



ARTÍCULO DE HISTORIA

Meibografía. Nueva tecnología para la evaluación de las glándulas de Meibomio



Manuel Garza-Leon^{a,b,*}, Nallely Ramos-Betancourt^c, Francisco Beltrán-Díaz de la Vega^c y Everardo Hernández-Quintela^c

^a Dirección de Ciencias Médicas de la División de Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

^b Fundación Destellos de Luz ABP, San Pedro Garza García, Nuevo León, México

^c Departamento de Córnea, Cirugía Refractiva y Enfermedades Externas, Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, Ciudad de México, México

Recibido el 10 de marzo de 2016; aceptado el 14 de abril de 2016

Disponible en Internet el 17 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Meibografía;
Glándulas de Meibomio;
Luz infrarroja;
Tomografía de coherencia óptica;
Microscopia confocal

KEYWORDS

Meibography;
Meibomian glands;
Infrared light;
Optical coherence tomography;
Confocal microscopy

Resumen La meibografía es una tecnología que nos permite evaluar la morfología de las glándulas de Meibomio *in vivo* de una forma no invasiva y con pocas o nulas molestias. Nuevas tecnologías en el mercado nos permiten realizarla sin necesidad de tocar al paciente y con la ayuda de programas computacionales es posible evaluar de forma objetiva y cuantitativa la pérdida de las mismas. Otras tecnologías de imagenología como la microscopia confocal pueden además analizar el tejido celular adyacente a las glándulas de Meibomio para monitorizar la respuesta al tratamiento instituido. La presente revisión analiza la meibografía desde sus inicios y los avances más recientes en esta área.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Meibography. A new technology for the evaluation of Meibomian glands

Abstract Meibography is a technology that allows us to evaluate the morphology of the Meibomian glands *in vivo* in a noninvasive manner and with little or no discomfort to the patient. New technologies in the market allow us to do it without touching the patient and with the help of computer programs can be assessed objectively and quantitatively the loss of the Meibomian

* Autor para correspondencia. Pino Suarez # 640 Norte. Col. Centro, Monterrey N.L., México Código postal 64720.

Teléfono y fax: +81 8882 4208.

Correos electrónicos: dr.manuel.garza@gmail.com, manuel@drgarza.mx (M. Garza-Leon).

glands. Other imaging technologies such as confocal microscopy can also analyze the cellular tissue adjacent to the Meibomian glands to monitor treatment response. This review examines the Meibography since its inception and the latest developments in this area.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Unidad funcional lagrimal

La unidad funcional lagrimal está compuesta por la película lagrimal, las glándulas que secretan sus componentes, así como los nervios que controlan esta secreción además de los párpados que son los encargados de la distribución y eliminación de la lágrima; cualquier alteración de alguno de sus componentes puede producir un síndrome de disfunción lagrimal, enfermedad definida en el 2007 por el Taller Internacional sobre Ojo Seco como una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular que va acompañada por un incremento en la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular¹.

Para una comprensión más sencilla, se ha descrito que la película lagrimal está compuesta de 3 capas. La capa superficial se forma sobre la parte acuosa de la misma a partir de las secreciones oleosas de las glándulas de Meibomio (GM) y las glándulas sebáceas accesorias de Zeis y de Moll, las aberturas de las GM se distribuyen a lo largo del borde palpebral, inmediatamente por detrás de los folículos de las pestañas; la capa intermedia es la fase acuosa, que es secretada por la glándula lagrimal principal y las glándulas accesorias de Krause y de Wolfring; y la capa más interna es delgada, mucoide elaborada por células caliciformes de la conjuntiva y también por las criptas de Henle y las glándulas de Manz.

La clasificación más actual del síndrome de disfunción lagrimal está basada en su etiopatogenia y divide la enfermedad en deficiencia acuosa asociada o no a síndrome de Sjogren y enfermedad de tipo evaporativo, ya sea por una alteración intrínseca como la deficiencia de la secreción de las GM, ya por desordenes de la alteración de la apertura palpebral o de la frecuencia del parpadeo así como por interacción medicamentosa especialmente con la isotretinoína (nombres comerciales: Roaccutan®, Neotrex®, Isotrex®, Oratane®, Trevissage®), y una forma extrínseca por deficiencia de vitamina A, el uso de conservadores tópicos o lentes de contacto y enfermedades de la superficie ocular como la alergia¹.

Disfunción de las glándulas de Meibomio

La disfunción de las GM, también llamada blefaritis posterior, es la causa principal de ojo seco de tipo evaporativo^{2,3} y se define como una anomalía crónica y difusa de

las GM. La disfunción de las GM puede ser de 3 tipos: hipersecretora, hiposecretora y obstructiva⁴⁻⁹, siendo esta última la más frecuente. Estudios clínicos y en animales muestran que la obstrucción de las GM son el resultado de una hiperqueratinización del epitelio ductal, lo que produce una obstrucción de los orificios de salida, dilatación quística del conducto y finalmente una atrofia difusa de los acinos, lo que genera pérdida de la glándula, siendo posible identificar los 2 primeros pasos mediante una exploración con lámpara de hendidura mientras que los 2 últimos solo es posible diagnosticarlos mediante estudios de meibografía.

Glándulas de Meibomio

Las GM son una variante de las glándulas sebáceas situadas en las placas tarsales de los párpados superior e inferior. Estas glándulas son las encargadas de sintetizar y secretar activamente el meibomio, una compleja mezcla de cera, ésteres de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos¹⁰ que forman parte de la capa externa de la película lagrimal, fomentando la estabilidad y evitando su evaporación¹¹⁻¹³.

Cada GM se compone de múltiples acinos secretores que contienen meibocitos, ductos laterales, un conducto central y un conducto excretor terminal que se abre en el margen posterior del párpado. La cantidad y volumen de las GM es mayor en el párpado superior (30-40), en comparación con el inferior (20-30)¹⁴ aunque el aporte funcional relativo en la película lagrimal de las glándulas de ambos párpados aún no se ha determinado con exactitud.

Las GM están densamente innervadas y su función está regulada por andrógenos, estrógenos, progestágenos, ácido retinoico, factores de crecimiento, y posiblemente, por neurotransmisores. Las glándulas producen lípidos polares y no polares a través de un proceso complejo y no completamente entendido. Estos lípidos se secretan dentro de los conductos a través de un proceso holocrino; la salida de la secreción sebácea se presenta en los orificios glandulares, los cuales se encuentran situados justo por delante de la unión mucocutánea del borde palpebral, y esta se produce debido a la contracción muscular durante el movimiento del párpado.

La forma más accesible de evaluar las GM es mediante la exploración con lámpara de hendidura; con esta técnica es posible visualizar cambios anatómicos del borde palpebral como la presencia de telangiectasias, hiperemia, engrosamiento vascular, obstrucción de los orificios de salida, remplazo anterior o posterior de la unión mucocutánea, y mediante la expresión de las GM por presión de los párpados es posible evaluar tanto la calidad como la cantidad de la secreción de las glándulas¹⁴⁻¹⁷, cambios que se correlacionan de manera adecuada con la disfunción de las GM¹⁸.

Meibografía

La meibografía es una técnica diagnóstica que permite la evaluación *in vivo* de la morfología de las GM¹⁹⁻²¹, ya que estas no son accesibles a la visualización directa como la mayoría de las estructuras oculares, y se han desarrollado varias técnicas para ello, además de maneras de documentarlas y analizarlas.

Meibografía con luz infrarroja

La meibografía fue descrita en 1977 por Tapie²² quien utilizó luz ultravioleta para producir la fluorescencia de los ductos de las GM además de luz infrarroja (IR) para iluminar las glándulas y documentarlas mediante fotografía IR; en 1985 Robin et al. describieron una técnica biomicroscópica de transiluminación del párpado evertido desde la piel y documentación fotográfica IR²³, y en 1994 Mathers et al.²⁴ utilizaron el registro mediante video para el seguimiento de estos pacientes; posteriormente Arita et al.²⁰ modifican la técnica a una evaluación de no contacto con documentación videográfica y más recientemente se incluye un análisis computacional de las imágenes adquiridas lo que la convierte en una técnica objetiva y reproducible²⁵.

Existen varios equipos para la realización de la meibografía digital IR, el equipo desarrollado inicialmente por Arita et al. se montaba sobre una lámpara de hendidura equipada con un filtro de transmisión IR (IR 83, Hoya, Tokio, Japón) y una cámara IR acoplada a la lámpara de hendidura (XC-E150, Sony, Tokio, Japón)²⁰, en el 2012 Pult et al.²⁶ desarrollaron un meibógrafo portátil usando un video dispositivo de carga acoplada (CCD) IR (802CHA CCD; Shenzhen LYD Technology Co. Ltd. Shenzhen, China) al que se le adaptó un sistema de lentes para observación cercana; además de estos, otros instrumentos de meibografía IR de no contacto se encuentran disponibles actualmente en el mercado, la compañía CSO (Costruzione Strumenti Oftalmici, Florencia, Italia) la incluye en el tomógrafo de cámara de Sheiplug Sirius®, en la cámara de fondo de ojo Cobra® y el topógrafo de anillos de plácido Antares® que utilizan una iluminación LED IR de 890 nm; la casa comercial Oculus (Wetzlar, Alemania) comercializa en el mercado el Keratograph®²⁷ que utiliza una iluminación IR de 840 nm, equipo con características similares al Antares®, además la compañía Topcon en su modelo TOPCON BG-4M para lámpara de hendidura, incluye un sistema de iluminación IR con una CCD externa para la grabación de la meibografía.

Meibografía con láser confocal

En 2005, Kobayashi et al.²⁸ demostraron la visualización de las GM utilizando un láser confocal, con la ventaja de poder documentar no solo la morfología sino también la histología de las glándulas y el tejido que las rodea²⁹; en 2008, Matsumoto et al.²⁹ describieron 2 parámetros objetivos para el diagnóstico de disfunción de las GM mediante la medición de la densidad de acinos glandulares y el diámetro de la unidad acinar, ambos parámetros medidos con un programa incluido en el láser confocal (the Rostock Corneal Software Version 1.2 of the HRTII-RCM Heidelberg Retina Tomograph II- Rostock Cornea Module, Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Alemania); posteriormente estos mismos autores describieron la presencia de un infiltrado de células

inflamatorias y fibrosis periglandular asociada a la disfunción de las GM, utilizando esta técnica para el seguimiento del manejo antiinflamatorio y reportando una disminución de la infiltración inflamatoria posterior a su uso³⁰. La medición de la densidad de acinos, la densidad de la unidad acinar y la infiltración inflamatoria ha demostrado tener una buena sensibilidad y especificidad para diagnosticar disfunción obstructiva de las GM y una buena correlación con otros estudios de dinámica lagrimal y pérdida de las GM³¹; entre las desventajas de esta tecnología se encuentra que es una técnica de contacto ya que requiere el toque del lente al tejido estudiado lo que conlleva mayores molestias para los pacientes, y la poca accesibilidad a la tecnología.

Meibografía con tomografía de coherencia óptica

El uso de la tomografía de coherencia óptica (OCT) para la valoración de las GM fue reportado por primera vez por Bizheva et al.³² quienes utilizaron un OCT de 1,060 nm de alta resolución para evaluar en 2 y 3 dimensiones *in vivo* las GM; a diferencia de otras tecnologías, el uso del OCT agrega

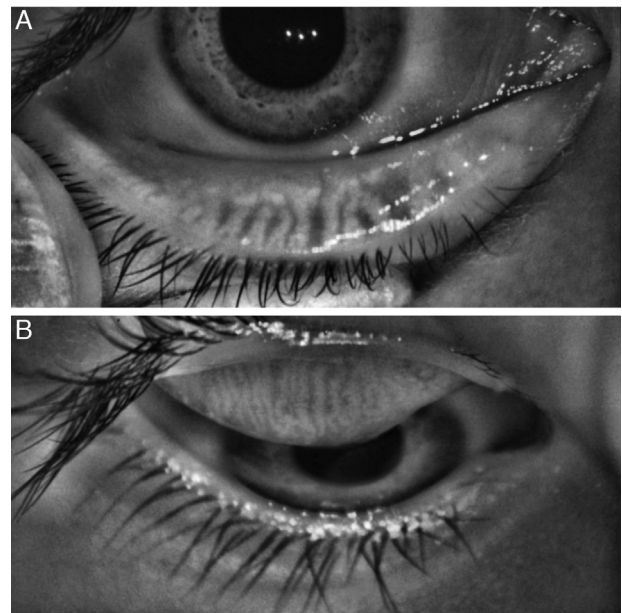


Figura 1 Análisis de meibografía infrarroja del párpado inferior (A) y superior (B) con el equipo Antares® en un paciente masculino de 10 años sin alteraciones.



Figura 2 Análisis de meibografía infrarroja con el equipo Keratograph® en un paciente con tortuosidad de las glándulas de Meibomio.

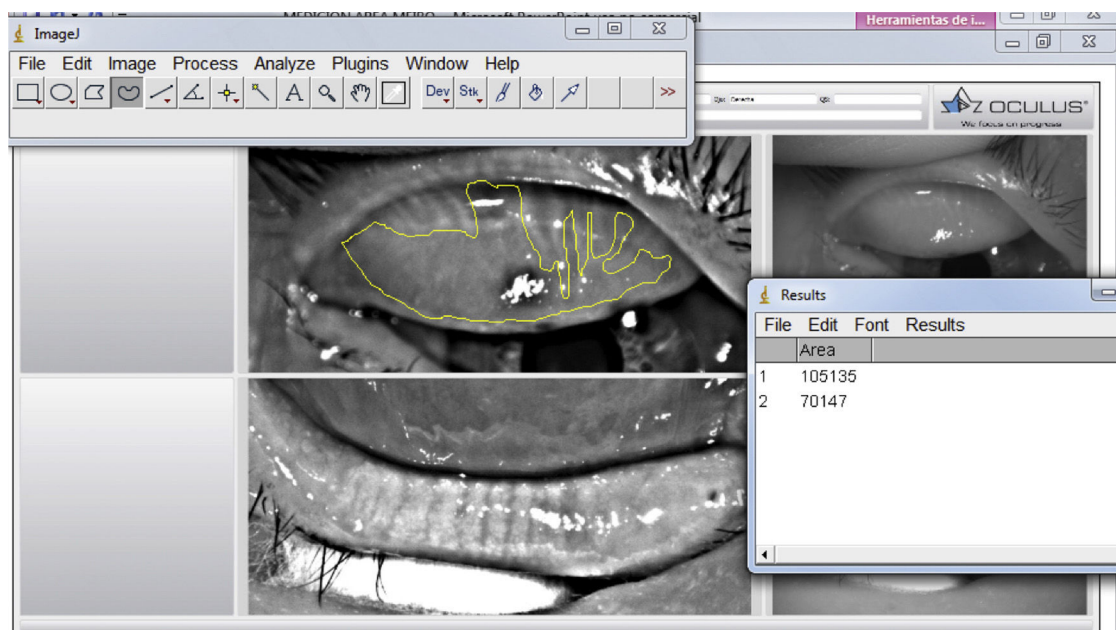


Figura 3 Análisis de meibografía infrarroja del párpado superior con el equipo Keratograph® por medio del programa Image J. La línea amarilla representa el área de pérdida glandular (número 2 en la ventana de resultados en el extremo inferior derecho). El número 1 es el área total, la cual fue medida previamente.

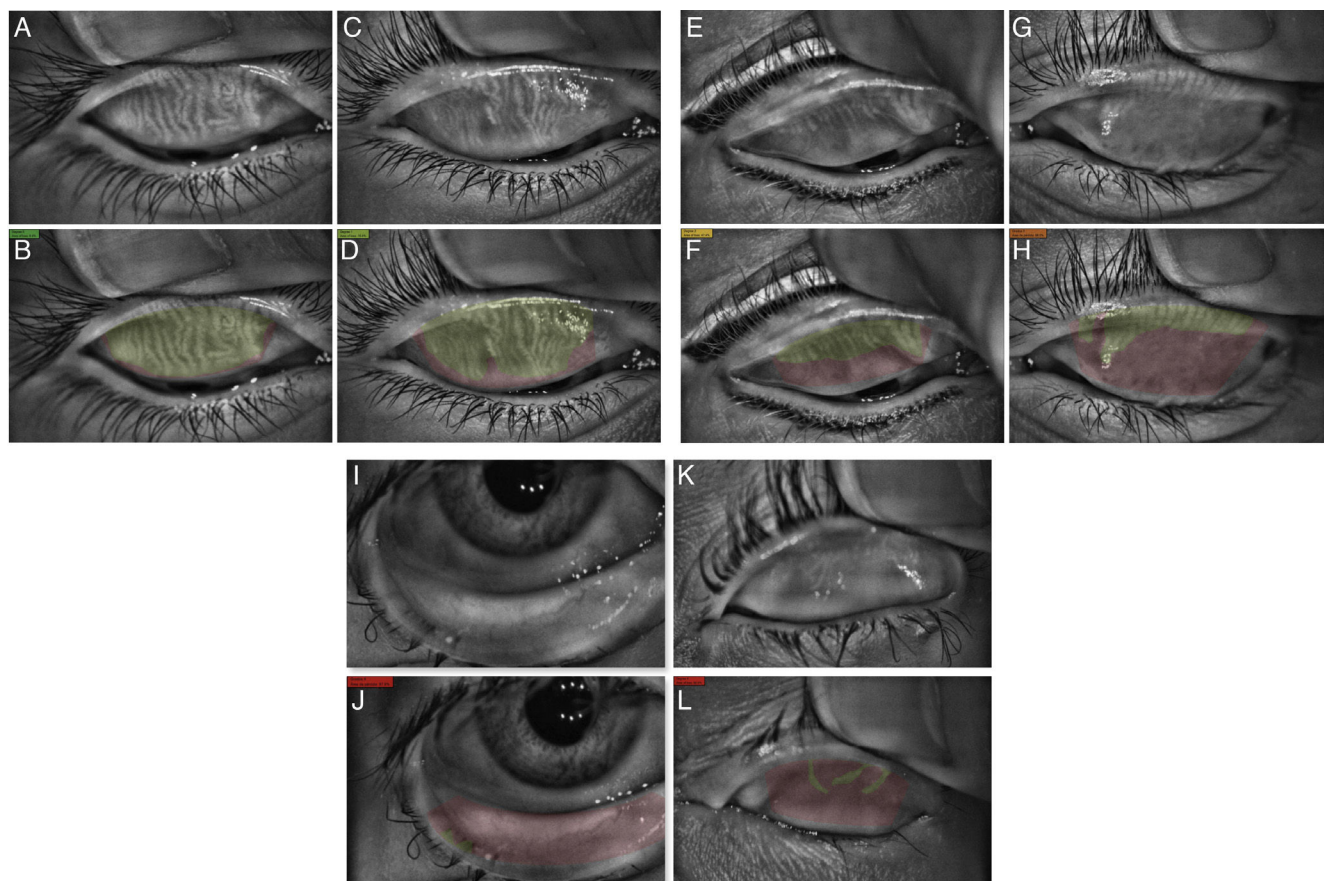


Figura 4 Análisis de estudio de meibografía infrarroja con el equipo Antares® donde se observa la foto clínica en la parte superior (A, C, E, G, I, K) y la estadificación de la pérdida de las GM por selección del área con glándulas (verde) y áreas de pérdida glandular (rojo) en la parte inferior (B, D, F, H, J, L). En el grado 0 (A, B, color verde oscuro) no se observa pérdida de las GM; grado 1 (C, D, color verde olivo) pérdida menor del 25%; el grado 2 (E, F, color amarillo) la pérdida es entre 25 y 50%; grado 3 (G, H, color anaranjado) pérdida entre 50 y 75% y grado 4 (I-L, color rojo) pérdida mayor al 75%.

la posibilidad de evaluar el volumen que ocupa la GM, más recientemente Hwang et al. describieron el uso de un OCT de segmento anterior con resultados similares a la meibografía con luz IR³³. Liang et al.³⁴ encontraron una disminución del ancho y largo de las GM en pacientes con disfunción de las GM obstructiva en comparación con pacientes sanos.

Análisis de la meibografía

En la meibografía por luz IR, las GM se observan como agregados en forma de racimos de uva con acinos que se dirigen hacia el borde palpebral en línea recta o ligeramente tortuosa y que son hiperreflécticos (fig. 1, topógrafo Antares®; fig. 2, topógrafo Keratograph®).

Desde su introducción, la medición de la pérdida de GM se ha cuantificado de diferentes formas. Arita et al. en 2008 desarrollaron un marcador llamado Meiboscore el cual estadiificaba la pérdida de GM en 4 pasos (del 0 al 3) de acuerdo al porcentaje alterado, siendo 0 cuando no hay pérdida, 1 cuando la pérdida es menor a un tercio del área, grado 2 entre 1/3 y 2/3 de pérdida y grado 3 cuando la pérdida es mayor de 2/3 del área estudiada; una vez estadiificados el párpado superior e inferior se suman para obtener un marcador final²⁰, encontrando una buena correlación entre el marcador y la edad así como las anomalías del margen palpebral y el tiempo de rotura lagrimal. Pult et al.³⁵

desarrollaron una escala de 5 grados con el objetivo de aumentar su sensibilidad a cambios más pequeños, estadiificando en grado 0 cuando no hay pérdida, grado 1 $\leq 25\%$, grado 2 del 26-50%, grado 3 del 51-75% y grado 4 $> 75\%$, que al utilizarse mediante un análisis computacional con el programa de edición fotográfico del Instituto Nacional de Salud de los EE. UU. (image editing software Image J National Institute of Health; <http://imagej.nih.gov/ij>) presenta un buen acuerdo intra- e interobservador (fig. 3)³⁶. Esta escala es la utilizada en el programa Phoenix de la casa comercial CSO, en la que, a diferencia del equipo Keratograph® donde es necesario utilizar un programa externo, el análisis se realiza en el mismo programa del equipo con una estadiificación automática (fig. 4). Más recientemente Arita et al. describieron el uso de un programa computacional para el análisis cuantitativo del área de las GM que mediante filtros que incrementan el contraste y disminuyen el ruido en la imagen identifican la luminosidad de las GM y cuantifican de forma automática el área de pérdida²⁵.

Para la meibografía con láser confocal, Ibrahim et al. describieron valores de corte para diagnosticar la disfunción de las GM, siendo de 65 μm para el diámetro más largo del acino, 25 μm para el más corto, 300 células/ mm^2 para la densidad de células inflamatorias y 70 glándulas por mm^2 para la densidad de la unidad acinar, con una sensibilidad y especificidad mayor del 81% para todos los parámetros³¹.

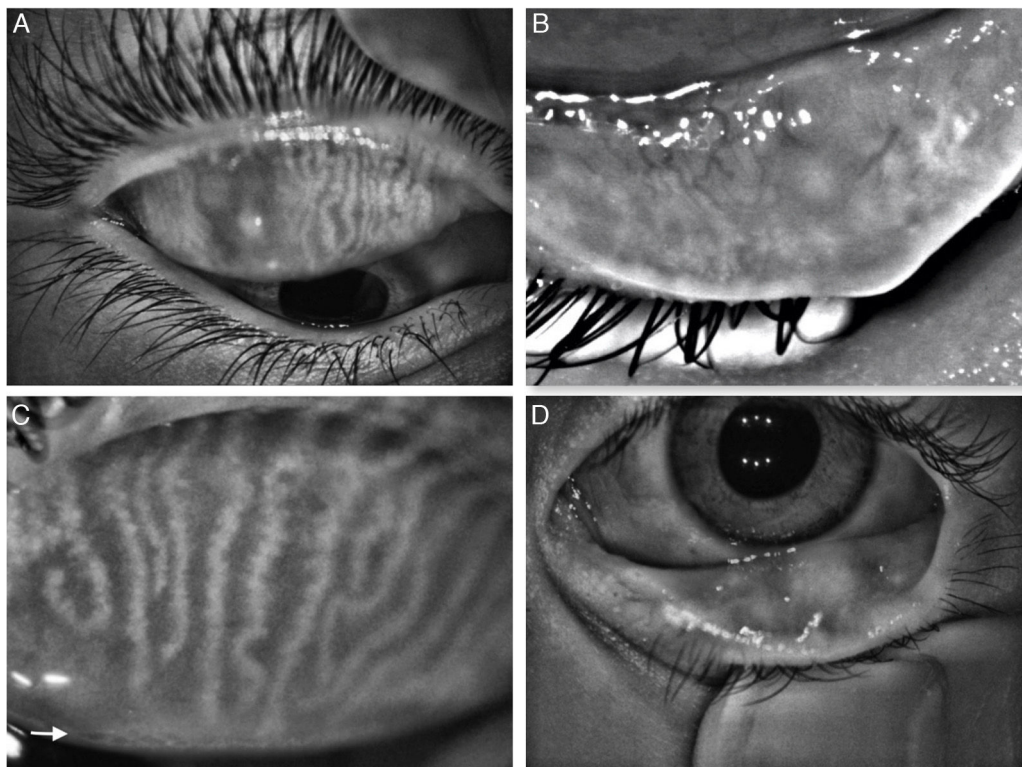


Figura 5 (A) Análisis de estudio de meibografía infrarroja con el equipo Antares® del párpado superior de un paciente masculino de 19 años con orzuelo de 2 semanas de evolución con pérdida total de las GM y un área hiperrefléctica que coincide con la localización del orzuelo; (B) estudio Keratograph® que demuestra una ausencia glandular severa en paciente de 8 años de edad con queratoconjuntivitis atópica; (C) estudio Antares® del párpado superior de un paciente masculino de 9 años con conjuntivitis alérgica perenne donde se observan las papilas como anillos hiperreflécticos con una área hiporrefléctica central, con una pérdida de las GM grado 1 (11.9%); (D) estudio Antares® del párpado inferior de una niña de 4 años con cuadros recurrentes de chalazión y afectación corneal por rosácea ocular con pérdida casi total de las GM.

Aplicación clínica

Además de los daños descritos en pacientes con disfunción de las GM, a través de la meibografía se ha podido determinar daños en las GM en otras enfermedades como: orzuelo (fig. 5A), queratoconjuntivitis atópica (fig. 5B)³⁷, conjuntivitis alérgica (fig. 5C)³⁸, rosácea (fig. 5D)³⁹, enfermedad injerto vs. huésped^{40,41}, parálisis facial⁴², síndrome de Sjögren⁴³, orbitopatía de Graves⁴⁴ y distrofia granular tipo 2 de la córnea⁴⁵; además también se ha demostrado daño en las GM en pacientes operados de trabeculectomía⁴⁶, los que utilizan prótesis oculares⁴⁷ o lentes de contacto⁴⁸ y usuarios crónicos de medicamentos antiglaucomatosos^{49,50}. Finalmente, también se han descrito cambios de la anatomía del borde palpebral y la morfología de las GM asociadas a la edad en pacientes sin disfunción de GM, siendo estos cambios más importantes en los hombres que en las mujeres^{18,20}.

En conclusión, la meibografía es un estudio *in vivo* que nos permite conocer las alteraciones anatómicas de las GM y su respuesta patológica los que nos puede ayudar a indicar un tratamiento más preciso y monitorizar la respuesta al mismo de forma no invasiva y sin riesgos.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5:75–92.
2. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf.* 2004;2:149–65.
3. Siak JJ, Tong L, Wong WL, et al. Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction: The Singapore Malay eye study. *Cornea.* 2012;31:1223–8, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0b013e31823f0977>
4. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: A clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf.* 2003;1:107–26.
5. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol.* 1982;94:383–7.
6. Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, et al. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30:936–45.
7. Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. I. Keratin protein expression in normal human and rabbit meibomian glands. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30:927–35.
8. Jester JV, Rife L, Nii D, et al. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982;22:660–7.
9. Ong BL, Hodson SA, Wigham T, et al. Evidence for keratin proteins in normal and abnormal human meibomian fluids. *Curr Eye Res.* 1991;10:1113–9.
10. Shrestha RK, Borchman D, Foulks GN, et al. Analysis of the composition of lipid in human meibum from normal infants, children, adolescents, adults, and adults with meibomian gland dysfunction using (1)H-NMR spectroscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7350–8, <http://dx.doi.org/10.1167/iov.11-7391>
11. King-Smith PE, Fink BA, Nichols JJ, et al. The contribution of lipid layer movement to tear film thinning and breakup. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:2747–56, <http://dx.doi.org/10.1167/iov.08-2459>
12. Mishima S, Maurice DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res.* 1961;1:39–45.
13. Rantamaki AH, Wiedmer SK, Holopainen JM. Melting points—the key to the anti-evaporative effect of the tear film wax esters. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:5211–7, <http://dx.doi.org/10.1167/iov.13-12408>
14. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond).* 1991;5 Pt 4:395–411, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.1991.65>
15. Guillon M, Maissa C, Wong S. Eyelid margin modification associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens.* 2012;38:319–25, <http://dx.doi.org/10.1097/ICL.0b013e318268305a>
16. Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea.* 1992;11:334–42.
17. Norn M. Expressibility of meibomian secretion. Relation to age, lipid precorneal film, scales, foam, hair and pigmentation. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1987;65:137–42.
18. Den S, Shimizu K, Ikeda T, et al. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea.* 2006;25:651–5, <http://dx.doi.org/10.1097/O1.ic.0000227889.11500.6f>
19. Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, et al. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea.* 2005;24:382–8.
20. Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology.* 2008;115:911–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.06.031>
21. Alsuhaibani AH, Carter KD, Abramoff MD, et al. Utility of meibography in the evaluation of meibomian glands morphology in normal and diseased eyelids. *Saudi J Ophthalmol.* 2011;25:61–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjopt.2010.10.005>
22. Tapie R. Étude biomicroscopique des glandes de meibomius. *Ann Oculistique.* 1977;637–48.
23. Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology.* 1985;92:1423–6.
24. Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:448–9.
25. Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, et al. Objective image analysis of the meibomian gland area. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:746–55, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-303014>
26. Pult H, Riede-Pult BH. Non-contact meibography: Keep it simple but effective. *Contact Lens Anterior Eye.* 2012;35:77–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clae.2011.08.003>
27. Srinivasan S, Menzies K, Sorbara L, et al. Infrared imaging of meibomian gland structure using a novel keratograph. *Optom Vis Sci.* 2012;89:788–94, <http://dx.doi.org/10.1097/OPX.0b013e318253de93>
28. Kobayashi A, Yoshita T, Sugiyama K. In vivo findings of the bulbar/palpebral conjunctiva and presumed meibomian glands by laser scanning confocal microscopy. *Cornea.* 2005;24:985–8.
29. Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OM, et al. The application of in vivo laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. *Mol Vis.* 2008;14:1263–71.
30. Matsumoto Y, Shigeno Y, Sato EA, et al. The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:821–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-008-1017-y>

31. Ibrahim OM, Matsumoto Y, Dogru M, et al. The efficacy, sensitivity, and specificity of in vivo laser confocal microscopy in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology*. 2010;117:665–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.029>
32. Bizheva K, Lee P, Sorbara L, et al. In vivo volumetric imaging of the human upper eyelid with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2010;15:040508, <http://dx.doi.org/10.1117/1.3475957>
33. Hwang HS, Park CW, Joo CK. Novel noncontact meibography with anterior segment optical coherence tomography: Hosik meibography. *Cornea*. 2013;32:40–3, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0b013e318247b2fd>
34. Liang Q, Pan Z, Zhou M, et al. Evaluation of optical coherence tomography meibography in patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1097/ico.0000000000000563>
35. Pult H, Nichols JJ. A review of meibography. *Optom Vis Sci*. 2012;89:E760–9, <http://dx.doi.org/10.1097/OPX.0b013e3182512ac1>
36. Pult H, Riede-Pult B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Cont Lens Anterior Eye*. 2013;36:22–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clae.2012.10.074>
37. Ibrahim OM, Matsumoto Y, Dogru M, et al. In vivo confocal microscopy evaluation of meibomian gland dysfunction in atopic-keratoconjunctivitis patients. *Ophthalmology*. 2012;119:1961–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.04.001>
38. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Meibomian gland duct distortion in patients with perennial allergic conjunctivitis. *Cornea*. 2010;29:858–60, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181ca3668>
39. Palamar M, Degirmenci C, Ertam I, et al. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in patients with rosacea. *Cornea*. 2015;34:497–9, <http://dx.doi.org/10.1097/ico.0000000000000393>
40. Engel LA, Wittig S, Bock F, et al. Meibography and meibomian gland measurements in ocular graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:961–7, <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.72>
41. Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, et al. Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using in vivo laser confocal microscopy. *Mol Vis*. 2011;17:2533–43.
42. Call CB, Wise RJ, Hansen MR, et al. In vivo examination of meibomian gland morphology in patients with facial nerve palsy using infrared meibography. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2012;28:396–400, <http://dx.doi.org/10.1097/IOP.0b013e3182611641>
43. Menzies KL, Srinivasan S, Prokopich CL, et al. Infrared imaging of meibomian glands and evaluation of the lipid layer in Sjogren's syndrome patients and nondry eye controls. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:836–41, <http://dx.doi.org/10.1167/iops.14-13864>
44. Kim YS, Kwak AY, Lee SY, et al. Meibomian gland dysfunction in Graves' orbitopathy. *Can J Ophthalmol*. 2015;50:278–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjo.2015.05.012>
45. Sakimoto T. Granular corneal dystrophy type 2 is associated with morphological abnormalities of meibomian glands. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:26–8, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305039>
46. Sagara H, Sekiryu T, Noji H, et al. Meibomian gland loss due to trabeculectomy. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58:334–41, <http://dx.doi.org/10.1007/s10384-014-0324-6>
47. Jang SY, Lee SY, Yoon JS. Meibomian gland dysfunction in longstanding prosthetic eye wearers. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:398–402, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302404>
48. Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology*. 2009;116:379–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.10.012>
49. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250:1181–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-012-1943-6>
50. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Cornea*. 2012;31:1229–34, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0b013e31823f8e7d>