

# L'utilizzo della ciclosporina topica nelle malattie oculari del cane (parte prima)

Simonazzi B.<sup>o</sup>, Civettini H.\*

<sup>o</sup>DMV, PhD, Ricercatore. Dipartimento di Scienze Medico Veterinarie, Università degli Studi di Parma, barbara.simonazzi@unipr.it;

\*DMV, Libero professionista, Pavia

## SUMMARY

### Use of topical cyclosporine in ophthalmic diseases of the dog (first part)

Cyclosporine (CsA) is a potent immunosuppressive drug. Since its discovery in 1976 it has been offering a new pharmacy's category that selectively inhibits T-cell's proliferation. In Veterinary Medicine CsA is principally used for the treatment of dermatologic and ocular diseases. The main ocular diseases where CsA is used, are chertoconjunctivitis sicca (KCS), plasmoma, immunomediated superficial keratitis, pigmentary keratitis, episclerokeratitis and corneal grafts. This work offers a depth description regarding the use of CsA in these pathologies.

## KEY WORDS

Dog, eye, cyclosporine, ophthalmic disease, immunosuppression

La ciclosporina (CsA) è un potente farmaco immunosoppressivo la cui scoperta nel 1976, ha aperto una nuova era in ambito medico (è stata isolata per la prima volta dal fungo *Tolypocladium inflat*).

La CsA è oggi comunemente utilizzata per trattare molte patologie autoimmuni sia in medicina umana che in medicina veterinaria. La definizione di malattia autoimmune primaria viene riservata a quelle patologie per cui non è possibile formulare una diagnosi eziologica e la cui causa viene identificata con una disfunzione o squilibrio del sistema immunitario.

Le principali malattie oculari umane per cui si utilizza la CsA sono la cheratoconjuntivite secca, la cheratoconjuntivite Vernal, i trapianti di cornea, le ulcere corneali e le cheratiti stromali da Herpes Virus.

La preparazione oftalmica per uso umano è un'emulsione a base di CsA allo 0,05% (Restasis<sup>®</sup>, Allergan), approvata dalla FDA (Federal Drug Administration) dal 2003 per il trattamento della "sindrome dell'occhio secco"; in Italia il farmaco non è ancora in commercio, per questo motivo si utilizzano preparazioni galeniche diluendo la CsA alle concentrazioni più consoni per la patologia da trattare. La CsA esercita un potente effetto inibitore sulle cellule T senza dare citotossicità, quindi avendo un effetto selettivo sull'immunodepressione cellulare gioca un ruolo fondamentale nelle terapie conservative di molte patologie autoimmuni. In oftalmologia veterinaria non è l'unico farmaco immunomodulatore che si usa, ce ne sono altri che agiscono secondo lo stesso meccanismo d'azione o che sono molto simili, come il tacrolimus. Per questo farmaco non è ancora stato dato il consenso alla commercializzazione in Italia per cui, ad oggi, la ciclosporina riveste in oftalmologia veterinaria un ruolo di fondamentale importanza per tenere sotto controllo alcune delle patologie oculari più rappresentate, soprattutto nel cane. La CsA viene comunemente somministrata per via orale, per via endovenosa o per via

topica.<sup>(6)</sup> La somministrazione topica della CsA è riservata al campo oculistico e, talvolta, al campo dermatologico. A livello oculare la natura lipofila del farmaco permette un buon assorbimento da parte dell'epitelio corneale e congiuntivale, ma non da parte dell'endotelio idrofilico; non penetrando quindi in camera anteriore la CsA non viene utilizzata nel trattamento delle infiammazioni intraoculari. In oftalmologia veterinaria la CsA è somministrata soprattutto attraverso la via topica; Optimmune<sup>®</sup> 0,2% (MSD Animal Health S.r.l., unguento oftalmico 3,5 g) è il prodotto registrato per il cane. Oltre al farmaco messo in commercio, anche in medicina veterinaria è possibile utilizzare preparazioni a base di CsA per poter ottenere concentrazioni e diluizioni del farmaco che si adattino al meglio alle patologie da trattare e al singolo paziente che ne fa uso. L'aumento di concentrazione del farmaco può talvolta provocare reazioni allergiche locali che si risolvono interrompendo la somministrazione del farmaco. Le preparazioni galeniche si ottengono direttamente nei laboratori farmaceutici a partire dalla soluzione orale attualmente in commercio (Sandimmun Neoral<sup>®</sup> soluzione 100 mg/ml, Novartis). L'applicazione topica è utilizzata per moderare la risposta immunitaria delle ghiandole lacrimali, della congiuntiva, della cornea e della sclera. Nel cane è utilizzata soprattutto per il trattamento della cheratoconjuntivite secca immunomediata (KCS), del plasmoma, della cheratite cronica superficiale immunomediata del Pastore Tedesco (CSK) cosiddetto "pannus" e delle cheratiti pigmentose. Viene inoltre impiegata nella terapia delle episcleriti ed episclerocheratiti autoimmuni, nella terapia post-operatoria del trapianto di cornea ed in tutte le altre patologie oculari la cui eziologia si basa su un meccanismo di tipo autoimmune.<sup>(6, 10)</sup>

La terapia con CsA richiede generalmente una somministrazione regolare per tutta la vita dell'animale e, nella maggior parte dei casi più applicazioni nel corso della giornata. E'

quindi molto importante che il proprietario comprenda che non esiste una cura risolutiva alla malattia, che questo farmaco può portare enormi miglioramenti alla vita dell'animale, ma solo se applicato correttamente e spesso senza interruzioni. Questo comporta un impegno temporale importante unitamente a quello economico, visto l'elevato costo del farmaco. <sup>(6)</sup>

## CHERATOCONGIUNTIVITE SECCA IMMUNOMEDIATA (KCS)

La KCS è una delle patologie oculari più frequentemente diagnosticate nella specie canina; la prevalenza varia dall'1.5% al 3.5% <sup>(13)</sup> ed è più alta nei cani anziani <sup>(14)</sup>. La KCS deriva da disfunzioni della ghiandola lacrimale principale e della ghiandola lacrimale annessa alla terza palpebra <sup>(11)</sup>. La causa più comune di KCS nei cani adulti è un processo autoimmune localizzato a carico delle ghiandole lacrimali <sup>(8)</sup>. Le ghiandole lacrimali colpite mostrano una diminuzione della popolazione linfoplasmocitaria, aumento del tessuto connettivo fibroso e diminuzione della capacità secretoria. <sup>(12)</sup>

### EZIOPATOGENESI

I primi lavori riguardanti l'eziopatogenesi della KCS risalgono al 1980. L'eziopatogenesi della malattia non risulta del tutto chiara, le cause di questa patologia oculare sono molteplici, quella più comune è un meccanismo su base autoimmune in cui si evidenzia la presenza di autoanticorpi contro antigeni lacrimali. <sup>(13)</sup> I lavori bibliografici riguardanti la KCS su base autoimmune mostrano una maggior incidenza della patologia in alcune razze canine tra cui Cavalier King Charles Spaniel, Bulldog Inglese, Lhasa Apso, Shih-Tzu, West Highland White Terrier, Carlino, Bloodhound, Cocker Spaniel Americano, Pechinese, Boston terrier, Schnauzer Nano, Samoiedo. <sup>(13)</sup> Altre cause di KCS sono quelle congenite (aplasia o ipoplasia delle ghiandole lacrimali), infettive (cimurro), farmacologiche/tossiche (es. farmaci parasimpaticolitici, anestetici topici, sedativi ed anestetici somministrati per via sistemica, sulfamidici), neurologiche, chirurgiche, da radiazioni. Patologie sistemiche come ipotiroidismo, diabete mellito, iperadrenocorticismo, atonia, sono implicate nella patogenesi di KCS. <sup>(10)</sup>

### SEGNI CLINICI

Il primo segno clinico che si osserva in corso di KCS è lo scolo oculare che più passa il tempo più diventa mucopurulento, a causa delle sovrainfezioni batteriche che si instaurano successivamente come conseguenza della diminuzione della



Fig.1.: Shih-Tzu con KCS su base autoimmune, occhio destro

porzione acquosa del film lacrimale. Le infiammazioni corneali croniche possono sfociare in ulcerazioni, pigmentazioni e/o neovascolarizzazioni (Fig.1), fino ad arrivare a perdita della visione. Gli animali affetti da questa patologia mostrano opacità oculare, iperemia ed ipertrofia congiuntivale, epitelio corneale ispessito e scolo oculare mucopurulento. <sup>(5)</sup> Per la diagnosi di KCS oltre all'anamnesi dei soggetti e all'esame clinico, esistono alcuni tests in grado di confermare la presenza della malattia. <sup>(10, 21)</sup> Il più utilizzato fra tutti è lo Schirmer Tear Test (STT), ma ve ne sono altri quali colorazione con rosa Bengala, test della fluoresceina per evidenziare la presenza di ulcere corneali derivanti da minor produzione del film lacrimale, test lacrimale con filamento impregnato di rosso fenolo. Lo STT è importante poichè dà una valutazione quantitativa della secrezione della componente acquosa del film lacrimale. Esso viene effettuato mediante una strisciolina di carta bibula graduata (lunga 55 mm e larga 5 mm), tale strisciolina viene applicata nel fornice congiuntivale inferiore e lasciata in situ per un minuto, lasciando così il tempo alla porzione acquosa delle lacrime di venire assorbita. Al termine dell'applicazione, la si estrae e si legge il risultato. Il test può essere effettuato con o senza l'uso di anestetico locale. Il STT I (senza anestetico) misura la secrezione lacrimale basale insieme a quella riflessa, mentre il STT II (con anestetico) valuta solo la secrezione basale.

La valutazione di STT I viene interpretata nel seguente modo:

- $\geq 15$  mm/min = produzione normale;
- 11-14 mm/min = sospetto di KCS o KCS subclinica o in forma iniziale,
- 6-10 mm/min = KCS di entità moderata;
- $\leq 5$  mm/min = KCS grave.

### TERAPIA

Fino a quando non è stato approvato l'uso topico della CsA, il trattamento della KCS era limitato a terapie palliative quali uso di prodotti topici a base di lacrime artificiali, che migliorano temporaneamente i sintomi, ma non intervengono sulla causa della patologia. La scoperta della CsA ha portato ad una grande svolta per la terapia della KCS. La CsA possiede un fondamentale ruolo di calcineurina-inibitore e di blocco della cascata di citochine che portano al successivo innesco dei processi infiammatori responsabili della patologia che ha come causa principale un meccanismo autoimmune. Gli studi effettuati sulla CsA associati alla KCS sono molteplici e dimostrano l'enorme efficacia che questa ha nei confronti della produzione di lacrime. <sup>(21)</sup> In corso di KCS, per quanto concerne la somministrazione, solitamente la posologia di CsA è di due volte giorno, fino ad arrivare a tre volte al giorno nei casi più gravi. L'effetto positivo della CsA sulla produzione lacrimale è dimostrato da numerosi studi scientifici, di seguito alcuni esempi:

- In uno studio di Kaswan sono stati presi in considerazione 36 casi di cani con KCS trattati con CsA ad uso topico. L'effetto è stato il seguente: la CsA ha aumentato la produzione lacrimale di almeno 5 mm/min in tutti i casi di KCS spontanea in cui il test di Schirmer aveva evidenziato risultati di 2 mm/min e un aumento del 59% in cani con risultati del test di Schirmer pari a 0-2 mm/min; la CsA ha ridotto notevolmente le neovascolarizzazioni corneali croniche, inoltre è diminuita la secrezione oculare mucopurulenta, è stata evidenziata una minor presenza delle ulcere corneali secondarie a KCS e si sono potuti ridurre gli altri trattamenti topici per la patologia oculare in questione. <sup>(14)</sup>
- In uno studio di Salisbury MA et al del 1990, si è visto che la CsA ad uso topico aumenta la produzione di lacrime del 75-82% in cani con KCS su base autoimmune. <sup>(20)</sup>
- In uno studio di Morgan RV del 1991 sono stati presi in



Fig.2.: Plasmoma in un Pastore Tedesco



Fig.3.: Plasmoma, particolare occhio sinistro

considerazione 60 cani con KCS e sono stati trattati con CsA al 2% per via topica due volte al giorno. La produzione lacrimale è migliorata del 75-100% e la pigmentazione corneale è diminuita in 45 su 67 occhi in cui era presente. <sup>(15)</sup>

- In uno studio di Olivero del 1991 è stata riscontrata una percentuale di cani non responsiva al trattamento con CsA pari solamente al 2%. <sup>(16)</sup>
- In uno studio di Bounous del 1995 è stato dimostrato che la CsA aumenta la produzione delle cellule mucipare e di conseguenza la produzione lacrimale inibendo la proliferazione di linfociti T-helper e l'infiltrazione degli acini ghiandolari. <sup>(4)</sup>
- In uno studio di Fullard del 1995 si è visto l'effetto lacrimomimetico della CsA sulle proteine delle lacrime ed inoltre è stato rilevato che dopo il trattamento topico con il farmaco in questione i profili proteici lacrimogenici riportavano un valore di normalità del test di Schirmer. <sup>(7)</sup>

Altri farmaci topici utilizzati in corso di KCS su base autoimmune sono:

- FARMACI LACRIMOMIMETICI

Lo scopo di questi farmaci è quello di mimare il film lacrimale e diminuire il grado di secchezza oculare

- ANTIBIOTICI

Si utilizzano in corso di sovrainfezioni batteriche

Fig. 4. **CORTICOSTEROIDI** base autoimmune, occhio destro

Sono consigliati soprattutto in pazienti dove la produzione lacrimale è molto bassa, per dare un effetto immunosoppressivo più potente dato dall'uso concomitante con CsA; è bene valutare che non siano presenti ulcere corneali ed in questo caso i corticosteroidi non vanno mai applicati.

- FARMACI "INNOVATIVI"

Tra i farmaci utilizzati per il trattamento della KCS, uno dei più innovativi è senza dubbio il tacrolimus, farmaco immunosoppressore con profilo farmacologico simile a quello della CsA, al contrario, però, è circa cento volte più potente della CsA (10); sia la CsA che il tacrolimus hanno effetto calcineurina-inibitore: inibiscono in maniera reversibile la proliferazione delle cellule T e prevengono il rilascio di citochine proinfiammatorie.

In un recente studio di Gilger et al. è stata valutata l'efficacia di SCY-641, un derivato semi-sintetico della ciclosporina. SCY-641 è molto idrofilo ed è, come la CsA stessa, un calcineurina-inibitore. La sua solubilità in acqua permette una miglior penetrazione nei tessuti oculari, infatti è stato visto che la somministrazione topica in soluzione di 0,03% di SCY-641 negli occhi del coniglio è risultata ben tollerata e ha raggiunto una buona concentrazione nella cornea e

nella congiuntiva. Gli studi su questa molecola sono ancora in corso e si prefiggono lo scopo di utilizzare SCY-641 nella terapia della KCS sia nel cane, che nell'uomo. <sup>(9)</sup>

## PLASMOMA

Il plasmoma, o congiuntivite plasmacellulare della nittitante, è una patologia bilaterale dall'eziologia non completamente chiara, anche se la causa più probabile è quella su base autoimmune associata all'azione dei raggi UV, così come per la cheratite cronica superficiale del Pastore Tedesco (Fig.2). <sup>(22)</sup> Il plasmoma si presenta come un'infiammazione cronica della terza palpebra, caratterizzata dall'infiltrazione di plasmacellule e linfociti, spesso sotto forma di follicoli linfoidi. La patologia inizia con la comparsa, sulla superficie anteriore della terza palpebra, in prossimità del suo margine libero, di eritema e di follicoli pallidi e rilevati, che aumentano di dimensioni sino ad apparire come zone rilevate e non pigmentate che conferiscono al margine della terza palpebra un aspetto dentellato. Clinicamente è caratterizzata da iperemia ed ispessimento della congiuntiva della nittitante con lesioni a capocchia di spillo associate ad aree di depigmentazione o follicoli esposti sulla superficie della nittitante con i bordi depigmentati (Fig.3). Sono descritti occasionalmente segni clinici quali secreto mucoso o muco-purulento associato ad iperemia della congiuntiva bulbare e congiuntivite follicolare sulla superficie del bulbo della membrana nittitante. La patologia spesso insorge in associazione a CSK. La terapia che solitamente si utilizza in corso di plasmoma è a base di corticosteroidi ad uso topico o per via sottocongiuntivale che possono essere associati alla somministrazione topica di CsA <sup>(3)</sup>. La CsA sembra poter dare migliori risultati sulla base del suo meccanismo d'azione selettivo sulla risposta immunitaria, in particolare sull'inibizione delle cellule T, bloccando la formazione delle stesse e la successiva risposta infiammatoria. Dall'altro lato, i corticosteroidi, esercitano un maggior effetto sui monociti e sui macrofagi e sulla risposta immunitaria primaria. La terapia d'elezione è data dall'utilizzo topico di CsA 2% e desametasone 0.1% associati due/tre volte al giorno. I corticosteroidi si sono dimostrati più efficaci e si è osservata una rapida remissione dei segni clinici nella fase acuta della patologia, mentre per una terapia di mantenimento a lungo termine è meglio l'utilizzo della ciclosporina che evita i possibili effetti collaterali dati dall'uso prolungato dei corticosteroidi. <sup>(2,3)</sup>

**Bibliografia:** si rimanda alla seconda parte dell'articolo