



Mario Troisi, Luca D'Andrea, Raffaele Piscopo, Michele Rinaldi, Ciro Costagliola

UOC di Oftalmologia, Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università Federico II di Napoli

# Manifestazioni oculari nella malattia di Fabry: nuovi orizzonti sulla superficie oculare come biomarcatore precoce

## Abstract

**Introduzione:** La malattia di Fabry presenta segni oculari precoci spesso subclinici. Questo studio indaga la superficie oculare come potenziale biomarcatore non invasivo di malattia.

**Metodi:** Studio trasversale caso-controllo condotto presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II": 65 pazienti con Fabry (130 occhi) e 121 controlli sani (242 occhi). Valutazione standardizzata con test di Schirmer I, colorazioni NEI e analisi con TearCheck® (meibografia per perdita ghiandolare—MGL, NIBUT per la stabilità del film lacrimale, OSIE per il grado di infiammazione).

**Risultati:** Nei pazienti con Fabry si è rilevata una MGL significativamente maggiore ( $41,5 \pm 12,3\%$  vs  $26,7 \pm 11,1\%$ ;  $p < 0,001$ ) e un NIBUT ridotto ( $5,4 \pm 2,1$  s vs  $9,1 \pm 2,7$  s;  $p < 0,001$ ); Schirmer e OSIE non mostravano differenze significative. I modelli multivariati hanno confermato un effetto indipendente della Fabry su MGL e NIBUT, con elevata correlazione intra-soggetto (ICC), suggerendo un coinvolgimento delle ghiandole di Meibomio precoce e stabilmente rilevabile. Malgrado le alterazioni strutturali, la sintomatologia risultava in tutti i casi lieve o assente (OSDI  $< 13$ ), in linea con la neuropatia delle piccole fibre.

**Conclusioni:** Meibografia e NIBUT delineano un fenotipo evaporativo subclinico nella malattia di Fabry, proponendo la superficie oculare come finestra precoce di coinvolgimento sistemico e possibile endpoint di monitoraggio terapeutico. L'integrazione routinaria di questi test potrebbe anticipare la diagnosi e consentire un trattamento precoce della superficie oculare, anche in assenza di sintomi, riducendo il rischio di complicanze e favorendo un follow-up personalizzato in un'ottica di medicina di precisione.

**Keywords:** Malattia di Fabry, Dry eye, Disfunzione delle ghiandole di Meibomio, Meibografia.

## Introduzione

La malattia di Fabry (FD) è una rara patologia ereditaria da accumulo lisosomiale, causata da una mutazione del gene GLA sul cromosoma X, che determina una riduzione o assenza dell'enzima  $\alpha$ -galattosidasi A ( $\alpha$ -Gal A), deputato alla scomposizione dei glicosfingolipidi<sup>1</sup>. Tale deficit enzimatico determina l'accumulo intracellulare di glicosfingolipidi, in particolare

globotriaosilceramide (Gb3) e della sua forma deacilata lyso-Gb3, in diversi tessuti dell'organismo<sup>1,2</sup>. Ne risulta un danno progressivo a carico di diversi organi e tessuti, ed in particolare a livello vascolare, renale, cardiaco, cutaneo, oftalmologico e neurologico, con manifestazioni sistemiche che possono comparire sin dall'infanzia e progredire nel tempo. I principali sintomi neurologici sono il dolore neuropatico,

sensazioni dolorose alle mani e ai piedi (acroparestesie) e cefalea<sup>3,4</sup>. A livello cutaneo può essere osservata la comparsa di piccole lesioni rosso-brune (angiocheratomi). Tra i principali segni sistemici, dobbiamo considerare episodi febbrili ricorrenti, assenza o riduzione della sudorazione (ipoanidrosi), disturbi gastrointestinali, affaticamento, e nel tempo, insufficienza renale, affezioni cardiache e cerebrovascolari (ipertrofia ventricolare sinistra, ictus)<sup>2</sup>.

Sebbene la diagnosi si basi su dati clinici tipici e caratteri genetici specifici, l'identificazione precoce della malattia è spesso complessa per l'eterogeneità e la variabilità dell'espressione fenotipica, specialmente nelle donne portatrici. Una volta posto il sospetto diagnostico, la riduzione dell'attività enzimatica dell'alfa-galattosidasi può essere rilevata e la diagnosi viene confermata dall'identificazione di una mutazione del gene GLA tramite test genetico<sup>3</sup>.

Negli ultimi anni la prognosi dei pazienti Fabry è stata profondamente modificata dall'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva (ERT), mediante somministrazione endovenosa dell'enzima alfa-galattosidasi A ricombinante, o, per alcuni tipi di mutazione del gene, la terapia chaperonica con somministrazione orale di Migalastat, che funziona stabilizzando l'enzima alfa-galattosidasi A, consentendogli di svolgere il suo ruolo nella degradazione dei lipidi e contrastare così l'accumulo tossico nei lisosomi che caratterizza la malattia<sup>2-5</sup>.

La diagnosi precoce è fondamentale per iniziare il trattamento prima che si instaurino danni irreversibili, migliorando così l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti.

Tra gli organi bersaglio della malattia, l'occhio occupa un ruolo peculiare poiché offre la possibilità di osservare in vivo e in forma non invasiva alterazioni microvascolari e tissutali che possono riflettere il danno sistemico.



Figura 1 - Cornea verticillata in paziente con Malattia di Fabry.

### Manifestazioni oculari classiche

Le manifestazioni oculari di Fabry sono numerose e rappresentano spesso un campanello d'allarme diagnostico o addirittura il primo segno clinico della malattia<sup>6,7</sup>.

- **Cornea verticillata:** opacità corneale ad aspetto vorticoso, dovuta al deposito di glicosfingolipidi nell'epitelio. È il segno oculare più tipico, presente in oltre il 90% dei pazienti di sesso maschile e nel 70% delle femmine portatrici<sup>6</sup> (Fig. 1).
- **Cataratta anteriore a raggiera e cataratta subcapsulare posteriore:** si manifestano precocemente, spesso in età giovanile<sup>7</sup>.
- **Tortuosità vascolare congiuntivale e retinica,** con teleangectasie e microaneurismi, espressioni del coinvolgimento generalizzato dell'endotelio<sup>8,9</sup>.
- **Alterazioni corneali e congiuntivali** documentate in vivo dalla microscopia confocale (IVCM), che evidenziano deposito lipidico nelle cellule epiteliali e perdita di fibre nervose corneali<sup>6,10,11</sup>.
- **Modificazioni microvascolari retiniche** identificate mediante angiografia OCT (OCT-A),

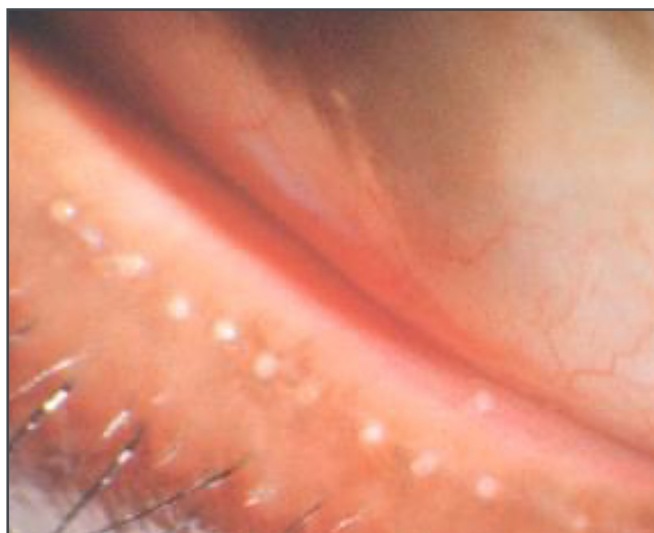


Figura 2 - Occlusione degli sbocchi delle ghiandole di Meibomio in paziente con Malattia di Fabry.

che evidenzia una riduzione della densità capillare superficiale ed incremento di quella profonda, indicativi di una disfunzione endoteliale precoce<sup>8,9</sup>.

Questi reperti, anche se raramente compromettono la funzione visiva<sup>12</sup>, sono fondamentali perché riflettono alterazioni sistemiche e possono anticipare i segni renali o cardiaci.

### **La superficie oculare: un nuovo paradigma di studio**

Negli ultimi anni è emerso un crescente interesse per la superficie oculare come possibile sede precoce di coinvolgimento nella malattia di Fabry<sup>7,10,11,13</sup>.

La stabilità del film lacrimale dipende dall'equilibrio fra le sue tre componenti – mucinica, acquosa e lipidica – e in particolare dal corretto funzionamento delle ghiandole di Meibomio, responsabili della secrezione dello strato lipidico superficiale, che limita l'evaporazione<sup>11</sup>.

L'alterazione di tali ghiandole, nota come disfunzione delle ghiandole di Meibomio (MGD), rappresenta oggi la causa più frequente di dry eye evaporativo<sup>10</sup>.

Considerando che la patogenesi del Fabry implica un'alterazione del metabolismo lipidico e una microangiopatia e neuropatia diffusa<sup>14,15</sup>, è verosimile ipotizzare che anche le ghiandole di Meibomio possano essere coinvolte nel processo di accumulo e degenerazione<sup>16</sup> (Fig. 2). Nonostante alcune segnalazioni in letteratura, probative di un significativo coinvolgimento dell'apparato lacrimale, fino ad oggi, questa ipotesi era rimasta sostanzialmente inesplorata.

## **IL NOSTRO STUDIO**

### **Scopo**

Valutare mediante uno studio trasversale caso-controllo le evidenze di un coinvolgimento subclinico della superficie oculare e di un'alterazione del film lacrimale precorneale nei pazienti Fabry rispetto a soggetti sani.

### **Materiali e metodi**

Lo studio è stato condotto presso l'Unità Operativa di Oculistica dell'Università di Napoli Federico II, in collaborazione con l'Unità Operativa di Nefrologia dello stesso Ateneo.

Sono stati presi in esame 130 occhi di 65 pazienti consecutivi con diagnosi accertata di Malattia di Fabry e 242 occhi di 121 controlli sani, senza segni clinici di malattia della superficie oculare e con OSDI <13.

Il gruppo Fabry includeva 24 maschi e 41 femmine, con età compresa tra 18 e 84 anni, con una media di  $46.9 \pm 16.4$  SD. Il criterio di inclusione primario era una diagnosi confermata di malattia di Fabry, stabilita dalla ridotta attività di  $\alpha$ -Gal A, successivamente confermata dall'analisi della mutazione del gene GLA. Per ciascun paziente, sono stati documentati il genotipo, l'attività residua di GLA, lo stato attuale del trattamento specifico per FD e la gravità sistemica della malattia. La gravità sistemica è stata valutata

utilizzando il Mainz Severity Score Index (MSSI), un sistema di punteggio composito che valuta il coinvolgimento generale, neurologico, renale e cardiaco, fornendo una misura complessiva dell'estensione e della gravità della malattia. Questi parametri clinici sono stati analizzati in relazione ai reperti della superficie oculare per esplorare potenziali correlazioni tra il carico sistemico della malattia e il coinvolgimento oculare.

I criteri di esclusione includevano:

- Presenza di altre malattie sistemiche che interessano la superficie oculare (ad esempio, sindrome di Sjögren, artrite reumatoide, diabete mellito o patologie oculari tiroidee);
- Malattie della superficie oculare non correlate alla malattia di Fabry (ad esempio, congiuntivite allergica, blefarite cronica, rosacea oculare o sindrome dell'occhio secco grave);
- Uso di farmaci oculari topici negli ultimi 3 mesi;
- Precedente intervento chirurgico o trauma oculare;
- Uso di farmaci sistemici noti per influire sulla superficie oculare o sulla funzionalità delle ghiandole di Meibomio (ad esempio, isotretinoina, antistaminici, antidepressivi, terapia ormonale sostitutiva);
- Uso di lenti a contatto negli ultimi 6 mesi;
- Infezione o infiammazione oculare attiva al momento dell'esame;
- Punteggio dell'indice di malattia della superficie oculare (OSDI) >12, che indica sintomi clinicamente significativi della superficie oculare;
- Età <18 anni;
- Gravidanza o allattamento.

Il gruppo di controlli sani era costituito 53 maschi e 68 femmine, con età compresa tra 19 e 86 anni ed età media di  $48.2 \pm 13.5$  SD.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a una valutazione diagnostica standardizzata comprendente:

- Test di Schirmer I per misurare la quantità di lacrime prodotte in 5';
- Colorazioni con fluoresceina e verde di lisamina con punteggio NEI;
- Imaging non invasivo con TearCheck® (E-Swin, Francia): per completare la valutazione dell'occhio secco, è stata condotta un'indagine di imaging non invasiva della superficie oculare utilizzando questo dispositivo, con cui sono stati eseguiti tre test diagnostici chiave per analizzare:
  - la perdita ghiandolare (MGL) mediante Meibografia;
  - la stabilità del film lacrimale precorneale mediante Non-invasive break-up time (NIBUT);
  - l'infiammazione della superficie oculare mediante Ocular Surface Inflammatory Evaluation (OSIE). Questo test valuta l'infiammazione della superficie oculare in base alla colorazione residua con fluoresceina 120 secondi dopo l'instillazione; viene calcolata la percentuale di colorante trattenuta dalla superficie corneale e congiuntivale, che riflette il grado di compromissione epiteliale e di infiammazione.

Questi test combinati forniscono una valutazione completa e oggettiva sia della dinamica del film lacrimale che dell'integrità della superficie oculare.

- Sintomatologia soggettiva mediante punteggio riportato questionario OSDI.

I dati sono stati sottoposti ad analisi statistica con tecniche descrittive per riportare le variabili continue come medie  $\pm$  deviazioni standard (DS), mentre le variabili categoriali sono state

presentate come percentuali e frequenze. Il confronto tra i gruppi di controllo e con malattia di Fabry è stato valutato mediante il test t di Student per i dati continui e mediante il test di Fisher per le variabili categoriali. Per gli esiti misurati in entrambi gli occhi, l'associazione con la malattia di Fabry è stata stimata mediante modelli lineari a effetti misti per tenere conto della correlazione intra-soggetto tra i due occhi. Per valutare la relazione tra il grado di perdita delle ghiandole di Meibomio e la presenza di malattia di Fabry, sono stati costruiti modelli di regressione utilizzando i punteggi delle ghiandole come variabile dipendente, la presenza di malattia di Fabry come variabile indipendente di interesse e l'età e il sesso come variabili confondenti. Per indagare l'associazione tra punteggi delle ghiandole di Meibomio e tratti genetici

nella coorte della malattia di Fabry, sono stati costruiti modelli di regressione utilizzando i punteggi delle ghiandole come variabile dipendente e tratti genetici, età e sesso come fattori indipendenti. I dati sono stati analizzati utilizzando il software Stata versione 18.0 (StataCorp LP, College Station, Texas). La significatività statistica è stata definita come  $p < 0.05$ .

### Risultati

I risultati ottenuti alla valutazione con Tear Check® (Fig. 3) hanno evidenziato differenze marcate tra il gruppo di soggetti sani (controlli) ed il gruppo di pazienti con Malattia di Fabry:

- **MGL significativamente maggiore** nei pazienti Fabry ( $41,5 \pm 12,3\%$ ) rispetto al gruppo di controllo ( $26,7 \pm 11,1\%$ , soggetti sani),  $p < 0.001$ .

Tabella 1 - Risultati principali dei modelli multivariati nei pazienti con malattia di Fabry rispetto ai controlli						
Esito (modello)	Effetto Fabry	Effetto Età	Interazione Età-Fabry	R <sup>2</sup> globale	ICC	Nota clinica
MGL (perdita ghiandole)	↑ ( $p \leq 0,001$ )	↑ ( $p \leq 0,001$ )	presente ( $p = 0,002$ )	0,79	0,91 (adj 0,59)	Dropout maggiore; effetto cresce con l'età.
NIBUT (stabilità film lacrimale)	↓ ( $p \leq 0,001$ )	↓ ( $p \leq 0,001$ )	limite ( $p = 0,05$ )	0,66	0,86 (adj 0,59)	Stabilità del film lacrimale ridotta.
OSIE (infiammazione residua)	n.s. ( $p = 0,72$ )	non-lineare ( $p = 0,002$ )	–	0,14	0,80 (adj 0,76)	Modello poco esplicativo; effetto dell'età non lineare.
NEI (colorazioni)	↑ ( $p \leq 0,001$ )	↑ ( $p \leq 0,001$ )	–	0,46	0,89 (adj 0,80)	Aumento lieve-moderato della cheratocongiuntivite puntata.
Schirmer (quantità lacrimale)	↓ ( $p \leq 0,001$ )	↓ ( $p = 0,002$ )	–	0,26	0,74 (adj 0,66)	Riduzione modesta (DED evaporativo).
<p>La tabella riassume, per ciascun esito (MGL, NIBUT, OSIE, NEI, Schirmer), la direzione dell'effetto (↑/↓), la significatività, l'R<sup>2</sup> del modello e l'ICC (ripetibilità tra occhi). Modelli multilivello con effetti casuali per occhio e varianze robuste; soglia di significatività <math>\alpha = 0,05</math>.</p> <p>Abbreviazioni: MGL = perdita ghiandole di Meibomio; NIBUT = Non-Invasive Break-Up Time; OSIE = indice di infiammazione residua; NEI = punteggio di colorazione epiteliale; ICC = Intraclass Correlation Coefficient; n.s. = non significativo.</p>						



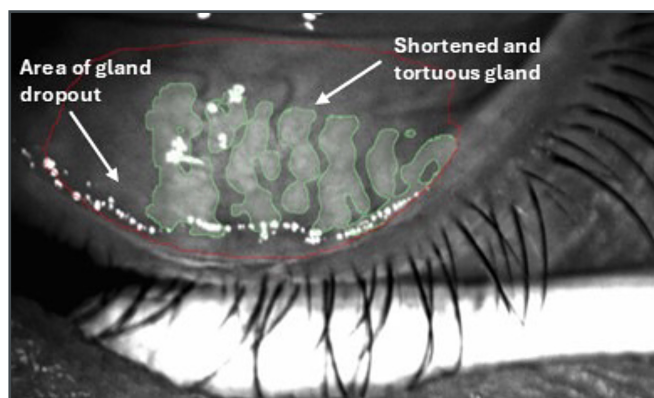


Figura 3 - Immagine della meibografia (TearCheck®) di un paziente Fabry, che mostra l'area occupata dalle ghiandole di Meibomio, con evidenza di dropout ghiandolare e presenza di dotti ghiandolari accorciati e tortuosi.

- **NIBUT ridotto:**  $5,4 \pm 2,1$  sec (gruppo Fabry) vs  $9,1 \pm 2,7$  sec (gruppo di controllo),  $p < 0.001$ .

I valori medi riportati al test di Schirmer I e OSIE non hanno mostrato differenze significative tra i due gruppi, con valori nei limiti normali ( $p > 0.05$ ). Infine, tutti i soggetti presi in esame non hanno presentato segni di sofferenza epiteliale corneale al test con fluoresceina, dopo essere stati osservati alla lampada a fessura con filtro blu cobalto. I principali risultati sono riassunti nella tabella 1.

## Discussione

Il coinvolgimento oculare nella FD è stato ampiamente studiato a livello corneale e retinico, ma la superficie oculare è rimasta finora trascurata. I risultati riportati nello studio sono indicativi di un quadro di disfunzione delle ghiandole del Meibomio significativa, ma con espressione subclinica, in assenza di infiammazione o sintomi soggettivi.

Il modello statistico ha mostrato che la presenza della Malattia di Fabry spiegava oltre il 50% della variabilità dei parametri di perdita ghiandolare e di instabilità lacrimale, indipendentemente da età o sesso.

L'MGD riscontrata nei pazienti Fabry appare correlata all'accumulo di glicosfingolipidi all'interno delle ghiandole, con ostruzione duttale e successiva atrofia, come indicato dalla perdita delle ghiandole di Meibomio<sup>16,17,18</sup>.

Tale processo si inserisce nel contesto più ampio della disfunzione lipidica tipica della malattia<sup>15</sup>.

Il pattern osservato – maggiore perdita ghiandolare nei soggetti giovani con successivo plateau – suggerisce un "effetto plateau" dovuto all'esaurimento strutturale delle ghiandole nel tempo. Un elemento interessante è la discrepanza tra segni e sintomi. La neuropatia delle piccole fibre tipica della FD può infatti ridurre la sensibilità corneale, mascherando la sensazione di discomfort oculare pur in presenza di danni strutturali<sup>14</sup>.

Questo dato sottolinea l'importanza di indagini oggettive e strumentali, non basate sulla sola sintomatologia riferita dal paziente. I risultati riportati aprono quindi una prospettiva nuova, nella quale l'MGD potrebbe rappresentare un biomarcatore precoce e non invasivo della malattia.

Future direzioni di ricerca includono:

1. Studi longitudinali multicentrici, per valutare la progressione delle alterazioni ghiandolari e la loro eventuale reversibilità con ERT o chaperone therapy.
2. Correlazioni multimodali, integrando meibografia, OCT-A, confocal microscopy e estesiometria per comprendere l'interazione tra disfunzione ghiandolare, neuropatia e alterazioni microvascolari.
3. Analisi lipidomiche del meibum, per verificare la presenza diretta di glicosfingolipidi o altre anomalie compositive correlate al difetto enzimatico.
4. Valutazioni istopatologiche su biopsie palpebrali mirate, per confermare il deposito lipidico intracellulare nelle ghiandole.

La possibilità di correlare in modo quantitativo le modificazioni oculari con i biomarcatori sistemici (es. lyso-Gb3) potrebbe inoltre consentire un indice di valutazione non invasiva dell'efficacia terapeutica.

## Conclusioni

La nostra ricerca dimostra che nella malattia di Fabry esistono alterazioni precoci e silenti della superficie oculare, caratterizzate da perdita ghiandolare ed instabilità lacrimale, in assenza di sintomi soggettivi, a causa della concomitante alterazione delle fibre nervose, che concorre presumibilmente anch'essa alla determinazione delle alterazioni del film lacrimale.

Queste evidenze ampliano lo spettro delle manifestazioni oculari del Fabry e suggeriscono che la meibografia e l'analisi del film lacrimale possano rappresentare strumenti diagnostici e

di monitoraggio della malattia con un importante valore clinico<sup>19,20,21</sup>.

L'occhio, per la sua accessibilità e la sua capacità di riflettere processi microvascolari e metabolici sistemici, conferma ancora una volta il suo ruolo di "finestra sul corpo", in grado di rivelare precocemente ciò che accade negli altri organi. La meibografia e il TBUT rappresentano, in definitiva, preziosi test non invasivi per la diagnosi precoce e per il monitoraggio degli effetti della terapia e dell'evoluzione della malattia<sup>19,20</sup>. Il loro impiego consente di individuare e trattare precocemente la disfunzione delle ghiandole di Meibomio e l'instabilità del film lacrimale anche in assenza di sintomi, con benefici attesi sulla qualità ottica pre- e post-operatoria, una riduzione del rischio di complicanze della superficie e un follow-up personalizzato in un'ottica di medicina di precisione.

## REFERENCES

1. Kok K, Zwiers KC, Boot RG, Overkleeft HS, Aerts JMFG, Artola M. Fabry disease: molecular basis, pathophysiology, diagnostics and potential therapeutic directions. *Biomolecules* 2021;11:271.
2. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol. Genet. Metab.* 2018;123:416–427.
3. Reynolds TM, Tylee KL, Booth KL, Wierzbicki AS; PATHFINDER Project Collaboration group. Identification of patients with Fabry disease using routine pathology results: PATHFINDER (eGFR) study. *Int. J. Clin. Pract.* 2021;75:e13672.
4. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke* 2015;46:302–313.
5. Lenders M, Brand E. Fabry disease: the current treatment landscape. *Drugs* 2021;81:635–645.
6. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br. J. Ophthalmol.* 2007;91:210–214.
7. Kalkum G, Pitz S, Karabul N, Beck M, Pintos-Morell G, Parini R, et al. Paediatric Fabry disease: prognostic significance of ocular changes for disease severity. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:202.
8. Cennamo G, Di Maio LG, Montorio D, Tranfa F, Russo C, Pontillo G, et al. Optical coherence tomography angiography findings in Fabry disease. *J. Clin. Med.* 2019;8:528.
9. Wiest MRJ, Toro MD, Nowak A, Bajka A, Fasler K, Al-Sheikh M, et al. Relationship of vessel density to vessel length density in patients with treated Fabry disease. *Diagnostics (Basel)* 2023;13:1227.
10. Fatima A, Vadla P, Konda N. Changes in the tear film and meibomian gland morphology between preclinical dry eye and normal subjects represented by ocular surface disease index scores. *Exp. Eye Res.* 2022;222:109188.
11. Troisi M, Del Prete S, Troisi S, Marasco D, Rinaldi M, Costagliola C. Scanning electron microscopy evaluation of the ultrastructural effects on conjunctival epithelial cells of a new multiple-action artificial tear containing cross-linked hyaluronic acid, cationic liposomes and trehalose. *Biomedicines* 2024;12:1945.
12. Davey PG. Fabry disease: a survey of visual and ocular symptoms. *Clin. Ophthalmol.* 2014;8:1555–1560.
13. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Carpineto P, Toto L, Ciancaglini M. Corneal and conjunctival manifestations in Fabry disease: in vivo confocal microscopy study. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;141:709–718.

14. Bitirgen G, Kucuk A, Ergun MC, Satirtav G, Malik RA. Corneal nerve loss and increased Langerhans cells are associated with disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *Eye (Lond.)* 2023;37:2950–2955.
15. Maalouf K, Jia J, Rizk S, Brogden G, Keiser M, Das A, et al. A modified lipid composition in Fabry disease leads to an intracellular block of the detergent-resistant membrane-associated dipeptidyl peptidase IV. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010;33:445–449.
16. Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian gland disease: the role of gland dysfunction in dry eye disease. *Ophthalmology* 2017;124:S20–S26.
17. Suzuki T. Inflamed obstructive meibomian gland dysfunction causes ocular surface inflammation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59:DES94–DES101.
18. Luo S, Djotyan GP, Joshi R, Juhasz T, Brown DJ, Jester JV. Modeling meibum secretion: alternatives for obstructive meibomian gland dysfunction (MGD). *Ocul. Surf.* 2024;31:56–62.
19. D'Andrea L, Troisi M, Piscopo R, Ricci E, Amicone M, Pisani A, Costagliola C. Meibomian Gland Dysfunction as a Potential Early Biomarker in Fabry Disease: Novel Insights from Advanced Imaging. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2025;66(10):PB0071.
20. D'Andrea L, Troisi M, Piscopo R, Pisani A, Costagliola C. Alterations of the ocular surface in Fabry disease. *BMJ Open Ophthalmology* 2025;10:.
21. Troisi M, Troisi S, Costagliola C. Change in tear film parameters in a patient with Fabry disease undergoing enzyme replacement treatment (ERT): case report. *Open J Clin Med Images* 2023;3(2):1117.