

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

Simonazzi B.°, Civettini H.*

°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 (second 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 cheratoconjunctivitis sicca (KCS), immunomediated superficial keratitis, plasmoma, 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

CHERATITE CRONICA SUPERFICIALE DEL PASTORE TEDESCO (CSK)

La CSK è una patologia infiammatoria progressiva e cronica della cornea. Le alterazioni sono caratterizzate da infiltrazione cellulare, estesa vascolarizzazione e sostituzione del tessuto normale con quello di granulazione, che in genere si presenta anche intensamente pigmentato. Lo sviluppo della lesione è caratterizzato istologicamente da un'infiltrazione linfocitaria dello stroma corneale. E' sempre bilaterale, ma la progressione della patologia non è equivalente nei due occhi. Per descriverla, nel corso degli anni, è stato utilizzato anche il nome di panno degenerativo, cheratite pigmentosa, cheratite del Pastore Tedesco e cheratite cronica immunomediata. Nonostante, infatti, l'eziologia della patologia non sia ancora completamente compresa, sembra confermata l'esistenza di una reazione immunomediata quale causa della malattia, nonché il ruolo dei raggi ultravioletti come fattore scatenante. La malattia si riscontra principalmente, ma non esclusivamente nel Pastore Tedesco e nelle razze correlate⁽¹⁰⁾. E' stata inoltre stabilita un'associazione tra la cheratite superficiale cronica ed altre patologie immunomEDIATE. Quella più frequentemente osservata è con il plasmoma o congiuntivite linfoplasmocitaria della terza palpebra definito a volte anche "pannus atipicus"⁽¹¹⁾.

EZIOPATOGENESI

Non esiste una causa certa di CSK, tuttavia l'ipotesi più accreditata è quella di essere una patologia su base autoimmune, ciò è dimostrato dai segni clinici della malattia, dai reperti citologici ed istologici e dalla risposta ai trattamenti immunosoppressivi⁽¹⁹⁾. L'infiammazione corneale

presente in corso di CSK evolve con l'infiltrazione dello stroma corneale da parte dei linfociti CD4, seguiti dalla presenza di IFN-gamma e, anche se in numero inferiore, si rileva la presenza di linfociti CD8. Si è osservato anche un aumento dell'espressione di MHC II nella cornea dei cani affetti da CSK che potrebbe essere la causa della continua infiammazione⁽²⁴⁾.

Un ruolo chiave nella patogenesi della malattia, oltre che dall'aumento della popolazione infiammatoria cellulare, è dato da fattori esogeni: in questo caso il fattore predisponente è rappresentato dai raggi UV. Si è visto che cani che vivono in zone ad alta altitudine o che comunque sono sottoposti molto spesso all'azione dei raggi UV, manifestano con prevalenza maggiore predisposizione alla CSK. Non è facile spiegare la relazione tra CSK e alta altitudine e quindi raggi UV, è però dimostrato che i raggi ultravioletti emettono luce a diversi livelli di UVA e UVB che hanno effetti diversi sulla modulazione delle molecole immunoregolatrici come IL-6, TNF-alfa e IFN-gamma⁽¹⁰⁾. Si è visto che vi sono anche interazioni con le diverse lunghezze d'onda della luce e l'esposizione dei tessuti ad esse. L'età di insorgenza della patologia è importante per la prognosi: si è visto che quando sono colpiti cani giovani (1/2 anni d'età) la progressione della malattia è più grave, così come le lesioni che la accompagnano, mentre in cani adulti di 4 o 5 anni d'età riportano lesioni progressive meno gravi.

La patologia colpisce principalmente il Pastore Tedesco e i suoi incroci (82% in uno studio di Slatter DH et al.,1977), ma può colpire anche altre razze canine quali Akita, Australian Shepherd, Border Collie, Bull Mastiff, Collie, Bassotto, Dalmata, Golden Retriever, Greyhound, Labrador Retriever, Barboncino, Siberian Husky, Vizla, Weimaraner ed incroci^(22, 23).

SEGNI CLINICI

La CSK si presenta tipicamente come una lesione vascolarizzata di colore rosa localizzata nello stroma anteriore della cornea, vicino al limbo nel quadrante laterale del globo. In uno dei primi studi di Slatter del 1977 si è visto che le lesioni si trovano prevalentemente nel quadrante temporale della cornea (96,80%), nel quadrante nasale si hanno pigmentazioni nel 55,40% dei casi, nel quadrante inferiore (44,25%), mentre in quello superiore 20,40%⁽²²⁾. Inizialmente la lesione potrebbe sembrare unilaterale, ma nella maggior parte dei casi (93%) è bilaterale, con lesioni asimmetriche. Qualche volta è possibile osservare un'area di colore bianco che infila la cornea vicino al bordo della lesione che ad un esame più approfondito si è visto essere composta da linfociti CD-4⁽²⁴⁾. Quando la lesione cronicizza si nota l'infiltrazione della cornea e della congiuntiva adiacente. Se non trattata la lesione progredisce e può arrivare a coprire tutta la cornea risultando in una vera e propria cecità. La depigmentazione della terza palpebra (plasmoma), si riscontra spesso in corso di CSK (Fig.1)⁽²²⁾. La CSK non presenta in genere lesioni ulcerative ed i cani interessati non mostrano dolore. I proprietari si accorgono spesso della presenza di zone di colore rosa sulla superficie corneale che non sono altro che tessuto di granulazione ed aree di neovascolarizzazione che infiltrano la cornea. La gravità delle lesioni dipende anche dall'area geografica in cui vive il cane: animali che hanno un'esposizione prolungata ai raggi solari mostrano lesioni molto gravi che progrediscono molto velocemente e rispondono meno rapidamente alle terapie. La diagnosi di CSK si basa sui segni clinici e sulla predisposizione di razza. All'esame citologico si rinvengono numerose plasmacellule, linfociti e mastociti. Istologicamente si osserva un'iperplasia dell'epitelio corneale e un assottigliamento dell'epitelio della membrana basale. Nel primo stadio della patologia, la lesione si manifesta con un aumento di linfociti e plasmacellule, mentre quando la malattia è allo stadio cronico sono presenti anche melanociti ed istiociti. Si rileva anche un aumento del diametro delle fibre collagene nei cani colpiti da CSK, associata ad una diminuzione di solfato glicosaminoglicani, che potrebbero essere il risultato dell'attivazione linfocitaria nella matrice extracellulare (24). L'aspetto della lesione è molto importante per la formulazione della diagnosi, si è notato che, soprattutto nelle razze predisposte e nelle aree geografiche dove i raggi solari sono più intensi, il raschiato citologico conferma la presenza di linfoplasmacellule.



Fig.1. : CSK associata a Plasmoma, si nota l'opacità corneale situata nel quadrante ventro-laterale (occhio sinistro)

TERAPIA

Come per tutte le patologie su base autoimmune, non esiste una cura definitiva per la CSK, ma esistono terapie mediche in grado di tenere sotto controllo il progredire delle lesioni corneali e di diminuirne l'estensione. La terapia in corso di CSK è basata sull'utilizzo di farmaci immunomodulanti. La maggior parte degli autori consiglia l'utilizzo topico di prednisolone acetato 1% quattro volte al giorno (in alternativa desametasone 0,1% tre volte al giorno) o CsA 0,2% due volte al giorno; questo tipo di trattamento è necessario per 3-4 settimane, il paziente viene poi rivalutato per mettere a punto una terapia di mantenimento spesso con la sola applicazione topica di CsA^(17, 23).

In uno studio di Williams et al sono stati messi a confronto desametasone topico somministrato tre volte al giorno e CsA somministrata due volte al giorno e si è visto che le due molecole sortiscono lo stesso effetto⁽²³⁾. In uno studio sperimentale effettuato da Nell et al. è stato valutato l'uso di pimecrolimus 1% due volte al giorno ed il risultato è stato incoraggiante⁽¹⁶⁾. In caso di pazienti poco collaborativi o casi refrattari alla terapia, è possibile la somministrazione di corticosteroidi per via sottocongiuntivale a rilascio graduale, in particolare desametasone, triamcinolone e betametasone⁽¹⁰⁾. Il trattamento farmacologico in corso di CSK deve essere effettuato per tutta la vita dell'animale e la posologia varia da soggetto a soggetto, bisogna trovare la minima dose efficace in grado di mantenere stabili le condizioni del soggetto trattato.

Altri trattamenti descritti sono l'utilizzo della cheratectomia superficiale, l'irradiazione con stronzio-90, (la criochirurgia⁽²²⁾). Viene inoltre consigliato anche l'utilizzo di occhiali protettivi nei confronti dei raggi UV⁽¹⁰⁾.

La CSK non è una patologia grave, ma se non trattata può portare a cecità. Il termine "pannus" deriva proprio dalla formazione di un "velo" sulla cornea del cane, che impedisce la visione all'animale.

CHERATITI PIGMENTOSE

In razze canine brachicefale è comune il riscontro di aree di pigmentazione corneale, soprattutto a livello della cornea mediale, in prossimità del canto mediale (Fig.2). La neovascolarizzazione è sempre presente, anche se di solito è rappresentata da vasi sottili e scarsi in numero. Tali lesioni sono spesso dovute a trichiasi caruncolare associata o meno ad abbondanti pliche cutanee nasali. La pigmentazione è



Fig.2. : pigmentazione corneale in una Cheratite pigmentosa (occhio destro)

progressiva nella maggior parte dei pazienti, soprattutto con l'età, quando deficit quantitativi lacrimali sono spesso associati. Il miglior trattamento è di prevenzione chirurgica tramite cantoplastica mediale effettuata attorno ai 6-12 mesi di vita del paziente. Una volta rimosso lo stimolo di irritazione cronica, l'uso della CsA (o tacrolimus) può contribuire con il tempo alla diminuzione della pigmentazione corneale ⁽¹⁰⁾.

EPISCLERITI AUTOIMMUNI

Le episcleriti sono processi nodulari o infiammatori che colpiscono episclera e sclera, spesso in zona prossima al limbo. Le episcleriti possono essere classificate in necrotizzanti e in varianti nodulari. Nella forma necrotizzante, è presente infiammazione, necrosi e assottigliamento o, addirittura, perdita della sclera o del tessuto sottostante. Nella forma nodulare, si osserva un ispessimento granulomatoso della sclera e/o dell'episclera. Quest'ultima forma rientra nel complesso delle *episclerocheratocongiuntiviti nodulari granulomatose* (NGE), sono patologie autoimmuni non facili da trattare, resistenti ai farmaci convenzionali e che richiedono una terapia continua, l'eziologia della malattia è sconosciuta. Solitamente le NGE appaiono come una singola massa o più masse rosse a livello del limbus. Occasionalmente si osservano diffusi ispessimenti episclerali. Il limbo dorsolaterale è il più colpito, ma possono essere colpite anche altre regioni tra cui la terza palpebra. E' associata congiuntivite e, spesso, anche la cornea risulta inclusa nel processo infiammatorio fino ad arrivare anche all'interessamento dello stroma corneale. Le classiche lesioni che si evidenziano sono opacità corneali (presumibilmente date da deposito di colesterolo e trigliceridi) ed edema corneale. La sindrome insorge prevalentemente nei Collie, ma può colpire anche altre razze canine. Le lesioni sono bilaterali, ma non progrediscono in maniera simmetrica. La diagnosi viene confermata da campioni istologici, le diagnosi differenziali sono date da forme neoplastiche come carcinoma squamocellulare e melanoma amelanocitico del limbo. Le lesioni evidenziano masse di istiociti e fibrociti. Data la natura della patologia immunomediata, ne deriva un trattamento a lungo termine a base di immunomodulatori. Senza trattamento è una patologia oculare che procede lentamente. Come per le altre

patologie su base autoimmune, i farmaci più utilizzati sono corticosteroidi e ciclosporina (1% o 2%), somministrati per via topica. Esistono altri farmaci come azatioprina e tetracicline, per il trattamento delle NGE, somministrati per via sistemica, ma il miglior trattamento risulta essere la combinazione tra corticosteroidi e CsA. Per quanto riguarda la terapia bisogna cercare di ottenere la massima efficacia usando la minima dose possibile del farmaco. La terapia non va sospesa e gli animali dovrebbero essere mantenuti con dosaggi individuali più bassi possibili, ma per il resto della loro vita. In alcuni casi, dopo 6 mesi di assenza dei segni clinici, si può accennare a lenta e progressiva diminuzione ogni 2-4 settimane fino a sospensione, ma a qualunque accenno di recidiva la dose va aumentata e mantenuta vita natural durante ⁽¹⁰⁾.

TRAPIANTO DI CORNEA

Il primo modello di trapianto di cornea sia per l'uomo che per gli animali, è stato quello effettuato su conigli da esperimento alla fine del 1800. In vari studi sono state effettuate prove per vedere quale fosse il miglior modo per evitare il rigetto da trapianto. Nell'uomo i farmaci utilizzati a tale scopo sono molteplici, ma, come già descritto in precedenza, la scoperta della CsA ha migliorato notevolmente la percentuale dei trapianti "ben riusciti", senza avere poi un rigetto. Sono ben noti gli effetti tossici dati dal farmaco in questione somministrato per via sistemica, per questo motivo, sono stati fatti numerosi studi per poter utilizzare la CsA topicamente per questo tipo di trapianto e si è visto che nel post-operatorio del trapianto di cornea la CsA topica ha permesso la riuscita dell'operazione nella maggior parte dei casi. La terapia si deve prolungare per molte settimane dopo l'intervento (circa 12 settimane). Durante l'uso sistemico della CsA in gruppi di conigli in cui si è effettuato un raffronto con la terapia topica, si è notata una perdita di peso dei soggetti, e la morte di molti di essi. Il trapianto di cornea, oltre che sull'uomo viene effettuato quindi da molti anni anche negli animali da affezione. Il trapianto può essere eseguito con cornea eterologa oppure omologa. Nel post-operatorio, anche in questo caso, tra i farmaci utilizzati, rientra la CsA ad uso topico in formulazione allo 0,2%.

BIBLIOGRAFIA

1. Andrew S.E.: Immune-mediated canine and feline keratitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2008, 38, 269-290.
2. Barnett K.C.: Canine nictitans plasmacytic conjunctivitis: the disease. Cyclosporine. *Veterinary Applications in Ophthalmic Disease. Proceedings of a meeting held in conjunction with the meeting of the ESVO-ECVO, Schering-Plough Animal Health*, September 14, 1994, 75-77.
3. Bigelbach A. : Topical use of cyclosporine in the treatment of corticosteroid resistant cases of chronic superficial keratitis and plasma cell infiltration of the nictitant membrane. *Kleintierpraxis*, 1993, 38, 271-280.
4. Bounous D.I., Carmichael K.P., Kaswan R.L. et al. : Effects of ophthalmic cyclosporine on lacrimal gland pathology and function in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 1995, 5, 5-12.
5. Carter R., Colitz C.M.H.: The causes, diagnosis, and treatment of canine keratoconjunctivitis sicca. *Veterinary Medicine*, 2002, 97, 683-694.
6. Donnerfeld E., Pflugfelder S.C.: Topical Ophthalmic Cyclosporine: Pharmacology and Clinical Uses. *Survey of Ophthalmology*, 2009, 54, 321-338.
7. Fullard R.J., Kaswan R.L., Bounous D.I. et al.: Tear protein profiles vs. clinical characteristics of untreated and cyclosporine-treated canine KCS. *Journal of the American Optometric Association*, 1995, 66, 397-404.
8. Gilger B.C., Andrews J.A., Wilkie D.A. et al.: Cellular immunity in dogs with keratoconjunctivitis sicca before and after treatment with 2% cyclosporine. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1995, 9, 81-86.
9. Gilger B.C., Wilkie D.A., Salmon J.H. et al.: A topical aqueous inhibitor for the treatment of natural occurring keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 2013, 16, 192-197.
10. Guandalini A., Peruccio C., Pizzirani S.: *Oftalmologia*. Poletto Editore, Milano, 1 ed. 2006.
11. Izci C., Celik I., Alkan F. et al.: Histologic characteristics and local cellular immunity of the gland of the third eyelid after topical ophthalmic administration of 2% cyclosporine for treatment of dogs with keratoconjunctivitis sicca. *American Journal of Veterinary Research*, 2002, 63, 688-694.
12. Kaswan R.L., Martin C.L., Chapman W.L.Jr. : Keratoconjunctivitis sicca: histopathologic study of nictitating membrane and lacrimal glands from 28 dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 1984, 45, 112-118.
13. Kaswan R.L., Martin C.L., Dawe D.L.: Keratoconjunctivitis sicca: immunological evaluation of 62 canine cases. *American Journal of Veterinary Research*, 1985, 46, 376-383.
14. Kaswan R.L., Salisbury M.A.: A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. Treatment with ophthalmic cyclosporine. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 1990, 20, 583-613.
15. Morgan R.V., Abrams K.L.: Topical administration of cyclosporine for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 1991, 199, 1043-1046.
16. Nell B., Walde I., Billich A. et al.: The effect of topical pimecrolimus on keratoconjunctivitis sicca and chronic superficial keratitis in dogs: results from an exploratory study. *Veterinary Ophthalmology*, 2005, 8, 39-46.
17. Neumann W., Schulte-Neumann A.: Chronic superficial keratitis: Results of a European controlled study of cyclosporine ophthalmic ointment. *Cyclosporine. Veterinary Applications in Ophthalmic Disease. Proceedings of a meeting held in conjunction with the meeting of the ESVO-ECVO, Schering-Plough Animal Health*, September 14, 1994, 70-74.
18. Olivero D.K., Davidson M.G., English R.V. et al.: Clinical evaluation of 1% cyclosporine for topical treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1991, 199, 1039-1042.
19. Peiffer R.L., Gellat K.N., Gwim R.M.: Chronic superficial keratitis (pannus) in related Grey-hounds. *Journal of Veterinary Medicine Small Animal Clinic*, 1977, 72, 35-37.
20. Salisbury M.A., Kaswan R.L., Ward D.A. et al.: Topical application of cyclosporine in the management of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1990, 26, 269-279.
21. Sansom J., Barnett K.C.: Keratoconjunctivitis sicca in the dog: a review of two hundred cases. *Journal of Small Animal Practice*, 1985, 26, 121-131.
22. Slatter D.H., Lavach J.D., Severin G.A. et al.: Überreite's syndrome (chronic superficial keratitis) in dogs of the Rocky Mountain area-a study of 463 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 1977, 18, 752-772.
23. Williams D.L., Hoey A.J., Smitherman P.: Comparison of topical cyclosporine and dexamethasone for the treatment of chronic superficial keratitis in dogs. *Veterinary Medicine*, 1995, 137, 635-639.
24. Williams D.L.: Histological and immunohistochemical evaluation of canine chronic superficial keratitis. *Research in Veterinary Science*, 1999, 67, 191-195.