



Efficacia della Ciclosporina 1.25% per via topica (collirio) nel trattamento della Congiuntivite Vernal

Letizia Lupo, Luca Artusio, Ilaria Brambilla, Patrizia Bulzomì, Elisabetta De Sando,
Giulia Masa, Alessia Marseglia, Gian Luigi Marseglia

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Abstract

Efficacia della Ciclosporina 1.25% per via topica (collirio) nel trattamento della Congiuntivite Vernal

La cheratocongiuntivite Vernal è una patologia emergente. Si tratta di una forma di congiuntivite severa e invalidante, che costringe i piccoli pazienti ad importanti limitazioni delle loro attività, soprattutto all'aria aperta. Si associa soltanto in una metà dei casi ad atopia e l'eziopatogenesi risulta tuttora in gran parte sconosciuta. È verosimile che particolari condizioni climatiche-ambientali (clima caldo-umido, esposizione alle radiazioni solari) associate ad una predisposizione genetica possano influire sulla comparsa della malattia nonché sulla sua espressività clinica. Caratteristiche di questa affezione sono la marcata fotofobia e il possibile coinvolgimento corneale, con elevato rischio di esiti permanenti dovuti alle complicanze patologiche (deficit del *visus* da ulcere corneali, superinfezioni batteriche, cheratocono) e agli effetti iatrogeni del trattamento prolungato con corticosteroidi topici (cataratta e glaucoma). Le attuali terapie, nel nostro Centro come altrove, si avvalgono di un collirio a base di ciclosporina diluita in lacrime artificiali (all'1, all'1.25 e al 2% nelle forme più gravi). Questa terapia topica si è rivelata efficace, sicura e priva di effetti collaterali indesiderati.

Efficacy of 1.25% topical Cyclosporine (cyclosporine collyrium) in the treatment of Vernal Conjunctivitis

Vernal Keratoconjunctivitis is an emergent pathology. This is a form of severe and crippling conjunctivitis, which forces young patients into important limitations of their activities, especially outdoors. Only one half of the cases are associated with atopy and the aetiopathogenesis is still largely unknown. It is likely that particular climatic and environmental conditions (hot and humid climate, exposure to solar radiations) associated with a genetic predisposition may affect the appearance of the disease and its clinical expression. The main characteristics of this disease are marked photophobia and a possible corneal involvement, with high risk of permanent effects; the latter is due both to pathological complications (visual deficit from corneal ulcers, bacterial superinfection, keratoconus) and the iatrogenic effects of prolonged treatment with topical corticosteroids (cataract and glaucoma). The current therapies in our Centre and elsewhere involve the use of a collyrium made of cyclosporin diluted in artificial tears (at 1, 1.25 and 2% in the most severe forms). This topical therapy has proven effective, safe and free of side effects.

Introduzione

La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una malattia dell'età pediatrica rara. Secondo una nota del 2006 dell'EMA (*The European Agency of Evaluation of Medicinal Products*), nella Comunità Europea ne sono affette circa 38000 persone, bambini e adolescenti, di cui 5000 in Italia.

Tuttavia, le evidenze cliniche degli ultimi anni suggeriscono che l'incidenza sia in aumento, tanto da poterla attualmente considerare una patologia emergente.

Si tratta di un'affezione a prevalenza maschile (da 4:1 a 2:1), diffusa prevalentemente in regioni dal clima caldo e temperato, come il bacino del Mediterraneo, la Penisola Arabica, il Pakistan ed alcuni stati dell'Africa Equatoriale [1-2].

La storia naturale è caratterizzata da un esordio nella prima decade di vita, intorno ai 5-6 anni, una durata di circa 4-10 anni ed una risoluzione spontanea generalmente dopo la pubertà, entro la fine della seconda decade [1-2]. Ha carattere stagionale, con comparsa della sintomatologia oculare nel periodo tra febbraio e aprile, e regressione (totale o parziale nel 10-15% dei casi) nel periodo autunno-invernale; vi è una tendenza al progressivo peggioramento nel tempo in termini di intensità ed estensione del periodo sintomatico (può ripresentarsi sempre più anticipatamente nel periodo primaverile). Inoltre, rispetto alle congiuntiviti allergiche, stagionali o perenni, la VKC è una forma di congiuntivite severa e invalidante, che richiede un maggiore impegno nella gestione clinica poiché sono frequenti gli esiti permanenti a livello oculare.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi è tuttora in gran parte sconosciuta. Pur essendo classificata nell'ambito delle congiuntiviti allergiche, nella nostra come in altre casistiche solo il 50% dei bambini affetti da VKC presenta una sensibilizzazione IgE specifica per i comuni allergeni ambientali. La condizione allergica gioca dunque un ruolo di associazione e non di causa della malattia.

Risultano invece costantemente elevati i livelli di IgE totali, ECP sierico ed eosinofili circolanti. A sostegno di una patogenesi Th2 si ritrovano elevati livelli di linfociti con questo fenotipo nelle lacrime e nei campioni biotici congiuntivali [3-5], IL-5 ed ECP nel secreto lacrimale [6-7]. Nelle lacrime e nelle biopsie congiuntivali di questi pazienti si ritrova inoltre un numero elevato di mastociti e di eosinofili attivati.

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 rispetto alla popolazione generale.

L'importanza di fattori ambientali come l'esposizione alle radiazioni solari è sottolineata da uno studio condotto da Pucci e colleghi del 2005, da cui risulta che le ciglia di questi pazienti sono globalmente di lunghezza maggiore rispetto a quelle di una popolazione di controllo, ad evidenziare il tentativo di protezione degli occhi verso gli agenti fisici esterni (attraverso un "effetto tenda") [12-13].

È verosimile che le condizioni climatiche-ambientali associate ad una predisposizione genetica possano influire sulla comparsa della malattia nonché sulla sua espressività clinica.

Clinica

Nella VKC si distinguono tre forme cliniche: tarsale, limbare e mista che differiscono per la localizzazione dei segni e per il diverso coinvolgimento corneale [8]. È caratterizzata da marcata fotofobia, che provoca una importante limitazione funzionale nelle attività all'aperto, al mare e nei casi più impegnativi i bambini sono costretti ad indossare lenti scure anche in casa e negli ambienti

chiusi per evitare l'insulto provocato dalle luci artificiali, specie se al neon, fino a compromettere anche la regolare frequenza scolastica [14]. Si aggiungono bruciore, prurito oculare intenso, sensazione di corpo estraneo e lacrimazione abbondante, sintomi aggravati dall'esposizione a vento, polvere, luce intensa, caldo e sudore; talvolta viene riferita una sensazione di "velo" davanti agli occhi, che impedisce la lettura e il disegno. 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, spesso presente in questi pazienti. A tale sintomatologia corrispondono i seguenti segni obiettivi:

- iperemia congiuntivale;
- ipertrofia papillare e papille giganti a livello della congiuntiva tarsale superiore, possibile causa di ptosi;
- papille corneali a livello del *limbus* (infiltrati gelatinosi detti noduli di Trantas);
- essudato filante muco-fibrinoso, particolarmente abbondante al mattino.

L'interessamento corneale può essere presente sotto forma di cheratite puntata superficiale fino alla formazione di vere e proprie ulcere corneali. La causa di danno epiteliale corneale è da imputarsi in parte allo sfregamento delle papille tarsali sull'epitelio e in parte alla flogosi cronica sostenuta dalla degranolazione degli eosinofili attivati e dall'effetto tossico delle proteine basiche maggiori [15-16].

Esiti con danni permanenti al *visus* sono riportati dall'8 al 47% dei casi e sono dovuti:

- alle complicanze della malattia (esiti cicatriziali di ulcere corneali, sovrainfezioni e neovascolarizzazione, vizi di rifrazione, cheratocono con riduzione dell'acuità visiva);
- agli effetti derivanti dall'uso topico prolungato nel tempo dei corticosteroidi (cataratta e glaucoma).

Terapia attuale

L'*iter* diagnostico-terapeutico si fonda innanzitutto su un'anamnesi accurata, che precisi i modi e i tempi di insorgenza dei sintomi oculari oltre che dei fattori che ne peggiorano l'espressione e sull'esame obiettivo con un attento monitoraggio clinico della sintomatologia oggettiva e soggettiva, non trascurando quindi le condizioni di vita generali di questi pazienti.

La diagnosi si completa con l'esecuzione di *prick test* per comuni inalanti, dosaggio ematico delle IgE totali e specifiche, *scraping test* della congiuntiva e studio della citologia; si stila inoltre uno *score* sintomatologico e si richiede una consulenza oculistica con compilazione di uno *score* oculistico: dall'unione di questi dati si potrà valutare lo stato di gravità della malattia.

Misure igieniche, volte all'allontanamento dei fattori scatenanti e degli allergeni cui il paziente sia eventualmente sensibilizzato sono d'obbligo così come la protezione oculare con occhiali da sole, specie d'estate e all'aperto. Numerosi farmaci sono stati impiegati specie localmente per il controllo della flogosi congiuntivale: anti-istaminici, immunomodulatori, stabilizzatori di membrana mastocitaria (cromoni come il Nedocromile), antimetaboliti, anti-infiammatori non steroidei (come il Ketorolac) con risultati parziali, inconstantissimi e in diversi casi deludenti; l'utilizzo prolungato di corticosteroidi topici infine pone, lo ricordiamo, il rischio di sequele temibili come la cataratta ed il glaucoma [17-20]. Talora viene praticata l'escissione chirurgica del tessuto flogistico tarsale, tramite la tecnica della crioterapia, ma i risultati pur apprezzabili, sono dimostrati essere transitori.

L'utilizzo della ciclosporina per uso topico nel trattamento della VKC risale alla fine degli anni '80 [21-23]. Essa agisce sui linfociti T mediante l'inibizione della produzione di IL-2, impedendo l'amplificazione della risposta immunitaria specifica cellulo-mediata.

La terapia va instaurata a partire dalla riacutizzazione primaverile della sintomatologia e conclusa al momento della remissione spontanea nel periodo autunnale. Il collirio è una preparazione galenica

allestita da equipe farmaceutiche specializzate, che si ottiene diluendo all'1% o all'1.25%, e al 2% nei casi più gravi, la ciclosporina in fiale (Sandimmun) in lacrime artificiali (Lacrimart o Hipotears).

La nostra esperienza presso la Clinica Pediatrica del Policlinico San Matteo di Pavia ha mostrato che l'utilizzo della ciclosporina in collirio all'1.25%, in 4 instillazioni/*die*, è risultato efficace nel controllo della sintomatologia oculare e della flogosi attraverso la negativizzazione della eosinofilia congiuntivale, consentendo inoltre di sospendere la terapia cortisonica locale e/o generale ed evidenziando un rapido miglioramento (già dopo due settimane) nei pazienti sottoposti al trattamento. Diversi studi, come quello di Spadavecchia e colleghi del 2006, testimoniano la sostanziale eguaglianza dei risultati terapeutici con utilizzo di ciclosporina all'1 e 1.25%, confinando l'utilizzo della ciclosporina al 2% ai casi più severi [24].

Questa terapia topica si è rivelata efficace, sicura, priva di effetti collaterali indesiderati, sulla base dei controlli periodici effettuati relativamente ai parametri di funzionalità epatica e renale, oltre che dei livelli di ciclosporinemia (la quantità di farmaco presente nelle preparazioni rendono pressoché nullo il rischio di assorbimento sistemico).

Nel 10-15% dei pazienti resistenti alla ciclosporina collirio il Tacrolimus (FK-506) è stato designato dalla Commissione Europea farmaco orfano per il trattamento della VKC.

Casi Clinici

Giuseppe PG, 10 anni.

All'età di 5 anni, durante il mese di aprile, comparsa di congiuntivite con intenso prurito e marcata fotofobia. I test epicutanei ed il RAST non dimostrano sensibilizzazioni specifiche agli allergeni inalanti. La sintomatologia migliora parzialmente dopo somministrazione di tobramicina e desametasone. Nel mese di giugno dello stesso anno assume in alternativa terapia topica con clobetasone, azelastina e netilmicina solfato, ma i sintomi si aggravano e compaiono secrezioni giallastre molto dense e dolore. Si instaura allora terapia con ciclosporina collirio al 2% che il paziente assume con beneficio fino all'autunno. La comparsa di tumefazione oculare ne determina la sospensione.

Giulia G, 13 anni.

All'età di 9 anni inizia a presentare durante i mesi primaverili iperemia ed edema congiuntivale. I test epicutanei e il RAST dimostrano una lieve sensibilizzazione alle graminacee. La sintomatologia si ripresenta, accentuata, nello stesso periodo dell'anno successivo, con presenza di abbondanti secrezioni dense e giallastre soprattutto al risveglio mattutino che le serrano completamente gli occhi. Alla bambina viene prescritta terapia topica con colliri a base di antistaminici e cortisonici e antistaminico per *os*, ma il controllo dei sintomi è parziale e deludente. Giunge quindi alla nostra attenzione e da tre anni assume, come prescritto, ciclosporina in collirio all'1.25% con totale remissione sintomatologica e benessere completo durante i mesi primaverili ed estivi.

Conclusioni

In conclusione è possibile affermare che l'andamento cronico della malattia, l'effetto invalidante per i piccoli pazienti e soprattutto il rischio di esiti permanenti, anche iatrogeni, impongono una gestione interdisciplinare tra Pediatri, Allergologi ed Oculisti e una scelta spesso prioritaria di farmaci di III livello.

Bibliografia

1. Clinical Ophthalmology, revised ed. *Harper & Raw*, Philadelphia, 1986.
2. Collum LM. Vernal keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1999; 228:14-16.
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): 1169-1174.
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): 3036-3040.
5. Anderson DF, Zhang S, Bradding P et al. 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 et al. Eosinophil cationic protein in tears of normal subjects and patients affected by vernal keratoconjunctivitis. *Allergy* 1995; 50(7): 610-613.
7. Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z et al. 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): 103-109.
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: 325-330.
9. Abelson MB, Leonardi A, Smith LM et al. Histaminase activity in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1995; 102: 1958-1965.
10. Bonini S, Coassin M, Aronni S et al. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2004; 18(4): 345-351.
11. Montan PG, Ekstrom K, Hedlin G et al. Vernal keratoconjunctivitis in a Stockholm ophthalmic centre-epidemiological, functional, and immunologic investigations. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77(5): 559-563.
12. Pucci N, Novembre E, Lombardi E et al. Long eyelashes in a case series of 93 children with vernal keratoconjunctivitis. *Pediatrics* 2005; 115(1): e86-91.
13. Pucci N, Massai C, Bernardini R et al. Eyelash length in children with vernal keratoconjunctivitis: effect of treatment with cyclosporine eye drops. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20(3): 595-599.
14. Pucci N, Azzari C, Vierucci A. La cheratocongiuntivite Vernal. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2007; 2: 37-44.
15. Trocme SD, Kephart GM, Allansmith MR et al. 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.
16. Saiga T, Shimizu Y. Activated eosinophils in vernal keratoconjunctivitis. *Nippon Rinsho* 1993; 51(3): 816-819.
17. Avunduk AM, Avunduk MC, Kapicioglu Z et al. Mechanisms and comparison of anti-allergic efficacy of topical lodoxamide and cromolyn sodium treatment in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2000; 107(7): 1333-1337.
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 et al. 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): 120-125.
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 et al. Cyclosporin A 2% eyedrops in therapy of atopic and vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmologie* 2002; 99(10): 761-767.
23. Gupta V, Sahu PK. Topical cyclosporin A in the management of vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2001; 15(1): 39-41.
24. Spadavecchia L, Fanelli P, Tesse R et al. Efficacy of 1.25% and 1% topical cyclosporine in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(7): 527-532.