

Diagnosi differenziale delle congiuntiviti allergiche

a cura della Commissione Rinocongiuntivite della SIAIP

Neri Pucci¹, Giuseppe Pingitore², Sergio Arrigoni³, Gabriele Di Lorenzo⁴, Gian Luigi Marseglia⁵, Giovanni Simeone⁶, Anna Zicari⁷



Parole chiave: congiuntivite allergica, cheratocongiuntivite vernal, diagnosi differenziale

Abstract

Le congiuntiviti allergiche sono un vasto gruppo di condizioni allergiche caratterizzate da infiammazione della congiuntiva. Si riconoscono 5 forme principali: la congiuntivite allergica stagionale (SAC), la congiuntivite allergica perenne (PAC), la cheratocongiuntivite Vernal (VKC), la cheratocongiuntivite atopica (AKC), la congiuntivite gigantomapillare (GPC).

I quadri clinici delle varie forme presentano similitudini e ciò può comportare problemi di diagnosi differenziale.

Alcune di queste sono notevolmente frequenti (SAC e PAC) e non comportano particolari problemi di gestione terapeutica; le altre sono abbastanza rare ed il trattamento con i comuni farmaci antistaminici, sia locali che sistemici, risulta spesso inefficace, per cui si rende necessario il ricorso agli steroidi topici che, usati per periodi prolungati, espongono il paziente al rischio degli effetti collaterali avversi, anche gravi (cataratta, ipertensione oculare, glaucoma).

Il presente articolo è focalizzato sulla diagnosi differenziale delle varie tipologie di congiuntiviti allergiche e si propone di suggerire alcuni criteri per orientarsi in base all'anamnesi e ai dati clinici.

Infine, sono brevemente esposti alcuni cenni di terapia.

Introduzione

La congiuntivite allergica è patologia assai frequente: da un recente studio ne risulta affetta fino al 40% della popolazione nel mondo occidentale¹. I quadri clinici con cui si presenta sono peraltro ampiamente variabili, potendo spaziare dalle comuni lievi forme stagionali IgE mediate, per lo più associate a rinite, a

quadri più rari ma decisamente severi, come la cheratocongiuntivite atopica (AKC) e la cheratocongiuntivite Vernal (VKC), a rischio di complicanze ed esiti. Possiamo anche affermare che la gravità dei quadri clinici è proporzionale, oltre che alla difficoltà nel porre diagnosi, alla resistenza alle terapie tradizionali, e quindi alla necessità di utilizzare terapie di terzo

Con la collaborazione di:

Laura Di Grande, Cinzia de Libero, Sara Tucci
Az. Ospedaliera-Universitaria "A. Meyer", Firenze

¹ Unità di Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze; ² Allergologia, Ospedale G.B.Grassi, Roma; ³ Unità di Pediatria, Dipartimento Materno Infantile, Ospedale Melloni, Milano; ⁴ Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Università di Palermo; ⁵ Dipartimento di Pediatria - IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ⁶ Pediatra di Famiglia, Mesagne (BR); ⁷ Dipartimento di Allergologia e Immunologia, Sapienza Università di Roma

n.pucci@meyer.it

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto rispetto agli argomenti trattati.

livello, spesso farmaci "off label", per il controllo della sintomatologia.

È utile a tal proposito sottolineare che i cortisonici somministrati per via oculare, spesso gli unici farmaci efficaci, possono provocare, specie in soggetti predisposti, effetti collaterali (ipertensione oculare, glaucoma, cataratta), dopo uso prolungato²; l'impiego di cortisonici per via cutanea e per via inalatoria, per paragone con le più familiari dermatite atopica e asma, presenta profili di sicurezza sicuramente maggiori.

La presente trattazione si focalizza sugli aspetti diagnostici e di diagnostica differenziale tra i vari quadri compresi nella definizione di "congiuntivite allergica"; nel testo e nella Tabella I riassuntiva si dà risalto, più che all'aspetto clinico (spesso con overlaps tra le varie forme) e al quadro oculare (decisivo ma di pertinenza dell'oftalmologo esperto) ai criteri anamnestici, di età, stagionalità e risposta al trattamento che possono da soli orientare decisamente il pediatra e l'allergologo verso una diagnosi importante per i riflessi terapeutici e prognostici. Per questo l'argomento non poteva trovare migliore tribuna della rivista dei pediatri allergologi.

Le congiuntiviti allergiche

La Figura 1 mostra lo spettro esauriente della patologia dell'"occhio rosso", premessa indispensabile ad una trattazione che si occupi prevalentemente di diagnostica³: così appare chiaro che, se pur vogliamo acquisire elementi clinici utili per orientarci tra le "allergie", così dobbiamo anche conoscere ciò che c'è di "non allergico". Tornando al tema principale, tratteremo delle 5 forme principali e cioè: la congiuntivite allergica stagionale (SAC), la congiuntivite allergica perenne (PAC), la cheratocongiuntivite Vernal (VKC), la cheratocongiuntivite atopica (AKC), la congiuntivite gigantomapillare (GPC).

La congiuntivite allergica stagionale (SAC)

SAC è la forma più comune di congiuntivite allergica e rappresenta più del 50% delle congiuntiviti allergiche. È una congiuntivite stagionale ed i sintomi oculari, spesso associati a riniti allergiche, sono strettamente correlati con la presenza di allergeni quali

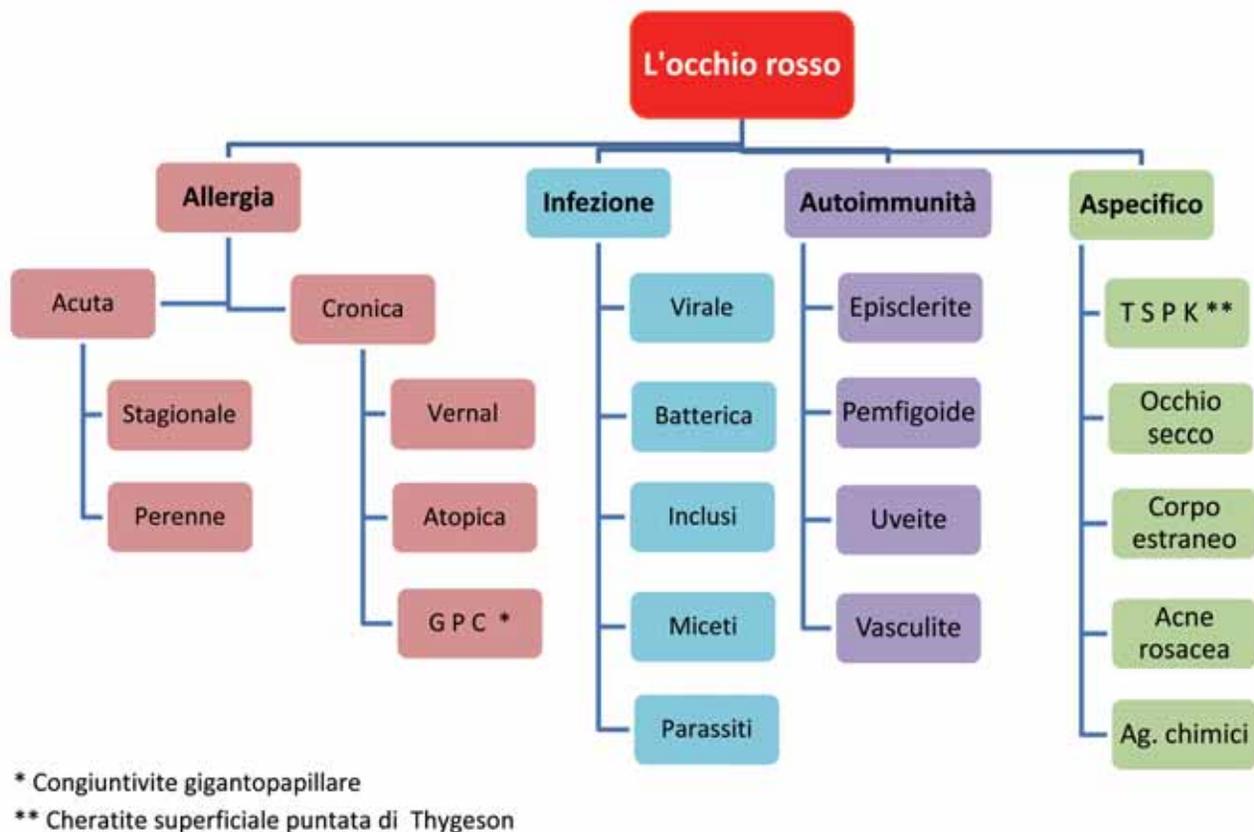


Fig. 1. L'occhio rosso (da Bielory 2000³, mod.).

Tab. I. Diagnostica delle congiuntiviti allergiche 3 4 8 10 12 15 19.

CONGIUNTIVITI ALLERGICHE: DIAGNOSI						
Denominazione	Eziologia	Età all'esordio	Clinica	Sospetto diagnostico	Diagnosi	Terapia locale
C. Allergica	stagionale (SAC)	fine seconda decade	primaverile + rinite	clinica	positività IgE specifiche	- antistaminici - cromoni - dual-action agents
	perenne (PAC)		pluristagionale + rinite			
Cheratocongiuntivite Vernal (VKC)	sconosciuta (HLA A19)	prima decade	primaverile-estiva (♂/♀= 3/1) Atopia 50%	- estiva - resistente - coinvolge la cornea	- papille giganti tarsali superiori - papille al limbus	- cortisonici - ciclosporina - tacrolimus
Cheratocongiuntivite atopica (AKC)	sconosciuta (Th2?)	13-19 a	invernale-estiva eczema 95%	- età - eczema - clinica	- eczema palpebre - papille tarsali inferiori - papille al limbus	- cortisonici - ciclosporina - tacrolimus
Congiuntivite gigantomapillare (GPC)	corpi estranei (lenti, suture) (Th2)	giovani adulti	prurito, secrezione, annebbiamento	- clinica - lenti a contatto	- papille tarsali - opacità tarsali - cheratite puntata	- rimoz. lenti - antiflogosi
DIAGNOSI DIFFERENZIALE						
Cheratite puntata superficiale di Thygeson (TSPK)	sconosciuta (HLA DR3)	5-60 a (media 28 a)	pluristagionale	cronica intermittente resistente	opacità corneali multiple	- cortisonici - ciclosporina - lenti morbide
Congiuntivite batterica	haemofilus pneumococco	tutte le età	tutte le età	purulenta mono o bilaterale	clinica	- fluorochinoloni - aminoglicosidi



Fig. 2. Iperemia congiuntivale: segno aspecifico.

pollini delle graminacee, parietaria e polline di piante arboree nelle forme più precoci^{3,4}.

I sintomi più importanti sono prurito e sensazione di bruciore, lacrimazione, in casi più impegnativi si possono riscontrare sintomi corneali quali fotofobia e offuscamento; eccezionali sono comunque gli esiti permanenti.

I segni clinici, usualmente bilaterali, sono rappresentati da iperemia congiuntivale (Fig. 2), ipertrofia papillare a livello della congiuntiva tarsale ed infine produzione di essudato inizialmente chiaro/trasparente (fase acuta) e successivamente denso/fibroso (fase cronica).

La SAC è una classica reazione di ipersensibilità di tipo I (IgE mediata) dove l'allergene/allergeni si legano con IgE specifiche presenti sulla superficie dei mastociti localizzati al livello congiuntivale; si innesca quindi un meccanismo che porta all'attivazione (degranolazione) delle mastocellule, con il conseguente rilascio dei mediatori vasoattivi in esse contenuti, ed allo scatenarsi della reazione allergica. È stato riscontrato un aumento di IgE nelle lacrime e nel sangue ed un aumento degli infiltrati eosinofili (25% pz) al livello congiuntivale^{4,5}.

Può interessare l'età pediatrica anche se il picco di incidenza si colloca negli ultimi anni della seconda decade. La diagnosi è relativamente facile: pressoché costante è la contemporanea presenza di rinite allergica, la quale, anzi, è spesso prevalente come intensità. Una anamnesi familiare per allergie IgE-mediate e una personale per dermatite atopica sono frequenti.

La congiuntivite allergica perenne (PAC)

PAC è considerata una variante della SAC che persiste per tutto l'anno ed è per lo più associata a rini-

te pluristagionale; circa il 79% dei pazienti presenta esacerbazioni stagionali.

Acari della polvere, epiteli di animali, spore fungine presenti negli ambienti domestici o lavorativi sembrano essere gli allergeni più comuni. La prevalenza è più bassa della SAC³.

Nelle forme perenni la sintomatologia è meno pronunciata; è comunque caratterizzata da prurito, lieve iperemia congiuntivale, bruciore, sensazione di corpo estraneo.

Sia la SAC che la PAC hanno all'incirca lo stesso esordio e si associano entrambe a sintomi quali asma/eczema². Il sospetto diagnostico di SAC e PAC si basa sull'evidenza clinica (eritema, iperemia congiuntivale, ipertrofia papillare, edema palpebrale), sulla sintomatologia soggettiva (in particolare il prurito). La diagnosi sarà confermata con reperti di laboratorio (aumento eosinofili e neutrofili nel sangue, presenza elevata di IgE specifiche sieriche e cutanee (Skin prick Test).

Cenni di terapia di SAC e PAC

Una recente metanalisi evidenzia che tra i farmaci per uso topico nella SAC, gli antistaminici (azelastina, levocabastina, emedastina) sono sensibilmente, ma non significativamente, superiori ai farmaci stabilizzatori mastocitari (sodio cromoglicato, nedocromile, lodoxamide) per il controllo della sintomatologia soggettiva⁶. Comunque non esistono elementi sufficienti per raccomandare la scelta di un farmaco, che dovrà quindi basarsi su frequenza delle instillazioni, costo del farmaco e preferenza del paziente⁶.

I farmaci vasocostrittori hanno una breve durata d'azione (< 2 ore), possono determinare una iperemia rebound, congiuntivite follicolare, occlusione lacrimale e, se pur raramente, ipertensione sistemica^{7,8}.

Gli antistaminici topici, come azelastina ed emedastina sono farmaci di prima scelta, ma le molecole a doppia azione (DAA: inibizione del rilascio di mediatori mastocitari e inibizione competitiva per il recettore H1), come olopatadina e chetotifene, sono da preferire^{7,9}.

In presenza di una sintomatologia prevalentemente oculare nell'ambito di una rinocongiuntivite, gli antistaminici (o DAA) si mostrano più efficaci per via oculare che per via sistemica, anche per la maggiore rapidità di azione. Una loro associazione può, comunque, potenziarne l'effetto.

La SAC e la PAC hanno lo stesso esordio e si associano entrambe a sintomi quali asma/eczema. Il sospetto diagnostico si basa sull'evidenza clinica e sulla sintomatologia soggettiva.

La cheratocongiuntivite Vernal (VKC)

La cheratocongiuntivite Vernal (letteralmente "primaverile", VKC) è una affezione oculare ritenuta rara, classificata come allergica, se pure ad eziologia sconosciuta.

Poiché rara è spesso misconosciuta sia da oculisti che da pediatri ed allergologi, con ritardo nella diagnosi e conseguente rischio di complicazioni oltre che di impatto negativo sulla qualità di vita del bambino e della famiglia. Si tratta di una affezione cronica bilaterale, spesso severa, a rischio di esiti permanenti se non adeguatamente trattata¹⁰. Il termine cheratocongiuntivite implica un possibile coinvolgimento della cornea (abrasioni, ulcere) con conseguente compromissione del visus; "vernal" significa letteralmente "primaverile", termine che indica il momento della riacutizzazione clinica e non il periodo esclusivo in cui si manifesta la sintomatologia. La VKC inizia a manifestarsi nella prima decade di vita, solitamente non prima dei 3 anni e tende a risolversi spontaneamente (anche se non sempre) dopo la pubertà, alla fine della seconda decade. Geograficamente è diffusa nelle aree a clima caldo e temperato come il bacino del Mediterraneo, il medio oriente, la penisola dell'Anatolia, la penisola arabica, l'India, il Pakistan, il Giappone. Segni oculari patognomonici sono rappresentati dalle papille giganti tarsali superiori (Fig. 3, VKC tarsale), e/o da papille limbari (Fig. 4, VKC bulbare).

La morbilità di questa affezione dipende soprattutto dalla inefficacia dei farmaci tradizionali impiegati per il trattamento delle congiuntiviti allergiche (antistaminici, cromoni, NSAIDs) e dalla necessità di impiegare cortisonici, unici farmaci efficaci, per periodi prolungati, con i ben noti rischi di effetti secondari sull'occhio, come ipertensione oculare, glaucoma, cataratta.



Fig. 3. Papille giganti tarsali nella cheratocongiuntivite Vernal (VKC).

Negli ultimi dieci anni si è registrato, presso i centri di allergologia pediatrica che maggiormente si occupano di tale patologia, sia un incremento annuo che un aumento del numero assoluto di pazienti osservati: tali incrementi sono abbastanza sorprendenti per una malattia "rara" come la Vernal (la stima è di < 1 caso su 10.000 nell'Unione Europea, quando la definizione di malattia rara è di < 5 casi su 10.000).

Ad esempio, presso il centro di allergologia dell'ospedale Meyer di Firenze, partendo nel 1998 da non più di 20 bambini si è arrivati agli oltre 450 bambini del corrente anno. In tale centro, come in alcuni altri in Italia, è stato avviato un percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare per questa patologia, in collaborazione con il servizio di oculistica e la farmacia.



Fig. 4. Papille limbari con noduli di Trantas nella cheratocongiuntivite Vernal (VKC).

La maggior parte dei pazienti del centro fiorentino viene trattata con ciclosporina in soluzione oculare, un farmaco non registrato per questa affezione ed "off label" anche come formulazione^{11 12}. Nei pazienti resistenti si utilizza con successo da alcuni anni una preparazione di tacrolimus per via oculare. L'incremento annuo dei casi osservati fa pensare che ci sia un aumento di incidenza dell'affezione e non solo uno "spostamento" di pazienti verso il centro specialistico. All'origine potrebbero esserci le modificazioni climatiche come il surriscaldamento del pianeta e l'aumento della radiazione totale sulla terra in atto da alcuni decenni.

La cheratocongiuntivite atopica (AKC)

È un'inflammatione cronica che coinvolge la congiuntiva tarsale inferiore; se interessa la cornea può portare a cecità. È molto frequente storia familiare per atopia, in particolare eczema (95% pazienti) o asma (87%)^{2 13}.

L'esordio di questa patologia è tra i 16-19 anni e può persistere fino alla quarta-quinta decade di vita. Molto spesso è associata, nella fascia di età 30-50 anni a complicanze quali blefarocongiuntiviti, cataratta, disordini corneali ed herpes simplex.

La sintomatologia è caratterizzata da prurito, bruciore, fotofobia e sensazione di corpo estraneo; tali sintomi sono più severi rispetto alla SAC e PAC e sono presenti per tutto l'anno.

Sono state descritte esacerbazioni stagionali in molti pazienti soprattutto in inverno e in estate e spesso dopo esposizione ad animali, acari della polvere alcuni alimenti. I segni oculari sono rappresentati da ipertrofia papillare tarsale (inizialmente inferiore), cheratite puntata, infiltrati limbari con noduli di Trantas; nei casi più gravi si può presentare congiuntivite cicatriziale con fibrosi subepiteliale e simblefaron. In pazienti giovani adulti con grave DA e AKC viene riferita la comparsa

La cheratocongiuntivite atopica è un'inflammatione cronica che coinvolge la congiuntiva tarsale inferiore. È molto frequente in chi ha storia familiare per atopia.

di cataratta nell'8-12% dei casi, in media dopo 10 anni dall'inizio della sintomatologia oculare¹⁴. L'uso prolungato di corticosteroidi topici favorisce ovviamente l'insorgenza di questa complicanza. Distacco di retina e infezioni erpetiche oculari rappresentano altre possibili complicanze della AKC. La terapia si avvale dell'impiego di corticosteroidi topici e di ciclosporina per via oculare. In un recente studio l'impiego di tacrolimus unguento nella terapia dell'eczema palpebrale in questi pazienti ha prodotto un significativo miglioramento nel quadro oculare in pazienti con AKC¹⁵.

La congiuntivite gigantomapillare (GPC)

La congiuntivite gigantomapillare è una patologia caratterizzata da un'inflammatione della congiuntiva tarsale. È solitamente associata all'uso delle lenti a contatto ed in particolare quelle morbide, ma si può presentare in altri pazienti con storia di corpi estranei, comprese suture corneali e/o congiuntivali, cheratoprosi, protesi oculari, innesti corneo-sclerali, cianoacrilato ed in alcuni casi anche dermoidi limbari^{2 16}.

Le cause e la patogenesi della congiuntivite gigantomapillare non sono ancora del tutto conosciute. Anche se la congiuntivite gigantomapillare si manifesta principalmente in portatori di lenti a contatto morbide, rigide, o semi-rigide, non si può attribuirle semplicemente ad una reazione verso il materiale di composizione della lente. L'evidenza clinica suggerisce che possa essere il risultato del trauma meccanico combinato con una reazione di ipersensibilità a proteine antigeniche trattenute sulla superficie della lente a contatto, della protesi o delle suture.

Le condizioni che favoriscono lo sviluppo e/o la progressione della congiuntivite gigantomapillare comprendono:

- indossare le lenti a contatto per periodi di tempo prolungati;
- l'uso continuo di lenti a contatto danneggiate per mesi;
- lenti a contatto di diametro molto ampio;
- inadeguata pulizia e manutenzione delle lenti.

La sintomatologia comprende prurito oculare, offuscamento del visus, intolleranza alle lenti, secchezza oculare; obiettivamente si possono rilevare papille tarsali superiori e sul bordo palpebrale, secrezione mucosa, cheratopatia puntata. La terapia si basa essenzialmente sulla rimozione delle lenti o dell'eventuale causa meccanica e dell'impiego di farmaci antinfiammatori locali; la prognosi è buona¹⁷.

Diagnosi differenziale: la cheratite puntata superficiale di Thygeson (TSPK)

Si tratta di una affezione cronica caratterizzata da ricattizzazioni e remissioni; può esordire a qualunque età (media 28 anni) anche se nel 40% dei casi inizia nella prima decade di vita; la sintomatologia è aspecifica (fotofobia, irritazione, dolore, lacrimazione)¹⁸.

L'esame oculare evidenzia tipiche micro opacità epiteliali corneali in assenza di edema (Fig. 5).

L'eziologia è sconosciuta; si è ipotizzato un trigger virale e si è descritta una associazione con l'aplotipo HLA DR3.

La terapia si basa sull'utilizzo di corticosteroidi topici che riescono a controllare la sintomatologia e ad indurre una remissione dei segni oculari; anche in questa patologia, per ridurre gli effetti collaterali legati ad un uso prolungato degli steroidi, si è utilizzata con successo la ciclosporina per via oculare¹⁸.

La prognosi è variabile; la durata media della malattia è stimata in circa 11 anni, sebbene sia stata descritta una durata di 15 anni in assenza di remissioni. In ogni caso, benché in fase attiva si osservi di solito una compromissione modesta del visus, la prognosi a lungo termine per la vista è molto buona.

Breve guida ragionata alla Tabella I

Poiché ci occupiamo di bambini e adolescenti, possiamo anzitutto valutare l'età all'esordio. Nei primi 10 anni di vita l'interessamento oculare è tipico della Vernal (dai 3 anni in poi); agevole la diagnosi diffe-

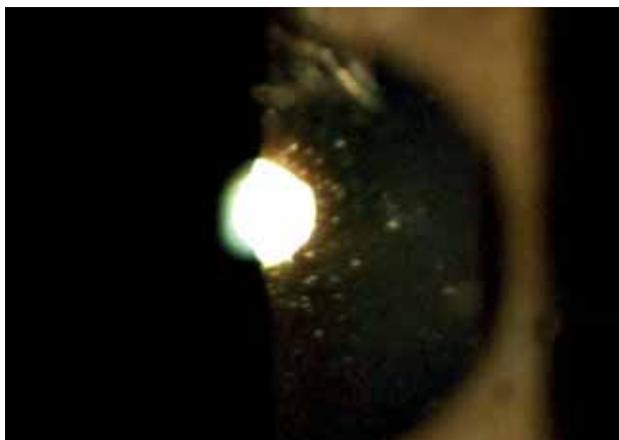


Fig. 5. Cheratite puntata superficiale di Thygeson (TSPK).

renziale (DD) con la congiuntivite purulenta. Il picco all'esordio per SAC e PAC è la fine della 2^a decade, ma occorre considerare la frequenza delle 2 affezioni rispetto alla rarità della VKC. Per AKC e GPC ci spostiamo decisamente sulla fine della 2^a decade.

Meno utile per la diagnosi è la valutazione dell'eziologia, se si eccettua la GPC per la quale la presenza di "corpi estranei" è di facile individuazione.

La colonna della *clinica* è decisamente la più importante. L'andamento stagionale può, spesso da solo, far porre più che un sospetto diagnostico: la primavera esclusiva per la SAC, il peggioramento in estate per la VKC, l'eczema per la AKC, e così via. Il *sospetto diagnostico* deriva direttamente dalla clinica e dipende anche dalla risposta alla terapia con i farmaci topici tradizionali come antistaminici e stabilizzatori mastocitari. Le forme più gravi non rispondono a quei trattamenti.

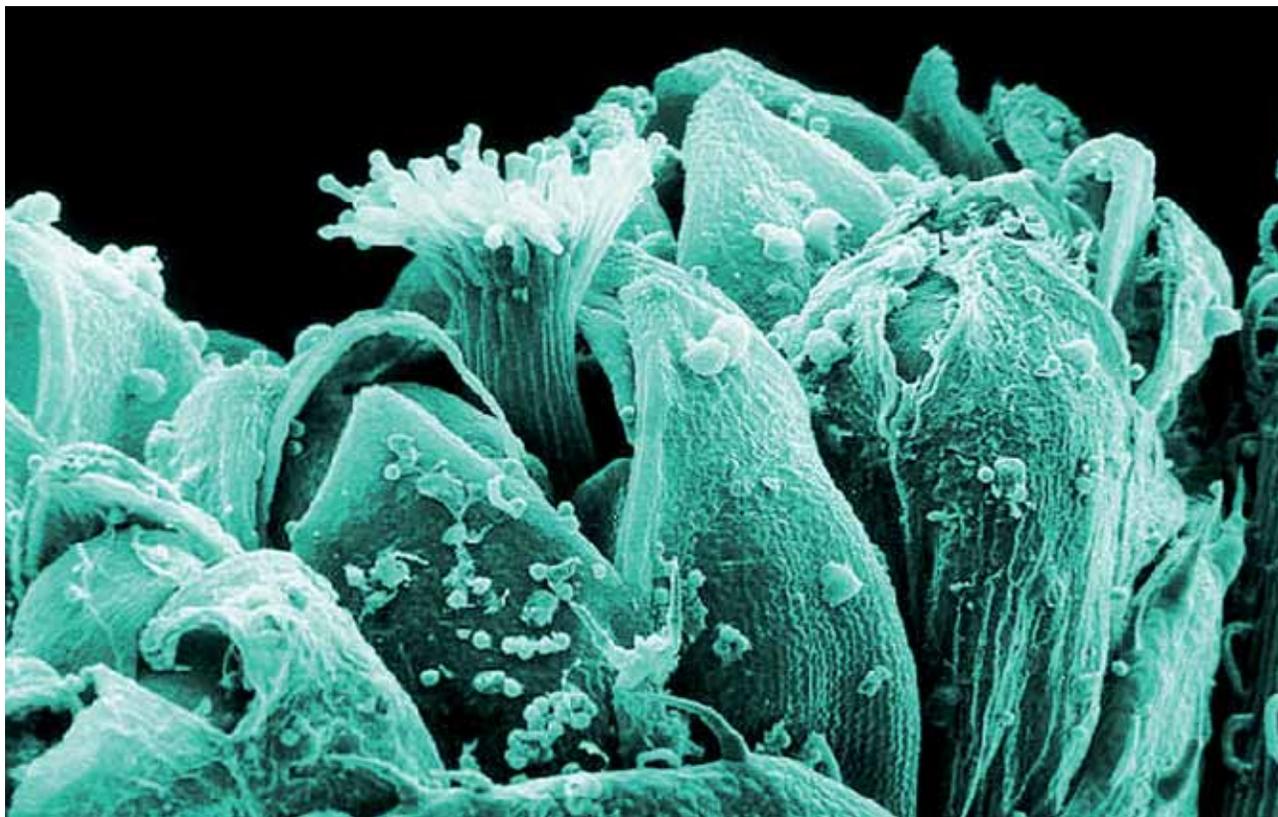
La *diagnosi* definitiva è a carico dello specialista oftalmologo. Ma il pediatra e l'allergologo possono avere un ruolo primario: infatti non infrequentemente la diagnosi obiettiva è carente o mancante a causa della rarità delle forme, e quindi alla giustificata scarsa esperienza degli oculisti. Il nostro aiuto potrebbe quindi essere determinante.

I farmaci utili per la *terapia locale* ci aiutano a riconoscere le forme più severe (VKC, AKC) che non rispondono a trattamenti più "leggeri" e che sono a rischio di complicazioni ed esiti. Fa eccezione la TSPK che si protrae per molti anni ma ha solitamente una *prognosi* molto buona.

Bibliografia

- 1 Singh K, Bielory L. *Ocular allergy: a national epidemiologic study*. J Allergy Clin Immunol 2007;119(Suppl 1):S154.
- 2 Tabbara KF. *Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis*. Can J Ophthalmol 1999;34:88-92.
- 3 Bielory L. *Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: Ocular allergy*. J Allergy Clin Immunol 2000;106:1019-32.
- 4 Bielory L, Friedlaender MH. *Allergic conjunctivitis*. Immunol Allergy Clin North Am 2008;28:43-48,vi.
- 5 Bourcier T, Moldovan M, Goldschild M, et al. *Value of lacrimal IgE determination and conjunctival cytology in the diagnosis of chronic conjunctivitis*. J Fr Ophthalmol 1998;21:209-13.

- 6 Owen CG, Shah A, Henshaw K, et al. *Topical treatment for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and metanalysis of efficacy and effectiveness.* Br J Gen Pract 2004;54:451-6.
- 7 Leonardi A. *Expert opinion. Emerging drugs for ocular allergy.* Exp Opin Emerg Drugs 2005;10:505-20.
- 8 Schultz BL. *Pharmacology of ocular allergy.* Curr Opin All Clin Immunol 2006;6:383-9.
- 9 Bielory L, Kenneth W, Bigelsen LS. *Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis.* Drugs 2005;65:215-28.
- 10 Pucci N, Novembre E, Lombardi E, et al. *Atopy and serum eosinophil cationic protein in 110 white children with vernal keratoconjunctivitis: differences between tarsal and limbal forms.* Clin Exp Allergy 2003;33:325-30.
- 11 Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, et al. *Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:298-303.
- 12 Ebihara N, Ohashi Y, Uchio E, et al. *A large prospective observational study of novel cyclosporine 0.1% aqueous ophthalmic solution in the treatment of severe allergic conjunctivitis.* J Ocul Pharmacol Ther 2009;25:365-72.
- 13 Tufts SJ, Kemeny EM, Dart JKG, et al. *Clinical features of atopic keratoconjunctivitis.* Ophthalmology 1991;98:150-8.
- 14 Calonge M, Herreras JM. *Clinical grading of atopic keratoconjunctivitis.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:442-5.
- 15 Zribi H, Descamps V, Hoang-Xuan T, et al. *Dramatic improvement of atopic keratoconjunctivitis after topical treatment with tacrolimus ointment restricted to the eyelids.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:489-90.
- 16 Elhers WH, Donshik PC. *Giant Papillary conjunctivitis.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:445-9.
- 17 Allansmith MR, Ross RN. *Giant papillary conjunctivitis.* Int Ophthalmol Clin 1988;28:309-16.
- 18 Nagra PK, Rapuano CJ, Cohen EJ, et al. *Thygeson's superficial punctate keratitis. Ten years' experience.* Ophthalmology 2004;111:34-37.
- 19 Bielory L. *Ocular Allergy Guidelines. A practical treatment algorithm.* Drugs 2002;62:1611-34.



Una pianta di ambrosia al microscopio elettronico. I granuli visibili sulla superficie sono granuli di polline (Foto: CDC, Janice Haney Carr. Public Health Image Library, CDC, USA).