

Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi Catania



Unità Operativa Complessa di Oftalmologia

Direttore: Dott. Antonio Rapisarda

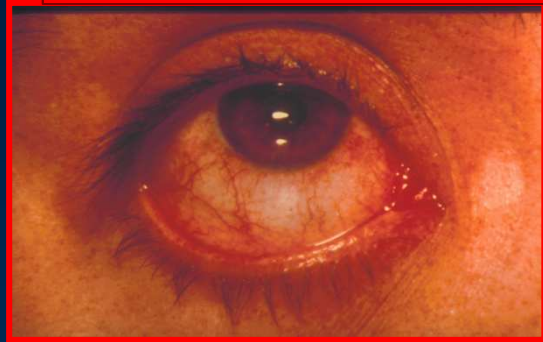
La cheratocongiuntivite primaverile

Mauro G. Distefano

ASL 1 Imperiese
U. O. Oculistica
Direttore Dott. E. Ferrari



Classificazione congiuntiviti allergiche



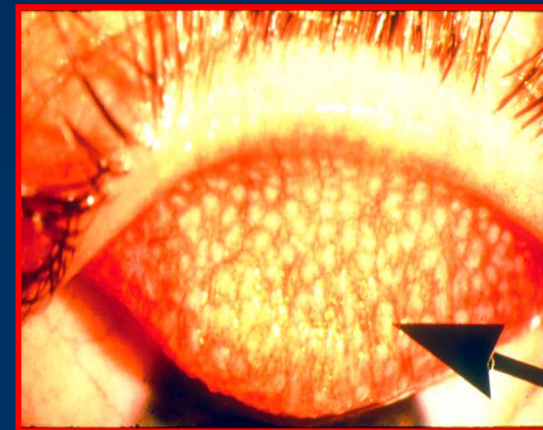
Stagionali/Perenni SAC/PAC



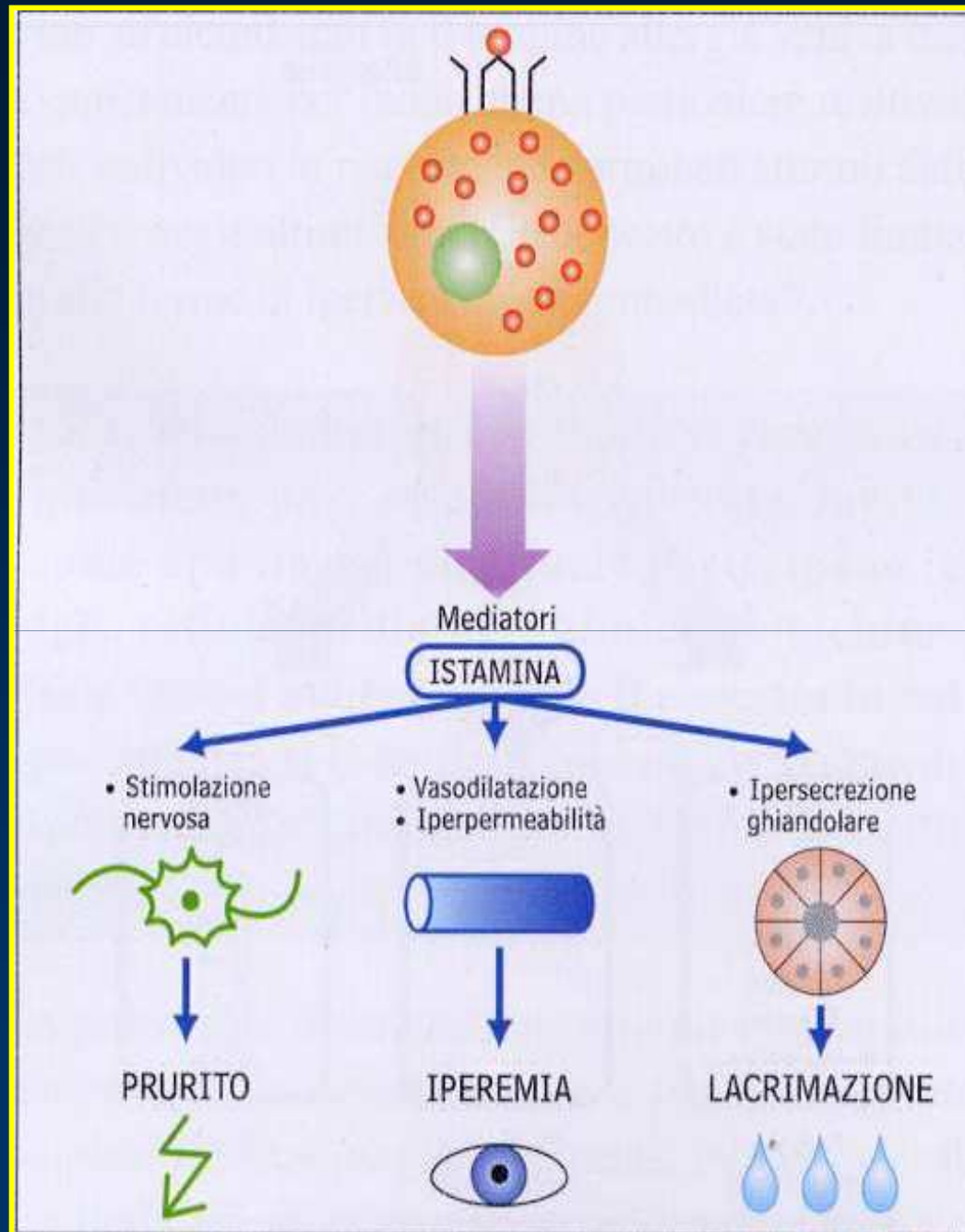
Primaverili - VKC



Atopica - AKC



Giganto papillari - GPC



Recettori H1

FISIOPATOLOGIA

Mast cell

Istamina, Proteasi MC t e MC tc,
Prostaglandine D2, Leucotriene C4, IL-4

Linfociti

Th2 Produzione IgE
attivazione mastcell ed eosinofili
B CD 23-21-40 precursori di
plasmacellule IgE
Natural Killer

Eosinofili

Citochine, chemochine leucotrieni
prot epiteliotossiche (ECP MBP
EPO EPX Gelatinasi B)

Macrofagi, Langerahan cong.,

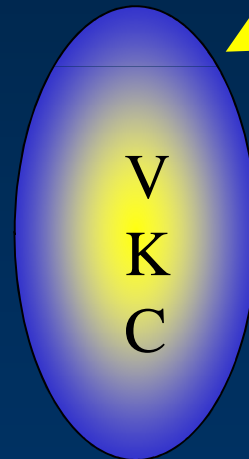
Presentazione antigene

Epitelio congiuntivale

ICAM-1, VCAM-1, HLA-DR
Il 6, 8 , Rantes Eotaxina
Richiamo c infiammatorie e EO

Fibrblasti corneo congiuntivali

formazione delle papille
(stimolati da TGF b e IL1 e citochine
Th2, VEGF)
infiltrazione eosinofili
(Eotaxine e VCAM 1)
infiltrazione Th2 (TARC)



FISIOPATOLOGIA

Istamina (basofili mast cell)

Prurito, lacrimazione e vasodilatazione

Iperreattività locale e sistemica - Rimodellamento tissutale

Citochine IL-4, IL-5, IL-8

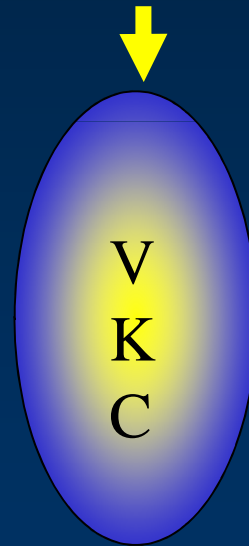
(mast cell, eosinofili, linf. Th2)
attivazione polimorfonucleati,
eosinofili e linfociti

Chemochine

CC, CXC, C, CX3

(c. infiammatorie ,epitelio,
endotelio vasale, fibroblasti)

Attrazione attivazione polimorfonucleati,
eosinofili e linfociti



Metalloproteasi MMP 1 e 9

(eosinofili, epitelio e fibroblasti
congiuntivali)
rimodellamento tissutale

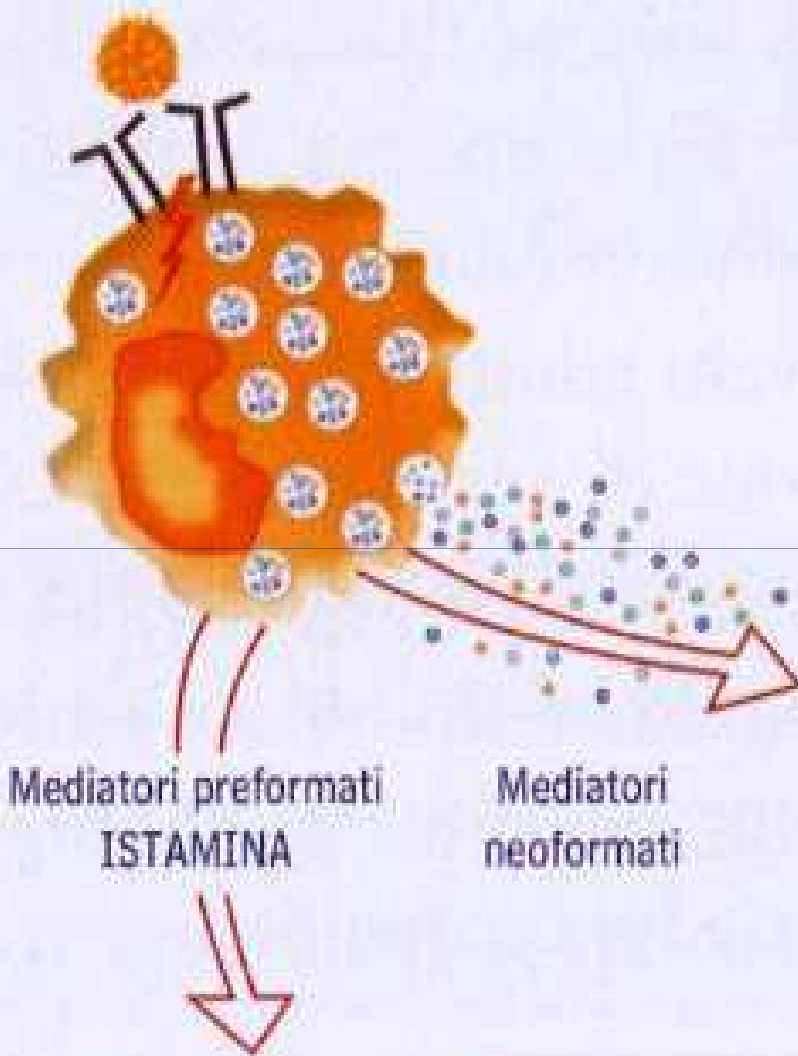
Fattori di crescita

EGF, FGF, TGF β 1 , NGF

Sostanza P

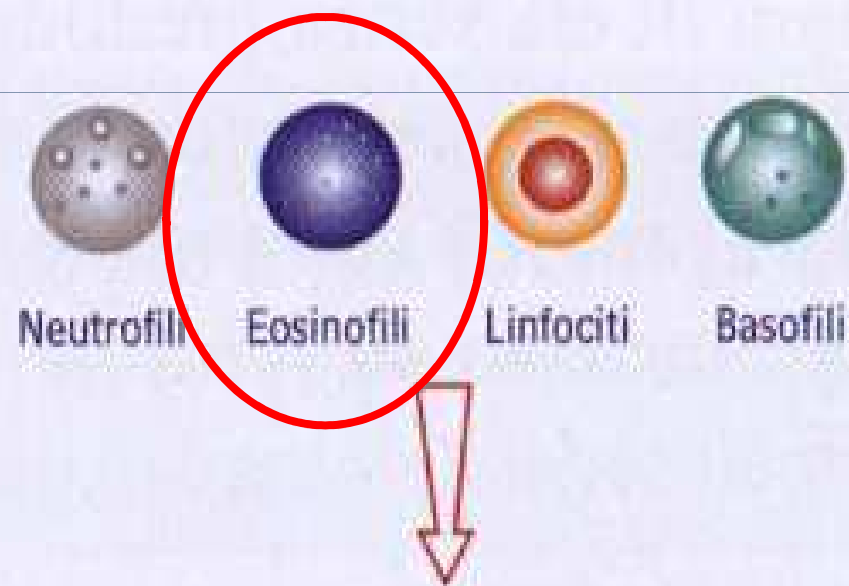
rimodellamento tessutale

FASE IMMEDIATA



FASE TARDIVA

Reclutamento
cellule
infiammatorie



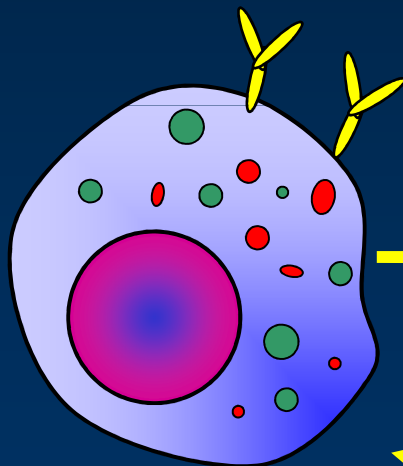
Piccoli follicoli linfoidi senza centro germinativo

Inflammation

Cong. epitelio



Mastociti

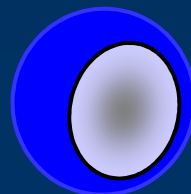
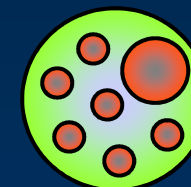


Istamina
Triptasi
TNF α

“REMODELING” TISSUTALE

Ispessimento congiuntiva in toto (epitelio, m. Basale)
Invaginazione epitelio, Fibrosi subepiteliale
Apposizione di collagene anomalo tipo I, III, V, VII
Metaplasia mucosa (\uparrow goblet cell)
Neovascolarizzazione/cicatrizzazione

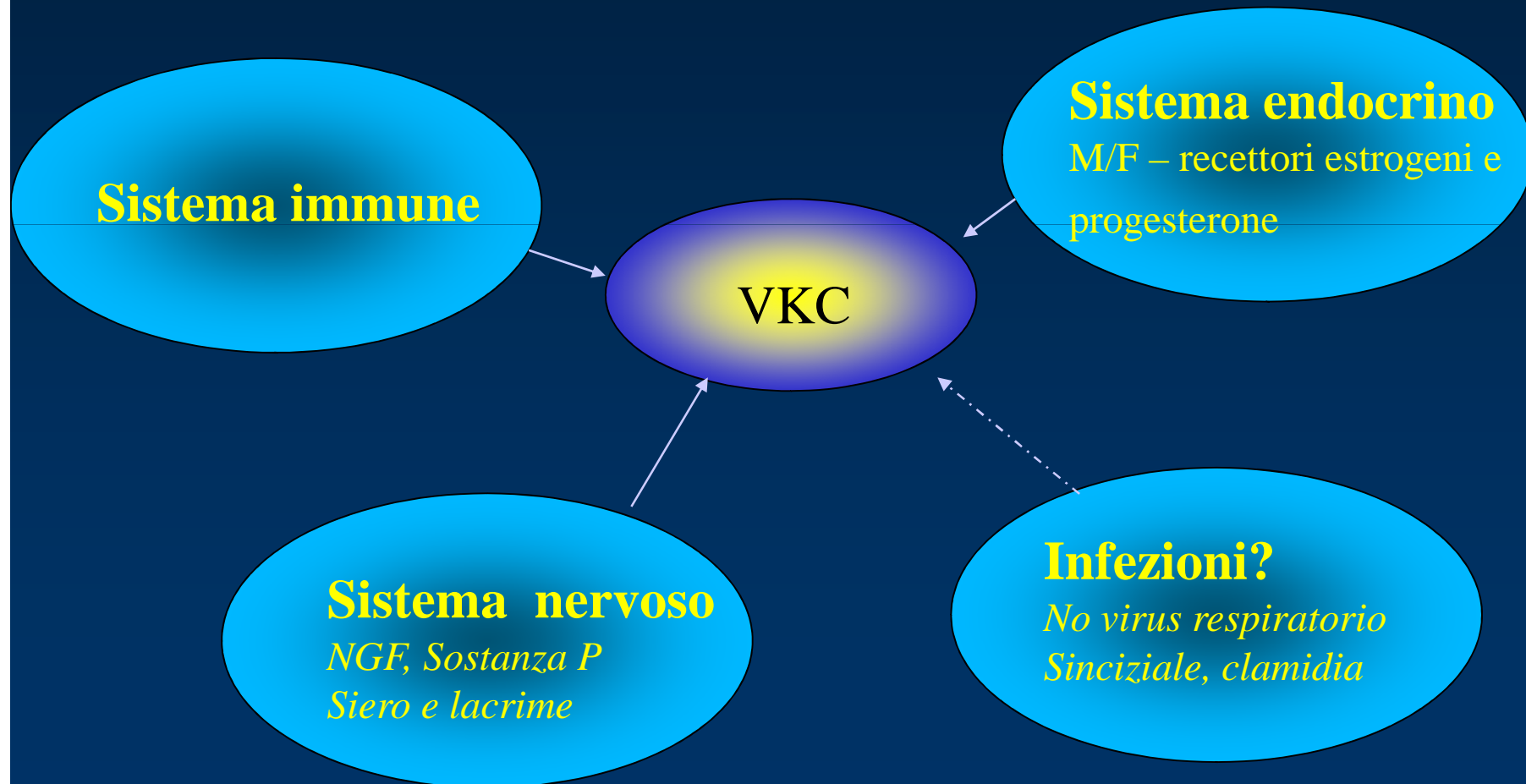
Eosinofili



Linfociti Th-2



FISIOPATOLOGIA



Distribuzione geografica

Climi secchi e caldi



O'Shea 2000

Demografia-genetica-familiarità

Esordio	prima di 10 aa (anche 4 mesi)
Risoluzione	dopo la pubertà
Maschi/femmine	4:1 2:1 (fino a 20 aa)

Predisposizione genetica

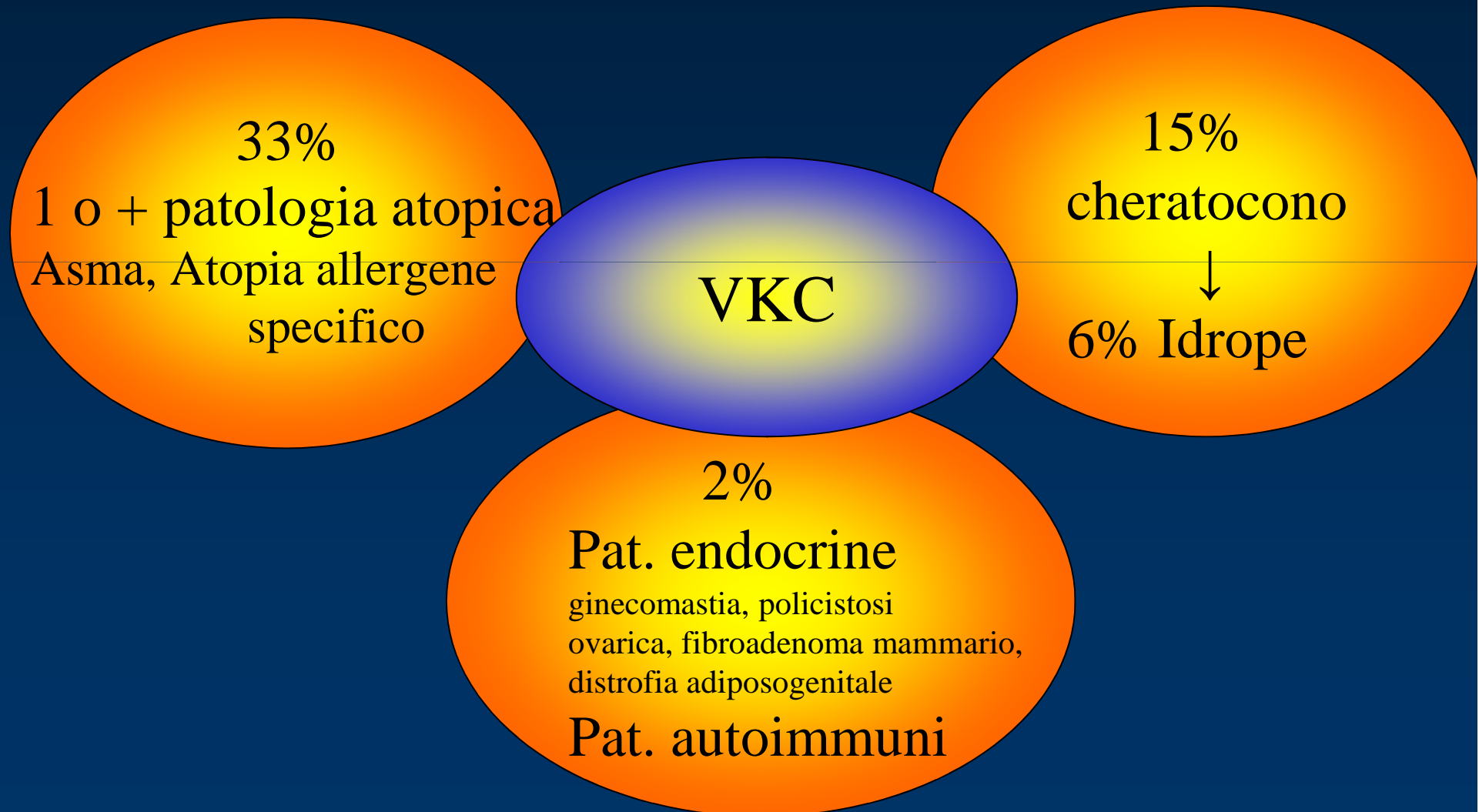
incerta, migrazioni afro-asiatiche

Cromosoma 5q ??? ↑ Th2, eosinofili, mast cell, IgE

Familiarità Disordini allergici 49%

(asma, riniti, eczema, orticaria, pat. atopiche multiple)

Condizioni associate



Andamento

98% Bilateralità (asimmetrica)

Andamento stagionale

esacerbazione primavera/autunno

possibile anche in inverno

Andamento perenne 23%

Cronicizzazione dopo 3 anni

Sintomi

- Prurito (vento, polvere, caldo, sole, attività fisica)
- Iperemia congiuntivale
- Lacrimazione
- Secrezione mucosa (spessa, filamentosa, biancastra)
- Fotofobia
- Sensazione di CE, dolore

Iperreattività congiuntivale

Obiettività

Palpebre

- ❖ Scarso coinvolgimento cute e bordo
- ❖ Blefarospasmo ptosi

Congiuntiva

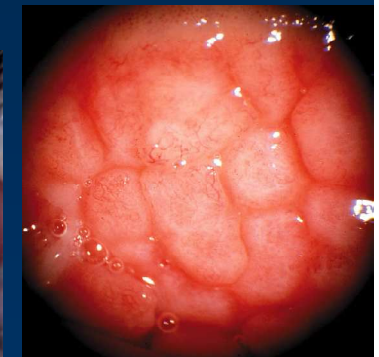
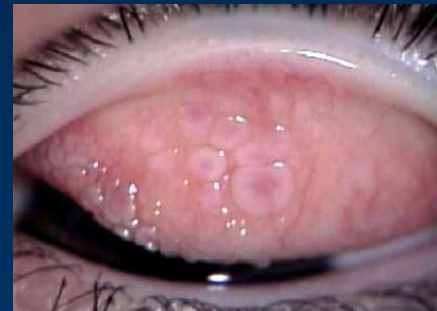
- ❖ Iperemia
- ❖ Reazione papillare

Diametro → attività

Acciottolato romano (7-8 mm)

Persistono anche in fase di quiescenza

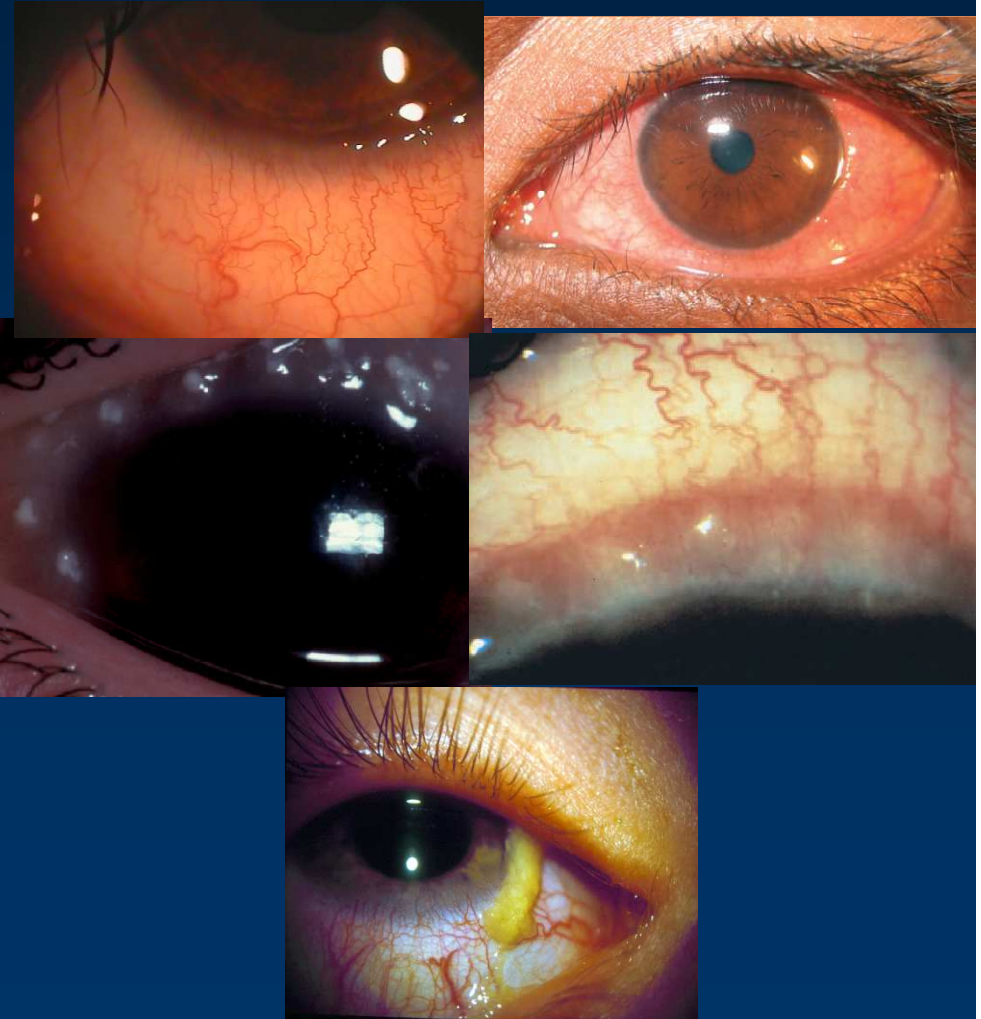
- ❖ Secrezione



Obiettività

Congiuntiva bulbare – limbus

- ❖ Iperemia
- ❖ Papille
- ❖ Noduli Trantas-Horner
- ❖ Pigmentazione perilimbare
- ❖ Pseudogerontoxon
- ❖ Secrezione

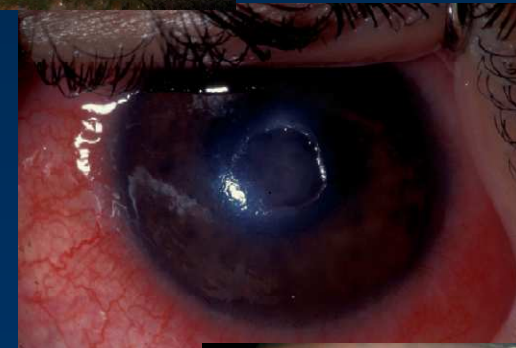
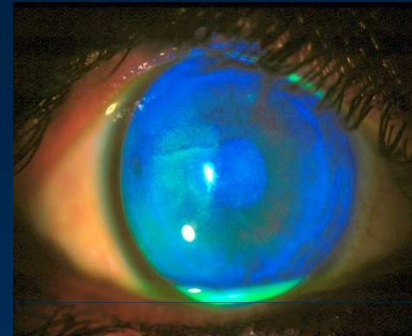


Obiettività

Cornea

- ❖ KPS
- ❖ Erosione
- ❖ Ulcera a scudo (3-11%) - Placche
- ❖ Leucomi anulari, Panno neovascolare

6% calo permanete AV



Evoluzione

- ❖ Congiuntiva: fibrosi, scarsa tendenza a formare simblefaron
- ❖ Scarsa associazione con uveiti
- ❖ Sovrainfezioni
- ❖ Complicanze terapia
 - Cataratta, glaucoma, Dry eye
- ❖ Riduzione AV o Ambliopia
 - Leucoma, astigmatismo, ptosi, cheratocono

GRADING

Papille: Tarsale - Bulbare - Misto

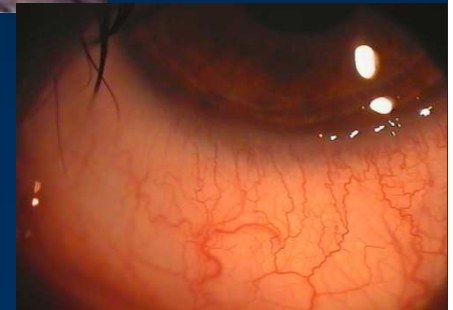
Grado 0: No reazione papillare

Grado 1+: poche papille <0.2 mm

Grado 2+: papille 0.3–1 mm

Grado 3+: papille 1–3 mm, coinvolgimento esteso a tutto il tarso o tutto il limbus

Grado 4+: papille >3 mm con tarsale, aspetto gelatinoso del limbus e copertura della cornea periferica



GRADING

Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2007, 7:436-441

Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis

Stefano Bonini, Marta Sacchetti, Flavio Mantelli and Alessandro Lambiase

Grado 0 Quiescenza: malattia in passato, no sintomi,
possibile iperemia congiuntivale e reazione papillare (1+ - 3+)



Grado 1, lieve intermittente
Comparsa di sintomi occasionali (prurito
fotofobia)
papille 1+-3+



Grado 2, moderato ,
2A intermittente:
sintomi più frequenti e disturbanti. (prurito
fotofobia, muco), Papille 3+ 4+
2B persistente:
Sintomi costanti, Papille 3+ 4+, Possibile KPS



GRADING

Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2007, 7:436-441

Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis

Stefano Bonini, Marta Sacchetti, Flavio Mantelli and Alessandro Lambiase



Grade 3, severo:
Sintomi disturbanti (prurito, fotofobia, muco)
papille 3+ - 4+ infiammate
Noduli di Horner-Trantas
KPS



Grado 4, grave
Sintomatologia importante e costante
Reazione papillare 3+ 4+ infiammate
Noduli Horner-Trantas (>3),
KPS - Erosioni - Ulcere a scudo



Grado 5, evoluzione:
Sintomi occasionali, Cornea esente
Congiuntiva reaz. minima, fibrosi fornici e tarso



DIAGNOSI

➤ Anamnesi familiare e personale di atopia

➤ Clinica

Sintomi: prurito, fotofobia, secrezione, muco, reattività

Segni: papille ad acciottolato, noduli Trantas, ulcere a scudo

➤ Strumentale

Prick test - Prick - RAST

Congiuntiva: Scraping - Citologia - Biopsia

DIAGNOSI

Table 1 Diagnostic features for the different forms of allergic conjunctivitis

	SAC	PAC	AKC	VKC	GPC
Age	20–40	20–40	Less than 5 or 20–50	Less than 10	Any
Sex	M = F	M = F	M more than F	M more than F	M = F
Season	Spring, fall	Perennial	Any	Spring, fall or perennial	Any
Red eye	100%	100%	100%	100%	100%
Itchy eye	100%	100%	100%	100%	100%
Photophobia	Frequent	Frequent	Constant	Intense	Constant
Secretion	Watery	Watery	Variable	Mucous	Filamentary
Eyelid involvement	Oedema	Oedema	Dermatitis	Oedema	Oedema
Corneal involvement	No	No	Late severe	Limbal, SPK, shield ulcer (10%)	Uncommon (SPK)
Papillae	Small	Small	Frequent	Giant	Giant
Serum IgE	78%	78%	Constant	Variable	Constant
Eosinophils in scraping	25%	43%	Typical	Typical	Frequent
Conjunctival goblet cells	Increased	Increased	Reduced	Increased	Variable
Prick / RAST	+	+	+ (aspecific)	+ (55%)	+/-
Association with other allergic diseases	Rhinitis	Rhinitis	Dermatitis Asthma Rhinitis	Variable	Rhinitis
Personal/family history of atopic diseases	Frequent	Frequent	Constant (95%)	Frequent	Frequent
Response to topical antiallergic drugs	Typical	Typical	Low	Low	Variable
Response to topical corticosteroids	Constant	Constant	Constant	Constant	Constant

A simple and rapid diagnostic algorithm for the detection of ocular allergic diseases

Flavio Mantelli, Alessandro Lambiase and Stefano Bonini

Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009, 9:471–476

TERAPIA

Norme comportamentali

- Evitare esposizione stimoli
non specifici *sole, vento, acqua salata*
specifici *piante e fiori*
- Occhiali da sole o altro tipo di schermo
- Compresse fredde per il prurito
- Frequente pulizia delle mani, faccia e capelli soprattutto prima di dormire

Bielory 2002

Antistaminici sistemici

Da considerare in presenza di altre manifestazioni allergiche
riniti, asma, dermatiti

TERAPIA

Lacrime artificiali allontanare e diluire l'allergene

Vasocostrittori *Nafazolina, tetraidrozolina*

Antistaminici non specifici *Pirilamina, feniramina.*

Fasi iniziali della malattia

Agiscono sul prurito e rossore

Effetto rebound, bruciore all'instillazione

Stabilizzatori mast cell Cromolyn, Sodio cromoglicato, Lodoxamide

Nedocromil, Pemirolast

Inibiscono la degranulazione mast cell

agiscono su chemiotassi e rilascio mediatori linfociti

Fasi acute e croniche della malattia

Da usarsi per tutta la stagione, scarsi effetti collaterali

TERAPIA

Inibitori del recettore H1 *Emedastine, Levocabastine*

Blocco recettori H1 per l'istamina

downregulation ICAM-1, chemiotassi di cell. infiammatorie

↓rilascio delle citochine dall'epitelio congiuntivale

Farmaci ad azione multipla *Olopatadina, Epinastina, Ketotifene, Azelastina*

Inibitori del recettore H1 e stabilizzatori delle mast-cell

Olopatadina, ↓ TNF- α , citochine ep. congiuntivale riduce muco e goblet cell

Ketotifen previene l'accumulo degli eosinofili, e rilascio di mediatori di basofili e eosinofili,

chemiotassi, attività leucotriene e attivatore plasminogeno, riduce la permeabilità vascolare

Epinastine azione antiinfiammatoria intrinseca

Azelastine downregulation ICAM, chemiotassi eosinofili e blocca l'attivatore delle piastrine

TERAPIA

FANS topici *Ketorolac tromethamine (0.5%), diclofenac (0.1%).*

↓ Prostaglandine E2 and I2,

Prurito e iperemia

Azione rapida più della ciclosporina

Considerare quale alternativa agli steroidi

Steroidi Topici *Loteprednol Etabonate, Rimexolone, Fluometolone, Desonide phosphate.*

Efficaci nel trattare i sintomi e le alterazioni del VKC

Considerare: cataratta, glaucoma, cheratiti infettive

Iniezione Sopratarsale di steroidi *Desametasone, triamcinolone acetone, idrocortisone*

Possibile Resistenza agli steroidi

TERAPIA

Immunosoppressori Ciclosporina 0,5 - 2% *soluzione olio di oliva o castore*
4/die

Immunomodulazione cellulare e umorale

Proliferazione linfociti Th2, riduzione popolazione CD4 e CD28
↓IL-2 e IL-5 (e rilascio istamina), Apoptosi dei fibroblasti

Utilizzo casi gravi resistenti e ulcere a scudo

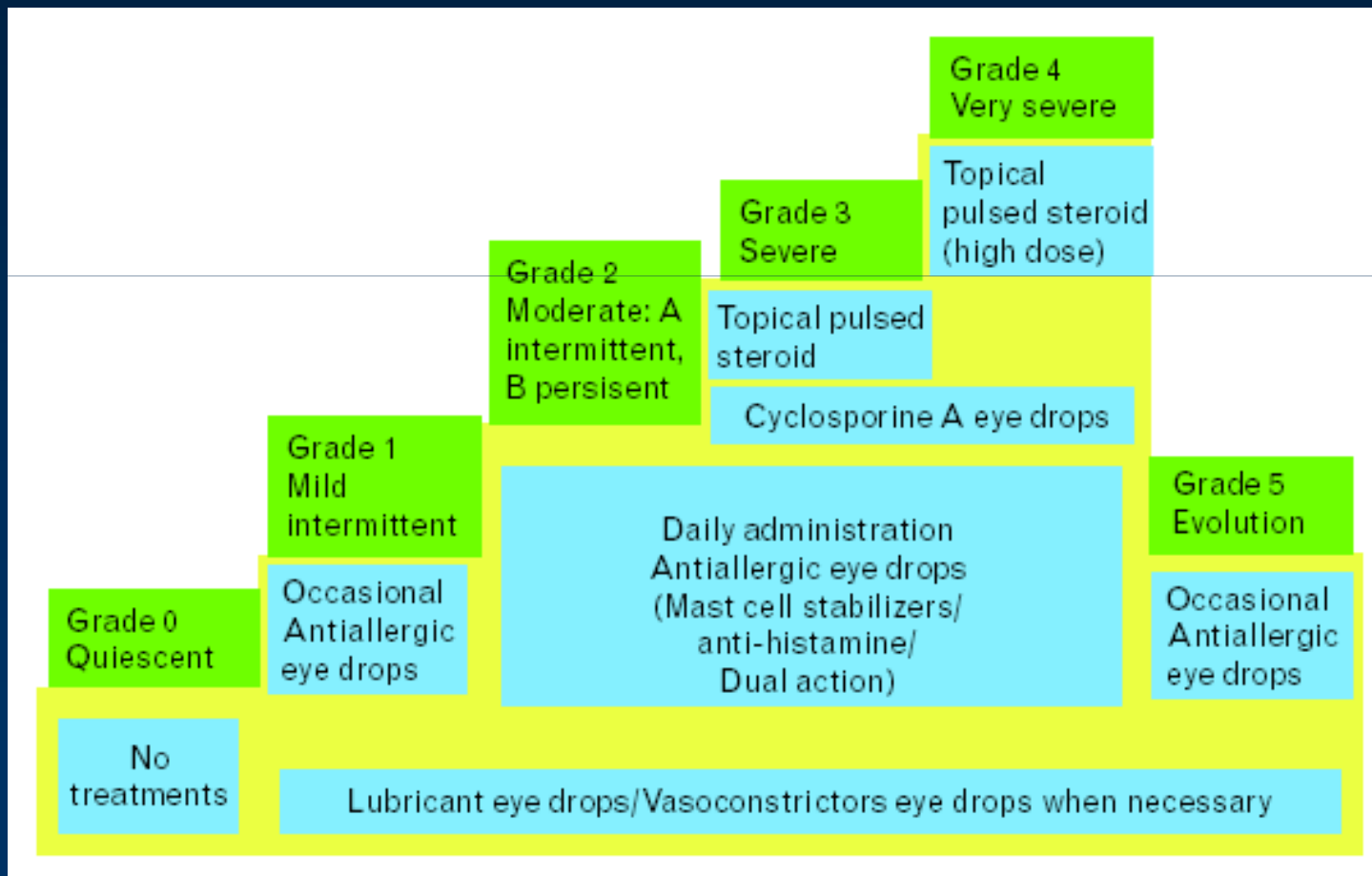
86% efficacia - Effetto in 2 settimane

Terapia da proseguire per mesi - Possibile recidiva alla sospensione

Immunosoppressori Mitomicina C 0,01%

efficace nel trattamento dell'iperemia, della secrezione mucosa e della reazione congiuntivale nei casi di resistenza agli steroidi e agli antiallergici

TERAPIA



Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis

Stefano Bonini, Marta Sacchetti, Flavio Mantelli and Alessandro Lambiasi

Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2007, 7:436-441

TERAPIA

Futuro?

Anticorpi contro i recettori delle chemochine CC, Inibitore CC receptore-3 ,
(Inibiscono la chemiotassi degli eosinofili)

Antagonista dei recettori per i leucotrieni, Montelukast

Macrobiomolecole

Anti-flammina, inibizione fosfolipasi A2

Oligonucleotidi immunostimolatori (ISS) o CpG motifs, Inibisce la risposta TH2

Probiotici riducono la risposta infiammatoria nelle forme allergiche

Lactobacillus acidophilus diluito in salina per somministrazione topica

TERAPIA

Chirurgia

Escissione papille giganti in presenza di ulcere refrattarie

- chirurgia
- criotrattamento
- laser CO2

Rapida risoluzione lesioni corneali

Considerare azione infiammatoria e reazione cicatriziale

Recidiva delle papille applicazione MMC 0.02% 2 min

Trattamento delle ulcere refrattarie

- Pulizia della base dell'ulcera con rimozione della placca
- PTK
- Membrana amniotica
- Trapianto autologo libero di congiuntiva
- Trapianto di cellule epiteliali coltivate

GRAZIE