

Documenti dalle
nostre Commissioni

La cheratocongiuntivite primaverile oggi

**A cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP
Daniele Giovanni Ghiglioni¹, Giulia Brindisi², Lucia Diaferio³,
Cristiana Indolfi⁴, Giuseppe Marchese⁵, Giuseppe Fabio Parisi⁶,
Anna Maria Zicari², Michele Miraglia del Giudice⁴ (coordinatore)**

¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, UOSD Pediatria Alta Intensità di Cura, Ambulatorio Allergologia Pediatrica; ²UOS di Allergologia Pediatrica, Sapienza Università di Roma; ³UOC di Pediatria Generale e PS, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ⁴Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"; ⁵Pediatra di libera scelta, Valcamonica; ATS della Montagna; ⁶UOC Broncopneumologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

ABSTRACT

L'allergia oculare interessa oltre il 20% della popolazione: accanto alle più comuni congiuntiviti allergiche IgE-mediate, stagionali (SAC) e perenni (PAC), ovvero intermittenti e persistenti, vi sono patologie più complesse per eziologia, evoluzione e gravità, come la cheratocongiuntivite primaverile (Vernal Keratoconjunctivitis, VKC), la cheratocongiuntivite atopica (Atopic Keratoconjunctivitis, AKC) e la congiuntivite gigantomapillare (GPC).

La VKC, all'interno delle malattie allergiche oculari, rappresenta con l'AKC, una malattia potenzialmente grave e complessa nella sua gestione, che coinvolge anche il pediatra, oltre all'oculista e all'allergologo, vista la sua prevalenza in età pediatrica.

Il sesso maschile è più colpito del femminile con un rapporto che va da 2:1 a 4:1 fino alla pubertà. L'età media di esordio della VKC è tra i 6 e i 7 anni. Nella patogenesi sono state chiamate in causa componenti genetiche, endocrine, immunologiche, ambientali ancora da definire.

Un bambino affetto da VKC si presenta con prurito oculare, iperemia congiuntivale, fotofobia, secrezione oculare, lacrimazione e sensazione di corpo estraneo. L'intensità dei sintomi è molto variabile, così come la loro combinazione. Essi insorgono tipicamente in primavera, persistono e peggiorano in estate e si attenuano in autunno fino alla recrudescenza nell'anno successivo, indipendentemente dalla presenza di aeroallergeni, verso i quali solo circa il 50% dei bambini con VKC risulta essere sensibilizzato.

Le tre forme, tarsale, limbare e mista, sono caratterizzate dalla presenza di papille tarsali al canto palpebrale superiore (tarsale), di noduli di Trantas perilimbari (limbare) o di entrambi (mista).

Nella VKC e nell'AKC severe sono aumentate le citochine di tipo Th2, come in tutte le forme allergiche, ma anche le citochine Th1 (IFN γ), dimostrando la complessità del meccanismo infiammatorio alla base di queste patologie oculari. Per ora è l'obiettività clinica a guidare la diagnosi e l'esecuzione di esami clinici e di laboratorio in assenza di un marker specifico.

Oltre agli accorgimenti comportamentali e all'utilizzo di lacrime artificiali, i farmaci più utilizzati sono antistaminici, stabilizzatori di mastociti e cortisonici topici, ma non sono ancora state definite linee guida condivise sulla terapia farmacologica ottimale.

Nelle forme lievi o moderate può essere sufficiente il trattamento antistaminico topico associato a brevi cicli di corticosteroidi. Nell'uso quotidiano vengono utilizzati cortisonici locali con schemi terapeutici estremamente diversi. Poiché hanno pesanti effetti collaterali, i corticosteroidi non sono la terapia di prima linea e non possono essere usati a lungo. Per evitare

CORRISPONDENZA

Michele Miraglia del Giudice

michele.miragliadelgiudice@unicampania.it

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Ghiglioni

DG, Brindisi G, Diaferio L, et al. La cheratocongiuntivite primaverile oggi. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(01):13-28.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

l'uso prolungato dei cortisonici e per prevenire le numerose potenziali complicanze, tra cui l'ulcera corneale, vengono utilizzati, nelle forme più gravi, gli inibitori della calcineurina (denominati anche "risparmiatori" di cortisonici).

La ciclosporina in collirio è presente in commercio in Italia per la terapia della Cheratocongiuntivite Vernal da ottobre 2020 nella formulazione allo 0,1%. Preparata da decenni come prodotto galenico in concentrazioni dallo 0,5 al 2%, la ciclosporina allo 0,1% ha ricevuto l'autorizzazione alla messa in commercio da parte dell'EMA nel luglio 2018 e oggi è prescrivibile anche in Italia per la terapia della VKC con modalità variabili da regione a regione.

Esiste una percentuale di pazienti con VKC, variabile dall'8 al 15%, che è sostanzialmente resistente al trattamento con ciclosporina. Per questi casi può essere utilizzato il tacrolimus (o FK506) per via oculare in preparazione galenica, dichiarato farmaco orfano per la VKC dall'EMA il 12 ottobre 2010.

Oltre a questi vanno considerati i farmaci biologici il cui ruolo nella VKC deve ancora essere definito e, per ora, il loro utilizzo ha seguito le indicazioni delle altre manifestazioni allergiche.

Per la VKC sarebbero auspicabili la stesura di protocolli diagnostici condivisi a livello nazionale e internazionale, l'ampliamento della possibilità terapeutica a farmaci specifici di sicura efficacia per la VKC e il riconoscimento della VKC e dell'AKC tra le malattie rare a livello nazionale e internazionale per la gestione in tempi e sedi adeguate all'interno del Sistema Sanitario Nazionale.

PAROLE CHIAVE: cheratocongiuntivite primaverile, Vernal, congiuntivite allergica, ciclosporina, tacrolimus

INTRODUZIONE

L'allergia oculare interessa oltre il 20% della popolazione¹⁻⁴ e, come altre malattie allergiche, sembra essere in aumento⁵.

L'elevata prevalenza della rinocongiuntivite allergica e dell'allergia oculare, impattando negativamente sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti con ripercussioni anche dal punto di vista sociale ed economico^{3,6-10}, ha coinvolto in prima linea i medici di medicina generale e, in Italia, i pediatri di libera scelta, nella gestione sia delle manifestazioni cliniche più lievi che di quelle più gravi, indirizzate prontamente dallo specialista. Tuttavia si stima che solo il 10% dei pazienti con sintomi di allergia oculare si rivolga al medico, mentre la maggior parte di essi gestisce la sintomatologia con farmaci da banco e presidi complementari non farmacologici¹¹. L'autogestione aumenta il rischio di una terapia non efficace che può condurre al manifestarsi di riacutizzazioni e allo sviluppo di condizioni croniche con complicanze corneali e visive¹².

Nella tradizionali classificazioni le congiuntiviti allergiche sono sempre state distinte in patologie oculari IgE-mediate stagionali (SAC) e perenni (PAC), o, seguendo la classificazione delle riniti allergiche, intermittenti e persistenti¹³. L'inserimento tra le congiuntiviti allergiche di patologie più complesse per eziologia, evoluzione e gravità, come la cheratocongiuntivite primaverile (*Vernal KeratoConjunctivitis*, VKC), la cheratocongiuntivite atopica (*Atopic KeratoConjunctivitis*, AKC), accanto alla congiuntivite gigantomapillare (GPC)^{1,13,14-17} ha modificato la gestione delle patologie allergiche oculari e ha costretto o favorito, a seconda dei punti di vista, la collaborazione tra allergologi e oculisti. In precedenza, infatti, i primi si sono dimostrati generalmente più attenti alla sintomatologia oculare correlata alla rinite allergica, tanto che fino a non molto tempo fa le indicazioni clinico-epidemiologiche sulla congiuntivite allergica venivano riportate solitamente per la rinocongiuntivite allergica¹⁸. I secondi invece hanno spesso sottovalutato la congiuntivite allergica, soprattutto se stagionale, ritenendola una patologia di scarsa rilevanza clinica e facilmente controllabile, rispetto alle più gravi patologie, generalmente chirurgiche, abitualmente

gestite dall'oculista¹⁹. Tale situazione gestionale ha comportato per anni una mancata diagnosi di molte patologie oculari importanti quali la VKC, che interessa preminentemente l'età pediatrica, spesso non riconosciuta, sottovalutata o identificata tardivamente.

In letteratura, peraltro, si sottolinea che, pur essendo stato l'occhio il primo organo coinvolto nella reazione allergica del primo caso descritto di "febbre da fieno" risalente a circa 200 anni fa, l'allergia oculare non ha mai ricevuto la stessa attenzione che è stata data all'allergia respiratoria e cutanea²⁰. Invece l'anatomia dell'occhio, che costituisce uno dei santuari immunologici, è stata sempre molto studiata e ha rappresentato un modello estremamente utile per approfondire i diversi meccanismi messi in atto dalla risposta immunitaria e allergica verso stimoli *self*, ambientali ed endogeni¹⁵.

Anche la VKC, pur essendo cronica, presenta, come la più frequente congiuntivite allergica stagionale (SAC), fasi di recrudescenza periodiche; il termine "Vernal", ovvero primaverile, indica esclusivamente la stagione nella quale più comunemente compaiono i primi sintomi, senza alcun riferimento all'estensione temporale della malattia stessa.

EPIDEMIOLOGIA

Il numero di nuovi casi di VKC viene riportato a 7 ogni 100.000 abitanti/anno nei bambini sotto i 15 anni, per ridursi a 1 nuovo caso ogni 1.600.000 persone nei soggetti sopra i 16 anni²¹.

Uno studio europeo del 2008²² ha riportato una prevalenza di 3,2 casi/10.000 persone, con i valori più alti in Italia (0,4-4,8%), dove rappresenta fino al 15% delle visite ambulatoriali oculistiche pediatriche²³. La VKC pur essendo presente tra le malattie rare con il codice 70476 nei "quaderni di Orphanet" del 2020, non è ancora stata riconosciuta a livello nazionale tra le malattie rare e/o croniche, né tantomeno inserita nell'elenco europeo delle malattie rare di Orphanet (*Rare Disease Registries*) di settembre 2020. La VKC compare, invece, tra le malattie rare nella *National Organization for Rare Disor-*

ders (NORD) negli USA con sede specifica a Bethesda, ove sono di riferimento e collaborano il NIH/*National Eye Institute* e il NIH/*National Institute of Allergy and Infectious Diseases con il Genetic And Rare Diseases (GARD) Information Center* di Gaithersburg.

Il sesso maschile è più colpito del femminile con un rapporto che va da 2:1 a 4:1 fino alla pubertà. Dai 20 anni di età questo rapporto si avvicina a 1:1²⁴, forse anche perché nelle ragazze in età post-puberale aumenta la produzione di androstenedione²⁵. L'età media di esordio della VKC è tra i 6 e i 7 anni, un po' più precoce nei ragazzi che nelle ragazze²⁶. Sono, però, stati documentati casi da 1 mese di vita a oltre i 70 anni. Solo nel 12% dei casi l'esordio è avvenuto oltre i 20 anni^{27,28}. Vi sono, inoltre, predilezioni ambientali e costituzionali. La VKC è più frequente nelle aree a clima caldo secco e ricche di allergeni ambientali, come il bacino del Mediterraneo, il nord-ovest dell'Africa, il Medio Oriente, la penisola dell'Anatolia, la penisola arabica, parti dell'India, il Pakistan, il Giappone, l'America centrale e meridionale²¹. La maggiore prevalenza nelle regioni più calde è stata correlata in passato con un più elevato livello di inquinamento atmosferico da aeroallergeni²⁹, mentre il ruolo di altri irritanti ambientali deve ancora essere chiarito. La VKC si manifesta con prevalenza inferiore anche in regioni a clima più freddo, come Gran Bretagna, Nord Europa, Australia, Nord America, indicando così che nella patogenesi possono rientrare altri fattori oltre il clima³⁰. In uno studio del 2006 nel 46% dei casi la VKC si associa a manifestazioni allergiche non oculari: rinite (30,1%), eczema (16,3%), asma (14,6%) e orticaria (4,9%)²¹. L'associazione VKC e atopia varia tra il 15% e il 60% ed è molto più basso in Africa^{31,32}. La VKC interessa congiuntiva e cornea e ne sono note tre forme cliniche: limbare, tarsale e mista. È bilaterale nel 96,7% dei casi; le rarissime forme monolaterali sono più spesso tarsali^{21,33}.

EZIOPATOGENESI

Dal punto di vista eziopatogenetico, analizzando la composizione del film lacrimale e le biopsie corneali, la VKC è caratterizzata da un'infiammazione cronica Th1 e Th2 mediata, che coinvolge eosinofili, linfociti e cellule strutturali.

Nelle lacrime dei pazienti con VKC attiva si trovano mediamente da 10.000 a 200.000 cellule. Di queste, il 45% sono eosinofili, il 35% neutrofilo, il 15% linfociti e il 5% macrofagi. Basofili e mastocellule sono, invece, molto rari. Tra i linfociti, i CD4+ variano tra l'1,5 e il 7%. Il 67% dei bambini con VKC presenta nelle lacrime linfociti T CD4+/IL-4+ (Th2), il 17% linfociti T CD4+/ IL-4+/INF γ + (Th0), l'8% linfociti T CD4+INF γ + (Th1)³⁴. Esistono per ora solo ipotesi sulla reale eziopatogenesi della malattia stessa e dei suoi segni tipici, quali i noduli di Trantas e le papille tarsali, chiamando in causa diversi meccanismi sia immunologici che endocrinologici, ambientali e/o genetici variamente rappresentati tra loro³⁵. L'ultima ipotesi patogenetica fa riferimento a un meccanismo di autofagia analogo a quello ipotizzato nell'asma e nell'infiammazione allergica in generale^{36,37} che porterebbe al rimodellamento dei tessuti coinvolti³⁸. Il TNF- α innesca l'autofagia in varie cellule, inclusi gli osteoclasti, le cellule epiteliali, le cellule leucemiche

linfoblastiche T, le cellule del muscolo scheletrico e le cellule muscolari lisce vascolari, attivando la via dell'"inflamosoma" a seconda del contesto cellulare^{38,39}. Il TNF- α , aumentato nei tessuti congiuntivali dei pazienti con VKC, sembrerebbe essere la citochina proinfiammatoria con un ruolo chiave. Infatti il TNF- α , aumentando l'espressione delle proteine LC3BI, LC3BII e del rapporto LC3BII/LC3BI nelle colture VKC-CF, indurrebbe l'autofagia e la soppressione del rilascio ulteriore di TNF- α dai fibroblasti congiuntivali, attenuando così le risposte infiammatorie e riducendo la secrezione di citochine proinfiammatorie, incluso lo stesso TNF- α a livello congiuntivale⁴⁰.

DIAGNOSI

La diagnosi di VKC si basa su:

1. anamnesi;
2. esame obiettivo;
3. indagini di laboratorio.

1) Anamnesi

La raccolta anamnestica deve essere orientata sia alla valutazione dei sintomi riferiti dal bambino e dai genitori con particolare attenzione alla loro comparsa e durata, che alle terapie effettuate. Un bambino affetto da VKC si presenta con prurito oculare, fotofobia, secrezione oculare, lacrimazione e sensazione di corpo estraneo. L'intensità dei sintomi è molto variabile, così come la loro combinazione. Essi insorgono tipicamente in primavera, per poi andare incontro a un caratteristico peggioramento con l'avvento della stagione estiva, specialmente in concomitanza con soggiorni marini o montani, spesso indipendentemente dalla presenza di aeroallergeni, verso cui solo circa il 50% dei bambini con VKC risulta, essere sensibilizzato^{21,41}. All'esordio della malattia i sintomi possono essere di breve durata e sporadici, in particolare nei mesi più caldi dell'anno, per poi diventare progressivamente più persistenti tra la primavera e l'autunno in 2-3 anni. Spesso, la manifestazione clinica lieve iniziale passa inosservata e va incontro a risoluzione in seguito a terapie locali di breve durata, generalmente intraprese da medici consultati in modo estemporaneo durante il periodo estivo, che correlano la sintomatologia a congiuntiviti allergiche comuni (SAC). La risoluzione della sintomatologia in autunno porta i pazienti e/o i loro genitori a non consultare nemmeno il medico curante, fino alla ricomparsa dei sintomi nell'anno successivo, conducendo spesso a un ritardo nella diagnosi.

La VKC deve essere sospettata:

- quando la sintomatologia insorta in primavera persiste e/o peggiora in estate con l'aumento dell'esposizione al sole;
- quando l'utilizzo di antistaminici nell'ipotesi diagnostica di congiuntiviti allergiche classiche sortisce scarsi effetti;
- quando l'esecuzione di indagini allergologiche epicutanee e/o ematochimiche (IgE totali, IgE specifiche) risultano spesso negative;
- quando i sintomi oculari persistono in luoghi o periodi in cui gli allergeni, cui i pazienti sono risultati sensibilizzati, sono assenti o a concentrazioni molto basse.

Nei casi più severi la sintomatologia in inverno persiste solitamente attenuata nel 23% dei casi, ma si verificano recrudescenze invernali anche nel 60% dei casi^{42,43}. Il prurito è il sintomo sempre presente; la fotofobia è molto frequente e può peggiorare in presenza di agenti atmosferici e/o inquinanti ambientali *indoor* e *outdoor* (vento, polvere, neve, luci alogenate, neon e schermi luminosi), fino a richiedere l'utilizzo di occhiali da sole anche al chiuso. Quando è molto intensa, devono essere sempre escluse lesioni corneali con una visita oculistica accurata della camera anteriore dell'occhio. I bambini affetti dalle forme più severe, se non adeguatamente trattati, sono costretti a vivere al buio senza poter svolgere le normali attività.

La sintomatologia è riassunta in Tabella I.

2) Esame obiettivo

L'obiettività generale e quella oculare sono importanti per confermare il sospetto diagnostico, così come l'esame obiettivo oculare clinico e strumentale sono indispensabili per la diagnosi di VKC e utili per un corretto follow-up della malattia.

Di solito l'esame obiettivo nella VKC dimostra la presenza di:

- *iperemia congiuntivale sclerale e tarsale* (dall'86 al 90% dei casi);
- *papille tarsali*⁴⁴: sono elementi rilevati, iperemici, con un canale vascolare centrale, che si formano in caso di infiammazione prolungata, spesso accompagnata dalla presenza di ciglia lunghe⁴⁵. Sono presenti in circa il 90% dei casi, sempre a livello della congiuntiva tarsale superiore. Si osservano con l'eversione della palpebra superiore¹²: le papille più grandi sono chiaramente visibili anche a occhio nudo; quando sono numerose, la congiuntiva assume un aspetto "ad acciottolato" (Fig. 1). In rari casi sono state descritte anche a livello tarsale inferiore⁴⁶, come avviene abitualmente nella AKC. In base alla dimensione si distinguono in micro-papille (< 1 mm), macro-papille (1-3 mm) e papille giganti (> 3 mm)⁴⁷;
- *noduli di Trantas*⁴⁴: sono i caratteristici segni della VKC, caratterizzati da aggregati di cellule epiteliali ed eosinofili che si accumulano a livello del *limbus* peri-corneale conferendo l'aspetto nodulare gelatinoso caratteristico (Fig. 2).

Le tre forme note, tarsale, limbare e mista, dipendono dalla presenza



FIGURA 1. Papille congiuntivali tarsali.

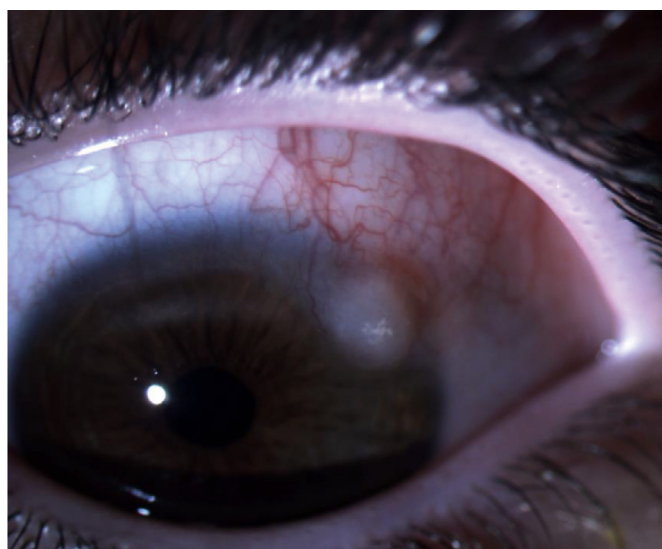


FIGURA 2. Iperemia congiuntivale bulbare e noduli di Trantas.

di papille tarsali al canto palpebrale superiore (tarsale), di noduli di Trantas perilimbare (limbare) o di entrambi (mista)⁴⁷.

TABELLA I. Sintomi presenti in VKC.

Prurito, sempre presente
Fotofobia
Secrezione mucosa biancastra al risveglio, che ostacola l'apertura dell'occhio
Lacrimazione
Brucciore
Sensazione di corpo estraneo, per l'irregolarità della superficie congiuntivale e l'abbondante secrezione mucosa
Dolore, se è interessata la cornea. In caso di ulcere a scudo, però, la cornea è coinvolta, ma il paziente non sempre riferisce dolore

3) Indagini di laboratorio

Oltre alle indagini allergologiche per valutare lo stato atopico del paziente con sospetta VKC (prick test, IgE specifiche per allergeni inalanti, ecc.), i maggiori problemi in campo oculare sono rappresentati dalla difficoltà nella raccolta delle lacrime (pochi microlitri) nell'esecuzione dell'esame citologico (*brushing*)^{34,48,49} e istologico (biopsia) congiuntivale⁴⁰. Nessuna citochina risulta a oggi un sicuro marcatore di patologia, pur con lo sviluppo recente di tecniche che consentono di misurare diversi mediatori in un campione di pochi microlitri di secreto lacrimale⁵⁰. Le citochine IL-4, IL-5, IL-13 di tipo Th2 sono aumentate rispetto al controllo in tutte le forme allergiche ma soprattutto nella VKC. Anche l'IFN γ , tipica citochina Th1, è aumentata nelle forme più severe di VKC

e AKC, a dimostrazione di un meccanismo infiammatorio complesso alla base di queste patologie oculari⁵¹. L'IL-8, ad esempio, è risultata aumentata nella congiuntivite giganto-papillare (GPC) dove il micro-trauma, dovuto all'uso di lenti a contatto, sarebbe all'origine della reazione infiammatoria. Anche citochine proinfiammatorie quali IL-1, IL-6 e TNF α risultano aumentate nel liquido lacrimale. Fra le chemochine, l'eotassina risulta particolarmente elevata nella VKC e risulta correlata con i livelli di IL-5 e IL-4. I livelli sia di eotassina-1 che di eotassina-2 sono risultati elevati nella VKC e nella AKC⁵²⁻⁵⁴: la prima viene prodotta da fibroblasti congiuntivali stimolati con IL-4 e TNF, non dalle cellule epiteliali congiuntivali, invece l'eotassina-2 verrebbe prodotta principalmente da monociti e macrofagi.

L'ultima ipotesi che fa riferimento a un possibile meccanismo di autofagia messo in atto dal TNF α , sembra essere promettente per giungere a una conclusione sui meccanismi eziopatologici di base della VKC⁴⁰. Resta tuttavia ancora difficile porre diagnosi di malattia allergica oculare o in particolare di VKC con un singolo marker dosabile in circolo e soprattutto a livello locale congiuntivale. Ancora oggi la clinica deve guidare verso l'esecuzione di esami clinici e di laboratorio che possano confermare il sospetto diagnostico o indirizzarci verso ipotesi alternative alla VKC.

COMPLICANZE

Anche se generalmente la malattia è auto-limitantesi, un bambino affetto da VKC severa può sviluppare gravi complicanze e progressivo calo del visus, fino alla cecità³⁰. La visita oculistica con la lampada a fessura è fondamentale, oltre che per evidenziare e studiare l'evoluzione delle papille tarsali e dei noduli di Trantas, anche per individuare la cheratite punctata, l'ulcera a scudo, la neovascolarizzazione corneale, il simblefaron, il cheratocono, lo pseudogerontoxon. La gran parte delle complicanze sono causate dalla progressione della malattia scarsamente controllata, ma sono temibili anche quelle legate alla terapia steroidea prolungata.

PROGRESSIONE DELLA MALATTIA

La VKC se non viene adeguatamente trattata può portare allo sviluppo di:

- *Cheratite punctata*: è una manifestazione non specifica, che, infatti, può essere causata anche da congiuntiviti virali, blefariti, cheratite secca, tracoma, esposizione a raggi ultravioletti, abuso di lenti a contatto, farmaci sistemici o topici e tossicità da conservanti. È caratterizzata da piccoli difetti epiteliali multipli, fini e punteggiati. Alla lampada a fessura la cornea appare sfocata, nebulosa, con molteplici lesioni puntiformi che si colorano con la fluoresceina. Il loro numero è molto variabile, potendo spaziare da una a molte centinaia. A volte confluiscono, formando aree fluorescenti e impedendo il riconoscimento della lesione elementare. Secondo uno studio indiano di Iqbal⁵⁵, la cheratite punctata colpisce il 45% dei soggetti con VKC. Si manifesta con lacrimazione, fotofobia e lento calo del visus.
- *Ulcera a scudo* (Fig. 3): è un'ulcera superficiale, non dolente, che si forma nella parte superiore della cornea. L'incidenza è variabile, dal 3 al 20%⁵⁷. L'ulcera compare soprattutto nei periodi di maggiore intensità della sintomatologia ed è una temibile complicanza⁵⁶. Essa, infatti, impiega mesi a riepitelizzare e può esitare in astigmatismo elevato, cheratocono, ambliopia o perforazione corneale (più raramente).
- *Pseudogerontoxon* (Fig. 4): tipico di AKC e VKC, può insorgere nella malattia limbare ricorrente. È simile al gerontoxon, un riscontro comune nell'anziano, ma senza valenza patologica, formato dalla deposizione di lipidi in periferia e frequente anche nei soggetti con ipercolesterolemia familiare. Lo pseudogerontoxon è un deposito localizzato di lipidi, causato dalla prolungata iperemia e dall'alterata permeabilità del *limbus* secondaria allo sviluppo di noduli di Trantas⁵⁷.
- *Neovascolarizzazione corneale*: l'infiammazione cronica porta a neovascolarizzazione superficiale periferica, soprattutto superiore. Il termine "neovascolarizzazione corneale" si riferisce alla crescita di vasi sanguigni nella cornea, normalmente avascolare per

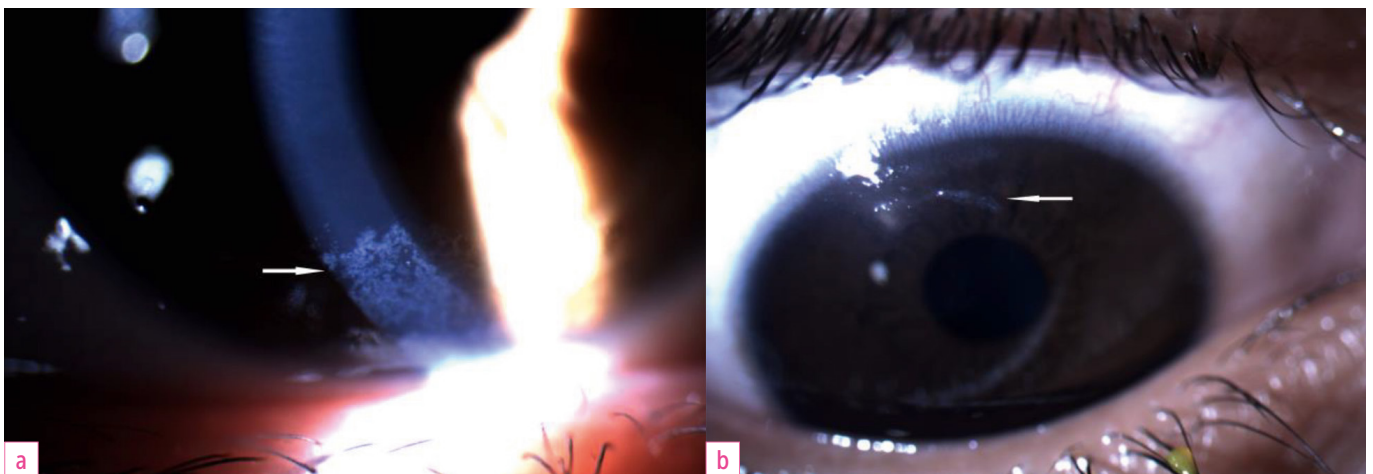


FIGURA 3. Cheratite punctata visualizzata alla lampada a fessura (a) ed esiti di ulcera corneale a scudo (b).



FIGURA 4. Pseudogerontoxon.

permettere un miglior passaggio della luce e una visione ottimale. Purtroppo, la terapia farmacologica con steroidi topici, ha efficacia limitata e importanti effetti collaterali, come l'aumento della pressione intraoculare e la comparsa di cataratta sottocapsulare posteriore. Talvolta, una neovascolarizzazione corneale grave può portare alla formazione di cicatrici corneali, e in questi casi può rendersi necessario il trapianto di cornea.

- **Cheratitis microbica:** la sovrinfezione è causata dal persistente difetto epiteliale, dall'alterazione dello stato immunologico indotto dalla malattia e dall'uso di steroidi, dal ridotto livello di lattoferrina (batteriostatica) e dall'anomala composizione in immunoglobuline del film lacrimale⁵⁸. La cheratite microbica si instaura principalmente su ulcere a scudo ricorrenti, interessandone fino al 10% dei casi. I batteri più coinvolti sono: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, i *Corynebacteria*, *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae* e i *Brevibacteria*⁵⁹.
- **Cheratocono:** è una patologia progressiva in cui la cornea assume una forma conica irregolare, secondaria all'assottigliamento stromale e alla protrusione corneale⁶⁰. L'infiammazione oculare che si viene a creare nei soggetti con VKC riduce, infatti, la resistenza della cornea alle forze di tensione, sia interne sia esterne⁶¹. Il cheratocono è descritto in percentuali variabili dal 2 al 27%⁴² in bambini affetti da VKC, ma si tratta soprattutto 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 le lenti.
- **Carenza di cellule staminali limbari:** l'infiammazione oculare cronica protrattasi per anni e il frequente sfregamento oculare sulle papille giganti della congiuntiva tarsale superiore, contribuiscono a danneggiare i progenitori delle cellule epiteliali limbari. Le cellule staminali limbari presiedono alla differenziazione e proliferazione delle cellule epiteliali corneali: sono dei centri germinativi da cui traggono origine le cellule che andranno a ricoprire e proteggere la cornea. Qualsiasi condizione che provochi la distruzione di tali cellule esita nella mancata riepitelizzazione corneale

con conseguenze gravi che vanno dalla neovascolarizzazione corneale fino alla perforazione. Il deficit di cellule staminali che si sviluppa nella VKC limbare può, quindi, causare neovascolarizzazione, infiammazione stromale cronica, difetti epiteliali persistenti e involuzione dell'epitelio congiuntivale sulla superficie corneale (la cicatrizzazione corneale è una delle cause più frequenti di perdita della vista)⁶².

COMPLICANZE IATROGENE

I soggetti con VKC possono sviluppare anche complicanze iatrogene, dovute a un trattamento prolungato con steroidi: insorgenza di ipertensione oculare, glaucoma ad angolo aperto e cataratta sottocapsulare posteriore.

- **Iperensione oculare e glaucoma:** la pressione intraoculare (IOP) dipende dal bilancio tra quantità di umore acqueo prodotto e quello che defluisce dall'occhio. L'incidenza di ipertensione intraoculare e glaucoma varia in base a:
 - frequenza del trattamento steroideo;
 - durata del trattamento: può variare da alcuni giorni (per trattare infiammazioni acute dell'occhio), alcune settimane (nel postoperatorio), ad anni (per prevenire il rigetto corneale);
 - tipo di glucocorticoidi assunti e loro formulazione.

I bambini sono più soggetti, rispetto agli adulti, ad aumenti della IOP in seguito a terapia steroidea⁶³, e più del 60% di essi è steroid-responder.

- **Cataratta:** tra le cataratte indotte dall'assunzione di farmaci, la cataratta indotta dal cortisone assume grande rilevanza a causa del largo impiego dei cortisonici in medicina. La cataratta indotta dagli steroidi differisce dagli altri tipi di cataratta per la sua origine, per la sua peculiare collocazione anatomica e per il suo aspetto. Per quanto riguarda la collocazione anatomica, la cataratta da cortisone si forma sempre nella corteccia posteriore, proprio a contatto con la capsula, e per questo motivo essa prende il nome di cataratta sottocapsulare posteriore (PSC). La PSC presenta una forma irregolare e una struttura disomogenea costituita da granuli bianco-giallastri opachi intervallati da spazi vuoti molto piccoli. La PSC insorge generalmente in entrambi gli occhi e nel medesimo intervallo temporale⁶⁴. Nei bambini la cataratta sembra svilupparsi prima e per dosaggi minori rispetto agli adulti⁶⁵, regredendo dopo la sospensione dello steroide, a differenza di quanto accade in età adulta⁶⁶.

STADIAZIONE

Esistono numerose classificazioni di stadiazione della VKC, sulle quali i centri esperti basano la propria terapia. Spesso l'esperienza di ciascun Centro si traduce in una classificazione e in una stadiazione (Tabb. II-VI) che si estrinseca in un approccio terapeutico diverso da quello di un altro centro^{23,47,54,67-69}. Tutte, comunque, tengono conto sia dei segni di malattia sia dei sintomi riferiti, ma sarebbe auspicabile una classificazione condivisa da tutti i centri specialistici.

La stadiazione della malattia è importante per definire la terapia e valutarne l'efficacia. Se, infatti, un approccio diagnostico-terapeutico può essere in parte giustificato dalla diversa fenotipizzazione della malattia alle diverse latitudini e località, dall'altro determina

una difficoltà nell'approccio alla malattia da parte di professionisti meno esperti, che si trovano a dover affrontare una malattia senza riferimenti terapeutici condivisi non solo a livello mondiale, ma spesso anche nazionale^{12,68,70,71}.

TABELLA II. Classificazione di Bonini⁴⁷. A differenza della successiva classificazione proposta da Keklicki, Bonini ha preferito attribuire maggiore importanza alla presenza delle papille, con un punteggio massimo, sommando gli scores attribuibili alla presenza di micropapille e papille giganti, di 6, il doppio rispetto a quello attribuibile secondo la stadiazione di Keklicki.

TABELLA IIa. Sintomi secondo Bonini (punteggio massimo 15).

	0	1	2	3
Bruciore	Assente	Lieve	Moderato	Grave
Fotofobia	Assente	Lieve	Moderata	Grave
Lacrimazione	Assente	Lieve	Moderata	Grave
Prurito	Assente	Lieve	Moderato	Grave
Sensazione di corpo estraneo	Assente	Lieve	Moderata	Grave

TABELLA IIb. Segni secondo Bonini (punteggio massimo 11).

	0	1	2	3
Iperemia	Assente	Lieve	Moderata	Grave
Papille	Assenti	< 0,3 mm	0,3 mm-1 mm	1 mm-3 mm
Papille giganti	Assenti	3 mm-4 mm	4 mm-6 mm	< 6 mm
Noduli di Trantas	Assenti	Presenti	-	-
Infiltrati corneali	Assenti	Presenti	-	-

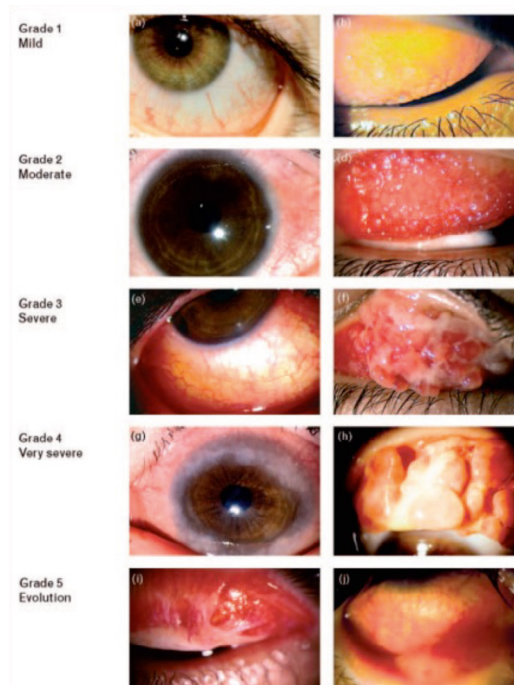


TABELLA IIc. Grado di malattia secondo Bonini.

Grado	Sintomi	Iperemia congiuntivale	Secrezione	Papille	Noduli di trantas	Interessamento corneale
0	Assenti	Assente o lieve	Assente	Lievi - moderate	Assenti	Assente
1	Lievi e occasionali	Lieve	Assente o lieve	Lievi - moderate	Assenti	Assente
2a	Sintomi intermittenti lievi - moderati	Lieve	Lieve	Lievi, moderate o gravi	Assenti	Assente
2b	Sintomi persistenti lievi - moderati	Lieve - moderata	Lieve - moderata	Lievi, moderate o gravi	Assenti	Cheratite puntata superficiale
3	Sintomi persistenti moderato - severi	Moderato - grave	Moderato - grave	Moderate o gravi, con iniezione congiuntivale o tumefazione	Alcuni	Cheratite puntata superficiale
4	Sintomi persistenti severi	Moderato - grave	Grave	Moderate o gravi con iniezione congiuntivale o tumefazione	Numerosi	Erosione corneale o ulcera
5	Assenti o lievi e occasionali	Assente o lieve	Assente	Fibrosi da lieve a severa	Assenti	Assente

TABELLA IIId. Descrizione del grado di VKC. In base alla classificazione di Bonini, si definisce: 1) VKC lieve, se il punteggio era compreso tra 4 e 8; 2) VKC moderata, con un punteggio compreso tra 9 e 16; 3) VKC grave, se lo score superava i 16 punti.

Grado di VKC	Descrizione
Grado 0, quiescente	VKC era presente in passato, ma, al momento della visita, il paziente è asintomatico, non c'è iperemia congiuntivale (o è lieve) e la cornea è indenne. Possono esserci papille (da 1 a 3), ma non sono infiammate
Grado 1, lieve intermittente	Il paziente riferisce sintomi, come prurito o fotofobia, in primavera. I sintomi sono occasionali, ma di breve durata e ben tollerati. La lieve infiammazione oculare causa modesta iperemia, ma assenza di coinvolgimento corneale. Possono esserci da 1 a 3 papille o comparire papille giganti
Grado 2, moderato	Si divide in ulteriori due gruppi in base alla gravità dei sintomi e all'interessamento corneale
2A, moderato intermittente	I sintomi sono gli stessi del grado 1, ma più frequenti e impattanti sulle attività quotidiane. Possono esserci secrezione e lacrimazione. Possono essere visibili papille di grado moderato o severo e iperemia congiuntivale, ma senza interessamento corneale
2B, moderato persistente	Il paziente è sintomatico ogni giorno durante la stagione. Sono quotidiani l'iperemia congiuntivale, la secrezione e il prurito. A volte è interessata la cornea, con cheratite puntata. Possono esserci papille di grado moderato-severo
Grado 3, severo	I sintomi sono quotidiani e le attività giornaliere sono compromesse dall'intenso prurito e fotofobia. Sono presenti iperemia di grado moderato-severo e secrezione, a volte accompagnate da noduli di Trantas. La cornea è alterata dalla cheratite puntata. Sono comuni papille congiuntivali di grado moderato-severo (3 o 4), iniezione congiuntivale e tumefazione
Grado 4, molto severo	Grave prurito e fotofobia sono presenti tutti i giorni, con secrezione mucosa. Sono comuni anche cheratite superficiale, erosioni corneali o ulcere. Sono presenti più di 3 noduli di Trantas, papille di grado moderato-severo (3 o 4), con iniezione congiuntivale e tumefazione
Grado 5, evoluzione	Il paziente ha sintomi occasionali durante la stagione. Possono esserci papille, ma la cornea è risparmiata. Sulla congiuntiva tarsale superiore o al fornice può esserci fibrosi

TABELLA IIe. Terapia in base al grado di VKC.

Grado 0	Non necessita di alcun trattamento
Grado 1	Possono essere usati con successo vasocostrittori topici o antistaminici
Grado 2A	Possono essere sufficienti farmaci antiallergici topici
Grado 2B	Necessita dell'applicazione quotidiana di antiallergici topici
Grado 3	Si può ricorrere a terapia sistemica con antistaminici o stabilizzatori dei mastociti quotidiani, oppure alla somministrazione di ciclosporina A 1-2% in collirio. In caso di ricorrenza, può essere utile un ciclo di corticosteroidi topici
Grado 4	La terapia è identica a quella proposta per il grado 3, ma necessita di cicli aggiuntivi di steroidi più frequenti per controllare adeguatamente i sintomi
Grado 5	Si dovrebbe ricorrere alla somministrazione di antistaminici topici o stabilizzatori dei mastociti

TABELLA III. Classificazione di Keklicki ⁶⁷.

In base al punteggio così ricavato si definiscono:

- VKC lieve: < 3 punti in entrambe le scale per tutti e due gli occhi;
- VKC moderata: 3-4 punti in entrambe le scale per tutti e due gli occhi;
- VKC grave: ≥ 5 punti in entrambe le scale per tutti e due gli occhi.

TABELLA IIIa. Sintomi secondo Keklicki (punteggio massimo 15).

	0	1	2	3
Prurito	Assente	Occasionale desiderio di strofinare o grattare gli occhi	Frequente bisogno di strofinare o grattare gli occhi	Costante bisogno di strofinare o grattare gli occhi
Lacrimazione	Normale	Sensazione di pienezza del sacco congiuntivale, ma senza la fuoriuscita di lacrime dal margine palpebrale	Intermittente, rara fuoriuscita di lacrime dal margine palpebrale	Costante, o quasi, fuoriuscita di lacrime dal margine palpebrale
Discomfort (bruciore, sensazione di corpo estraneo)	Assente	Lieve	Moderato	Grave
Secrezione	Non secrezioni anomale	Piccola quantità di secrezione mucosa	Moderata quantità di secrezione mucosa; presenza di croste al risveglio	Palpebre incollate tra loro al risveglio
Fotofobia	Assente	Lieve difficoltà alla luce	Difficoltà moderata, necessità di indossare occhiali scuri	Fotofobia estrema, obbliga il paziente a stare al chiuso

TERAPIA

Terapia non farmacologica

La terapia non farmacologica si basa su norme comportamentali e sull'utilizzo di lacrime artificiali.

Norme comportamentali

È importante educare il paziente e i genitori sulla natura cronica, ricorrente e spesso autorisolutiva della patologia, con la necessità di controllare le manifestazioni cliniche in modo che non evolvano verso quelle più gravi.

Poiché la riacutizzazione può essere scatenata anche da stimoli aspe-

TABELLA IIIB. Segni secondo Keklicki (punteggio massimo 18).

	0	1	2	3
Iperemia congiuntivale bulbare	Assente	Lieve	Moderata	Grave
Papille congiuntivali tarsali	Assenti	Lieve ipertrofia papillare	Moderata ipertrofia papillare con edema della congiuntiva palpebrale e indistinta visione dei vasi tarsali	Grave ipertrofia papillare, impedisce la visione dei vasi tarsali profondi
Cheratite punctata	Nessuna evidenza di cheratite punctata	Cheratite punctata in un quadrante	Cheratite punctata in due quadranti	Cheratite punctata in tre o più quadranti
Neovascolarizzazione corneale	Nessuna evidenza di nuovi vasi	Presenza di nuovi vasi in un quadrante	Presenza di nuovi vasi in due quadranti	Presenza di nuovi vasi in tre o più quadranti
Cicatrizzazione congiuntivale superficiale	Assente	Presenza di fibrosi subepiteliale	Presenza di uno scorcio del fornice	Simblefaron
Blefarite (iperemia e edema della cute palpebrale con disfunzione delle ghiandole di Meibomio)	Nessuna evidenza di blefarite	Presenza di lieve rossore ed edema della palpebra con disfunzione delle ghiandole di Meibomio	Moderata infiammazione con iperemia, croste, desquamazione della palpebra	Grave infiammazione con screpolature, perdita di ciglia ed edema della palpebra

TABELLA IV. Classificazione di Shoji 2009⁵⁴. Questa classificazione non è specifica per la VKC, ma è utilizzata anche per le altre forme di congiuntiviti allergiche, e non aiuta a discriminarle tra loro. Shoji nel 2009 ha proposto il sistema "5-5-5 exacerbation grading scale", che assegna:

1) 100 punti per ognuno dei seguenti reperti:

- a) papille giganti attive
- b) infiltrato perilimbare
- c) cheratite esfoliativa
- d) ulcera a scudo
- e) papille nella congiuntiva tarsale inferiore

2) 10 punti per ognuno dei seguenti reperti:

- a) blefarite
- b) papille tarsali superiori ad acciottolato
- c) noduli di Trantas
- d) edema della congiuntiva bulbare
- e) cheratite superficiale

3) 1 punto per ognuno dei seguenti reperti:

- a) papille tarsali superiori
- b) papille palpebrali inferiori
- c) iperemia tarsale
- d) iperemia bulbare
- e) lacrimazione

cifici, come la luce solare, il vento e l'acqua salata, è importante, seppur non sufficiente, la prevenzione. Il paziente dovrebbe:

- evitare il contatto con potenziali allergeni, come piante e fiori;
- ridurre al minimo la permanenza in luoghi ad alto irraggiamento solare, come l'alta montagna in inverno e primavera e il mare in estate;
- usare occhiali da sole;
- applicare sugli occhi impacchi freddi, utili per ridurre il prurito;
- utilizzare lacrime artificiali, in grado di rimuovere, o quanto meno diluire, gli allergeni presenti sulla superficie oculare;
- lavare frequentemente mani, volto e capelli, soprattutto prima di andare a letto.

Lacrime artificiali

Le lacrime artificiali sono soluzioni sterili, a base di sostanze viscosi, in grado di trattenere l'umidità sulla superficie dell'occhio; sono disponibili in forma di collirio, gel e pomate, e simulano la composizione naturale delle lacrime.

Le lacrime artificiali sono utili nella VKC perché:

- "lavano via" gli allergeni dalla superficie oculare;
 - alleviano i sintomi della secchezza oculare causata dalla malattia.
- Sono, però, insufficienti nel controllare la sintomatologia, se non nelle forme più lievi: devono quindi essere affiancate da terapie farmacologiche vere e proprie.

Terapia farmacologica

Colliri "da banco"

Non sono ancora state definite linee guida sulla terapia farmacologica

TABELLA V. Classificazione di Gokhale ⁶⁸.

Valuta la presenza di noduli di Trantas, papille ad acciottolato, cheratite punctata, micro- e macroerosioni epiteliali per classificare la malattia in 4 gradi di severità:

- 1) lieve;
- 2) moderata;
- 3) severa;
- 4) accecante.

Se i sintomi si manifestano meno di 4 volte all'anno con completa remissione della sintomatologia per almeno 3-4 mesi, la VKC è definita intermittente. Se, al contrario, i sintomi sono presenti tutto l'anno, con un periodo libero da malattia inferiore a un mese, la VKC è definita cronica.

TABELLA Va. Sistema di classificazione clinica.

Classificazione clinica	Lieve	Moderata intermittente	Moderata cronica	Grave	Accecante
Sintomi	✓	✓	✓	✓	✓
Papille	✓	✓	✓	✓	✓
Punti Horner-Trantas	X	✓	✓	✓	✓
Fini erosioni punctate superficiali epiteliali	X	✓	✓	✓	✓
Infiammazione limbare focale (< 6 ore)	X	✓	✓	✓	✓
Congiuntiva tarsale ad acciottolato	X	X	✓	✓	✓
Infiammazione limbare anulare (> 6 ore)	X	X	X	✓	✓
Erosioni punctate superficiali epiteliali e cheratite punctata superficiale	X	X	X	✓	✓
"Granuloma" superficiale	X	X	X	✓	✓
Infiltrato del "panno" limbare	X	X	X	✓	✓
Macroerosioni	X	X	X	✓	✓
Ulcera a scudo	X	X	X	X	✓
Carenza di cellule staminali limbali con congiuntivizzazione vascolare corneale/cicatrice tarsale	X	X	X	X	✓

ottimale. Bisogna considerare la severità di malattia e individuare il trattamento migliore per ciascun paziente.

I più usati sono i farmaci sintomatici, come gli antistaminici, gli stabilizzatori dei mastociti e i cortisonici topici. Agiscono, però, solo da terapia palliativa, non rimuovendo la complessa risposta immune alla base della VKC e il perpetuarsi dell'infiammazione oculare. Alla sospensione della terapia la malattia quindi recidiva.

I farmaci più utilizzati nel trattamento della VKC sono ¹¹:

- *stabilizzatori mastocitari topici*: sodio cromoglicato, nedocromil, lodoxamide, acido spaglumico;
- *antistaminici topici*: levocabastina, emedastina;
- *stabilizzatori mastocitari/antistaminici topici*: sodio cromoglicato + clorfenamina, ketotifene, olopatadina, epinastina, azelastina;
- FANS topici: indometacina, ketorolac, diclofenac;
- *steroidi topici* soli o in associazione con vasocostrittori o antibiotici-

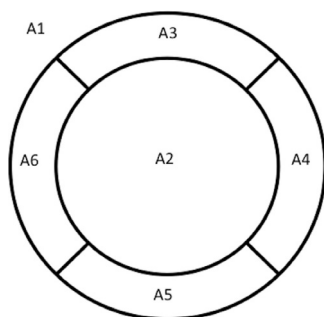
ci: idrocortisone, clobetasone, clobetasone + tetrazolina, fluorometolone, fluorometolone + tetrazolina, loteprednololo, rimexolone, prednisolone, desametasone, desametasone + clorfenamina, desametasone + tetrazolina, betametasone + cloramfenicolo.

Nelle forme lievi o moderate può essere sufficiente il trattamento antistaminico topico (ketotifene, olopatadina, azelastina) iniziato prima del previsto esordio dei sintomi, associato a brevi cicli di corticosteroidi. Oltre agli antistaminici, sono stati utilizzati anche gli inibitori della degranulazione mastocitaria (sodiocromoglicato, nedocromil) e gli 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, in caso di mancata risposta alle terapie standard. I corticosteroidi topici sono una delle terapie più effi-

TABELLA VI. Classificazione topografica delle lesioni corneali di Leonardi: sistema VKC-CLEK⁶⁹.

Il VKC-*Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus study* (CLEK) (VKC-CLEK) scores viene proposto per valutare il coinvolgimento limbare (A1). Esso divide la cornea e il limbus in 5 aree (da A2 ad A6). Per l'area centrale è previsto uno score di severità che spazia da 0 a 4, mentre per ogni area limbare un punteggio da 0 a 1. Se la somma dei vari punteggi è inferiore a 3, la VKC è definita lieve, tra 3 e 6 moderata, sopra i 6 severa.



$$A1 = A2 + (A3 + A4 + A5 + A6)$$

$$A2 \text{ area} = \text{Total area } A3 + A4 + A5 + A6$$

TABELLA VIa. Studi in vivo con ciclosporina in collirio.

BenEzra	1986	2%		VKC	6 settimane	46
Secchi	1990	2%	Olio	VKC	4-9 mesi	47
Pucci	2002	2%	Olio	VKC	4 volte al giorno per 4 mesi	48
Akpek	2004	0,05%	Lacrimart	AKC	4-6 volte al giorno per 1 mese	49
Kilic	2006	2%	Lacrimart	VKC	5 volte al giorno per 14 settimane	50
Spadavecchia	2006	1% e 1,25%	Lacrimart	VKC	4 volte al giorno per 4 mesi	51
Oczam	2007	0,05%	Lacrimart	VKC, AKC	2-4 volte al giorno per 6 mesi	52
Pucci	2010	1-2%	Lacrimart	VKC	2-4 volte al giorno per 2-7 anni	39
Lambiase	2011	0,05% e 0,025%	Olio	VKC	2 volte al giorno per 6 mesi	53
Takamura	2011	0,1%		VKC		54
Keklicki	2014	0,05%	Lacrimart	VKC	4 volte al giorno 4 settimane	21
Yucel	2016	0,05%	Lacrimart	VKC	4 volte al giorno per 3 mesi	55
Leonardi	2019	0,1%	Emulsione cationica	VKC	2-4 volte al giorno	56

TABELLA VIb. Studi in vivo con tacrolimus in collirio.

Vichyanond	2004	0,1%	Unguento	VKC	1-2 volte al giorno per 1 mese	57
Miyazaki	2008	0,02%	Unguento	VKC, AKC	1-4 volte al giorno per 26 mesi	58
Ohashi	2010	0,1%	Lacrimart	VKC, AKC	2 volte al giorno per 1 mese	59
Kheirkhah	2011	0,005%	Lacrimart	VKC	4 volte al giorno per 10 mesi	60
Labcharoenwongs	2012	0,1%	Unguento	VKC	2 volte al giorno per 2 mesi	15
Fukushima	2014	0,1%	Lacrimart	VKC, AKC	2 volte al giorno per 6 mesi	61
Pucci	2015	0,1%	Lacrimart	VKC	3 volte al giorno per 3 settimane	62
Al-Amri	2016	0,1%	Unguento	VKC	Variabile	63
Chatterjee	2016	0,03%	Unguento	VKC	3 volte al giorno per 3 mesi	64
Barot	2016	0,1%	Unguento	VKC, AKC	2 volte al giorno per 3 mesi	65
Shoughy	2017	0,1%	Lacrimart	APS-1	2 volte al giorno per 26 mesi	66
Miyazaki	2017	0,1%	Lacrimart	VKC, AKC	2 volte al giorno per 3 mesi	67

caci nel controllare segni e sintomi della VKC. È importante ricordare, infatti, che la VKC risponde sempre al trattamento con cortisonici: in presenza di un mancato miglioramento in pochi giorni, quindi, bisogna considerare, tra le altre, sovrainfezione batterica o virale e inviare subito il bambino/a dallo specialista.

Comunque, poiché possono avere seri effetti collaterali, i corticosteroidi non sono la terapia di prima linea e non possono essere usati a lungo. Gli steroidi di ultima generazione, di superficie (esempio loteprednolo acetato e rimexolone), sembrano essere i più sicuri ma la loro efficacia nelle forme più gravi deve essere valutata attentamente.

Nell'uso quotidiano vengono utilizzati cortisonici locali sia di superficie sia diffondenti agli strati più profondi, con schemi terapeutici estremamente diversi: dalla terapia a scalare in 2-3 settimane, a brevi cicli di 3-5 giorni ripetibili distanziati tra loro, a cortisonici a basso dosaggio 1 volta al dì per lunghi periodi dopo un ciclo a scalare di 1-3 settimane. Lo schema più adeguato sembra essere quello dei brevi cicli di 3-5 giorni, che quando devono essere utilizzati a distanza di pochi giorni tra loro per la recrudescenza della sintomatologia sono il segno della necessità di intervenire con altri farmaci. I brevi cicli di "salvataggio" vengono utilizzati anche in corso di terapia con inibitori della calcineurina, che sono farmaci, definiti appunto anche "risparmiatori" di cortisonici. A volte vengono utilizzati anche cortisonici per os a basso dosaggio: benché indubbiamente efficaci, non sono quasi mai utilizzati nel trattamento della VKC per l'alto rischio di sviluppare complicanze sistemiche.

IMMUNOMODULATORI

Preparazioni galeniche

Ciclosporina

La ciclosporina (denominata anche ciclosporina A, CsA) è un polipeptide ciclico composto da 11 aminoacidi. Svolge la sua azione sul sistema immune inibendo la calcineurina, una proteina di *signaling* intracellulare calcio-dipendente, legandone il suo recettore, la ciclofillina⁷². Tutte le evidenze disponibili indicano che la ciclosporina agisce sui linfociti in modo specifico e reversibile. A differenza degli agenti citostatici, essa non deprime l'emopoiesi e non altera la funzione dei fagociti.

La ciclosporina ha numerosi effetti favorevoli:

- inibisce l'attivazione dei linfociti T interferendo con i fenomeni di ipersensibilità cellulo-mediata;
- inibisce la produzione di IL-2 e dei suoi recettori;
- blocca il rilascio di istamina da parte di mastociti e basofili;
- riduce l'espressione degli antigeni del complesso di istocompatibilità di classe II a livello della superficie delle cellule del sistema immunocompetente.

Inoltre la ciclosporina:

- può interferire con le reazioni di ipersensibilità legate alla degranolazione delle mastcellule, con conseguente effetto anti-pruriginoso;

- riduce il livello di ECP e di eosinofili nelle lacrime, coinvolti nella formazione delle papille giganti e delle lesioni corneali (ulcera a scudo) della VKC;
- è in grado di penetrare nella congiuntiva, nella cornea e nella sclera dopo somministrazione topica;
- 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.

La ciclosporina è, però, cardio- e nefrotossica. Inoltre, essendo un immunosoppressore, aumenta il rischio di infezioni opportunistiche.

Rispetto ai corticosteroidi, la ciclosporina:

- non provoca alterazioni del cristallino;
- non aumenta la pressione oculare;
- 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 pazienti.

Per questo motivo, è da anni utilizzata in formulazione topica in soggetti con VKC di gravità tale da richiedere l'utilizzo troppo frequente di corticosteroidi. Infatti, si è rivelata essere un farmaco ottimo nell'indurre la remissione di segni e sintomi di malattia⁷³, senza essere gravata dagli effetti collaterali propri degli steroidi. È vero che la ciclosporina può causare gravi effetti collaterali sistemici, ma in tutti i *trial* clinici finora pubblicati, la sua somministrazione topica si è rivelata essere molto sicura, in quanto l'assorbimento sistemico è pressoché nullo. A livello oculare, l'unico effetto avverso lamentato è il bruciore all'instillazione che, però, si risolve entro pochi minuti e tende a diminuire, se non a scomparire del tutto, dopo qualche settimana di applicazione.

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 bilanciata⁷⁴.

La ciclosporina, essendo lipofila, deve essere, infatti, disciolta in olio o alcool, ed è questo che causa l'irritazione oculare riferita dai pazienti. I solventi più utilizzati sono l'olio di oliva e le lacrime artificiali. La dose tradizionalmente usata in Italia è una concentrazione di ciclosporina all'1%, ma si può arrivare fino al 2% nelle forme più gravi⁷⁵. La somministrazione di ciclosporina per via oculare è stata testata in numerosi *trial* clinici in doppio cieco contro placebo, dimostrandosi molto efficace nel trattamento di VKC moderata e severa senza reazioni avverse significative già dalla fine degli anni Ottanta e nelle ultime due decadi^{67,74,75}. Le concentrazioni di ciclosporina dimostrate efficaci per uso topico negli studi citati variano dallo 0,05% al 2% (Tab. VIa). Il sintomo bruciore, causato dall'utilizzo di fiale di ciclosporina a uso endovenoso contenenti alcool per la preparazione galenica è stato superato da preparazioni con solventi a base di polietilenglicole di olio di ricino (*polyoxyl castor oil*) e polivinilpirrolidone (PVP) e prive di alcool etilico con efficacia analoga a quella dei colliri suddetti che vanno sempre conservati a temperatura di frigorifero (5°C)⁷⁶.

La ciclosporina in collirio, assente dal commercio in Italia per la te-

rapia della cheratocongiuntivite Vernal, viene preparata da decenni come preparato galenico in concentrazioni dallo 0,5 al 2% e sono, quindi, considerati farmaci *off-label*: solo il 6 aprile 2006 la ciclosporina ha ricevuto la designazione di farmaco orfano per la Vernal dall'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) e solo nella formulazione allo 0,1%. I farmaci galenici a base di ciclosporina sono invece abitualmente preparati in concentrazioni dallo 0,5 al 2% ed esistono diverse preparazioni di colliri galenici di ciclosporina con provata efficacia a concentrazioni tra lo 0,5 e il 2%. La ciclosporina allo 0,1% ha ricevuto l'autorizzazione alla messa in commercio da parte dell'EMA nel luglio 2018, a seguito di una valutazione accelerata, basata sui dati di uno studio clinico di fase III condotto su 169 pazienti affetti da VKC⁷⁷.

Di 4 studi esistenti sul farmaco commercializzabile in Europa allo 0,1% per la terapia della Vernal, in una *review* del 2019⁷⁰, solo lo studio di fase 3 VEKTIS⁷⁷ è multicentrico e ha coinvolto vari paesi europei ed extraeuropei con un trattamento in 3 bracci per 4 mesi bambini da 4 a 18 anni. Il follow-up in questo studio è stato di 12 mesi: durante tale periodo gli autori hanno analizzato i punteggi di gravità della malattia, i sintomi soggettivi e la necessità di una terapia steroidea osservando un miglioramento sia nei pazienti trattati con il farmaco per 4 volte al dì che per 2 volte al dì rispetto al placebo⁷⁸. In Italia, il 2 ottobre 2020 è stato presentato il nuovo e unico farmaco registrato per la terapia della VKC severa a base di ciclosporina in collirio allo 0,1%, che non necessita di refrigerazione; è prodotto in flaconcini monodose ed è gratuito per l'età pediatrica, cioè fino a 18 anni, previa prescrizione da parte di Centri di riferimento e oftalmologi su disposizioni regionali, mentre il costo resta a carico del paziente in età adulta.

Tacrolimus

Il tacrolimus è un antibiotico macrolide derivato dalla fermentazione batterica dello *Streptomyces tsukubaensis*. Il suo nome deriva dall'unione delle parole "Tsukuba macrolide immunosoppressive".

Il tacrolimus agisce inibendo la produzione di IL-2, IL-3, IL-5, TNF- α e IFN- γ . Svolge la sua azione soprattutto sui linfociti T legando le FK506-binding proteins (come FKBP-12)⁷⁹. Agisce anche su linfociti B, neutrofili e mastociti, il che ne spiega l'efficacia nella VKC⁸⁰.

Il tacrolimus:

- 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;
- inibisce la secrezione di citochine, quali IL3 e IL4;
- attenua la congiuntivite allergica sperimentale e riduce la degradazione mastocitaria se somministrato localmente nei ratti prima di un test di stimolazione congiuntivale;
- sembra essere più attivo del betametasona e del cromoglicato disodico quando somministrato per via sistemica;
- 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 sulla AKC. Il suo impiego fino a un anno non provoca reazioni avverse;
- in uno studio in aperto della durata di 4 settimane in 10 pazienti

resistenti alle comuni terapie, tra cui la ciclosporina, il trattamento si è dimostrato efficace e sicuro anche a un follow-up di 2 anni⁸¹. Sia tacrolimus sia ciclosporina inibiscono, quindi, l'attivazione dei linfociti T calcineurina-dipendente, ma agendo su bersagli diversi. Il tacrolimus esercita, però, un'immunosoppressione 100 volte più potente. Esiste una percentuale di pazienti con VKC variabile dall'8 al 15% che è sostanzialmente resistente al trattamento con ciclosporina, almeno per i 3-4 mesi centrali del periodo primaverile-estivo⁸².

Per questi casi, non responsivi alla ciclosporina, sono in corso studi di efficacia e sicurezza del trattamento con tacrolimus (o FK506) per via oculare preparato con modalità analoghe a quelle utilizzate per la ciclosporina, che finora hanno dato esiti favorevoli⁸⁰, tanto che il tacrolimus idrato è stato dichiarato farmaco orfano per la VKC dall'EMA il 12 ottobre 2010.

Il tacrolimus agisce sia contro i sintomi di malattia (prurito, iperemia, fotofobia, sensazione di corpo estraneo, lacrimazione) sia contro i segni (iperemia congiuntivale, papille, infiltrato limbare, noduli di Trantas, cheratite puntata superficiale).

Alla luce di tutti i *trial* clinici finora eseguiti, il tacrolimus sembra, in genere, ben tollerato; l'effetto indesiderato più comune è il bruciore oculare all'instillazione, dovuto alla presenza di alcool etilico a livello delle fiale di tacrolimus a uso endovenoso, spesso utilizzate nella preparazione dei colliri galenici (Tab. VIb), che vanno, anch'essi conservati a 5°C⁷⁶. Essendo un immunosoppressore, aumenta, però, il rischio di infezioni corneali, se usato a lungo. Un ampio studio ha calcolato, infatti, una frequenza di infezione dello 0,35%⁸³: si tratta, in genere, di cheratiti batteriche o erpetiche. È, quindi, importante monitorare i soggetti in terapia, soprattutto se affetti anche da dermatite atopica, più a rischio di infezione erpetica.

Il tacrolimus a livello sistemico è nefro e neurotossico, può causare ipertensione, alterato metabolismo del glucosio, infezioni, tumori maligni, diarrea e problemi gastrointestinali. Può provocare anche alopecia. Poiché l'assorbimento sistemico dopo somministrazione oculare è virtualmente nullo, il tacrolimus instillato topicamente non dovrebbe causare complicanze sistemiche. Comunque, non sono noti gli effetti collaterali a lungo termine, se presenti, del tacrolimus in formulazione oculare, in quanto solo in pochi studi è stato somministrato per più di 6 mesi e il numero di pazienti era sempre limitato.

FARMACI BIOLOGICI

I biologici per la Vernal^{11,84} sono, per ora stati utilizzati seguendo le indicazioni delle altre manifestazioni allergiche⁸⁵.

L'omalizumab⁸⁶⁻⁸⁸, che ha tra le sue indicazioni l'asma grave, quando utilizzato in pazienti asmatici con sintomi di VKC, ha ridotto anche la sintomatologia oculare in questi pazienti. In altri casi l'omalizumab è stato utilizzato in pazienti che presentavano anche dermatite atopica, oltre ad asma e VKC, determinando miglioramenti in tutte e tre le patologie.

Quindi diversi autori hanno ipotizzato l'utilizzo dell'omalizumab^{89,90} anche per la Vernal, soprattutto nei casi di mancato miglioramento con i farmaci topici, tuttavia a oggi mancano *trial* clinici condotti nella

popolazione pediatrica per l'utilizzo dei biologici nella VKC o in altre patologie oculari come la AKC nella popolazione pediatrica.

È evidente come in futuro, per ottimizzare al meglio il trattamento con i farmaci biologici, sarà necessario:

- identificare e validare eventuali biomarcatori predittivi di risposta terapeutica;
- definire con chiarezza la durata ottimale del trattamento;
- eseguire studi di farmaco-economia per ogni molecola per renderne l'utilizzo sostenibile nel contesto dei vari sistemi sanitari nazionali.

CONCLUSIONI

La VKC, all'interno delle malattie allergiche oculari, rappresenta con l'AKC una malattia potenzialmente grave e complessa nella sua gestione. A tal riguardo sono più che mai necessari studi che chiariscano i meccanismi eziopatogenetici di base. È inoltre, auspicabile la stesura di protocolli diagnostici e terapeutici condivisi a livello nazionale e internazionale, così come è indispensabile l'ampliamento della possibilità terapeutica a farmaci specifici di sicura efficacia per la VKC in modo da evitare l'uso di preparazioni galeniche, finora fondamentali nella gestione della VKC moderato-grave.

Infine il riconoscimento della VKC, ma anche dell'AKC tra le malattie rare a livello nazionale e internazionale sarebbe un passo importante per gestire la VKC in tempi e sedi adeguate all'interno del Sistema Sanitario Nazionale.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la dott.ssa Gaia Bruschi per la sua collaborazione.

Bibliografia

- 1 Van Cauwenberge P. Global Resources In Allergy (GLORIA): Allergic rhinitis and allergic conjunctivitis. *Clin. Exp Allergy Reviews* 2003;3:46-50.
- 2 Petricek I, Prost M, Popova A. The differential diagnosis of red eye: a survey of medical practitioners from Eastern Europe and the Middle East. *Ophthalmologica* 2006;220:229-237.
- 3 Bielory L, Skoner DP, Blaiss MS, et al. Ocular and nasal allergy symptom burden in America: the Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) surveys. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:211-218.
- 4 Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:778-783.
- 5 Meng Q, Nagarajan S, Son Y, et al. Asthma, ocular symptoms, and skin test sensitivity across National Health and Nutrition Examination Surveys. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:118-125.
- 6 Palmares J, Delgado L, Cidade M, et al. Season Study G. Allergic conjunctivitis: a national cross-sectional study of clinical characteristics and quality of life. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:257-264.
- 7 Blaiss MS, Dykewicz MS, Skoner DP, et al. Diagnosis and treatment of nasal and ocular allergies: the Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) surveys. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:322-328.
- 8 Pitt AD, Smith AF, Lindsell L, et al. Economic and quality-of-life impact of seasonal allergic conjunctivitis in Oxfordshire. *Ophthalmic Epidemiol* 2004;11:17-33.
- 9 Skoner DP, Blaiss MS, Dykewicz MS, et al. The Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: patients' experience with allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:219-226.
- 10 Smith AF, Pitt AD, Rodriguez AE, et al. The economic and quality of life impact of seasonal allergic conjunctivitis in a Spanish setting. *Ophthalmic Epidemiol* 2005;12:233-242.
- 11 Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, et al. Management of ocular allergy. *Allergy* 2019;74:1611-1630.
- 12 Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, et al. ICON. Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:118-134.
- 13 Leonardi A, Doan S, Fauquet JL, et al. Diagnostic tools in ocular allergy. *Allergy* 2017;72:1485-1498.
- 14 Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824.
- 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;7:429-435.
- 16 Kumagai N, Fukuda K, Fujitsu Y, et al. Role of structural cells of the cornea and conjunctiva in the pathogenesis of vernal keratoconjunctivitis. *Progress in Retinal and Eye Research* 2006;25:165-187.
- 17 Leonardi A, Bogacka E, Fauquet JL, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012;67:1327-37.
- 18 Blaiss MS. Allergic rhinoconjunctivitis: burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:393-397.
- 19 Ventura MT, Scichilone N, Paganelli R, et al. Allergic diseases in the elderly: biological characteristics and main immunological and non-immunological mechanisms. *Clin Mol Allergy* 2017;15:2.
- 20 Bonini S. Allergy and the eye. *Chem Immunol Allergy* 2014;100:105-108.
- 21 Leonardi A, Busca F, Motterle L, et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:406-410.
- 22 Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? *Br J Ophthalmol* 2008;92:1097-1102.
- 23 Lambiase A, Minchiotti S, Leonardi A, et al. Prospective, multicenter demographic and epidemiological study on vernal keratoconjunctivitis: a glimpse of ocular surface in Italian population. *Ophthalmic Epidemiol* 2009;16:38-41.
- 24 Bonini S, Bonini S, Lambiase A, et al. Vernal keratoconjunctivitis: a model of 5q cytokine gene cluster disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:95-98.
- 25 Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, et al. Willcox MDP. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul Surf* 2017;15:284-333.
- 26 Napoli G, Allegri P, Pucci N. La cherato-congiuntivite primaverile (vernal). *Area Pediatrica* 2008;7:51-58.
- 27 Saboo US, Jain M, Reddy JC, et al. Demographic and clinical profile of vernal keratoconjunctivitis at a tertiary eye care center. *Indian J Ophthalmol* 2013;61:486-489.
- 28 Leonardi A, Lazzarini D, Motterle L, et al. Vernal keratoconjunctivitis-like disease in adults. *Am J Ophthalmol* 2013;155:796-803.
- 29 Buckley RJ. Vernal keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28:303-308.
- 30 Vichyanond P, Pacham P, Pleyer U, et al. Vernal keratoconjunctivitis: a severe allergic eye disease with remodeling changes. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:314-322.
- 31 De Smedt S, Nkurikiye J, Fonteyne Y, et al. Vernal keratoconjunctivitis in school children in Rwanda and its association with socio-economic status: a population-based survey. *Am J Trop Med Hyg* 2011;85:711-717.
- 32 Chenge B, Makumyamviri AM, Kaimbo wa Kaimbo D. La limbo-conjonctivite endémique des tropiques à Lubumbashi, République Démocratique du Congo. *Bull Soc belge Ophthalmol* 2003;290:9-16.
- 33 Keklikci U, Soker SI, Soker Cakmak S, et al. Unilateral vernal keratoconjunctivitis: a case report. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:973-975.
- 34 Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog Ret Eye Res* 2002;21:319-339.
- 35 Pucci N, Azzari C, Vierucci A. La cheratocongiuntivite vernal. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2007;21:37-44.
- 36 Zeki AA, Yeganeh B, Kenyon NJ, et al. Autophagy in airway diseases: a new frontier in human asthma? *Allergy* 2016;71:5-14.
- 37 Ghavami S, Yeganeh B, Zeki AA, et al. Autophagy and the unfolded protein response

- promote profibrotic effects of TGF-beta1 in human lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;314:L493-504.
- 38 Ge Y, Huang M, Yao YM. Autophagy and proinflammatory cytokines: interactions and clinical implications. *Cytokine Growth Factor Rev* 2018;43:38-46.
- 39 Yuan Y, Ding D, Zhang N, et al. TNF- α induces autophagy through ERK1/2 pathway to regulate apoptosis in neonatal necrotizing enterocolitis model cells IEC-6. *Cell Cycle* 2018;17:1390-1402.
- 40 Brun P, Tarricone E, Di Stefano A, et al. The regulatory activity of autophagy in conjunctival fibroblasts and its possible role in vernal keratoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:1210-1213.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.013>
- 41 Bozkurt MK, Bozkurt B, Artac H, et al. Vernal keratoconjunctivitis - a rare but serious comorbidity of allergic rhinitis and eustachian tube dysfunction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:60-63.
- 42 Bonini S, Lambiase A, Marchi S, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology* 2000;107:1157-1163.
- 43 Bonini S, Coassin M, Aronni S, et al. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2004;18:345-351.
- 44 Pleyer U, Leonardi A. Keratoconjunctivitis vernalis. *Ophthalmologie* 2015;112:177-192.
- 45 Pucci N, Novembre E, Lombardi E, et al. Long eyelashes in a case series of 93 children with vernal keratoconjunctivitis. *Pediatrics*. 2005;115:86-91.
- 46 Asada Y, Ebihara N, Funaki T, et al. Vernal keratoconjunctivitis with giant papillae on the inferior tarsal conjunctiva. *Cornea* 2014;33:32-34.
- 47 Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, et al. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:436-441.
- 48 Bruschi G, Ghigliani DG, Osnaghi S, et al. Role of ocular cytology in vernal keratoconjunctivitis. *Immun Inflamm Dis*. 2020;8:3-7.
- 49 Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N. Nasal cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clin Exp Allergy* 2016;46:785-792.
- 50 Cook EB, Stahl JL, Lowe L, et al. Simultaneous measurement of multiple cytokines in a single sample of human tears using microparticle-based flow cytometry. *J Immunol Methods* 2001;254:109-118.
- 51 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;30:103-109.
- 52 Leonardi A, Brun P, Tavolato M, et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF α) in seasonal allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:608-610.
- 53 Nivenius E, Montan PG, Chrystanthou E, et al. No apparent association between periocular and ocular microcolonization and the degree of inflammation in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:725-730.
- 54 Shoji J, Inada N, Sawa M. Evaluation of eotaxin-1, -2, and -3 protein production and messenger RNA expression in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:92-99.
- 55 Iqbal A, Jan S, Babar TF, Khan MD. Corneal complications of vernal catarrh. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13:394-397.
- 56 Kumar S. Combined therapy for vernal shield ulcer. *Clin Exp Optom* 2008;91:111-114.
- 57 Jeng BH, Whitchee JP, Margolis TP. Pseudogerontoxon. *Clin Exp Optom* 2004;32:433-434.
- 58 Leonardi A, Secchi AG. Vernal keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 2003;43:41-58.
- 59 Reddy JC, Basu S, Saboo US, et al. Management, clinical outcomes, and complications of shield ulcers in vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2013;155:550-559.
- 60 Yorston D, Gang P. Corneal grafting: what eye care workers need to know. *Community Eye Health* 2009;22:44-45.
- 61 Emre S, Başer E, Öztürk B, et al. Corneal biochemical features of patients with vernal keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:555-558.
- 62 Sangwan VS, Jain V, Vemuganti GK, et al. Vernal keratoconjunctivitis with limbal stem cell deficiency. *Cornea* 2011;30:491-496.
- 63 Jones R, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:163-167.
- 64 Kanski JJ. *Oftalmologia clinica*. VI edizione. Edizioni Edra 2007.
- 65 Kaye LD, Kalenak JW, Price RL, et al. Ocular implications of long-term prednisone therapy in children. *J Pediatr Ophthalmol Strab* 1993;30:142-144.
- 66 Forman AR, Loreto JA, Tina LU. Reversibility of corticosteroid-associated cataracts in children with the nephrotic syndrome. *Am J Ophthalmol* 1977;84:75-78.
- 67 Keklikci U, Dursun B, Gincü AK. Topical cyclosporine A 0,05% eyedrops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis - randomized placebo-controlled trial. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:455-461.
- 68 Gokhale NS. Systematic approach to managing vernal keratoconjunctivitis in clinical practice: severity grading system and a treatment algorithm. *Indian J Ophthalmol* 2016;64:145-148.
- 69 Leonardi A, Lazzarini D, La Gloria Valerio A, et al. Corneal staining patterns in vernal keratoconjunctivitis: the new VKC-CLEK scoring scale. *Br J Ophthalmol* 2018;102:1448-1455.
- 70 Esposito S, Fior G, Mori A, et al. An update on the therapeutic approach to vernal keratoconjunctivitis. *Paediatr Drugs* 2016;18:347-355.
- 71 Zicari AM, Capata G, Nebbioso M, et al. Vernal keratoconjunctivitis: an update focused on clinical grading system. *Ital J Pediatr* 2019;45:64.
- 72 Al-Daraji WI, Afolayan J, Zelger BG, et al. Modulation of NFAT-J, an outlying member of the NFAT family, in human keratinocytes and skin. *Am J Transl Res* 2009;1:184-202.
- 73 Pucci N, Massai C, Bernardini R. Eyelash length in children with vernal keratoconjunctivitis: effect of treatment with cyclosporine eye drops. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20:595-599.
- 74 Pucci N, Caputo R, Mori F, et al. Long term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:865-871.
- 75 Tesse R, Spadavecchia L. Trattamento con ciclosporina collirio e follow-up della cheratoconjuntivite vernal in età pediatrica. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2009;23:22-27.
- 76 Ghigliani DG, Martino PA, Bruschi G, et al. Stability and safety traits of novel cyclosporine a and tacrolimus ophthalmic galenic formulations involved in vernal keratoconjunctivitis treatment by a high-resolution mass spectrometry approach. *Pharmaceutics* 2020;12:378.
- 77 Leonardi A, Doan S, Amrane M, et al. A randomized, controlled trial of cyclosporine a cationic emulsion in pediatric vernal keratoconjunctivitis: the VEKTIS study. *Ophthalmology* 2019;126:671-681.
- 78 Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M, et al. Twelve-month results of cyclosporine a cationic emulsion in a randomized study in patients with pediatric vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2020;212:116-126.
- 79 Bennet J, Cassidy H, Slattery C, et al. Tacrolimus modulates TGF- β signaling to induce epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells. *J Clin Med* 2016;5:50.
- 80 Shoughy SS. Topical tacrolimus in anterior segment inflammatory disorders. *Eye Vis (Lond)* 2017;4:7.
- 81 Vichyanond P, Tantimongkolsuk C, Dumrongkigchaiporn P, et al. Vernal keratoconjunctivitis: Result of a novel therapy with 0.1% topical ophthalmic FK-506 ointment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:355-358.
- 82 Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:165-173.
- 83 Fukushima A, Ohashi Y, Ebihara N. Therapeutic effects of 0.1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1023-1027.
- 84 Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, et al. Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:118-134.
- 85 De Filippo M, Licari A, Marseglia GL. Farmaci biologici in pneumo-allergologia. *Area Pediatrica* 2019;184:20.
- 86 Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs* 2014;16:491-502.
- 87 Crisafulli G, Caminiti L, Chiera F, et al. Omalizumab in children with severe allergic disease: a case series. *Ital J Pediatr* 2019;45:13.
- 88 Giovannini M, Mori F, Barni S, et al. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? *Ital J Pediatr* 2019;45:151.
- 89 Doan S, Amat F, Gabison E, et al. Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children: case series and review of the literature. *Ophthalmol Ther* 2017;6:195-206.
- 90 Occasi F, Zicari AM, Petrarca L, et al. Vernal keratoconjunctivitis and immune-mediated diseases: One unique way to symptom control? *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:289-291.