

Ceratoconjuntivite alérgica e ceratocone

Atopic keratoconjunctivitis and keratoconus

Adriane R.R. Neves¹, Veridiane S.D.C. Almeida², Mara M. R. Félix³,
William T. Tannure⁴, Adriana M. S. C. Magalhães², Natália F. Pedrosa⁵,
Roberta A. Hammen⁵, Aluce L. Ouricuri⁶

Resumo

Objetivos: apresentar um paciente com ceratoconjuntivite alérgica que pela demora no diagnóstico, evoluiu com déficit visual e ceratocone bilateral.

Descrição: Paciente masculino, doze anos, com história de asma e rinite alérgica desde os três anos de idade. Aos nove anos iniciou prurido ocular intenso, hiperemia e eritema palpebral. Evoluiu com dificuldade de aprendizado e déficit visual sendo diagnosticado ceratocone bilateral aos onze anos.

Comentários: A ceratoconjuntivite atópica é uma forma grave de conjuntivite alérgica, geralmente associada a atopia. O prurido intenso acarreta complicações oculares irreversíveis com possível perda visual. O ceratocone é um distúrbio progressivo em que a córnea adquire uma forma cônica irregular. O início ocorre em torno da puberdade, com lenta progressão subsequente. O diagnóstico e o tratamento precoces da conjuntivite alérgica se fazem necessário para evitar as complicações da doença.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(2):67-69 Ceratocone, ceratoconjuntivite atópica, alergia ocular, cegueira

Abstract

Objectives: To report a patient with allergic keratoconjunctivitis who developed visual impairment and keratoconus due to delayed diagnosis.

Description: A 12 years old male with history of asthma and allergic rhinitis since he was 3 years old. By the time he was 9 years old he experienced an intense eyes itching and hyperemia associated to erythematous eyelid. He developed some learning disabilities and reduced vision being diagnosed with bilateral keratoconus when he was 11-year-old.

Background: Atopic keratoconjunctivitis is a severe type of allergic conjunctivitis frequently associated with atopy. Intense itching of eyes can cause irreversible ocular complications with possible visual impairment. Keratoconus is a disease characterized by progressive thinning and bulging of the central cornea which becomes cone shaped. This disorder usually presents during adolescence with slow progression. An early diagnosis and treatment of allergic conjunctivitis is necessary to avoid the disease complications.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(2):67-69 Keratoconus, atopic keratoconjunctivitis and ocular allergy, blindness.

1. Mestre em Alergia e Imunologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Médica Especialista do Serviço de Pediatria – Setor Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital dos Servidores do Estado – RJ (HSE/RJ);
2. Médica Estagiária em Alergia e Imunologia Pediátrica do HSE/RJ;
3. Médica Especialista do Serviço de Pediatria – Setor Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital dos Servidores do Estado – RJ (HSE/RJ);
4. Médico Residente em Oftalmologia do HSE/RJ;
5. Médica Residente em Alergia e Imunologia Pediátrica do HSE/RJ;
6. Chefe do Setor Alergia e Imunologia Pediátrica do HSE/RJ

Artigo submetido em 16.11.2006, aceito em 24.02.2007.

Introdução

A inflamação alérgica ocular caracteriza-se por reação de hipersensibilidade imediata no tecido conjuntival, resultando em prurido, lacrimejamento, fotofobia, edema e eritema conjuntival e palpebral. A cronicidade da doença e a ausência de diagnóstico e tratamento adequados podem levar a remodelamento do tecido ocular superficial com danos oculares irreversíveis e perda da visão¹.

Os pacientes com ceratoconjuntivite vernal e atópica têm prurido intenso levando à coçadura freqüente. O papel da coçadura crônica dos olhos tem sido enfatizado na patogênese do ceratocone. O ceratocone é uma ectasia de córnea bilateral, não-inflamatória, e com incidência aproximada de 1: 2000 na população geral. Pode ser observado em várias condições clínicas como: a ceratoconjuntivite vernal,

ceratoconjuntivite atópica, Síndrome de Down, degeneração de Leber, retinite pigmentosa e doenças do colágeno².

Relato de caso

MVL, doze anos, masculino, natural do Rio de Janeiro. Aos três anos de idade iniciou quadro de broncoespasmos mensais, associados à coriza, obstrução e prurido nasais e com necessidade de corticoterapia sistêmica e várias idas a serviços de emergência. Tinha história familiar de atopia positiva. Teve uma pneumonia e várias amigdalites durante a infância. Aos nove anos iniciou quadro de prurido ocular com hiperemia e edema palpebral bilateral. Procurou oftalmologista, sendo prescrito corticosteroide tópico. Aos onze anos, apresentou piora das lesões oculares, dificuldade de aprendizado e déficit visual. O exame oftalmológico evidenciou ceratocone bilateral, sendo então encaminhado ao serviço de alergia. Ao exame, apresentava ceratocone bilateral, membrana límbica ocular, hipertrofia de corneto inferior (4+/4+) bilateral, palato ogival e mordida anterior aberta. Realizado teste cutâneo de hipersensibilidade imediata com os seguintes resultados: *Dermatophagoides pteronyssinus*: 10mm, *D. farinae*: 14mm, *Blomia tropicalis*: 14mm, Fungos mix: 6mm, *Canis familiares*: 5mm, *Felis domesticus*: 5mm, controle positivo: 5mm e controle negativo igual a zero. A IgE sérica total era de 28.60UI/ml. Iniciada imunoterapia aquosa com extrato de ácaros, estabilizador de mastócito ocular (olopatadina), corticoterapia tópica nasal e inalatória associada a broncodilatador de longa duração. Aguardando a lente de contato para correção visual.

Figura 1 – Exame com lâmpada de fenda



Figura 2 – Ceratocone – visão lateral



Figura 3 – Sinal de Munson



Discussão

A conjuntivite alérgica caracteriza-se por resposta inflamatória da superfície ocular do tipo Th2. Afeta aproximadamente 20% da população³. Classifica-se em conjuntivite alérgica sazonal, conjuntivite alérgica perene, ceratoconjuntivite atópica, ceratoconjuntivite vernal e conjuntivite papilar gigante. Calonge e Enríquez-de-Salamanca⁴ subdividiram a conjuntivite alérgica em aguda (sazonal e induzida por medicamentos ou tóxica) e crônica (perene ou tóxica). Já Stahl e Barney⁵ dividem as doenças alérgicas oculares em conjuntivite alérgica aguda (sazonal e perene) e conjuntivite alérgica crônica (ceratoconjuntivite atópica, ceratoconjuntivite vernal e conjuntivite papilar gigante).

O sintoma clínico patognomônico da alergia ocular é o prurido¹. Outros sintomas incluem: lacrimejamento, fotofobia, edema e eritema conjuntival e palpebral, quemose e blefaroespasmos. A sua associação com rinite é comum⁶.

A conjuntivite papilar gigante é considerada uma forma iatrogênica de doença alérgica ocular associada ao uso de lente de contato e prótese ocular.

A ceratoconjuntivite atópica é uma inflamação crônica, bilateral da pálpebra e conjuntiva associada à dermatite atópica. Inicia-se geralmente entre 20 e 50 anos de idade, sem predileção por raça, sendo mais frequente no sexo masculino. O sintoma primário é o prurido intenso da pálpebra, região periorbitária e conjuntiva, lacrimejamento, queimação, fotofobia, visão turva e presença de muco viscoso. São comuns a presença de papilas na conjuntiva tarsal e nódulos gelatinosos com ou sem pontos de Trantas (pequenos pontos brancos compostos de eosinófilos levando à opacificação na junção esclero-córnea)^{1,5}.

A ceratoconjuntivite vernal é uma doença da infância com maior prevalência no sexo masculino e em áreas de clima quente. Divide-se em duas formas: tarsal e límbica. Na tarsal, além dos sintomas clássicos da conjuntivite alérgica, observam-se papilas arredondadas e hipertrofiadas na conjuntiva tarsal. A forma límbica caracteriza-se pela presença no limbo de infiltrado gelatinoso, amarelo acinzentado, espesso e opaco, com neovascularização superficial e periférica¹. História de outras manifestações atópicas é descrita em três quartos dos pacientes e história familiar de atopia em dois terços dos pacientes⁵.

A resposta alérgica na conjuntivite é tipicamente causada pela exposição ocular ao alérgeno, que leva à ligação cruzada da IgE de membrana, provocando a degranulação de mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios e alérgicos. Um destes mediadores, a histamina, é o principal responsável pelos sinais e sintomas da fase imediata da conjuntivite alérgica aguda¹.

O epitélio da superfície ocular participa ativamente do processo inflamatório alérgico. Além de funcionar como barreira física contra a entrada de substâncias estranhas, ele expressa moléculas de adesão e co-estimulatórias e secreta várias citocinas e quimocinas. Também sofre modificação da expressão de receptores de neurotransmissores. Foi observado, por exemplo, que há aumento de receptores muscarínicos M_2 e adrenérgicos α_{1B} e α_{2B} , desencadeado por $IFN-\gamma$ e $TNF\alpha$. Nos pacientes com ceratoconjuntivite vernal, ocorre uma distribuição irregular dos receptores muscarínicos M_2 e M_3 e β_1 adrenérgicos⁴.

Uma reação imunopatológica grave com infiltrado mantido de células T ocorre nas ceratoconjuntivites atópica e vernal. Em ambas as doenças, a célula T é a célula efetora primária. Os padrões de liberação de citocinas são diferentes para cada patologia, sendo encontrados níveis baixos de citocinas, sem polarização, na conjuntivite papilar gigante; padrão Th2 (IL-4 e IL-5) na ceratoconjuntivite vernal; e um desvio para Th1 ($IFN-\gamma$, IL-10 e IL-13) na ceratoconjuntivite atópica⁵.

Hingorani *et al*⁷ evidenciaram em biópsia do epitélio conjuntival, a presença de IL-3 nos pacientes com ceratoconjuntivite atópica e vernal, ao contrário do observado nos pacientes controles e nos com conjuntivite papilar gigante. Nos pacientes com conjuntivite papilar gigante os níveis de IL-8 estavam aumentados, enquanto o fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) estava aumentado, significativamente, nos indivíduos com ceratoconjuntivite atópica quando comparado com os pacientes com ceratoconjuntivite vernal e nos com conjuntivite papilar gigante.

Algumas citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-1 β , IFN- γ) estão presentes na conjuntivite alérgica e são importantes na ativação das células epiteliais conjuntivais. O TNF α , IL-1 β , e o IFN- γ aumentam a expressão de ICAM-1 nestas células. A IL-1 β eleva a liberação de IL-8. O IFN- γ aumenta a expressão de HLA-DR. O IFN- γ e o TNF α aumentam a liberação de RANTES e IL-8, que são quimiotáticos para eosinófilos^{5,8}.

Os neutrófilos e eosinófilos também desempenham papel importante na patogênese das ceratoconjuntivites atópica e vernal. Estes pacientes apresentam deposição de elastase neutrofílica e proteína básica principal (MBP) eosinofílica nas conjuntivas. Além disso, foram encontrados níveis elevados de proteína catiônica eosinofílica (ECP) sérica, IgE sérica total e eosinofilia periférica em pacientes com ceratoconjuntivite vernal, mesmo quando os testes cutâneos e a IgE específica sérica eram negativos⁵.

O diagnóstico da conjuntivite alérgica é essencialmente clínico. Observa-se história familiar e pessoal positiva de atopia. O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata confirma o diagnóstico. A citologia da secreção conjuntival mostra a presença de eosinófilos.

Apesar da presença de sintomas atópicos desde os três anos de idade e de conjuntivite alérgica grave desde os nove anos, o nosso paciente só foi encaminhado ao especialista, aos onze anos, após desenvolver o ceratocone bilateral.

O ceratocone tem sinais clínicos bem definidos, porém formas precoces da doença podem não ser diagnosticadas se a videoceratografia não for realizada. A associação com a ceratoconjuntivite vernal é um achado relativamente comum. Khan *et al*⁹ relataram numa série de 530 casos, a incidência de 7% de ceratocone. No estudo de Totan *et al*⁷, foi detectada uma incidência de 26,8% pela videoceratografia.

Conforme a literatura, o tratamento precoce da conjuntivite alérgica poderia modificar o curso da doença.

Os anti-histamínicos tópicos (ex. antazolina, levocabastina, emedastina) permanecem como tratamento usual na conjuntivite alérgica sazonal e perene. Os anti-histamínicos orais (ex. loratadina) também são eficazes, porém não são ideais devido aos efeitos colaterais (sedação, olhos secos).

Os estabilizadores de mastócitos (cromoglicato de sódio) são efetivos na conjuntivite alérgica aguda, e possuem poucos efeitos colaterais, mas devem ser utilizados vários dias antes da exposição alérgica. Na ceratoconjuntivite atópica e vernal, o cromoglicato é ineficaz. Nestas condições, os novos estabilizadores de mastócitos (lodoxamida e nedocromil) são efetivos como terapia de manutenção. Entretanto, nas exacerbações agudas, os esteróides (dexametasona) são geralmente necessários para controle da doença, especialmente se há ceratopatia.

Após o início das medicações específicas, houve melhora significativa dos sintomas clínicos do paciente. No momento, aguardando correção cirúrgica.

Algumas drogas possuem modo de atuação dupla. Além de serem anti-histamínicos potentes, possuem ação estabilizadora de mastócito. Entre estas drogas podem ser citadas: azelastina, cetotifeno e olopatadina.

A olopatadina é um antagonista seletivo de H1, estabilizador de mastócito, e reduz a liberação de TNF α e várias citocinas de células epiteliais conjuntivais. Quando comparada a outras drogas de ação dupla, a olopatadina é mais efetiva que a azelastina na redução dos sintomas, e produz alívio mais imediato que o cetotifeno. Estudos clínicos confirmam que a olopatadina é clínica e farmacologicamente superior a estas drogas. Ela é eficaz no tratamento de pacientes com conjuntivite alérgica leve, ceratoconjuntivite atópica, vernal e conjuntivite papilar gigante¹⁰.

Algumas medidas não específicas como compressas geladas, lágrimas artificiais e controle ambiental, podem ser utilizadas para alívio dos sintomas alérgicos. Entretanto, a terapia tópica ainda é o método mais apropriado para tratamento da conjuntivite alérgica.

A conjuntivite alérgica sazonal e perene é idealmente tratada com agentes antialérgicos de ação dupla. Estes agentes têm a vantagem do rápido alívio sintomático pelo antagonismo histamínico, acoplada ao benefício da ação prolongada pela estabilização mastocitária. Os estabilizadores de mastócitos também são úteis, porém o início de ação não é imediato. Já os anti-histamínicos tópicos são efetivos como terapia de resgate (período curto). Os corticosteróides tópicos são uma opção nos casos de pacientes não responsivos a outras terapias. Eles são reservados para o tratamento de formas graves de alergia, como a ceratoconjuntivite atópica e vernal, devido aos possíveis efeitos colaterais (catarata, glaucoma).

O tratamento da ceratoconjuntivite atópica e vernal envolve os mesmos agentes utilizados na conjuntivite alérgica, assim como pulsoterapia com esteróides¹.

Referências

1. Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: Update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 118-22.
2. Totan Y, Hepser IF, Çekiç O, Gündüz A, Aydın E. Incidence of Keratoconus in Subjects with Vernal Keratoconjunctivitis: A Videokeratographic Study. *Ophthalmology* 2001; 108: 824-7.
3. Stern ME, Siemasko KF, Niederkorn JY. The Th1/Th2 paradigm in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:446-50.
4. Calonge M, Enríquez-de-Salamanca A. The role of the conjunctival epithelium in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:441-5.
5. Stahl JL, Barney NP. Ocular allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:455-59.
6. Phipatanakul W. Allergic Rhinconjunctivitis: Epidemiology. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 263-vi.
7. Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ, Lightman SL. The Role of Conjunctival Epithelial Cells in Chronic Ocular Allergic Disease. *Exp Eye Res* 1998; 67: 491-500.
8. Smit EE, Sra SK, Grabowski LR, Ward SL, Trocme SD. Modulation of IL-8 and RANTES release in human conjunctival epithelial cells. Primary cells and cell line compared and constricted. *Cornea* 2003; 22(4): 332-7.
9. Khan MD, Kundi N, Saeed N, Gulab A, Nazeer AF. Incidence of keratoconus in spring catarrh. *Br J Ophthalmol* 1988; 72:41-3.
10. McGill JI. A review of the use of olopatadine in allergic conjunctivitis. *Intern Ophthalmol* 2004; 25: 171-9.

Correspondência:

Adriane Ribeiro Rocha Neves

Endereço comercial:

Av. Quintino Bocaiuva nº 325, sala 408 – São Francisco
24360-020 - Niterói - RJ

Endereço residencial:

Rua Mem de Sá, 14/ 805 – Icaraí
24220-261 - Niterói - RJ

e-mail: amneves@vnet.com.br