

# OCCHIO SECCO E MENOPAUSA

Piera Versura, Emilio Campos

Dipartimento Discipline Chirurgiche, Rianimatorie e dei Trapianti "A.Valsalva", Sezione Oftalmologia, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott.ssa Piera Versura

Dipartimento "A.Valsalva", Sezione di Oftalmologia - Policlinico S.Orsola-Malpighi

Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna - tel: +39 051 6364646; fax: +39 051 6235668; e-mail: versura@alma.unibo.it

## ABSTRACT

A large number of ocular diseases affect women in post-menopausal period. The etiopathogenesis of ocular pathologies in menopause still remains unclear, probably due to their multifactorial origin. Hormonal status and sex steroids influence the ocular surface during the entire life, both in male and females. This is accomplished by the presence of specific estrogenic and androgenic receptors at the level of the ocular surface and of the Meibomian gland. In post-menopausal patients hormonal deficiency joins and perhaps reinforces aging effects in the pathogenesis of dry eye, a very common disease often underestimated in the clinical ophthalmologic practice. The efficacy of hormonal replacement treatment in recovering dry eye symptoms and tear function is currently under debate, in balance between a therapeutic or a promoting effect of this disease. The treatment of dry eye with hormonal-based eye drops still represents a challenge, based upon scientific assumptions but not yet demonstrated on a clinical basis and is still the subject for experimental trials.

**Key words:** *dry eye, sex steroids, menopause, hormonal replacement therapy*

## RIASSUNTO

L'impatto che la condizione di menopausa ha sull'insorgenza di patologie oculari non è ancora del tutto chiarito, in quanto anche il naturale processo di invecchiamento risulta un importante fattore concausale. L'assetto ormonale ed in particolare gli steroidi sessuali influenzano la superficie oculare durante l'intera vita in entrambi i sessi, con effetti mediati dalla presenza di specifici recettori per estrogeni ed androgeni a livello degli epitelii della superficie oculare e delle ghiandole di Meibomio. La carenza ormonale nelle pazienti in menopausa si associa agli effetti dell'età nella patogenesi dell'occhio secco, una condizione molto comune ma talora sottostimata nella pratica quotidiana. L'efficacia della terapia ormonale sostitutiva sul recupero funzionale e sulla sintomatologia della secchezza oculare appare tuttora in bilico tra l'effetto positivo e l'effetto promotore della patologia stessa. La terapia dell'occhio secco mediante somministrazione topica di ormoni rappresenta un'interessante alternativa agli attuali presidi, ma è ancora in fase clinica sperimentale.

**Parole chiave:** *occhio secco, steroidi sessuali, menopausa, terapia ormonale sostitutiva*

## INTRODUZIONE

Le alterazioni oculari durante il periodo postmenopausale interessano vari distretti e non sono a tutt'oggi completamente chiarite, soprattutto a causa della loro origine multifattoriale. L'ipolacrimazione, che causa la cosiddetta "sindrome dell'occhio secco", determina una sensazione di fastidio (sabbia negli occhi), il sintomo oculare più noto, cui si associa iperemia congiuntivale: nella pratica clinica la presenza di un'iperemia bilaterale in un soggetto che lamenta sensazione di corpo estraneo fa immediatamente pensare alla possibilità di una patologia del film lacrimale relativa a secchezza oculare.

La sindrome da occhio secco, quando misconosciuta, induce spesso alla somministrazione di colliri astringenti e vasocostrittori che peggiorano la sintomatologia riducendo ulteriormente la produzione di lacrime. Inoltre, l'iposecrezione lacrimale rende l'occhio più vulnerabile alle infezioni poiché sono possibili microdisepitelizzazioni corneali, con alterazioni di barriera e passaggio di microrganismi, fino alla perforazione del tessuto nei casi più severi.

## L'OCCHIO SECCO

Il sistema complesso denominato "unità funzionale superficie oculare" è costituito dagli epitelii di cornea e congiuntiva, dalle cellule staminali limbari che mantengono il turnover epiteliale, dal film lacrimale che ricopre gli epitelii, dalle ghiandole lacrimali principale ed accessorie che secernono la maggior parte dei costituenti lacrimali, dall'arco neurale che connette gli epitelii con la ghiandola lacrimale principale ed i centri nervosi trigeminali. E' grazie alla mutua interrelazione tra queste componenti che si mantiene la funzionalità di questo distretto anatomico (1), così peculiare in quanto a diretto contatto con le sollecitazioni dell'ambiente esterno.

Per risolvere la confusione esistente sulla semantica di occhio secco ed i test per valutarlo, nel 1995 si è convenuto che "l'occhio secco è un disturbo del film lacrimale dovuto a deficienza di lacrime o ad una eccessiva evaporazione lacrimale che causa un danno della superficie oculare interpalpebrale e si associa a sintomi di discomfort oculare" ed è stato elaborato un sistema algoritmico per la sua classificazione (2). La prima

dicotomia distingue l'*ipolacrimia* vera e propria, originata da un difetto della componente acquosa delle lacrime, dalla *dislacrimia*, provocata da alterazioni quantitative o qualitative delle altre componenti lacrimali, pur in presenza di una sufficiente componente acquosa.

Sebbene la condizione di occhio secco possa essere rilevata in pazienti di tutte le età, l'incidenza maggiore si osserva soprattutto a carico della popolazione oltre i 55 anni di età e nelle donne (3) con un rapporto tra i sessi di 10:1. I segni clinici sono caratterizzati da iperemia nei 2/3 inferiori della superficie oculare esposta, alterazioni biomicroscopiche corneali e congiuntivali, del film lacrimale e dei menischi.

I tipici sintomi riferiti dal paziente affetto da occhio secco si riassumono in bruciore, sensazione di corpo estraneo (descritto come "sabbia negli occhi"), senso di secchezza, fotofobia, disturbi della visione. Comune nella maggior parte dei pazienti che soffrono di occhio secco è il fatto che la sintomatologia peggiori nel corso della giornata ed in particolari condizioni ambientali, quali il basso tasso di umidità o presenza di vento, utilizzo di videoterminali o prolungata lettura, inquinamento (4). Allo scopo di caratterizzare e graduare la sintomatologia soggettiva, è stata raccomandata l'introduzione di questionari validati, dai quali derivare informazioni più generali sulla malattia (5).

## OCCHIO SECCO: UNA CONDIZIONE DI INFIAMMAZIONE CRONICA

Uno dei meccanismi patogenetici comuni nelle varie forme di occhio secco è rappresentato dallo scarso funzionamento dell'unità funzionale superficie oculare, che ha come conseguenza un film lacrimale instabile ed un turnover ritardato di lacrime contenenti mediatori solubili, la cui permanenza può causare irritazione. Di fatto la patologia da occhio secco viene assimilata ad una condizione di infiammazione cronica sostenuta da citochine infiammatorie.

E' stato dimostrato che, in cellule epiteliali congiuntivali e lacrime di pazienti affetti da vari tipi di occhio secco, vi è un aumento dell'espressione di molecole di attivazione immunitaria (HLA-DR, ICAM-1) (6). Queste molecole vengono regolate dalla presenza di citochine proinfiammatorie, quali IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , che sono state rilevate a concentrazioni superiori alla norma in lacrime e cellule congiuntivali di pazienti con occhio secco (7). Queste sostanze possono direttamente o indirettamente stimolare l'infiltrazione dell'epitelio da parte di cellule infiammatorie. Inoltre, IL-1 e TNF- $\alpha$  attivano la produzione di alcuni enzimi metalloproteasici (MMP-9 e MMP-3) (8) da parte delle cellule epiteliali congiuntivali e delle cellule infiammatorie presenti nella superficie oculare. Queste metalloproteasi sono in grado di degradare la membrana basale dell'epitelio corneale ed attivare fattori infiammatori presenti nel fluido lacrimale in forma latente (pro-IL-1 beta, pro-TNF- $\alpha$ , sostanza P). Un processo accelerato di apoptosi a carico degli epitelii della superficie oculare è un altro componente importante nella cascata infiammatoria, come è stato dimostrato in modelli animali e nell'uomo. Si ipotizza che uno degli eventi iniziali sia lo sviluppo di iperosmolarità delle lacrime in pazienti affetti da occhio secco. L'esposizione ad ambiente iperosmolare attiva alcune kinasi (c-jun n-terminal kinase, JNK) che agiscono come potenti regolatori di infiammazione ed apoptosi (9).

## CRITERI DIAGNOSTICI DELL'OCCHIO SECCO

L'analisi accurata della superficie oculare necessita di valutazioni integrate, in quanto è un sistema che nelle sue varie componenti si comporta come un'unità funzionale. Il criterio più comune seguito per porre diagnosi di occhio secco è quello definito "di Copenhagen" (10), secondo cui devono essere alterati almeno due su tre dei test eseguiti (Schirmer test I, Break Up Time, colorazione vitale con Rosa Bengala), anche se nella pratica clinica spesso viene preso in considerazione solamente il valore relativo al test di Schirmer I.

Importante criterio globale viene considerata la valutazione della osmolarità delle lacrime, che risulterebbe essere il comune denominatore di tutte le forme di occhio secco (2). Allo stato attuale, tuttavia, non è disponibile una tecnica semplice e poco costosa per la misura dell'osmolarità, che quindi rimane una valutazione utilizzata solo per scopi di ricerca. In assenza della pratica possibilità di un *gold standard*, molti Centri, tra i quali il nostro, hanno elaborato un percorso diagnostico che include un questionario validato per la valutazione della sintomatologia soggettiva (5) e test di primo e secondo livello (Schema 1).

**Schema 1 . Lista degli esami diagnostici eseguiti elencati in ordine di sequenza temporale, principali informazioni fornite, range dei valori da considerarsi normali.**

esami	funzionalità valutate	misure	valori patologici
<b>Estesiometria</b>	Sensibilità corneale e congiuntivale	Pressione applicata espressa in gr/mm <sup>3</sup>	risposta positiva a pressione > 0,50 gr/mm <sup>3</sup>
<b>Schirmer I test</b>	Misura indiretta della secrezione lacrimale basale + riflessa	Lunghezza in mm di cartina impregnata di lacrime dopo 5' di applicazione	≤ 5 mm / 5'
<b>pH</b>			> 8.0
<b>Test di felcizzazione</b>	Indice di stabilità lacrimale	Classificazione nei gradi I / IV	≥ grado III/IV
<b>Micro-elettroforesi lacrimale</b>	Profilo e analisi quantitativa di proteine lacrimali	Analisi quantitativa densitometrica di lisozima, lactoferrina, albumina sierica, pre-albumina lacrimale specifica (TSP)	Valori espressi in mg/ml, diversi per sesso ed età
<b>anestesia topica</b>			
<b>Clearance lacrimale</b>	Turnover lacrimale	Analisi diluizione densitometrica	≤ 1 : 8
<b>Jones test</b>	Misura indiretta della secrezione basale	Lunghezza in mm di cartina impregnata di lacrime dopo 1' di applicazione	> 3 mm / 1'
<b>paziente a riposo per 10 minuti</b>			
<b>B.U.T. (tempo rottura film lacrimale)</b>	Indice di stabilità lacrimale	Tempo in secondi	≤ 10 secondi
lavaggio superficie oculare con soluzione fisiologica sterile			
<b>Colorazione vitale con verde lissamina</b>	Indice di integrità della superficie oculare	Graduazione di colorazione 0-3 in 6 aree congiuntivali	≥ 9 / 18
<b>paziente a riposo per 10 minuti</b>			
<b>Citologia congiuntivale per striscio</b>	Tipo e grado di infiammazione	punteggio 0-20	punteggio > 6
<b>Citologia congiuntivale per apposizione</b>	Metaplasia epitelio congiuntivale	graduazione 0-5	punteggio ≥ 1

## TERAPIA DELL'OCCHIO SECCO

La ricerca farmacologica in questo settore è indirizzata ad esplorare la possibilità terapeutica di stimolare le ghiandole lacrimali principali ed accessorie al fine di ottenere una secrezione quantitativamente e qualitativamente adeguata. La terapia causale dell'ipolacrimia risulta non priva di effetti collaterali (11-12), pertanto la terapia locale mediante sostituti lacrimali è attualmente la più utilizzata per le alterazioni della superficie oculare e del film lacrimale.

Le cosiddette lacrime artificiali sono costituite da sostanze che mimano le varie azioni delle lacrime naturali, svolgendo ove possibile una funzione correttiva, sulla base del deficit riscontrato nel corso degli accertamenti medici (13).

Solo in Italia i presidi disponibili sono oltre 70 ed una classificazione delle lacrime secondo la composizione chimica e le proprietà biofisiche e biochimiche (14-15) citava nel 1998 la presenza di circa 200 prodotti farmaceutici disponibili nel mondo per la terapia dell'occhio secco. La lista dei prodotti in commercio si aggiorna di continuo, ma le formulazioni si riconducono a meccanismi d'azione più generali che classicamente sono schematizzati e riassunti in cinque categorie denominate sulla base dell'azione prevalente del farmaco: diluizione delle lacrime iperosmolari, ripristino di un corretto volume lacrimale, stabilizzazione della struttura lacrimale mediante riduzione della tensione superficiale, correzione di parametri lacrimali alterati, nutrizione dei tessuti della superficie oculare.

In tutte le forme di occhio secco coesiste una flogosi congiuntivale cronica provocata dall'aumento dell'attrito palpebrale, dall'iperosmolarità lacrimale e dalla mancanza di lavaggio o diluizione delle noxae patogeniche. Tale fenomeno rende spesso razionale l'uso di farmaci antiinfiammatori topici, steroidei o FANS, che dovranno essere usati con prudenza e per brevi periodi a causa del loro ben noti effetti collaterali (ipertensione oculare e cataratta).

Sebbene attualmente non disponibile in Italia, è stato proposto di recente l'utilizzo della Ciclosporina in collirio, che agirebbe riducendo la produzione di marker infiammatori a livello delle cellule epiteliali congiuntivali (16).

## MODIFICAZIONI DELLA CUTE IN MENOPAUSA

Come spesso avviene nello studio delle manifestazioni legate all'evento menopausico, è difficile isolare il ruolo svolto più specificamente dalla carenza ormonale da quello svolto dall'età. L'invecchiamento provoca, sia nell'uomo che nella donna, modificazioni a carico della superficie corporea - soprattutto nelle aree esposte alla luce - consistenti in sclerosi vasale, assottigliamento e atrofia della cute, appiattimento dell'interfaccia dermo-epidermica, ridotta funzionalità delle ghiandole sudoripare e sebacee. A livello della sostanza fondamentale diminuisce la quantità di proteoglicani e in particolare dell'acido ialuronico, con conseguente diminuzione del contenuto idrico cutaneo, decresce la quantità di collagene e si altera la sua struttura molecolare. Queste modificazioni determinano, oltre alla riduzione delle fibre elastiche e del rapporto elastina/collagene, una diminuzione della elasticità cutanea, e si sviluppano gradualmente dopo i 30 anni di età. Tuttavia, nell'uomo si osserva una evoluzione lineare e proporzionale con l'aumento dell'età, mentre nella donna questi processi vanno incontro ad un avanzamento più rapido intorno al periodo del climaterio (17,18).

Sia l'ipoestrogenismo che l'ipoprogesteronismo che caratterizzano il pattern ormonale postmenopausale sono in grado di contribuire a determinare queste modificazioni cutanee: gli estrogeni hanno recettori specifici sui fibroblasti del derma e ne stimolano la proliferazione e l'attività (19).

Inoltre, lo spessore cutaneo subisce un decremento in relazione al tempo postmenopausico indipendentemente dall'età pari all'1,13% per anno nei primi 18 anni di postmenopausa. Parallelamente, la quantità di collagene declina con una curva più ripida nei primi 5 anni dall'evento menopausico, ad andamento esponenziale: il calo è in media del 2,1% per anno nei primi 15 anni di postmenopausa (20). La carenza estrogenica determina, oltre ad una ridotta produzione di collagene, un aumento dei legami crociati tra le fibre collagene, una diminuzione del flusso ematico, del contenuto di acqua e di glicosaminoglicani nella sostanza fondamentale, ed una destrutturazione delle fibre elastiche (20).

Analoghi fenomeni si riscontrano nelle mucose, particolarmente a livello del distretto genito-urinario che è particolarmente ricco di recettori estrogenici (21). L'assottigliamento dell'epitelio, la riduzione dell'irrorazione ematica e l'elevazione del pH vaginale predispongono all'insorgenza di disturbi urinari e difficoltà nei rapporti sessuali. Inoltre, la frequenza di infezioni ricorrenti delle basse vie urinarie e delle vulvovaginiti aumenta dopo la menopausa, in seguito all'assottigliamento della barriera epiteliale e all'alterazione della flora batterica vaginale conseguente alla modificazione del pH (22).

## INFLUENZA DEGLI ORMONI SESSUALI SULLA SUPERFICIE OCULARE

L'occhio, al pari della cute, è interessato da modificazioni dell'assetto ormonale, soprattutto per quanto riguarda la superficie oculare, anche se vengono ad essere interessati anche altri distretti quali la retina ed il cristallino (23). La ghiandola lacrimale principale è stata ritenuta per molto tempo responsabile della sola secrezione riflessa che può avere origine periferica attraverso la via del trigemino (stimolazione di recettori posti su cornea, congiuntiva, epidermide, epitelio nasale) o sensoria centrale (come nel caso della stimolazione della retina con radiazioni luminose ad alta intensità) o per fattori psicogeni; le ghiandole lacrimali accessorie sarebbero invece responsabili della secrezione così detta basale.

E' importante sottolineare che la presenza di una "secrezione basale", in opposizione ad una "secrezione riflessa", è stata posta in discussione, per cui oggi si considera che tutte le lacrime siano di tipo riflesso, cioè prodotte in seguito a stimolazione periferica o centrale sulle ghiandole (24).

Le attività di ambedue i tipi di ghiandole sono soggette principalmente ad una regolazione nervosa, influenzata sia dal sistema parasimpatico che dall'ortosimpatico. La ghiandola lacrimale principale funge, inoltre, da tessuto principale del sistema immuno-secretorio della superficie oculare. In questa ghiandola sono presenti plasmacellule in elevata densità, provenienti da altre sedi dell'organismo. Tali cellule secernono IgA, l'anticorpo predominante nelle lacrime, mentre le IgG e le IgM sono presenti in basse quantità. Un controllo neuroendocrino appare importante nella regolazione della funzione immunitaria della superficie oculare (25, 26), anche se l'entità di questa correlazione deve ancora essere approfondita (27).

Le donne tendono a sviluppare un occhio secco in una percentuale decisamente superiore rispetto agli uomini, soprattutto in età postmenopausale (3, 28). L'occhio secco può insorgere con una certa frequenza anche durante la gravidanza (29), quando viceversa il livello di estrogeni è eccezionalmente alto.

La superficie oculare contiene recettori per estrogeni e progesterone a livello congiuntivale (30), corneale (31) e delle ghiandole di Meibomio (32), anche se alcuni Autori ne contestano la localizzazione (33). Di fatto, quindi, una variazione nel livello estrogenico possiede un substrato anatomico per giustificare una corrispondente variazione a level-

lo della superficie oculare. Anche a carico dell'epitelio congiuntivale è stato dimostrato un processo maturativo in rapporto al variare dei livelli ormonali durante il ciclo mestruale, così come avviene per le modificazioni indotte a carico di vari epitelii del tratto riproduttivo (34). Nella valutazione citologica ormonale le superfici mature sono caratterizzate dalla preponderanza di cellule superficiali, rappresentanti una condizione di iperstrofenismo, mentre le superfici immature sono caratterizzate da cellule parabasali ed intermedie, rappresentanti una condizione di ipoestrogenismo (35). Una analisi condotta su strisci congiuntivali ha rilevato come l'indice di maturazione di questo epitelio ben si correla con i livelli di estrogeni in donne in età fertile e mestruate, mentre la correlazione scompare in fase post-menopausale e in soggetti con disturbi ormonali (34).

Altri parametri della superficie oculare, quali la stabilità del film lacrimale (36) o la quantità di lacrime prodotte, (37) non sembrano influenzate dal variare degli ormoni sessuali in epoca fertile e manterrebbero gli stessi livelli durante le varie fasi del ciclo mestruale.

La riduzione degli estrogeni non appare l'unico elemento da considerare in relazione all'insorgenza di occhio secco. È stato dimostrato che una delle caratteristiche più comuni dei pazienti con occhio secco (38) è rappresentata dalla presenza di livelli sierici di androgeni al di sotto della norma (39, 40). La patologia da occhio secco inizierebbe quando le concentrazioni di androgeni scendono sotto il livello necessario a supportare la funzione secretoria ed il mantenimento di un ambiente antiinfiammatorio, con conseguente secrezione ed accumulo di citochine. L'ipotesi è avvalorata da lavori sperimentali (41) in conigli albini New Zealand nei quali era stata indotta una deficienza di androgeni: la struttura e funzione della ghiandola lacrimale vengono perse in seguito a processi apoptotici ed alla presenza di cellule presentanti l'antigene sulla superficie delle cellule acinose che aumentano l'infiltrazione linfocitaria della ghiandola. Una simile sequenza avverrebbe anche a carico delle cellule corneali (42).

La carenza di androgeni ha, inoltre, effetto sulla disfunzione delle ghiandole di Meibomio, con conseguente alterata produzione delle molecole lipidiche del film lacrimale che conduce ad instabilità del film stesso ed in ultima analisi all'insorgenza di occhio secco di tipo iperevaporativo (43).

Sulla base di queste evidenze scientifiche ed in seguito all'identificazione dei recettori per androgeni in vari tessuti oculari (tra i quali la ghiandola lacrimale, le ghiandole di Meibomio, la cornea e tutte le zone congiuntivali) (44, 45) è stata proposta la somministrazione di androgeni in forma di collirio in pazienti affetti da occhio secco (46).

## TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E SUPERFICIE OCULARE

Discordanti sono le opinioni sugli effetti che la terapia ormonale sostitutiva (HRT, Hormonal Replacement Therapy) produce sulla superficie oculare in generale e sulla sintomatologia dell'occhio secco in particolare.

In linea teorica si dovrebbe assumere una influenza positiva da parte dell'HRT mediate dalla presenza di recettori estrogenici e progestinici. Nelle pazienti in terapia ormonale sostitutiva la sintomatologia di discomfort oculare appare ridotta (47-49) rispetto al gruppo di pazienti omogenee per età e non in trattamento ormonale. La secrezione lacrimale misurata con il test di Schirmer I risulta per alcuni Autori riportata ai valori normali in seguito ad HRT (50-52), mentre per altri la terapia non avrebbe effetti (53) su questo parametro, almeno dopo 3 mesi di terapia. La stabilità del film lacrimale risulta aumentata in pazienti sottoposte ad HRT (53).

La morfologia dell'epitelio congiuntivale, modificata dalla carenza estrogenica, viene riportata nei limiti di norma dal trattamento HRT (53, 54), in particolare per quanto riguarda il ripristino della densità di cellule mucipare congiuntivali responsabili della secrezione mucosa del film lacrimale. La terapia ormonale sostitutiva ripristina le variazioni citologiche maturative congiuntivali (55), presenti in pazienti mestruate in parallelo con la maturazione degli epitelii del tratto riproduttivo, determinate dalle variazioni ormonali, che scompaiono in fase post-menopausale (34).

Sulla base di queste evidenze cliniche alcuni Autori hanno proposto un trattamento topico congiuntivale, somministrando un collirio a base di 17 $\beta$ -estradiolo nel corso di un trial randomizzato (56). Dopo quattro mesi di terapia la somministrazione topica dell'ormone aveva prodotto benefici maggiori sulla superficie oculare (aumento della produzione di lacrime, alleviazione della sintomatologia) rispetto al trattamento HRT sistemico del gruppo di controllo. L'azione dell'estradiolo potrebbe essere messa in relazione con la stimolazione della sintesi dell'ossido nitrico a livello dei vasi sanguigni con conseguente effetto vasodilatatore anche sui dotti della ghiandola lacrimale (57).

Gli studi sulle modifiche della superficie oculare che abbiamo citato sono stati effettuati su gruppi di pazienti in numero significativo ma comunque limitato e non tengono in generale in considerazione eventuali differenze relative al tipo di sostanza somministrata, alla dose, alla via di somministrazione, alla durata del trattamento HRT. Del resto, allo stato di conoscenza attuale non esistono metodi oggettivi che permettano al ginecologo di calibrare la terapia ormonale sostitutiva in base alle specifiche necessità della paziente, ma i dosaggi vengono modificati sull'indicazione dell'osservazione clinica e della sintomatologia.

Il processo di revisione critica cui è stata sottoposta l'intera terapia ormonale sostitutiva è stato supportato da una indagine epidemiologica pubblicata sull'autorevole rivista JAMA (58) ed effettuata su un campione di oltre 25.000 soggetti. L'indagine ha di recente posto in discussione la reale efficacia dell'HRT in riferimento alla sintomatologia di occhio secco dopo quattro anni, postulando l'ipotesi che sia la stessa HRT a determinare l'insorgenza della secchezza anziché alleviarla. Il trattamento HRT che utilizza gli estrogeni da soli sarebbe associato con la maggiore percentuale di rischio di insorgenza di secchezza oculare o peggioramento di patologia già esistente. Anche se la metodologia utilizzata nell'indagine per quanto riguarda la formulazione del questionario compilato dalle pazienti e la raccolta dati anamnestici è stata in seguito criticata (59, 60) il dato che emerge è comunque meritevole di attenzione ed invita alla cautela.

## CONCLUSIONI

In conclusione, la superficie oculare è influenzata durante tutta la vita dall'assetto ormonale ed in particolare dagli steroidi sessuali, per la presenza di specifici recettori estrogenici a livello corneale, congiuntivale e delle ghiandole di Meibomio. Nelle pazienti in fase post-menopausale la carenza estrogenica si associa e forse potenzia gli effetti dell'età nel determinare l'insorgenza della patologia dell'occhio secco, un disturbo molto frequente ma spesso sottostimato o sottovalutato ad una prima indagine clinica. L'efficacia della terapia ormonale sostitutiva nell'alleviare sintomi e migliorare il quadro clinico di questa patologia oculare è attualmente in discussione, in bilico tra l'effetto positivo e l'effetto promotore della patologia stessa. La terapia con sostituti lacrimali di più moderna concezione quali l'utilizzo topico di ormoni in forma di collirio appare tuttora in fase sperimentale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tseng SC, Tsubota K. Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:825-35.
2. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995; 21:221-32.
3. Schaumberg DA, Sullivan DA, Dana MR. Epidemiology of dry eye syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506(Pt B):989-98.
4. Versura P, Profazio V, Cellini M, et al. R. Eye discomfort and air pollution. *Ophthalmologica* 1999; 213:103-9.
5. Schiffman RM, Dale Christianson M, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index (OSDI). *Arch Ophthalmol* 2000; 118:615-21.
6. Stern ME, Gao J, Schwalb TA, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non Sjogren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:2609-14.
7. Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:2283-92.
8. Smith VA, Rishmawi H, Hussein H, et al. Tear film MMP accumulation and corneal disease. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:147-53.
9. Brignole F, De Saint-Jean M, Goldschild M, et al. Expression of Fas-Fas ligand antigens and apoptotic marker APO2.7 by the human conjunctival epithelium. Positive correlation with class II HLA DR expression in inflammatory ocular disorders. *Exp Eye Res* 1998; 67:687-97.
10. Prause JU. Clinical ophthalmological tests for the diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:141-4.
11. Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 2003; 22:97-101.
12. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1204-7.
13. Versura P, Cellini M, Torreggiani A, et al. Dryness symptoms, diagnostic protocol and therapeutic management: a report on 1,200 patients. *Ophthalmic Res* 2001; 33:221-7.
14. Murube J, Paterson A, Murube E. Classification of artificial tears. I: Composition and properties. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438:693-704.
15. Murube J, Murube A, Zhuo C. Classification of artificial tears. II: Additives and commercial formulas. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438:705-15.
16. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:90-5.
17. Bologna JL, Braverman IM, Rousseau ME, et al. Skin changes in menopause. *Maturitas* 1989; 11:295-304.
18. Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause: implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:371-8.
19. Haczynski J, Tarkowski R, Jarzabek K, et al. Human cultured skin fibroblasts express estrogen receptor alpha and beta. *Int J Mol Med* 2002; 10:149-53.
20. Brincat M, Moniz CJ, Studd JW, et al. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:256-9.
21. MacLean AB, Nicol LA, Hodgins MB. Immunohistochemical localization of estrogen receptors in the vulva and vagina. *J Reprod Med* 1990; 35:1015-6.
22. Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ, et al. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:1270-7.
23. Baldi A, Campos E. Patologie oculari da carenza di estrogeni. Da: *Menopausa: il punto*. A.R. Genazzani, L. Zichella, F. Petraglia. CIC Edizioni Internazionali Roma, 1997; pp 111-4.
24. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980; 87:920-30.
25. Kelleher RS, Hann LE. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: endocrine impact on the lachrymal gland accumulation and secretion of IgA and IgG. *J Steroid Biochem* 1991; 34:253-9.
26. Kelleher RS, Hann LE, Edwards JA, et al. Endocrine, neural and immune control of secretory component output by lachrymal gland acinar cells. *J Immunol* 1991; 146:3405-11.
27. Sullivan DA. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye. In: Freir S (ed) *The Neuroendocrine-Immune Network*, Boca Raton, Florida, CCR Press, pp 199-237.
28. Smith JA, Vitale S, Reed GF, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:151-6.
29. Schechter JE, Pidgeon M, Chang D, et al. Potential role of disrupted lacrimal acinar cells in dry eye during pregnancy. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506(Pt A):153-7.
30. Fuchsjaeger-Mayrl G, Nepp J, Schneeberger C, et al. Identification of estrogen and progesterone receptor mRNA expression in the conjunctiva of premenopausal women. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:2841-4.
31. Vecsei PV, Kircher K, Kaminski S et al. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptor in human cornea. *Maturitas* 2000; 36:169-72.
32. Esmaeli B, Harvey JT, Hewlett B. Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian glands. *Ophthalmology* 2000; 107:180-4.
33. Gans LA, Lee SF, Lemp MA, et al. Estrogen and progesterone receptors and human conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1990; 15: 474-7.

34. Kramer P, Lubkin V, Potter W, et al. Cyclic changes in conjunctival smears from menstruating females. *Ophthalmology* 1990; 97:303-7.
35. Wied GL, Bibbo M. Hormonal Cytology. In: *Comprehensive Cytopathology*. Bibbo M (Ed), WB Saunders Co. Philadelphia, 1991, pp. 85-114.
36. Tatlipinar S, Gedik S, Irkec M, et al. Ocular ferning during the menstrual cycle in healthy women. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11:15-8.
37. Feldman F, Bain J, Matuk AR. Daily assessment of ocular and hormonal variables throughout the menstrual cycle. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:1835-8.
38. Sullivan DA, Block L, Pena DJ. Influence of androgens and pituitary profile and secretory activity of the lachrymal gland. *Acta Ophthalmol* 1996; 74:421-35.
39. Suzuki T, Schaumberg DA, Sullivan BD, et al. Do estrogen and progesterone play a role in the dry eye of Sjogren's syndrome? *Ann NY Acad Sci* 2002; 966:223-5.
40. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen-deficient? *J Rheumatol* 2003; 30:2413-9.
41. Azzarolo AM, Wood RL, Mircheff AK, et al. Androgen influence on lachrymal gland apoptosis, necrosis and lymphocytic infiltration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:592-602.
42. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lachrymal glands. *Cornea* 1998; 17:584-9.
43. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:4874-82.
44. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966:211-22.
45. Rocha EM, Wickham LA, da Silveira LA, et al. Identification of androgen receptor protein and 5alpha-reductase mRNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:76-84.
46. Worda C, Nepp J, Huber JC et al. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001; 37:209-12.
47. Jensen AA, Higginbotham EJ, Guzinski GM, et al. A survey of ocular complaints in postmenopausal women *J Assoc Acad Minor Phys* 2000; 11:44-9.
48. Mathers WD, Dolney AM, Kraemer D. The effect of hormone replacement therapy on the symptoms and physiologic parameters of dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506(Pt B):1017-22.
49. Lang Y, Lang N, Ben-Ami M, et al. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on the human eye. *Harefuah* 2002; 141:287-91.
50. Guaschino S, Grimaldi E, Sartore A, et al. Visual function in menopause: the role of hormone replacement therapy. *Menopause* 2003; 10:53-7.
51. Affinito P, Sardo AD, Di Carlo C, et al. Effects of hormone replacement therapy on ocular function in post menopause. *Menopause* 2003; 10:482-67.
52. Altintas O, Caglar Y, Yuksel N, et al. The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow. *Ophthalmologica* 2004; 218:120-9.
53. Pelit A, Bagis T, Kayaselcuk F, et al. Tear function tests and conjunctival impression cytology before and after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13:337-42.
54. Okon A, Jurowski P, Gos R. The influence of the hormonal replacement therapy on the amount and stability of the tear film among peri- and postmenopausal women. *Klin Oczna.* 2001; 103:177-81.
55. Vavilis D, Agorastos T, Vakiani M, et al. The effect of transdermal estradiol on the conjunctiva in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 72:93-96.
56. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:100-2.
57. Nathanson JA, Mc Kee M. Identification of an extensive system of nitric oxide-producing cells in the ciliary muscle and outflow pathway of the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:1765-72.
58. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001; 286:2114-9.
59. Peterson CM, Leshner JL Jr, Davis LS. Dry eye syndrome in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287:585-6.
60. Barney NP. Can hormone replacement therapy cause dry eye? *Arch Ophthalmol* 2002; 120:641-2.