



VERNAL – Associazione ALLEGRIA

E' stato costituito nell'Associazione ALLEGRIA ONLUS un gruppo di lavoro "VERNAL" con l'obiettivo di approfondire tutte le tematiche cliniche, diagnostiche, prognostiche e terapeutiche della CHERATO-CONGIUNTIVITE VERNAL (VKC), una patologia poco conosciuta che pregiudica la qualità della vita dei bambini che ne sono affetti. Questa patologia non ha ancora molti studi pubblicati e perciò non è trattata adeguatamente secondo protocolli riconosciuti.

Il gruppo VERNAL può contare naturalmente sul supporto della struttura e delle competenze in allergologia pediatrica dell'Associazione di cui fa parte.

La patologia VKC

DEFINIZIONE

La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una malattia infiammatoria cronica del tratto anteriore oculare (congiuntiva e cornea) bilaterale, stagionale, la cui eziologia è ignota. Il termine "Vernal" indica esclusivamente la stagione nella quale più comunemente compaiono i primi sintomi, senza fornire, pertanto, definizioni temporali della malattia stessa.

STORIA

1846: Artl descrive per la prima volta la VKC, segnalando quella che sarebbe una delle classiche presentazioni: l'edema perilimbare;

1871: von Graefe osserva le papille giganti a livello della congiuntiva tarsale superiore.

1872: Saemisch segnala le riacutizzazioni stagionali della malattia in 182 pazienti e conia il termine di VKC "catarro Vernal" o "catarro primaverile".

1879: Horner rileva altre caratteristiche, come punti bianchi al limbus (punti di Horner), poi

1899: tali rilievi vengono ulteriormente caratterizzati da Trantas (punti di Horner-Trantas) nel 1899.

Durante questo periodo, nel 1888, Emmert ha classificato la VKC in tre tipi:

Palpebrale, con papille che coinvolgono principalmente la congiuntiva tarsale superiore;

Limbare, con papille localizzate al limbus;

Mista, con componenti sia alle palpebre sia al limbus^{1,2}.

1903: con l'evoluzione dell'istologia, Herbert, osserva eosinofili nel sangue periferico di pazienti con VKC;

1908: Pascheff rileva una prevalenza di mastcells nell'epitelio congiuntivale tarsale di pazienti con VKC;

1909: Gabrielides trova eosinofili nelle secrezioni congiuntivali e in più descrive dettagliatamente la "placca" vernale².

EPIDEMIOLOGIA e PROGnosi

Anche se la VKC è distribuita in tutto il mondo, vi è una maggiore prevalenza di VKC in ambienti caldi e temperati, come il bacino del Mediterraneo, nord e ovest dell'Africa, il Medio Oriente, la penisola dell'Anatolia, la penisola arabica, parti dell'India, il Pakistan, il Giappone, l'America centrale e meridionale³. Questa malattia rappresenta dallo 0,1% allo 0,5% dei pazienti che presentano problemi oculari e sembra essere in aumento. Uno studio trasversale condotto in Africa orientale ha rilevato che la VKC colpisce più del 5% dei bambini in età scolare^{2,4}, il 10% delle 74.400 visite ambulatoriali oftalmiche in Israele⁵, e fino al 15% in Italia^{3,6}.

In Nigeria sono stati identificati numerosi casi di VKC, tanto da osservarla come la malattia congiuntivale più comunemente diagnosticata in un grande ospedale universitario in un periodo di 2 anni^{2,7}. Nello stesso studio l'associazione con l'atopia è stato osservato nel 5%, mentre in un altro

studio nigeriano è stato rilevato superiore al 20%, con circa il 6% correlato all'asma, il 5% alla rinite allergica, e il 4% all'eczema^{2,8}. Generalmente in Italia una storia familiare di atopia è presente nel 35-40% dei soggetti⁹. La maggiore prevalenza nelle regioni più calde potrebbe essere dovuto a un più elevato livello di inquinamento atmosferico da pollini e da altri allergeni¹. Variazioni stagionali, associazione con atopia, e regressione della malattia sono anche meno comuni in queste regioni. In uno studio giapponese, la suddivisione dei pazienti con allergie oculari includendo congiuntivite allergica stagionale (SAC) (81,2%), congiuntivite allergica perenne (10,6%), Cheratocongiuntivite atopica (AKC) (4,4%), e Cheratocongiuntivite Vernal (VKC) (3,8 %), è stata osservata un'età media in ciascuna malattia rispettivamente di 52,9, 56,1, 25,7 e 16,6 anni. Il punteggio clinico totale, basato su 10 caratteristiche cliniche oculari obiettive di lesioni congiuntivali, limbari, e corneali, ha rilevato rispettivamente un aumento progressivo del punteggio suddetto di 1.54, 2.13, 3.72, 12.68¹⁰. La prevalenza di VKC in zone temperate, come il Nord Europa, ha dimostrato di essere correlata con l'immigrazione di bambini africani e asiatici: la prevalenza di VKC è dieci volte superiore nella popolazione di origine africana che in quella svedese (rispettivamente 0,1% e 0,01%). Gli studi effettuati sui pazienti di alcuni centri italiani (Firenze e Lavagna) hanno identificato una familiarità per VKC in circa il 5-8% dei soggetti. Nei soggetti con VKC familiare è stato riscontrato l'aplotipo HLA A-19 nel 75% dei casi. Anche l'aplotipo HLA A-32 è risultato presente nel 30% delle forme familiari e nel 5% di quelle sporadiche¹¹. Anche se questo suggerisce il contributo di fattori genetici alla patogenesi di questa malattia, la caratterizzazione da questo punto di vista è ancora in corso¹². La VKC è una malattia principalmente dell'infanzia e delle successive età pediatriche fino all'adolescenza. La VKC è stata segnalata in pazienti di 1 mese fino a pazienti di età superiore a 70. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti sono tra i 5 e 25 anni di età. Circa il 60% sono tra 11 e 20 anni di età, il 17% tra i 21 e 30 anni di età, e 6% oltre i 30 anni di età^{2,13}. L'età media di esordio è tra i 6 e i 7 anni, con un esordio un po' più precoce nei ragazzi che nelle ragazze^{3,14} [3,13]. I ragazzi sono colpiti più frequentemente rispetto alle ragazze, con un rapporto da 4:1 a 2:1 fino alla pubertà, ma anche 7:1*9. Dai 20 anni questo rapporto si avvicina a 1:1¹¹. Episodi ricorrenti di solito si verificano in un periodo di 2 fino a 10 anni e spesso si risolvono spontaneamente intorno pubertà. In pazienti di mezza età, la malattia può persistere ed essere prolungata. Alcuni di questi pazienti sviluppano un'obiettività oculare che è indistinguibile dalla tipica congiuntivite atopica dell'adulto². Nei 128 soggetti affetti da VKC di Padova l'incidenza di VKC è stata di 1 a 100.000 tra tutti gli abitanti, indipendentemente dall'età e dal sesso. Per la popolazione sotto i 15 anni di età, l'incidenza media è di 7,2 su 100.000 (10 su 100.000 nei maschi, 4,2 su 100.000 nelle femmine). Nella popolazione di oltre 15 anni di età, l'incidenza media è stata 0,06 su 100.000 (0,04 su 100.000 nei maschi, 0,08 su 100.000 nelle femmine)³. La VKC riconosce una genesi multifattoriale, con coinvolgimento di numerosi mediatori implicati nei fenomeni infiammatori e allergici. Le principali forme di congiuntivite allergica, secondo la più recente classificazione della International Ocular Inflammation Society (IOIS)^{15,16}, sono:

1. la rino-congiuntivite allergica (Allergic Rhino-Conjunctivitis: ARC), che nei paesi industrializzati rappresenta il 60-70% di tutte le congiuntiviti allergiche. Essa è distinta in due forme:
 - a) stagionale (SAC) e
 - b) perenne (PAC);
2. la VKC, che rappresenta il 24-25% delle congiuntiviti allergiche;
3. la cherato-congiuntivite atopica (Atopic Kerato-Conjunctivitis: AKC), che rappresenta il 15-16% delle congiuntiviti allergiche.

Queste ultime due forme sono quelle con i sintomi più intensi e con complicanze talora gravi e invalidanti (tra cui, anche se di rado, la perdita della capacità visiva).

PATOGENESI

L'allergia oculare è una malattia infiammatoria cronica e come tale è associata ad altre malattie allergiche, quali rinite, asma, dermatite atopica. Il meccanismo immunopatogenetico nelle malattie allergiche oculari comprende sia risposte IgE mediate che cellulomediata di tipo T.

Nei soggetti con congiuntivite allergica acuta prevalgono a livello congiuntivale i linfociti T-helper tipo 2.

Nei pazienti con VKC sono state rilevate molte chemochine, molecole di adesione, citochine e neuropeptidi, così come i fattori di crescita, in particolar modo il Nerve Growth Factor (NGF) e il Transforming Growth Factor b1 (TGF-b1) nelle lacrime. Inoltre esiste una correlazione significativa tra i livelli plasmatici di NGF e il numero aumentato di mastcellule ed eosinofili nella congiuntiva tarsale e bulbare dei soggetti affetti da VKC^{9,17}.

Nelle forme di VKC la conseguenza diretta del meccanismo immunitario-allergico porterebbe alla formazione di papille giganti e di fibrosi dei tessuti coinvolti. Il rimaneggiamento tessutale, inoltre, sarebbe determinato da uno squilibrio tra le Matrix Metallo-Proteinases (MMP) e i loro inibitori fisiologici, con un'iperproduzione e successivo deposito di vari tipi di collagene¹⁸.

Quindi sarebbe l'attivazione di citochine, fattori di crescita e altre sostanze, prodotte sia dalle cellule infiammatorie sia dalle cellule stromali, ad innescare il tentativo di riparazione tessutale esasperato che culmina con i sintomi e i segni della VKC^{19,20}.

Gli studi eseguiti finora concludono che la VKC è una patologia da Th2 con riscontro di questi linfociti T-helper sia nelle lacrime sia in biopsie congiuntivali dei pazienti affetti. Sono anche stati osservati mastociti ed eosinofili in gran quantità nella congiuntiva, oltre che alte concentrazioni di interleukina-5 ed Eosinophil Cationic Protein (ECP) nel secreto lacrimale^{21,22}.

I livelli ematici di ECP, eosinofili e IgE totali si sono dimostrati più alti in pazienti con VKC che nei controlli.

L'infiammazione cronica congiuntivale nella VKC può essere paragonata al "rimodellamento" osservato nella flogosi allergica e in particolare all'infiammazione bronchiale descritta nell'asma. Infatti l'ulcera corneale è il risultato della degenerazione epiteliale, che determina ispessimento della membrana basale subepiteliale, mentre la proliferazione fibrovascolare e la produzione di collagene portano alla formazione di papille giganti e la metaplasia mucosa dà luogo a un'iperproduzione di muco.

La fibrosi non sembra, però, prevalere rispetto agli eventi più acuti della flogosi, infatti una terapia medica ben condotta determina una regressione totale delle lesioni, così come avviene nella risoluzione spontanea.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I **sintomi** della VKC² sono simili a quelli delle altre forme allergiche oculari, ma molto amplificati.

La sintomatologia soggettiva è caratterizzata, con intensità variabile, da:

- prurito;
- lacrimazione;
- bruciore;
- dolore;
- sensazione di corpo estraneo;
- fotofobia;
- arrossamento (iperemia);
- pseudo-ptosi palpebrale;
- secrezione mucoide spessa e filamentosa.

E' stato anche osservato che i bambini affetti da VKC possono presentare una lunghezza delle ciglia palpebrali superiori maggiore rispetto a quella della popolazione sana²³, con modificazione in corso di terapia²⁴.

All'esordio i disturbi possono essere di breve durata, da pochi giorni a qualche settimana, soprattutto nella stagione primaverile o estiva. Dopo una o due stagioni il quadro clinico tende a determinare i primi sintomi all'inizio della primavera o alla fine dell'inverno con progressivo peggioramento nel periodo estivo e successivo miglioramento in autunno.

La difficoltà di adattamento alla luce, specie all'esterno, ma anche al risveglio nei casi più gravi, è un sintomo importante che tende a peggiorare in presenza di vento e polvere. Quando la fotofobia è molto intensa, è ovviamente necessario escludere una lesione della cornea.

Gli occhiali scuri sono un presidio indispensabili all'aperto e possono rendersi necessari anche al chiuso.

La neve, le luci alogene (neon), gli schermi luminosi (computer, televisione) sono potenziali fattori favorevoli alla VKC.

I principali **segni oculari** che devono indurre a pensare alla VKC sono:

- interessamento bilaterale, generalmente con maggiore coinvolgimento di un occhio,
- intensa iperemia congiuntivale e pericheratica,
- papille giganti nella congiuntiva tarsale "a ciottolato",
- congiuntivite limbare superiore,
- noduli di Trantas,
- ulcere corneali "a scudo".

DIAGNOSI

Anamnesi e caratteristiche cliniche sono fondamentali per la diagnosi, mentre i test di laboratorio non sono ad oggi dirimenti.

Gli **elementi anamnestici e clinici** che devono indurre alla diagnosi di VKC sono:

- 1) l'età all'esordio (3-8 anni nel 70-80% dei casi);
 - 2) l'andamento tipicamente stagionale primaverile-estivo, anche fino all'autunno,
 - 3) ma soprattutto il perdurare e l'aggravarsi dei sintomi in estate, aspetto clinico-anamnestico assente nella congiuntivite stagionale allergica da pollini, che è invece caratterizzata da una risoluzione rapida della sintomatologia alla fine della primavera;
 - 4) l'inefficacia dei comuni trattamenti antiallergici, specie degli antistaminici, per via oculare, ma soprattutto per via generale;
 - 5) la dipendenza dai corticosteroidi, unici farmaci in grado di controllare la malattia efficacemente.
- La certezza della diagnosi deriva dalla collaborazione tra allergologo e oculista che consente, sommando i vari dati clinici, di portare alla diagnosi e quindi alla corretta terapia.

L'**esame obiettivo oculare** è volto essenzialmente alla ricerca di quattro segni (score oculare):

- a) iperemia congiuntivale,
- b) ipertrofia papillare a livello della congiuntiva tarsale (caratterizzata da papille di diametro fino a 3 mm);
- c) papille giganti (di diametro da 3 a oltre 6 mm), tipicamente presenti a livello della congiuntiva tarsale superiore;
- d) presenza di papille nella regione del limbus (regione circolare di confine tra sclera e cornea).

Le papille del limbus sono infiltrati di aspetto ialino od opalescenti, alla cui sommità si possono talora osservare punti giallastri (noduli di Trantas).

La presenza dei **reperti patognomonic** della VKC, papille giganti e infiltrati a livello del limbus, definiscono le **tre varianti** della malattia^{25,26}:

- ☞ forma tarsale o palpebrale, caratterizzata da papille giganti tarsali;
- ☞ forma bulbare o limbare, caratterizzata da papille al limbus;
- ☞ forma mista, caratterizzata dalla presenza di entrambi: papille giganti tarsali e al limbus.

La flogosi congiuntivale cronica e la liberazione di sostanze infiammatorie e cheratolitiche determinano un'aumentata fragilità e sensibilità dei tessuti oculari di superficie, predisponendo ai seguenti **esiti corneali**:

- ☞ cheratite puntata superficiale, localizzata o diffusa, che nel tempo può trasformarsi in
- ☞ un'ulcera "a scudo" (prodotta principalmente da un meccanismo tossico immuno-allergico);
- ☞ abrasioni corneali;
- ☞ panno superficiale neovascolare.

Le ulcere “a scudo” colpiscono circa il 10% dei pazienti, compaiono soprattutto nei periodi di maggiore intensità della sintomatologia e sono da considerarsi temibili complicanze. Esse, infatti, possono esitare in

- ☞ astigmatismo elevato,
- ☞ cheratocono,
- ☞ perforazione corneale, più raramente.

La presenza rilevante di Major Basic Protein (MBP), derivante dai granulociti eosinofili, sul fondo delle ulcere, sta ad indicare un ruolo patogenetico di questi leucociti.

Le lesioni corneali acute vanno riconosciute rapidamente al fine di instaurare una terapia idonea a evitare il rischio di esiti permanenti²⁴.

Le principali **complicanze a lungo termine** della VKC sono:

- ☞ le cicatrici corneali centrali, esito di pregresse ulcere, che assumono la forma di leucomi stromali corneali, descritti nel 6-12% dei casi.
- ☞ Nel 15% delle forme gravi si possono inoltre avere altri esiti permanenti, quali cheratocono, astigmatismo, esiti cicatriziali da infezioni sovrapposte.

Il cheratocono (assottigliamento per cedimento della struttura corneale) è descritto in percentuali variabili dal 15 al 27% degli occhi, ma si tratta per lo più di un assottigliamento dello spessore corneale, il più delle volte a carattere non evolutivo, inducente un astigmatismo irregolare talora di grado elevato, con conseguente deficit visivo difficilmente correggibile con lenti.

Infine, l'impiego prolungato di corticosteroidi può determinare effetti collaterali importanti quali aumento della pressione oculare, glaucoma, cataratta.

Secondo i dati della letteratura, una percentuale variabile dal 2 al 20% dei pazienti non adeguatamente trattati va incontro a sequele permanenti.

TRATTAMENTO

Esistono terapie per prevenire le ricadute e controllare le fasi attive della malattia la cui sicurezza ed efficacia deve essere migliorata.

Nelle forme lievi o moderate può essere sufficiente il **trattamento antistaminico topico** (ketotifene, olopatadina, azelastina) prima del previsto esordio dei sintomi, associato a brevi cicli di corticosteroidi; oltre agli antistaminici, sono stati utilizzati anche inibitori della degranulazione mastocitaria (disodiocromoglicato, nedocromile) e antinfiammatori non-steroidi.

lodoxamide.

Questi farmaci sono utili soprattutto nelle fasi iniziali e finali della malattia. È opportuno valutare l'efficacia di tali farmaci nei singoli pazienti, prendendo successivamente in considerazione l'impiego di immunosoppressori per via topica.

I **preparati cortisonici** per uso topico (fluorometolone, loteprednol, desametasone) sono certamente efficaci, ma per gli effetti collaterali nell'impiego a lungo termine sono da utilizzare per cicli brevi (7-15 giorni), ripetibili 3-4 volte l'anno. I cortisonici locali sono utili, in associazione con la ciclosporina topica, in caso di lesioni corneali acute, in cui è necessario evitare i rischi di esiti cicatriziali (leucomi) corneali permanenti.

Poiché la fase acuta della VKC si svolge generalmente nell'arco di 5-6 mesi l'anno, la terapia con soli cortisonici topici è improponibile, se non correndo il rischio di gravi effetti collaterali (cheratite erpetica sovrapposta, sovrainfezioni batteriche, ipertensione oculare, glaucoma, cataratta).

La **ciclosporina** per via oculare è stata utilizzata in vari trials in doppio cieco contro placebo, dimostrandosi molto efficace in VKC moderata e severa senza reazioni avverse significative dalla fine degli anni Ottanta e nelle ultime due decadi^{9,11,27}. Le concentrazioni di ciclosporina dimostratesi efficaci per uso topico negli studi citati variano dall'1% al 2%. La preparazione in commercio negli Stati Uniti a concentrazione molto più bassa (0,05%) in 22 pazienti, non ha mostrato vantaggi evidenti rispetto al placebo.

La ciclosporina ha numerosi effetti favorevoli:

- 1) inibisce l'attivazione dei linfociti T interferendo pertanto con i fenomeni di ipersensibilità cellulo-mediata;

- 2) inibisce la produzione di IL-2 e dei suoi recettori;
- 3) riduce l'espressione degli antigeni del complesso di istocompatibilità di classe II a livello della superficie delle cellule del sistema immunocompetente.

Inoltre la ciclosporina

- A) può interferire con le reazioni di ipersensibilità legate alla degranolazione delle mastcellule, con conseguente effetto anti-pruriginoso;
- B) riduce il livello di ECP e di eosinofili nelle lacrime, in causa nella formazione delle papille giganti e delle lesioni corneali (ulcera a scudo) nella VKC;
- C) è in grado di penetrare nella congiuntiva, nella cornea e nella sclera dopo somministrazione topica;
- D) Controlla rapidamente la flogosi e consente una riduzione dell'utilizzo di steroidi in oltre il 75% dei pazienti trattati fin dal settimo giorno di terapia, la quale va protratta per 4-6 mesi, per evitare possibili recidive nel giro di circa 2 mesi.

Rispetto ai corticosteroidi la ciclosporina

- a) non provoca alterazioni del cristallino;
- b) non aumenta la pressione oculare;
- c) non viene assorbita in modo significativo a livello sistemico attraverso la congiuntiva come documentato dal fatto che i livelli ematici sono generalmente indosabili in questi pazienti²⁸.

Nei centri specializzati vengono utilizzati colliri galenici a base di ciclosporina A, proveniente dalla forma farmaceutica endovenosa diluita a varie concentrazioni (2% - 1% - 0,5% - 0,25%) in base alla gravità dei sintomi e dei segni e alla risposta clinica, con possibilità di diluizione in olio di oliva o di girasole sterile, in lacrime artificiali o in soluzione bilanciata (proveniente dalla soluzione usata nella chirurgia della cataratta per l'irrigazione endo-oculare)^{11,29}.

Il trattamento viene proposto dopo aver verificato il fallimento o l'insufficienza delle terapie tradizionali. La firma di un consenso informato scritto, contenente esaurienti spiegazioni, peraltro fornite anche in un colloquio, circa i benefici e i rischi reali e potenziali, è indispensabile in quanto la ciclosporina non è registrata per il trattamento della VKC, tanto meno in formulazione per via oculare.

Esiste una percentuale di pazienti variabile dall'8 al 15% che è sostanzialmente resistente al trattamento con ciclosporina, almeno per i 3-4 mesi centrali del periodo primaverile-estivo.

Nei casi più gravi, resistenti alla ciclosporina sono in corso studi di efficacia e sicurezza di un trattamento con **tacrolimus** (o FK506) per via oculare, preparato con modalità analoghe a quelle utilizzate per la ciclosporina che finora hanno dato esiti favorevoli¹¹, tanto che il tacrolimus è stato dichiarato farmaco orfano per la VKC dall'EMEA (European Medicines Agency).

Il tacrolimus

- 1) inibisce il segnale di trasduzione che porta alla trascrizione del gene dell'IL-2. in tal modo viene ostacolata la crescita dei linfociti CD4 Th2 in risposta ad antigeni estranei e quindi la sintesi di IgE;
- 2) inibisce la secrezione di citochine quali IL3 e IL4;
- 3) attenua la congiuntivite allergica sperimentale e riduce la degranolazione mastocitaria se somministrato localmente nei ratti prima di un test di stimolazione congiuntivale.
- 4) sembra essere più attivo del betametassone e del cromoglicato disodico quando somministrato per via sistemica;
- 5) applicato localmente come pomata sulle palpebre di pazienti atopici, è efficace nel trattare la dermatite atopica grave palpebrale e potrebbe avere effetti benefici secondari anche sulle AKC. Il suo impiego fino a un anno non provoca reazioni avverse³⁰.
- 6) in uno studio in aperto della durata di 4 settimane in 10 pazienti resistenti alle terapie comuni, tra cui la ciclosporina il trattamento si è dimostrato efficace e sicuro anche a un follow up di 2 anni.

Anche la **mitomicina C** è stata utilizzata per la terapia della VKC con successo in un breve trial in aperto di 4 settimane e in doppio cieco contro placebo per 2 settimane alla concentrazione dello 0,01%^{31,32}.

La **terapia sistemica** con antistaminici per via orale e con Immunoterapia Specifica (ITS) possono essere utili nel trattare i sintomi sistemici, mentre sono poco efficaci sui sintomi locali.

Riassunto

La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una malattia infiammatoria del tratto anteriore oculare (congiuntiva e cornea) bilaterale, stagionale, la cui eziologia è ignota. La VKC più comunemente inizia in primavera, da qui il nome "Vernal".

La VKC colpisce soprattutto i bambini dall'età prescolare (3-5 anni) alla fine della seconda decade di vita, con un picco di incidenza tra gli 11 e i 20 anni. Vi sono predilezioni ambientali e di razza: geograficamente è diffusa nelle aree a clima caldo e temperato come il bacino del Mediterraneo, nord e ovest dell'Africa, il Medio Oriente, la penisola dell'Anatolia, la penisola arabica, parti dell'India, il Pakistan, il Giappone, l'America centrale e meridionale.

Interessa prevalentemente il sesso maschile, con un rapporto maschi-femmine compreso tra 3 a 1 fino a 7 a 1. Una storia familiare di atopia è presente nel 40% dei soggetti.

I pazienti affetti lamentano generalmente intenso prurito, lacrimazione, fotofobia, secrezione mucosa abbondante, ma anche bruciore, dolore e sensazione di corpo estraneo. Di solito l'esame obiettivo dimostra la presenza di papille giganti a livello della congiuntiva tarsale superiore e limbare (noduli di Trantas) visibili anche a occhio nudo all'apice della malattia e facilmente evidenziabili con l'esame obiettivo oculistico. Gli altri segni clinici di VKC sono l'iperemia della congiuntiva tarsale, la comparsa di vasi episclerali, la blefarite. Anche se generalmente è auto-limitantesi, la VKC può causare complicanze potenzialmente gravi: a carico della congiuntiva sono possibili cicatrici congiuntivali con fibrosi subepiteliale, sinblefaron, mentre a carico della cornea la cheratite punctata superficiale localizzata o diffusa che può degenerare in ulcere corneali a scudo, le abrasioni corneali e la neovascolarizzazione corneale.

Il trattamento delle forme croniche di allergie oculari necessita dell'intervento convergente di oculista, allergologo e/o immunologo. Per la VKC, accanto alla terapia antistaminica locale, la terapia di elezione è il cortisone: i colliri cortisonici vengono utilizzati con efficacia. Tale trattamento non può essere condotto a lungo termine per i gravi effetti collaterali possibili della terapia cortisonica prolungata a livello oculare: cheratite erpetica sovrapposta, sovrainfezioni batteriche, ipertensione oculare, glaucoma, cataratta. In considerazione della durata di circa 4-6 mesi della fase acuta della VKC in molti pazienti, già dalla fine degli anni '80 sono stati eseguiti studi clinici che hanno dimostrato l'efficacia della ciclosporina nelle forme moderate e severe, senza reazioni avverse degne di nota. Le concentrazioni di ciclosporina che si sono verificate efficaci sono quelle all'1 e al 2% in lacrime artificiali. Sono utilizzate con buoni risultati anche preparazioni in soluzioni bilanciate (preparate da soluzioni utilizzate nella chirurgia della cataratta) e in olio (di oliva, di girasole). La resistenza alla terapia con ciclosporina segnalata nell'8-15% dei casi ha indotto alla ricerca di altri farmaci da utilizzare localmente per la VKC. Ad oggi sono in corso studi clinici con Tacrolimus (FK506), preparato in modo analogo alla ciclosporina, che ne dimostrano l'efficacia in assenza di reazioni avverse per trattamenti anche di un anno. Altri farmaci sono stati studiati quali la mitomicina C allo 0,01%. I farmaci per via generale, quali gli antistaminici per via orale, il montelukast, l'immunoterapia specifica (ITS) hanno dimostrato una loro efficacia sui sintomi allergologici sistemici, ma si sono rivelati per ora di scarsa efficacia sulla sintomatologia locale oculare.



Centri di riferimento

- Milano: Ambulatorio di allergologia pediatrica della Divisione di Pediatria del Presidio Ospedaliero Macedonio Melloni della Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico, Via M.Melloni, 52 20129 Milano (persona di riferimento: dr. Daniele Ghiglioni, tel. 02.6363.3206) in collaborazione con il Centro Oculistico Infantile (COI) sito in Via Clericetti, 22 Milano per la gestione prettamente oculistica (persone di riferimento: dr.ssa Claudia Campanari e dr.ssa Maria Gabriela Manuti).
- Firenze: Centro di Allergologia dell'Ospedale Meyer
- Padova: Clinica Oculistica dell'Università
- Roma: Clinica Oculistica dell'Università Tor Vergata
- Bari: Clinica Pediatrica dell'Università

Bibliografia

-
- ¹ Buckley RJ. Vernal keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988;28(4):303–8;
- ² Jun J, Bielory L, Raizman MB. Vernal Conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2008;28:59–82;
- ³ Leonardi A, Busca F, Motterle L, Cavarzeran F, Fregona IA, Plebani M, Secchi AG. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2006; 84:406–10;
- ⁴ Resnikoff S, Luzeau R, Filliard G, et al. Impression cytology with transfer in xerophthalmia and conjunctival diseases. *Int Ophthalmol* 1992;16:445–51;
- ⁵ O'Shea JG. A survey of vernal keratoconjunctivitis and other eosinophil-mediated external eye diseases amongst Palestinians. *Ophthalmic Epidemiol* 2000;7:149–57;
- ⁶ Lambiase A, Minchiotti S, Leonardi A, Secchi AG, Rolando M, Calabria G, Orsoni J, Zola E, Ferreri G, Aragona P, Reibaldi A, Chisari G, Bonini S. Prospective, multicenter demographic and epidemiological study on vernal keratoconjunctivitis: a glimpse of ocular surface in Italian population. 2009;16:38-41;
- ⁷ Ukponmwan CU. Vernal keratoconjunctivitis in Nigerians: 109 consecutive cases. *Trop Doct* 2003;33:242–5;
- ⁸ Ajaiyeoba AI. Prevalence of atopic diseases in Nigerian children with vernal keratoconjunctivitis. *West Afr J Med* 2003;22:15–7;
- ⁹ Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Progress in Retinal and Eye Research* 2002; 21: 319–339;
- ¹⁰ Uchio E, Kimura R, Migita H, et al. Demographic aspects of allergic ocular diseases and evaluation of new criteria for clinical assessment of ocular allergy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;246:291–6;
- ¹¹ Napoli G, Allegri P, Pucci N. La cherato-congiuntivite primaverile (vernal) *Area Pediatrica* 2008; 7:51-8;
- ¹² Bonini S, Bonini S, Lambiase A, et al. Vernal keratoconjunctivitis: a model of 5q cytokine gene cluster disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:95–8;

-
- ¹³ Smolin G, O'Connor CR. Atopic diseases affecting the eye. In: Smolin G, editor. Ocular immunology. Philadelphia: Lea and Febiger; 1981;
- ¹⁴ Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, Rama P, Magrini L, Juhas T, Bucci MG. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology* 2000;107(6):1157-63;
- ¹⁵ Leonardi A, De Dominicis C, Motterle L. Immunopathogenesis of ocular allergy: a schematic approach to different clinical entities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:429-35;
- ¹⁶ Bonini S. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy* 2004; 71-3;
- ¹⁷ Montan PG. Immunological and inflammatory mechanisms in ocular allergy with special reference to vernal keratoconjunctivitis. Clinical and experimental studies. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2001; 79:212;
- ¹⁸ Leonardi A, Sathe S, Bortolotti M, Beaton A, Sack R. Cytokines, matrix metalloproteases, angiogenic and growth factors in tears of normal subjects and vernal keratoconjunctivitis patients. *Allergy* 2009;64:710-7;
- ¹⁹ Manzouri B, Ohbayashi M, Leonardi A, Larkin DFP, Ono SJ. Characterization of dendritic cell phenotype in allergic conjunctiva: increased expression of FcRI, the high-affinity receptor for immunoglobulin E. *Eye* 2008; 1-6;
- ²⁰ Abu El-Asrar A, Struyf S, Al-Mosallam AA, Missotten L, Van Damme J, Geboes K. Expression of chemokine receptors in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85:1357-61;
- ²¹ Pucci N, Novembre E, Lombardi E, Cianferoni A, Bernardini R, Massai C, Caputo R, Campa L, Vierucci A. 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;
- ²² Leonardi A., Curnow S. J., Zhanz H., Calderz V. L. Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures. *Clinical and Experimental Allergy*, 36, 777–784;
- ²³ Pucci N, Novembre E, Lombardi E, Massai C, Bernardini R, Caputo R, Campa L, de Libero C, Vierucci A. Long eyelashes in a case series of 93 children with vernal keratoconjunctivitis. *Pediatrics*. 2005;115:e86-91;
- ²⁴ Pucci N, Massai C, Bernardini R, Caputo R, Mori F, De Libero C, Novembre E, De Martino M, Vierucci A. Eyelash length in children with vernal keratoconjunctivitis: effect of treatment with cyclosporine eye drops. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2007; 20:597-601;
- ²⁵ Bonini S., Sacchetti M, Mantelli F. Lambiase A. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:436–441;
- ²⁶ Bonini S., Gramiccioni C., Bonini M, Bresciani M. Practical approach to diagnosis and treatment of ocular allergy: a 1-year systematic review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:446–449;
- ²⁷ Fukushima A, Yamaguchi T, Ishida W, Fukata K, Liu FT, Ueno H. Cyclosporin A inhibits eosinophilic infiltration into the conjunctiva mediated by type IV allergic reactions *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006; 34: 347–353;
- ²⁸ Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Caputo R, Campa L, Vierucci A. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:298-303
- ²⁹ Kiliç A, Gürler B. Topical 2% cyclosporine A in preservative-free artificial tears for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol*. 2006;41:693-8;
- ³⁰ Kymionis GD, Goldman D, Ide T, Yoo S H. Tacrolimus Ointment 0.03% in the Eye for Treatment of Giant Papillary Conjunctivitis. *Cornea* 2008; 27:228-9;
- ³¹ Akpek EK, Hasiripi H, Christen WG, Kalayci D. A randomized trial of low-dose, topical mitomycin-C in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2000; 107:263-269;

³² Jain AK, Sukhija J Low dose mitomycin-C in severe vernal keratoconjunctivitis: a randomised prospective double blind study. *Indian J Ophthalmol.* 2006;54:111-6.