

# Alergia ocular: un reto diagnóstico

MAURICIO FERNANDO ESCOBAR VALENCIA<sup>1</sup>, RICARDO CARDONA VILLA<sup>2</sup>

## RESUMEN

**E**l ojo es uno de los órganos más sensibles y está permanentemente expuesto a diversos agentes ambientales. Dado que la conjuntiva es un tejido inmunológicamente activo, no es sorprendente que sea un sitio común de respuestas alérgicas. Las alergias oculares son un grupo de enfermedades que afectan la superficie conjuntival y están asociadas usualmente a reacciones de hipersensibilidad tipo 1. Pueden ser divididas en varias categorías: conjuntivitis alérgica estacional, conjuntivitis alérgica perenne, queratoconjuntivitis vernal y queratoconjuntivitis atópica.

La inflamación de la superficie ocular produce prurito, lagrimeo, edema conjuntival y fotofobia. Como en otras enfermedades alérgicas, se puede desarrollar una condición crónica, acompañada de remodelación de los tejidos oculares. Las estrategias para el tratamiento de la alergia ocular han aumentado exponencialmente y los clínicos disponen de un inventario cada vez mayor de agentes dirigidos a la protección del ojo contra la inflamación. En este trabajo presentamos una revisión sobre las principales formas de alergia ocular, haciendo énfasis en el cuadro clínico, el diagnóstico y las nuevas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

.....  
<sup>1</sup> Residente de segundo año del postgrado en Alergología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

<sup>2</sup> Alergólogo e Inmunólogo. Coordinador y docente del postgrado en Alergología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: junio 06 de 2007

Aceptado: julio 10 de 2007

## PALABRAS CLAVE

ALERGIA OCULAR  
CONJUNTIVITIS ALÉRGICA ESTACIONAL  
CONJUNTIVITIS ALÉRGICA PERENNE  
QUERATOCONJUNTIVITIS ATÓPICA  
QUERATOCONJUNTIVITIS VERNAL

## SUMMARY

### OCULAR ALLERGY: A DIAGNOSTIC CHALLENGE

The eye, one of the most sensitive organs, is permanently exposed to different environmental agents. Since the conjunctiva is an immunologically active tissue, it is not surprising for it to be a common site for allergic responses. Ocular allergies constitute a group of diseases affecting the conjunctival surface; they are usually associated with type 1 hypersensitivity reactions. This disorder can be divided into several categories: seasonal allergic conjunctivitis, perennial allergic conjunctivitis, vernal keratoconjunctivitis and atopic keratoconjunctivitis.

Ocular surface inflammation results in itching, tearing, conjunctival edema, and photophobia. As is the case with other allergic diseases, a chronic situation can also develop, accompanied by remodeling of the ocular surface tissues. Ocular allergy management strategies are increasing exponentially, and a growing list of agents aimed at protecting the eye from inflammation is available to clinicians. We present a review on the main forms of ocular allergy, with emphasis on the clinical picture, the diagnosis, and the new therapeutic options presently available.

## KEY WORDS

ATOPIC KERATOCONJUNCTIVITIS  
OCULAR ALLERGY  
PERENNIAL ALLERGIC CONJUNCTIVITIS  
SEASONAL ALLERGIC CONJUNCTIVITIS  
VERNAL KERATOCONJUNCTIVITIS

## INTRODUCCIÓN

Existen varias formas de alergia ocular (AO) que se presentan con enrojecimiento del ojo. Es una enfermedad que afecta toda la superficie ocular, incluyendo la conjuntiva, párpados, córnea, glándulas lagrimales y película lagrimal.<sup>1</sup> El ojo no es el único órgano blanco de la respuesta de hipersensibilidad inmediata. Estos pacientes tienen generalmente otras manifestaciones atópicas, como rinitis, asma, urticaria o dermatitis atópica (DA). Sin embargo, los signos y síntomas oculares pueden ser la manifestación inicial y más llamativa de una respuesta alérgica completa.<sup>2</sup>

No se dispone de datos epidemiológicos sobre la prevalencia de las enfermedades alérgicas en Colombia, pero en la población de Estados Unidos oscila entre 30-50%. La combinación de rinoconjunctivitis es extremadamente común (tiene el doble de la prevalencia de la rinitis alérgica sola), pero se desconoce si la rinitis es más común que la conjuntivitis o viceversa. Más del 75% de los pacientes con rinitis alérgica tienen también conjuntivitis alérgica, mientras que el asma se encuentra entre el 10 y 20%.<sup>3</sup>

Probablemente el ojo sea el sitio más común para el desarrollo de enfermedades inflamatorias alérgicas, debido a que no tiene una barrera mecánica que prevenga el impacto de los alérgenos en su superficie. La conjuntivitis y la rinitis alérgicas

estacionales se han asociado con cefalea, fatiga, disminución en la capacidad de concentración y aprendizaje, pérdida de sueño y aumento del riesgo ocupacional de accidentes o lesiones secundario al efecto sedante de los antihistamínicos orales.<sup>4, 5</sup>

## CLASIFICACIÓN

Las principales formas de alergia ocular son:<sup>6</sup>

- Conjuntivitis alérgica estacional (CAE)
- Conjuntivitis alérgica perenne (CAP)
- Queratoconjuntivitis vernal (QCV)
- Queratoconjuntivitis atópica (QCA)

### Conjuntivitis alérgicas estacional y perenne

Aunque se desconoce su prevalencia en Colombia, en Estados Unidos constituyen el 98% de los casos de AO. Además, se sabe que su incidencia ha aumentado en los últimos años en los países desarrollados.

La conjuntiva constituye la extremidad superior del aparato respiratorio, y mantiene un sistema de drenaje hacia el interior de la nariz a través del conducto nasolagrimal. La superficie ocular tiene un área aproximada de 200 milímetros cuadrados, lo que hace casi imposible evitar la exposición a los alérgenos ambientales.<sup>7</sup>

La respuesta alérgica se debe a la exposición ocular a un alérgeno. La CAE es desencadenada por granos de pólenes como ambrosía, grama y malezas; mientras que los ácaros caseros, hongos y epitelios de animales son responsables de la CAP.<sup>8,9</sup> La respuesta de fase temprana se inicia con el ingreso del alérgeno y su unión con la inmunoglobulina E (IgE) ubicada sobre la membrana de los mastocitos mucosos conjuntivales, denominados mastocitos TC por poseer gránulos de triptasa y quimasa. Lo

anterior favorece los puentes cruzados entre las moléculas de IgE de membrana, que desencadena la degranulación de dichas células, liberando una cascada de mediadores preformados como la histamina, que se unen a receptores específicos en la conjuntiva, córnea y arterias oftálmicas; se producen entonces signos y síntomas de fase temprana como eritema, prurito y edema oculares.<sup>10</sup> La estimulación del receptor H1 media el síntoma de prurito, mientras que el receptor H2 media la vasodilatación.<sup>11</sup> Junto con la liberación de histamina se sintetizan mediadores como prostaglandinas y leucotrienos, específicamente la prostaglandina D2 y los leucotrienos C4, D4 y E4, que favorecen la secreción de moco, infiltración celular, quemosis y aumento de la permeabilidad vascular. Los mastocitos también producen citoquinas, las interleuquinas (IL), que actúan como segundos mensajeros prolongando la inflamación alérgica en una respuesta de fase tardía. La IL-4, la IL-5, el factor de necrosis tumoral y el factor activador de plaquetas proporcionan señales para iniciar una segunda onda de reacciones inflamatorias estimulando la producción de la molécula de adherencia intercelular 1 (ICAM-1) y la molécula de adherencia de las células vasculares 1 (VCAM-1), las cuales inician la inflamación conjuntival con predominio de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos Th2 e hiperreactividad de la mucosa. La proteína básica principal liberada por los eosinófilos es la responsable de la lesión ocular que se manifiesta en la fase tardía como descamación epitelial.<sup>12</sup> Se ha observado además un engrosamiento de la capa lipídica de la película lagrimal, que contribuye a una marcada inestabilidad lagrimal.<sup>13</sup>

En los Estados Unidos se considera que la ambrosía es la causa más común de rinoconjuntivitis, responsable aproximadamente del 75% de todos los casos de rinitis alérgica estacional.<sup>14,15</sup>

Los antecedentes de un paciente con AO revelan que tiene historia personal o familiar de enfermedades alérgicas, así como de desencadenantes

ambientales (árboles, grama, ambrosía o epitelios de animales).

El síntoma patognomónico de la AO es el prurito, asociado a lagrimeo y quizás a ardor. Si no hay prurito, no se debe plantear este diagnóstico. La vasodilatación de la conjuntiva se observa como superficial y rosada. También se presenta edema de los párpados, generalmente 15 a 20 minutos después de la exposición al alérgeno. El compromiso de la córnea es raro; el síntoma corneal más común es la visión borrosa.<sup>2,16</sup>

Al examen físico se encuentran las conjuntivas rosadas con vasodilatación que puede progresar al edema conjuntival llamado quemosis; éste es usualmente sutil y solo se observa con la lámpara de hendidura. En la forma aguda se puede encontrar un exudado blanco, que se torna amarillento en la crónica. En las formas moderadas o graves se pueden observar áreas difusas de crecimiento papilar (nódulos pequeños vascularizados), que son más prominentes en la conjuntiva palpebral superior.

También se pueden encontrar signos de rinitis, de asma o de ambas. En un estudio, aproximadamente el 90% de los pacientes con rinitis manifestaron que habían experimentado síntomas oculares al menos una vez en la semana previa.<sup>10</sup>

A menudo la reacción ocular se resuelve rápidamente una vez eliminado el alérgeno ofensor.

El diagnóstico se establece por medio de la historia clínica y el examen físico adecuados, aunque el alérgeno desencadenante puede ser difícil de identificar; para ello son muy útiles las pruebas cutáneas realizadas idealmente por un alergólogo. En cuanto a pruebas de laboratorio se puede determinar la concentración de IgE en las lágrimas y en el suero: si resulta mayor en las primeras que en el segundo, orienta hacia alergia. En los frotis conjuntivales la presencia de al menos un eosinófilo

apoya el diagnóstico, pero su ausencia no lo excluye pues la prevalencia de eosinofilia conjuntival puede variar entre 20% y 80%. Hasta en el 33% de los pacientes con AO la conjuntiva es el único tejido afectado y las pruebas sistémicas pueden ser negativas. Por eso, si todos los exámenes anteriores no proporcionan información para llegar al diagnóstico, se puede proceder a las llamadas pruebas de provocación conjuntival, que tienen una correlación muy alta (76%) con la IgE en las lágrimas.<sup>17</sup>

En cuanto al tratamiento inicial, existen medidas inespecíficas como el uso de compresas frías y lágrimas artificiales. Cuando se logra identificar el alérgeno responsable, se debe instruir al paciente para que ponga en práctica conductas de evitación del mismo. Es de advertir que algunos autores consideran inefectivas las medidas anteriores.

El enfoque terapéutico más apropiado, desde los puntos de vista farmacocinético y clínico, es el uso de medicamentos tópicos, porque permiten la aplicación local y directa, y se evita el efecto de sequedad ocular producido por los antihistamínicos sistémicos.<sup>18</sup> Estos últimos se pueden usar cuando hay síntomas oculares, nasales y faríngeos concomitantes.

Los medicamentos de elección son los agentes antialérgicos de acción dual, que combinan los efectos antihistamínico y estabilizador de los mastocitos. Su ventaja radica en la rapidez del alivio sintomático debido al antagonismo inmediato del receptor de histamina, asociado con el beneficio a largo plazo de modificar la enfermedad por la estabilización de los mastocitos. Algunos de estos medicamentos tienen actividad antiinflamatoria, pueden bloquear la expresión de las moléculas de adherencia intracelular en las células epiteliales y reducir la infiltración de células inflamatorias en la mucosa.<sup>2</sup> En cuanto a la selección, se debe optar por un medicamento potente y de acción prolongada que tenga la capacidad de aliviar todos

los síntomas y signos, como prurito, eritema, edema del párpado y quemosis. Los que pertenecen a este grupo son:<sup>19</sup>

- Olopatadina al 0,1%. Dosis: 1-2 gotas 2 veces al día con intervalo mínimo de 8-12 horas. Efecto adverso: cefalea (7%).
- Ketotifeno al 2%. Dosis: 1 gota 2 veces al día con intervalo mínimo de 8-12 horas. Efectos adversos: inyección conjuntival, cefalea, rinitis (10-25%).
- Azelastina al 0,05%. Dosis: 1 gota 2 veces al día. Efectos adversos: ardor ocular (30%), cefalea (15%), sabor amargo (10%).
- Epinastina al 0,05%. Dosis: 1 gota 2 veces al día. Efectos adversos: infección respiratoria superior, síntomas de resfriado (10%).

Todos ellos están indicados para el alivio del prurito, pero la olopatadina se usa además para el tratamiento de todos los síntomas y signos. Según las últimas investigaciones clínicas, la olopatadina ha demostrado superioridad en el control de los síntomas cuando se la compara con los otros medicamentos, incluso usándola una vez al día.<sup>7,20</sup>

Los antihistamínicos tópicos también son efectivos, aunque debido a su corto período de acción (aproximadamente 2 horas) se considera que son más útiles como tratamiento a necesidad de las reacciones alérgicas esporádicas en las cuales no se requieren terapias prolongadas.<sup>10</sup> Su combinación con un agente vasoconstrictor alfa adrenérgico aumenta la predisposición a sensibilidad al medicamento y congestión de rebote. Se ha prolongado su período de acción con agentes desarrollados recientemente como levocabastina al 0,5% y emedastina al 0,05%. Generalmente están indicados 2 o, como máximo, 4 veces al día.<sup>7</sup>

Se ha aprobado el uso de estabilizadores de los mastocitos como el cromoglicato de sodio para el tratamiento de pacientes con formas graves de

conjuntivitis; se lo ha usado con excelente seguridad, aunque su mecanismo de acción todavía no está claro.<sup>21</sup>

El ketorolaco tópico al 0,5%, aplicado cuatro veces al día, inhibe la producción ocular de prostaglandinas y hace disminuir significativamente la inflamación y la hiperemia conjuntivales, el prurito ocular y el edema palpebral.<sup>7,22</sup> El efecto adverso más común reportado es la molestia (ardor) con la aplicación. El uso de esteroides tópicos se reserva para pacientes con enfermedad crónica grave o refractarios a los tratamientos anteriores. Bloquean la fosfolipasa A, con lo cual inhiben la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. Se deben tener en cuenta sus efectos adversos como formación de cataratas, aumento de la presión intraocular, infecciones virales, adelgazamiento corneal y retraso de la cicatrización. La inducción de cataratas difiere muy poco entre los individuos y está relacionada con la dosis total administrada. En contraste, la frecuencia de glaucoma sí varía de unas personas a otras; incluso pequeñas dosis pueden inducirlo en los llamados "respondedores a esteroides". Esta complicación se produce con mucha mayor frecuencia por la administración local que por la sistémica.<sup>23</sup> Recientemente se han investigado dos esteroides suaves de última generación, rimexolone al 1% y loteprednol al 0,2%, que han mostrado eficacia en el tratamiento de la CAE y la CAP. El primero es un derivado de la prednisona que se inactiva rápidamente en la cámara anterior. El segundo, aunque no es derivado de la prednisona, presenta iguales características<sup>24,25</sup> y se ha utilizado hasta por un año sin inducir glaucoma o cataratas.<sup>26</sup>

En modelos experimentales murinos se han usado antagonistas de los leucotrienos con los que se ha obtenido disminución en el nivel de óxido nítrico de fase tardía, lo cual puede contribuir al control de la respuesta inflamatoria ocular.<sup>27</sup>

El tratamiento con inmunoterapia (IT) específica está dirigido a los pacientes con un proceso alérgico mediado por IgE, que continúan presentando síntomas moderados o graves después de haber puesto en práctica medidas ambientales de evitación y haberse hecho un tratamiento médico adecuado. En estas condiciones es realmente correcta la indicación de la IT y cabe esperar una buena respuesta en cuanto a eficacia y tolerancia. En cada caso se debe considerar el balance de riesgo-beneficio. La IT específica es el único tratamiento avalado por la Organización Mundial de la Salud, capaz de cambiar el curso natural de la enfermedad alérgica.<sup>28</sup>

La IT induce la producción de células T reguladoras que juegan un papel importante en la inhibición de la respuesta alérgica. Estas células pueden emerger del timo como un subgrupo distinto de células T maduras con funciones definidas, específicas para autopéptidos y dirigidas al control de las respuestas autoinmunes. Otros estudios han mostrado que se pueden diferenciar de células T vírgenes en la periferia cuando se encuentran con antígenos presentes en altas concentraciones.<sup>29</sup> Las células T reguladoras tipo 1 (Tr1) predominan durante la IT y en la exposición natural al antígeno. Producen grandes cantidades de IL-10 y de factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), que suprimen la respuesta de los linfocitos T vírgenes o de los T ayudadores de los tipos 1 y 2. La IL-10 es un potente supresor de la IgE específica y total. Además reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias de los mastocitos; disminuye la función, actividad y producción del factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos y la expresión de CD40; aumenta la muerte celular de los eosinófilos y suprime la producción de IL-5 por las células Th2 y Th0. Así, no solo genera tolerancia en las células T sino que también regula la formación de un isotipo específico y el cambio de una respuesta dominada por un fenotipo IgE a uno IgG4.

Las células T CD4+CD25+ se especializan en la supresión de la respuesta autoinmune y son importantes para mantener la tolerancia periférica. Las células reguladoras/supresoras Th3 producen un nivel alto de TGF- $\beta$  y cantidades variables de IL-4 y de IL-10.<sup>29</sup>

La IT induce un aumento transitorio de la IgE específica, seguido de una disminución gradual luego de varios meses de tratamiento; pero esto no explica su efectividad, pues la disminución de la IgE es tardía y relativamente pequeña, y no tiene mucha relación con la mejoría clínica. Se ha sugerido que su mecanismo de acción es la inducción de anticuerpos bloqueadores de tipo inmunoglobulina G (IgG), especialmente IgG4, los cuales capturan el alérgeno antes de que alcance la IgE unida a la célula efectora, previniendo así la activación de mastocitos y basófilos. De hecho, numerosos estudios han demostrado que un nivel elevado de IgG4 se correlaciona con mejoría clínica. Además, estos anticuerpos bloqueadores inhiben la presentación del alérgeno a las células T facilitada por la IgE, al igual que el aumento en la producción de IgE de memoria durante una alta exposición alérgica.<sup>29</sup>

La IT modula eficientemente los umbrales para la activación de los mastocitos y basófilos y disminuye la liberación de histamina mediada por IgE.

Estudios recientes han empezado a identificar mejoría en los signos y síntomas oculares con el uso de la IT específica de alérgeno.<sup>30</sup> Evaluaciones fisiológicas han demostrado un aumento logarítmico en la tolerancia al alérgeno en las pruebas de provocación conjuntival y mejoría de los síntomas oculares.<sup>31</sup> Con la administración oral del alérgeno ofensor, en modelos animales, se ha suprimido experimentalmente la respuesta alérgica, con disminución concomitante en la producción de IgE específica de alérgeno.<sup>32</sup> Experimentos recientes sobre el uso de la IT sublingual han

mostrado mejoría estadísticamente significativa en los índices de síntomas nasales y oculares, lo que se ha asociado con un aumento en la dosis umbral del alérgeno para las pruebas de provocación conjuntival.<sup>33</sup> Con la aplicación tópica experimental del alérgeno o de secuencias inmunoestimuladoras de oligonucleótidos CpG (del inglés *cytosine phosphate guanosine*) se ha mostrado una disminución en la respuesta de fase tardía.<sup>34,35</sup>

### **Queratoconjuntivitis vernal (QCV)**

Es una enfermedad cuya incidencia máxima se presenta entre los 11 y 13 años pero que puede ocurrir entre los 3 y 25 años; es más frecuente en hombres (relación hombre/mujer 5,6:1), pero la distribución por sexo se iguala después de la pubertad. Recurre en la primavera de donde se deriva el nombre de vernal, pero algunos pacientes muestran síntomas durante todo el año, sobre todo en los climas tropicales, a pesar de que en ellos no existen estaciones. Se asocia a factores climáticos: es más frecuente en regiones con climas cálidos como Latinoamérica, África, India, Medio Oriente y el Mediterráneo. La forma de esta enfermedad que se observa en países de clima templado tiende a ser leve.

La QCV representa el 1% de todas las alergias oculares. La historia personal o familiar de atopia se encuentra en el 75% y el 67% de los pacientes, respectivamente, aunque la enfermedad también puede aparecer en individuos sin esos antecedentes. Se trata de una enfermedad autolimitada que dura de 2 a 10 años, y se resuelve entre la pubertad y el comienzo de la edad adulta, aunque a veces persiste por décadas. A pesar de ser considerada una forma de alergia ocular, las pruebas cutáneas y para IgE específica (*Radioallergosorbent test*, RAST) son negativas en 42-47% de los pacientes.<sup>36,37</sup>

Su fisiopatología no está clara. En ella parecen estar implicadas reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía. Al parecer, interactúan varias

líneas celulares que incluyen mastocitos, eosinófilos y linfocitos activados. Se ha demostrado un aumento en la expresión del ARNm para IL-3, IL-4, IL-5. También se ha observado incremento en la producción de IL-4 y de factor de necrosis tumoral alfa,<sup>38</sup> mientras que la producción de IL-2 no cambia. Esto sugiere que la QCV tiene un perfil de activación de células T tipo Th2.<sup>39</sup> Las lágrimas contienen alta concentración de histamina, debido probablemente a una disminución de las histaminasas.<sup>40</sup> Se han hallado eosinófilos degranulados y sus enzimas tóxicas como la proteína básica principal y la proteína catiónica en las lágrimas y la conjuntiva, así como en la periferia de úlceras corneales. El nivel de proteína catiónica está directamente relacionado con los síntomas clínicos. También se ha observado en los fibroblastos y células epiteliales un aumento en la expresión de receptores para el activador del plasminógeno uroquinasa, lo que parece indicar la participación del sistema fibrinolítico en esta entidad.<sup>41</sup>

En otros estudios<sup>42</sup> se ha encontrado, en el estroma conjuntival, un aumento en la expresión de receptores para estrógenos, progestágenos y neurotransmisores, así como niveles elevados del péptido intestinal vasoactivo y del factor de crecimiento nervioso. Esto indica que la patogénesis de la QCV posiblemente es multifactorial, con una interacción de los sistemas inmune, endocrino y nervioso.

Los síntomas de la QCV incluyen prurito, que puede ser ligero en las formas leves, o intenso y persistente en las graves; lo puede desencadenar un estímulo inespecífico, como la exposición al viento, polvo, luz brillante, calor, o sudoración asociada con el ejercicio físico.<sup>43</sup> Parece que esto se debe a una hiperreactividad conjuntival inespecífica a la histamina, influenciada por el grado de inflamación eosinofílica.<sup>44</sup> En la biopsia conjuntival se observa aumento en el número de eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos, que son los responsables

del compromiso corneal, el cual se manifiesta como sensación de cuerpo extraño, fotofobia y lagrimeo.<sup>45,46</sup> Los síntomas se intensifican con el parpadeo y con la oclusión ocular. Es posible que la apertura palpebral se encuentre reducida debido a la reacción inflamatoria intensa de los párpados que puede producir ptosis mecánica. Al comienzo de la enfermedad los síntomas suelen ser leves, pero van empeorando con el paso del tiempo, por lo que son indispensables el diagnóstico precoz y un tratamiento efectivo.

El hallazgo físico característico son las papilas gigantes en la conjuntiva tarsal superior, que alcanzan un diámetro de 7-8 mm, y que finalmente pueden tener una apariencia de empedrado debido a la ruptura de los septos de tejido conectivo que las separan, con lo que se produce su coalescencia.<sup>47</sup> Otros hallazgos son: una secreción lechosa gruesa; puntos blanco-amarillentos limbales o conjuntivales llamados nódulos de Trantas y puntos de Horner, formados por eosinófilos y células epiteliales mucinosas descamativas que pueden estar presentes varios días pero rara vez persisten más de una semana; úlceras corneales; pseudomembranas que se conocen como signo de Maxwell-Lyons formadas por aumento en la producción de moco en el párpado superior. Pueden observarse papilas finas en la conjuntiva tarsal inferior. En la QCV no se produce retracción conjuntival por cicatrices.<sup>2</sup>

Existen dos formas de presentación de la QCV:

- La QCV tarsal que se caracteriza por la presencia de papilas en empedrado.
- La QCV limbal, más frecuente en mujeres y en personas de raza negra, en la que hay hiperemia e infiltrados gris-amarillentos gelatinosos en el limbo corneal, cuya circunferencia se observa gruesa y opaca, con neovascularización superficial y periférica.

Esta clasificación es artificial pues la mayoría de los pacientes tienen compromiso en ambas localizaciones y, según algunos autores, no hay diferencias en la respuesta terapéutica.<sup>10</sup>

En cuanto al compromiso de la córnea, se ha descrito que ocurre en el 50% de los pacientes y se cree que es debido a los efectos tóxicos de los mediadores químicos de las células inflamatorias. Se ha encontrado alta concentración de eosinófilos en la base de las úlceras corneales. Estas células liberan proteínas tóxicas catiónicas que causan lesión y cicatrización corneales e inhiben la reepitelización de la córnea. Las formas graves pueden progresar a las siguientes manifestaciones:

- Epiteliopatía punteada superficial: aparece frecuentemente en la mitad superior de la córnea, y puede evolucionar a una queratitis.
- Macroerosiones y úlceras en escudo: ocurren como efecto de la coalescencia de las lesiones epiteliales. Las úlceras corneales (3-4%) generalmente son asépticas, debidas a descamación de las células epiteliales como resultado de la liberación por parte de los eosinófilos infiltrantes, especialmente de la proteína básica principal. Se observan como defectos epiteliales ovoides con bordes engrosados opacos.
- Placa: la úlcera puede estar recubierta por una placa de moco y fibrina que impide la reepitelización; la cicatriz consecuente puede amenazar la visión.
- Cicatrizaciones subepiteliales: son de forma anular e indicadores de que ha existido una afección grave de la córnea.<sup>48,49</sup>

Debido a la inflamación persistente, ocurren otros defectos oculares como vascularización de la córnea y retraso en su cicatrización, estrabismo y ambliopía.<sup>7</sup> Parece existir una mayor incidencia de

queratocono en estos pacientes, aunque la causa de esta relación no es clara. Se cree que puede ser inducido por la fricción continua de los ojos asociada al prurito.

Las formas crónicas pueden terminar en ceguera hasta en un 5% de los pacientes.<sup>46,50</sup>

El diagnóstico de esta entidad es clínico. En las fases iniciales se pueden requerir algunas pruebas complementarias que apoyen el diagnóstico, mientras que en las formas graves éste es evidente. No existen pruebas de laboratorio lo suficientemente sensibles o específicas para el diagnóstico de esta enfermedad. Es infrecuente la identificación del agente causal. Algunos pacientes han mostrado pruebas positivas a granos de pólenes, ácaros del polvo y epitelio de gato. Por lo tanto, varios autores sugieren el estudio de los mediadores para su seguimiento. El nivel elevado de quimasa en las lágrimas puede ser un marcador sensible para determinar qué tan grave es la enfermedad.<sup>51</sup>

Los cuidados iniciales incluyen el traslado a una región de clima más fresco, aunque esto no siempre es posible. El aire acondicionado es útil porque disminuye la temperatura y filtra los alérgenos presentes en el aire.

El tratamiento de las formas leves se debe iniciar con estabilizadores de los mastocitos y lubricantes oculares. Al primer grupo pertenecen: cromoglicato de sodio al 4%, ácido N-acetil-aspartil-glutámico (NAAGA) al 6%, pemirolast al 0,1%, lodoxamida al 0,1% y nedocromil al 2%. Todos se usan cuatro veces al día, con excepción del nedocromil que se aplica sólo dos veces. Requieren un período de carga de varias semanas para obtener su eficacia máxima contra la respuesta alérgica. Se pueden usar en niños mayores de 3 años.<sup>7</sup>

En las formas moderadas se usan además corticosteroides locales durante períodos cortos, intentando mantener la dosis al mínimo. Se suele

administrar uno de los siguientes cada dos horas durante cuatro días: clobetasona al 0,1%, fluorometalona al 0,1%, betametasona al 0,1%, prednisolona al 1% o dexametasona al 0,1%; luego se disminuyen progresivamente en 1 ó 2 semanas. De estos medicamentos los más efectivos son la betametasona y la dexametasona; la fluorometalona no es tan eficaz pero tiene menos efectos adversos. La buena respuesta al tratamiento se manifiesta por una resolución relativamente rápida de los cambios conjuntivales como edema, hiperemia y exudados. El tamaño de las papilas gigantes disminuye gradualmente, pero se requieren varios meses de tratamiento para lograr su desaparición completa. También se observa disminución en el área y la densidad de la epitelopatía punteada superficial. Una vez formadas, las placas corneales no desaparecen con los corticosteroides. En los casos más graves es efectiva la administración oral de ciclos cortos de estos medicamentos.<sup>23</sup>

Según algunos autores la opción terapéutica más efectiva es la combinación de corticosteroides y estabilizadores de los mastocitos.<sup>52</sup> Varios autores consideran que los antihistamínicos tópicos y sistémicos no son útiles en el tratamiento de esta entidad clínica. Otro medicamento aprobado es el ketorolaco.<sup>53</sup>

En las formas graves el medicamento de elección es la ciclosporina en concentraciones de 0,5%, 1% y 2%, que se puede usar por períodos prolongados.<sup>7</sup> En un estudio se comparó su eficacia con la del ketorolaco, ambos al 0,5%; se halló que la primera reduce más lentamente que el segundo los signos y los síntomas de esta enfermedad.<sup>54</sup>

Recientemente se está implementando la inyección supratarsal de triamcinolona, que puede ser efectiva para el control de los episodios inflamatorios graves cuando la QCV es refractaria a otros tratamientos. También se han usado la hidrocortisona y la dexametasona, cuya eficacia es similar. Este procedimiento tiene el inconveniente de producir

sólo un alivio temporal por lo que los síntomas pueden reaparecer en 6 meses.<sup>55,56</sup>

Las úlceras corneales se pueden tratar mediante la combinación de corticosteroides y estabilizadores de los mastocitos, asociando un colirio antibiótico de amplio espectro para evitar las sobreinfecciones. También se han empleado lentes de contacto, trasplante de membrana amniótica y trasplante autólogo de células epiteliales limbales cultivadas; este último procedimiento ayuda a la epitelización de las úlceras, al disminuir el roce de las papilas sobre la córnea y evitar el depósito de la placa de fibrina.<sup>57,58</sup>

Se ha demostrado que, en pacientes refractarios, la aspirina en dosis de 1 a 2,4 gramos/día durante 6 semanas, es eficaz para mejorar la hiperemia episcleral y conjuntival y favorecer la resolución de la queratitis y de los infiltrados limbales.<sup>59-61</sup>

Se estudió el uso tópico de la mitomicina C al 0,01%, tres veces al día durante dos semanas, para tratar las exacerbaciones agudas en pacientes rebeldes a los agentes convencionales; se halló disminución del lagrimeo, la sensación de cuerpo extraño, la queratitis punteada y los nódulos de Trantas.<sup>62</sup>

Se puede tratar la hipertrofia papilar por tarsectomía con o sin injerto mucoso, o por medio de crioterapia ablativa. Una opción terapéutica que ha dado buenos resultados es la aplicación intraoperatoria en la conjuntiva tarsal superior de mitomicina C, seguida por la remoción de las papilas gigantes y tratamiento postoperatorio con ciclosporina.<sup>63</sup> Otro enfoque, para evitar la reaparición de la hipertrofia papilar y prevenir la recurrencia de las complicaciones corneales, es la aplicación de mitomicina C al 0,02% durante 2 minutos en la conjuntiva palpebral superior inmediatamente después de la excisión papilar.<sup>64</sup> Cuando existen placas, se las puede eliminar mediante queratectomía superficial; después de ella se usan lentes de contacto blandos. Con este método

se obtiene una epitelización completa en cuatro semanas.<sup>65</sup>

En un estudio que duró cuatro semanas se obtuvieron resultados alentadores aplicando unguento de tacrolimus al 0,1% en el saco conjuntival inferior, una o dos veces al día según la gravedad de la enfermedad. Al final del tratamiento se observó reducción en el tamaño de las papilas tarsales, la quemosis, la inyección y el edema conjuntivales. No hubo cambios en las pruebas de función hepática y renal. El único efecto adverso fue la sensación de escozor.<sup>66</sup> La desensibilización con IT no ha demostrado ser eficaz.

### **Queratoconjuntivitis atópica (QCA)**

Es un proceso inflamatorio crónico de la conjuntiva y del área palpebral, que se ha asociado con la dermatitis atópica (DA),<sup>67</sup> pero también se ha observado en otras enfermedades alérgicas como urticaria, asma y rinitis. Parece tener una base genética, con herencia multifactorial. La historia familiar de atopia aparece en el 60% de estos pacientes.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con DA desarrollan algún componente de QCA. Se observa frecuentemente en hombres entre 30 y 50 años de edad, pero en algunas personas puede ocurrir en la adolescencia tardía. Es una enfermedad con síntomas discapacitantes, y cuando compromete la córnea puede llevar a la ceguera.<sup>46</sup> En su fisiopatología intervienen interacciones complejas entre la hipersensibilidad de tipo I, la inflamación mediada por células T y otros mecanismos. La sensibilidad a los alérgenos no está bien definida. La colonización por *Staphylococcus aureus* de los bordes palpebrales libres puede actuar como agente exacerbante.<sup>68</sup> La conjuntiva presenta un número aumentado de eosinófilos, mastocitos, linfocitos y basófilos, además de niveles elevados de sus mediadores como la proteína catiónica del eosinófilo, que contribuye significativamente al daño crónico.<sup>7</sup>

Se ha observado un aumento de células Th inmaduras y de memoria en la sangre y las lágrimas. La combinación de estas células inflamatorias en la conjuntiva sugiere el posible papel de citoquinas de células T tipo Th2, lo que ha sido observado en estudios de hibridación de tejido ocular que muestran valores aumentados de ARNm para IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 comparado con el tejido normal. El nivel de IL-5 en las lágrimas pueden ser un marcador de las formas con mayor proliferación. Las células presentadoras de antígenos que tienen IgE en la superficie también están relacionadas con la respuesta inflamatoria.

En el deterioro del epitelio superficial de la conjuntiva y la córnea pueden intervenir varios factores, como los efectos directos de los mediadores eosinofílicos, el descenso de la inmunoglobulina A secretora, los efectos de la exotoxina del estafilococo que coloniza los párpados y la formación de pseudotúbulos.

El síntoma primario es el prurito bilateral intenso de la piel de los párpados, el área periorbital y la conjuntiva. También se presentan lagrimeo, quemazón, fotofobia, visión borrosa y secreción mucosa espesa. Puede existir además blefaritis atópica, con tilosis y edema de los párpados que presentan descamación persistente, asociada a disfunción de las glándulas de Meibomio y sequedad ocular. La piel de los párpados inferiores muestra con frecuencia uno o dos surcos llamados líneas de Dennie-Morgan, causados por engrosamiento o edema. Como consecuencia del rascado continuo, se puede observar en muchos pacientes la ausencia de la cola de las cejas conocida como signo de Hertoghe.

La conjuntiva puede estar hiperémica y edematosa, y son comunes las papilas conjuntivales tarsales inferiores bilaterales. Pueden estar presentes nódulos gelatinosos alrededor del limbo con o sin puntos de Trantas.<sup>10</sup> La inflamación conjuntival crónica puede progresar a cicatrización (sobre

todo en los párpados superiores), simbléfaron y fibrosis subepitelial.

La córnea está comprometida hasta en un 75% de los casos: se producen queratitis punteada, erosiones, neovascularización y úlceras; también puede haber cataratas. La neovascularización puede producir pérdida de la visión debido al compromiso central de la córnea.<sup>69,70</sup>

Los síntomas de la QCA son más graves que los de la CAE y la CAP, y tienden a estar presentes durante todo el año. Se han reportado exacerbaciones en los meses de invierno y verano, así como por la exposición a ciertos alimentos, polvo y epitelios de animales.<sup>71</sup>

La actividad de la enfermedad ocular se ha asociado con las exacerbaciones y remisiones de la DA. En el 10% de los pacientes con formas graves de esta última enfermedad se presentan cataratas subcapsulares; la mayor predisposición a ellas la tienen los adultos jóvenes, 10 años después del inicio de la DA. Generalmente estas cataratas son anteriores y pueden evolucionar rápidamente, en seis meses, a la opacificación completa, mientras que las cataratas posteriores se deben al uso prolongado de corticosteroides.

En un pequeño porcentaje de los pacientes ocurre queratocono, debido quizás a una excesiva debilidad de la córnea o a la fricción de los ojos.

Otras complicaciones asociadas incluyen: queratitis por herpes simple, queratitis micóticas, glaucoma como consecuencia del tratamiento prolongado con corticosteroides y desprendimiento de la retina que también podría estar relacionado con el rascado continuo de los ojos.<sup>72</sup> Además se ha reportado que la QCA puede ser un factor de riesgo para desarrollar carcinoma conjuntival *in situ* o invasivo, debido probablemente a la inflamación crónica y a algún tipo de defecto inmunológico.<sup>73</sup>

El enfoque diagnóstico de la QCA es similar a los de la CAE y la CAP. Con las pruebas cutáneas se trata de identificar si existe algún aeroalergeno responsable. Aproximadamente el 45% de estos pacientes tienen pruebas cutáneas o RAST negativos. En los que tienen pruebas positivas ocurre frecuentemente sensibilización a múltiples alergen<sup>44</sup>. La mayoría presentan valores elevados de IgE y eosinófilos en el suero y las lágrimas, además de eosinofilia conjuntival. Los eosinófilos son detectables en las lágrimas incluso en las fases de remisión de la enfermedad.

Se utilizan distintos métodos para evaluar la etiología y fisiopatología de esta entidad. Entre ellos, la medición de marcadores de actividad eosinófilica como la proteína catiónica de los eosinófilos, la determinación de moléculas de adherencia y de IL-5 que tienen buena correlación con la gravedad.

Entre las nuevas perspectivas de investigación de métodos inmunoalérgicos aplicados al estudio de esta enfermedad conjuntival se encuentran la técnica de citometría de flujo para el estudio de los patrones linfocitarios Th2, con receptores específicos para la migración a la conjuntiva del respectivo alergen<sup>o</sup>.

Los objetivos del tratamiento deben ser: disminuir la intensidad de los síntomas, conservar la visión y minimizar los efectos adversos de los medicamentos.<sup>7</sup>

Los fármacos de acción dual ya mencionados son los más adecuados para tratar a los pacientes con esta entidad, porque ayudan a disminuir la hiperemia y el prurito.

Los corticosteroides son muy eficaces, pero se deben reservar para las exacerbaciones muy sintomáticas y administrarlos durante períodos cortos para evitar las complicaciones. Se deben utilizar si la inflamación produce crecimiento papilar conjuntival, simbléfaron o cicatrización corneal. Se pueden administrar

cremas de corticoides en la superficie palpebral para tratar el eczema, pero monitorizando la presión intraocular. En tal sitio también se puede usar tópicamente tacrolimus (0,03%-0,1%), que afecta la función de las células T y de los mastocitos, reduciendo las reacciones de hipersensibilidad retardada.<sup>74,75</sup> Se aplica dos veces al día, y debe continuarse por una semana después de la resolución de los signos y síntomas.<sup>76,77</sup>

La ciclosporina tópica es otro fármaco útil en el tratamiento de esta enfermedad.<sup>78</sup> Un estudio reciente mostró su eficacia en los casos de QCA resistentes a los esteroides.<sup>79</sup> Se puede usar una combinación de ciclosporina oral y tópica cuando el nivel de IgE es elevado.<sup>69</sup>

En ciertos casos puede ser necesario utilizar corticosteroides sistémicos, pero son peligrosos porque estos pacientes tienen alterada la inmunidad celular y pueden aparecer infecciones por estafilococos, herpesvirus y hongos.

Algunos autores proponen el uso de anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab) para los casos de QCA graves y resistentes a los tratamientos convencionales.<sup>80</sup>

Para las complicaciones cicatriciales y corneales están indicados los procedimientos quirúrgicos. También se ha usado mitomicina C tópica intraoperatoria para el tratamiento de la hipertrofia papilar.<sup>64</sup> En caso de queratocono se debe hacer una queratoplastia penetrante.<sup>81</sup>

## TERAPIAS EN DESARROLLO

En los últimos cuatro años ha habido un progreso importante en la comprensión de la fisiopatología de la AO, principalmente en la CAE y la QCV.

En investigaciones recientes con modelos murinos se ha tratado la AO usando oligonucleótidos CpG y un antagonista del receptor de IL-1.

La eficacia de la administración sistémica de oligonucleótidos CpG para el tratamiento de la AO es similar a la que se ha reportado en otras alergias. Modelos preclínicos muestran que el uso tópico no es tan efectivo como el sistémico, lo cual indica que se debe refinar la forma de administrar el medicamento en el ojo.<sup>34</sup>

El antagonista del receptor de IL-1 inhibe la respuesta de las fases temprana y tardía, debido posiblemente a que bloquea la liberación de factores coestimulantes para los mastocitos lo que lleva a disminuir su activación.<sup>82</sup>

Se ha observado que la eotaxina 1 proporciona una señal coestimuladora importante para los mastocitos conjuntivales en la patogénesis de la enfermedad.<sup>83</sup> Debido a lo anterior, en estudios con modelos murinos se ha reportado que el antagonismo de su receptor, conocido como CCR3, inhibe la inflamación en las fases temprana y tardía.<sup>10</sup>

En un enfoque similar, la neutralización de la eotaxina 1 usando el correspondiente anticuerpo (CAT-213), es capaz de inhibir la activación de mastocitos humanos conjuntivales en un sistema de sensibilización *in vitro*.<sup>84</sup>

Además se ha demostrado que la producción de IL-10 varía en diferentes cepas de ratones, lo que afecta la predisposición de los mastocitos conjuntivales a ser activados por el alérgeno. Así, modular la producción de IL-10 puede representar una nueva terapia.<sup>85</sup>

Actualmente se está definiendo si el bloqueo de biomoléculas (ICAM-1, VLA-4) requeridas para el reclutamiento de leucocitos en la conjuntiva puede inhibir la respuesta de fase tardía.

Los esfuerzos actuales se centran en el estudio de tratamientos novedosos usando los medicamentos existentes o identificando nuevos sitios de acción para su diseño racional. Así, el antagonismo de las citoquinas representa un avance significativo para el logro de agentes dirigidos contra la inflamación ocular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Messmer EM. Ocular allergies. *Ophthalmology* 2005; 102: 527-543; quiz 44.
2. Bielory L. Allergic diseases of the eye. *Med Clin North Am* 2006; 90: 129-148.
3. Bousquet J, Knani J, Hejjaoui A, Ferrando R, Cour P, Dhivert H, et al. Heterogeneity of atopy. I. Clinical and immunologic characteristics of patients allergic to cypress pollen. *Allergy* 1993; 48: 183-188.
4. Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 163-170.
5. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 364-369.
6. Calonge M, Enriquez-de-Salamanca A. The role of the conjunctival epithelium in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 441-445.
7. Butrus S, Portela R. Ocular allergy: diagnosis and treatment. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 485-492.
8. Dart JK, Buckley RJ, Monnickendan M, Prasad J. Perennial allergic conjunctivitis: definition, clinical characteristics and prevalence. A comparison with seasonal allergic conjunctivitis. *Trans Ophthalmol Soc United Kingdom* 1986; 105: 513-520.
9. van Hage-Hamsten M, Johansson SG, Zetterstrom O. Predominance of mite allergy over allergy to pollens

- and animal danders in a farming population. *Clin Allergy* 1987; 17: 417-423.
10. Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 118-122.
  11. Abelson MB, Udell IJ. H2-receptors in the human ocular surface. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 302-304.
  12. Schultz BL. Pharmacology of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 383-389.
  13. Suzuki S, Goto E, Dogru M, Asano-Kato N, Matsumoto Y, Hara Y, et al. Tear film lipid layer alterations in allergic conjunctivitis. *Cornea* 2006; 25: 277-280.
  14. Nowak D, Wichmann HE, Magnusson H. Asthma and atopy in Western and Eastern communities: current status and open questions. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1043-1046.
  15. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 161-176.
  16. Dinowitz M, Rescigno R, Bielory L. Ocular allergic diseases: differential diagnosis, examination techniques, and testing. *Clin Allergy Immunol* 2000; 15: 127-150.
  17. Leonardi A. In-vivo diagnostic measurements of ocular inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 464-472.
  18. Welch D, Ousler GW, 3rd, Nally LA, Abelson MB, Wilcox KA. Ocular drying associated with oral antihistamines (loratadine) in the normal population: an evaluation of exaggerated dose effect. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506: 1051-1055.
  19. Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs* 2005; 65: 215-228.
  20. Abelson MB, Gomes PJ, Vogelson CT, Pasquine TA, Gross RD, Turner FD, et al. Clinical efficacy of olopatadine hydrochloride ophthalmic solution 0.2% compared with placebo in patients with allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis: a randomized, double-masked environmental study. *Clin Ther* 2004; 26: 1237-1248.
  21. Azevedo M, Castel-Branco MG, Oliveira JF, Ramos E, Delgado L, Almeida J. Double-blind comparison of levocabastine eye drops with sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 689-694.
  22. Ballas Z, Blumenthal M, Tinkelman DG, Kriz R, Rupp G. Clinical evaluation of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38 (Suppl.): 141-148.
  23. Kumagai N, Fukuda K, Fujitsu Y, Seki K, Nishida T. Treatment of corneal lesions in individuals with vernal keratoconjunctivitis. *Allergol Int* 2005; 54: 51-59.
  24. Dell SJ, Shulman DG, Lowry GM, Howes J. A controlled evaluation of the efficacy and safety of loteprednol etabonate in the prophylactic treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Loteprednol Allergic Conjunctivitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 791-797.
  25. Hochhaus G, Chen LS, Ratka A, Druzgala P, Howes J, Bodor N, et al. Pharmacokinetic characterization and tissue distribution of the new glucocorticoid soft drug loteprednol etabonate in rats and dogs. *J Pharmacol Sci* 1992; 81: 1210-1215.
  26. Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, Favetta JR, Schulman M. Long-term safety of loteprednol etabonate 0.2% in the treatment of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Eye Contact Lens* 2004; 30: 10-13.
  27. Papathanassiou M, Giannoulaki V, Tiligada E. Leukotriene antagonists attenuate late phase nitric oxide production during the hypersensitivity response in the conjunctiva. *Inflamm Res* 2004; 53: 373-376.
  28. Bousquet J, Lockey R, Malling H-J. WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53: 4-42.
  29. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy: T-cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61: 796-807.

30. Juniper EF, Kline PA, Ramsdale EH, Hargreave FE. Comparison of the efficacy and side effects of aqueous steroid nasal spray (budesonide) and allergen-injection therapy (Pollinex-R) in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 606-611.
31. Horak F, Stubner P, Berger UE, Marks B, Toth J, Jager S. Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short-term double-blind placebo study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 165-171.
32. Koizumi T, Abe T. Induction of oral tolerance to experimental allergic conjunctivitis in rats. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1995; 99: 515-520.
33. La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 425-432.
34. Miyazaki D, Liu G, Clark L, Ono SJ. Prevention of acute allergic conjunctivitis and late-phase inflammation with immunostimulatory DNA sequences. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3850-3855.
35. Machida H, Nakagami T, Watanabe I. Local ocular immunotherapy for experimental allergic conjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44: 634-638.
36. Montan PG, Ekstrom K, Hedlin G, van Hage-Hamsten M, Hjern A, Herrmann B. Vernal keratoconjunctivitis in a Stockholm ophthalmic centre: epidemiological, functional, and immunologic investigations. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 559-563.
37. Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2004; 18: 345-351.
38. Stahl JL, Barney NP. Ocular allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 455-459.
39. McGill J. Conjunctival cytokines in ocular allergy. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1355-1357.
40. Abelson MB, Leonardi AA, Smith LM, Fregona IA, George MA, Secchi AG. Histaminase activity in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1995; 102: 1958-1963.
41. Leonardi A, Brun P, Sartori MT, Cortivo R, Dedominicis C, Saggiorato G, et al. Urokinase plasminogen activator, uPa receptor, and its inhibitor in vernal keratoconjunctivitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 1364-1370.
42. Motterle L, Diebold Y, Enriquez de Salamanca A, Saez V, Garcia-Vazquez C, Stern ME, et al. Altered expression of neurotransmitter receptors and neuromediators in vernal keratoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 462-468.
43. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1019-1032.
44. Bonini S. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy* 2004; 78: 71-73.
45. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 805-816.
46. Tanaka M, Dogru M, Takano Y, Miyake-Kashima M, Asano-Kato N, Fukagawa K, et al. The relation of conjunctival and corneal findings in severe ocular allergies. *Cornea* 2004; 23: 464-467.
47. Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term follow up. *Ophthalmology* 2000; 107: 1157-1163.
48. Giuri S. Corneal ulcerative lesions in type-I immediate hypersensitivity. *Oftalmologia* 1998; 44: 20-26.
49. Tabbara KF. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol* 1999; 34: 88-92.
50. Rehany U, Rumelt S. Corneal hydrops associated with vernal conjunctivitis as a presenting sign of keratoconus in children. *Ophthalmology* 1995; 102: 2046-2049.
51. Ebihara N, Funaki T, Takai S, Miyazaki M, Fujiki K, Murakami A. Tear chymase in vernal keratoconjunctivitis. *Curr Eye Res* 2004; 28: 417-420.
52. Couto RB. Treatment of vernal keratoconjunctivitis: a retrospective clinical case study. *Wallace F. Molinari*

- Ocular Pharmacology Award. *Optom Vis Sci* 1991; 68: 561-564.
53. Raizman MB. Results of a survey of patients with ocular allergy treated with topical ketorolac tromethamine. *Clin Ther* 1995; 17: 882-890.
54. Kosrirukvongs P, Luengchaichawange C. Topical cyclosporine 0.5 per cent and preservative-free ketorolac tromethamine 0.5 per cent in vernal keratoconjunctivitis. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 190-197.
55. Singh S, Pal V, Dhull CS. Supratarsal injection of corticosteroids in the treatment of refractory vernal keratoconjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* 2001; 49: 241-245.
56. Saini JS, Gupta A, Pandey SK, Gupta V, Gupta P. Efficacy of supratarsal dexamethasone versus triamcinolone injection in recalcitrant vernal keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 515-518.
57. Sangwan VS, Murthy SI, Vemuganti GK, Bansal AK, Gangopadhyay N, Rao GN. Cultivated corneal epithelial transplantation for severe ocular surface disease in vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* 2005; 24: 426-430.
58. Quah SA, Hemmerdinger C, Nicholson S, Kaye SB. Treatment of refractory vernal ulcers with large-diameter bandage contact lenses. *Eye Contact Lens* 2006; 32: 245-247.
59. Abelson MB, Butrus SI, Weston JH. Aspirin therapy in vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1983; 95: 502-505.
60. Chaudhary KP. Evaluation of combined systemic aspirin and cromolyn sodium in intractable vernal catarrh. *Ann Ophthalmol* 1990; 22: 314-318.
61. Meyer E, Kraus E, Zonis S. Efficacy of antiprostaglandin therapy in vernal conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 497-499.
62. Jain AK, Sukhija J. Low dose mitomycin-C in severe vernal keratoconjunctivitis: a randomized prospective double blind study. *Indian J Ophthalmol* 2006; 54: 111-116.
63. Secchi A, Leonardi A, Tognon S. Intra-operative use of mitomycin C and postoperative use of topical cyclosporine A in the treatment of tarsal vernal keratoconjunctivitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: S1177.
64. Tanaka M, Takano Y, Dogru M, Fukagawa K, Asano-Kato N, Tsubota K, et al. A comparative evaluation of the efficacy of intraoperative mitomycin C use after the excision of cobblestone-like papillae in severe atopic and vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* 2004; 23: 326-329.
65. Solomon A, Zamir E, Levartovsky S, Frucht-Pery J. Surgical management of corneal plaques in vernal keratoconjunctivitis: a clinicopathologic study. *Cornea* 2004; 23: 608-612.
66. Vichyanond P, Tantimongkolsuk C, Dumrongkigchaiporn P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Kosrirukvongs P. Vernal keratoconjunctivitis: Result of a novel therapy with 0.1% topical ophthalmic FK-506 ointment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 355-358.
67. Casey R, Abelson MB. Atopic keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1997; 37: 111-117.
68. Tabuchi K, Inada N, Shoji J, Sawa M, Kato H. The relationship between *Staphylococcus aureus* and atopic keratoconjunctivitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2004; 108: 397-400.
69. Foster CS, Calonge M. Atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1990; 97: 992-1000.
70. Onguchi T, Dogru M, Okada N, Kato NA, Tanaka M, Takano Y, et al. The impact of the onset time of atopic keratoconjunctivitis on the tear function and ocular surface findings. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 569-571.
71. Bielory L, Goodman PE, Fisher EM. Allergic ocular disease. A review of pathophysiology and clinical presentations. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001; 20: 183-200.
72. Bonini S, Lambiase A, Matricardi P, Rasi G, D'Amato M, Bonini S. Atopic and vernal keratoconjunctivitis: a model for studying atopic disease. *Curr Probl Dermatol* 1999; 28: 88-94.

73. Kallen C, Reinhard T, Schilgen G, Carlsburg O, Bocking A, Auw-Hadrich C, et al. Atopic keratoconjunctivitis: probably a risk factor for the development of conjunctival carcinoma. *Ophthalmologie* 2003; 100: 808-814.
74. Bekersky I, Fitzsimmons W, Tanase A, Maher RM, Hodosh E, Lawrence I. Nonclinical and early clinical development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S17-27.
75. Virtanen HM, Reitamo S, Kari M, Kari O. Effect of 0.03% tacrolimus ointment on conjunctival cytology in patients with severe atopic blepharoconjunctivitis: a retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 693-695.
76. Sengoku T, Sakuma S, Satoh S, Kishi S, Ogawa T, Ohkubo Y, et al. Effect of FK506 eye drops on late and delayed-type responses in ocular allergy models. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1555-1560.
77. Joseph MA, Kaufman HE, Insler M. Topical tacrolimus ointment for treatment of refractory anterior segment inflammatory disorders. *Cornea* 2005; 24: 417-420.
78. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 492-513.
79. Akpek EK, Dart JK, Watson S, Christen W, Dursun D, Yoo S, et al. A randomized trial of topical cyclosporin 0.05% in topical steroid-resistant atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2004; 111: 476-482.
80. Williams PB, Sheppard JD, Jr. Omalizumab: a future innovation for treatment of severe ocular allergy? *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 1603-1609.
81. Wong L, Wong N, Lazarou Z. Non-traditional therapies for vernal and atopic keratoconjunctivitis. *Clin Eye Vision Care* 1999; 11: 17-20.
82. Keane-Myers AM, Miyazaki D, Liu G, Dekaris I, Ono S, Dana MR. Prevention of allergic eye disease by treatment with IL-1 receptor antagonist. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 3041-3046.
83. Leonardi A, Jose PJ, Zhan H, Calder VL. Tear and mucus eotaxin-1 and eotaxin-2 in allergic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 487-492.
84. Nakamura T, Larkin F, Ikeda Y, Ohbayashi M, Toda M, Wilkins M, et al. CAT-213, a specific monoclonal anti-eotaxin-1 human antibody, inhibits human conjunctival mast cell activation. In: *Immunology 2004 Bologna: Medimond International Proceedings*; 2004: 527-530.
85. Bundoc VG, Keane-Myers A. Animal models of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 375-379.

