

## Trattamento razionale delle congiuntiviti allergiche

**Michele Figus**

Università di Pisa

### La flogosi allergica

La patologia congiuntivale su base allergica rappresenta una manifestazione clinica di frequente riscontro. Può essere l'unica manifestazione allergica o, più frequentemente, associarsi a rinite (50%), asma (35%), dermatite atopica (2%), orticaria o angioedema (1%).

Il capitolo delle congiuntiviti allergiche racchiude al suo interno diverse entità cliniche, accomunate da un meccanismo patogenetico simile.

La caratteristica principale dei soggetti allergici è l'aumentata e la persistente produzione di IgE, la cui sintesi è regolata sia dai geni del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA), sia da altri geni non associati a tale sistema. L'iperproduzione di IgE sarebbe la conseguenza di uno squilibrio tra le diverse sottopopolazioni linfocitarie, dovuto da una parte a un'espansione preferenziale di linfociti *T-helper* produttori fattori solubili che stimolano la sintesi di IgE e dall'altra a una riduzione di linfociti soppressori antigene-specifici. Un'ulteriore caratteristica del soggetto atopico è rappresentata dalla facilitata liberazione di mediatori proinfiammatori da parte di mastociti e basofili e dall'associazione tra sensibilizzazione verso certi determinati allergeni e certe molecole di istocompatibilità. Un ruolo importante viene svolto anche da fattori ambientali quali la via di somministrazione, l'intensità e la persistenza dell'allergene e anche dalla presenza di fattori aspecifici quali il fumo e gli inquinanti atmosferici, che agiscono come adiuvanti nell'insorgenza della patologia allergica.

Lo sviluppo della risposta anticorpale comporta una complessa interazione tra cellule non immunocompetenti, linfociti T e linfociti B. Il momento iniziale della sensibilizzazione verso una sostanza immunogena è rappresentato dalla captazione degli antigeni da parte dei macrofagi, delle cellule dendritiche o di altre cellule appartenenti al sistema APC (*Antigen Presenting Cells*). Tali cellule processano gli antigeni al loro interno e li espongono sulla superficie in forma di peptidi associati a molecole di istocompatibilità di classe II.

Le molecole di classe II legano i peptidi allergenici formando un complesso stabile che viene riconosciuto dai recettori specifici delle cellule T. Questa interazione cellulare induce l'attivazione linfocitaria con conseguente rilascio di prodotti solubili (citochine) dotati di potenti attività biologiche e indispensabili per la produ-

zione di anticorpi specifici da parte dei linfociti B o per indurre la risposta cellulo-mediata. I linfociti T che interagiscono con i linfociti B, rendendo possibile la produzione di anticorpi, sono detti linfociti *T-helper*. Questi sono divisi in due categorie fondamentali, a seconda del tipo di interleuchine (IL) prodotte: i Th-1 producono IL-2, INF- $\gamma$  (interferone gamma) e TNF- $\beta$  (*Tumor Necrosis Factor-beta*); i Th-2 producono IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e GM-CSF (*Granulocyte Monocyte-Cloning Stimulating Factor*).

I linfociti Th-2 sono quelli che svolgono un ruolo fondamentale nelle patologie allergiche poiché l'IL-4 e l'IL-3 da loro prodotte sono fondamentali per lo *switch* isotipico verso la produzione di IgE. Essi inoltre si accumulano preferenzialmente nei tessuti bersaglio dell'allergia, regolando lo sviluppo della reazione infiammatoria. L'IL-5 induce la differenziazione e l'attivazione degli eosinofili, l'IL-3, l'IL-4 e l'IL-10 sono fattori di crescita per i mastociti. I linfociti Th-1, invece, tramite l'IL-2 e l'INF- $\gamma$  inibiscono la produzione di IgE e favoriscono quella di IgG. I Th-1 sono inoltre le cellule effettrici della risposta cellulo-mediata e quindi anche delle reazioni di ipersensibilità verso antigeni incompleti (apteni), con cui i soggetti vengono esposti per contatto cutaneo o mucoso.

I mastociti e i basofili posseggono un elevato numero di recettori di membrana ad alta affinità per gli anticorpi IgE (Fc $\epsilon$ RI) e rappresentano le cellule cardine della reazione allergica. È infatti il legame a ponte "allergene-IgE-Fc $\epsilon$ RI" a determinare, tramite cascate di attivazione enzimatiche, la degranolazione dei mastociti e dei basofili dando inizio alla reazione allergica, nella quale si distinguono 2 fasi:

- la fase immediata corrisponde alla crisi acuta insorgente subito dopo l'esposizione all'allergene, caratterizzata clinicamente da edema e iperemia della congiuntiva e della palpebra e associata a intenso prurito e lacrimazione. Essa rappresenta la risposta essudativa e vasomotoria della reazione allergica;
- la fase tardiva insorge a distanza di ore dall'esposizione allergenica e ha un decorso prolungato e multifasico. Questa reazione è correlata all'infiammazione tissutale ed è imprescindibile dall'attivazione primaria dei mastociti. Clinicamente è caratterizzata da un aspetto flogistico della mucosa e da una sintomatologia più variegata. L'aspetto istologico della reazione tardiva è caratterizzato dalla presenza di un infiltrato cellulare misto costituito da neutrofili, eosinofili, basofili, linfociti e macrofagi. I mastociti possono essere reperibili in diversi

stadi di degranulazione, a testimonianza di una loro continua degranulazione e rigranulazione. Il danno epiteliale, la vasodilatazione, il subedema tessutale, l'iperplasia delle ghiandole mucipare e la fibrosi sottoepiteliale, sono altre caratteristiche presenti a seconda della durata e della gravità del quadro clinico. Le continue esposizioni agli allergeni ambientali favoriscono l'insorgenza di reazioni immediate e tardive ripetute e consecutive e, quindi, lo sviluppo di una flogosi tissutale cronica. È inoltre importante ricordare che la stessa reattività specifica della mucosa all'allergene è influenzata dalla quantità e dalla durata dell'esposizione, dall'esistenza di precedenti esposizioni allo stesso o ad altri allergeni, ma anche dalla presenza di fattori aspecifici concomitanti come infezioni, inquinanti atmosferici, fumo di sigaretta e da altre situazioni ancora non del tutto chiarite come certe variazioni ormonali e certi stimoli neuroendocrini. Tutti questi fattori possono determinare alterazioni nella mucosa, in particolare nello strato epiteliale superficiale con richiamo di nuove cellule infiammatorie e conseguente amplificazione e mantenimento della flogosi.

## Terapia

La terapia delle congiuntiviti allergiche può essere articolata in tre momenti:

- prevenzione ambientale;
- terapia farmacologica;
- immunoterapia specifica (in casi selezionati).

La *prevenzione ambientale* è fondamentale, soprattutto nelle forme allergiche perenni. In particolare, il paziente deve essere istruito a tenersi lontano quanto più possibile dal contatto con i pollini, quindi evitare i luoghi dove maggiore è la concentrazione (ad es. la campagna), utilizzare appositi filtri nell'automobile, limitare l'impiego di condizionatori, utilizzare occhiali da sole quando esce. È importante anche una bonifica della propria abitazione per ridurre i livelli di acari della polvere, quindi ricoprire cuscini e materassi con apposite fodere, rimuovere la polvere da tappeti e tende, lavare i pupazzi dei bambini, mantenere un tasso di umidità inferiore al 50%. Se in casa ci sono animali, tenerli fuori il più possibile o quantomeno lavare molto spesso pavimenti e tappezzerie e ricambiare spesso l'aria.

Si deve porre anche attenzione all'igiene palpebrale, alla pulizia e al ricambio frequente delle lenti a contatto.

L'*immunoterapia specifica* a base di ciclosporina A per via topica viene riservata alle gravi forme di congiuntivite primaverile o atopica. La ciclosporina agisce sulla componente cellulomediata riducendo la produzione di IL-2 e del suo recettore da parte del linfocita Th, oltre ad avere un effetto stabilizzante sui mastociti e sugli eosinofili. La *terapia farmacologica* è invece mirata a intervenire nelle diverse fasi della reazione allergica, quindi possono essere impiegati farmaci di diverso tipo:

- antistaminici;
- stabilizzanti di membrana, in grado di inibire la degranulazione delle cellule;
- steroidi, che agiscono sulla componente infiammatoria e sulla fase finale della reazione allergica.

Lo scopo primario della terapia farmacologica antiallergica dovrebbe essere quello di impedire la degranulazione dei mastociti e delle cellule infiammatorie coinvolte nella flogosi allergica.

L'impiego degli stabilizzanti di membrana dovrebbe quindi essere costante e prolungato al fine di mantenere un'azione preventiva efficace nei confronti degli stimoli ambientali. L'uso degli antistaminici resta però uno dei cardini della terapia antiallergica in quanto riduce drasticamente e rapidamente la sintomatologia accusata dal paziente una volta che il processo patologico è iniziato. Tutti questi farmaci vengono preferenzialmente impiegati a livello topico ma non dobbiamo dimenticare che, nelle forme particolarmente severe, può essere utile impiegare farmaci antistaminici o steroidei per via sistemica.

Talvolta possono essere somministrati, nel trattamento sintomatico, vasocostrittori o farmaci decongestionanti, anche se deve essere spiegato al paziente che tali sostanze possono avere importanti effetti collaterali e quindi vanno impiegati per un tempo non superiore a 3-5 giorni.

## Corticosteroidi

Gli steroidi sono i farmaci antinfiammatori più potenti ed efficaci; la loro azione antinfiammatoria e immunosoppressiva si esplica localmente per assorbimento attraverso la congiuntiva e la cornea. La capacità di penetrazione in camera anteriore dovrebbe essere sempre ricordata, in quanto responsabile di effetti collaterali gravi come la cataratta e il glaucoma.

Un pretrattamento locale con desametasone non è in grado di prevenire la reazione allergica immediata, pur riducendola, ma previene la reazione tardiva. Gli steroidi in collirio con maggiore efficacia antinfiammatoria sono il betametasona, il desametasone alcol o fosfato e il prednisolone acetato e sodio fosfato all'1%; questi composti hanno anche maggiore penetrabilità intraoculare e quindi maggiori rischi di dar luogo a effetti collaterali. Il fluoro-metolone, pur essendo meno efficace dei primi, ha una scarsa penetrabilità intraoculare e quindi un ridotto rischio di effetti collaterali. Il più recente clobetasone ha un'attività simile al betametasona, ma con minimi effetti collaterali data la scarsa penetrazione in camera anteriore.

Cortisonici per via sistemica o sottocongiuntivale non hanno un'efficacia maggiore dei colliri e non dovrebbero essere impiegati nel trattamento delle congiuntiviti allergiche.

## Antistaminici con meccanismo d'azione multiplo

L'opportunità di avere oggi a disposizione antistaminici con meccanismo di azione multiplo rende inutile la descrizione delle "vecchie" molecole con proprietà semplicemente antistaminiche o con proprietà esclusivamente stabilizzanti la membrana dei mastociti. Il loro uso consente un risparmio di cortisonici anche in fase acuta ed è privo di effetti collaterali.

Il *ketotifene fumarato* possiede molteplici azioni farmacologiche. In primo luogo, la molecola è un antagonista non competitivo e selettivo dei recettori H1 dell'istamina, ma agisce anche come stabilizzatore di membrana a livello dei mastociti.

Inoltre il ketotifene è anche in grado di modulare l'azione degli eosinofili attraverso diversi meccanismi differenti e indipendenti dalla stabilizzazione mastocitaria. In particolare, la molecola ha effetti diretti sull'endotelio inibendo la sintesi e l'espressione delle

molecole di adesione cellulare che giocano un ruolo chiave nel reclutamento degli eosinofili; agisce inoltre inibendo il fattore di attivazione delle piastrine, con conseguente inibizione del reclutamento e dell'attivazione degli eosinofili; è in grado di inibire la chemiotassi e l'attivazione degli eosinofili indotta da IL-5 ed eotassina e di stabilizzare anche direttamente gli eosinofili prevenendone così la degranolazione.

L'introduzione recente di una nuova formulazione **ketotifene 0,05% + TSP** (*Tamarind Seed Polysaccharide*), soluzione oftalmica in flaconcini senza conservanti (**Ketofil monodose**), consente un'ulteriore maggiore tollerabilità, efficacia attraverso il ripristino dell'omeostasi del film lacrimale nella congiuntiva allergica.

L'olopatadina cloridrato 0,1% e l'epinastina cloridrato sono molecole simili al ketotifene e possiedono diversi meccanismi d'azione. In primo luogo sono in grado di inibire il rilascio di istamina e di altri mediatori della flogosi allergica dai mastociti, agendo quindi come stabilizzatori di membrana in modo concentrazione-dipendente. Possiedono inoltre un'azione antistaminica con affinità per i recettori H1.

Nelle congiuntiviti associate ad altra manifestazione allergica può essere utile l'impiego per via sistemica dei nuovi preparati antistaminici dotati di attività antinfiammatoria e di minori effetti collaterali. Terfenadina, astemizolo, axatomide, loratadina e cetirizina per via orale si sono dimostrati efficaci nel ridurre i sintomi oculari in corso di rinocongiuntivite.

## Conclusioni

Un atteggiamento razionale e prudente da parte del medico che

si trova di fronte un soggetto con sintomi e segni di congiuntivite allergica è la scelta di una terapia sicura ed efficace. In particolare va sottolineato che non è corretto l'uso di steroidi topici senza aver consultato l'oftalmologo e senza conoscere le condizioni della cornea del paziente. È molto più sicuro cercare di non cadere in una "malpractice", ma prescrivere quelli che oggi sono i farmaci più sicuri ed efficaci con effetti positivi su segni e sintomi dell'allergia come nell'uso del cortisone. I farmaci con azione multipla non solo sono in grado di intervenire sulla flogosi allergica in atto, essendo antagonisti competitivi dei recettori dell'istamina, ma vanno anche a inibire il rilascio d'istamina agendo da stabilizzanti di membrana.

La terapia corticosteroidica risulterebbe rischiosa nei trattamenti a lungo termine ma, grazie ai farmaci oggi a disposizione, di scarsa utilità anche nella fase più acuta della flogosi allergica.

Se l'efficacia clinica di un farmaco deve essere il criterio che guida il medico nella scelta terapeutica, oggi è sempre più importante saper scegliere i farmaci che garantiscono la migliore *compliance* del paziente a parità di efficacia sulla malattia.

## Bibliografia di riferimento

Allansmith MR. *The eye and immunology*. St. Louis: Mosby 1982.

Allansmith MR, Ross RN. *Ocular allergy and mast cell stabilizers*. *Surv Ophthalmol* 1986;30:229.

Bonini S. *Le congiuntiviti allergiche*. Milano: Ghedini 1990.

Ciprandi G, Buscaglia, Cerqueti PM, Canonica GW. *Drug treatment of allergic conjunctivitis. A review of the evidence*. *Drug* 1992;43:154-76.

Secchi AG, Leonardi A. *Allergopatie oculari di superficie*. Roma: Connect Graph 2000.