

Patologie del film lacrimale e delle superfici oculari nel cane e nel gatto.

Parte 2. Segni clinici, diagnosi e terapia

RIASSUNTO

Nella seconda parte di questo articolo sono descritti i segni clinici, i metodi diagnostici e la terapia corrente delle patologie del film lacrimale e delle superfici oculari nel cane e nel gatto.

In particolare i vari segni clinici vengono analizzati in rapporto alla loro frequente sovrapposizione nel corso delle diverse patologie primarie ed alla complessa interrelazione tra i componenti dell'unità fisiologica lacrimale. I metodi diagnostici descritti includono i più comuni test quantitativi, qualitativi e laboratoristici per le patologie del film lacrimale, con accenno all'uso degli stessi in oftalmologia umana. Infine, un rapporto sullo stato dell'arte degli attuali farmaci e la loro applicazione nelle patologie da occhio secco conclude la presente rassegna.

Il lettore è pregato di fare riferimento alla fisiopatologia e classificazione delle patologie delle superfici oculari trattate nella prima parte del presente articolo.

SEGNII CLINICI

L'occhio secco da deficienza di produzione/escrezione della porzione acquea è una delle patologie maggiormente trascurate o erroneamente diagnosticate in medicina veterinaria. In pazienti umani, il segno iniziale più comune è rappresentato da sensazione di bruciore e di fastidio oculari.¹ Nei nostri animali, i segni clinici iniziali consistono in occasionale blefarospasmo ed iperemia congiuntivale, che vengono facilmente trascurati sia dal proprietario che dal veterinario. In genere, la gravità dei segni clinici in oftalmologia veterinaria è direttamente proporzionale alla cronicità della patologia, e le lesioni oculari più eclatanti possono richiedere settimane prima di divenire manifeste.² Inoltre, data la similitudine di sintomi, non è infrequente che la patologia venga inizialmente diagnosticata come congiuntivite aspecifica.³

Con la diminuzione della componente acquea l'aumento dell'osmolarità del residuo film lacrimale causa disidratazione delle superfici corneo-congiuntivali a contatto con esso e successivi edema, degenerazione vacuolare e desquamazione degli epitelii oculari.⁴ L'infiammazione delle superfici oculari causa inizialmente iperplasia delle cellule mucipare ed alterata distribuzione della strato di mucina da parte della deficiente porzione acquea. Clinicamente questo si traduce in iperemia congiuntivale, chemosi e scolo mucoide o muco-purulento.³ È da notare che la congiuntiva viene affetta per prima, mentre la cornea è coinvolta nelle fasi più croniche della malattia.⁵ Con l'avanzare della patologia le condizioni congiuntivali deteriorano, lo scolo diviene più francamente purulento e tenacemente adeso alle superfici oculari ed ai fornici congiuntivali, e la cornea comincia a manifestare i primi segni di sofferenza (Fig. 1). Perdita della trasparenza e lucentezza corneali, vascolarizzazione superficiale e blefarospasmo sono segni comuni negli stadi intermedi di cheratocongiuntivite secca (KCS).² In seguito alla maggiore esposizione della cornea dorsale, alla raccolta del residuo film lacrimale ventralmente per gravità ed alla protezione residua offerta dalla terza palpebra, i quadranti corneali dorsali sono i primi ad essere affetti, con caratteristica presenza di neovascolarizzazione periferica, in partenza dal limbo dorsale e diretta centralmente (Fig. 2).

Nelle fasi avanzate della patologia, gli epitelii si ispessiscono ed ipertrofizzano e le cellule mucipare congiuntivali degenerano, con conseguente metaplasia squamosa e fibroplasia subepiteliale⁶: la superficie corneale diviene irregolare, con cheratinizzazione e formazione di placche o squame cornee. Nelle razze brachicefale od anatomica-

Federica Maggio

Tufts Veterinary Emergency Treatments and Specialties,
Walpole, MA, USA

Stefano Pizzirani

Tufts Cumming's School of Veterinary Medicine,
North Grafton, MA, USA

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 15/09/2009 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 20/09/2009”.

mente predisposte a sovraesposizione delle superfici oculari, i fenomeni disidratativi ed infiammatori divengono estremi e spesso portano a grave pigmentazione corneale e cheratopatia a banda. Ulcere corneali possono occasionalmente manifestarsi, spesso a livello centrale (Fig. 3), come complicanza di eccessiva esposizione, in forme di KCS iperacuta² o per effetto di proliferazioni batteriche patogeniche.⁷



FIGURA 1 - Grave quadro di cheratocongiuntivite secca in un Bulldog femmina di 7 anni. Iperemia congiuntivale e chemosi si associano ad essudato mucopurulento adeso alla superficie oculare e ad edema e vascolarizzazione corneali.



FIGURA 2 - Moderata cheratocongiuntivite secca in un Cocker Spaniel Inglese. Notare l'iperemia congiuntivale ed i primi segni clinici di coinvolgimento corneale: la vascolarizzazione superficiale in partenza dal limbo coinvolge solo il quadrante dorsale. Pigmentazione superficiale accompagna l'infiltrazione vascolare.

In ultima istanza, l'estrema pigmentazione e la cheratinizzazione dell'epitelio corneale conducono a cecità, spesso irreversibile³ (Fig. 4).

Nelle patologie da aumentata evaporazione dello strato acqueo i segni clinici sono più subdoli e devianti: infatti, in tale quadro la gravità dei segni clinici è spesso mitigata dall'incremento riflesso dell'intatta produzione lacrimale. Lieve e diffuso edema corneale, irregolarità e fibrosi della superficie corneale, vascolarizzazione perilimbare superficiale più o meno marcata sono spesso associati ad edema ed iperemia dei margini palpebrali ed a presenza di calazi o granulomi lipidici tarsali nelle forme di meibomite infettiva od immunomediata.⁸ I segni corneali si aggravano quando causati da difetti dell'ammiccamento e/o da eccessiva esposizione delle superfici oculari, come nel caso di macrofessura palpebrale in soggetti brachicefali o in presenza di gravi difetti anatomici palpebrali (entropion/ectropion combinati, fessura palpebrale "a pagoda" delle razze giganti).

Segni clinici di superficie più gravi dei precedenti contraddistinguono invece le patologie da dispersione dello strato acqueo: blefarospasmo, cheratocongiuntivite cronica ed ulcerazioni corneali di grado variabile sono reperti clinici comuni nei disordini cronici congiuntivali o nella tossicità epiteliale da conservanti oculari.² Prurito, eritema, edema ed ulcerazioni palpebrali, presenza di marcato essudato mucopurulento e blefarite marginale si sommano al precedente quadro clinico nelle forme di atopia oculare.⁹

DIAGNOSI

La diagnosi di occhio secco in medicina veterinaria è spesso complicata dalla multifattorialità eziologica della patologia, dalla sovrapposizione dei segni clinici e dall'uso di test diagnostici limitati e spesso incostanti nei risultati (Tab. 1). La presenza di segni clinici caratteristici, la misurazione quantitativa della produzione lacrimale e l'uso di coloranti vitali rappresentano gli strumenti diagnostici in oftalmologia veterinaria.

L'ispezione delle superfici corneo-congiuntivali e dei margini palpebrali, nonché l'esecuzione del test dell'ammiccamento e della sensibilità corneale, e l'osservazione delle caratteristiche anatomiche orbitali e palpebrali del paziente devono sempre precedere l'esecuzione di qualunque test diagnostico.

Il test di Schirmer (STT) è un test semiquantitativo tra i più comuni per la misurazione della produzione lacrimale in medicina umana e veterinaria.^{3,4} Viene effettuato tramite l'inserimento di una sottile striscia di carta bibula nel fornice della palpebra inferiore, a livello del suo terzo laterale (Fig. 5). Il risultato è dato dal livello di imbibizione della striscia, espresso in millimetri per 1

minuto nei nostri animali e per 5 minuti nei pazienti umani. L'STT deve essere eseguito prima di qualunque altro test: l'applicazione precedente di soluzioni, farmaci parasimpaticolitici od anestetici locali influenza la lettura dei valori in misura positiva o negativa.

L'STT I indica la somma della produzione lacrimale basale e riflessa, mentre nell'STT II la previa applicazione di anestetico locale limita il risultato alla sola lacrimazione basale.¹⁰ Valori normali di STT I riportati in letteratura si aggirano sui $20,2 \pm 3,0$ mm/min nel cane¹⁰ e 14 ± 6 mm/min nel gatto¹¹, mentre per l'STT II i valori sono $6,2 \pm 3,1$ mm/min nel cane.¹⁰ Variazioni nel valore del test sono possibili in relazione alla manifattura delle strisce di carta bibula, pertanto si consiglia di usare sempre lo stesso tipo per il monitoraggio di STT nello stesso paziente.¹² Particolare attenzione dovrebbe anche essere data al maneggiamento della striscia, dato che l'assorbimento dei grassi presenti sulla superficie cutanea umana può alterarne la lettura durante il test.¹³ L'interpretazione dei risultati di STT I sono riportati in Tabella 2.

Vari studi hanno riportato nel cane possibili fluttuazioni dell'STT su base temporale (variazioni quotidiane e settimanali)^{14,15} ed a seconda della razza.¹⁰ Anche il peso del soggetto sembra influenzare il valore di STT, che aumenta nei cani di grossa taglia in confronto a soggetti di taglie inferiori.¹⁵ Inoltre lo stato emotivo del paziente può variare la lettura del test, per stimolazione del sistema simpatico e conseguente diminuzione della produzione lacrimale, soprattutto nei pazienti felini: per tale motivo l'attendibilità dell'STT in tale specie è alquanto discutibile.

Di fatto, nonostante rappresenti il test più comune per la diagnosi di occhio secco, l'STT presenta numerosi difetti che ne riducono l'attendibilità: il suo valore è infatti in gran parte limitato dal fatto che i risultati attestano prevalentemente alterazioni del solo strato acqueo del film lacrimale. Nei

pazienti canini non è infrequente riscontrare disparità tra valori di STT e segni clinici nei quadri evaporativi o dispersivi del film lacrimale, o nelle fasi precoci di cheratocongiuntivite secca. Il significato di questo test non dovrebbe mai essere disgiunto dalla stretta osservazione dei segni clinici.



FIGURA 3 - Cheratite ulcerativa bilaterale in corso di cheratocongiuntivite secca neurotrofica. Le lesioni corneali sono evidenziate dalla colorazione alla fluoresceina.



FIGURA 4 - Grave cheratite pigmentaria in un caso terminale di cheratocongiuntivite secca. Diffusa infiltrazione di pigmento, fibrosi, vascolarizzazione superficiale e scaglie corneali in desquamazione precludono l'esame del segmento anteriore. Il soggetto è cieco.

TABELLA 1
Test diagnostici in corso
di occhio secco canino e felino

Test quantitativi

Schirmer Tear Test I e II (STT)
Test del filo di cotone al rosso fenolo
Meibometria

Test qualitativi

Breakup time (BUT)
Colorazione al Rosa Bengala
Colorazione al Verde di Lissamina
Valutazione dello strato lipidico
Osmolarità del film lacrimale

Test di laboratorio

Coltura aerobica di mebo
Biopsia congiuntivale

TABELLA 2
Interpretazione di STT I nel cane

STT ≥ 15 mm/min	Normale
11 mm/min \leq STT ≤ 14 mm/min	KCS precoce o subclinica
6 mm/min \leq STT ≤ 10 mm/min	KCS moderata
STT ≤ 5 mm/min	KCS grave

Un altro test semiquantitativo per la valutazione dello strato acqueo, sebbene meno usato, è il test del filo di cotone al rosso fenolo (phenol red thread test, o PRTT). Tale metodo prevede l'uso di un filo di cotone giallo, lungo 75 mm ed impregnato di un reagente sensibile alla variazione di pH, il rosso fenolo. Il filo viene posizionato, similmente alla striscia dello STT, nel terzo laterale del fornice inferiore palpebrale per 15 secondi. Le lacrime sono normalmente lievemente alcaline, e quando impregnano tale filo ne modificano il colore, da



FIGURA 5 - Test di Schirmer in un cane.



FIGURA 6 - Colorazione al Rosa Bengala in un cane affetto da cheratocongiuntivite secca iniziale.

giallo pallido a rosso. Il test è misurato ancora in mm di viraggio rosso del filo. Valori normali di PRTT per il cane sono $34,15 \pm 4,45 \text{ mm/15 sec}^{16}$ e per il gatto $23,04 \pm 2,23 \text{ mm/15 sec}^{17}$. Si ritiene che il contatto del filo con il fornice congiuntivale sia trascurabile in confronto alla stimolazione creata dall'STT, e che quindi il PRTT quantifichi più accuratamente di quest'ultimo il volume lacrimale presente nel fornice inferiore, senza influenza da parte della lacrimazione riflessa.¹⁶ Inoltre il test presenta il vantaggio di una esecuzione più rapida ed una minore variabilità.¹⁸ Gli svantaggi sono rappresentati dalla minore reperibilità e dalla occasionale difficoltà nella lettura per imprecisioni nell'esecuzione e nel viraggio del colore.¹⁶

Il meibometro è uno strumento inteso per la quantificazione tramite fotometria dei livelli di lipidi presenti sul margine palpebrale ed indirettamente dello strato lipidico.¹⁹ Due recenti lavori^{20,21} hanno riportato risultati alquanto contrastanti riguardo l'applicabilità, ripetibilità ed accuratezza di tale strumento nel cane, pertanto per ora il suo uso rimane sconsigliabile.

Il breakup time (BUT) valuta la capacità della superficie corneale di mantenere un film lacrimale omogeneo, valutandone la stabilità in relazione al tempo. Comunemente eseguito in oftalmologia umana, consiste nell'instillazione di una goccia di fluoresceina (0,125%) sulla superficie lacrimale. Il paziente viene fatto ammiccare e quindi le palpebre sono mantenute aperte. La superficie corneale viene osservata tramite lampada a fessura con filtro blu cobalto a bassa intensità: il BUT viene calcolato come il tempo che intercorre tra l'ultimo ammiccamento e la formazione delle prime aree focali di disidratazione, che appaiono come aree scure contro lo sfondo fluorescente. Nel cane il valore normale di BUT è $21,53 \pm 7,42$ secondi¹⁸, e nel gatto è di 21 ± 12 secondi.²² Valori inferiori a 5-10 secondi sono considerati patologici nel cane²³, nel gatto e nell'uomo.^{24,25} L'esecuzione di questo test nei nostri animali rimane tuttavia complessa ed i risultati sono spesso inconclusivi: le maggiori difficoltà sono date dal contenimento dei pazienti, nel tentativo di mantenerne le palpebre forzatamente aperte e di evitare interferenze da parte dei movimenti della terza palpebra. In questa ottica, l'osservazione della formazione delle aree di disidratazione corneali risulta perlomeno difficoltosa. Inoltre il test può essere influenzato da irregolarità corneali, uso di anestetici topici, e dalla presenza di conservanti antimicrobici in farmaci oculari, soluzioni irriganti e formulazioni liquide di fluoresceina.⁸

La colorazione al Rosa Bengala è spesso usata sia in oftalmologia umana che veterinaria per valutare lesioni delle superfici oculari. Tale colorante aderisce alle aree congiuntivali e corneali prive di mucina, o più specificamente prive di glicoproteine costituenti il glicocalice⁴ (Fig. 6). Una grossa

goccia di colorante all'1% viene fatta cadere sulle superfici oculari, l'eccesso viene rimosso con soluzioni di lavaggio ed il paziente viene poi esaminato con lampada a fessura. La congiuntiva si colora sempre più intensamente della cornea, soprattutto in corso di KCS. Un accurato sistema di classificazione è presente in medicina umana a seconda dell'area affetta,⁴ ma non è applicato in medicina veterinaria. Positività al Rosa Bengala segnala un difetto nella produzione di mucina e si verifica in corso di patologie da instabilità (congiuntivali allergiche, infiltrative o croniche) e quantitative (grave cheratocongiuntivite secca) del film lacrimale. Irritazione all'istillazione del colorante²⁶ e tossicità delle superfici oculari per successiva esposizione alla luce²⁷ sono state riportate, pertanto un accurato lavaggio con soluzione fisiologica delle superfici oculari deve essere eseguito in tutti i soggetti dopo l'esecuzione del test. L'intensità della colorazione può essere dose-dipendente: si raccomanda quindi di applicare il colorante sempre nelle stesse quantità e concentrazioni.¹³ La colorazione al Verde di Lissamina unisce i vantaggi della colorazione al Rosa Bengala ed alla fluoresceina.²⁴ Infatti, non solo evidenzia le cellule superficiali oculari che non siano protette da mucina, ma anche le cellule epiteliali devitalizzate o morte.²⁸ In aggiunta, non causa l'irritazione all'applicazione riportata per rosa bengala e non è tossica. I maggiori svantaggi sono costituiti dalla minore sensibilità rispetto a rosa bengala, dalla temporaneità della colorazione e dalla maggiore difficoltà nella sua visualizzazione con lampada a fessura. Al momento non esistono studi in medicina veterinaria che ne descrivano l'uso nei nostri animali.

La valutazione dello strato lipidico tramite biomicroscopia a luce polarizzata è stata descritta diversi anni fa in medicina veterinaria in cani sani ed affetti da cheratocongiuntivite secca.^{29,30} Tale tecnica necessita comunque di future conferme per essere convalidata nel suo utilizzo per la diagnosi di occhio secco.

In medicina umana, la misurazione dell'osmolarità del film lacrimale è considerata il test singolo più attendibile nell'identificare la patologia da occhio secco³¹, ma tale tecnologia è costosa e non disponibile nella pratica oculistica quotidiana.

Durante l'esame dei margini palpebrali e delle ghiandole di Meibomio può essere eseguita l'espressione di quest'ultime tramite pinze smusse, previa anestesia topica. In corso di patologie di tali ghiandole, il mebo espresso può assumere caratteristiche diverse dalla sua consistenza fisiologica, con aspetto giallastro, opaco e denso. Colture aerobiche del secreto sono consigliate nelle forme di meibomiti resistenti alla terapia tradizionale.²

In corso di patologie croniche delle superfici congiuntivali e per ulteriore conferma della presenza

di un disturbo qualitativo a carico dello strato di mucina, un test attendibile è dato dall'esecuzione della biopsia congiuntivale. Tale test è comunemente eseguito in anestesia locale, e prevede la rimozione di un campione congiuntivale di circa 3x4 mm. La sede ideale per la raccolta è data dal fornice congiuntivale inferiore, anteriormente al fornice della terza palpebra.³² In sede istopatologica viene richiesto l'indice di densità delle cellule caliciformi, calcolato dal rapporto tra cellule caliciformi e cellule epiteliali congiuntivali: il valore normale di tale rapporto è 0,29-0,30³² nel cane e 0,68³³ nel gatto. Valori inferiori sono indicativi di patologie infiammatorie, infiltrative o degenerative congiuntivali.

TRATTAMENTO MEDICO

Indipendentemente dal tipo di patologia del film lacrimale, la terapia medica rappresenta il principale trattamento dei disturbi da occhio secco dei nostri animali. A seconda dell'origine e della gravità della patologia vengono applicati vari protocolli terapeutici, con lo scopo di controllare il dolore, stimolare la produzione lacrimale, lubrificare le superfici oculari, controllare i fenomeni infiammatori ed allergici e l'iperproliferazione batterica. Tali protocolli prevedono generalmente l'uso combinato di farmaci lacrimomimetici, anti-infiammatori/immunomodulatori, lacrimostimolanti ed antibatterici.

Farmaci lacrimomimetici

Lo scopo dei cosiddetti farmaci lacrimomimetici o "lacrime artificiali" è di supplementare la/le porzione/i di film lacrimale deficitaria/e, in aggiunta al trattamento specifico delle patologie quantitative e qualitative del film lacrimale. Il lubrificante topico dovrebbe idealmente riprodurre le caratteristiche metaboliche, ottiche e fisiche del film lacrimale trilaterale: di fatto, tale prodotto non esiste.

La maggior parte dei lubrificanti oculari è costituita da soluzioni iso/ipotoniche contenenti elettroliti, surfattanti e vari agenti che ne incrementano la viscosità. Ideali sono l'assenza di conservanti microbici, la presenza di potassio e bicarbonato, un pH neutro o lievemente alcalino ed un prolungato tempo di permanenza sulla superficie oculare.^{34,35}

La tossicità epiteliale esercitata dai conservanti microbici presenti nella maggior parte dei farmaci topici oculari (benzalconio cloruro, EDTA) è stata ampiamente documentata nel precedente articolo.^{34,36,37} Sebbene di recente siano stati introdotti conservanti che prevedono la propria degradazione quando instillati ed esposti alla luce o quando a contatto con il film lacrimale (clorito di sodio, sodio perborato, polyquad), tale degradazione è

TABELLA 3
Comuni soluzioni e pomate lacrimomimetiche

Mucillagini della cellulosa			
Celluvisc	Allergan	<i>monodose</i>	Carbossimetilcellulosa 0,5%
Cellufresh	Allergan		Carbossimetilcellulosa 0,5%
Celluvisc	Allergan	<i>monodose</i>	Carbossimetilcellulosa 1%
Cellumed	Allergan		Carbossimetilcellulosa 1%
Dacriosol	Alcon	<i>monodose</i>	Idrossipropilmetilcellulosa 0,3%
Dacriosol	Alcon		Idrossipropilmetilcellulosa 0,3%
Genteal	Novartis		Idrossipropilmetilcellulosa 0,3%
Lacrisifi	Sifi		Idrossipropilmetilcellulosa 0,5%
Alcool polivinilico			
Ialurex ipotonico	Fidia	<i>monodose</i>	Polivinilalcol 0,4%
Hypotears	Medivis		Polivinilalcol 1%
Vistil	Tubilux		Polivinilalcol 1,4%
Blink	Amo	<i>monodose</i>	Polivinilalcol 1,4%
Lacrilux	Allergan		Polivinilalcol 3%
Vistil Forte	Tubilux		Polivinilalcol 3%
Polivinilpirrolidone			
Lacristil	Bruschettini	<i>monodose</i>	Polivinilpirrolidone 2%
Clarover	Novartis	<i>monodose</i>	Polivinilpirrolidone 5%
Clarover	Novartis		Polivinilpirrolidone 5%
Carbomeri e polialcoli			
Dropgel	Eupharmed		Acido poliacrilico 0,2%
Lacrinorm	Farmigea		Carbopol 940 0,2%
Dacriogel	Alcon	<i>monodose</i>	Carbopol 936 0,3%
Dacriogel	Alcon		Carbopol 936 0,3%
Genteal	Novartis		Carbopol 980 + HPMC
Acido ialuronico			
Dropyal	Bruschettini	<i>monodose</i>	Acido ialuronico 0,015%
Hylo-Comod	Visufarma		Acido ialuronico 0,1%
Bluyal	Sooft	<i>monodose</i>	Acido ialuronico 0,15%
Hyabak	Farmila		Acido ialuronico 0,15%
Hyluprotect	Farmila	<i>monodose</i>	Acido ialuronico 0,15%
Blink	Amo	<i>monodose</i>	Acido ialuronico 0,15%
Vismed	Tubilux	<i>monodose</i>	Acido ialuronico 0,18%
I-drop Vet	I-med Pharma	<i>monodose</i>	Acido ialuronico 0,15%
I-drop Vet Plus	I-med Pharma	<i>monodose</i>	Acido ialuronico 0,3%
I-drop Vet Plus	I-med Pharma		Acido ialuronico 0,25%
Hyalistil	Sifi	<i>monodose</i>	Acido ialuronico 0,2%
Hy-drop	Fidia	<i>monodose</i>	Acido ialuronico 0,2%
Dropstar	Farmigea	<i>monodose</i>	Acido ialuronico 0,45
Lacrime notturne e lipidiche			
Lacrilube	Allergan		Paraffina 42,5%/vaselina 55%
Duratirs	Alcon		Olio di vaselina 3%
Filme opht	Hulka		Tocoferolo 310 mg

dubbia nei casi gravi di KCS, in seguito al limitato volume del film lacrimale. In oftalmologia umana si consiglia l'uso di lacrime artificiali prive di conservanti in tutti i casi di occhio secco che richiedano una somministrazione superiore a 4-6 volte/die³⁴: tale indicazione assume particolare significato nella KCS canina, caratterizzata in genere da una marcata gravità di segni clinici.

Per incrementare il tempo di permanenza dei lubrificanti sulle superfici oculari, numerosi agenti viscosizzanti vengono aggiunti alla composizione di tali farmaci, inclusi polivinilalcol, derivati della cellulosa, polimeri, agenti viscoelastici, glicerina, olio minerale e petrolato, singolarmente od in combinazione (Tab. 2). Recentemente è stata avanzata l'ipotesi che lo strato di mucina sia molto più spesso ed abbia un ruolo molto più complesso di quanto precedentemente ritenuto.³⁸ In tale luce le sostanze viscosizzanti, per le loro intrinseche qualità adjuvanti dello strato mucoso, assumono un'importanza determinante nelle patologie delle superfici oculari.³⁹

I derivati della cellulosa (meticellulosa, idrossicellulosa) sono generalmente raccomandati nel trattamento delle patologie quantitative del film oculare, ma sembrano attivi anche nel restaurare l'effetto protettivo della mucina.³⁴

Polivinilalcol, polimeri lineari (destrano, polivinilpirrolidone) ed agenti viscoelastici (acido ialuronico, condroitin solfato) hanno generalmente ottime proprietà mucinomimetiche e sono particolarmente indicati per le patologie dispersive e quantitative del film oculare, e nelle lesioni ulcerative corneali. In particolare, sebbene esistano studi contrastanti riguardo alla sua effettiva superiorità, sembra che acido ialuronico offra un tempo di permanenza superiore sulla superficie oculare e richieda minor frequenza di applicazione rispetto ad altri agenti lacrimomimetici.⁴⁰ Di recente, l'introduzione in oftalmologia veterinaria di un lubrificante a base di acido ialuronico privo di conservanti e formulato in singole fiale sterili monouso (I-drop Vet®, I-drop Vet Plus®) ha rappresentato una notevole innovazione nel campo della lubrificazione oculare veterinaria. A dispetto del maggior costo e della minore convenienza di applicazione rispetto ai farmaci multidose, tale prodotto offre nell'opinione degli Autori superiori vantaggi terapeutici e clinici: la frequenza di applicazione consigliata si aggira intorno alle 2-3 volte al giorno, mentre la media per gli altri farmaci è di 4-6.

Petrolato, lanolina ed olio minerale costituiscono la base delle comuni pomate oftalmiche e vengono preferenzialmente usati nei disordini da patologie delle ghiandole di Meibomio. Per loro natura, ristabiliscono il film lipidico e contrastano l'evaporazione del film lacrimale. Nei pazienti umani, il maggior svantaggio di tali agenti lubrificanti consiste nella difficoltà visiva dopo applicazione, dovuta

alla densità della pomata sulla superficie oculare, e nell'accumulo di materiale residuo sulle palpebre. Nei nostri animali, questi difetti sono ovviamente trascurabili e tali prodotti sono più estensivamente usati, soprattutto nelle ore notturne.

Di recente nuova introduzione sul mercato umano sono i colliri Systane® ed Endura®. Il primo si avvale della tecnologia derivata dall'idrossipropil (HP) guar, che a contatto col pH lacrimale muta in una sostanza gel-simile legandosi alle cellule epiteliali danneggiate, proteggendo il glicocalice ed estendendo il proprio tempo di permanenza sulla superficie oculare.⁴¹ Il secondo è un omogenato di olio di ricino, apparentemente in grado di supportare tutti e tre gli strati del film lacrimale.⁴² I loro benefici sui nostri pazienti animali sono ancora da dimostrare.

Un modesto accenno viene qui riservato all'uso di sostituti lacrimali biologici, quali siero autologo. Il siero autologo contiene fattori di crescita (EGF, TGF-β), fibronectina e vitamine importanti nell'omeostasi dell'epitelio corneale.⁴³ In pazienti umani affetti da occhio secco, l'uso di siero ha riportato risultati molto variabili relativi alla diminuzione della sensazione di bruciore ed al miglioramento della superficie corneale.^{43,44} L'uso di tale agente va preso in considerazione solo come complemento ai farmaci più efficaci e specifici. Uno studio condotto su cani Bulldog con KCS chirurgicamente indotta ha dimostrato che l'applicazione del fattore di crescita neuronale (NGF) induce un aumento dei valori di STT ed un miglioramento dei segni clinici significativo nell'occhio trattato rispetto al controlaterale.⁴⁵

Farmaci anti-infiammatori/immunomodulatori

La ragione che supporta l'uso di farmaci anti-infiammatori ed immunosoppressivi in corso di cheratoconjuntivite secca è duplice: nella maggior parte dei pazienti canini la patologia ghiandolare è effettivamente basata su fenomeni immunomeditati; in più una grave reazione infiammatoria è alla base dei segni oculari di superficie della patologia (vedi precedente articolo).

Il farmaco storicamente associato al trattamento di KCS canina è **ciclosporina A (CsA)**, metabolita del fungo *Tolypocladium inflatum*, e potente inibitore dell'attivazione dei linfociti-T. Più recentemente, un nuovo agente molto affine, **tacrolimus** o FK506, prodotto da *Streptomyces tsukubaensis*, ha affiancato ed in molti casi sostituito CsA nel trattamento di KCS canina.

Entrambi i farmaci sono stati sviluppati inizialmente per la terapia sistemica di prevenzione nel rigetto dei trapianti d'organo in pazienti umani: sono altamente lipofili, superano agilmente la membrana cellulare dei linfociti-T attivati, e, legandosi a specifici recettori intracellulari chiamati immunofilline [ciclofillina (CpN) per CsA, e

FKBP per tacrolimus], e quindi a calcineurina (CaN), inibiscono la trascrizione del gene per interleuchina 2 (IL-2).⁴⁶ IL-2 è responsabile della proliferazione ed attivazione dei linfociti-T, di conseguenza CsA e tacrolimus sopprimono la risposta immunitaria di tali cellule. Entrambi hanno azione inibitoria nei confronti di eosinofili e mastociti, parzialmente di linfociti B⁴⁷⁻⁴⁹ e notevole attività anti-angiogenetica.⁵⁰⁻⁵³ L'effetto stimolatorio di CsA sulle cellule mucipare congiuntivali e sulla secrezione di mucina⁵⁴⁻⁵⁶ rende CsA particolarmente utile nel trattamento dei disordini qualitativi del film lacrimale.

Concentrazioni di ciclosporina dallo 0,05% (Restasis®) allo 0,4% in pazienti umani⁵⁷ e dallo 0,2% al 2% nel cane⁵⁸⁻⁶⁰ si sono dimostrate sicure ed efficaci nel trattamento di forme di occhio secco da moderato a grave. Nel cane CsA va applicata topicamente ogni 12 ore, ma può essere incrementata a 3 volte al giorno per casi gravi.² La somministrazione può scendere ad una volta al giorno quando i valori di STT superino 20 mm/min², ma generalmente il trattamento è cronico per l'intera vita del soggetto. La preparazione commerciale (Optimmune®) è disponibile in pomata oftalmica allo 0,2%, ma formulazioni galeniche a concentrazioni variabili da 1% a 2% in emulsioni oleose sono spesso preferite nei casi più gravi. In letteratura è descritta una risposta positiva a CsA nel 100% di cani con STT >2 mm/min al momento della diagnosi, mentre tale risposta diminuisce al 60% in cani con STT <2 mm/min.⁶¹ Aumento dei valori di STT, incremento della trasparenza corneale e del livello di comfort, diminuzione di vascolarizzazione, edema e scolo mucopurulento sono documentati nei casi di risposta positiva al trattamento.² Per le soprariportate notevoli capacità mucinomiche, CsA è responsabile di apprezzabili miglioramenti clinici anche in casi dove le ghiandole lacrimali siano irreversibilmente danneggiate e la produzione lacrimale inapprezzabile.⁵⁴ Istologicamente, si assiste ad una riduzione dell'infiltrato infiammatorio ed al ripristino di tessuto ghiandola funzionale a livello delle ghiandole lacrimali.^{62,63} Sebbene in applicazione topica CsA sia generalmente considerata un farmaco molto sicuro, concentrazioni di CsA oculare al 2% hanno portato a diminuzione dell'indice di proliferazione linfocitario in cani sottoposti a trattamenti cronici.^{64,65} Per tale ragione, si raccomanda di adottare sempre la minima dose efficace, soprattutto in pazienti di piccola taglia o con associate deficienze del sistema immunitario.

Tacrolimus ha una potenza stimata da 10 a 100 volte superiore a CsA.⁶⁶ Non esiste ancora in commercio un farmaco oculare topico a base di tacrolimus, ma soluzioni e pomate allo 0,02% e 0,03% sono disponibili sul mercato veterinario statunitense in formulazioni galeniche formulate da farmacie specializzate. Recenti studi hanno evidenzia-

to una efficacia del prodotto topico in pazienti canini affetti da KCS pari o superiore a CsA.^{67,68} In particolare, successo terapeutico è stato riportato anche in casi refrattari a CsA.⁶⁷ La sua applicazione varia da casi gravi di KCS a fenomeni dispersivi del film lacrimale secondari a patologie allergiche od immunomediate congiuntivali.

Pimecrolimus, un derivato dell'ascomicina, è stato recentemente investigato nella sua applicazione all'1% su cani affetti da KCS.^{69,70} I risultati sembrano confortanti, ma l'incidenza di fenomeni irritativi locali tali da sospendere l'applicazione del farmaco ne sconsiglia per ora l'utilizzo.

Sirolimus o rapamicina è un macrolide prodotto da *Streptomyces hygroscopicus*. Al contrario di tacrolimus e CsA, pur legandosi a FKBP12 non inibisce l'azione di calcineurina, ma blocca la proliferazione cellulare arrestandone il ciclo riproduttivo. Ha dimostrato notevoli proprietà immunosoppressive⁷¹ e antiangiogeniche⁷², è stato recentemente investigato in uno studio pilota su occhi equini⁷³ e potrebbe presto essere oggetto di studio per le sue applicazioni nella patologia da KCS. Il 55% dei cani con KCS immunomediata sottoposti a trattamento orale di basse dosi (20, 40 ed 80 I.U.) di **interferone-alfa** ha mostrato miglioramento soggettivo ed oggettivo della patologia.⁷⁴ Non sono state finora riportate ulteriori ricerche con tale agente.

Alla luce del fatto che la patologia da occhio secco è associata a gravi fenomeni infiammatori di superficie, appare logico desumere che l'applicazione topica di **corticosteroidi** in associazione ad immunomodulatori topici possa essere di aiuto nel controllo di KCS.^{75,76} Nelle forme di deficit qualitativi del film lacrimale da congiuntivite allergica od immunomediata l'uso di steroidi topici è complementare a ciclosporina e tacrolimus. Tuttavia i rischi correlati a complicazioni di lesioni ulcerative corneali nei soggetti con patologie gravi suggeriscono notevole cautela nel loro uso nei nostri animali.

L'uso sistemico di corticosteroidi è invece contemplato nelle gravi forme congiuntivali immunomediate e spesso come adiuvante anti-infiammatorio in corso di blefariti granulomatoze.²

Lacrimostimolanti

L'uso di **pilocarpina** orale nel trattamento di KCS neurogenica canina sta godendo di rinnovata popolarità. In passato è stata utilizzata in forma topica per KCS immunomediata, ma la mancanza di efficacia ed i numerosi effetti collaterali ne hanno interrotto l'uso.⁷⁷ L'effetto parasimpaticomimetico sulla ghiandola lacrimale dopo somministrazione sistemica può richiedere settimane o mesi prima di divenire apparente⁷⁷, ma a dispetto della loro inconsistenza i risultati possono essere sorprendenti (Fig. 7 e Fig. 8). Attualmente viene consigliata la somministrazione della soluzione topica al 2% per via orale, al dosaggio di una goccia per 10 kg di pe-

so vivo del soggetto ogni 12 ore, da incrementare ogni 2-3 giorni fino ai segni sistemici di intossicazione (salivazione, vomito, diarrea o bradicardia) o fino al raggiungimento di un incremento dei valori di STT.⁷⁸

Antibatterici

La regolare pulizia e lubrificazione delle superfici oculari, ed il corretto trattamento immunomodulatorio/anti-infiammatorio sono generalmente sufficienti a controllare l'iperproliferazione batterica da KCS. Tuttavia, antibiotici ad ampio spettro sono spesso consigliati nella KCS canina per controllare eventuali infezioni batteriche secondarie⁷, e sono obbligatori in caso di lesioni ulcerative corneali.

Per le loro proprietà antibatteriche, anti-infiammatorie ed anti-angiogeniche l'American Academy of Ophthalmology raccomanda l'uso cronico di tetracicline orali nella terapia delle meibomiti umane.³⁴ Si ipotizza che le tetracicline inibiscano la flora batterica produttrice di enzimi lipolitici e la produzione di lipasi, diminuiscano l'attività di collagenasi, fosfolipasi-A2 e di diverse metalloproteasi ed inibiscano la neovascolarizzazione in corso di infiammazione oculare.³⁴ La documentazione di tali vantaggi nei nostri pazienti affetti da patologie delle ghiandole di Meibomio non è riportata, ma è aneddoticamente riconosciuta l'efficacia di tale classe antibiotica in varie patologie infiammatorie ed infettive degli annessi e delle superfici oculari. Nei nostri animali viene comunque raccomandata l'accurata pulizia dei margini palpebrali con detergenti delicati, l'applicazione di compresse tiepide ed appropriata terapia antibiotica locale e sistemica. Spesso nelle forme ricorrenti la terapia topica può divenire cronica.²

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Patologie congenite, tossiche, immunomediate, chirurgiche iatrogeniche o neurologiche gravi delle ghiandole lacrimali possono causare un danno irreversibile, per cui il trattamento medico è insoddisfacente o fallisce. In questi casi, alcune opzioni chirurgiche sono disponibili.

La più nota di tali opzioni consiste nella trasposizione chirurgica del dotto di Stenone. Questo procedimento viene considerato per pazienti in cui il trattamento medico tradizionale applicato per non meno di 8 settimane non abbia ottenuto un'apprezzabile risposta terapeutica. I requisiti pre-operatori richiesti sono intesi a testare una adeguata produzione di saliva dalla ghiandola parotide, talvolta deficitaria nei soggetti affetti da infiammazione delle ghiandole lacrimali, e ad ottenere una buona igiene orale. Il procedimento prevede due tecniche principali, a cielo aperto ed a cielo chiuso, la cui descrizione viene rimandata a te-

sti specializzati.² In tale chirurgia la papilla intrabuccale della ghiandola parotide viene traslocata nel fornice congiuntivale inferiore dell'occhio omolaterale: in tal modo, la lubrificazione dell'occhio viene fornita dall'emissione di saliva. Nei candidati ideali e quando eseguita da chirurghi oculisti, tale chirurgia garantisce in genere ottimi risultati. Le complicanze post-operatorie più comunemente riportate sono la fibrosi e chiusura del dotto, l'occlusione di questo da parte di sialoliti⁷⁹, precipitazione di sali minerali sulle superfici oculari, infezioni batteriche ed epifora.²

L'uso di inserti nei punti lacrimali inferiori e su-



FIGURA 7 - Cheratocongiuntivite secca neurogenica acuta. La cornea evidenzia grave vascolarizzazione superficiale ed una lesione ulcerativa stromale centrale.



FIGURA 8 - Stesso paziente in Figura 7, due mesi post-trattamento a base di farmaci topici e pilocarpina orale. Un lembo congiuntivale è stato ovviamente applicato per la terapia dell'ulcera. La cornea ha riacquisito la naturale trasparenza e lucentezza ed il lembo è perfettamente vascolarizzato ed integrato con il tessuto corneale.

periori, derivato dall'oculistica umana, è stato testato in soggetti canini con risultati contrastanti.^{80,81} L'occlusione dei punti lacrimali da parte di tali specifici inserti dovrebbe garantire un ridotto turn over ed una maggiore permanenza del film lacrimale sulle superfici oculari. Risultati accettabili si sono ottenuti in soggetti affetti da KCS in cui la produzione lacrimale, seppur minima, è ancora presente, mentre non hanno nessun effetto in soggetti con STT pari a 0 mm/min.⁸¹ In più tali inserti sono scarsamente tollerati dai cani ed il loro tempo di permanenza nei dotti è limitato.⁸⁰

L'intervento di cantoplastica mediale e/o laterale è particolarmente raccomandato nei pazienti con macrofessura palpebrale, siano essi affetti da patologie quantitative o qualitative del film lacrimale. La cantoplastica mediale provvede anche alla correzione di eventuale entropion mediale inferiore e trichiasi caruncolare. Entrambi i procedimenti chirurgici hanno lo scopo di garantire una maggior protezione della superficie corneale e un migliore ammiccamento.

Infine, sebbene considerato più un intervento preventivo che curativo, il riposizionamento della ghiandola della nittitante viene correntemente raccomandato in tutti i casi di prolasso della stessa. Per l'esecuzione di tale tecnica e delle tecniche precedenti si rimanda a testi specializzati.²

CONCLUSIONE

A dispetto delle numerose diverse eziologie che le causano, le patologie del film lacrimale e delle superfici oculari del cane e del gatto sono caratterizzate da segni clinici che si sovrappongono facil-

mente. La conoscenza gnoseologica delle patologie, un accurato esame clinico, e la corretta interpretazione dei tests diagnostici disponibili permette l'adozione del trattamento terapeutico più adeguato. La combinazione di più classi di farmaci, propriamente immunomodulanti, anti-infiammatori, lacrimomimetici ed antibiotici è alla base del trattamento tradizionale ed è improntata sull'eziologia e gravità della patologia, e sulla attuale disponibilità del proprietario.

Parole chiave

Occhio secco, segni clinici, diagnosi, terapia, cane e gatto.

■ Tear film and ocular surface diseases in cats and dogs. Part 2. Clinical signs, diagnosis and treatment

Summary

The second part of this review will deal with clinical signs, diagnosis and treatment of ocular surface and tear film diseases in cats and dogs.

Specifically, the clinical signs will be investigated in regard to their overlapping in the various primary diseases and to the interaction between the components of the lacrimal function unit. The common quantitative, qualitative and laboratory tests in the diagnosis of tear film diseases in animals are also discussed. Finally, the present review is completed by the state of the art on current medications and treatment of dry eye diseases.

Key words

Dry eye, clinical signs, diagnosis, treatment, dog and cat.

BIBLIOGRAFIA

- Nichols KK: Patient-reported symptoms in dry eye disease. *Ocul Surf* 4(3):137-145, 2006.
- Giuliano EA, Moore CP: Diseases and Surgery of the Lacrimal Secretory System. In: *Veterinary Ophthalmology*. Ed KN Gelatt. Ames, Blackwell Publishing, 2007, pp 633-661.
- Kaswan RL, Salisbury MA: A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. Treatment with ophthalmic cyclosporine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20(3):583-613, 1990.
- Gilbard JP: Dry-Eye Disorders. In: *Principles and Practice of Ophthalmology*. Ed DM Albert, FA Jakobiec, DT Azar, ES Gragoudas. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000, pp 982-1001.
- Sjogren H: Keratoconjunctivitis sicca. In: *Modern Trends in Ophthalmology*. Ed F Ridley, A Sorsby. London, Butterworth, 1940, pp 403-413.
- Aguirre GD, Rubin LF, Harvey CE: Keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 158(9):1566-1579, 1971.
- Petersen-Jones SM: Quantification of Conjunctival Sac Bacteria in Normal Dogs and Those Suffering from Keratoconjunctivitis Sicca. *Vet Comp Ophthalmol* 7(1):29-35, 1997.
- Moore CP: Qualitative tear film disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20(3):565-581, 1990.
- Pena MA, Leiva M: Canine conjunctivitis and blepharitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38(2):233-249, v. 2008.
- Hamor RE, Roberts SM, Severin GA, Chavkin MJ: Evaluation of results for Schirmer tear tests conducted with and without application of a topical anesthetic in clinically normal dogs of 5 breeds. *Am J Vet Res* 61(11):1422-1425, 2000.
- Lim CC, Reilly CM, Thomasy SM, Kass PH, et al.: Effects of feline herpesvirus type 1 on tear film break-up time, Schirmer tear test results, and conjunctival goblet cell density in experimentally infected cats. *American Journal of Veterinary Research* 70(3):394-403, 2009.
- van der Woerd A, Adamcak A: Comparison of absorptive capacities of original and modified Schirmer tear test strips in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 216(10):1576-1577, 2000.
- Barabino S, Chen W, Dana MR: Tear film and ocular surface tests in animal models of dry eye: uses and limitations. *Exp Eye Res* 79(5):613-621, 2004.
- Hakanson NW, Arnesson K: Temporal variation in tear production in normal Beagle dogs as determined by Schirmer Tear Test. *Veterinary & Comparative Ophthalmology* 7(3):196-203, 1997.
- Berger SL, King VL: The fluctuation of tear production in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 34(1):79-83, 1998.

16. Brown MH, Galland JC, Davidson HJ, Brithman AH: The phenol red thread tear test in dogs. *Veterinary & Comparative Ophthalmology* 1996 6: 4, 274-277 18 ref
17. Brown MH, Brightman AH, Butine MD, Moore TL: The Phenol Red Thread tear test in healthy cats. *Veterinary & Comparative Ophthalmology* 1997 7: 4, 249-252 21 ref
18. Saito A, Kotani T: Estimation of lacrimal level and testing methods on normal beagles. *Vet Ophthalmol* 4(1):7-11, 2001.
19. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ: Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 117(6):723-729, 1999.
20. Benz P, Tichy A, Nell B: Review of the measuring precision of the new Meibometer MB550 through repeated measurements in dogs. *Vet Ophthalmol* 11(6):368-374, 2008.
21. Ofri R, Orgad K, Kass PH, Dikstein S: Canine meibometry: establishing baseline values for meibomian gland secretions in dogs. *Veterinary Journal* 174(3):536-540, 2007.
22. Grahn BH, Sisler S, Storey E: Qualitative tear film and conjunctival goblet cell assessment of cats with corneal sequestra. *Vet Ophthalmol* 8(3):167-170, 2005.
23. Moore CP, Collier LL: Ocular surface disease associated with loss of conjunctival goblet cells in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 26:458-466, 1990.
24. Perry HD, Donnenfeld ED: Dry eye diagnosis and management in 2004. *Curr Opin Ophthalmol* 15(4):299-304, 2004.
25. Cullen CL, Lim C, Sykes J: Tear film breakup times in young healthy cats before and after anesthesia. *Vet Ophthalmol* 8(3):159-165, 2005.
26. Feenstra RP, Tseng SC: Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 99(4):605-617, 1992.
27. Feenstra RP, Tseng SC: What is actually stained by rose bengal? *Arch Ophthalmol* 110(7):984-993, 1992.
28. Manning FJ, Wehrly SR, Foulks GN: Patient tolerance and ocular surface staining characteristics of lissamine green versus rose bengal. *Ophthalmology* 102(12):1953-1957, 1995.
29. Carrington SD, Bedford PGC, Guillon JP, Woodward EG: Polarized light biomicroscopic observations of the pre-corneal tear film. 1. The normal tear film of the dog. *J Small Anim Pract* 28:605-622, 1987.
30. Carrington SD, Bedford PGC, Guillon JP, Woodward EG: Polarized light biomicroscopic observations of the precorneal tear film 2. Keratoconjunctivitis sicca in the dog. *J Small Anim Pract* 28:671-680, 1987.
31. Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, Diaper C, et al.: Dry Eye Diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49(4):1407-1414, 2008.
32. Moore CP, Wilsman NJ, Nordheim EV, Majors LJ, et al.: Density and distribution of canine conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28(12):1925-1932, 1987.
33. Cullen CL, Njaa BL, Grahn BH: Ulcerative keratitis associated with qualitative tear film abnormalities in cats. *Vet Ophthalmol* 2(3):197-204, 1999.
34. Pflugfelder SC, Geerling G, Kinoshita S, Lemp MA, et al.: Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 5(2):163-178, 2007.
35. Pensyl CD: Lubricants and Other Preparations for Ocular Surface Disease. In: *Clinical Ocular Pharmacology*. Ed JD Bartlett, SD Jaanus. Boston, Butterworth Heinemann, 2001, pp 315-331.
36. Burstein NL: Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol* 25(1):15-30, 1980.
37. Pfister RR, Burstein N: The effects of ophthalmic drugs, vehicles, and preservatives on corneal epithelium: a scanning electron microscope study. *Invest Ophthalmol* 15(4):246-259, 1976.
38. Prydal JI, Campbell FW: Study of precorneal tear film thickness and structure by interferometry and confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33(6):1996-2005, 1992.
39. Nelson JD, Abelson MB: Tear Substitutes. In: *Principles and Practice of Ophthalmology*. Ed DM Albert, FA Jacobiec, DT Azar. Philadelphia, Saunders, 2000, pp 325-330
40. Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, Tiffany JM, et al.: Ocular surface residence times of artificial tear solutions. *Cornea* 11(4):288-293, 1992.
41. Mussoline JF: Systane for Dry Eye. *Cataract and Refractive Surgery Today (August)*:88-89, 2004.
42. Solomon R, Perry HD, Donnenfeld ED, Greenman HE: Slitlamp bio-microscopy of the tear film of patients using topical Restasis and Refresh Endura. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 31(4):661-663, 2005.
43. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, Pesudovs K, et al.: Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 88(5):647-652, 2004.
44. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D: Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 88(11):1467-1474, 2004.
45. Coassin M, Lambiase A, Costa N, De Gregorio A, et al.: Efficacy of topical nerve growth factor treatment in dogs affected by dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243(2):151-155, 2005.
46. Schreiber SL, Crabtree GR: The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today* 13(4):136-142, 1992.
47. Kohyama T, Takizawa H, Kawasaki S, Akiyama N, et al.: A potent immunosuppressant FK506 inhibits IL-8 expression in human eosinophils. *Mol Cell Biol Res Commun* 1(1):72-77, 1999.
48. Fukushima A, Yamaguchi T, Ishida W, Fukata K, et al.: Cyclosporin A inhibits eosinophilic infiltration into the conjunctiva mediated by type IV allergic reactions. *Clin Experiment Ophthalmol* 34(4):347-353, 2006.
49. Thomson AW: The effects of cyclosporin A on non-T cell components of the immune system. *J Autoimmun* 5 Suppl A167-176, 1992.
50. Naruishi K, Nishimura F, Yamada-Naruishi H, Omori K, et al.: C-jun N-terminal kinase (JNK) inhibitor, SP600125, blocks interleukin (IL)-6-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) production: cyclosporine A partially mimics this inhibitory effect. *Transplantation* 76(9):1380-1382, 2003.
51. Williams DL, Hoey AJ, Smitherman P: Comparison of topical cyclosporine and dexamethasone for the treatment of chronic superficial keratitis in dogs. *Vet Rec* 137:635-639, 1995.
52. Wang M, Lin Y, Chen J, Liu Y, et al.: Studies on the effects of the immunosuppressant FK-506 on the high-risk corneal graft rejection. *Yen Ko Hsueh Pao [Eye Science]* 18(3):160-164, 2002.
53. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS: Tacrolimus (FK506) in the management of high-risk corneal and limbal grafts. [see comment]. *Ophthalmology* 108(10):1838-1844, 2001.
54. Moore CP, McHugh JB, Thorne JG, Phillips TE: Effect of cyclosporine on conjunctival mucin in a canine keratoconjunctivitis sicca model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42(3):653-659, 2001.
55. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK: Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 120(3):330-337, 2002.
56. Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC: Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 24(1):80-85, 2005.
57. Stevenson D, Tauber J, Reis BL: Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 107(5):967-974, 2000.
58. Sansom J, Barnett KC, Neumann W, Schulte-Neumann A, et al.: Treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs with cyclosporine ophthalmic ointment: a European clinical field trial. *Vet Rec* 137(20):504-507, 1995.
59. Olivero DK, Davidson MG, English RV, Nasisse MP, et al.: Clinical evaluation of 1% cyclosporine for topical treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 199(8):1039-1042, 1991.
60. Morgan RV, Abrams KL: Topical administration of cyclosporine for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 199(8):1043-1046, 1991.
61. Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA: Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 107(8):1210-1216, 1989.
62. Bounous DI, Carmichael KP, Kaswan R, Hirsh S, et al.: Effects of ophthalmic cyclosporine on lacrimal gland pathology and function in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Vet Comp Ophthalmol* 55-12, 1995.
63. Izci C, Celik I, Alkan F, Ogurtan Z, et al.: Histologic characteristics and local cellular immunity of the gland of the third eyelid after topical ophthalmic administration of 2% cyclosporine for treatment of dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Am J Vet Res* 63(5):688-694, 2002.

64. Gilger BC, Andrew SE, Wilkie DA: Lymphocyte proliferation and blood drug levels in dogs with keratoconjunctivitis sicca receiving long-term topical ocular cyclosporine. *Vet Comp Ophthalmol* 6125-130, 1996.
65. Gilger BC, Andrews J, Wilkie DA, Wyman M, et al.: Cellular immunity in dogs with keratoconjunctivitis sicca before and after treatment with topical 2% cyclosporine. *Vet Immunol Immunopathol* 49(3):199-208, 1995.
66. Morris R: Modes of action of FK506, cyclosporin A, and rapamycin. *Transplant Proc* 26(6):3272-3275, 1994.
67. Berdoulay A, English RV, Nadelstein B: Effect of topical 0.02% tacrolimus aqueous suspension on tear production in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Vet Ophthalmol* 8(4):225-232, 2005.
68. Adkins EA, Hendrix DV, Stuffle JL, Ward DA, et al.: An investigation of the safety and efficacy of topical ophthalmic application of tacrolimus in dogs. Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists Coeur D'Alene, 2003.
69. Ofri R, Allgoewer I, Graenitz U, Pena T, et al.: Successful treatment of keratoconjunctivitis sicca (KCS) in dogs with pimecrolimus drops: a comparison with cyclosporine a (CyA) ointment. Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists. Washington D.C., 2004.
70. Nell B, Walde I, Billich A, Vit P, et al.: The effect of topical pimecrolimus on keratoconjunctivitis sicca and chronic superficial keratitis in dogs: results from an exploratory study. *Veterinary Ophthalmology* 8(1):39-46, 2005.
71. Sehgal SN: Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 35(3 Suppl):7S-14S, 2003.
72. Kwon YS, Hong HS, Kim JC, Shin JS, et al.: Inhibitory effect of rapamycin on corneal neovascularization in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46(2):454-460, 2005.
73. Douglas LC, Yi NY, Davis JL, Salmon JH, et al.: Ocular toxicity and distribution of subconjunctival and intravitreal rapamycin in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 31(6):511-516, 2008.
74. Gilger BC, Rose PD, Davidson MG, Roberts SM, et al.: Low-dose oral administration of interferon-alpha for the treatment of immune-mediated keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Interferon Cytokine Res* 19(8):901-905, 1999.
75. Nagelhout TJ, Gamache DA, Roberts L, Brady MT, et al.: Preservation of tear film integrity and inhibition of corneal injury by dexamethasone in a rabbit model of lacrimal gland inflammation-induced dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 21(2):139-148, 2005.
76. Pflugfelder SC: Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 137(2):337-342, 2004.
77. Grahn BH, Storey ES: Lacrimostimulants and lacrimomimetics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34(3):739-753, 2004.
78. Moore CP: Diseases and surgery of the lacrimal secretory system. In: *Veterinary Ophthalmology*. Ed KN Gelatt. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999, pp 583-608.
79. Termote S: Parotid salivary duct mucocele and sialolithiasis following parotid duct transposition. *J Small Anim Pract* 44:21-23, 2003.
80. Gelatt KN, MacKay EO, Widenhouse C, Widenhouse TS, et al.: Effect of lacrimal punctal occlusion on tear production and tear fluorescein dilution in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* 9(1):23-27, 2006.
81. Williams DL: Use of punctal occlusion in the treatment of canine keratoconjunctivitis sicca. *J Small Anim Pract* 43:478-481, 2002.

Non indugiate ancora ... FATEVI UN BUON PROGRAMMA !



ROTTAMIAMO IL VOSTRO VECCHIO SOFTWARE !

Da oggi è possibile **ROTTAMARE** il vostro vecchio software oppure il vostro obsoleto database con l'acquisto di PONGO !

Vi offriamo **fino ad € 200,00** - da scalare sul costo di una nuova licenza di Pongo - per la sostituzione del vostro precedente applicativo gestionale. Il recupero dei vostri precedenti dati è **INCLUSO** (ove possibile *). Vi consegneremo la vostra nuova licenza di Pongo con già inseriti i vostri dati.

Per Voi ... PONGO® si fa in QUATTRO!

Pongo V. 7 è oggi disponibile in **quattro diverse versioni** che, a Vostra scelta, consentono una eccellente gestione della Vostra professione Veterinaria, con un occhio sempre attento alla estrema facilità e praticità d'uso.

Pongo V. 7 si è ormai imposto come il prodotto leader nel settore, grazie alla elevata personalizzazione, alla sua flessibilità, alla ottima assistenza fornita e per un costo di gestione estremamente contenuto.

* NB: per le informazioni tecniche di fattibilità si prega di consultarci preventivamente - si richiede una liberatoria scritta per il trattamento dati. Il recupero dei dati è facoltativo e non vincolante con l'offerta.

Offerta valida fino al 31 dicembre 2009

PONGO, GRAZIE ALLA SUA VERSATILITA' E CONVENIENZA, OLTRE AL SUPPORTO DA SEMPRE FORNITO, E' IL PROGRAMMA DI GESTIONE VETERINARIA PIU' DIFFUSO NEL SETTORE VETERINARIO DA OLTRE 10 ANNI - E NON E' PER CASO ...

VERSIONI DISPONIBILI

- **Pongo V.7 LITE:** Gestione clienti e pazienti, fatturazione, vaccinazioni, certificati, Cartella clinica e Analisi di Laboratorio.
€ 299,00 (Iva Inclusa) - Il più semplice ed economico
- **Pongo V.7 BASE:** Gestione clinica completa, note e fatture, vaccinazioni, certificati -
€ 490,00 + Iva - Prezzo e prestazioni
- **Pongo V.7 PLUS:** Gestione clinica e contabile completa, Sms, agenda, registri Iva, magazzino -
€ 690,00 + Iva - Il più diffuso e versatile
- **Pongo V.7 XT2:** Versione eXTended Vers.2 - Il migliore; Full optional per Cliniche Veterinarie
€ 890,00 + Iva - Il più completo e flessibile

TEAE.
MA.
XO.

TELE.MA.CO. - Divisione Telematica e Software - Via Savoia, 29 - 00198 - Roma
Tel. 06-854.2925 - fax 06-841.7853 - e-mail: telemaco@telemaco.net



Altre informazioni presso il nostro sito web: www.telemaco.net