è doppio rispetto ai controlli.

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## L'occhio secco

- Disturbo dell'occhio esterno caratterizzato da aumento dell'osmolarità lacrimale, instabilità del film precorneale e congiuntivale, destabilizzazione dell'interfaccia cornea lacrime con conseguenti danni alla superficie oculare e sintomi e disturbi di vario genere.
- E' una condizione a carico del sistema lacrimale: film, superficie oculare, palpebre, ammiccamento e arco riflesso.

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## L'occhio secco: cause

### **I PEREVAPORAZIONE**

- Anomalia strato lipidico
- Anomalie Palpebrali
- LAC
- Anomalie di Superficie

### **CARENZA FASE ACQUOSA (Ridotta Secrezione)**

- Sindrome di Sjogren
- Non Sjogren
  - Patologia
  - Ostruzione
  - Riflesso

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## L'occhio secco: iperevaporazione

- L'occhio secco da iperevaporazione è caratterizzato da una produzione normale di film lacrimale ma da una sua eccessiva evaporazione.
- L'eccesso di evaporazione determina un aumento dell'osmolarità (tonicità) lacrimale e conseguente danno della superficie oculare.

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## L'occhio secco: iperevaporazione

- Anomalia dello strato lipidico:  
Genera una maggior perdita di lacrime per evaporazione e conseguente discomfort oculare.  
Comprende quelle condizioni in cui la secrezione lipidica è alterata sia per quantità che per qualità biochimica (disfunzione delle ghiandole di Meibomio)
- Si presenta in pazienti blefaritici, anziani o con alterazioni delle ghiandole di Meibomio.

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Meibomian Gland Dysfunction (MGD)

- Anche conosciuta come blefarite posteriore
- Alterazione non infiammatoria della secrezione delle ghiandole di Meibomio
- Cambiamento dell'aspetto della secrezione della Ghiandola di Meibomio
- La secrezione diviene cremosa, opaca e giallastra.
- La secrezione diviene schiumosa (MMLI canto esterno)
- Occlusione GM

## L'occhio secco: iperevaporazione

- Un cattivo ammiccamento o una superficie anomala possono impedire una normale strutturazione del film lacrimale favorendo l'evaporazione.
- Le lac possono compromettere la struttura del film favorendo l'evaporazione.

Lac I 2008/2009

F.Zeri

## Occhio secco: ridotta secrezione

### Sjogren

- L'occhio secco da iposecrezione acquosa è spesso associato alla sindrome di Sjogren, nella quale si assiste alla distruzione progressiva delle ghiandole lacrimali.

### Non Sjogren

- La riduzione della produzione può essere data da
  - malattie sistemiche (Artrite reumatoide, Lupus eritematoso, Acne rosacea)
  - età
  - l'alterazione dei livelli ormonali
  - Ipoestesia corneale (Lasik, lac etc)

## Effetti dell'iposecrezione

- Sbilanciamento dei componenti del film lacrimale
- Ridotto volume del film lacrimale
- Aumento dell'osmolarità
- Aumento delle frizioni tra superficie bulbare e palpebrale
- Modificazione del turn over epiteliale
- Alterazione delle funzioni del film lacrimale

## Alterata presenza di muco

▪Il muco, se mal diluito o in eccesso, tende a creare formazioni filamentose e a precipitare. Questa situazione si verifica in situazioni in cui un corpo estraneo stimola un aumento della produzione.

▪La carenza di mucina lacrimale causa la non bagnabilità della cornea. È caratteristica dell'ipovitaminosi A e nelle situazioni di compromissione delle cellule calciformi (congiuntiviti, farmaci topici, invecchiamento).