

## **CHERATO-CONGIUNTIVITI VERNAL IN ETA' PEDIATRICA: TRATTAMENTO CON CICLOSPORINA COLLIRIO**

L. SPADAVECCHIA\* – P. FANELLI\*– R. TESSE\*- M. BELLIZZI°– G. RIZZO°- U. PROCOLI°- L. ARMENIO\*

\*CLINICA PEDIATRICA MAGGIORE –DIPARTIMENTO DI BIOMEDICINA DELL' ETA' EVOLUTIVA-  
POLICLINICO BARI

°CLINICA OCULISTICA II – UNITA' OPERATIVA OFTALMOLOGIA - POLICLINICO BARI

### INTRODUZIONE

La cherato-congiuntivite vernal (VKC) è una malattia dell'età pediatrica con esordio intorno a 5-6 anni, una durata di 4-10 anni, ed una risoluzione spontanea nella maggioranza dei casi verso la fine della seconda decade (1,2). La VKC è considerata una patologia emergente, si calcola che in Italia vi siano circa 5000 soggetti affetti 38000 in Europa, molto impegnativa nella gestione clinica per i possibili, se pur rari, esiti permanenti a livello oculare. E' una forma a carattere stagionale, dall'inizio della primavera fino all' autunno, diffusa prevalentemente in regioni dal clima caldo e temperato come il Bacino del Mediterraneo, la Penisola Arabica, il Pakistan, l' India ed alcuni Stati dell'Africa Equatoriale (1,2).

L'eziopatogenesi è ancora in gran parte sconosciuta. A sostegno di una patogenesi Th2 si ritrovano elevati livelli di linfociti con quel fenotipo nelle lacrime e nei campioni bioptici congiuntivali (3-5), Il-5 ed ECP nel secreto lacrimale (6,7). Comunque il rapporto con l'atopia e la sensibilizzazione IgE è controverso.

Nella nostra, come in altre casistiche, il 50% dei soggetti non ha IgE specifiche per i comuni allergeni e dati recenti mostrano un basso livello di IgE in casistiche africane dove vi è una alta prevalenza di VKC. Pucci ha evidenziato una sensibilizzazione IgE specifica nettamente inferiore nelle forme a localizzazione limbare rispetto alle tarsali (8). Recenti indagini dimostrerebbero una ridotta attività enzimatica (istaminasi) su base genetica nei pazienti con VKC ed anche una interazione di ordine ormonale (9,10). Una predisposizione genetica emerge da uno studio di Montan sulla popolazione di Stoccolma dove la prevalenza di VKC è 10 volte superiore nella popolazione di origine africana rispetto a quella svedese (11). Dati preliminari mostrano come in pazienti con VKC familiare è significativamente prevalente l' aplotipo HLA-A19 e all'interno di questo l'HLA-A32 la diagnosi differenziale va fatta principalmente con la congiuntivite allergica, stagionale con sensibilizzazione a pollini e perenne con sensibilizzazione ad acari delle polveri domestiche, da ipersensibilità IgE mediata, elevati livelli sierici di IgE, spesso associazione con

altre manifestazioni allergiche quali asma e rinite (12). La sintomatologia della congiuntivite allergica è meno grave della VKC, difficilmente porta a complicanze oculari, si giova delle terapie antiallergiche generali e topiche e della profilassi ambientale. La positività dei tests cutanei e sierici, i tests di provocazione congiuntivali e la correlazione delle conte polliniche con il periodo e l'intensità dei sintomi rendono agevole la diagnosi (13).

## SINTOMATOLOGIA

Da un punto di vista sintomatologico la cherato-congiuntivite primaverile è una grave forma di congiuntivite simil allergica caratterizzata da iperemia congiuntivale, prurito oculare, fotofobia, lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, ipertrofia papillare spesso causa di ptosi palpebrale, noduli limbari, neovascolarizzazione corneale, cheratite puntata che può evolvere in ulcera corneale. Esiti con danni permanenti al visus sono riportati dal 5 al 30% dei casi, dovuti sia alla malattia (esiti cicatriziali di ulcere corneali, vizi di rifrazione, cheratocono) sia all'impiego di cortisonici topici per lunghi periodi (cataratta, glaucoma) (1,2).

Spesso i bambini affetti sono costretti a vivere praticamente al buio senza poter svolgere le normali attività come i loro coetanei. Il continuo sfregamento delle palpebre aumenta la degranolazione dei mastociti e, quindi, il prurito e l'infiammazione favorendo spesso la sovrapposizione batterica. Il frequente senso di corpo estraneo è dovuto alle irregolarità della superficie congiuntivale ed alla secrezione mucosa; il dolore è invece indice di compromissione corneale.

Nella VKC si distinguono tre forme cliniche: tarsale, limbare e mista che differiscono per la localizzazione dei segni e per il diverso coinvolgimento corneale.

Nella forma tarsale sono patognomiche le papille giganti ad "acciottolato"; nella forma limbare gli infiltrati gelatinosi multipli accompagnati a concrezioni di aspetto calcareo puntiformi all'apice detti punti di Trantas (1-2).

L'interessamento corneale può essere presente in entrambe le forme sotto forma di cheratite puntata superficiale, mentre le ulcere corneali sono più frequenti nella forma tarsale. La causa di danno epiteliale corneale è da imputarsi alla degranolazione degli eosinofili attivati ed all'effetto tossico delle proteine basiche maggiori (MBP) e cationica (ECP) (6,14,15). Gli eosinofili sono infatti il reperto costante della citologia congiuntivale e lacrimale in fase di attività, fino all'80% del quadro citologico insieme a numerosi elementi basofili.

La flogosi cronica congiuntivale nella VKC è stata assimilata al rimodellamento osservato nella flogosi allergica, in particolare nella infiammazione bronchiale dell'asma.

La terapia delle forme lievi e medie è basata sull'uso di colliri antistaminici, inibitori della degranolazione dei mastociti e antinfiammatori non steroidei; le forme gravi di corticosteroidi e solo recentemente, di colliri con Ciclosporina.(16-24).

#### LA NOSTRA ESPERIENZA

Da Gennaio 2002 a Dicembre 2006 sono stati selezionati e trattati con Ciclosporina collirio 192 bambini affetti da cherato-congiuntivite grave pervenuti da diverse regioni dell'Italia Meridionale presso il Centro di Immuno-Allergologia della Clinica Pediatrica "S.Maggiore" del Policlinico di Bari diretta dal Prof. Lucio Armenio.

Nel nostro studio (25) abbiamo voluto:

- valutare il ruolo della componente sensibilizzativa IgE mediata ed il comportamento di indici umorali e citologici di flogosi;
- confrontare l'efficacia clinica e biologica dell'impiego di un collirio in preparazione galenica a base di Ciclosporina all'1,25% e all'1% in soluzione nel trattamento delle cherato-congiuntiviti severe "Vernal" non rispondenti ad altre terapie.

A tal fine sono stati selezionati 26 bambini (primo gruppo) da Gennaio 2002 a Dicembre 2003 e 72 bambini (secondo gruppo) da Aprile 2004 a Dicembre 2005 affetti da cherato- congiuntivite grave. La diagnosi di "Vernal" è stata posta in base ai dati anamnestici ed obiettivi specialistici (osservazione oculistica con fotografia del segmento anteriore dell'occhio), valutazione di un diario-score sintomatologico compilato dai genitori dei piccoli e di uno score obiettivo compilato dall'oculista con un punteggio in base alla presenza ed alla gravità dei sintomi soggettivi ed oggettivi: iperemia congiuntivale, prurito oculare, sensazione di corpo estraneo, fotofobia, lacrimazione, ipertrofia papillare, noduli lombari, ulcere corneali, neovascolarizzazione. L'iter diagnostico è stato completato con prick tests per comuni inalanti; dosaggio ematico di IgE totali e specifiche, eosinofili, ECP, ciclosporinamia; scraping test della congiuntiva e studio della citologia e conta delle cellule endoteliali della cornea.

I 26 bambini del primo gruppo sono stati trattati con Ciclosporina Sandimmuno® soluzione all'1,25% in lacrime artificiali preparata dall'equipe del Servizio di Farmacia del Policlinico rispettando rigorosamente i criteri di sterilità e stabilità. Nelle prime due settimane il trattamento è stato condotto in doppio cieco e, riscontrato un miglioramento dell'occhio trattato, è stato somministrato il collirio con Ciclosporina anche nell'occhio placebo; una goccia per occhio quattro volte al giorno per un ciclo terapeutico di quattro mesi. Ciascun paziente è stato rivalutato a quattro settimane ed a quattro mesi attraverso visione degli scores, visita oculistica corredata di fotografia

del segmento anteriore dell'occhio e conta delle cellule endoteliali della cornea; sono stati rivalutati gli indici umorali e citologici di flogosi.

I 72 bambini del secondo gruppo sono stati trattati con Ciclosporina collirio all'1% in open trial e seguiti con il follow up dei precedenti. In 14 bambini è stato necessario l'impiego di una concentrazione di Ciclosporina al 2%.

## RISULTATI

In 44 dei 92 soggetti esaminati (48%) si è riscontrata una prick e RAST positività per acari, olivo, parietaria, graminacee. Non sono emerse variazioni delle IgE totali, dell'eosinofilia e dell'ECP ematici prima e dopo il trattamento (grafici 1-2-3) mentre gli eosinofili congiuntivali numerosi nella fase di acuzie della congiuntivite si sono negativizzati al termine della terapia confermando che la diagnosi di Vernal è affidata all'attenta valutazione clinica ed oculistica.

Grafico 1

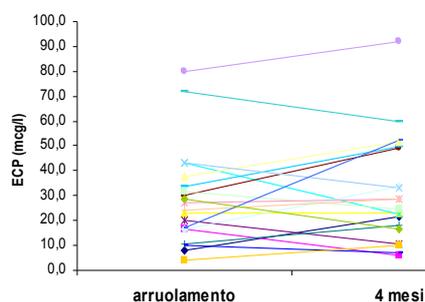


Grafico 2

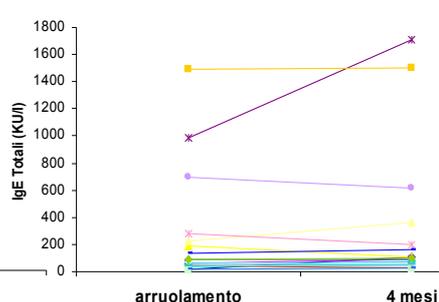
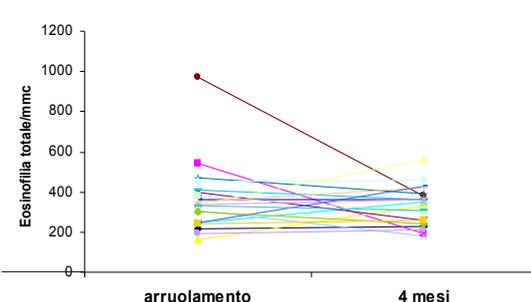
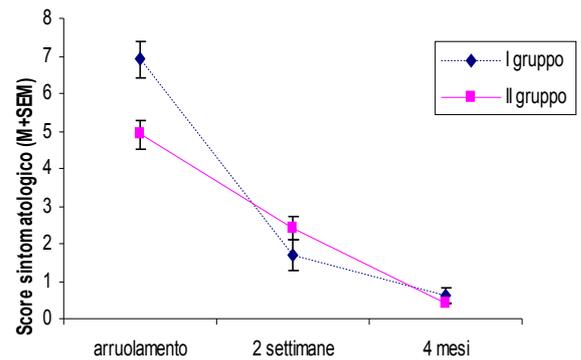
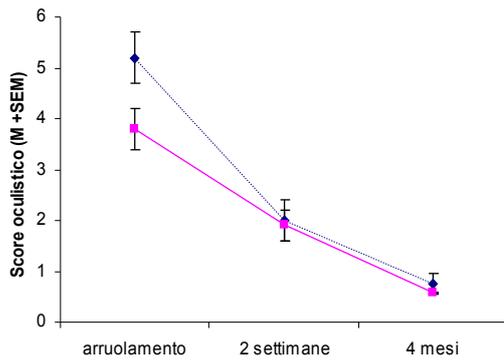


Grafico 3



Sia il trattamento con Ciclosporina collirio all'1.25% in lacrime artificiali in 26 bambini che all'1% in 72 ha determinato un netto miglioramento clinico già dopo due settimane dimostrato da una significativa riduzione dei valori medi di severità degli scores sintomatologici (s.s) e degli scores oculistici (s.o) (s.s.:1,7 vs 6,9; 2,4 vs 4,9 rispettivamente; s.o.: 2,0 vs 5,2 e 1,9 vs 3,8 rispettivamente, tutti con  $P < 0,0001$ ) (grafici 4-5) ed ha dimostrato di controllare i sintomi e la flogosi attraverso la negativizzazione della eosinofilia congiuntivale, consentendo inoltre di sospendere la terapia cortisonica locale e/o generale.



Un rapido miglioramento è stato riscontrato nei bambini in cui è trascorso un minor tempo tra l'inizio dei sintomi e l'impiego della ciclosporina ( grafico 6 ); nelle forme limbari, con minore sensibilizzazione IgE mediata rispetto alle tarsali ( grafico 7 ) e nei successivi cicli di terapeutici.

Grafico 6

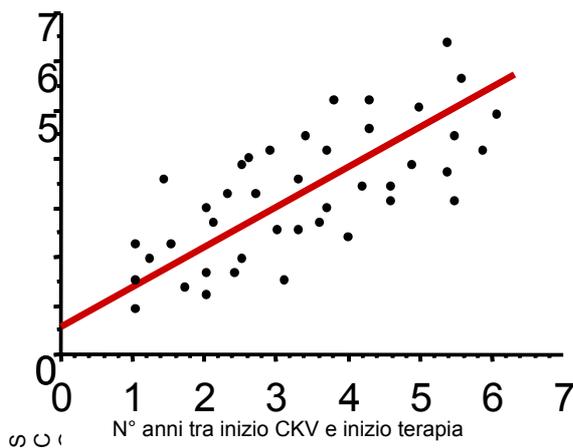
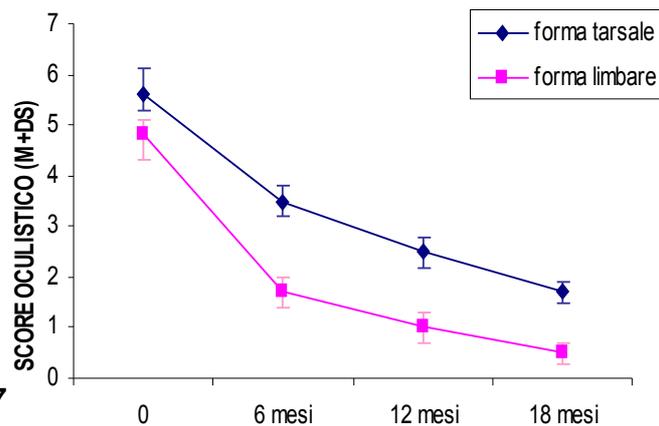


Grafico 7



Nella forma tarsale i sintomi che scompaiono più lentamente sono le papille giganti e /o l'ipertrofia papillare, risultato del rimodellamento dovuto ai mediatori della flogosi cronica palpebrale e la iperemia congiuntivale mentre nella forma limbare

una pronta risposta alla terapia si riscontra per i noduli lombari, gli infiltrati corneali, e la neovascolarizzazione corneale che regrediscono quasi del tutto. Abbiamo rilevato inoltre che nel gruppo che migliora molto lentamente sono maggiormente presenti nei pazienti e nei loro parenti di primo grado patologie come la celiachia , la psoriasi e, più frequentemente la dermatite da contatto.

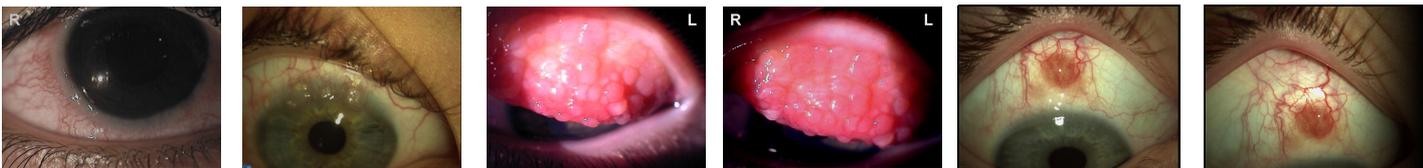
E' interessante segnalare che la ciclosporinemia effettuata prima e dopo i cicli terapeutici in ciascun bambino è risultata assente, testimoniando quindi che gli effetti clinici ottenuti sono

attribuibili ad una azione locale e non sistemica della soluzione di Ciclosporina. Non vi sono stati effetti collaterali come dimostrato dal numero invariato delle cellule endoteliali della cornea fatta eccezione per il transitorio bruciore oculare all'atto della somministrazione del collirio.

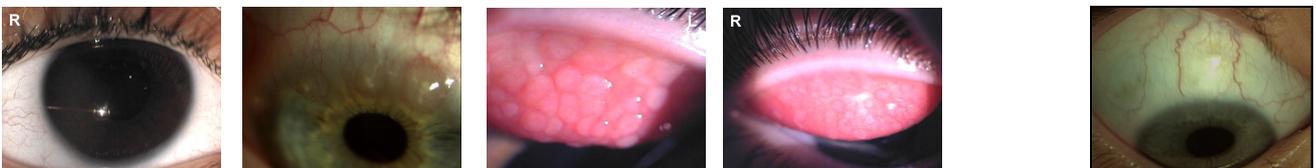
## CONCLUSIONI

Non avendo riscontrato differenze significative degli scores oulistico e sintomatologico nei due gruppi di bambini trattati , ci sembra che la terapia delle cherato-congiuntiviti Vernal con Ciclosporina collirio all' 1% sia la più idonea riservando una concentrazione superiore fino al 2% nei casi particolarmente gravi. In conclusione la terapia con Ciclosporina collirio si è dimostrata: efficace; priva di effetti collaterali; preferibile al trattamento con colliri cortisonici per i noti effetti indesiderati; in grado di diminuire per frequenza e gravità le recidive negli anni successivi.

### PRIMA DEL TRATTAMENTO CON CICLOSPORINA COLLIRIO



### DOPO IL TRATTAMENTO CON CICLOSPORINA COLLIRIO



## Bibliografia.

- 1) Allansmith MR. Vernal conjunctivitis. In: Duane TD, Jaeger EA, eds. Clinical Ophthalmology, revised ed. Philadelphia: Harper & Raw, 1986; Vol 1 Chapter 9, p.1.
- 2) Collum LM. Vernal keratoconjunctivitis. Acta Ophthalmol Scand Suppl. 1999;(228):14-6.
- 3) Maggi E, Biswas P, Del Prete G, et al. Accumulation of Th-2-like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis. J Immunol. 1991;146(4):1169-74.
- 4) Leonardi A, De Franchis G, Zancanaro F, et al. Identification of local Th2 and Th0 lymphocytes in vernal conjunctivitis by cytokine flow cytometry. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40(12):3036-40.

- 5) Anderson DF, Zhang S, Bradding P, McGill JI, Holgate ST, Roche WR. The relative contribution of mast cell subsets to conjunctival TH2-like cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(5):995-1001.
- 6) Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, Secchi A, Plebani M. Eosinophil cationic protein in tears of normal subjects and patients affected by vernal keratoconjunctivitis. *Allergy* 1995;50(7):610-3.
- 7) Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, Ohno S. Tear levels of interferon-gamma, interleukin (IL) -2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2000;30(1):103-9.
- 8) Pucci N, Novembre E, Lombardi E, et al. Atopy and serum eosinophil cationic protein in 110 white children with Vernal Keratoconjunctivitis: differences between tarsal and limbal forms. *Clin Exp allergy* 2003; 33:325-30.
- 9) Abelson MB, Leonardi A, Smith LM, Fregona IA, Michelle AG, Secchi AG. Histaminase activity in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1995; 102:1958-1965.
- 10) Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2004; 18(4):345-51.
- 11) Montan PG, Ekstrom K, Hedlin G, van Hage-Hamsten M, Hjern A, Herrmann B. Vernal keratoconjunctivitis in a Stockholm ophthalmic centre-epidemiological, functional, and immunologic investigations. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77(5):559-63.
- 12) Pucci N, Azzari C, Vierucci A. La cheratocongintivite Vernal. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2007;2:37-44.
- 13) Bonini S. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy* 2004; 59 (Suppl 78):71-3.
- 14) Trocme SD, Kephart GM, Allansmith MR, Bourne WM, Gleich GJ. Conjunctival deposition of eosinophil granule major basic protein in vernal keratoconjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(1):57-63.
- 15) Saiga T, Shimizu Y. Activated eosinophils in vernal keratoconjunctivitis. *Nippon Rinsho* 1993; 51(3):816-9.
- 16) Bonini S, Bonini S, Lambiase A, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology* 2000; 107(6):1157-63.
- 17) Avunduk AM, Avunduk MC, Kapicioglu Z, Akyol N, Tavli L. Mechanisms and comparison of anti-allergic efficacy of topical lodoxamide and cromolyn sodium treatment in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2000; 107(7):1333-7.
- 18) Berdy GJ. The effects of systemic medication on ocular allergic disease. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2000; (230):26-31.

- 19) Verin P, Allewaert R, Joyaux JC, Piozzi E, Koliopoulos J, Bloch-Michel E; Lodoxamide Study Group. Comparison of lodoxamide 0.1% ophthalmic solution and levocabastine 0.05% ophthalmic suspension in vernal keratoconjunctivitis. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11(2):120-5.
- 20) Lisanewok M. Supra-tarsal injection of dexamethasone in the treatment of patients with refractory vernal keratoconjunctivitis. *Ethiop Med J.* 2003;41(1):19-24.
- 21) Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(3):298-303.
- 22) Tomida I, Schlote T, Brauning J, Heide PE, Zierhut M. Cyclosporin A 2% eyedrops in therapy of atopic and vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmologe* 2002; 99(10):761-7.
- 23) Gupta V, Sahu PK. Topical cyclosporin A in the management of vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2001;15(Pt 1):39-41.
- 24) Spadavecchia L, Fanelli P, Tesse R, Brunetti L, Cardinale F, Bellizzi M, Rizzo G, Procoli U, Bellizzi G, Armenio L. Efficacy of 1.25% and 1% topical cyclosporine in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(7):527-32.