



As.CG

Associazione Campana Glaucoma

Glaucoma

Il ladro silenzioso della vista



Annamaria Avella

Rosa Fusco

Arcangelo Menna

Decio Capobianco

Carlo Giuliani

Francesco Paolercio

Ciro Costagliola

Paolo Lepre

Nicola Rosa

ATENEAPOLI EDITORE



As.CG

Associazione Campana Glaucoma

10° Congresso



As.CG

Associazione Campana Glaucoma

Il ladro silenzioso della vista

Il glaucoma

ATENEAPOLI Editore

Il ladro silenzioso della vista. Il glaucoma

ISBN: 978-88-97840442

copyright 2016

edizioni **Ateneapoli s.r.l.**

via Pietro Colletta, 12 (80139) Napoli

www.ateneapoli.it



BOOKSTORE

www.ateneapoli.it/libri



As.CG

Associazione Campana Glaucoma

Consiglio Direttivo

(biennio 2015-2016)

Presidente	Dott. Paolo Lepre
Vice-Presidente	Prof. Nicola Rosa
Segretario Tesoriere	Dott. Carlo Giuliani
Coordinatore Scientifico	Prof. Ciro Costagliola
Consigliere	Dott. Decio Capobianco
Consigliere	Dott.ssa Rosa Fusco
Consigliere	Dott. Arcangelo Menna
Consigliere	Dott. Francesco Paolercio
Coordinatrice Ortottisti	Dott.ssa Annamaria Avella

sito internet

www.ascg.it

Questa pubblicazione è stata realizzata anche grazie al contributo non condizionante delle aziende:

FBVISION
Ophthalmic Pharmaceuticals

GLAUCOOM



OPTAFARMA

VISUfarma
the eye health company

Il ladro silenzioso della vista

Il glaucoma

INDICE:

Prefazione	pag. 11
Introduzione	pag. 13
Capitolo 1 - <i>Ciro Costagliola</i> Malattia sociale, storia ed impatto in Italia e nel mondo	pag. 17
Capitolo 2 - <i>Rosa Fusco</i> Diagnosi precoce e diagnosi tardiva	pag. 29
Capitolo 3 - <i>Annamaria Avella</i> Epidemiologia ed ambiente	pag. 39
Capitolo 4 - <i>Carlo Giuliani, Luigi Giuliani</i> Psicologia e psicopatologia del glaucoma	pag. 52
Capitolo 5 - <i>Arcangelo Menna</i> Gravidanza e infanzia	pag. 63
Capitolo 6 - <i>Nicola Rosa, Maddalena De Bernardo, Luigi Capasso</i> Patologie sistemiche e glaucoma	pag. 79
Capitolo 7 - <i>Decio Capobianco</i> Trattamento farmacologico ed industria	pag. 93
Capitolo 8 - <i>Francesco Paolercio, Francesco Verdoliva, Laura Paolercio</i> Chirurgia tradizionale e nuove tendenze	pag. 115
Capitolo 9 - <i>Paolo Lepre</i> Chirurgia non tradizionale: vantaggi e business	pag. 125
Capitolo 10 - <i>Paolo Lepre</i> Il glaucoma nei paesi in via di sviluppo	pag. 135

Prefazione

Mi congratulo con tutto il consiglio dell'AsCG per la realizzazione di questo libro dal titolo apparentemente intrigante “il ladro silenzioso della vista” ma che ne rende a pieno il significato.

Il glaucoma è una malattia a patogenesi multi fattoriale e per tale motivo, come un “ladro”, si presenta con moltissime “facce” e può “silenziosamente” creare gravi danni all'apparato visivo.

I vari capitoli sono stati realizzati da esperti del settore con una esposizione pratica che ha reso l'opera di facile consultazione, con un contenuto ricco di dati clinici e scientifici che configurano prospettive di estremo interesse nel campo della diagnostica e della terapia di tale patologia.

Gli argomenti sono trattati in modo da indirizzare le scelte diagnostiche e terapeutiche nella pratica quotidiana.

Il libro è il risultato di un impegno costante ed attento realizzato con grande professionalità ed entusiasmo da tutti i componenti della Associazione Campana Glaucoma.

Il trattato rappresenta una ennesima tappa del percorso iniziato da oltre un decennio da un gruppo di miei cari amici e colleghi, a conferma che la collaborazione e la professionalità possono condurre alla realizzazione di risultati “eccellenti”.

Il testo così completo, semplice nell'esposizione ma ricco delle più moderne acquisizioni nel campo scientifico e clinico, si presenta

come un'opera di consultazione per i medici e per gli specializzandi e specialisti in oftalmologia ed inoltre per gli stessi pazienti.

Sono sicuro che tale realizzazione rappresenti l'inizio di un ulteriore “filone” con risvolti proficui in un prossimo futuro.

Giovanni Cennamo

*Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Visivo
Università degli Studi di Napoli “Federico II”*

Introduzione

Tutti gli oculisti che si occupano sistematicamente di glaucoma vivono il privilegio di far parte di una piccola “comunità” di specialisti che dal contatto quotidiano, duro ed a volte estenuante con la malattia, trae il proprio senso di appartenenza.

Una appartenenza sicuramente gratificante dal punto di vista personale e sociale, ma estremamente impegnativa e non sempre appagante da un punto di vista strettamente medico.

Circa dieci anni fa, un gruppo di oculisti campani, accomunati da un forte interesse verso questa materia, scelse di condividere le proprie esperienze professionali maturate in molti anni di attività nel campo del Glaucoma in contesti diversi tra loro quali cliniche universitarie, reparti ospedalieri, ambulatori specialistici pubblici e privati, cliniche accreditate. Nacque così l'Associazione Campana Glaucoma.

Questi dieci anni di attività sono serviti a rafforzare il senso positivo di quella scelta, grazie al contributo ed alla vicinanza dei colleghi impegnati “sul campo” nel nostro territorio ed alla “comunità medica del glaucoma” nazionale che ci ha sostenuto nella crescita, nonché alle aziende del settore che hanno fortemente creduto in noi ed appoggiato i nostri progetti.

È certamente motivo d'orgoglio per la nostra Associazione, annoverare tra i propri Soci Onorari i più importanti studiosi della materia italiani ed internazionali ed è giusto nominarli tutti nell'ordine di tempo in cui sono diventati parte della nostra famiglia, tributando

loro uno speciale ringraziamento per aver favorito la crescita della nostra associazione e per la condivisione di tanti percorsi scientifici ed umani:

- **Dott. Lucio Zeppa**
- **Prof. Giacinto Auricchio**
- **Dott. Paolo Brusini**
- **Prof. Giovanni Cennamo**
- **Prof. Adolfo Sebastiani**
- **Prof. Stefano Gandolfi**
- **Prof. Leonardo Mastropasqua**
- **Dott. Ermanno Dell’Omo**
- **Dott. Raffaello di Lauro**
- **Prof. Stefano Miglior**
- **Prof. Teresio Avitabile**
- **Prof. Giorgio Marchini**
- **Prof. Luciano Quaranta**
- **Prof. M. Francesca Cordeiro**
- **Dott. Michele Fortunato**

L’anno scorso, al termine del nostro Congresso annuale, ci ritrovammo a pensare a qualche bella iniziativa da proporre ai nostri amici e colleghi in occasione del decennale della nostra nascita; qualcosa che potesse lasciare un piccolo ma tangibile segno del nostro impegno e della nostra esperienza nel campo del glaucoma e che allo stesso tempo potesse rappresentare un piccolo punto di riferimento per chi, pur non addentro alla materia, avesse necessità o piacere di comprendere qualcosa in più di questa patologia misteriosa ed affascinante.

È nata così questa pubblicazione, “Il ladro silenzioso della vista”, che mutua il titolo da uno dei più frequenti ed abusati “soprannomi” con cui le persone comuni identificano, purtroppo con enorme verosimiglianza, la malattia glaucomatosa; essa cerca di parlare di glaucoma in modo possibilmente accessibile e comprensibile ad un pubblico non specialistico. Si rivolge non solo ai colleghi oculisti e specializzandi, ma anche, e forse principalmente, ai pazienti affetti

dalla malattia ed alle loro famiglie che sono così drammaticamente coinvolte nella gestione del proprio caro, ammalato di glaucoma; inoltre ai medici di famiglia che rappresentano spesso il primo “step” nel percorso di avvicinamento alla malattia ed a tutte quelle figure professionali che più frequentemente sono chiamate in causa nella programmazione dei percorsi preventivi e curativi dei soggetti a rischio.

Non vorrei suscitare aspettative eccessive nel lettore: “Il ladro silenzioso della vista” è un piccolo ed intenso manuale di consultazione, rapido e, speriamo, efficace. La materia glaucoma è stata affrontata da più angolazioni, ma l'approccio è stato prevalentemente di tipo medico-sociale; alcuni aspetti tecnici della malattia glaucoma appariranno sicuramente meno approfonditi.

Per la diffusione è stata scelta una doppia versione, così come oggi usa, cartacea e digitale.

A questo libro hanno partecipato tutti quelli che 10 anni orsono hanno visto la nascita di As.CG; ognuno di loro si è assunto l'onere di trattare un argomento specifico e devo ringraziare tutti per aver collaborato con il consueto impegno alla stesura del loro specifico paragrafo.

L'apertura è di Ciro Costagliola, Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Visivo, Università degli Studi del Molise, che con la consueta chiarezza, dote che tutti noi gli riconosciamo, ci introduce nel mondo del glaucoma come malattia sociale e ci descrive con precisione e partecipazione l'impatto che questa malattia oculare ha nella nostra nazione e nel mondo, segue poi Rosa Fusco, Ricercatrice del Dipartimento di Oftalmologia della Federico II Napoli ed esperta nella diagnostica glaucomatosa, che affronta con il consueto rigore le difficoltà di una diagnosi precoce e/o tardiva della malattia. Annamaria Avella, ortottista-assistente di oftalmologia, Direttore teorico-pratico del Corso di Laurea OAO della Seconda Università degli Studi di Napoli scrive invece approfonditamente dei rapporti non sempre chiarissimi tra familiarità ed ambiente nella malattia glaucomatosa.

Arcangelo Menna, Responsabile UOSD di Oftalmologia Pediatrica P.O. SS. Annunziata ASL Napoli 1 Centro, introduce con grande

padronanza, un argomento che presenta ancora oggi, anche per medici esperti della materia negli adulti, numerosi punti di incertezza: il glaucoma in gravidanza ed il glaucoma pediatrico. Nicola Rosa, Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Visivo all'Università di Salerno, tratta in modo esaustivo ed efficace lo stretto rapporto che esiste tra glaucoma e patologie generali non oculari, riuscendo a coglierne la complessità.

Il glaucoma è una patologia fortemente invalidante e comporta un coinvolgimento del paziente a 360°: Carlo Giuliani si è preso l'onere di approfondire la psicologia e la psicopatologia nel glaucoma, forte della enorme esperienza svolta nel Servizio Glaucoma della Divisione Oculistica AORN Cardarelli Napoli che dirige da molti anni. La terapia farmacologica del glaucoma è l'oggetto della complessa ed impegnativa relazione di Decio Capobianco, tra i fondatori della AsCG e Responsabile dei Servizi di Perimetria e Glaucoma della ASL NA1 (PSI Napoli Est) e della ASL CE (P.O. Melorio di Santa Maria Capua Vetere), che forte della grande esperienza maturata sul campo, ha saputo rendere comprensibile un argomento complesso quale la terapia medica del glaucoma.

Il libro contiene anche una sezione riguardante la chirurgia del glaucoma e ad occuparcene siamo stati Francesco Paolercio, Direttore U.O. di Oculistica P.O. De Luca e Rossano Vico Equense ed il sottoscritto.

A Francesco l'onere (e l'onore!) di trattare la chirurgia tradizionale, quella che ancora oggi si identifica con il gold standard del trattamento chirurgico del glaucoma, a me quella di approfondire la nuova chirurgia non tradizionale basata principalmente sull'uso di devices di varia tipologia.

Concludo io con uno sguardo sulla condizione della malattia glaucomatosa nei paesi in via di sviluppo, dove, alle non poche problematiche della patologia, si associano gli immensi disagi e le spesso insormontabili difficoltà dell'accesso alla cura.

Paolo Lepre
Presidente As.CG

Malattia sociale, storia ed impatto in Italia e nel mondo

Ciro Costagliola

*Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute "V. Tiberio"
Università degli Studi del Molise*

Storia della malattia glaucomatosa

Agli albori l'attività medica non era disgiunta dalla pratica religiosa, essendo considerata la malattia un vero e proprio castigo divino, concetto che trova riscontro in letteratura, e che ancora oggi è connaturato negli individui ingenui.

Col passare del tempo la medicina prese sempre più le distanze dalla religione sino ad arrivare alla medicina razionale di Ippocrate, che segnò il limite tra razionalità e magia.

Nell'antica Grecia il termine glaucoma descriveva l'aspetto della pupilla. Γλαυκος, infatti, è un aggettivo che significa letteralmente scintillante, brillante, rilucente, ceruleo, azzurro. Era riferito essenzialmente a patologie a carico del cristallino.

Quando tale termine ha iniziato a definire una condizione morbosa collegata con la neuropatia ottica e la pressione oculare? L'ipotesi più probabile è che all'inizio esso fosse associato con il glaucoma da chiusura d'angolo, poiché tale patologia rappresenta una delle cause più comuni di perdita visiva da glaucoma in tutto il mondo e colpisce circa lo 0,4% dei soggetti

con età maggiore di 40 anni, con prevalenza maggiore in Asia. Anche nell'antichità devono essersi verificati eventi acuti ascrivibili a blocco anulare, e la presentazione drammatica e le sue sequele avranno sicuramente catturato l'attenzione dei medici.

Le descrizioni iniziali del glaucoma coincidono con gli eventi legati alla chiusura dell'angolo camerulare:

- 1) perdita del visus;
- 2) idrope della lente con anteriorizzazione;
- 3) dilatazione pupillare, fissa o irregolare;
- 4) difficoltà nella cura;
- 5) campo pupillare γλαυκος (azzurro, grigio o verde) il corrispondente arabo di γλαυκος èzarqaa.

La vera e propria medicina razionale è da attribuire ad Ippocrate (V sec. a.C.), padre della medicina. Ippocrate visse tra il 460 e il 370 a.C. nell'isola di Kos, nel Dodecanneso. Operò nell'area del Mediterraneo e nei suoi viaggi toccò la Sicilia, l'Egitto, Alessandria, Cirene, Cipro. La base della medicina razionale è la negazione dell'intervento divino nelle malattie. Durante il periodo ippocratico il colore dell'occhio – riferito sempre al campo pupillare- aveva un enorme significato prognostico. Ippocrate scrisse (Prorrhethicon 2.20-Littré 9, 48): “quando le pupille diventano γλαυκου΄μεναι [glaukoumenai, (cerulee)] ο άργυροειδέες [argyroeides, argenteo] ο κυάνεαι [kyaneai (bluastre)] sono inutili”. 21, 25 Ippocrate definì la “glaukosis” una malattia degli anziani (aforismi III.31.6), cui era associato anche una debolezza dell'udito ed un gonfiore addominale.

Rufo di Efeso stabilì che ciò che gli antichi chiamavano glaukosis non era altro che la semplice hypochyma (cataratta), mettendo insieme glaucoma e cataratta, anzi considerando il glaucoma una variante della cataratta. Autori successivi, invece, distinguevano hypochyma da glaukosis: la prima rappresentava un'effusione del liquido del cristallino, che gelificava ed era suscettibile di terapia chirurgica, cioè era una condizione curabile; la glaukosis, invece, definita come una malattia sempre del cristallino che

imprimeva una colorazione bluastra al campo pupillare, era incurabile. In sintesi, si andava affermando progressivamente l'ipotesi che lega la prognosi alla colorazione del campo pupillare. Per Celso l'aspetto azzurrognolo del campo pupillare, insieme con dolore e irregolarità della pupilla rappresentavano indicatori prognostici molto negativi. Anche se manca una descrizione completa della sindrome, è intrigante notare come alla tonalità "glauca" del campo pupillare fosse associato un tipo più grave di patologia.

Anche nel mondo arabo vi sono riferimenti alla Glaukosis. Tabarì, nel libro sui trattamenti di Ippocrate (II metà X sec.), descrive il glaucoma infiammatorio cronico come una delle quattro malattie della retina. Shams Al-Din, siamo intorno al 1330, descrive in *The Discovery of Impurities in Ocular Diseases* non meno di 153 condizioni, una delle quali era la "Emicrania oculare" [shaqi-qat al-'ayn], chiamata anche "mal di testa della pupilla" [sudà al-hadaqah]. Asseriva che la patogenesi fosse secondaria all'accumulo di una sostanza non meglio specificata nei vasi sanguigni della retina. A volte si sviluppava una cataratta che provocava una dilatazione pupillare: il trattamento consisteva nella somministrazione di sostanze osmotiche con effetto purgativo, trattamento della superficie oculare con una combinazione di bianco d'uovo e latte nell'occhio (per l'edema corneale) e successiva eliminazione con detergenti. A volte era necessaria la somministrazione di narcotici per ridurre il dolore.

Per una più chiara comprensione del glaucoma bisogna guardare al dibattito all'interno all'Académie des Sciences nel XVIII secolo, per quanto riguarda la patogenesi della cataratta. Per alcuni glaucoma e cataratta erano sinonimi o -al massimo- due diverse espressioni di una stessa malattia, per altri si trattava di due malattie differenti. Brisseau, uno dei principali sostenitori della 'nuova teoria', asseriva che il glaucoma era un'affezione a carico del vitreo, e le sue affermazioni scaturivano da esperimenti da lui effettuati su bulbi oculari conservati in alcool.

Charles St-Yves nel 1722 (*des Yeux* ch. XVI "Du Glaucome" del *Traité des Maladies*) descrisse per la prima volta in modo soddisfacente l'ipertensione oculare. Per lui il glaucoma era una forma di "cataratta spuria" in cui il paziente vede dapprima annebbiato, poi perde la visione con la comparsa di una irriducibile dilatazione pupillare. La condizione occasionalmente cominciava con dolore e c'era il rischio di coinvolgimento an-

che per l'occhio adelfo. Charles St-Yves consigliava l'enucleazione come mezzo per proteggere l'occhio controlaterale!

Thomas Woolhouse, oculista inglese che seguì Giacomo II nell'esilio a Parigi, affermava di saper differenziare in maniera infallibile la cataratta curabile dal glaucoma incurabile attraverso un semplice forame stenopeico. Ma anche ciò è mera fantasia, l'importante è aver tenuto distinte le due forme morbose.

Anche i primi anni dell'Ottocento sembrano ancora pervasi da una certa confusione. Il glaucoma era identificato come un fenomeno di paralisi a carico della retina o della coroide. Nel 1813 il professore Viennese Joseph Beer riportò nel trattato "Die Lehre von den Augen krankheiten" la prima descrizione di glaucoma da parte di un vero specialista in oculistica, al contrario dei precedenti autori che di fatto erano solo chirurghi della cataratta. Beer descrisse il glaucoma infiammatorio con dilatazione della pupilla, che egli aveva osservato usando lenti di ingrandimento. Ciò gli consentì di differenziare le opacità del cristallino, quindi all'interno dell'occhio, rispetto all'opacamento corneale "come appare nei morti". Questa è la prima descrizione completa effettuata in epoca pre-oftalmoscopio. Beer promosse anche un trattamento consistente nell'asportazione di una parte dell'iride per prevenire il blocco pupillare. L'argomento fu sviluppato dopo poco da Antoine Pierre Demours nel cui libro "Précisthèorique et pratique sur les maladies desyeux", pubblicato nel 1821, egli definiva il glaucoma come "una malattia dell'età avanzata, del sistema nervoso irritabile e dei pazienti gottosi o reumatici". Demours notò anche che, entro sei mesi dall'insorgenza dell'affezione, nell'occhio affetto la capacità visiva diminuiva drasticamente fino alla mera percezione luminosa.

Nel 1830 MacKenzie di Glasgow è stato il primo a suggerire il ripristino della funzione retinica perforando la sclera e la coroide utilizzando un bisturi largo per drenare il liquido vitreale liquefatto. Egli si oppose all'enucleazione, sostenendo la rimozione del cristallino al fine di ridurre il colore verde del campo pupillare e migliorare la visione del paziente.

Dalla metà del XIX secolo il glaucoma è stato correttamente identificato (sebbene da un numero limitato, ma influente di medici) come una condizione causata da un aumento della pressione oculare. Albrecht von Graefe, oculista di Berlino, fu il primo a promuovere l'idea che il glaucoma

potesse essere curato mediante iridectomia. Sir William Bowman è stato uno dei primi ad apprezzare questa intuizione, e fu il primo ad eseguirla in Inghilterra nel maggio del 1857. L'osservazione del disco ottico, mediante l'oftalmoscopio scoperto da Hermann von Helmholtz nel 1852, e la prospettiva di una "cura" chirurgica mediante l'iridectomia incoraggiò gli sforzi e le ricerche di quanti cercavano il mezzo più efficace per diagnosticare e seguire nel tempo i pazienti affetti da glaucoma. Ciò ha condotto allo sviluppo di uno strumento specifico, il tonometro.

Fu de Wecker il primo a sostenere la tesi che la causa dell'aumento della pressione oculare doveva essere ricercata in una difficoltà del deflusso; altri autori tra i quali Donders, al contrario, sostenevano che l'aumentata quantità dei liquidi oculari fosse causata da un aumento della secrezione. Era ammessa una doppia via di filtrazione dell'umor acqueo, una anteriore costituita dalle strutture dell'angolo irido-corneale, l'altra posteriore, rappresentata dalle aree vicine al nervo ottico. Jaeger fu il primo a pubblicare nel 1854 una descrizione dettagliata della papilla glaucomatosa, von Graefe descriveva con maggiore accuratezza l'escavazione a scodella ed il salto vascolare.

Anche gli aspetti perimetrici erano individuati insieme con gli strumenti per identificarli.

In Italia il primo nome che si trova andando a ritroso nel tempo è quello di Michele Troja, attivo a Napoli nell'ultima parte del Settecento. Non a caso fu proprio a Napoli che nel 1815 venne inaugurato, presso le strutture dell'Università, il primo reparto di Clinica Oculistica (denominato Clinica Reale di Oftalmiatria) in assoluto in Italia. Il direttore era il dottor Giovanni Battista Quadri. L'Italia non era molto più indietro dell'Europa dove però nacquero le prime cliniche universitarie. Se ne ricordano, perché ne esiste ancora l'intera documentazione, una ad Erfurt, in Germania, e una nella capitale dell'Ungheria: Budapest. La prima in assoluto si fa però risalire al 1813, a Vienna. Il Quadri era allievo di maestri innovatori quali A. Scarpa e G.J. Beer e fu anch'egli un grande innovatore delle metodiche chirurgiche ed un abile organizzatore della sanità pubblica, di rilevanza internazionale. Fu anche medico di grandissima umanità: curava gratuitamente e spesso manteneva anche a proprie spese gli ammalati indigenti.



Giovan Battista Quadri
Primo Direttore della Clinica
Oculistica della Reale Università
degli Studi di Napoli

Il glaucoma da un punto di vista clinico era classificato in acuto, irritativo e cronico semplice; si identificava inoltre il glaucoma assoluto ed i glaucomi secondari ad altre malattie oculari e quello emorragico. In tabella sono riassunte le tappe fondamentali relative all'evoluzione delle conoscenze mediche per il glaucoma.

Il passaggio all'era attuale è rapido ed il lavoro è continuamente “in progress”.

Table 1. Chronological summary of major developments in glaucoma nomenclature before the 20th century.

YEAR	GLAUCOMA WITH A NORMAL APPEARING EYE (SUCH AS PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA)	GLAUCOMA WITH AN ABNORMAL EYE APPEARANCE (AS IN ACUTE ANGLE-CLOSURE GLAUCOMA)
8th century BC		Though <i>glaukos</i> described light-colored eyes (blue, green, or gray), which were healthy, <i>glaukos</i> carried negative connotations as these eye colors were a minority in ancient Greece
4th century BC		<i>Glaukos</i> sometimes described diseased eyes with a lighter pupil (from cataract or other causes). The condition was incurable because couching was not known
Early Common Era	Amaurosis (severe) and amblyopia (mild) described vision impairment with a normal-appearing eye	A dilated pupil (mydriasis), inflamed eye (ophthalmia), and discolored pupil (<i>glaukos</i>) were all noted as separate conditions. Couching of cataracts was described. The negative connotations of <i>glaukos</i> were entrenched enough that <i>glaukos</i> was retained to describe eye disorders that did not respond to couching. The <i>glaukos</i> hue was hypothesized to result from a large, hard, or anteriorly prominent crystalline lens
Medieval Arabic Period (800–1050 AD)		<i>Glaukos</i> was translated into Arabic as <i>zarqaa</i> , which also described both healthy light-colored eyes and (for diseased eyes) a lighter pupil due to a large, hard, or anteriorly prominent crystalline lens
Latin works of the Middle Ages (12th–16th centuries)	Loss of vision with a normal-appearing eye was termed <i>gutta serena</i>	The unfavorable pupillary hue was more specifically described as green (<i>viritatis</i>), and was still believed due to a hard or anteriorly prominent lens
Renaissance developments (16th–17th centuries AD)	Banister described a palpably hard eye in <i>gutta serena</i> or black cataract	The lens was understood to be normally located anteriorly and capable of causing visual disorders by pressing against the iris. Lens disorders that did not improve with couching could produce a green pupil and a hard eye
More complete descriptions of angle-closure glaucoma (1707–1849)	Amaurosis was only rarely stated to involve a palpably hard eye	Mydriasis, ophthalmia, and a green pupil were integrated into one syndrome, often called glaucoma and noted to involve a palpably hard eye. Authors agreed on the clinical findings, but could not agree on whether glaucoma was due to a disorder of the lens, or more posterior structures (eg, vitreous or choroid)
The era of the ophthalmoscope (after 1850)		An excavated optic neuropathy was observed, often associated with elevated intraocular pressure in quiet eyes with a normal pupil and in inflamed eyes with a dilated (and sometimes green or gray) pupil. Both conditions became known as “glaucoma”

Impatto del glaucoma in Italia

Il glaucoma è una delle principali cause di disabilità visiva, rappresentando la seconda causa di cecità nei Paesi industrializzati (Klein BE et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam EyeStudy. *Ophthalmology* 1992; 99: 1499-1504).

L'obiettivo dei trattamenti oggi disponibili per la cura del glaucoma è quello di ridurre la pressione intraoculare, sino ad un livello considerato sicuro per l'occhio, al fine di preservare il campo visivo e quindi la visione utile dei pazienti affetti.

Le scelte terapeutiche oggi disponibili sono rappresentate principalmente dai farmaci per uso topico, seguiti da procedure parachirurgiche (laser trabeculoplastica selettiva, SLT) e chirurgiche sia mini-invasive che invasive.

Il contraltare di tali trattamenti, non essendo scevri da effetti collaterali, è un peggioramento alle volte importante sulla qualità della vita dei pazienti, in considerazione anche del fatto che è a volte richiesto loro di iniziare le cure prima ancora dello sviluppo di apprezzabili disturbi visivi.

Nel 2001 la prevalenza mondiale del glaucoma è stata stimata pari a circa 67 milioni di persone. Una proiezione di questi dati per i Paesi europei ha stimato la presenza in Europa di circa 9.250.000 pazienti affetti da glaucoma.

Di questi, dai 4,6 ai 6,9 milioni sono però non diagnosticati e non trattati. Questo perché spesso la diagnosi di patologia glaucomatosa viene posta in età adulta, spesso in maniera del tutto casuale, durante una visita oculistica per presbiopia, nonostante possa iniziare a svilupparsi ipertensione oculare già durante gli anni precedenti.

Negli ultimi tempi il maggior problema non è più costituito dalle difficoltà diagnostiche o terapeutiche, quanto dai costi crescenti delle cure sanitarie derivante dall'impiego sia di nuove tecnologie che di terapie mediche e procedure chirurgiche sempre più onerose, che confligge palesemente con la limitatezza delle risorse finanziarie disponibili. Già la semplice modifica terapeutica produce una significativa impennata di costi, legati ad una maggiore frequenza dei controlli (Costagliola C et al., *Assessing the cost-effectiveness of switching from a beta-blocker to latanoprost in the treatment of ocular hypertension*. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4: 1775-88). Inoltre, l'aumentare della gravità della patologia comporta un aumento dei costi associati con il trattamento della patologia: essi variano

dai 455 euro/anno fino ai 969 euro/anno per persona nei casi di glaucoma severo (Traverso CE et al. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe. Br J Ophthalmol 2005; 89: 1245-1249).

Il costo sociale della malattia glaucomatosa deriva dalla somma dei costi diretti, indiretti ed intangibili.

Tra i primi sono da considerare: le spese relative al personale sanitario impegnato nelle cure, i costi relativi alle indagini diagnostiche e strumentali, la spesa farmaceutica relativa alla terapia medica instaurata, i costi relativi ai giorni di ospedalizzazione e per eventuali interventi chirurgici e quindi i costi relativi ai successivi controlli periodici che ogni caso richiede. Si considerano, invece, costi indiretti quelli riconducibili alle condizioni del paziente, quali: giorni di assenza dal lavoro per malattia, eventuale invalidità visiva e relativi costi, conseguente qualità della vita del paziente. Infine, i costi intangibili sono identificabili in tutti quegli effetti negativi provocati dalla malattia che determinano un peggioramento della qualità della vita dei pazienti e dei loro familiari

Il merito principale degli studi sul costo sociale è quello di rendere visibili costi spesso trascurati o addirittura negati: quelli che rimangono sulle famiglie e sulla collettività in generale. Ciò che emerge, infatti, da alcuni studi è che la dimensione dei costi collegata all'assistenza informale ed alla perdita di produttività di pazienti e familiari è una parte consistente del costo complessivo della malattia: il danno economico è comunque notevole anche se non appare direttamente perché non collegato alla spesa sanitaria in senso stretto. Tuttavia, allo stato attuale sono pochi gli studi che hanno valutato il costo sociale della patologia glaucomatosa, date le difficoltà connesse con la determinazione dei costi indiretti.

Lo scopo del trattamento del glaucoma è quello di mantenere un livello di qualità della vita del paziente ad un costo sostenibile. Il costo del trattamento richiede un'attenta valutazione sia in termini di inconvenienti e di effetti collaterali sia di implicazioni economiche per l'individuo e la società (rapporto costo-beneficio).

La qualità della vita è strettamente legata alla funzione visiva.

Per preservare la funzione visiva, l'unico fattore di rischio modificabile è rappresentato dal livello di pressione oculare, quindi ridurre la pressione intraoculare fino al raggiungimento del target pressorio, cioè del tono medio, ottenuto con un trattamento, che previene la progressione del danno glaucomatoso.

È ovviamente difficile stabilire accuratamente ed in anticipo il livello del tono ottimale per ciascun occhio di ogni singolo paziente, né esiste un solo livello di tono che dia sufficiente garanzia.

È altamente desiderabile cercare di ottenere la risposta terapeutica usando il minimo indispensabile: quanto maggiore è il danno preesistente tanto minore sarà l'obiettivo pressorio. In occhi con gravi danni preesistenti, ogni ulteriore danno può essere funzionalmente importante.

Qualora siano presenti altri fattori di rischio può essere necessario un tono più basso. L'obiettivo pressorio può richiedere aggiustamenti durante il corso della malattia.

Per la periodica revisione del “target IOP” nel singolo paziente si considereranno:

- Efficacia
- Costo/beneficio

Quando il campo visivo continua a peggiorare con un ritmo che è clinicamente significativo, può essere necessario mirare ad un obiettivo pressorio più basso. È importante escludere altri fattori di rischio, ad esempio ipotensione sistemica, scarsa collaborazione da parte del paziente o puntate di ipertono. Sebbene un abbassamento del tono senza che la pressione bersaglio venga raggiunta possa essere benefico, l'efficacia a lungo termine di un tale risultato deve essere verificata. Sfortunatamente uno dei limiti del sistema dell'obiettivo pressorio è che si può verificare solo a posteriori se la pressione selezionata sia adeguata; il paziente rischia quindi di peggiorare prima di aver verificato che la pressione ritenuta ottimale sia o no adeguata. In altre parole, se la pressione prescelta ed ottenuta è sub-ottimale, il paziente peggiorerà prima che si possa correggerla.

Comunque, in una percentuale elevata di pazienti affetti da glaucoma la diagnosi di malattia avviene in fase tardiva, con grave ripercussione sui costi sociali della malattia e sulla qualità di vita del paziente.

È possibile evitare tutto ciò?

Si era ipotizzato che programmi di screening potessero riuscire ad identificare precocemente pazienti affetti, ma la letteratura internazionale ha raffreddato gli entusiasmi iniziali: il glaucoma è una malattia complessa con più aspetti da tenere in considerazione nella formulazione della diagnosi; Il tono oculare, così importante per la progressione della malattia, è

solo un sintomo modificabile il cui range di valore nella popolazione normale varia da 7-8 mmHg a oltre 25 mmHg, che deve essere ulteriormente corretto per il valore dello spessore corneale!

Pertanto, non si tratta di individuare un numero magico al di sopra o al di sotto del quale si è certi di inclusione o esclusione dalla malattia.

Essendo stato definito a ragione “Il ladro silenzioso della vista”, sarebbe meglio orientare gli sforzi più che verso inutili e, a volte addirittura fuorvianti, programmi di screening, nei confronti di campagne di informazione sulla malattia che presenta caratteristiche, nel vissuto comune, ancora avvolta dal mistero. Conoscendo la prevalenza della malattia e l’età media di insorgenza, che corrisponde alla vita lavorativa, sarebbe opportuno approfittare delle situazioni in cui il soggetto si reca a visita oculistica per indagare approfonditamente sulla presenza o meno della patologia.

Nello specifico, le visite per la presbiopia, le visite periodiche per gli addetti ai videoterminali rappresentano preziose occasioni per rilevare la malattia, secondo criteri e caratteristiche di appropriatezza, definendone la collocazione nei diversi sistemi organizzativi. Per questo si prevede attraverso campagne di formazione/informazione, una collaborazione con i medici di medicina generale e con i medici del lavoro incaricati della sicurezza nelle aziende affinché possano essere evidenziati precocemente i pazienti affetti da glaucoma al fine di ridurre i casi di ipovisione e cecità.

Bibliografia

- Costagliola C. et al., Assessing the cost-effectiveness of switching from a beta-blocker to latanoprost in the treatment of ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4: 1775-88.
- Floriani I, et al; Italian Study Group on QoL in glaucoma. Health-related quality of life in patients with primary open-angle glaucoma. An Italian multicentre observational study. *Acta Ophthalmol.* 2015 Nov 19.
- Klein BE, Klein R, Sponsel WE et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 1499-1504.
- Leffler CT et al., What was glaucoma called before the 20th century? *Ophthalmology and Eye Diseases* 2015; 7: 21-33.
- Mills T, Law SK, Walt J, Buchholz P, Hansen J. Quality of life in glaucoma and three other chronic diseases: a systematic literature review. *Drugs Aging* 2009; 26 (11): 933-950.
- Quaranta L, et al. Quality of Life in Glaucoma: A Review of the Literature. *AdvTher.* 2016 Apr 30.
- Regione Lazio, GLAUCOMA. ASPETTI SOCIOECONOMICI DI UNA PATOLOGIA SILENTE. Dossier. 2010
- Regione Siciliana, Azienda Unità Sanitaria Locale N. 6 Palermo. Commissione Multidisciplinare per la Elaborazione Linee Guida Aziendali. LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEL GLAUCOMA. 2010
- Traverso CE et al. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1245-1249

Diagnosi precoce e diagnosi tardiva

Rosa Fusco

*Dipartimento di Oftalmologia
Università degli Studi di Napoli Federico II*

Il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) è una neuropatia ottica cronica, lentamente progressiva, con alterazioni caratteristiche del nervo ottico (N.O.) e del campo visivo (C.V.).

Il decorso della malattia è insidioso, privo di sintomatologia soggettiva, indolore, pertanto sono stati compiuti notevoli sforzi per identificare pazienti ad alto rischio e sviluppare accurati test di screening per la diagnosi precoce.

La misurazione della pressione intra-oculare (PIO), metodica semplice da effettuare nell'ambito di uno screening di massa, rappresenta un fattore predittivo importantissimo nella diagnosi precoce della malattia, ma paradossalmente, molto meno attendibile rispetto all'esame del Nervo Ottico e del Campo Visivo che richiedono tuttavia molto più tempo ed impegno.

Se si vuole, dunque, diagnosticare precocemente il glaucoma, tutti i pazienti che si presentano all'oftalmologo dovrebbero essere considerati come "sospettati" di essere affetti da glaucoma e sottoposti ad un esame oftalmologico completo.

La possibilità di ottenere una diagnosi precoce inizia con la sensibilizzazione della popolazione da parte del medico generico a praticare regolari controlli periodici.

Riguardo a questi ultimi, l'American Glaucoma Research Foundation indica i seguenti criteri:

Età: 40-54 anni - effettuare la visita ogni 1-3 anni.

55-64 anni - effettuare la visita ogni 1-2 anni.

> 65 anni - effettuare la visita ogni 6-12 mesi.

I fattori di rischio

Coloro che presentano uno o più fattori di rischio devono essere visitati ogni anno, a partire dai 35 anni.

L'identificazione dei fattori di rischio è molto importante per una diagnosi precoce ed il POAG è diagnosticato in base ad un insieme di costatazioni: il valore della pressione oculare (PIO), l'aspetto del Nervo Ottico e le caratteristiche del Campo Visivo.

Fattori di rischio

La pressione oculare elevata è ritenuta uno dei principali fattori.

Studi epidemiologici eseguiti su ampie popolazioni hanno fissato il valore medio normale della PIO a 15, 5 mm Hg +/- 2, 6 SD. In effetti la ripartizione della PIO nella popolazione non segue una distribuzione gaussiana ma è nettamente spostata verso i valori più alti cosicché un valore di PIO pari a 22 mm Hg non è fortemente anomalo dal punto di vista statistico. Inoltre le fluttuazioni nictemerali (variazioni dei valori durante il giorno e la notte) molto ampie nei glaucomatosi fanno sì che un'alta percentuale di pazienti, al momento della diagnosi, possa far registrare valori inferiori a 22 mm Hg.

Bisogna poi precisare che lo spessore corneale interferisce con la PIO così come la curvatura della cornea e come le sue proprietà visco-elastiche (isteresi corneale).

La PIO elevata, pur essendo un importante fattore di rischio, non è più considerata essenziale per la diagnosi.

L'età avanzata è un altro importante fattore di rischio; il glaucoma cronico è ritenuto una condizione correlata all'età e le alterazioni microscopiche

piche riscontrate nelle zone di filtraggio dell'umore acqueo, (trabecolato) quali la progressiva riduzione delle cellule del trabecolato stesso, la fusione di trabecole adiacenti, l'ispessimento delle lamelle trabecolari, le alterazioni della matrice extracellulare, la riduzione dei pori endoteliali della parete interna del canale di Schlemm, deputato al passaggio dell'umore acqueo filtrato dal trabecolato sono strettamente correlate negli anziani e nei pazienti glaucomatosi.

L'appartenenza alla razza nera, la diminuzione dello spessore corneale centrale, l'anamnesi familiare positiva per glaucoma, l'elevata miopia, il diabete, malattie circolatorie (come l'occlusione della vena centrale retinica) possono ugualmente aumentare il rischio di sviluppare POAG.

Nervo ottico e glaucoma

La neuropatia ottica glaucomatosa è la “conditio sine qua non” di tutte le forme di glaucoma, e l'aspetto della testa del N.O. ed i deficit perimetrici sono i criteri di maggiore rilevanza diagnostica.

L'esame del N.O. va fatto in midriasi farmacologica, stereoscopica, con lenti dirette ed indirette, a contatto o a non contatto, alla lampada a fessura con sufficiente ingrandimento ed illuminazione. Le modificazioni strutturali del N.O. possono precedere le perdite funzionali. Da un punto di vista istologico l'escavazione glaucomatosa consiste in una perdita degli assoni, dei vasi sanguigni e delle cellule gliali con la conseguente compattazione e fusione degli strati laminari della lamina cribrosa, più pronunciata al polo inferiore ed a quello superiore.

La neuropatia del glaucoma è riconducibile a fattori meccanici e/o vascolari, mediata da altri processi quali esotossicità, apoptosi, deprivazione di neurotrofine, ischemia, autoimmunità.

Valutazione qualitativa del N.O.

Le modificazioni precoci del N.O. sono molto sottili:

Allargamento generalizzato dell'escavazione; allargamento focalizzato dell'escavazione; emorragie lineari superficiali; perdita di fasci di fibre nervose; aspetto translucido dell'anello neuro retinico; aumentata visibi-

lità dei vasi; asimmetria dell'escavazione nei due occhi; presenza di zone di atrofia ottica peripapillari.

L'allargamento generalizzato dell'escavazione può essere la modificazione più precoce del glaucoma; ma è difficile da apprezzare, a meno che non si disponga di fotografie di esami precedenti.

Essenziale la comparazione dei due occhi. Il rapporto tra diametro del disco e diametro dell'escavazione -C/D ratio- è normalmente compreso tra 0,1 e 0,4, anche se il 5% della popolazione normale presenta un C/D ratio > di 0,6.

L'asimmetria della escavazione del disco ottico, tra i due occhi, superiore a 0,2 è presente solo nell'1% dei soggetti sani.

La valutazione dell'escavazione deve tener conto delle dimensioni, della forma e delle modalità di inserzione del N.O. all'interno del globo oculare.

Il difetto focale dell'escavazione appare come un'incisura più frequente al polo superiore ed al polo inferiore.

La perdita delle fibre nervose va osservata con luce aneritra (rosso priva), alla lampada a fessura con un fascio di luce molto sottile e molto luminoso nella regione parapapillare.

Le fibre nervose, nel soggetto sano, appaiono come una fine striatura argentata e nel glaucoma iniziale appaiono ulteriormente assottigliate, meno visibili, con perdita cuneiforme o sotto forma di fessure, o come bande scure più larghe dei vasi retinici, che appaiono in rilievo.

Le zone di atrofia peripapillare beta sono frequentemente osservate nei glaucomatosi come zone bianche adiacenti al bordo del nervo ottico in conseguenza del denudamento sclerale per la perdita della coriocapillare e dell'epitelio pigmentato della retina.

Valutazione quantitativa del Nervo Ottico

Il progresso tecnologico ci permette di ottenere valutazioni quantitative del nervo ottico (N.O.), dello strato delle fibre nervose (RNFL) e del complesso delle cellule ganglionari (cellule retiniche interessate precocemente dall'insulto pressorio oculare) della retina a livello maculare allo scopo di diagnosticare alterazioni anatomiche in uno stadio sempre più precoce del glaucoma.

Tra i vari mezzi diagnostici di imaging ricordiamo: il sistema HRT, un oftalmoscopio a scansione laser che analizza in modo tridimensionale la retina ed in particolare la papilla ottica, l'OCT, tomografo ottico a radiazione coerente, che permette l'analisi delle strutture retiniche mediante

sezioni tomografiche ad alta risoluzione.

Con i vari software possono essere quantificati lo spessore della retina o di vari elementi retinici (ad esempio lo strato di fibre nervose).

Lo spessore retinico viene misurato automaticamente, ed è possibile valutarne le variazioni rispetto alla normalità comparando i valori registrati con i corrispondenti data-base di soggetti sani.

Le possibili risposte sono tre:

- 1) valori all'interno della normalità
- 2) valori border-line
- 3) valori al di fuori della normalità.

Fattori legati al paziente quali collaborazione non ottimale o grave riduzione della visione e fattori legati all'occhio quali facosclerosi avanzata, elevata miopia, presenza di membrane epiretinali, possono alterare l'acquisizione delle immagini e produrre artefatti.

Le Linee Guida del Glaucoma dell'European Glaucoma Society (EGS) edite nel 2014 consigliano l'uso di tali tecniche diagnostiche nel glaucoma iniziale o moderato e nel glaucoma sospetto.

Glaucoma sospetto

Si definisce glaucoma sospetto quello in cui sia presente una delle seguenti condizioni almeno in un occhio: -pressione oculare >21 mm Hg
- alterazioni strutturali del N.O. evocatrici del glaucoma, quali un ampio rapporto C/D o asimmetria del C/D, emorragia papillare, assottigliamento della rima neuro retinica.

- anomalie del campo visivo che richiamano quelle caratteristiche del glaucoma.

La capacità diagnostica dell'OCT negli ultimi anni è decisamente migliorata grazie all'introduzione della tecnica Spectral-Domain (SD-OCT) e della "A-OCT".

Lo SD-OCT permette lo studio della testa del nervo ottico N.O., dello strato delle fibre nervose (RNFL) e del complesso cellulare ganglionare della retina nella regione maculare (CGC).

Cellule Ganglionari

Il complesso delle cellule ganglionari comprende le fibre assonali, i nuclei delle cellule ganglionari e lo strato plessiforme interno.

La sua riduzione di spessore si ipotizza essere un segno precoce del glaucoma.

Nella regione maculare sono presenti il 50% di tutte le cellule ganglionari della retina disposte in numerosi strati ed il loro numero è relativamente costante nei soggetti sani, diversamente alla variabilità di forma e di dimensioni che può presentare il disco ottico, quindi è più semplice rilevare un eventuale valore patologico di spessore.

Si è ipotizzato inoltre che l'esame perimetrico (esame del Campo Visivo) sia capace di dimostrare deficit della sensibilità centrale soltanto quando almeno 5 strati di cellule ganglionari siano stati distrutti.

Il valore clinico maggiore viene attribuito alle differenze di densità del CGC nei due occhi dello stesso paziente ed all'asimmetria dei valori di spessore presenti tra la regione superiore e la regione inferiore retinica dello stesso occhio.

Esame del campo visivo

Tra i test disponibili per la diagnosi di glaucoma l'esame perimetrico quantitativo della sensibilità retinica ad uno stimolo luminoso rimane il più importante.

Numerosi sono i perimetri statici automatizzati in uso; tra questi l'Humphrey è il più utilizzato nella pratica clinica.

I programmi 30-2 o 24-2 con strategia SITA possono essere considerati appropriati per la diagnosi precoce del glaucoma.

L'esame perimetrico è un'indagine soggettiva; la misurazione della sensibilità luminosa, oltre a presentare differenze inter ed intra-individuali, dipende da numerosi fattori legati alla metodica d'esame ed alle condizioni oculari del paziente.

L'opacità dei mezzi diottrici disperde la luce e diminuisce il contrasto, ed elevati difetti di rifrazione alterano la visibilità della mira luminosa d'esame influenzando il risultato del test, così come l'affaticabilità, la scarsa collaborazione e l'effetto apprendimento da parte del paziente.

Se il primo esame del CV non mostra una collaborazione ottimale è opportuno eseguire, a breve intervallo di tempo, un secondo esame; se questo è diverso dal primo va eseguito un terzo test.

I difetti perimetrici, anche se modesti, vengono messi in evidenza perché i valori della sensibilità luminosa registrati sono confrontati sia con i va-

lori normali per fascia d'età sia con i valori di soglia di punti contigui e di altre localizzazioni del campo visivo.

Diagnosi perimetrica in fase precoce del Glaucoma

I difetti perimetrici iniziali del glaucoma hanno un pattern caratteristico che aiuta a ridurre i sospetti diagnostici e sono rappresentati da:

- scotoma paracentrale (all'interno dei 10° centrali)
- depressione della regione nasale
- lieve difetto diffuso precoce
- asimmetria nel meridiano orizzontale (Glaucoma HemifieldTest-GHT)

Nella mappa di probabilità i difetti precoci del glaucoma sono rappresentati da: un cluster di tre o più punti, non periferici, con sensibilità che si ritrova in meno del 5% della popolazione sana ($P < 5\%$) se uno dei tre o più punti ha una sensibilità che si ritrova in meno dell'1% della popolazione ($P < 1\%$) se la deviazione standard dal pattern normale (PSD) ha un valore statistico $< 5\%$ se il GHT indica che il CV è anomalo.

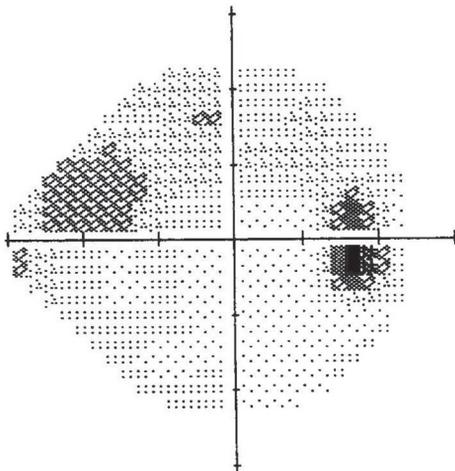


Foto 1. CV Glaucoma in fase iniziale.

Diagnosi in fase avanzata del glaucoma

Quando la malattia presenta un grado significativo di compromissione delle cellule ganglionari e degli assoni, il paziente può diventare sintomatico, mostrare riduzione dell'acutezza visiva ed essere consapevole della perdita del campo visivo.

Se la perdita del campo visivo interessa tutto l'emicampo inferiore sono rese difficoltose la lettura e la deambulazione.

L'esame perimetrico deve essere eseguito con stimoli d'esame di dimensioni maggiori e la misurazione della soglia deve essere limitata alla regione maculare così da non stancare il paziente esaminando localizzazioni con sensibilità non valutabili e ponendo l'attenzione all'isola centrale residua di soli 10° o 5° dal punto di fissazione.

Tuttavia ci possono essere tre ragioni per esaminare il CV periferico nel glaucoma avanzato: una, se i segni clinici suggeriscono la presenza di un'anomalia limitata alla regione periferica non ancora esaminata;

due, se un'escavazione nasale del disco ottico indica la presenza di un difetto cuneiforme nel settore temporale non rilevato dal test 24-2;

tre, in alcuni casi di malattia avanzata, nei quali il CV centrale è fortemente compromesso, l'unico modo per seguire il decorso della malattia è valutarne la periferia temporale.

I deficit avanzati del CV sono:

- Difetto arciforme con partenza dal lato nasale che lambisce il punto di fissazione.
- Difetti altitudinali.
- CV ristretto con permanenza della visione centrale o di una limitata zona temporale.
- Grave, diffusa riduzione della sensibilità luminosa.

Accanto alle alterazioni perimetriche summenzionate, le fasi avanzate della malattia, si accompagnano a segni oftalmoscopici di glaucoma avanzato:

- ampia escavazione del disco ottico a grand'asse verticale
- riduzione della rima neuro retinica
- decoloramento diffuso della testa del nervo ottico
- presenza di emorragie a fiamma

- estesa perdita dello strato di fasci delle fibre nervose retiniche

Segni meno specifici sono rappresentati da:

- maggiore visibilità della lamina cribrosa
- dislocazione nasale dei vasi
- ampie zone di atrofia peripapillare

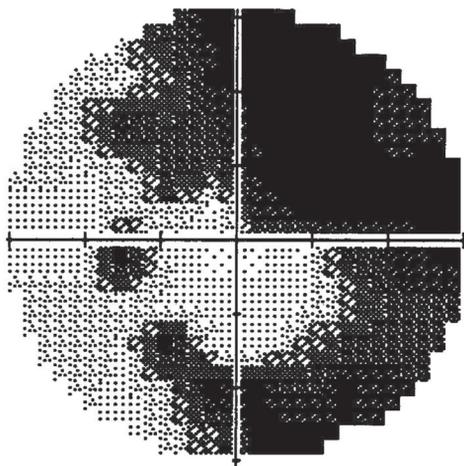


Foto 2. CV Glaucoma in fase avanzata

LETTURE CONSIGLIATE

- The Glaucomas: R. Ritch, M. B. Shields, T. Krupin - Ed. Mosby co.
- Terminology and guidelines for Glaucoma, 4th edition 2014, European Glaucoma Society
- Perimetria computerizzata: D. R. Anderson, V. M. Patella - Verduci Ed.

Epidemiologia ed ambiente

Annamaria Avella

Clinica Oculistica

Seconda Università degli Studi di Napoli

Il glaucoma è una malattia del nervo ottico spesso non di facile diagnosi poiché si tratta di una patologia subdola che si manifesta sintomatologicamente solo in fase clinica avanzata quando la perdita della funzione visiva è già consistente.

Il glaucoma è una delle più importanti cause di handicap visivo nella popolazione adulta ed è la seconda causa di cecità nel mondo. Stime recenti hanno accertato che il glaucoma affligge globalmente 60 milioni di individui e 8,4 milioni sono i casi di cecità causata dalla malattia.

Essendo quindi una malattia comune soprattutto nelle fasce di età più avanzate, con l'invecchiamento della popolazione nei paesi industrializzati questo numero è destinato sicuramente ad aumentare.

Gli studi di prevalenza sul glaucoma ci permettono di conoscere quanti casi di malattia esistono in una data popolazione in un certo momento mentre gli studi di incidenza registrano quanti nuovi casi di malattia si manifestano ogni anno.

Gli studi di prevalenza riescono a dare un'idea abbastanza precisa delle dimensioni attuali del problema glaucoma e illuminano sullo scenario futuro legato a questa malattia.

Naturalmente parlare di glaucoma è una semplificazione dato che con questo termine vengono comprese diverse patologie.

Faremo riferimento soprattutto alla forma più frequente che è sicuramente il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG).

Il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) è il tipo più comune di glaucoma, rappresentando i tre quarti circa (74%) di tutti i casi di glaucoma.

Una meta-analisi condotta negli Usa nel 2004 dall'Eye Disease Prevalence research Group⁽¹⁾ ha stimato che la prevalenza di Glaucoma ad angolo aperto nella popolazione Usa al di sopra dei 40 anni è circa l'1,86%, corrispondente a circa 2,22 milioni di popolazione affetta da glaucoma.

Considerando che l'aspettativa di vita, e di conseguenza l'età media della popolazione che aumenta rapidamente, viene stimato che nel 2020 i glaucomatosi negli USA saranno oltre il 50% in più, per un totale di circa 3 milioni di individui.

Questi dati possono essere parzialmente estesi anche alla popolazione italiana, pur con alcune riserve legate soprattutto alla differente composizione etnica della popolazione USA, in quanto l'etnia afro-americana, più consistente negli USA, è più predisposta alla malattia.

Si può quindi prevedere anche nel nostro Paese un notevole incremento dei glaucomatosi per la fine di questo decennio.

È necessario a questo punto puntualizzare che gli studi di prevalenza sul glaucoma hanno raggiunto un rigore metodologico solo da un ventina d'anni, da quando è nata una "coscienza epidemiologica" con i risultati degli studi eseguiti sulla popolazione da Framingham,⁽²⁾ nel Massachusetts sulle malattie dell'occhio.

Tuttavia non esistono studi di prevalenza od incidenza sul glaucoma che possano essere ritenuti universali, poiché, se è vero che gli studi possono essere estesi solo a popolazioni simili dal punto di vista razziale e demografico, è anche vero che ciò che è valido oggi potrebbe non essere vero domani a causa del continuo spostamento di ampie masse di popolazione da un continente all'altro e quindi delle variazioni della composizione etnica di un'area geografica.

Detto questo esamineremo a grandi linee quella che è la distribuzione della patologia glaucomatosa nei 5 continenti.

I dati si riferiscono a soggetti di 40 anni e più, che è la frazione della popolazione più colpita dalla malattia e in genere indagata in questi studi.

Il glaucoma negli USA

Iniziando dal continente americano, negli USA molti studi sono stati effettuati su gruppi di persone comprese tra i 52 e gli 85 anni su una popolazione la cui composizione varia grandemente da un'area geografica all'altra.

I dati più importanti emersi evidenziano una prevalenza di POAG del 1,4% nella popolazione bianca e del 4,7% sulla popolazione di colore.⁽³⁾

Non fu rilevata alcuna differenza significativa tra i due sessi.

Questi dati sono stati confermati anche da studi condotti in Arizona su un gruppo di soggetti ispanici, quindi etnicamente un po' differente dai precedenti.

Un dato utile emerso è quello che nei soggetti dai 60 anni in su la prevalenza aumentava del 12%.

Il glaucoma in Asia

In Asia le differenze etniche fra i vari stati possono essere enormi, anche se all'interno di ogni singolo stato la composizione della popolazione è piuttosto omogenea.

Esistono diverse indagini epidemiologiche condotte in Estremo Oriente che danno quadri differenti a seconda che venga considerata la popolazione giapponese o mongola.

In Giappone studi differenti stadiano la patologia glaucomatosa tra i 2,6% e il 3,9%. Una particolarità è costituita dal fatto che in quasi tutti gli studi in questa popolazione i soggetti presentavano glaucoma a pressione normale.

In popolazioni mongoliche invece appare in tutta la sua evidenza la prevalenza del glaucoma ad angolo chiuso e quello secondario.⁽⁴⁾

Il glaucoma in Africa

In Africa il tasso di prevalenza e la frequenza dei vari tipi di glaucoma in larga misura dipende dalle etnie studiate.

Uno studio condotto a Città del Capo su una popolazione originaria del sud-est asiatico rilevava una percentuale del POAG del 1,15%, ben diversa da un altro studio condotto nel Sudafrica, ma su una popolazione di etnia Zulu, nel quale la prevalenza era del 2,7%.⁽⁵⁾

Il glaucoma in Europa

Riguardo la prevalenza di glaucoma in Europa, il POAG è meno comune rispetto a quello osservato negli altri continenti.

In Irlanda⁽⁶⁾ ed in Spagna⁽⁷⁾ il tasso è intorno al 2%. Più basso in Olanda dove è stata riscontrata una prevalenza che oscilla tra lo 0,2% fra i 55 e i 59 anni e il 3,3% fra 85 e 89 anni.⁽⁸⁾

Mentre in Scandinavia c'è il più elevato tasso di glaucoma pseudoesfoliativo e varia di molto (dal 0,93% al 5,7%) a seconda dell'età delle popolazioni studiate - età compresa tra i 55 e gli oltre i 70 anni.⁽⁹⁻¹⁰⁾

Il glaucoma in Italia

La situazione italiana derivata da studi epidemiologici dell'ultimo decennio mostra una popolazione con dati di prevalenza simili a quelli osservati in altre popolazioni caucasiche.

A fronte di dati parziali e non definitivi, esistono studi che stimano la prevalenza del glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) in Italia pari a circa il 2% della popolazione, essendo pertanto colpite da questa malattia circa 1.120.000 persone.

Già attualmente, infatti, il 48% dei pazienti affetti risiede nell'Italia settentrionale mentre solo il 28% ed il 24% dei pazienti risiede rispettivamente nell'Italia centrale e nell'Italia meridionale. Il previsto incremento nella prevalenza del glaucoma nei prossimi anni varia da un minimo del 20-30% per le regioni centromeridionali ad un massimo del 40-50% per quelle settentrionali. L'incremento maggiore nella prevalenza (60%) è prevedibile in Liguria, la regione italiana caratterizzata dai maggiori indici di invecchiamento della popolazione.

I dati sull'incidenza del glaucoma sono molto più scarsi rispetto a quelli sulla prevalenza dato che prevedono lo studio di una stessa popolazione a distanza di alcuni anni allo scopo di registrare i nuovi casi.

I dati di incidenza sono particolarmente utili; uno studio in Minnesota, ha stimato l'incidenza annuale, in una popolazione prevalentemente caucasica (bianchi) del 14,5 per 100.000 abitanti, con incrementi dell'1,6 nella quarta decade di vita fino al 94,3 nell'ottava decade.⁽¹¹⁾

Studi retrospettivi eseguiti su popolazioni ospedaliere hanno stimati l'incidenza del POAG in Giappone e Thailandia rispettivamente 11,4 e 7 per 100.000 per anno con donne più colpite dell'uomo.⁽¹²⁾

Valori abbastanza simili si sono osservati presso i cinesi di Hong Kong. In Finlandia uno studio nazionale, retrospettivo, ha registrato un'incidenza del 4,7 per 100.000 in cui le donne rappresentavano quasi i tre quarti dei casi.⁽¹³⁾

Fattori di rischio

Intorno al glaucoma ed in particolare alla forma clinica più diffusa, rappresentata dal glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) è a tutt'oggi aperto un intenso dibattito scientifico sui momenti eziopatogenetici fondamentali che caratterizzano questa sindrome.

Risulta quindi difficile, con esattezza definire i fattori di rischio quando non è ancora ben definita l'eziopatogenesi.

Si assiste, infatti, ad un aggiornamento dei fattori di rischio conseguente ad un avanzamento della ricerca scientifica che tenta di migliorare e meglio definire la conoscenza di tutti i fattori in gioco nella patologia stessa.

Le cause e i meccanismi che determinano lo sviluppo del glaucoma non sono stati ancora del tutto chiariti. Tuttavia, studi epidemiologici e clinici hanno evidenziato numerosi fattori di rischio, tra cui l'ipertensione oculare, l'età, la familiarità, la razza, un ridotto spessore corneale, la miopia medio-elevata.

L'individuazione dei fattori di rischio è utile ai fini di una diagnosi precoce, che permetta di attivare strategie terapeutiche volte ad evitare l'evoluzione della malattia verso gli stadi che comportano danni al nervo ottico con conseguente riduzione del campo visivo.

Una diagnosi precoce assicura quasi sempre al paziente una buona qualità della vista (e della vita!) per il resto della sua vita.

Si stima che solo il 40% dei soggetti colpiti da glaucoma sia sottoposto ad interventi terapeutici adeguati in quanto spesso, a causa dell'assenza di rilevanti sintomi precoci, la diagnosi viene posta tardivamente.

Infatti, il glaucoma primario ad angolo aperto è una malattia cronico-degenerativa caratterizzata da un lungo periodo di latenza che precede le manifestazioni cliniche.

Purtroppo il danno visivo, una volta acquisito, risulta essere irreversibile.

La situazione epidemiologica appare ancora più grave se, oltre al POAG clinicamente conclamato, vengono presi in considerazione anche i casi di probabile POAG iniziale (prevalenza 2,1%) e la presenza di pressione intraoculare elevata ancora in assenza di danno del campo visivo (preva-

lenza 6%), situazione che costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo di POAG.⁽¹⁴⁾

Tale evoluzione del quadro epidemiologico è strettamente correlata all'invecchiamento della popolazione, costituendo l'età avanzata un fondamentale fattore di rischio.

È questa la ragione per cui la stima nel previsto aumento dei soggetti affetti per i prossimi anni varia significativamente tra le diverse regioni italiane a seconda della differenza nell'età media della popolazione.

Altro dato rilevante e sorprendente è dato dal POAG non diagnosticato: spesso rappresenta una concausa indiretta di un aumento della mortalità per cause accidentali; è stato infatti dimostrato che il POAG non diagnosticato è 4 volte più frequente nei soggetti di età superiore ai 55 anni che hanno avuto incidenti stradali con feriti, rispetto a soggetti che non li hanno avuti. Tuttavia, quando il POAG è correttamente diagnosticato, il paziente tende ad evitare la guida nelle condizioni di maggiore pericolosità, annullando così l'eccesso di rischio per incidente stradale.

Il glaucoma è una neuropatia ottica caratterizzata da un'alterazione strutturale specifica della testa del nervo ottico che si accompagna ad un peculiare danno del campo visivo.

Sebbene l'aumento della pressione intraoculare (IOP) sia il più importante fattore di rischio del POAG, vari altri fattori concomitanti giocano un ruolo importante:

Il problema più rilevante nell'attribuzione di fattori a rischio, nell'ambito della patologia glaucomatosa, risiede nel fatto che essi spesso sono semplicemente associati alla malattia stessa.

Ricordiamo che in epidemiologia il termine di “fattori a rischio” rappresenta un aspetto delle abitudini o dello stile di vita personale, una esposizione ambientale, una caratteristica congenita o ereditaria che sulla base di evidenze patologiche, è stata correlata a condizioni legate alla salute, importanti da prevenire.

Pressione intraoculare (PIO)

Uno dei più importanti fattori di rischio per lo sviluppo della patologia glaucomatosa è l'elevazione della pressione intraoculare.

Sebbene non esista una prova definitiva del rapporto causa effetto tra incremento pressorio e glaucoma, le evidenze scientifiche e cliniche a supporto giustificano un fortissimo rapporto di causalità.

Le conclusioni del Baltimora Eye Survey⁽¹⁴⁾ forniscono precise informazioni.

- La prevalenza del POAG aumenta con l'aumentare del PIO
- La perdita del campo visivo dei pazienti la cui PIO viene abbassata utilizzando qualsiasi mezzo (farmacologico, parachirurgico, chirurgico) è generalmente rallentata.
- Se un paziente è affetto da glaucoma, l'occhio che ha la PIO più alta tende a perdere campo visivo più velocemente
- Negli studi nella quale la PIO è esclusa dalla definizione di glaucoma, essa è correlata fortemente con il rischio di malattia

La pressione intraoculare media è di circa 16 mmHg con una deviazione standard di 2,5.

Considerato, pertanto, la media di ± 2 deviazioni standard, il range normale corrisponderebbe a circa 11-21 mmHg.

Circa il 2-3% della popolazione sana presenta una pressione che supera il valore limite superiore "statistico" e questo gruppo di pazienti può essere inquadrato come "affetto da ipertensione oculare"

Sembra inoltre che nella popolazione occidentale la PIO aumenti di 1 mmHg ogni decade dopo i 40 anni.

La PIO presenta un ciclo circadiano con valori massimi tra le 8 e le ore 11 del mattino e minimi tra mezzanotte e le 2 del mattino e ciò è legato al ritmo sonno-veglia ed in misura più ridotta al ciclo della luce diurna; quindi la pressione intraoculare, in ciascun occhio, è soggetta ad una certa variabilità di giorno in giorno e di ora in ora; le variazioni diurne possono essere tra i 3 e i 5 mmHg e sono più ampie nel glaucoma non sottoposto a terapia farmacologica.

Probabilmente i livelli sierici di cortisolo, anch'essi variabili nelle 24 ore, hanno un ruolo nelle escursioni giornaliere della PIO.

In definitiva, l'analisi epidemiologica sull'incidenza della patologia glaucomatosa nella popolazione ha rilevato che il rischio relativo di sviluppare il glaucoma è di 10-15 volte superiore in tutti pazienti con alti livelli di PIO rispetto a quelli con pressioni intraoculari statisticamente nei limiti della norma.

Spessore Corneale

La misurazione corretta ed accurata dello spessore corneale centrale (pachimetria) appare, allo stato attuale dell'arte, essenziale per correggere, al

rialzo o al ribasso, i valori pressori misurati con il tonometro di Goldman, attuale “gold standard” nella valutazione della pressione oculare; ciò è ancora più importante dopo la chirurgia refrattiva corneale, in cui la cornea viene assottigliata chirurgicamente e quando si valuta se trattare o meno una ipertensione oculare.

Se consideriamo fisiologico uno spessore corneale medio di 545 μm nella popolazione occidentale, ispessimenti o assottigliamenti corneali inducono rispettivamente sovrastima o sottostima della PIO nell'ordine di 1 mmHg ogni 10 μm di spessore corneale.^(15,16)

Si è rilevato in uno studio su pazienti americani che la popolazione nera presenta cornee più sottili ($555,7 \pm 37,0 \mu\text{m}$) rispetto a quella bianca ($579,0 \pm 37,0 \mu\text{m}$).

Sicuramente tra le scoperte evidenziate dell'OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study)⁽¹⁷⁾ una delle più interessanti è che lo spessore centrale della cornea può essere utilizzato come fattore prognostico nella valutazione dei pazienti a rischio più alto di sviluppare la patologia glaucomatosa.

Inoltre recenti studi confermano che:

- lo spessore corneale centrale mostra una relazione inversa con il rischio di sviluppare un danno glaucomatoso
- esistono differenze razziali
- esso può variare sistematicamente in vari tipi di glaucoma

Familiarità

Una diatesi familiare gioca un ruolo nell'insorgenza della patologia glaucomatosa.

Si conosce, ormai con certezza, che molti parametri oculari associati al glaucoma sono influenzati geneticamente.

Sono state ritrovate evidenze interessanti a supporto del ruolo della storia familiare nella patologia glaucomatosa nel Baltimora Eye Survey che ha dimostrato un odds ratio di insorgenza di POAG nei pazienti che avevano fratelli affetti pari al 3,69; per i pazienti con genitori affetti del 2,17; per quelli con figli affetti dell'1,12.⁽¹⁸⁾

Tuttavia i fattori che influenzano il glaucoma cronica ad angolo aperto, sembrano molto più complessi ed eterogenei.

Razza

L'ipotesi che la razza rappresenti uno dei fattori di rischio demografici nell'insorgenza del glaucoma primario ad angolo aperto ha incominciato a farsi strada sull'osservazione dell'alta prevalenza della suddetta popolazione afro-americana, afro-caraibica e africana in genere.⁽¹⁹⁾

Sicuramente l'ischemia della testa del nervo ottico, risultante dall'alta prevalenza dell'anemia e dell'ipertensione nella popolazione di colore, è un fattore a favore dell'ipotesi citata.

Il Baltimora Eye Survey⁽²⁰⁾ ha evidenziato una prevalenza 4 volte superiore negli afroamericani rispetto alla razza caucasica.

Sesso

Il sesso risulta essere il fattore demografico meno certo sulla prevalenza del glaucoma.

In effetti il Barbados Eye Study⁽²¹⁾ ha valutato la prevalenza globale del POAG dell'8,3% negli uomini e del 5,7% nelle donne; il Rotterdam Study⁽²²⁾ ha valutato una prevalenza di POAG nel sesso maschile 3 volte superiore a quello femminile.

Invece l'Australian Blue Mountain Eye Study⁽²³⁾ ha riscontrato una prevalenza di POAG lievemente più alta nelle donne.

Gli studi Roscommon,⁽²⁴⁾ Beaver Dam⁽²⁵⁾ ed il Baltimora non hanno riscontrato sostanziali differenze di prevalenza tra i due sessi.

Età

L'invecchiamento è il maggiore fattore di rischio demografico per la patologia glaucomatosa, come si è rilevato grazie a tutti gli studi di popolazione internazionali che hanno preso in considerazione questo parametro.

Il Collaborative Glaucoma Study⁽²⁶⁾ ha identificato nell'età il maggiore fattore di rischio nell'incidenza del glaucoma: la perdita di campo visivo in un periodo di 13 anni è approssimativamente valutata come 7 volte più grave in pazienti con più di 60 anni di età rispetto ad una popolazione base di 40-50 anni.

Ovviamente l'età è un marker per numerose alterazioni biologiche della struttura dei tessuti e delle funzioni organiche, ma l'esatta natura della relazione esistente tra età e POAG non è del tutto chiara.

Difetti di refrazione

Si è cominciato ad associare la miopia ad un fattore di rischio nel glaucoma primario ad angolo aperto, dopo che studi statistici ospedalieri hanno rilevato una prevalenza di POAG maggiore in pazienti miopi rispetto alla popolazione.

Tuttavia parliamo di un rapporto potenziale, in considerazione del fatto che i soggetti con vizi refrattivi si sottopongono più frequentemente a visita oculistica rispetto ai soggetti emmetropi e quindi arrivano alla diagnosi di glaucoma in tempi più precoci.

Si è addirittura pensato che il POAG e la miopia⁽²³⁾ condividessero meccanismi patogenetici comuni quale, ad esempio, anomalia del collagene o di altre componenti della matrice extra-cellulare ipotesi comunque non supportata dai dati biochimici.

In conclusione, la miopia è stata associata per lungo tempo ad un aumentato rischio di POAG ma, la maggior parte degli studi sono basati su studi ospedalieri e quindi non completamente attendibili.

Alterazioni circolatorie

Sebbene numerosi studi abbiano riportato relazioni dirette tra pressione sanguigna e la PIO, per quanto riguarda l'ipertensione ed il POAG, esistono ancora dati discordanti.

Questo molto probabilmente perché l'effetto dell'ipertensione sistemica nel glaucoma viene mascherato dal bilancio tra la pressione di perfusione (pressione arteriosa media), la pressione telediastolica e la PIO e dall'azione dei farmaci antipertensivi.

Lo studio che più di tutti ha fornito dati interessanti è stato il Baltimora Eye Survey:⁽¹⁴⁾ lo studio ha preso in esame la pressione di perfusione vascolare dei pazienti, ottenuta sottraendo il valore della pressione sanguigna (diastolica, sistolica o mediana) alla PIO.

I pazienti hanno mostrato una forte associazione tra prevalenza di POAG e bassa pressione di perfusione, tanto che i pazienti con pressione di perfusione al di sotto di 30 mmHg presentavano un rischio di POAG 6 volte più alto rispetto a quelli con pressioni di 50 mmHg e più.

Il danno al nervo ottico deriverebbe, quindi, dalla bassa perfusione del nervo stesso, ipotesi avvalorata dal fatto che tutti i pazienti con forte cadute di pressione notturna presentano un rischio di POAG aumentato.

I pazienti più giovani (meno di 60 anni di età) con ipertensione presentano un rischio di POAG più basso rispetto ad una popolazione di normali della stessa età.

Al contrario, gli individui più vecchi (sopra i 70 anni) hanno un rischio più alto rispetto ai controlli della stessa età.

Stress Ossidativo

Il POAG è quindi una complessa malattia cronico-degenerativa ad eziologia multifattoriale. Infatti il solo innalzamento della IOP non giustifica tutti i danni a carico delle cellule ganglionari retiniche in corso di glaucoma.

È comunque indubbio che il danno primario sia il verificarsi di fenomeni degenerativi a carico del trabecolato sclero-corneale preposto al drenaggio dell'umor acqueo dalla camera anteriore dell'occhio.

Il trabecolato umano (TM) è composto da lamelle collagene coperte da cellule endoteliali attraverso cui passa l'umore acqueo.

La degenerazione del TM comporta quindi l'aumento della IOP.

Gli studi più recenti indicano che un ruolo importante nell'avviare la degenerazione del TM deve essere attribuito al progressivo accumulo in questa sede di danno ossidativo.

Già da alcuni anni è stato ipotizzato che lo stress ossidativo locale indotto dai radicali liberi rappresenti un fattore determinante nella patogenesi del POAG.

Questa ipotesi è suffragata da studi sperimentali condotti in vitro ed in vivo sia nell'animale che nell'uomo.

Recentemente, è stato dimostrato che l'aumento della IOP ed il danno del campo visivo sono direttamente proporzionali all'entità del danno ossidativo.

Sebbene di fondamentale importanza, il danno ossidativo è però solo il *primum movens* di una serie di eventi patogenetici consequenziali e reciprocamente articolati indicati nel loro insieme come “cascata patogenetica” del POAG.

A tale cascata contribuiscono fattori di ordine metabolico, neurologico e genetico.

Bibliografia

- 1) FRIEDMAN DS, WOLFS RC, O'COLMAIN GJ ET AL. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122: 532-538.
- 2) LEIBOWITZ HM, KRUEGER DE, AUUNDER LR ET AL. The Framingham Eye Study monograph. *Surv Ophthalmol* 1980; 24 (Suppl): 335-610.
- 3) TIELSCH JM, SOMMER A, KATZ J ET AL. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. *JAMA* 1991; 266: 369-374
- 4) FOSTER PJ, OPEN FT, MACHIN D ET AL. The prevalence of glaucoma in Chinese residents of Singapore. A cross-sectional population survey of the Tanjong Pagar district. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1105-1111.
- 5) Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zulu. A population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:471-478.
- 6) COFFEY M, REIDY A, WORMALD R ET AL. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol*1993; 77:17-21.
- 7) ANTON A, ANDRADA MT, MUJICA V ET AL. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population. The Segovia study. *J Glaucoma* 2004; 13: 371-376.
- 8) DIELEMANS I, VINDERLING JR, WOLFS RC ET AL. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1994; 101: 1851-1855.
- 9) BENGTSOON B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 46-49.
- 10) EKSTROM C. Prevalence of open-angle glaucoma in central Sweden. The Tierp Glaucoma Survey. *Acta Ophthalmologica Scand* 1996; 74: 107-112.
- 11) SCHOFF EO, HATTENHAURE MG, ING HH, ET AL. Estimated incidence of open-angle glaucoma in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology* 2001; 108: 882-886.
- 12) FUJITA K, NEGISHI K, FUJIKI K, ET AL. Epidemiology of acute angle-closure glaucoma. Report I. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1996; 37: 625-629
- 13) Teikari j, raivio I, Nurminen M. Incidence of acute glaucoma in Finlan from 1973 to 1982. *Graefes arch Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225:357-360.
- 14) QUIGLEY HA, VARMA R, TIELSCH JM, KATZ J, SOMMER A, GILBERT DL. The relationship between optic disk area and open angle glaucoma: the Baltimora Eye Suervey, *J Glaucoma*. 1999 Dec; 8(6): 347-52.
- 15) AGHAIAN E, CHOE JE, LIN S, STAMPER RL. Central corneal thickness of Caucasian, Chinese, Hispanics, Filipinos, African, Americas, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology*. 2004 Dec; 111(12): 2211-9
- 16) HERNDON LW, CHOUDRHRI SA, COX T, DAMJI KF, SHIELDS MB, ALLYNGHM RR. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmology*. 1997 Sep; 115(9):1137-41
- 17) Shmmyo M. Central Corneal Thickness and Measured IOP Response to Topic Ocular Hypotensive Medication in the ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2005 Jun; 139(6):127- The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999 Oct; 106(10):2010-5
- 18) TIELCH JM, SOMMER A, KATZ J, TOYALL RM, QUIGLEY HA, ET AL. Ratial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma: The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991 266:369-74
- 19) MILLER E. Race and risk of Glaucoma. *Arch Ophtalmol*. 2004 June;122(6):909-10

- 20) TIELCH JM, SOMMER A, KATZ J, QUIGLEY HA, ROYALL RM, JAWITT J. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma. *JAMA* 1991; 266:369-74
- 21) Leske MC, Connel AMS, Wu S-Y, Human LG, Schachat AP. The Barbados Eye Study Group: Risk factor for open angle glaucoma. *JAMA* 1991; 113:918-24.
- 22) RAMRATTAM RS, WOLFS RC, PANDA-JONAS S, JONAS JB, BAKKER D, POLS HA, HOFMAN A, DE JONG. Prevalence and causes of visual field loss in the elderly and associations with impairment in daily functioning: The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 2002 Apr; 120(4):525
- 23) The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999 Oct; 106(10):2010-5
- 24) WU J, COFFEY M, REIDY A, WORMALD. Impaired motion sensitivity as a predictor of subsequent field loss in glaucoma suspect: the Roscommon Glaucoma Study. *Br. J. Ophthalmol* 1998 May; 82(5):534-7
- 25) KLEIN BE, KLEIN R, SPONSEL WE, ET AL. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992 Oct; 99(10):1499-504
- 26) ARMALY MR, KRUEGER DE, MAUNTER L, ET AL. Biostatistical analysis of the Collaborative Glaucoma Study: summary of report of the risk factors for glaucomatous visual field defect. *Arch. Ophthalmol* 1980;98: 2163-7

Psicologia e psicopatologia del glaucoma

Carlo Giuliani

Servizio Glaucoma Divisione Oculistica AORN Cardarelli Napoli

Luigi Giuliani

M.F. ASL 1 Centro Salute Mentale Napoli 40

La gestione di una patologia altamente invalidante quale il glaucoma, presupporrebbe una stretta collaborazione tra oftalmologo specialista in glaucoma e psicologo.

Spesso noi oculisti siamo invece “costretti” ad affrontare da soli e senza le dovute conoscenze, la drammatica gestione psicologica del paziente che si rende conto di progredire, a volte rapidamente, verso la cecità.

In questo capitolo, in cui abbiamo ripreso lavori ad indirizzo psicologico di vari autori che hanno studiato a fondo il problema “ipovisione”, abbiamo voluto semplicemente creare un compendio pratico per permettere, a chi giornalmente deve nei propri ambulatori oculistici gestire il problema, di avere un minimo di conoscenze psicologiche per essere di supporto al paziente glaucomatoso.

Il glaucoma è una patologia cronica con influenze psicopatologiche legate alla condizione di ipovisione che crea, alla cronicità della patologia,

alla terapia stessa.

Si stima che circa l'80% degli stimoli a cui una persona è costantemente sottoposta siano di natura visiva (Cruciani et al, 1997). La vista, quindi, è il principale canale di informazione attraverso il quale è possibile conoscere l'ambiente che ci circonda ed interagire con esso. Infatti, quanto viene percepito dagli occhi, non si limita ad essere una mera informazione ma rappresenta una reale comunicazione perché determina una risposta con un ulteriore scambio di informazioni: quello che vediamo lo traduciamo in gesti, postura, mimica facciale, in una serie di azioni in cui la vista gioca un ruolo gestazionale (Ekman et al, 1968).

Il glaucoma è la seconda causa di ipovisione al mondo

Sappiamo poco sull'ipovisione: un errore frequente è quello di assimilarla alla cecità, e paradossalmente può comportare disagi anche maggiori.

Da un punto di vista psicologico, altera profondamente il vissuto quotidiano con risvolti sulla sfera sociale (con problemi relazionali e/o comunicazionali) ed affettiva del paziente.

La riduzione della vista si può configurare come “difetto” se è congenita o come “perdita” se è acquisita. Le malattie croniche oculari creano un disagio psicologico ancora più evidente in quanto il paziente subisce la perdita visiva ed il glaucoma è uno dei più grandi eventi di perdita, che possono verificarsi nel corso della vita, altrettanto grave quanto un lutto, perché è una perdita che è difficile rimarginare.

Può compromettere la sicurezza e la stima di sé: ciò che per un oculista è la perdita di un occhio, per altri medici equivale alla perdita della vita.

Sono tre le componenti che entrano in gioco: 1) un “evento perdita”; 2) le “ripercussioni” soggettive legate all'evento; 3) gli aspetti socio-culturali che modulano le caratteristiche e gli esiti dell'esperienza stessa.

Ne scaturisce un disagio clinicamente significativo, per cui una persona non è più in grado di fare quello che faceva prima e vengono compromesse le aree del lavoro, famiglia, relazioni sociali con “riduzione di sicurezza psicologica, di abilità di base, accessibilità alla comunicazione, consapevolezza immediata degli accadimenti, oltre ad eventuali danni fisici e/o psicologici” (Carroll, 1961).

Peculiare è l'incertezza per quanto attiene la funzione percettiva. La persona ipovedente possiede ancora una minima facoltà visiva deficitaria,

spesso non costante e spesso legata a condizioni ambientali come il livello di illuminazione o la presenza di contrasti cromatici, o personali (affaticamento, debilitazione); ciò fa sì che il soggetto viva nella costante insicurezza di trovarsi in frangenti in cui il proprio residuo non possa essere utilmente impiegato (Gilhotra, 2001).

A ciò si somma, nel caso dell'insorgenza nell'arco di vita, un lungo e faticoso periodo di adattamento alla nuova condizione (Vander Kolk, 1981).

Alla comunicazione della diagnosi di glaucoma il soggetto reagisce con uno "shock" iniziale: l'informazione rappresenta un peso enorme per il paziente che si sente impotente nella gestione della malattia soprattutto se ha esperienze familiari simili: "a mia madre è stato diagnosticato un glaucoma a 50 anni ed ora non vede più; cosa succederà ai miei figli?".

Anche i mezzi di informazione, se da una parte hanno migliorato la consapevolezza della prevenzione sanitaria, dall'altro spesso forniscono informazioni contraddittorie che possono minare le certezze acquisite, perché troppo complesse da capire o troppo difficili da leggere per la scarsa acutezza visiva dei pazienti.

La maggior parte dei pazienti, già solo in seguito alla diagnosi di glaucoma, riporta emozioni negative come l'ansia, la depressione e la paura della cecità (55% Bour, 1993 - 44% Hamelin et al, 2002 - 47% Odberg et al, 2001).

A questa prima fase fa seguito la "negazione" che quanto detto sia riferito a lui/lei, con un comportamento ambivalente sia nei confronti dei familiari che nei rapporti con gli operatori sanitari, per cui chiede aiuto ma al tempo stesso lo rifiuta (Cruciani et al., 1997). Nel caso del glaucoma poi, considerata la mancanza di sintomi evidenti, spesso questa fase conduce a sottovalutare la gravità della stessa e a disattendere visite e terapie. In questa fase, nella comunicazione medico paziente, gioca un ruolo essenziale la capacità del medico di preparare psicologicamente il paziente alla gestione della patologia (Parkers, 1980).

In un terzo momento subentra la fase di "patteggiamento" in cui si scende a patti con se stessi, con la realtà, con la divinità, affinché l'esito indesiderato sia procrastinato il più possibile in cambio di promesse, rinunce, propositi. Man mano che l'evidenza si fa più incontrovertibile, il soggetto viene pervaso da un forte senso di "rabbia" (il destino "crucele", i familiari che non capiscono", il medico "incompetente" sono gli oggetti verso cui viene più frequentemente è direzionata l'aggressività), a cui fa seguito un senso di "depressione" e di disinteresse per la vita. La completa consa-

pevolezza dell'irreversibilità del danno oculare e delle conseguenze sulla sua vita scatenano nel soggetto una profonda fase depressiva (Wangs et al, 1993). Questa fase è la più delicata, poiché può cronicizzare e può lasciar posto ad una regressione verso uno dei precedenti stadi.

Ogni fase rappresenta un meccanismo fisiologico per un corretto adattamento e, se non degenera nelle forme suddette, si può giungere alla “accettazione” dello status quo e, nel caso della ipovisione, ad un “nuovo inizio” apprendendo nuove strategie di riduzione dell'handicap. È necessario, quindi, aiutare la persona a togliere alla perdita la connotazione di “evento modificabile”, accettando l'irrimediabilità dell'accaduto e percorrendo un cammino che porti alla riorganizzazione di sé e della propria esistenza su nuove basi.

Importante quindi è il ruolo del medico ma non meno importante è la partecipazione di coloro che assistono quotidianamente il paziente: assistere una persona che può diventare cieca è un percorso complesso e denso di valenze emotive, di scambi relazionali che spesso non sono paritetici e che possono accrescere il senso di isolamento che angoschia gli ipovedenti.

L'impatto emozionale della ipovisione è così forte che colpisce non solo chi ne è vittima, ma l'intero sistema sociale in cui l'ipovedente è inserito. La menomazione visiva induce una profonda riorganizzazione delle percezioni e anche sul piano relazionale si opera una “riconcettualizzazione” poiché, a seguito del danno visivo, sia il soggetto che il suo interlocutore assumeranno nuovi atteggiamenti e nuovi comportamenti. La limitata mobilità, la brusca riduzione nell'autonomia personale, il disagio psicoemozionale, si combinano in vario modo, ma sono spesso causa di isolamento e di evitamento dei contesti sociali o delle interazioni in genere (Muzzati, 2012).

Ad ogni successivo peggioramento visivo, sorgono nuovi problemi e difficoltà, per cui il paziente deve progressivamente accettare tre cambiamenti emblematici del suo stile di vita:

- 1) deve smettere di guidare;
- 2) perde la capacità di leggere;
- 3) perde l'autonomia negli spostamenti a piedi.

La gestione di questi cambiamenti coinvolge psicologicamente e mate-

rialmente l'intero nucleo familiare, generando in questi, a volte sentimenti di impotenza ed auto colpevolizzazione che può accentuare la depressione nel malato o al contrario, a sottovalutare la menomazione e a pretendere dal paziente prestazioni che non possono più essere alla sua portata. Infine, pensare alla disabilità come handicap invalidante, può indurre ad essere iperprotettivi e a sostituirsi al paziente con il rischio di impedirgli la piena accettazione del proprio stato (Pino, 2000).

Attenzione poi alla storia clinica del soggetto: il suo passato porta un bagaglio di emozioni ed informazioni che ricava dal suo ambiente familiare, con tutti quegli elementi emotivi e cognitivi che ha sviluppato attorno alla malattia, e che dunque condizioneranno nel bene e nel male il suo rapporto con la malattia e la terapia. Da qui tutta una gamma di reazioni psicologiche che vanno dalla totale sottovalutazione in coloro che non hanno esperienze dirette o indirette della malattia, alla drammatizzazione della stessa per cui, le esperienze dei familiari o amici, amplificheranno a dismisura l'ansia e l'angoscia del malato.

Un ulteriore pericolo è rappresentato dai mezzi di informazione del malato: internet, televisione, "esperti del settore", persone a cui erroneamente si attribuiscono competenze specifiche in materia (parenti, amici).

L'ipovisione è inoltre conseguenza di un processo involutivo: il paziente sa di essere destinato ad un'ulteriore perdita visiva ma non sa quando accadrà. Tale processo può verificarsi anche quando l'ipovisione è definita stazionaria, poiché l'insorgenza di eventi patologici oculari non direttamente connessi all'ipovisione stessa (per esempio i normali processi di invecchiamento) potrebbero determinare un cambiamento radicale nelle autonomie acquisite.

Inoltre in assenza di una prognosi certa e di tempi ed esiti patologici prevedibili, nonché della possibilità di pianificare e attuare condotte autonome se non mettendo in conto una serie articolata di variabili ed imprevisti, il concetto di sé non si definisce in chiave positiva, ma in chiave negativa, ovvero prendendo le distanze e sottolineando le differenze da condizioni certe e definibili quali la cecità e la visione. In altre parole, la persona ipovedente tende a definirsi come "non" cieca e come "non" vedente non affermando, ma negando quello che non è o non sente essere. Quest'affermazione in negativo è di per sé fonte di incertezza, poiché afferma attraverso la negazione, non in senso autonomo (Lee et al, 2000).

Un altro problema per l'ipovedente è rappresentato dal modo in cui presentarsi agli altri, o meglio al non sapere in quale modo presentarsi.

Presentarsi come “vedente”, senza cioè segnalare in alcun modo le proprie difficoltà, può essere rischioso, per l’incertezza nello sfruttamento del residuo di cui si è detto, mentre presentarsi come non vedente significa dover rinunciare ai benefici da esso ottenibili per non indurre dissonanze. Inoltre, non sono da trascurare altri due fattori: la vergogna per la menomazione, che suggerirebbe al singolo di mascherarla il più possibile, e il timore di venire trascurato dal punto di vista riabilitativo ed assistenziale, perché versante in una condizione non grave quanto la cecità (Muzzati, 2012).

Si dice che le funzioni sensitive e cognitive permettano di orientarci nel mondo, ci rendano consapevoli di pericoli e rischi, medino molte sorgenti di piacere o di dolore e, qualsiasi cosa comprometta seriamente la funzione sensitiva o cognitiva, è probabile abbia effetti psicologici profondi, non solo sulla persona affetta, ma anche su famiglia, amici, collaboratori e coloro che si prendono cura di lui. Alcuni lavori ci dicono che quando una persona ha una grave compromissione visiva, la guarigione dalla depressione si verifica in meno della metà dei casi. Il 20-30% dei soggetti presenta notevole perdita dell’autostima, disturbi del sonno, ritiro sociale, aumento di peso, episodi di rabbia ed irritabilità, e il maggior correlato della mancata guarigione è la persistente negazione della cecità: è molto importante, per il recupero psicologico ed educativo, che una persona prenda atto e si confronti con questa perdita gravissima (Wang et al, 2012).

Il rischio di cronicizzazione della condizione psicopatologica è elevato e i fattori di rischio sono simili a quelli per le recidive e il ritardo dell’inizio del trattamento perché se si interviene tardi la possibilità di miglioramento è inferiore.

Gli inevitabili condizionamenti psicologici portano poi il paziente a resistere alla terapia, considerando che, nella maggior parte dei casi di glaucoma, il malato asintomatico si lamenta più della terapia (per gli effetti secondari che inevitabilmente determina) che della propria patologia.

In più, la condizione di cronicità della patologia glaucomatosa porta con sé il problema della aderenza e della persistenza terapeutica. Un ipovedente è meno autonomo nell’assunzione dei farmaci e, quindi, corre un rischio maggiore di non seguire cure adeguate e di commettere errori nell’assunzione farmacologica.

La scarsa compliance (aderenza alla terapia) è una delle cause che portano alla perdita visiva (Lee et al, 2000); quella principale è rappresentata dalla dimenticanza delle instillazioni dei farmaci topici, poi l’errore della

somministrazione, gli eventi avversi, la scarsa aderenza ai follow-up, dubbi sui benefici della terapia (Taylor et al 2002).

La depressione è condizione comune a molte malattie croniche, come ipertensione, cancro, malattie polmonari e cardiache (Harpole et al, 2005). Nei pazienti cronici, l'insorgenza di depressione porta ad una riduzione della compliance della terapia medica (Osterberg et al, 2005). I pazienti depressi sono tre volte meno aderenti alla terapia di quelli non depressi (Di Matteo et al, 2000). Inoltre, la terapia antidepressiva migliora la compliance nelle malattie croniche (Yun et al, 2005). La prevalenza della depressione nei pazienti glaucomatosi è differente nei vari studi: in alcuni è alta (Jayawant et al, 2007-Pappa et al 2006), mentre altri negano tale associazione (Wilson et al, 2002-Hollo et al, 2009).

Il 21,1% dei pazienti glaucomatosi risultano depressi e 19,7% non risultano aderenti alla terapia: l'entità della depressione è risultata associata alla riduzione della compliance, la cui valutazione precisa è difficile. Esistono molti metodi, come dosaggi urinari e ematici, monitoraggi elettronici, registri farmacologici, interviste ai pazienti: nessuno di questi è però perfettamente attendibile (Hollo et al, 2009).

Il ruolo dell'oftalmologo

Fondamentale è il ruolo dell'oculista o ancora meglio dello psicologo nel rapporto medico-paziente: da qui l'importanza della qualità della comunicazione, non solo sul piano di una corretta gestione delle informazioni sulla malattia, ma anche sulla capacità di creare uno stretto rapporto di empatia e fiducia.

Già il primo approccio in ambulatorio col paziente è fondamentale per creare l'auspicata "alleanza terapeutica", quella sinergia di intenti che porti il medico a far conoscere al meglio la patologia ed il paziente a capire ed accettare le difficoltà che la malattia e la terapia gli creeranno negli anni a venire per poterli affrontare al meglio (Bordin, 1979).

Il primo errore che spesso il medico commette è quello di dirigere unilateralmente il colloquio col malato: nel 70% del tempo il dialogo medico-paziente è incentrato sul medico e gli oftalmologi utilizzano domande "chiuse" che bloccano la risposta dei pazienti ad un sì o un no (Friedman et al, 2009). Il malato vuole parlare e, a modo suo, vuole farci capire il risvolto psicologico di ciò che prova, soprattutto quando ha preso atto della propria patologia. E spesso il medico ha fretta: 28 secondi è il tempo

stimato tra l'inizio del racconto del paziente e la prima interruzione del medico.

La scarsa consapevolezza della malattia mina il percorso terapeutico: infatti, nonostante la maggior parte dei pazienti si dichiara soddisfatto delle informazioni ricevute e solo l'8,9% insoddisfatto, circa l'80% del totale non conosceva nessuna possibile causa di glaucoma (Odberg et al, 2001). È logico quindi, che una maggiore conoscenza del glaucoma potrebbe aiutare i pazienti a gestire meglio la malattia, adattando le informazioni fornite al grado di scolarizzazione del paziente (Spaeth et al, 1997 – Kim et al, 1997).

Oermann (2003) suggerisce possa essere utile impiegare il tempo trascorso in sala di attesa delle cliniche in interventi educativi/informativi dei pazienti.

Il medico deve poi ricordare che i farmaci non hanno solo un effetto benefico sulla pressione oculare ma presentano sempre degli effetti collaterali: il glaucoma è la malattia in cui il paziente si lamenta più della terapia che della patologia. Bisogna prestare massima attenzione, pertanto, al peso rilevante che i pazienti danno agli effetti collaterali dei farmaci somministrati e non tanto per l'effettivo disagio (bruciore, irritazione), quanto per le informazioni lette nei bugiardini o per le scarse informazioni ricevute che, mal interpretate o raccontate da altri pazienti, scatenano paura e ulteriore angoscia, a volte immotivata che può determinare una sintomatologia psicosomatica in assenza di un reale effetto avverso di un farmaco (Navarra, 2015).

I pazienti più giovani riferiscono una maggiore frequenza di effetti collaterali (71%) rispetto ai malati più anziani (61%) (Kass et al 1987). Tuttavia tali complicanze non sembrano possano rappresentare causa di sospensione della terapia: il 90% dei pazienti riferisce di persistere nella terapia nonostante la presenza di effetti collaterali del farmaco topico (Jampel et al, 2003).

L'ostacolo maggiore alla compliance (Jampel et al, 2003) è risultato essere il bisogno di aiuto nell'instillazione del collirio (26,6%) per la difficoltà manuale e visiva nel "centrare" l'occhio quanto nella rigidità e poca maneggevolezza del flacone (Kass et al 1987); importante nella scarsa aderenza terapeutica sono risultati anche la dimenticanza della somministrazione (Taylor et al, 2002) e fattori ambientali (Tsai et al, 2003).

Poniamo attenzione però, alla sindrome da camice bianco: spesso il paziente mente sulla propria aderenza e/o persistenza alla terapia per com-

piacere il medico e non sono pochi coloro che sospendono per lunghi periodi la terapia per poi riprenderla solo pochi giorni prima della visita programmata. Un paziente non rivela spontaneamente una cattiva adesione alla terapia, spesso per non deludere le aspettative del medico e/o per non essere giudicati in modo sfavorevole (Friedman net al, 2009).

Tutti questi elementi devono aiutarci a condurre il paziente dal difficile momento della diagnosi di glaucoma alla piena accettazione dell'iter di adattamento, alla metabolizzazione psicologica della propria patologia non più come mera accettazione dei dictat dell'oftalmologo ma attraverso il pieno coinvolgimento del malato stesso, la cosiddetta "alleanza terapeutica" (Bordin, 1979). Tutto ciò comporta un bilanciamento tra il "potere" del medico e la "consapevolezza" del malato, in modo che quest'ultimo possa arrivare ad una presa di responsabilità nei confronti della propria malattia e delle conseguenze che essa provoca.

Pertanto la terapia di una malattia cronica ed altamente invalidante quale il glaucoma, non può limitarsi alla mera prescrizione di farmaci ipotonizzanti ma, nell'ottica di mantenere una buona qualità di vita del paziente, deve agire sicuramente sull'aspetto psichico del malato. A tal proposito è quindi auspicabile la presenza di un supporto psicologico con uno specialista che affianchi l'oculista nel difficile approccio diagnostico-terapeutico col fine ultimo di creare una buona "alleanza terapeutica" col paziente glaucomatoso.

*Una notte ho sognato un bambino,
da solo giocava in mezzo al prato.
Aveva gli occhi chiusi, sfiorava i petali.
Mi chiese: "Come sono questi fiori?"
"Belli" gli risposi.
"Perché sono belli?",
mi guardava con gli occhi chiusi
e mi sentii stringere il cuore.
"Perché sono colorati di giallo, rosso, verde e blu" risposi.
"E com'è il giallo? Il rosso? Il verde? Il blu?" mi chiese,
mi guardava con gli occhi chiusi
e mi sentii mancare il fiato.*

“Non lo so” risposi.

“Te lo spiego io” mi disse.

Con gli occhi chiusi si avvicinò a me, mi fece sedere.

Mi chiuse gli occhi, mi accarezzò, mi baciò, mi abbracciò.

Con gli occhi chiusi, sorrideva.

La mattina mi svegliai e mi accorsi che avevo gli occhi ancora chiusi.

Provai ad aprirli, ma non ci riuscii.

Provai ad immaginare, ma non ci riuscii.

Con gli occhi chiusi non ho ancora imparato a sorridere.

“La cecità dell’anima” Antonio Sabia

Bibliografia

- Augusto, C.R., McGraw, J.M. (1990). Humanizing Blindness through Public Education. *Journal of Visual Impairment and Blindness*, 84 (8), 397-400.
- Galati, D. (1996). *Vedere con la mente: conoscenza, affettività, adattamento nei non vedenti*. Milano: Franco Angeli.
- Katz, I. (1981). *Stigma: A social psychological analysis*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Kenneth, O. ST. L. (1999). First-person labeling and stuttering. *Journal of Fluency Disorders*, 24, 1-24.
- Millington, M. J., Leierer, S. J. (1996). A socially desirable response to the politically incorrect use of disability labels. *Rehabilitation Counseling Bulletin*, 39, 276-282.
- Monbeek, M.E. (1973). *The meaning of blindness*. Bloomington and Londong: Indiana University Press.
- Muzzatti, B. (2002). Ipovisione: definizione legale e realtà psicologica. Comunicazione presentata al "II Congresso nazionale: disabilità, trattamento e integrazione". Padova 30, 31 maggio - 1 giugno.
- Scott, R. (1969). *The making of blind man*. New York: Russel, State Fondation.
- Jones D. Coping with sight loss: Getting used to glaucoma. *British Journal of Visual Impairment*. 2006; 24 (1): 44–45. doi: 10.1177/0264619606060038.
- Gilhotra JS, Mitchell P, Ivers R, Cumming RG. Impaired vision and other factors associated with driving cessation in the elderly: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001; 29 (3): 104–107. doi: 10.1046/j. 1442-9071.2001.00411.x.
- Navarra A. Le dinamiche psicologiche nel glaucoma. *Italian Review of ophthalmology*, 2015: 9-24.
- Wang SY, Singh K, Lin. Prevalence and predicatore of depression among participants with glaucoma in a nationally representative population sample. *Am J Ophthalmol* 2012 Sep; 154(3): 436-44.
- Pino G. Il modello bio-psico-sociale nella disabilità visiva Atti congresso congresso: Ipovisione per l'autonomia.
- Bert G. Per un miglior rapporto tra medico e malato: un traguardo possibile. *Recenti progressi in medicina*. Vol. 97, N. 10, Ottobre 2006.
- Bordin ES. The generalizability of the psychoanalytic concept of working alliance Psychotherapy: theory, research. *Practice* 1979; 16:252-60.
- Kim E, Onofrey M, Eagan C, Mardekaian J. Effect of patient-centered communication training on discussion and detection of nonadherence in glaucoma. *Ophthalmology* 2010 Jul; 117 (7): 1339-47.
- Friedman DH, Quigley A, Gelb I, Tan J, Margolis J, Shah SN, Kim E, Zirmmerman T, Hahn SR. Using pharmacy claims data to Study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the glaucoma adherence and.

Gravidanza e infanzia

Arcangelo Menna

*UOSD di Oftalmologia Pediatrica P.O. S.S. Annunziata
ASL Napoli 1 Centro, Napoli*

Una donna in età fertile e in cura per il glaucoma cronico non deve rinunciare, a causa della malattia oculare, ad una possibile maternità. Questa è la giusta premessa per questo capitolo dedicato alla malattia glaucomatosa in gravidanza. Ho infatti troppe volte dovuto rassicurare donne che mi erano inviate dal reparto di Ostetricia del P.O. SS. Annunziata in Napoli dove lavoro perché colleghi oculisti o colleghi ginecologi erano preoccupati e determinavano altrettanta preoccupazione in donne in cura per glaucoma e che non sapevano cosa fare sia per una prevista gravidanza sia per una gravidanza appena cominciata.

1) Il glaucoma in gravidanza è un problema reale?

La prevalenza di glaucoma cronico ad angolo aperto aumenta con l'età e non è frequente in pazienti al disotto di 40 anni.

Ma i casi di glaucoma in gravidanza stanno aumentando perché:

- a) ci sono pazienti affette da altre forme di glaucoma in età fertile: glaucoma congenito giovanile, glaucoma malformativo, glaucoma pigmentario, glaucoma infiammatorio etc.;

b) c'è un continuo miglioramento delle tecniche diagnostiche e di screening che permettono una diagnosi in età più precoce;

c) per la tendenza, soprattutto nei paesi occidentali, ad avere figli in età più avanzata.

Diventa quindi necessario affrontare il problema per chiarire concetti che aiutino la donna glaucomatosa ad affrontare la gravidanza con serenità.

2) In gravidanza aumenta il tono endoculare?

Un concetto importante è che la natura stessa protegge la donna affetta da glaucoma in quanto il tono oculare in gravidanza generalmente diminuisce. Quindi il rapporto tra tono endoculare e gravidanza si può riassumere così:

- in gravidanza i valori di IOP diminuiscono (-10%);
- gli effetti ipotensivi della gravidanza sono protettivi e il maggiore effetto ipotensivo è nell'ultimo trimestre (-9.5%);
- aumento del flusso pulsatile oculare probabilmente causato dalla vasodilatazione endotelio-dipendente indotta dall'aumento degli estrogeni (M. Centofanti et al. Eur.J.Ophth. 2002);
- aumento del deflusso dell'umor acqueo come risultato delle modificazioni ormonali: aumento dei livelli di progesterone etc.;
- riduzione della pressione venosa episclerale.

Per alcuni autori non ci sarebbe però una vera diminuzione della IOP ma solo un'alterata rilevazione della pressione per la riduzione della rigidità corneo-sclerale presente nella donna in gravidanza.

C'è inoltre da rilevare che per alcuni Autori donne affette da alcuni tipi di glaucoma come la forma giovanile, il glaucoma secondario uveitico, il glaucoma pigmentario potrebbero avere invece un aumento del Tono Oculare con peggioramento del campo visivo.

È chiaro quindi che l'effetto ipotensivo della gravidanza non deve mascherare problemi clinici che si possono affrontare solo adeguando il follow-up della donna incinta.

3) Quale deve essere il follow-up della malattia glaucomatosa in gravidanza?

La paziente deve informare l'Oculista all'inizio della gravidanza. Sarà infatti presa in considerazione la sospensione temporanea dei farmaci adoperati mettendo a confronto i rischi per il feto continuando la terapia antiglaucomatosa o i danni oculari alla madre sospendendoli. In considerazione dell'effetto ipotensivo della gravidanza l'Oculista potrà decidere di sospendere la terapia mantenendo però uno stretto follow-up della paziente. Sarà necessario interpretare attentamente il peggioramento eventuale del campo visivo perché ci possono essere modificazioni fisiologiche come una contrazione concentrica o un allargamento della macchia cieca oppure si possono verificare modificazioni patologiche come la comparsa di un nuovo scotoma o l'incremento della Mean Deviation del campo visivo, di oltre 5 dB.

4) Quale terapia antiglaucomatosa si può prescrivere in gravidanza?

Questo è il quesito più delicato che bisogna affrontare.

Generalmente il 90% delle donne in gravidanza non sospendono la terapia medica ma bisogna prendere delle precauzioni. Innanzitutto bisogna assumere il minor dosaggio possibile del farmaco; inoltre è utile illustrare piccoli accorgimenti che permettono il minor assorbimento del farmaco per via sistemica: molto efficace è una pressione digitale a livello del puntino lacrimale e l'istillazione di una sola goccia del collirio evitando eccessi.

I farmaci da usare in gravidanza sono classificati in 5 classi sulla base del potenziale rischio per il feto:

Classe A - nessun rischio per il feto

Classe B - non evidenti rischi per l'uomo; possibili per gli animali

Classe C - rischi non possono essere esclusi. Però possibili benefici farmacologici possono giustificare l'assunzione nonostante i potenziali rischi.

Classe D - evidenze positive di rischio

Classe X - controindicati in gravidanza

È quindi utile una tabella riassuntiva delle possibili controindicazioni dei farmaci antiglaucomatosi usati in gravidanza.

	Classe	Studi umani in gravidanza	Studi su animali in gravidanza	Allattamento al seno
Analoghi delle prostaglandine	C	Contrazioni uterine	Alta incidenza di aborti spontanei	Nessun effetto collaterale
Beta bloccanti	C	Teratogenicità nel primo trimestre; disturbi del ritmo cardiaco e respiratorio	Ritardo di ossificazione fetale	Controversie sulla concentrazione. Apnea e bradicardia
Brimonidina	B	Ipotonia uterina	Effetti non significativi	Depressione SNC, ipotensione, apnea
Inibitori topici anidrasi carbonica	C	Peso fetale più basso	Malformazioni delle vertebre	Nessun effetto collaterale
Inibitori anidrasi carbonica via orale	C	Malformazioni limbari	Anomalie degli arti anteriori	Nessun effetto collaterale

Da evidenziare che:

- la Brimonidina è secreta nel latte materno e deve essere sospesa durante l'allattamento in quanto provoca nei bambini depressione a livello del SNC ed apnea;
- nella IV ed. 2014 delle Linee Guida dell'EGS il timololo 0.1% gel in monosomministrazione è considerato una valida opzione terapeutica in caso di terapia con Betabloccanti;
- gli analoghi delle prostaglandine in teoria possono provocare aborto spontaneo o parto prematuro a secondo del periodo della gravidanza e devono essere sospesi al momento del parto. Assolutamente da sospendere in caso di contrazioni premature.

5) E se il glaucoma si scompensa?

Anche in questo caso, donne in gravidanza, bisogna essere serene. Esistono varie possibilità di successo:

- la Terapia parachirurgica è sicura in gravidanza e durante l'allattamento. Efficacia molto bassa però in alcune forme di glaucoma come quello malformativo.

- la Terapia chirurgica se necessaria potrà essere presa in considerazione tenendo presenti alcuni accorgimenti come quello di evitare la posizione supina sul letto operatorio e preferire una posizione più laterale per evitare compressione aorto-cavale da parte dell'utero. Inoltre è necessario evitare gli antimetaboliti perché teratogeni. Nella terapia post operatoria saranno da preferire farmaci come il Prednisolone topico ed eritromicina.

6) Quali precauzioni durante il travaglio ed il parto?

- L'effetto Valsalva durante il travaglio può aumentare in modo intermittente la IOP.

- Riduzioni importanti della PA e shock ipotensivo possono determinare progressione del danno glaucomatoso.

- Nelle donne con angolo stretto il travaglio può precipitare l'attacco acuto di glaucoma.

- Sarà quindi la collaborazione tra Oculista e Ostetrico-Ginecologo a determinare la scelta di un parto naturale o cesareo.

7) Quali precauzioni durante l'allattamento?

- I B-bloccanti sono attivamente escreti nel latte materno dopo somministrazione topica, a concentrazioni maggiori che nel siero (x6 timololo, x3 betaxololo) e non sufficienti a provocare effetti cardiorespiratori nel neonato se la funzione epatica e renale sono normali.

- Gli Inibitori dell'anidasi carbonica sono stati approvati dall'American Academy of Pediatrics, con stretto monitoraggio.

- Gli Alpha2 agonisti superano la barriera emato-cerebrale e producono depressione del SNC e apnea.

- I Parasimpaticomimetici determinano ipertermia e convulsioni nel neonato.

Il glaucoma pediatrico

Quando i genitori hanno un figlio cui viene diagnosticato un glaucoma generalmente si disperano. Ho troppe volte assistito a pianti di madri sconsolate ed a grida di bambini sofferenti. Ma bisogna avere tanta pazienza e comprenderli in modo particolare e quasi sempre dopo il calvario lungo e faticoso della malattia rimane per l'oculista una particolare amicizia ed un sincero affetto di genitori e piccoli pazienti che ti esprimono il loro bene con ringraziamenti e gesta che riempiono la vita e spesso commuovono. Vale quindi sempre la pena di comprendere le ansie dei genitori dei bambini affetti da glaucoma e guardare alle sofferenze dei bambini glaucomatosi con la comprensione e la serenità di chi deve sapere di essere un punto di riferimento e quindi si fa carico completamente dei tanti problemi anche di tipo burocratico che devono essere affrontati. Questo articolo può servire a ridurre le ansie e le preoccupazioni potendo conoscere meglio la malattia. Bisogna sin da ora sfatare la comune credenza che il futuro per un bambino affetto da glaucoma congenito è buio. Il riconoscimento delle molteplici varietà cliniche di glaucoma congenito unitamente al progresso delle tecniche chirurgiche e a quelle di riabilitazione consentono di guardare al futuro dei bambini affetti da glaucoma congenito con ottimismo. È fondamentale inoltre il supporto di Centri Specializzati e personalmente ringrazio di cuore il Prof. Michele Fortunato di Roma che particolarmente con i bambini inviati perché affetti da gravi patologie oculari con o senza glaucoma ha sempre prestato la sua opera con la serenità, la disponibilità e la serietà che rendono possibile e meno gravoso il nostro lavoro in oftalmologia pediatrica.

Che cosa s'intende per glaucoma pediatrico?

Il glaucoma infantile comprende uno spettro di quadri nosologici estremamente diversi per complessità. Non è quindi possibile pensare ad un solo tipo di glaucoma perché sono vari i tipi di glaucoma in età pediatrica. Si preferisce raggrupparli in tre grandi famiglie cioè:

1) i quadri clinici di glaucoma congenito o infantogiovanile non associati ad altre patologie oculari e/o sistemiche;

- 2) quelli poi associati ad altre patologie oculari o sistemiche;
- 3) i glaucomi secondari per es. a neoplasie, infiammazioni, traumi etc.

Ogni caso clinico deve essere studiato con diligenza e la storia clinica sarà sempre diversa. È importante creare un rapporto di fiducia tra l'oculista e la famiglia discutendo del caso clinico e coinvolgendo nelle scelte terapeutiche i genitori.

L'occhio nel neonato

Alla nascita l'occhio mostra una cornea chiara di circa 10 mm di diametro. La cornea cresce di circa 1 mm nel primo anno di vita ed il tono è inferiore al valore di 16 mmHg. L'aumento della pressione intraoculare causa un rapido ingrandimento del globo oculare con progressivo allargamento della cornea. Il fenomeno dell'ingrandimento corneale crea uno stress meccanico con opacamento corneale prima epiteliale, poi stromale ed infine in toto.

Come accorgersi di un bambino con ipertono oculare?

I bambini nel primo anno di vita si presentano di solito con epifora (lacrimazione continua), fotofobia e/o blefarospasmo (contrazione clonica delle palpebre) a seguito delle modificazioni morfologiche corneali. Il bambino può diventare estremamente irritabile e così fotofobico da non tollerare neppure la luce d'ambiente. I genitori possono riferire la perdita di lucentezza corneale a seguito dell'edema e l'ingrandimento dei bulbi oculari che può essere addirittura interpretato come un segno esteticamente positivo.

Il glaucoma pediatrico può insorgere anche dopo i 3-5 anni e può considerarsi un glaucoma congenito primario a insorgenza tardiva dovuto a parziale disgenesia dell'angolo camerulare. Il dolore in questi casi è raro, non c'è bftalmo (ingrossamento anomalo del bulbo) né edema corneale anche per valori elevati di PIO; diametro corneale <11 mm; aumento repentino dell'asse antero-posteriore a volte asimmetrico (miopia assile).

La diagnosi è spesso tardiva, quando già compaiono difetti perimetrici sintomatici (utilissimi sono gli esami elettrofisiologici visivi come i PEV). Bisogna sorvegliare attentamente soprattutto le miopie evolutive monolaterali.

Diagnosi in ambulatorio del glaucoma in età pediatrica

Alla prima visita è importante raccogliere informazioni anamnestiche riguardanti l'esordio e la durata della sintomatologia, la familiarità per glaucoma o altre patologie oculari, la presenza di patologie congenite associate, malattie infettive materne contratte durante la gravidanza ed informazioni riguardanti il parto. L'esame generale del bambino deve precedere l'esame degli occhi. In ambulatorio, anche senza mezzi d'ingrandimento particolari, è possibile giudicare la presenza di alterazioni macroscopiche dell'iride (aniridia, colobomi etc.), diametri corneali ingranditi, presenza di opacità corneali, lacrimazione, fotofobia e blefarospasmo. Con l'oftalmoscopia indiretta, dopo dilatazione pupillare, si può valutare l'aspetto del polo posteriore retinico e del nervo ottico. Un rapporto cup/disk maggiore di 0,3 è raro in un neonato e deve indurre un forte sospetto di ottocopia glaucomatosa. Inoltre una asimmetria dell'escavazione maggiore di 0,2 è anch'essa suggestiva per glaucoma. L'escavazione glaucomatosa è più frequentemente rotonda e centrale. L'allargamento avviene in modo concentrico ed il tessuto nervoso mantiene il colore roseo fino allo stadio terminale della malattia.

Spesso la diagnosi deve prevedere un esame in narcosi. Solo in narcosi può essere possibile una valutazione precisa della papilla ottica, un'esame della refrazione, la misurazione ecografica della lunghezza assiale, la tonometria, la gonioscopia e la misura dei diametri corneali. In condizioni normali nel neonato a termine i valori di misurazione del diametro corneale orizzontale variano da 10 mm a 10,5 mm, aumentando fino a 11-12 mm al compimento del primo anno di vita. Valori di diametro corneale orizzontale pari a 13 mm o superiori devono essere considerati anormali. Le anomalie congenite di forma e trasparenza della cornea pongono dubbi di diagnosi differenziale. Per esempio la megalocornea è una rara anomalia congenita con trasmissione ereditaria recessiva legata al cromosoma X, dove però sono assenti le strie corneali di Haab e la lunghezza assiale e l'aspetto della papilla non mostrano le alterazioni riscontrabili nel glaucoma congenito. La presenza di cornee con aspetto opaco edematoso alla nascita pone dubbi diagnostici tra il glaucoma congenito e le distrofie corneali congenite o a lesioni corneali da traumi da parto (le strie di Haab in questo caso sono a decorso verticale e parallelo).

Bisogna ricordare che i tonometri a rimbalzo possono in alcuni casi di

cornea anatomicamente più grande aiutare nel rilievo del tono senza narcosi. Bisogna ancora evidenziare la necessità di eseguire a tutti i bambini appena un po' collaboranti la tonometria per una diagnosi precoce di glaucoma giovanile.

Glaucoma congenito primario: i sintomi di lacrimazione, fotofobia e blefarospasmo diventano manifesti comunemente nel primo anno di vita. Generalmente sono i genitori ad accorgersi del comportamento anomalo del bambino caratterizzato dalla facile irritabilità, intolleranza alla luce solare e dal miglioramento della sintomatologia in penombra. I sintomi attribuibili all'irritazione delle terminazioni nervose corneali sono dovuti all'edema corneale indotto dalla pressione oculare. L'entità dei segni clinici e della sintomatologia dipendono principalmente dalla gravità della disgenesia angolare.

Quali malattie possono associarsi al glaucoma pediatrico?

Bisogna distinguere tra malattie oculari o malattie sistemiche che si associano a glaucoma pediatrico.

a) Tra le malattie oculari associate a glaucoma pediatrico bisogna ricordare: Anomalia di Axenfeld-Rieger, Anomalia di Peters, Ectropion uvea, ipoplasia congenita dell'iride, aniridia, micro cornea, ectopia lentis, nevo di Ota, etc.

b) Tra le malattie sistemiche associate a glaucoma pediatrico bisogna ricordare: Anomalie cromosomiche, disordini del tessuto connettivo (Sindrome di Marfan, sindrome di Stickler, sindrome di Well-Marchesani), alterazioni congenite del metabolismo (Mucopolisaccaridosi, sindrome di Lowe, Omocistinuria), Facomatosi (Neurofibromatosi, sindrome di Sturge Weber, rosolia congenita etc) etc.

Tra le malattie oculari associate a glaucoma bisogna ricordare particolarmente:

- **Aniridia:** è un difetto congenito dell'occhio, caratterizzato dall'assenza parziale o totale dell'iride. Può essere isolata o fare parte di una sindrome (aniridia isolata e sindromica). L'aniridia isolata può associarsi ad altre anomalie oculari, come la cataratta, il glaucoma (di solito durante

l'adolescenza), il panno corneale, l'ipoplasia del nervo ottico, l'assenza del riflesso maculare, l'ectopia del cristallino, il nistagmo e la fotofobia, che in genere esitano di per sé in una diminuzione della vista. L'aniridia sindromica si associa ad altre anomalie non oculari come il nefroblastoma (tumore di Wilms) o altre anomalie urogenitali.

- **Sindrome di Axenfeld-Rieger (ARS)**: è un termine generico che definisce condizioni genetiche sovrapposte, in cui il segno fisico principale è la disgenesia del segmento anteriore dell'occhio. I pazienti possono presentare varie anomalie congenite. I Segni clinici sono molto variabili e si dividono in segni oculari e non oculari. Le anomalie oculari interessano prevalentemente l'iride con ipoplasia, corectopia, o la formazione di fessurazioni nell'iride, simili a quelle nella policoria; oppure la cornea con prominenza della linea di Schwalbe che è anteriorizzata (embriotoxon posteriore); oppure l'angolo della camera dell'occhio con filamenti di tessuto irideo, che collegano l'angolo irido-corneale alla rete trabecolare. La disgenesia oculare può causare un aumento della pressione oculare (IOP) ed evolvere in glaucoma. Il glaucoma può insorgere in epoca neonatale, anche se di solito compare durante l'adolescenza o l'inizio della vita adulta, di rado dopo i 50 anni. I segni non oculari più tipici sono i dismorfismi craniofacciali sfumati, le anomalie dei denti e la ridondanza della cute periombelicale. Le anomalie della porzione media del viso sono l'ipertelorismo, il telecaneto, l'ipoplasia mascellare con appiattimento mediofaciale, la fronte prominente e la radice nasale piatta e larga. Le anomalie dei denti possono comprendere la microdontia o l'ipodontia. Possono essere presenti anche ipospadia nei maschi, stenosi anale, anomalie ipofisarie e ritardo della crescita.

Tra le malattie sistemiche associate a glaucoma pediatrico si ricordano:

- **Sindrome di Sturge-Weber (SSW)**: è una malattia neurocutanea congenita rara, caratterizzata da malformazioni capillari sul viso e/o malformazioni vascolari ipsilaterali all'occhio, che esitano in anomalie oculari e neurologiche di grado variabile. La malformazione capillare facciale (definita di solito angioma) è una macchia di colore vino porto (PWS), che in genere è presente alla nascita e si localizza sulla fronte o sulla palpebra superiore di uno o di entrambi i lati del viso. Talvolta, la PSW può interessare anche le aree mascellari e

mandibolari e, in alcuni casi, estendersi al tronco e agli arti. L'ipertrofia delle ossa e dei tessuti molli può associarsi alla PWS in fase di sviluppo, che può provocare disturbi della vista, dell'udito, della deglutizione e della parola. In rari casi, la PWS è assente. Il coinvolgimento oculare può manifestarsi in qualsiasi momento, anche se in genere viene osservato nell'infanzia e all'inizio della vita adulta. Oltre il 50% dei pazienti sviluppa un glaucoma omolaterale, con possibile atrofia ottica e cecità. Sono presenti anche malformazioni vascolari cerebrali.

- **La sindrome di Lowe** è una rara malattia genetica che comporta anomalie a carico di tre organi principali, occhio, del sistema nervoso centrale e rene: per questo la sindrome è detta anche oculo-cerebro-renale. Si manifesta già alla nascita con cataratta congenita e grave ipotonia. In seguito, possono comparire sintomi caratteristici come glaucoma, ritardo mentale (di gravità molto variabile) e dello sviluppo motorio, convulsioni, disturbi del comportamento, problemi renali (acidosi tubulare renale), bassa statura, tendenza a sviluppare rachitismo, fratture ossee, scoliosi e problemi articolari. La complicanza che maggiormente può ridurre l'aspettativa di vita è l'insufficienza renale.

- **Mucopolisaccaridosi.** Caratterizzate dalle seguenti lesioni variamente combinate tra loro: alterazioni ossee, ritardo mentale, opacizzazione corneale, degenerazione retinica e presenza di mucopolisaccaridi nelle urine. Presenza di glaucoma come in altre malattie metaboliche con opacamento corneale. Spesso è presente un edema della papilla ottica in assenza di ipertensione endocranica. L'Atrofia Ottica può anche essere causata dal glaucoma. La diagnosi di glaucoma può sfuggire per cornee più grandi per la presenza di alone opaco.

Per queste gravi sindromi esistono associazioni di genitori che già hanno combattuto per l'assistenza al figlio malato e che danno consigli ad altri genitori spesso sconfortati dalla via crucis che sono costretti a percorrere.

Glaucoma secondario nel bambino

Glaucoma secondario ad infiammazioni. Si può verificare un glaucoma acuto o cronico in conseguenza di un'infiammazione intraoculare. La forma cronica è molto frequente ed è associata soprattutto all'uveite che accompagna l'artrite reumatoide giovanile (malattia di Still) o alla pars planite. Presenti sinechie anteriori periferiche.

Glaucoma secondario a terapie con steroidi. L'istillazione oculare di corticosteroidi per via locale può indurre in alcuni soggetti definiti responder un aumento del tono endoculare; tale effetto sembra geneticamente determinato; infatti i non responder privi di questa componente genetica, possono anche essere trattati per lungo tempo con cortisone senza andare incontro ad incrementi pressori.

Glaucoma secondario a tumori. Il glaucoma nei neonati può derivare dalla presenza di un tumore intraoculare che compromette le strutture angolari come il retinoblastoma. Il meccanismo più frequente è la chiusura dell'angolo in seguito allo spostamento in avanti del diaframma irido-lenticolare o infiltrazione diretta delle strutture angolari.

Glaucoma secondario a retinopatia del prematuro. La retinopatia del prematuro (ROP) è una malattia vasoproliferativa della retina che interessa i neonati pretermine. È caratterizzata inizialmente da un ritardo nello sviluppo della vascolarizzazione retinica e, di conseguenza, da difetti dell'angiogenesi che si presentano sotto forma di neovascolarizzazione intravitreale. L'incidenza della ROP è in aumento, in quanto un numero crescente di neonati altamente prematuri raggiunge l'infanzia, in particolare nei paesi in via di sviluppo. Alcune stime fra i neonati pretermine indicano valori superiori al 30%. In alcuni paesi, la ROP causa oltre il 10% dei casi di cecità infantile. Una prevalenza maggiore è stata descritta nel Sud-Est asiatico e nell'America Latina. I tassi di incidenza sono simili a quelli nella popolazione caucasica e nera, anche se la progressione verso le forme gravi è più frequente nei caucasici. L'incidenza nei neonati è lievemente maggiore nei maschi rispetto alle femmine.

Il grado di prematurità in genere correla con la gravità dei segni clinici: i neonati più piccoli presentano rischi maggiori. Nei neonati affetti, il normale sviluppo retinico è incompleto al momento della nascita pretermine. In seguito compaiono i difetti dell'angiogenesi, sotto forma di neovascolarizzazione intravitreale, con conseguente fibrosi cicatriziale, che provoca il distacco della retina completo o parziale e una eventuale perdita della vista. I pazienti possono inoltre sviluppare ametropia, anisometropia, ambliopia o strabismo. Nelle persone affette, è stato descritto il glaucoma. Il blocco pupillare è facilitato dalle caratteristiche biometriche proprie degli occhi affetti da ROP: camera anteriore bassa, cristallino aumentato di spessore, spostamento in avanti del diaframma irido-lenticolare.

Glaucoma secondario a traumi. I traumi oculari e certi interventi chirurgici oftalmici sono tra le cause principali del glaucoma giovanile: la pressione dell'occhio troppo alta è più comune prima dei 20 anni che non nei primi anni di vita.

Il glaucoma giovanile è una condizione non comune, spesso associata a una perdita significativa dell'acuità visiva. Oltre ad avere cause genetiche il glaucoma può essere acquisito prima dei 20 anni (anche se non è presente alla nascita) per cause quali le infiammazioni oculari (vedi uveiti), effetti collaterali di alcuni farmaci, particolari interventi chirurgici oppure traumi oftalmici.

L'incidenza delle persone colpite da glaucoma giovanile è di circa 2,29 ogni diecimila persone con meno di 20 anni considerando un periodo di 40 anni. La misurazione periodica del tono oculare è una fondamentale forma di diagnosi e di prevenzione di danni irreversibili per la vista.

Trattamento del glaucoma in età pediatrica

Nella maggior parte dei casi il trattamento medico ha una scarsa utilità nel tempo in un glaucoma congenito e/o infantile, risultando per lo più utile nella preparazione dell'occhio alla chirurgia. Nella somministrazione di colliri antiglaucomatosi i genitori andranno sensibilizzati sulla necessità di diminuire l'assorbimento sistemico dei colliri mediante occlusione del puntino lacrimale immediatamente dopo la somministrazione topica.

La chirurgia consiste in manovre volte a ripristinare il deflusso dell'umor acqueo. Si potranno prendere in considerazione via via opzioni chirurgiche sempre più aggressive oggetto di numerosi confronti tra chirurghi esperti (goniotomia, trabeculotomia, trabeculectomia, impianti valvolari etc).

È assolutamente necessario avvisare i genitori del piccolo paziente glaucomatoso:

- del lungo e faticoso “calvario” che attende loro ed il bambino (controlli ambulatoriali ravvicinati, interventi chirurgici, narcosi, terapie prolungate ecc.);
- delle eventuali e frequenti complicanze più o meno gravi (emorragie, scompenso IOP, modifica della terapia medica, reinterventi chirurgici, sinechie, cataratta, miopia, trapianto di cornea, secchezza oculare, ecc).

Ma è anche giusto rassicurare che, grazie ai progressi tecnologici, è possibile scegliere tra tecniche chirurgiche moderne ed efficaci che si avval-

gono di strumentazioni complesse in grado comunque di risolvere in una maggioranza di pazienti il problema del glaucoma pediatrico.

Il follow up

Il bambino affetto da glaucoma congenito non costituisce soltanto un problema idrodinamico da risolvere ma necessita di una equipe integrata che sia in grado di accompagnarlo fino alla completa maturazione del suo sistema visivo. I controlli ambulatoriali e le visite in narcosi sono programmate caso per caso. La prognosi funzionale del bambino con glaucoma congenito è legata alla stabilizzazione del tono oculare; all'insorgenza di complicanze in grado di compromettere la funzione visiva (per es. cataratta, miopia degenerativa, cicatrici corneali etc) e soprattutto ad un'adeguata prevenzione dell'ambliopia.

Riabilitazione

Di fronte ad un figlio con glaucoma che purtroppo abbia determinato una cecità non bisogna trascurare mai ogni percorso di riabilitazione idoneo a farlo diventare un uomo o una donna inserito nella società! Conosco bambini ciechi che sono meravigliosi e che spero di vedere da grandi perché sono sicuro che saranno persone di valore e forse di successo. Li seguo nei loro progressi scolastici e segnalo che ci sono tante famiglie che all'inizio vivono il dramma del figlio affetto da grave patologia oculare con cieca disperazione ma dopo aver combattuto e non aver avuto, in quei pochi casi in cui ciò si verifica, una idonea funzionalità visiva ti avvolgono lo stesso in un mistero di amore e solidarietà che non si vive se non si è l'oculista pediatrico di riferimento. Cito poi un esempio che forse pochi conoscono:

Ray Charles fu un musicista leggendario che, negli anni Cinquanta, aprì la strada al genere musicale del soul. All'età di otto anni perse completamente la vista a causa di un glaucoma, ma questo non lo allontanò dalla sua grande passione. Spesso chiamato "il padre del soul", Charles mise assieme blues, gospel e jazz per creare successi innovativi come "Unchain My Heart", "Hit the Road Jack" e "Georgia on My Mind". Morì nel 2004, lasciando una grande eredità alla musica contemporanea.

"Io sono nato con la musica dentro di me. È l'unica spiegazione che conosco per quello che ho realizzato nella vita".

Ecco l'importanza di ricordare a se stessi ed ai genitori che un bambino

con glaucoma pediatrico deve essere posto al centro di una complessa organizzazione assistenziale affinché ci sia il recupero di un bambino che potrà affrontare la vita con le stesse speranze di un bambino sano ed anzi con un bagaglio di sofferenze che potrebbero creare solo credito per successi ed obiettivi personali realizzabili per il bene di tutti nella vita di ogni giorno.

Negli anni mi sono accorto che molti dei pazienti che seguiamo in regime ambulatoriale, già trattati chirurgicamente per patologie oculistiche serie (glaucoma, cataratta, retinoblastoma ecc.), stentano a recuperare le funzioni visive a causa della mancanza di un supporto riabilitativo a 360 gradi (fisico, ma anche psicologico e cognitivo) e quindi si è avviato un protocollo di percorso riabilitativo con l'UOC di Riabilitazione presente nel P.O. SS. Annunziata diretta dal Prof. Luigi Foggia, che permetterà di guardare con ottimismo il futuro dei tanti bambini affetti da gravi patologie oculari.

Bibliografia

- Terminology and Guidelines for Glaucoma EGS - IV Edition 2014
- OCT e Glaucoma Pediatrico di M. Fortunato et al. In "OCT in Oftalmologia Pediatrica" Editore I.N.C. 2012
- La malattia glaucomatosa: dalla semeiotica alla terapia - Edizione SOI a cura di SIGLA 2005
- Quaderni di Oftalmologia "Il Glaucoma" Editore SOI 2002 Autori: R. Carassa, S. Gandolfi, S. Miglior
- Tawara A., Inomata H. "Developmental immaturity of the trabecular meshwork in congenital glaucoma" Am. J. Ophthal. 1981;92:508-14
- Morin JD "Primary congenital glaucoma" in Glaucoma Ed: Cairns JE, Pub: Grube and Stratton. 1986:731-766
- Sampaolesi R. "Diagnosis, treatment and results in congenital glaucoma" in Ultrasonography in Ophthalmology. A cura di G. Cennamo e N. Rosa - Kluwer Editore. 1997 :1-48
- De Luise VP, Anderson DR "Primary infantile glaucoma" Surv. Ophthalmol. 1983;28:1-19
- Shields MB "Developmental glaucomas with associated anomalies" Chapter 12 in Textbook of glaucoma 4° edition Williams and Wilkins: Baltimore, 1998: 207-225
- Shaffer RN, Weiss DL "The congenital and pediatric glaucomas" Pub: CV Mosby, St. Louis, 1970

Patologie sistemiche e glaucoma

Nicola Rosa

*Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana"
Università degli Studi di Salerno*

Maddalena Di Bernardo

*Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana"
Università degli Studi di Salerno*

Luigi Capasso

*U.O.C. Prelievo e Trapianto di Cornea
Ospedale dei Pellegrini, Napoli*

L'apparato visivo è frequentemente coinvolto, precocemente o tardivamente, in corso di patologie sistemiche.

L'interessamento oculare varia, per forma ed entità, da malattia a malattia, e spesso assume caratteristiche peculiari a seconda del quadro sistemico ad esso associato.

È quindi necessario che l'oculista sia consultato da specialisti di altre branche, quali pediatri, internisti, neurologi, endocrinologi, reumatologi, e così via, sia per meglio definire un quadro sistemico ancora dubbio che per valutare la presenza di patologie oculari che potrebbero condurre alla cecità, altrimenti sottovalutate rispetto alla malattia sistemica.

Anche il glaucoma può considerarsi patologia oculare di sovente associata a malattie sistemiche, pertanto un corretto approccio anamnestico è

di fondamentale importanza nei pazienti affetti da tale malattia, così come, d'altro canto, è importante che individui affetti da determinate patologie sistemiche, siano sottoposti a screening oculistico per diagnosticare la presenza di glaucoma.

Prenderemo ora in considerazione alcune patologie sistemiche a cui si può più o meno frequentemente associare la malattia glaucomatosa, circostanze quindi in cui si rende necessaria una consulenza oculistica per escluderne la presenza ed evitare quindi l'inarrestabile progressione verso la cecità.

Patologie neurodegenerative - Alzheimer

La demenza può essere dovuta ad un gruppo di patologie neurodegenerative che si verifica negli anziani e conduce alla compromissione della sfera cognitiva. La demenza di Alzheimer (AD) è il tipo più comune di demenza ed è caratterizzata dalla presenza di placche amiloidi extracellulari e grovigli neurofibrillari intracellulari costituiti da proteina tau iperfosforilata.

È stato suggerito che la demenza di Alzheimer ed il glaucoma siano indirettamente associati attraverso meccanismi fisiopatologici comuni o fattori di rischio. Fra questi vi può essere la neuro-infiammazione, infatti il componente del complemento 1q è sovra regolato nella demenza di Alzheimer, così come nei modelli di glaucoma nel topo e nella scimmia ed elevate concentrazioni di fattore di necrosi tumorale- α contribuiscono al processo di neurodegenerazione nella demenza di Alzheimer e nel glaucoma.

Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato livelli simili di entrambi β amiloide₁₋₄₂ e proteina tau nel fluido cerebrospinale di pazienti affetti da demenza di Alzheimer e nel vitreo di pazienti glaucomatosi.

Comunque non è chiaro se l'associazione tra demenza di Alzheimer e glaucoma sia causale: alcuni studi epidemiologici hanno riportato un maggior rischio di glaucoma in pazienti con demenza di Alzheimer o maggior rischio di demenza di Alzheimer in pazienti con glaucoma, mentre altri studi riportano un'associazione nulla o addirittura inversa, per cui saranno necessari ulteriori studi per chiarire definitivamente questo problema.¹

Patologie cardiovascolari

Non è chiaro quale aspetto di tali patologie possa aumentare il rischio

di glaucoma, nonostante sia ampiamente documentata l'associazione di queste patologie in pazienti con glaucoma. C'è da sottolineare che alcuni autori hanno evidenziato che un regolare esercizio aerobico determini una riduzione della pressione intraoculare e possa essere un efficace intervento non farmacologico in pazienti con glaucoma.²⁻³

Ipertensione

Nonostante la relazione tra ipertensione sistemica e glaucoma sia piuttosto controversa, numerosi studi hanno rivelato una associazione tra pressione arteriosa elevata ed un aumento della pressione intraoculare. Elevati valori pressori diastolici e sistolici sono stati correlati ad un aumento della pressione intraoculare in un ampio numero di studi; tra questi, il Baltimore Eye Survey suggerisce che l'ipertensione nella fase iniziale possa essere associata con una protezione relativa dal danneggiamento del nervo ottico, mentre una ipertensione più prolungata possa determinare un aumento del rischio di glaucoma. Sebbene una correlazione tra ipertensione sistemica ed aumento della pressione intraoculare sia stata confermata, la relazione tra ipertensione e glaucoma è complessa e può cambiare nei differenti stadi del processo ipertensivo-aterosclerotico.⁴

Ipotensione

Fra i fattori di rischio di danno glaucomatoso, è stata descritta anche l'ipotensione.

Sin dal 1964 è stato riconosciuto che sia la pressione sistolica che quella diastolica si riducano durante il sonno. Il meccanismo ipotizzato alla base di ciò sembra essere una riduzione dell'attività simpatica con riduzione della frequenza cardiaca, della gittata cardiaca e delle resistenze periferiche. È stato inoltre dimostrata un'associazione tra ipotensione notturna e progressivo deterioramento del campo visivo. Tuttavia si ritiene che l'ipotensione notturna da sola non possa essere l'unico meccanismo nello sviluppo del glaucoma, ma possa agire in associazione ad altri fattori che rendono il nervo ottico più vulnerabile ai picchi notturni della pressione arteriosa. Tra questi fattori si possono annoverare l'uso di farmaci antipertensivi, patologie da vasospasmo, le fluttuazioni della pressione.^{5,6}

Aterosclerosi

La patologia occlusiva a carico dell'arteria carotide è riconosciuta, in ordine di frequenza, come la terza causa di glaucoma neovascolare, essendo responsabile di circa il 13% dei casi. L'occlusione può verificarsi a carico della carotide comune, della carotide interna, e delle arterie oftalmiche.⁷

Vasospasmo

Il vasospasmo consiste in contrazioni anomale dei piccoli vasi che può ridurre il flusso sanguigno e risultare in ischemia di vario grado. Tra le patologie causate da vasospasmo figurano l'emigrania, l'angina di Prinzmetal, il fenomeno di Raynaud ed il morbo di Crohn. È stato proposto che il vasospasmo ricorrente al livello dei vasi sanguigni che vascolarizzano le strutture oculari possa condurre a perdita assonale ed essere alla base del cosiddetto glaucoma a pressione normale.⁸

Patologie del sistema endocrino

Diabete

Il glaucoma è una malattia multifattoriale influenzata da molti fattori di rischio. Il ruolo del diabete mellito nell'eziologia del glaucoma o nella sua progressione rimane indefinita. I pazienti diabetici con glaucoma primario ad angolo aperto hanno un meccanismo aggiuntivo di danno alla lamina cribrosa ed al trabecolato e hanno valori relativamente più elevati di pressione intraoculare.

I risultati di esperimenti di laboratorio in cui si induceva cronicamente una iperglicemia su animali da esperimento hanno dimostrato che soggetti diabetici affetti da glaucoma sono più vulnerabili a danni a carico del disco ottico. I pazienti diabetici hanno inoltre meccanismi di guarigione diversi in confronto alla popolazione generale ed il diabete ha un possibile ruolo negativo sui risultati chirurgici. Un altro fatto importante è quindi l'aumentato rischio di fallimento di chirurgia del glaucoma nei diabetici. Questi pazienti hanno livelli più elevati di pressione intraoculare dopo l'intervento chirurgico e hanno bisogno di più farmaci ipotonizzanti.

Il diabete è responsabile di cambiamenti nelle cellule endoteliali vascolari di tutti gli organi, soprattutto in strutture microvascolari, come il cuore, i reni e agli occhi. In caso di elevati livelli sierici di glicemia la risposta

fibroblastica nella ferita è solitamente compromessa e la guarigione totale avviene più tardi rispetto a pazienti non diabetici.

La pratica clinica ha dimostrato che avviene l'inverso negli occhi. Concentrazioni più elevate di citochine nel segmento anteriore di pazienti diabetici sono responsabili di una marcata cicatrizzazione inducendo un'attivazione dei fibroblasti. La formazione di cicatrici nello spazio sottocongiuntivale e nella capsula di Tenone, dopo la chirurgia del glaucoma, è maggiore nei diabetici e questo chiude la fistola chirurgica. La prognosi è quindi peggiore a causa del ridotto tempo di sopravvivenza della bozza della trabeculectomia.

È comunque necessario ricordare che il diabete è un importante fattore di rischio nella patogenesi del glaucoma neovascolare, a causa della retinopatia ischemica con mancata perfusione capillare, che costituisce lo stimolo alla neo-angiogenesi.⁹

Graves

L'orbitopatia di Graves, che si verifica in pazienti affetti da ipertiroidismo o morbo di Graves, è una malattia autoimmune caratterizzata dalla presenza di retrazione palpebrale, proptosi e strabismo restrittivo. Sebbene vi sia una forte relazione temporale tra l'insorgenza di ipertiroidismo e l'orbitopatia, un gran numero di pazienti con morbo di Graves mostra solo segni minimi di orbitopatia. A seconda della sensibilità della diagnostica utilizzata per valutare l'orbitopatia, la prevalenza della patologia oculare in pazienti non selezionati con morbo di Graves varia dal 25 al 70%. L'ipertono oculare è un riscontro comune in alcuni pazienti con orbitopatia di Graves. Diversi meccanismi sono stati implicati nell'aumento della pressione intraoculare. L'ipertrofia dei muscoli extraoculari può indurre una marcata congestione orbitale ed aumentare la pressione venosa episclerale. La fibrosi restrittiva del muscolo retto inferiore provoca la compressione meccanica in posizione primaria di sguardo, che porta ad anomale letture della pressione effettuata alla lampada a fessura. Un altro meccanismo che può contribuire all'aumento della pressione intraoculare, è l'accumulo di mucopolisaccaridi al livello del deflusso dell'umore acqueo, che ne ridurrebbe il drenaggio.

La prevalenza dell'ipertono oculare e del glaucoma in pazienti con orbitopatia di Graves è stata studiata, con risultati tuttavia controversi. Nonostante ciò, la pressione intraoculare deve essere attentamente monitorata

in pazienti con orbitopatia di Graves. Il trattamento della orbitopatia di Graves, ed in particolare la decompressione orbitaria, possono avere un effetto benefico sulla pressione intraoculare. I pazienti con ipertono oculare devono essere monitorati per i possibili cambiamenti a carico del disco ottico e del campo visivo. La terapia medica può essere necessario, ma il trattamento chirurgico del glaucoma non è necessario per la maggior parte dei pazienti con orbitopatia di Graves ed ipertono oculare.¹⁰

Cushing

È stato descritto un aumento della pressione intraoculare correlato ad una riduzione della facilità di deflusso dell'acqueo in pazienti con sindrome di Cushing, patologia caratterizzata da obesità del tronco, strie addominali, ipertensione, irsutismo, edema, glucosuria e osteoporosi. Tale patologia è il risultato di esposizione prolungata ad un eccesso di glucocorticoidi, che può essere a sua volta indotto sia da una somministrazione esogena che da una iperproduzione endogena di glicocorticoidi o di ormone adrenocorticotropo.¹¹

Patologie ipofisarie

Numerose alterazioni ipofisarie sono state associate al glaucoma. L'acromegalia, causata da adenomi ipofisari eosinofili, è stata associata ad alterazioni della pressione intraoculare; l'incidenza di pressione intraoculare elevata nell'acromegalia, può tuttavia essere un artefatto legato all'aumentato spessore corneale dei pazienti affetti da tale patologia che determina una misurazione della pressione intraoculare falsamente elevata.

Inoltre è stata riportata la presenza di glaucoma in associazione ad adenomi ipofisari cromofobi e basofili, nonché l'associazione di glaucoma a pressione normale e sindrome della sella vuota, condizione anatomica in cui lo spazio subaracnoideo ernia all'interno della sella turcica, determinando un allargamento della sella ed un appiattimento dell'ipofisi.

Patologie dismetaboliche

Omocistinuria

Patologia autosomica recessiva con una prevalenza di circa 1 caso su 200.000, causata più spesso da un deficit o da un'anomalia dell'enzima cistationina beta sintetasi.

Le alterazioni scheletriche comprendono il ginocchio valgo ed i piedi cavi, la dolicostenomelia, il pectus excavatum o carinatum, la cifosi o scoliosi e l'osteoporosi. Le complicazioni tromboemboliche, che colpiscono le piccole e le grandi arterie e le vene costituiscono la principale causa di morbilità e di mortalità. Il ritardo mentale si manifesta raramente prima del primo-secondo anno di vita. Può essere presente un coinvolgimento epatico, cutaneo e dei capelli. In questi casi il glaucoma è dovuto al blocco pupillare dovuto alla dislocazione anteriore del cristallino.

Amiloidosi familiare

Pazienti con amiloidosi familiare primaria possono avere un glaucoma bilaterale ad angolo aperto, il cui rischio aumenta con il prolungarsi della patologia nel tempo; possono associarsi inoltre debolezza e neuropatia periferica, così come altre manifestazioni frutto di depositi amiloidi nel sistema cardiovascolare, renale, gastrointestinale ed endocrino.

Iperlisinemia

Malattia del metabolismo della lisina, caratterizzata da livelli elevati di lisina nel liquido cerebro-spinale e nel sangue. È stata descritta in soggetti affetti da disturbi neurologici e ritardo mentale, ipotonia, nonché lussazione del cristallino. Tuttavia, questa condizione non si associa a uno specifico fenotipo clinico.

Deficit di solfito ossidasi

L'encefalopatia da deficit di solfito ossidasi è una rara malattia neurometabolica, a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da convul-

sioni, encefalopatia progressiva e lussazione del cristallino. Quest'ultima sembra risultare da un danno alle fibre zonulari, causato dall'eccesso di solfito. La maggior parte dei pazienti presenta dismorfismi facciali (fronte prominente, diametro bifrontale stretto, occhi infossati, rime palpebrali allungate, guance paffute, naso piccolo, filtro lungo e labbra spesse). Il decorso è progressivo e si caratterizza per la comparsa, nei neonati che sopravvivono, di spasticità, grave deficit cognitivo e microcefalia. La dislocazione del cristallino di solito esordisce nella tarda infanzia, ma è stata descritta anche precocemente, a due mesi di età.

Patologie respiratorie

OSAHS

La sindrome ostruttiva di apnea-ipopnea del sonno (OSAHS) sta diventando ampiamente accettata come un fattore di rischio per il glaucoma. Vi è una crescente evidenza che la prevalenza del glaucoma è maggiore nei pazienti con sindrome ostruttiva di apnea-ipopnea del sonno, specialmente in quelli con malattia grave, con indice apnea-ipopnea (AHI) >30, e anche che i disturbi del sonno possono essere più frequenti nei pazienti con glaucoma, in particolare in quelli con glaucoma a pressione normale. Diversi segni e sintomi oftalmici sono stati associati con questa condizione. Aumento della pressione intraoculare, forse in relazione alla maggiore indice di massa corporea, assottigliamento dello strato retinico delle fibre nervose, ed alterazione del campo visivo sono stati dimostrati in molti studi, nei pazienti senza storia di glaucoma o evidenza di cambiamenti glaucomatosi all'esame oftalmologico. Alcuni studi hanno descritto una correlazione dell'AHI con indici dello spessore dello strato retinico delle fibre nervose e del campo visivo. Infine, in pazienti con sindrome ostruttiva di apnea-ipopnea del sonno sono stati descritti cambiamenti del disco ottico sospetti per glaucoma ed anomalie nei test elettrofisiologici, come potenziali evocati visivi multifocali, anche nei pazienti con risultati normali all'esame del nervo ottico e del campo visivo, suggerendo un coinvolgimento subclinico del nervo ottico non rilevabile con esami oftalmici utilizzati convenzionalmente. La patogenesi del coinvolgimento del nervo ottico è stata correlata a fattori vascolari e meccanici. I fattori vascolari

comprendono ipossia ricorrente con aumento delle resistenze vascolari, deregolazione autonoma, stress ossidativo ed infiammazione legata a ipossia e successiva ri-perfusione, diminuzione della pressione di perfusione cerebrale e danno ipossico diretto al nervo ottico. I fattori meccanici proposti includono aumento della pressione intraoculare durante la notte correlato alla posizione supina ed all'obesità, aumento della pressione intracranica e l'esaurimento delle fibre elastiche nella lamina cribosa e/o nel trabecolato.

In conclusione, la valutazione oftalmica dovrebbe essere raccomandata nei pazienti con grave sindrome ostruttiva di apnea-ipopnea del sonno, e la presenza di disturbi del sonno dovrebbe essere studiata nei pazienti con glaucoma, soprattutto nei pazienti con glaucoma a pressione normale ed in quelli con danno progressivo nonostante la pressione intraoculare sotto controllo, come il trattamento con pressione positiva continua può contribuire a stabilizzare la progressione del danno glaucomatoso.¹²

Collagenopatie

Marfan

La sindrome di Marfan è un disordine autosomico dominante del tessuto connettivo che interessa un certo numero di organi. Di solito è causata da mutazioni nel gene *FBN1*, codificante la proteina del tessuto connettivo fibrillina-1. La dissezione dell'aorta ascendente in seguito allo sfiancamento dei vasi comporta una ridotta durata della vita. Tuttavia una chirurgia tempestiva del tratto dell'aorta interessato e l'uso di beta-bloccanti hanno migliorato la prognosi.

I pazienti hanno spesso ossa lunghe, tubolari, con una conseguente statura elevata, snella, una testa lunga e stretta con gli occhi infossati, conferendo loro quello che viene chiamato un "habitus marfanoide". La prevalenza di solito è indicata tra 2-3 per 10.000 abitanti.

L'ectopia del cristallino fu scoperta da Borger nel 1914 come elemento presente nella sindrome.

La sindrome di Marfan non è caratterizzata da caratteristiche patognomoniche, così ai fini diagnostici devono essere applicati dei criteri.

La sindrome classica è il tipo clinico più comune, con le seguenti patolo-

gie oculari, distacco di retina, cataratta, ectopia del cristallino, glaucoma, quest'ultimo indotto spesso dalla patologia a carico del cristallino.¹³

La sindrome di Ehlers-Danlos

Comprende un gruppo di malattie ereditarie del tessuto connettivo. È caratterizzata da iperlassità articolare, lieve iperestensibilità cutanea, fragilità dei tessuti e sintomi extra-muscolo-scheletrici.

Esordisce a tutte le età, ma si identifica con più difficoltà nei bambini piccoli a causa della maggiore lassità articolare a quella età. È presente un'ampia variabilità clinica. Il sintomo principale è l'iperlassità di tutte le articolazioni: sono comuni sublussazioni e lussazioni, che insorgono spontaneamente o a seguito di piccoli traumi. L'iperlassità è più marcata nei pazienti più giovani e nelle femmine. I pazienti possono presentare cute morbida o lievemente iperestensibile, con tendenza alle ecchimosi e disturbi emorragici. È comune l'interessamento gastrointestinale con disturbi funzionali dell'intestino; di rado si osserva ipomobilità esofagea, reflusso gastroesofageo e gastrite. Le complicazioni includono spesso dolore cronico da attività fisica, affaticamento, disturbi del sonno, osteoartrosi e osteoporosi precoce, sintomi cardiovascolari (dolore al torace, palpitazioni, instabilità posturale).

La lussazione del cristallino può essere presente, come pure anomalie dell'angolo della camera anteriore. Inoltre è da tenere in considerazione la sclera estremamente sottile in caso di valutazioni di terapia chirurgica per il glaucoma.

Facomatosi

Neurofibromatosi

La neurofibromatosi è caratterizzata dalla presenza di numerosi tumori benigni fibrosi (fibromi) della pelle e del tessuto nervoso. Si distinguono due tipi, il tipo 1, detto anche malattia di von Recklinghausen, dal patologo tedesco von Recklinghausen che la descrisse nel 1882, e il tipo 2 che è molto più raro e colpisce anche i nervi ottici, uditivi e il cervello. Le due forme sono caratterizzate da ereditarietà genetica autosomica dominante;

Il glaucoma nel tipo 1 è in genere unilaterale e raramente avviene in assenza di coinvolgimento palpebrale. La sua eziologia include anomalie di

sviluppo delle strutture angolari e meccanismi di ostruzione al deflusso, come sinechie anteriori periferiche da neurofibromi intraoculari o neovascolarizzazioni.

Sindrome di Sturge-Weber

La sindrome di Sturge-Weber è da ricondurre ad una anomalia dello sviluppo embrionale a livello del mesoderma e dell'ectoderma. A differenza di altri disordini neurocutanei la sindrome di Sturge-Weber si manifesta sporadicamente, ovvero non ha una eziologia ereditaria. È caratterizzata da malformazioni vascolari del volto, occhi, e leptomeningi cerebrali. Normalmente la malattia interessa solo un lato della testa. Le alterazioni sopra descritte si manifestano ipsilateralmente.

È denominata anche angiomatosi meningofaciale, angiomatosi encefalotrigeminale o angiomatosi encefalofaciale, è un raro disturbo congenito facente parte delle facomatosi e come tale è caratterizzata da:

- manifestazioni cutanee, il cosiddetto “nevus flammeus”, o “nevo vinoso” o “angioma piano”, che si estende lungo il decorso del nervo trigemino (più spesso lungo la branca oftalmica o mascellare);
- manifestazioni oculari, come l'angiomatosi della coroide ed il glaucoma, che può nascere da una malformazione dell'angolo della camera anteriore, da un aumento della pressione venosa episclerale, da un invecchiamento precoce del trabecolato;
- manifestazioni encefaliche, caratterizzate dalla presenza di angiomatosi leptomeningea, ovvero una ectasia dei vasi della leptomeninge, più frequentemente in sede temporale con conseguenti multipli angiomi.

Sindrome di Von Hippel-Lindau

Questa sindrome caratterizzata dalla presenza di angiomi localizzati a livello retinico e cerebellare, può associarsi a glaucoma neovascolare.

Patologie che possono provocare uveite

In corso di uveite, infiammazione che riguarda in tutto o in parte la tunica vascolare dell'occhio, è comune osservare la comparsa di un aumento della pressione intraoculare a cui può far seguito l'insorgenza di un glaucoma secondario, sia ad angolo aperto che ad angolo chiuso.

Più frequentemente le condizioni che possono associarsi a glaucoma sono: le artriti, la malattia di Behçet, il morbo di Crohn, la sarcoidosi.

La spondilite anchilosante avviene principalmente in uomini tra i 15 ed i 40 anni. Coinvolge tipicamente le articolazioni sacroiliache, il tratto lombosacrale della colonna, e le vertebre cervicali.

L'artrite reumatoide giovanile può provocare uveite e multiple complicanze oculari. Coinvolge più comunemente ginocchia, caviglie e gomiti.

La malattia di Behçet, è una vasculite multisistemica recidivante cronica caratterizzata da lesioni mucocutanee (stomatiti aftose, ulcere genitali, ulcere intestinali), articolari (artrite), vascolari (tromboflebiti), oculari e sintomi a carico del sistema nervoso centrale.

Il morbo di Crohn è una patologia infiammatoria intestinale cronica, può associarsi ad artrite ed eritema nodoso.

La sarcoidosi è una patologia multisistemica che tipicamente colpisce individui di razza nera tra i 20 ed i 40 anni. Può interessare i polmoni, la milza, il fegato, il sistema muscoloscheletrico, il sistema nervoso centrale, e la cute.

Fra le patologie infettive che possono provocare uveiti e quindi glaucomi secondari, ricordiamo: l'herpes, la toxoplasmosi, la sifilide, la parotite, l'HIV, la toxoplasmosi, l'infezione congenita da rosolia.¹⁴

Insufficienza renale cronica

L'insufficienza renale cronica (IRC) è una condizione caratterizzata da un progressivo deterioramento della funzione renale. Studi epidemiologici condotti in entrambe le popolazioni occidentale ed asiatica hanno dimostrato che recentemente si è verificato un rapido aumento della prevalenza di insufficienza renale cronica.

Molte comorbidità associate alla insufficienza renale cronica sono state proposte e valutate in questi ultimi anni, comprese le patologie croniche cardiovascolari, cutanee, e, più recentemente, oculari.

L'associazione tra insufficienza renale cronica e malattie oculari può procedere attraverso vari fattori prognostici che accompagnano la prognosi dell'insufficienza renale cronica, compresi i cambiamenti metabolici, l'ipertensione, l'anemia, ed il trattamento emodialitico. Questi fattori possono a loro volta procedere attraverso vari meccanismi, come lo stress

ossidativo, l'infiammazione, la disfunzione endoteliale, che tutti possono contribuire alla patogenesi della degenerazione maculare senile, così come allo sviluppo di altre manifestazioni oculari che è stato osservato verificarsi comunemente nei pazienti con insufficienza renale cronica. Tra queste, si annoverano la retinopatia, i cambiamenti corneocongiuntivali, la cataratta e, non ultimo, il glaucoma.¹⁵

Bibliografia

1. Tsilis AG, Tsilidis KK, Pelidou SH, Kitsos G. Systemic review of the association between Alzheimer's disease and chronic glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8: 2095–2104.
2. Passo MS, Goldberg L, Elliot DL, Van Buskirk EM. Exercise training reduces intraocular pressure among subjects suspected of having glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109: 1096-1098.
3. Qureshi IA. The effects of mild, moderate, and severe exercise on intraocular pressure in glaucoma patients. *Jpn J Physiol*. 1995; 45: 561-569.
4. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: 216-221.
5. Graham SL, Drance SM, Wijsman K, Douglas GR, Mikelberg FS. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology*. 1995; 102: 61-69.
6. Costagliola C, Parmeggiani F, Virgili G, Lamberti G, Incorvaia C, Perri P, Campa C, Sebastiani A. Circadian changes of intraocular pressure and ocular perfusion pressure after timolol or latanoprost in Caucasians with normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 246: 389-396.
7. Wagner WH, Weaver FA, Brinkley JR, Borchert M, Lindsay SF. Chronic ocular ischemia and neovascular glaucoma: a result of extracranial carotid artery disease. *J Vasc Surg*. 1988; 8: 551-557.
8. Gasser P. Clinical syndromes with vasoconstrictor response. *Wien Klin Wochenschr*. 1991; 103: 217-221. Review.
9. Costa L, Cunha JP, Amado D, Pinto LA, Ferreira J. Diabetes Mellitus as a Risk Factor in Glaucoma's Physiopathology and Surgical Survival Time: A Literature Review. *J Curr Glaucoma Pract*. 2015; 9: 81-85.
10. da Silva FLM, de Lourdes Veronese Rodrigues M, Akaishi PMS, Cruz AAV. Graves' orbitopathy: frequency of ocular hypertension and glaucoma. *Eye*. 2009; 23: 957–959.
11. Haas JS, Nootens RH. Glaucoma secondary to benign adrenal adenoma. *Am J Ophthalmol*. 1974; 78: 497-500.
12. Pérez-Rico C, Gutiérrez-Díaz E, Mencia-Gutiérrez E, Díaz-de-Atauri MJ, Blanco R. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and glaucomatous optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252: 1345-1357.
13. Drolsum L, Rand-Hendriksen S, Paus B, Geiran OR, Semb SO. Ocular findings in 87 adults with Ghent-1 verified Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93: 46-53.
14. Autori vari. Quaderni di Oftalmologia Testa - Atlante sulle uveiti. Coordinatori: L. Cappuccini, L. Cimino. Edizione SOI 2010.
15. Wang TJ, Wu CK, Hu CC, Keller JJ, Lin HC. Increased Risk of Co-morbid Eye Disease in Patients with Chronic Renal Failure: A Population-based Study. *Ophthalmic Epidemiology*. 2012; 19: 137-143.

Trattamento farmacologico ed industria

Decio Capobianco

*Servizi di Perimetria e Glaucoma della ASL NA1 (PSI Napoli Est)
e della ASL CE (P.O. Melorio di S. M. C. Vetere)*

Finalità del trattamento farmacologico

Lo scopo del trattamento del glaucoma è quello di mantenere la qualità della vita del paziente ad un costo adeguato.

La qualità della vita è lo scopo della terapia più arduo da quantificare, ma il più importante: se la terapia della malattia interferisce con la qualità della vita presente e futura, l'interruzione della terapia è una delle alternative che devono essere discusse con il paziente.

I soggetti a cui è stato diagnosticato un glaucoma possono perdere qualità di vita per svariate ragioni:

- a) Diagnosi di Glaucoma: la diagnosi di una malattia cronica, che può rendere disabili, genera timori ed ansietà nei pazienti e nei loro familiari.
- b) Perdita funzionale dovuta alla malattia.
- c) Ridotta compliance.
- d) Effetti collaterali del trattamento.

e) **Costo del trattamento** che richiede un'attenta valutazione, sia in termini di inconvenienti e di effetti collaterali, sia di implicazioni economiche per l'individuo e la società (rapporto costo-beneficio).

La qualità della vita è strettamente legata alla funzione visiva: la vista persa a causa del glaucoma non può essere recuperata e, per preservarla, la terapia disponibile consiste fundamentalmente nell'abbassare la pressione intraoculare (IOP), ma non solo.

Negli ultimi anni le aziende hanno cercato di fornire trattamenti farmacologici adeguati con pari efficacia e con minori rischi di intolleranza, ma anche nuove tecniche parachirurgiche laser (SLT-MLT) e chirurgiche (canaloplastica - MICS & MIGS) per rinnovato interesse verso "il ladro silenzioso della vista".

Le acquisizioni nella fisiopatologia del Glaucoma hanno ispirato ricerche in campo tecnologico e farmacologico che hanno reso disponibili scelte di trattamento più numerose ed efficaci rispetto al passato.

I farmaci ipotonizzanti sono attualmente la prima linea terapeutica, mentre il trattamento laser (lasertrabeculoplastica) e la chirurgia si riservano a quando tali farmaci sono insufficienti e/o mal tollerati.

Tuttavia la più lunga durata della patologia glaucomatosa, correlata all'allungamento dell'aspettativa di vita ed alla diagnosi più precoce rispetto al passato, comporta che in molti pazienti si debbano utilizzare contemporaneamente le varie opzioni terapeutiche: medica, laser e chirurgica.

Lo **scopo della terapia** del glaucoma in termini generali, quindi, è di **preservare la funzione visiva del paziente** e la relativa qualità di vita ad un costo sostenibile. Preservare la funzione visiva da un punto di vista terapeutico vuol dire agire in modo da rallentare il naturale decorso della malattia ad un livello tale da minimizzare l'impatto della progressione del danno funzionale sulla qualità di vita del singolo paziente.

I risultati dei trials clinici randomizzati e controllati, effettuati su larga scala nel glaucoma, hanno permesso di confermare l'efficacia della terapia ipotonizzante oculare (medica, laser e chirurgica), nel ridurre il rischio di progressione del glaucoma. È molto importante che la scelta dell'approccio terapeutico, per ridurre il rischio e rallentare la velocità di progressione del danno, tenga conto delle necessità individuali; inoltre nel valutare la aggressività del trattamento si dovrà tenere conto di queste necessità.

Ciò significa che si deve iniziare con un'efficace mono-terapia e successivamente con efficienti terapie d'associazione, fino alla eventuale terapia

medica massimale.

È ancora oggetto di dibattito, una volta fatta la diagnosi precoce, quando iniziare la terapia e con quali farmaci, quando modificarla e fino a quando continuarla. In questo capitolo tenterò di dare qualche utile indicazione a riguardo.

Quando iniziare la terapia e con quali farmaci?

- Un glaucoma pre-perimetrico (senza evidenza di deficit del campo visivo) deve essere già trattato o solo controllato con attenzione?
- L'aumento della pressione oculare (ipertono), non accompagnato ad altri segni di patologia, ma in presenza di fattori di rischio, quali familiarità, razza, sesso, miopia, è motivo di inizio terapia?
- Con quali molecole farmacologiche si deve iniziare la terapia ipotizzante del glaucoma: un betabloccante o un derivato prostaglandinico?

A riguardo le linee guida dell'EGS suggeriscono le seguenti indicazioni ed il seguente percorso terapeutico: “la terapia medica è il trattamento primario del glaucoma e ha lo scopo di ridurre la pressione intraoculare (IOP) a valori cosiddetti normali ovvero inferiori a quelli che provocano la progressione del danno glaucomatoso. Esiste un generale consenso sul fatto che si debba iniziare la terapia del glaucoma con un solo farmaco topico, e qualora la monoterapia di prima scelta non risultasse efficace nel ridurre la PIO o fosse mal tollerata, si consiglia di sostituirlo con altro principio attivo, da somministrare sempre in monoterapia.

Di seguito i principali colliri che le linee guida pongono, tutti, sullo stesso piano come terapie di prima linea in monoterapia: betabloccanti, alfa 2 agonisti, inibitori dell'anidrasi carbonica, derivati prostaglandinici.

Nome commerciale	Principio attivo
Timoptol	Timololo (β bloccante)
Carteol	Carteololo (β bloccante)
Alphagan	Brimonidina tartrato ($\alpha 2$ agonista)
Trusopt	Dorzolamide (inibitore dell'anidrasi carbonica)
Azop	Brinzolamide (inibitore dell'anidrasi carbonica)

Lumigan	Bimatoprost (prostaglandina)
Saflutan	Tafluprost (prostaglandina)
Xalatan	Latanoprost (prostaglandina)

Nonostante i meccanismi d'azione di questi farmaci siano diversi, il loro effetto ipotonizzante ha luogo fondamentalmente in due modi: inibendo la produzione di umore acqueo (beta-bloccanti ed inibitori dell'anidrasi carbonica) o facilitando il deflusso uveo-sclerale di umore acqueo (Analoghi delle prostaglandine) oppure con un meccanismo misto (Alfa2-agonisti).

A seguire le principali caratteristiche di ciascuno di essi.

I β -bloccanti (timololo, carteololo, levobunololo, betaxololo) hanno una efficacia del 25% sul tono oculare ma sono controindicati nei pazienti con bradi-aritmie o problemi asmatici perché in questi pazienti predisposti possono provocare broncospasmo e accorciamento del respiro, alterazioni cardiache e bradicardia oltre a depressione e affaticamento, confusione mentale, impotenza, perdita di capelli. Si applicano 2 volte al giorno o anche 1 sola goccia al mattino. L'effetto ipotonizzante inizia nell'arco di 30-40 minuti con massimo effetto dopo 1-2 ore e termina dopo 12-24 ore circa.

La Dorzolamide e la Brinzolamide sono inibitori topici dell'anidrasi carbonica utili nei pazienti resistenti o con controindicazione ai betabloccanti; possono essere utilizzati da soli o in aggiunta ai betabloccanti topici; si applicano 2 volte al giorno.

La Brimonidina è un agonista selettivo alfa-2 adrenergico registrato per l'abbassamento della pressione intraoculare nel glaucoma ad angolo aperto e nell'ipertono oculare in pazienti per i quali i betabloccanti sono controindicati; può essere utilizzata anche in associazione con il beta-bloccante per aumentarne l'azione ipotonizzante.

L'Araclonidina è un altro agonista alfa-2 adrenergico.

Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost e Tafluprost. Sono analoghi delle prostaglandine che aumentano il deflusso uveo-sclerale, in altre parole favoriscono il drenaggio dell'umore acqueo; usati per ridurre la pressione intraoculare in caso di ipertensione oculare o glaucoma ad angolo aperto, sono i più efficaci in monoterapia, con riduzione della Pio del 30% ma possono arrivare anche al 50% con curva tonometrica piatta nelle 24 ore.

Esiste un 10% della popolazione che sembra non rispondere a questa

famiglia di farmaci; possibili effetti collaterali sono a carico dell'apparato uro-genitale (cistiti, uretriti), gastroenterico, sistema nervoso centrale e cute (orticaria).

I derivati delle prostaglandine hanno la maggiore capacità ipotensivante e si utilizzano in monosomministrazione serale; sembrerebbe quindi ovvio e comodo il loro utilizzo per abbassare al meglio la IOP.

In realtà, fare una valida terapia del glaucoma non consiste solo nel ridurre al massimo la IOP, ma nel personalizzare il percorso terapeutico per ogni singolo paziente in base allo stadio del danno all'atto della diagnosi ed ai fattori di rischio di progressione della malattia. Per fare ciò l'oculista glaucomatologo deve conoscere alla perfezione le caratteristiche farmacologiche dei principi attivi disponibili, nonché le modalità con cui essi riducono la IOP e come possono interagire con altri farmaci in uso per altre malattie, ma anche come queste ultime possono influire sul glaucoma stesso (a riguardo consiglio di leggere il capitolo "Patologie generali e glaucoma" di questo testo).

Dal punto di vista clinico è fondamentale identificare la malattia glaucoma prima che provochi un danno evidenziabile (Continuum di Weiber), ma, purtroppo, più il danno è precoce e la progressione lenta, più la diagnosi è difficile. In realtà è proprio la identificazione dei cambiamenti indotti dal glaucoma a carico delle fibre nervose, cioè la progressione del danno, la vera guida alla terapia da attuare.

Che cosa è l'obiettivo pressorio (Target IOP)?

Per obiettivo pressorio si intende il tono medio, ottenuto con un qualsiasi trattamento, che previene ulteriori danni glaucomatosi bloccando la progressione del danno al campo visivo e che frequentemente, ma non sempre, corrisponde ad una pressione tra 14 e 17 mmHg, meglio ancora se inferiore a 14 mmHg (vale anche e soprattutto nel glaucoma sine pressione).

È ovviamente difficile stabilire accuratamente ed in anticipo il livello del tono ottimale per ciascun occhio di ogni singolo paziente, né esiste un solo livello di tono che dia sufficiente garanzia; un metodo ritenuto accettabile è quello di ridurre almeno del 30% la IOP iniziale alla quale sono avvenuti i danni glaucomatosi.

È altamente auspicabile cercare di ottenere una adeguata risposta terapeutica usando la quantità minima indispensabile di farmaco.

L'obiettivo pressorio varia e vanno considerati diversi elementi:

- 1) il livello del tono prima del trattamento, il tono medio, il tono massimo, le variazioni del tono durante la giornata (utile praticare una curva delle 24 ore o almeno una misurazione del tono sia al mattino che al pomeriggio).
- 2) il rischio di danno del nervo ottico: quanto maggiore è il danno preesistente tanto minore è l'obiettivo pressorio; in occhi con gravi danni preesistenti, ogni ulteriore danno può essere funzionalmente importante.
- 3) stadio del glaucoma.
- 4) ritmo di progressione del danno glaucomatoso.
- 5) età del paziente.
- 6) aspettativa di vita del paziente.
- 7) presenza di altri fattori di rischio: in tal caso è necessario ottenere un tono ancora più basso.

L'obiettivo pressorio può richiedere aggiustamenti durante il corso della malattia e per la revisione periodica del "target IOP" nel singolo paziente si devono considerare efficacia e costo/beneficio della cura. Quando il campo visivo continua a peggiorare con un ritmo che è clinicamente significativo, si deve mirare ad un obiettivo pressorio più basso, escludendo gli altri fattori di rischio, quali ipotensione sistemica, scarsa collaborazione da parte del paziente o puntate di ipertono oculare. Sebbene una riduzione del tono, anche senza che la pressione bersaglio venga raggiunta, possa essere comunque favorevole e benefica, l'efficacia a lungo termine di un tale risultato deve essere verificata. Un limite dell'obiettivo pressorio è che solo a posteriori si può verificare se la pressione oculare perseguita è adeguata: il paziente rischia di peggiorare prima di verificare che la pressione ritenuta ottimale sia o no adeguata, ovvero, se la pressione scelta ed ottenuta è sub-ottimale, il paziente peggiorerà prima che si possa correggerla!

Studi controllati e randomizzati hanno dimostrato che la terapia medica topica riduce la pressione intraoculare rispetto al placebo, ma i pochi studi con follow up più lungo non sono riusciti a provare l'efficacia del trattamento nel proteggere il paziente dai danni del campo visivo (sic!). (Clinical Evidence - Ministero della Salute Italiano).

Perché fare terapia precoce?

Si è dimostrato che per ogni 1 mmHg di riduzione della PIO dalla prima visita, si riduce il rischio di progressione del 19%!

Nella scelta della terapia è importante capire non solo lo scopo specifico, ma anche la modalità di funzionamento, gli effetti collaterali e le controindicazioni di ogni farmaco. Esistono molti farmaci antiglaucomatosi validi, ma la scelta della terapia deve tenere conto della qualità di vita, dei costi e della collaborazione ottenibile dal paziente. Nella pratica clinica la monoterapia è in molti casi insufficiente per raggiungere l'obiettivo pressorio, infatti fino al 40-75% dei pazienti necessita di una terapia pluri-farmacologica con farmaci di classi diverse; quando una monoterapia non raggiunge l'obiettivo pressorio, o una progressione della malattia suggerisce la necessità di abbassarlo ulteriormente, occorre considerare una terapia aggiuntiva. È possibile scegliere di aggiungere un secondo collirio oppure optare per preparati contenenti due principi attivi nello stesso flacone, noti come "associazioni fisse" o "combinazioni fisse".

Tutte le associazioni fisse oggi disponibili includono il timololo, un beta-bloccante non selettivo, alla concentrazione di 5 mg per ml (0,5%). L'altro farmaco in associazione può essere un analogo delle prostaglandine (bimatoprost, travoprost o latanoprost), l'alfa-agonista brimonidina o un inibitore dell'anidasi carbonica (brinzolamide o dorzolamide).

MOLECOLE IN ASSOCIAZIONE	NOME COMMERCIALE	CLASSE MOLECOLA ASSOCIATA AL TIMOLOLO
Timololo + Dorzolamide	COSOPT®	Inibitore anidasi carbonica
Timololo + Brinzolamide	AZARGA®	
Timololo + Brimonidina	COMBIGAN®	Alfa2-agonista
Timololo + Latanoprost	XALACOM®	Prostaglandina
Timololo + Travoprost	DUOTRAV®	
Timololo + Bimatoprost	GANFORT®	

Esistono inoltre alcuni preparati contenenti pilocarpina al 2-4% e diversi betabloccanti tra i quali il timololo il cui utilizzo è limitato a situazioni cliniche specifiche.

Recentemente, e per questo non in tabella, è in vendita in Italia una combinazione fissa di Timolo e Tafluprost (Saf lutan) denominata Loyada.

Quando è importante modificare la terapia medica?

Nel proseguimento della terapia farmacologica, in caso di progressione del danno del nervo ottico e del campo visivo, la "target pressure" dovrebbe

be essere rivalutata e modificata. Anche la presenza di effetti collaterali eccessivi può indurre lo specialista ad una modifica della terapia.

Effetti collaterali oculari della terapia medica antiglaucomatosa:

Ai pazienti che assumono farmaci antiglaucomatosi topici deve essere insegnato a eseguire una chiusura passiva delle palpebre con occlusione del puntino lacrimale per ridurre l'assorbimento sistemico della molecola farmacologica antiglaucoma durante il passaggio dei farmaci antiglaucomatosi attraverso le vie lacrimali che drenano dal sacco congiuntivale. Tra gli effetti collaterali più comuni: ciglia lunghe e dure, iperemia congiuntivale (occhio rosso), cheratite superficiale, blefarite, allergie, macchie scure peri-orbitarie (occhio a panda), modifiche del colore dell'iride per incremento della pigmentazione (bruna) dell'iride, specie negli occhi con iridi di colore disomogeneo e in caso di trattamento di un solo occhio. L'alterazione della pigmentazione, che è più probabile quando il farmaco viene utilizzato per periodi superiori ai 6 mesi, viene imputata all'aumentata produzione di melanina e non ad un aumento dei melanociti; non sono del tutto note le conseguenze a lungo termine di questo effetto.

Anche se hanno dimostrato di non causare edema maculare cistoide, una infiammazione produttiva della retina centrale, le schede tecniche sostengono che devono essere usati con cautela nei pazienti con fattori di rischio per questa condizione e ne sconsigliano l'uso in gravidanza e in allattamento.

Infiammazione delle ghiandole di meibomio (lesioni ben apprezzabili alla microscopia confocale), diminuzione della stabilità del film lacrimale (Break up time e test di Shirmer ridotti nei pazienti con terapia antiglaucomatosa); e metaplasia squamosa dell'epitelio congiuntivale con diminuzione delle goblet cell sono altri effetti collaterali frequenti e ben documentati in letteratura medica.

Effetti collaterali generali della terapia medica antiglaucomatosa:

In alcuni pazienti trattati con Brimonidina si osservano reazioni allergiche locali fino a tachiflissi, ed alcuni lamentano sensazione di bocca secca. Gli agonisti colinergici topici (Pilocarpina) possono ancora costituire una scelta eccellente nel paziente appropriato, come lo pseudofachico, in cui la miopia e la cataratta non costituiscono più un problema.

Alcuni pazienti che usano gli Inibitori topici dell'anidraasi carbonica lamentano un fastidioso sapore in bocca dopo l'istillazione delle gocce; l'assorbimento sistemico di Dorzolamide e Brinzolamide può in rari casi dare effetti indesiderati di tipo sulfamidico; se gravi, tali effetti possono richiedere la sospensione del trattamento.

Gli inibitori dell'anidraasi carbonica orali (Acetazolamide, Metazolamide), pur efficaci sulla IOP, possono causare affaticamento, anoressia, depressione, parestesie, anomalie degli elettroliti sierici, calcoli renali e discrasie ematiche, con necessità di sospensione del loro uso.

Una revisione sistematica e due studi randomizzati successivi hanno trovato prove limitate che, in soggetti con glaucoma primario ad angolo aperto o ipertensione oculare, il trattamento medico con farmaci per uso topico sia in grado di ridurre la pressione intraoculare rispetto a placebo.

La revisione e uno degli studi non hanno rilevato differenze significative fra trattamento medico e placebo in termini di alterazioni del campo visivo a 1-3 anni di follow-up, mentre l'altro studio ha riportato che in soggetti con ipertensione oculare, ma senza segni di glaucoma, il trattamento medico riduce il rischio a 5 anni di sviluppare un glaucoma primario ad angolo aperto rispetto alla sola osservazione clinica.

Fino a quando si deve fare la terapia medica e come?

Va sempre ricordato che l'effetto additivo massimo di riduzione sulla PIO è del 40% (valore inferiore alla somma dei singoli farmaci) per cui, nel caso che il target pressorio sia superiore, bisogna subito ricorrere ai trattamenti laser o chirurgici.

Quando si parla di MTMT, ovvero di massima terapia medica tollerata, si intende la massima terapia che consente di ottimizzare la riduzione dei valori della IOP, mantenendo una adeguata qualità della vita del glaucomatoso.

In altre parole la MTMT è la massima terapia che il paziente percepisce con minimi effetti così da non ridurre la compliance e quindi l'aderenza alla terapia stessa: cosa non facile, come sanno tutti i pazienti glaucomatosi e gli oculisti che li curano (personalmente da oltre 25 anni).

Il problema principale della terapia medica è che il glaucoma, inizialmente e per molti anni, è una malattia asintomatica, per cui il paziente non ha percezione della malattia, mentre percepisce la terapia e i suoi effetti collaterali. In alcune persone particolarmente sensibili,

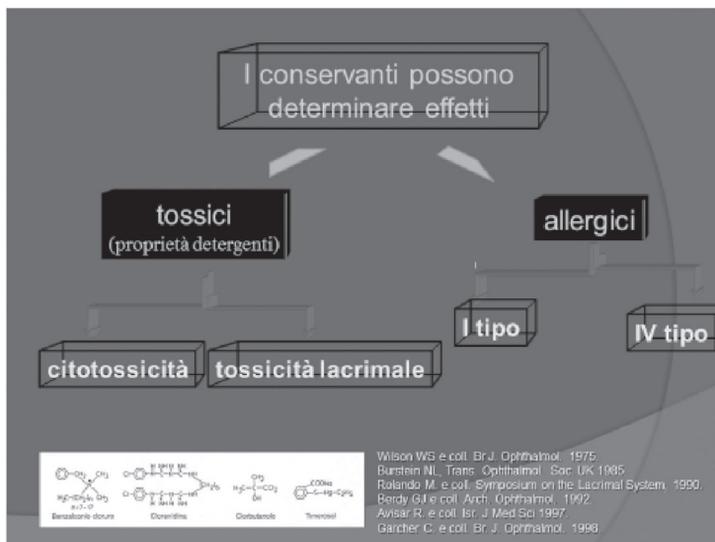
l'uso prolungato di questi farmaci può dare luogo a qualche leggero effetto collaterale e causa bruciore, arrossamento degli occhi, mal di testa, alterazione del battito cardiaco. Non va poi dimenticato che questi farmaci possono interagire con altri prodotti di tipo farmaceutico ed avere reazioni nocive per l'organismo. È buona norma che l'oculista domandi sempre al paziente delle cure in atto e che il paziente lo informi delle modifiche delle eventuali cure che sta seguendo.

Nella gestione del glaucoma, dopo la diagnosi precoce, il problema più comune è proprio la scarsa compliance del paziente: si calcola che il 30-45% dei pazienti non effettui la terapia correttamente, specie quando deve somministrare più colliri più volte al dì.

A testimonianza di questi dati, negli anni '90, quasi tutti i pazienti che avevano iniziato la terapia da me prescritta, tornando a controllo dopo 1-3 mesi, si lamentavano degli effetti collaterali, dichiarando che stavano meglio prima di iniziare la terapia e chiedendomi se ero sicuro della prescrizione, mentre qualcun altro mi confidava che non aveva abbandonato la terapia solo per non darmi un dispiacere...

Molti dei problemi di allora erano legati alle preparazioni composte da principi attivi con azione ipotensivante e dal conservante (Benzalclorocloruro - BAK) con azione antimicrobica: entrambi risultavano responsabili di effetti locali e sistemici, oltre a reazioni allergiche e di tossicità oculare.





Negli anni le aziende sono riuscite a produrre vari sistemi ipotonizzanti senza conservanti e hanno sviluppato molecole modificate che hanno ridotto tali effetti al minimo; per migliorare la qualità della vita dei glaucomatosi, occorre optare per tali colliri in condizioni di rischio o in presenza di patologie della superficie oculare.

La regola primaria nel prescrivere una terapia medica antiglaucomatosa non deve essere quella di curare un glaucoma, ma di curare al meglio ogni paziente con glaucoma, attuando una efficienza terapeutica in grado di arrestare la progressione della malattia nel rispetto della qualità di vita del paziente. Se ciò non è possibile occorre optare per una terapia parachirurgica o chirurgica, senza più rimandare nel tempo e senza farsi influenzare da altri fattori.

Possibili vantaggi della terapia con associazioni fisse:

1) **Migliore collaborazione.** La collaborazione ad un qualsiasi trattamento farmacologico del glaucoma come di ogni altra malattia cronica, è

migliore quando i regimi terapeutici sono semplici piuttosto che complessi. Dati esistenti in letteratura suggeriscono che meno del 50% dei pazienti aderisce ad un trattamento in monoterapia e che tale percentuale si riduce ulteriormente quando lo schema terapeutico comprende due colliri; alcuni autori hanno riscontrato percentuali vicine all'80% di non adesione ai trattamenti prescritti. Questo fattore è evidentemente causa di riduzione dell'efficacia e del successo della terapia.

2) **Riduzione dell'esposizione giornaliera a conservanti e effetti indesiderati.** Potrebbe esistere una correlazione diretta fra le alterazioni della superficie oculare provocate dalla terapia del glaucoma e la presenza di conservanti; ridurre il numero di somministrazioni potrebbe migliorare il benessere del malato e quindi incidere positivamente anche sulla sua collaborazione e sull'aderenza alla terapia. L'uso prolungato di farmaci topici potrebbe essere dannoso come conseguenza sia dose che tempo-dipendente dell'esposizione al cloruro di benzalconio e queste alterazioni potrebbero inoltre aumentare il rischio di insuccesso in caso di un successivo intervento di chirurgia filtrante.

3) **Effetti indesiderati.** Numerosi studi hanno dimostrato che, confrontando le formulazioni fisse combinate con i corrispettivi componenti, il profilo di sicurezza risulta simile; tuttavia, è esperienza comune che con l'uso delle prime si riscontrino minori effetti indesiderati locali.

4) **Possibile migliore efficacia.** L'aumentata collaborazione e l'eliminazione del cosiddetto "effetto wash-out" o, più propriamente "effetto diluizione", potrebbero essere alla base di una possibile maggiore efficacia di alcune associazioni fisse. L'effetto diluizione si verifica quando i malati si instillano più gocce in un arco di tempo troppo breve; in questo modo la prima goccia viene "lavata via" dalla seconda prima che il principio attivo sia stato assorbito completamente dalla superficie oculare: si ha così una diminuzione della efficacia del farmaco. È importante ricordare di aspettare almeno cinque minuti fra le somministrazioni di due diversi colliri; da un recente studio è emerso che una percentuale consistente di pazienti in terapia pluri-farmacologica aspetta meno di tre minuti prima della seconda instillazione.

5) **Possibili risparmi sui costi.** Non necessariamente il costo di un'associazione fissa è minore di quello dei singoli componenti, ma le associazioni fisse portano ad una riduzione del numero di flaconi di collirio acquistati e delle prescrizioni.

6) **Qualità di vita.** Come descritto in precedenza, l'obiettivo della te-

rapia del glaucoma è preservare la funzione visiva del malato e quindi la sua qualità di vita. Oltre allo stress causato dalla consapevolezza di una malattia in grado di portare alla cecità, altri fattori singolarmente o in combinazione possono inficiare la qualità di vita dei pazienti come il disagio dovuto alla terapia, gli effetti indesiderati e i costi del trattamento.

Principali svantaggi della terapia con associazioni fisse:

- 1) poiché tutte le combinazioni fisse attualmente in commercio contengono il timololo, il loro utilizzo è controindicato nei pazienti con problemi cardiopolmonari come asma o bradiaritmie;
- 2) difficoltà ad individuare il farmaco responsabile di una eventuale reazione allergica locale tra i componenti della combinazione fissa;
- 3) non è possibile personalizzare la concentrazione o la posologia di ciascuna componente dell'associazione in base alle esigenze individuali del singolo paziente.

Riassumendo

- È consigliabile iniziare una terapia antiglaucoma con un solo farmaco (un solo principio attivo) ipotonizzante.
- Se la monoterapia di prima scelta non è efficace o mal tollerata (o per tachifilassi), è opportuno passare ad una differente molecola in monoterapia.
- Se la monoterapia di prima scelta è efficace ma non sufficiente a raggiungere l'obiettivo pressorio, è opportuno considerare il ricorso ad un farmaco aggiuntivo. I farmaci dotati dello stesso meccanismo d'azione non devono essere usati in associazione (ad esempio non associare due differenti beta-bloccanti oppure inibitori dell'anidraasi carbonica per os e topici). È necessario valutare sempre le possibili interazioni con gli altri farmaci di cui fa uso il paziente, compresi i colliri acquistabili senza prescrizione medica.
- Quando sono necessari due o più principi attivi è utile considerare un'associazione fissa; la principale limitazione all'utilizzo delle combinazioni fisse è la controindicazione all'uso di beta-bloccanti.
- Le associazioni fisse possono offrire diversi vantaggi: maggiore efficacia e tollerabilità, minore esposizione ai conservanti, migliore adesione alla terapia e migliore qualità di vita per il paziente. Un aumento del do-

saggio al di sopra di quanto raccomandato va sempre evitato, perché non offre un migliore abbassamento del tono, ma piuttosto causa solo maggiori effetti collaterali.

Quali sono le novità nella terapia delle malattie glaucomatose?

Attualmente sono ben noti i fattori di rischio delle malattie glaucomatose: storia familiare di glaucoma, diabete mellito, elevata miopia, età e malattie cardiovascolari: riguardo a quest'ultimo fattore di rischio, sono emersi alcuni concetti terapeutici che potrebbero dimostrarsi in futuro interessanti.

Il flusso ematico della papilla è un importante parametro da considerare quando si valutano gli effetti diretti ed indiretti di qualsiasi trattamento anti-glaucoma, ma non è stata ancora dimostrata l'esistenza di farmaci capaci di aumentare selettivamente la circolazione sanguigna del nervo ottico quando usati in terapia. In alcuni pazienti l'ipotensione arteriosa, sia indotta da farmaci che spontanea, è un fattore che può essere rilevante nella gestione del glaucoma e deve essere sempre discusso con l'internista e/o con il cardiologo.

OHTS	↑ 1 mmHg basale	↑ 10% rischio conversione
EMGT	↓ 1 mmHg al 3° mese	↓ 10% rischio progressione
CIGTS	↓ IOP 35-48%	Progressione ~ Ø
AGIS	100% visite IOP < 18 mmHg	Progressione ~ Ø

Per ogni mmHg in più di riduzione della pressione intraoculare (IOP) il rischio di progressione sembrerebbe ridursi dal 13% al 20% e nella pratica clinica non è raro imbattersi in situazioni di progressione inesorabile della malattia, anche in presenza di un controllo pressorio ottimale ottenuto dopo chirurgia. I dati disponibili in letteratura dimostrano che tutti i pazienti glaucomatosi non trattati, se seguiti per un tempo sufficientemente lungo, presentano progressione della malattia.

Inoltre si è dimostrato che, nonostante il trattamento ipotensivo oculare, nel 45% dei pazienti vi è una progressione della malattia e ciò suggerisce che meccanismi diversi dallo stress iperbarico concorrono alla progressione del danno e alla patogenesi stessa del danno glaucomatoso.

Tra i più accreditati meccanismi alternativi allo stress da pressione vi sono: ruolo del danno ossidativo, scompenso del microcircolo, maggiore deformabilità della lamina cribrosa, danno da glutammato, riduzione del trasporto assonale correlato a problematiche mitocondriali adrenalina-dipendenti e degenerazione trans-sinaptica nel nucleo genicolato laterale (NGL) ed il sistema immunitario attraverso un insulto diretto al nervo ottico indotto da specifici auto-anticorpi.

È utile nel glaucoma una terapia neuroprotettrice o neuromodulatrice?

È ormai aperta la via alla terapia farmacologica della neuroprotezione, ovvero alla terapia capace di proteggere le cellule ganglionari da una morte precoce, scatenata da endo o eso-tossine oppure dall'ischemia, e la ricerca si sta spostando sempre più verso sostanze con capacità di neuro-modulazione o "neuroenhancer".

Ritengo che si debba dedicare un intero capitolo alla neuroprotezione o forse addirittura un libro per la quantità di lavori già fatti e di ricerche tuttora in corso, ma non posso non affrontare comunque tale argomento parlando di terapia del glaucoma!

Va ricordato, a proposito, la natura neurodegenerativa della malattia glaucomatosa.

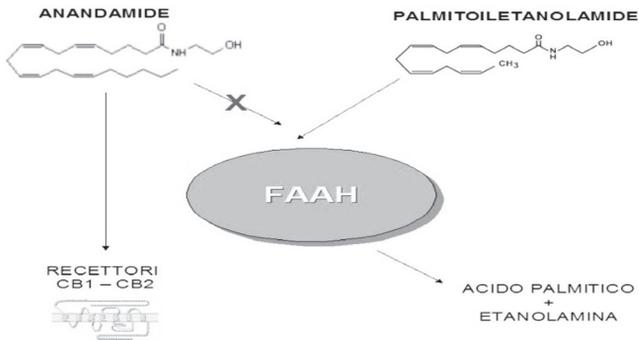
Insulto primario e secondario

Nella maggior parte delle forme di glaucoma l'insulto primario è dovuto all'aumento della IOP che è in grado di innescare l'apoptosi del neurone, sia interferendo con il normale apporto ematico a livello del distretto capillare di questa struttura, sia compromettendo il regolare trasporto assonico anterogrado (dal corpo cellulare verso la terminazione sinaptica), o retrogrado (dalla terminazione sinaptica al corpo cellulare), di metaboliti e neurotrofine indispensabili per la sopravvivenza della cellula ganglionare.

Da un punto di vista terapeutico l'ipotonizzazione oculare, farmacologica o chirurgica, rappresenta una strategia volta a minimizzare o, se sufficientemente aggressiva, a neutralizzare l'insulto primario.

L'insulto secondario è invece prevalentemente legato a meccanismi di eccito-tossicità locale per la iperstimolazione dei recettori NMDA da parte del glutammato liberato dalle cellule in apoptosi. L'eccito-tossicità da glutammato è responsabile dell'estensione della morte cellulare alle cellule adiacenti a quella danneggiata dall'insulto primario, configurando la cosiddetta "onda della morte".

Il destino dei neuroni ancora vitali, ma di cui è stata compromessa l'integrità della membrana cellulare, sarà verso la morte cellulare, anche se la pressione intraoculare sia stata normalizzata, in quanto l'ipotonizzazione oculare ha scarsi effetti sull'insulto secondario. Appare chiaro quindi l'utilità di nuove strategie terapeutiche di tipo neuroprotettivo, da affiancare all'ipotonizzazione oculare, in grado sia di bloccare i meccanismi di eccito-tossicità locale e sia di agire direttamente sui neuroni danneggiati, contribuendo alla riparazione del danno di membrana. Tra le varie molecole con proprietà neuroprotettive studiate, vi sono la brimonidina, la memantina, i calcio-antagonisti, la palmitoiletanolamide (PEA) e la citidin-5'-difosfolina (citicolina).



La **PEA** è un modulatore biologico in grado di ridurre l'iperattività mastocitaria correlata a infiammazione, dolore, neuropatie ed è indicato per il trattamento di patologie oculari su base neuro-infiammatoria.

Contrasta la neurodegenerazione nel glauco modulando l'attivazione e l'infiltrazione mastocitaria, aumentando i livelli di fattori neurotrofici e regolando la risposta gliale a stimoli patologici.

Nella formulazione in collirio contrasta efficacemente l'infiammazione

a livello della congiuntiva provocata dal trattamento a lungo termine con farmaci topici anti-ipertensivi riducendo la iperemia congiuntivale; inoltre, modulando l'attivazione patologica dei mastociti, ne riduce la degranulazione e/o il numero di mastociti attivati, e contrasta l'infiammazione che è un fattore di rischio per il fallimento della chirurgia filtrante.

La **citicolina**, un precursore naturale della fosfatidil-colina, il più importante fosfolipide costituente le membrane neuronali e mitocondriali, per le caratteristiche del suo meccanismo d'azione e per le sue potenzialità neuroprotettive, è una molecola molto interessante. L'attribuzione di attività di tipo neuroprotettivo della citicolina si basa sulla duplice capacità di inibire l'enzima fosfolipasi A2 (principale responsabile del danno a carico della membrana della cellula in apoptosi nel corso delle malattie neurodegenerative) e di fornire, come precursore della fosfatidil-colina, nuovo substrato per la ricostituzione dell'integrità di membrana del neurone danneggiato, ma ancora vitale. L'utilizzo della citicolina per la terapia integrata del glaucoma è suggerita da incoraggianti evidenze cliniche di efficacia nell'uomo; già adoperato per via endovenosa e intramuscolo, di recente è in commercio anche in bustine per via orale o in soluzione orale bevibile ad alta biodisponibilità; tale formulazione ha agevolato l'assunzione del principio attivo a cicli periodici e favorito la compliance del paziente. Interessanti studi sembrano confermare la capacità di agire direttamente su CGR e testa del nervo ottico da parte di un collirio contenente un altro potenziale neuroprotettore, l'NGF. È disponibile in Italia anche una citicolina per uso topico oftalmico, ideato e formulato da un'azienda farmaceutica italiana che ne ha coordinato lo sviluppo industriale. La citicolina (con un peso molecolare di 488 dalton) non riuscirebbe a raggiungere la parte posteriore dell'occhio in concentrazioni efficaci, se non opportunamente veicolata con acido ialuronico ad alto peso molecolare e benzalconio cloruro a bassissimo dosaggio, che le consente di oltrepassare la cornea, attraversare congiuntiva, sclera e trabecolato, e di raggiungere la porzione posteriore dell'occhio (retina e testa del nervo ottico). Si presume che ciò avvenga o per diffusione attraverso il vitreo dalla camera anteriore, seguendo a ritroso il percorso dell'umore acqueo, o attraverso le vie uveo-sclerali, arrivando nello spazio sovracoroideale e raggiungendo direttamente retina e nervo ottico.

Quale terapia si prevede nel prossimo futuro?

L'ipertensione oculare è determinata da una diminuzione della facilità di deflusso e la sua correzione permetterebbe di agire in modo fisiologico e probabilmente più efficace sulla causa che determina l'aumento della pressione oculare. Tentativi per aumentare il deflusso trabecolare con mezzi farmacologici sono in corso da molti anni. Quale è la situazione attuale? Molte promesse, tanti proclami, ma pochissimi risultati. Gli studi si concentrano su tre categorie di principi farmacologici: gli inibitori della Rho-kinasi (ROCK), gli agonisti del recettore purinergico A1 (adenosina), gli inibitori delle integrine. Nella tabella seguente sono riassunti i principali principi attivi in studio e loro stadio di sviluppo clinico.

Classe farmacologica	composto	proprietario	Fase di sviluppo
Inibitori ROCK	AR-12286	Aerie	I-II
	ATS-907	Altheos	preclinica
	AMA-0076	Amakem	preclinica
	K-115	Kowa	II
	INS-117548	Inspire/Merk	preclinica
	DE-104	Santen	preclinica
	SNJ-1656	Senju/Novartis	I
Inibitori ROCK/NET	AR-13324	Aerie	II
Agonisti recettori adenosina A1	INO-8875	Inotek	II
Inibitori delle Integrine	petpidi RGD	nessuna	preclinica

La maggior parte degli studi si sono concentrati sugli inibitori ROCK, le cui prime osservazioni risalgono al 2001. K-115 è uno dei pochi principi attivi i cui risultati sono stati pubblicati, ma i dati sono sconcertanti: variazione media della IOP di - 2.2 mmHg nel gruppo placebo vs -3.4 mmHg nel gruppo trattato, effetto di poco superiore al mmHg (Tanihara H et al. *Am J Ophthalmol.* 2013). Il destino degli altri rimane ignoto.

L'acido etacrinico e i derivati non psico-attivi dei cannabinoidi rappresentano una nuova prospettiva terapeutica da confermare, in particolare la marijuana è risultata efficace nel ridurre la IOP nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto, ed alcuni composti hanno dimostrato proprietà vasorilassanti attraverso l'antagonizzazione dell'endotelina 1 con influenze positive sulla circolazione ematica.

Un ulteriore contributo alla terapia antiglaucomatosa potrebbe in futuro derivare anche dalle ricerche di tipo genetico.

Conclusioni

L'approccio neuroprotettivo, accanto ad un'aggressiva terapia ipotensiva oculare, rappresenta probabilmente il primo tentativo di trattamento integrato della malattia glaucomatosa.

Purtroppo ancora oggi una percentuale elevata di pazienti affetti da glaucoma progressivo viene diagnosticato in fase tardiva e di conseguenza inizia tardi la terapia con le ben note conseguenze sulla visione e sulla qualità della vita.

Piuttosto che aspettare la Terapia Ideale occorre impegnarsi a fare una diagnosi precoce e soprattutto, individuare i casi che rischiano una perdita funzionalmente significativa, per prescrivere una terapia personalizzata, scegliendo farmaci efficaci e ben tollerati e che non vadano ad influire negativamente tra loro.

Le prostaglandine, nella formulazione senza conservanti, risultano oggi le più indicate anche al fine di minimizzare i danni tissutali che potrebbero inficiare i successivi risultati chirurgici, meglio ancora se con il supporto di una terapia di neuro-modulazione/protezione.

Questo è il principale compito dell'oculista, e soprattutto dello specialista glaucomatologo, che non può e non deve limitarsi al trattamento del solo tono statisticamente elevato nella gestione dei malati di glaucoma.

Bibliografia

- Treatment principles and options. In: European Glaucoma Society, Terminology and Guidelines for Glaucoma (3rd ed.), Savona, Italy: Ed Dogma, 2008, 117-169.
- Medical treatment. In: South East Asia Glaucoma Interest Group, Asia Pacific; Glaucoma Guidelines (2nd ed.), Sydney, Australia: SE AGIG, 2008, 25-28.
- Wan Z, Woodward DF, Cornell CL, Fliri HG, Martos JL, Pettit SN et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48:4107-15; Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medications delay or prevent the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 120: 701-713, 2002.
- Fixed combination drug preparations. In: Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd edition. Savona, Italy: Ed Dogma, 2008, 141-143.
- Shahidullah M, Wilson WS, Yap M, To CH. Effects of ion transport and channel-blocking drugson aqueous humor formation in isolated bovine eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 44(3): 1185-1191, 2003.
- McLaughlin 2001: McLaughlin CW, Peart D, Purves RD, Carre DA, Peterson-Yantorno K, Mitchell CH, Macknight AD, Civan MM. Timolol may inhibit aqueous humor secretion by CAMP independent action on ciliary epithelial cells. American Journal of Physiology - Cell Physiology 281:C865-875, 2001.
- Toris CB, Gleason ML, Camras CB, Yablonski ME. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. Arch Ophthalmol 113(12): 1514-1517, 1995.
- Saccà SC, Bagnis A, Traverso CE. Rilevanza dell'attività antiossidante del timololo sulle cellule endoteliali del trabecolato nella terapia del glaucoma. Ottica Fisiopat 13: 237-246, 2008.
- Mincione F, Scozzafava A, Supuran CT. The development of topically acting carbonic anhydrase inhibitors as antiglaucoma agents. Curr Pharm Des 14(7): 649-654, 2008.
- Schachtschabel U, Lindsey JD, Weinreb RN. The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow. Current Opinion in Ophthalmology 11(2): 112-115, 2000.
- Dong CJ, Guo Y, Agey P, Wheeler L, Hare WA. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. Invest Ophthalmol Vis Sci 49(10): 4515-4522, 2008
- Rahman MQ, Ramesh K, Montgomery DMI. Brimonidine for glaucoma. Expert Opin. Drug Saf 9:483-491, 2010.
- Ritch R, Shields MB, and Krupin T. Nervous system and intraocular pressure. The Glaucomas (2nd ed.), edited by Ritch R, Shields MB, and Krupin T. St. Louis, MO: Mosby p. 369, 1996.
- Rait LJ, Adena AA. Persistency rates for prostaglandin and other hypotensive eyedrops: population-based study using pharmacy claims data. CEO 35: 602-611, 2007.
- Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eye drops for glaucoma. Ophthalmic Surg 26: 234-236, 1995.
- Olthoff CM, Schouten JS, Van de Borne 4 BW, Webers CA. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension: an evidence-based review. Ophthalmology 11: 953-961, 2005.
- Soumerai SB, Pierre-Jacques M, Zhang F et al. Cost-related medication nonadherence among elderly and disabled Medicare beneficiaries: a national survey 1 year before the Medicare drug benefit. Arch Intern Med 166: 1829-1835, 2006.
- Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res 29(4): 312-334, 2010.
- Higginbotham EJ. Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations vs their component medications. Clin Ophthalmol 4: 1-9, 2010.
- Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. J Glaucoma 17: 350-355, 2008.
- Arend K-O, Raber T. Observational study results in glaucoma patients undergoing a regimen replacement to fixed combination travoprost 0.004% timolol 0.5% in Germany. J Ocular Pharmacol Therapeut 24: 414-420, 2008.
- Hutzelmann J, Owens S, Shedden A, Adamsons I, Vargas E. Comparison of the safety and efficacy

- of the fixed combination of dorzolamide/timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. International Clinical Equivalence Study Group. *Br J Ophthalmol* 82(11): 1249-1253, 1998.
- Gofñi FJ. Brimonidine/Timolol Fixed Combination Study Group. 12-week study comparing the fixed combination of brimonidine and timolol with concomitant use of the individual components in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 15(5): 581-590, 2005.
 - Higginbotham EJ, Diestelhorst M, Pfeiffer N, Rouland JF, Alm A. The efficacy and safety of unfixed and fixed combinations of latanoprost and other antiglaucoma medications. *Surv Ophthalmol* 47 Suppl 1: S133-140, 40, 2002.
 - Barnebey HS, Orengo-Nania S, Flowers BE, Samples J, Mallick S, Landry TA, Bergamini MV. The safety and efficacy of travoprost 0.004% timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. *Am J Ophthalmol* 140(1): 1-7, 2005.
 - Hommer A. Ganfort Investigators Group I. A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03% timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 17(1): 53-62, 2007 Jan-Feb.
 - Vinuesa-Silva JM, Vinuesa-Silva I, Pinazo-urán MD, Soto-Alvarez J, Delgado-Ortega L, Díaz-Cerezo S. Development of conjunctival hyperemia with the use of a fixed combination of latanoprost timolol: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Arch Soc Esp Oftalmol* 84(4): 199-207, 2009.
 - Gross RL, Sullivan EK, Wells DT, Mallick S, Landry TA, Bergamini MV. Pooled results of two randomized clinical trials comparing the efficacy and safety of travoprost 0.004% timolol 0.5% in fixed combination versus concomitant travoprost 0.004% and timolol 0.5%. *Clin Ophthalmol* 11(3): 317-322, 2007.
 - Tabet R et al. A review of additivity of Prostaglandin Analogues: Fixed and unfixed combinations. *Survey of Ophthalmology*; 53 Supplement 1, 2008.
 - Sherwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM, Whitcup SM. Twice-daily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. *Arch Ophthalmol* 124(9): 1230-1238, 2006.
 - Motolko MA. Comparison of allergy rates in glaucoma patients receiving brimonidine 0.2% monotherapy versus fixed-combination brimonidine 0.2%-timolol 0.5% therapy. *Curr Med Res Opin* 24(9): 2663-2667, 2008.
 - Higginbotham EJ. Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations vs their component medications. *Clin Ophthalmol* 4: 1-9, 2010.
 - Sleath B, Robin AL, Covert D et al. Patient-reported behavior and problems in using glaucoma medications. *Ophthalmology* 113: 431-436, 2006.
 - Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J Pharm Sci* 63: 333-338, 1974.
 - Serle J, Toor A, Fahim M et al. The effect of varying dosing intervals on the efficacy of intraocular pressure lowering drugs. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 45: ARVO E-Abstract 974, 2004.
 - Sleath B, Robin AL, Covert D, Byrd JE, Tudor G, Svarstad B. Patient-reported behavior and problems in using glaucoma medications. *Ophthalmology* 113: 431-436, 2006.
 - Novack GD, O'Donnell MJ, Molloy DW. New glaucoma medications in the geriatric population: efficacy and safety. *J Am Geriatr Soc* 50(5): 956-962, 2002.
 - Khouri AS, Realini T, Fechtner RD. Use of fixed-dose combination drugs for the treatment of glaucoma. *Drugs Aging* 24(12): 1007-1016, 2007.
 - Centofanti M. Citicolina in collirio: nuove opportunità terapeutiche in neuroprotezione. *NPT Anno XXI - n. 2/2011*.
 - Persistency Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* Ottobre 2006; 48 (11): 5052-7
 - Friedman DS, Hahn SR, Quigley HA, Kotak S, Kim E, Onofrey M, Eagan C, Mardekian J. Doctor-patient communication in glaucoma care: analysis of videotaped encounters in community-based office practice. *Ophthalmology* 2009 Dec; 116 (12): 2277-85
 - Odberg T, Jakobsen JE, Hultgren SJ et al. The impact of glaucoma on the quality of life of patients in Norway. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79: 116-120.

- Hamelin N, Blatrix C, Brion F. Comment les patients reagissent-ils à la découverte d'un glaucome? *J Fr Ophthalmol* 2002; 25: 795-798.
- Tsai J, McClure C, Ramos SE et al. Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. *J Glaucoma* 2003; 12: 393-398.
- Bour T, Blanchard F, Segal A. Epidemiology of primary open angle glaucoma and treatment in the department of Marne, France. *J Fr Ophthalmol* 1993; 16: 367-379.
- Bour T, Blanchard F, Segal A. Primary open-angle glaucoma: compliance with treatment and repercussion of glaucoma on the patient's life. *J Fr Ophthalmol* 1993; 16: 380-391.
- Spaeth GL. Patient self-management skills influence the course of glaucoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 1065-1066.
- Kim S, Stewart JF, Emond MJ et al. The effect of a brief education program on glaucoma patients. *J Glaucoma* 1997; 6: 146-151.
- Oermann MH. Effects of educational intervention in waiting room on patient satisfaction. *J Ambul Care Man* 2003; 26: 150-158.
- Parrish RK II, Gedde SJ, Shiffman JC. Visual function and quality of life among patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1447-1455.
- Jampel HD, Schwartz GF, Robin AL. Patient preferences for eye drop characteristics. A willingness to pay analysis. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 540-546.
- Vento M, Pasinetti GM, Rossi GCM. La malattia glaucomatosa dal punto di vista del paziente. *Boll Soc Med Chirur Pavia* 125 (2): 341-9
- Cruciani, F., Regine, F., e Antonelli, B. (1997). La psicologia del maculopatico e la prescrizione di sussidi. Relazione presentata al Congresso La prescrizione degli occhiali - Presbiopia - Maculopatia, Roma 31 maggio 1997. *Oftalmologia Sociale*, 2, 11-14.
- Ekman, P., e Friesen, W.V. (1968). The repertoire of nonverbal behavior: categories origins, usage and coding. *Semiotica*, 1, 49-98.
- Guy A. Weiss, Yakov Goldich, Elisha Bartov, Zvia Burgansky-Elia compliance with eye care in glaucoma Patients with comorbid depression. *IMAJ • VOL 13 • DeceMber* 2011
- Lee MD, Fechtner FR, Fiscella RG, Singh K, Stewart WC. Emerging 3. perspectives on glaucoma: highlights of a roundtable discussion. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: S1-11.
- Hollo G, Kothy P, Anna G, Vargha P. Personality traits, depression, and 5. objectively measured adherence to once-daily prostaglandin analog medication in glaucoma. *J Glaucoma* 2009; 18: 288-92.
- Taylor SA, Galbraith SM, Mills RP. Causes of non-compliance with drug 6. regimens in glaucoma patients: a qualitative study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18: 401-9.
- Harpole LH, Williams JW Jr, Olsen MK, et al. Improving depression outcomes in 7. older adults with comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27: 4-12.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. 8. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97
- Di Matteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for 9. noncompliance with medical treatment – meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101-7.
- Yun LWH, Maravi M, Kobayashi JS, Barton PL, Davidson AJ. Antidepressant 10. treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 432-8.
- Jayawant SS, Bhosle MJ, Anderson RT, Balkrishnan R. Depressive symptom- 11. atology, medication persistence, and associated healthcare costs in older adults with glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16: 513-20.
- Pappa C, Hyphantis T, Pappa S, et al. Psychiatric manifestations and personality 12. traits associated with compliance with glaucoma treatment. *J Psychosom Res* 2006; 61: 609
- Wilson MR, Coleman AL, Yu F, Sasaki IF, Bing EG, Kim MH. Depression in patients with glaucoma as measured by self-report surveys. *Ophthalmology* 2002; 109: 1018-22.

Chirurgia tradizionale e nuove tendenze

Francesco Paolercio

U.O. di Oculistica P.O. De Luca e Rossano Vico Equense

Francesco Verdoliva

Specializzando in Oculistica, Seconda Università degli Studi di Napoli

Laura Paolercio

Laureata in Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi di Napoli

Il glaucoma è una malattia difficile da gestire sia per le caratteristiche peculiari della patologia sia perché è complesso suscitare nei pazienti la consapevolezza dei pericoli a lungo termine di un mancato intervento risolutivo.

Non è facile far comprendere la necessità di sottoporsi ad un intervento chirurgico quando non si percepisce dolore e con la prospettiva di eventuali complicazioni che possono compromettere una funzione sensoriale talvolta ancora efficiente.

L'ansioso disorientamento del paziente è la regola.

La responsabilità che il chirurgo del glaucoma percepisce è grande.

La terapia chirurgica del glaucoma, come la terapia medica e la terapia laser, è rivolta ad eliminare l'ipertensione bulbare, al momento l'unico obiettivo terapeutico possibile, consentendo condizioni idrodinamiche

compatibili con la conservazione della funzionalità visiva.

Lo scopo quindi della chirurgia è la riduzione della pressione intraoculare e in considerazione delle diverse forme cliniche della patologia glaucomatosa e dei suoi specifici aspetti fisio-patologici sono stati concepiti diversi approcci chirurgici per raggiungere tale obiettivo.

Abbiamo una chirurgia che ha lo scopo di ripristinare il normale flusso dell'umore acqueo sia all'interno del bulbo oculare sia a livello delle vie di deflusso come l'iridectomia parziale o a settore nel glaucoma acuto che ha lo scopo di creare un bypass pupillare per superare un blocco pupillare.

Una chirurgia dell'angolo camerulare nel glaucoma congenito per ristabilire una circolazione dell'acqueo più o meno simile a quella fisiologica.

Una chirurgia che ha lo scopo di creare nuove vie di deflusso dell'acqueo verso l'esterno del bulbo come gli interventi fistolizzanti nel glaucoma ad angolo aperto, ad angolo stretto ed in alcuni glaucomi secondari, oppure di realizzare una filtrazione verso l'interno come la ciclodialisi, la ciclo-diastasi, la irido-ciclo-retrazione.

Abbiamo inoltre una chirurgia che ha lo scopo di diminuire la produzione di umore acqueo agendo sui corpi ciliari, sede dell'ultrafiltrazione, come la termocoagulazione, la criocoagulazione etc. nei glaucomi refrattari.

In realtà la chirurgia del glaucoma dagli albori ad oggi ha messo in campo molteplici interventi, alcuni veramente geniali, talvolta risolutivi, ma tutti accomunati da un importante denominatore: le complicanze.

La presenza quindi delle numerose complicanze intra-operatorie e post-operatorie che gravavano sul risultato finale ha fatto in modo che fino ad oggi la chirurgia del glaucoma, verosimilmente l'unica soluzione terapeutica definitiva nei glaucomi conclamati, fosse destinata, nelle linee guida, tra i presidi terapeutici da utilizzare quando null'altro funzionava.

Oggi la situazione sta mutando grazie alla continua innovazione dello strumentario chirurgico, dei microscopi, all'utilizzo di farmaci che inibiscono la cicatrizzazione, ad una migliorata esperienza dei chirurghi nella gestione delle complicanze.

Pertanto la chirurgia cosiddetta "classica" del glaucoma è ancora in auge, viva e vegeta, ed ancora la più utilizzata.

Giacché queste informazioni hanno lo scopo di essere una semplice guida per i pazienti che vogliono meglio orientarsi nelle naturali difficoltà di comprensione della patologia glaucomatosa abbiamo ritenuto inopportuno elencare i tantissimi interventi chirurgici che sono stati proposti nel corso degli anni ed evidenziare quelli che sono oggi gli interventi "classici" più

praticati facendo precedere la trattazione da qualche nota sull'anestesia, probabilmente uno degli aspetti più cari ai nostri pazienti.

Anestesia

La chirurgia del glaucoma viene quasi sempre effettuata in anestesia locale fatta eccezione per i bambini e quei pazienti che presentano condizioni psicofisiche particolari.

Le tecniche più in voga sono l'anestesia retrobulbare, l'anestesia peribulbare e la sottotenoniana.

L'anestesia retro-bulbare prevede, previa anestesia topica; l'introduzione di un ago lungo circa 31 mm e l'iniezione di circa 3-5 ml di soluzione anestetica nello spazio intra-conico

Il paziente deve essere supino e lo sguardo fisso in posizione primaria. La dimensione dell'ago è proporzionata al percorso intra-orbitario necessario a penetrare nello spazio intra-conico. L'inserimento dell'ago può avvenire a livello di uno dei cinque passaggi più sicuri attraverso i relativi compartimenti adiposi extra-conici ipovascolarizzati. L'accesso infero-temporale di Labat costituisce il passaggio di sicurezza preferenziale poiché caratterizzato dalla minore vascolarizzazione.

L'anestesia peri-bulbare prevede, previa anestesia topica; l'introduzione di un ago lungo circa 25 mm e l'iniezione di circa 3-10 ml di soluzione anestetica nello spazio extra-conico.

Il paziente deve essere supino e lo sguardo fisso in posizione primaria. La dimensione dell'ago è commisurata al percorso intra-orbitario necessario a penetrare nello spazio extra-conico. Il volume di farmaco inoculato è proporzionato alla cospicuità del medesimo. L'inserimento dell'ago può avvenire a livello di uno dei due passaggi di sicurezza, rappresentati dall'accesso infero-temporale o supero-nasale. La tecnica classica prevede che siano effettuate entrambe le iniezioni; mentre la tecnica alternativa implica che sia effettuata anche solamente l'iniezione infero-temporale. L'accesso infero-temporale costituisce il passaggio di sicurezza preferenziale poiché caratterizzato dalla minore vascolarizzazione. Essa assicura anestesia completa e acinesia incompleta.

L'anestesia sub-tenoniana, previa anestesia topica, è realizzata in due tempi. Il primo prevede l'incisione della congiuntiva infero-nasale e la dissezione della capsula di Tenone; il secondo implica l'in-

roduzione di una cannula smussa nello spazio sub-tenoniano. Essa assicura anestesia completa e acinesia variabile, in funzione della dose e della profondità di inoculazione della soluzione anestetica. La riduzione sia della sensibilità che della motilità sono pressoché sovrapponibili a quelle dell'iniezione retrobulbare dato che la soluzione anestetica, propagandosi lungo i muscoli estrinseci diffonde nello spazio intra-conico. Benché scevra dai rischi delle tecniche iniettive, può causare effetti collaterali sistemici.

I farmaci anestetici più utilizzati in oftalmologia sono la Lidocaina Cloridrato, Mepivacaina e Bupivacaina e Ropivacaina cloridrato.

Iridectomia

La prima chirurgia risolutiva del glaucoma, per quanto ci è consentito di conoscere, è stata effettuata nel 1856 da A. von Graefe che effettua una iridectomia e porta a risoluzione completa un attacco acuto di glaucoma.

Il risultato di questa esperienza viene pubblicato agli inizi del 1857 e pone le basi della chirurgia del glaucoma.

L'iridectomia è indicata:

- 1) nel glaucoma primario acuto
- 2) nei glaucomi con blocco pupillare

L'iridectomia è controindicata:

- 1) nel glaucoma neovascolare
- 2) nel glaucoma assoluto congestizio
- 3) buftalmo o glaucoma infantile.

La tecnica chirurgica più in uso è quella di Chandler

- Si effettua un lembo congiuntivale che include anche la capsula di Tenone nel settore nasale o temporale superiore.
- Si effettua una incisione sclero-corneale di circa 4 mm, 1 mm posteriormente al limbus.
- Si apre la camera anteriore e decomprimendola si permette un prolasso spontaneo dell'iride.
- Si afferra l'iride alla radice con una pinza e si taglia con forbici avendo cura di aver asportato l'intero spessore irideo.

- Si ripristina la camera anteriore con soluzione salina bilanciata.
- Si sutura l'incisione sclero-corneale con Nylon 10/0.
- Si sutura la congiuntiva con seta 8/0.

Oggi viene molto più spesso effettuata la “iridotomia laser” quando le condizioni di trasparenza della cornea lo consentono.

Una iridectomia chirurgica effettuata nelle prime dodici ore dall'attacco acuto di glaucoma è risolutiva.

Trabeculectomia

Come abbiamo accennato nelle note introduttive, nel corso degli anni sono stati proposti numerosi interventi chirurgici del glaucoma gran parte dei quali con lo scopo di realizzare nuove vie di deflusso dell'umor acqueo come gli interventi fistolizzanti. Essi hanno lo scopo di “deviare” l'umor acqueo verso lo spazio sotto-congiuntivale attraverso la formazione di una fistola chirurgica. Questa chirurgia risultava sicuramente molto efficace ma gravata da una percentuale di complicazioni inaccettabile in quanto la fistola realizzata chirurgicamente era poco protetta, esposta quindi ad una filtrazione incontrollata, a gravi infezioni ecc.

La svolta si ha nel 1968 quando J. E. Cairns pubblica “Trabeculectomy: Preliminary report of a new method” ed introduce la Trabeculectomia, intervento che ancora oggi rappresenta il gold standard chirurgico del glaucoma tanto che, nonostante vengano di continuo proposte nuove tecniche chirurgiche, nuovi device, rimane l'intervento di glaucoma più praticato al mondo.

La trabeculectomia, in realtà, nasce da antecedenti esperienze di altri chirurghi come Sugar, Posada e Coryllos che avevano descritto tecniche di “filtrante protetta” da lembo sclerale.

Non c'era nel progetto chirurgico di Cairns l'intenzione di ottenere una “filtrazione” bensì di ripristinare il funzionamento del sistema drenante fisiologico escidendo un piccolo tratto del canale di Schlemm e permettendo ai due monconi beanti di venire a contatto con l'umor acqueo e di drenarlo all'interno del canale stesso.

In realtà le cose non vanno così.

La trabeculectomia è un intervento “fistolizzante”, “filtrante”, “protetto” da uno sportello sclerale che nonostante venga suturato permette una fil-

trazione controllata e meno pericolosa dei precedenti interventi.

Descriviamo le fasi dell'intervento secondo la tecnica originale di Cairns che come vedremo ha subito nel tempo diverse trasformazioni tecniche adeguandosi alle esigenze del chirurgo e del paziente, lasciando inalterato il principio chirurgico e contribuendo a migliorare il risultato ipotonizzante e la sicurezza.

Tecnica chirurgica (secondo Cairns)

Si effettua una dissezione che include anche la capsula di Tenone, di un lembo congiuntivale a base limbare alle ore 12.

La dissezione della congiuntiva viene avanzata fin sulla cornea al fine di evidenziare bene la regione limbare.

Si effettua una tenue cauterizzazione dei vasellini sanguinanti.

Viene realizzato, con un tagliente, un lembo sclerale quadrangolare a base limbare di 4-5 mm per lato con uno spessore pari ad 1/3 dello spessore sclerale. La dissezione deve continuare in cornea chiara per circa 1-2 mm oltre il limbus.

Sul pavimento dello sportello sclerale si effettua una incisione, parallela al limbus, in piena cornea, oltre la demarcazione tra cornea opaca e trasparente, con apertura della camera anteriore. Si praticano poi altre due incisioni perpendicolari all'estremità della precedente, realizzando un lembo "a cerniera".

Si solleva e si ruota posteriormente il lembo con una fine pinza a denti e si evidenzia sulla faccia profonda la tipica banda trabecolare. Mediante microforbici viene escisso il lembo sclerale posteriormente alla banda trabecolare e contenente il Canale di Schlemm.

Questa piccola finestra evidenzia la radice iridea che verrà afferrata delicatamente con una pinza per praticare una iridectomia basale.

Si riposiziona lo sportello sclerale e si effettua una sutura accurata mediante cinque punti (la tecnica originale prevede la sutura in seta vergine 8/0, oggi si è soliti usare il nylon 10/0).

Si sutura infine accuratamente il lembo congiuntivale.

L'espressione funzionale di questa chirurgia è la formazione di una bozza congiuntivale definita "filtrante" la cui presenza testimonia la "deviazione" dell'umore acqueo nello spazio sottocongiuntivale, l'abbassamento del tono oculare: Il successo dell'intervento.

Le complicanze intraoperatorie sono abbastanza rare.

Si possono verificare lacerazioni del lembo sclero-corneale, emorragie, ferite del corpo ciliare o del cristallino, perdite di vitreo.

Fenomeni assolutamente non frequenti in mani esperte.

Il decorso post operatorio può essere raramente complicato da atalamia con o senza distacco di corioide, da fenomeni infiammatori, versamenti ematici in camera anteriore (che si riassorbono rapidamente senza ulteriori problematiche).

In realtà tutte le complicazioni post-operatorie, precoci o tardive, sono il risultato della evoluzione dinamica della specifica chirurgia che proprio nella fase post chirurgica trova il momento di maggiore importanza e criticità in quanto l'esito finale, il successo chirurgico, si gioca proprio in questa fase.

Sorvoliamo opportunamente sul significato semeiologico di tutti i segni caratteristici delle complicanze, e sugli adeguati comportamenti del chirurgo per porvi rimedio, rimandando l'approfondimento ai trattati di chirurgia oftalmologica.

Opportuno però segnalare la più importante causa di insuccesso di questa chirurgia che sono i processi di cicatrizzazione che avvengono tra la congiuntiva e l'episclera.

Pertanto con sempre maggiore frequenza negli ultimi anni si utilizzano alcuni presidi farmacologici che permettono di inibire o di ritardare tale processo.

La sostanza più utilizzata durante l'intervento di trabeculectomia è la Mitomicina, antibiotico che ha la capacità di interferire con il ciclo produttivo cellulare, in alcune specifiche fasi, inibendo la sintesi del DNA.

Nel post-operatorio si può usare il 5-Fluorouracile (5-FU) che è in grado di inibire il metabolismo e la proliferazione dei fibroblasti interferendo con la sintesi del DNA e RNA.

Come prima accennato la trabeculectomia è stata sottoposta negli anni a numerose varianti chirurgiche.

Il lembo capsulo-congiuntivale può essere:

- a base limbus
- a base fornice

Lo sportello sclerale, a base limbare, è stato sottoposto a molte varianti geometriche (quadrangolare, rettangolare, triangolare, trapezoidale) e dimensionali.

È stato introdotto l'uso di suture rilasciabili posizionate sullo sportello sclerale per ridurre la filtrazione dell'umore acqueo nell'immediato post-operatorio ove è maggiore il rischio di eccesso di filtrazione con conseguente atalamia, per poi eliminarle quando si riducono questi rischi.

L'asportazione del tassello corneo-sclerale, anch'esso variabile in forma e dimensioni, può essere effettuato anche con l'ausilio di un "punch".

Queste varianti hanno lo scopo di migliorare l'efficacia e la sicurezza di questa chirurgia, lasciando inalterato il principio progettuale.

Sclectomia profonda

La necessità di superare le possibili complicazioni della trabeculectomia, legate alla presenza di una comunicazione diretta, anche se protetta da uno sportello sclerale parzialmente suturato, tra la camera anteriore e lo spazio sottocongiuntivale, ha stimolato nei chirurghi costanti tentativi di ottenere gli stessi successi evitando la penetrazione bulbare.

La sclectomia profonda nasce nel 1984 da una intuizione di Zimmermann che la definisce "trabeculectomia non perforante".

Per questo motivo l'abbiamo inserita negli interventi cosiddetti classici del glaucoma, considerandola, a giusta causa, una evoluzione della trabeculectomia.

La tecnica chirurgica, nelle prime fasi, è sostanzialmente sovrapponibile. Si effettua un lembo congiuntivale base fornice che include anche la capsula di Tenone.

Si scolpisce uno sportello sclerale base limbare di 5x5 mm di circa 1/3 dello spessore sclerale, avanzando la dissezione in cornea per circa 2 mm.

Si scolpisce un lembo sclerale profondo di 3,5x5 mm lasciando un sottile strato di sclera che si interpone con la coroide, avanzando in cornea per 1,5 mm circa al fine di ottenere l'esposizione della Descemet per una superficie sufficientemente ampia.

A questo punto si escinde il tassello profondo sclero-corneale.

Si effettua lo stripping del tetto del canale di Schlemm che appare come una piccola banda marroncina.

Si evidenzierà il fenomeno della percolazione di acqueo.

Si applica in questo spazio un inserto, che viene opportunamente suturato, con lo scopo di mantenere integri gli spazi di filtrazione.

Lo sportello sclerale viene suturato con 2 punti in Nylon 10/0.

La congiuntiva con punti in seta 8/0.

La presenza della residua membrana trabeculo-descemetica che consente il passaggio dell'umore acqueo permette di ottenere una filtrazione interna (dalla camera anteriore al lago intrascerale) ed una filtrazione esterna (dal lago sclerale allo spazio sottocongiuntivale).

Questa chirurgia, caratterizzata da un raffinato schema progettuale, presenta certamente numerosi vantaggi, relativamente alle classiche complicazioni della trabeculectomia, ma una curva di apprendimento piuttosto lunga a fronte di risultati che sono discretamente validi ma non del tutto entusiasmanti.

C'è però da dire che l'esecuzione di una corretta sclerectomia profonda è propedeutica ad una serie di innovazioni chirurgiche che verosimilmente rappresenteranno il futuro della chirurgia del glaucoma.

Bibliografia

- Cairns JE. - Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. Am J Ophthalmol 1968; 66(4):673-9.
- Edmunds B, Thompson JR, Salmon JF et al. – The National Survey of Trabeculectomy. II. Variations in operative technique and outcome. Eye 2001; 15(Pt 4):441-8.
- Wells AP, Bunce C, Khaw PT. - Flap and suture manipulation after trabeculectomy with adjustable sutures: titration of flow and intraocular pressure in guarded filtration surgery. J Glaucoma 2004;13(5):400-6.
- Edmunds B, Thompson JR, Salmon JF et al. – The National Survey of Trabeculectomy. III. Early and late complications. Eye 2002; 16(3):297-303.
- Stalmans I, Gillis A., Lafaut A.S. et al. – Safe trabeculectomy technique: long term outcome. Br J Ophthalmol. 2006 Jan; 90(1):44-7.
- Chandler PA. Peripheral Iridectomy. Arch. Ophthalmology 1964 Dec; 72:804-7
- James F. Kirwan, Alastair J. Lockwood, Peter Shah, Alex Macleod, David C. Broadway, Anthony J. King, Andrew I. McNaught, Pavi Agrawal, and others. Trabeculectomy in the 21st Century: A Multicenter Analysis. Ophthalmology Vol. 120, issue 12, p2532-2539
- American Academy Ophthalmology. Non penetrating glaucoma surgery Ophthalmology, vol.108, Issue 2 p416-421 Published in Issue: February 2001
- Robert W. Enzenauer. Sclerectomy versus Trabeculectomy in POAG - Ophthalmology, vol.108, Issue 10 p1718. Published in Issue: October 2001

Chirurgia non tradizionale: vantaggi e business

Paolo Lepre

U.F. di Oftalmologia, Casa di Cura Villa dei Fiori, Mugnano - Napoli

La tecnica filtrante (trabeculectomia), di cui si parla esaustivamente altrove in questo volume, ha caratterizzato gli ultimi trenta anni della chirurgia del glaucoma ed ancora oggi rappresenta il gold standard a cui fanno riferimento tutte le attuali metodiche chirurgiche antiglaucoma.

Il mio primo incontro con la trebeculectomia avvenne nel lontano 1984, a Napoli, nel Centro storico, Divisione Oculistica dell’Ospedale Vecchio Pellegrini. La scoperta di una tecnica chirurgica assolutamente “geniale”, forse uno dei motivi “scatenanti” la mia passione per la malattia glaucomatosa.

Fine ultimo di questa tecnica, è ottenere una “filtrazione” dell’umore acqueo dall’interno del globo oculare all’esterno di esso, realizzando così, con un meccanismo di “sottrazione” dell’umore acqueo, una riduzione del tono oculare molto intensa.

Purtroppo a questo tipo di intervento sono frequentemente associate numerose ed importanti complicazioni: emorragie, ipotono, distacco di corioide, ipotalamia (perdita della profondità della camera anteriore); a distanza di tempo, cataratta, infezione della bozza filtrante, ecc...; tutte complicazioni che non riducono certamente il potenziale terapeutico dell’in-

tervento ma che, in parte, ed a mio parere ingiustamente, ne hanno limitato l'uso ai casi più gravi, non più ricettivi alle cure mediche, pluritrattati da anni con gravi alterazioni del campo visivo e gravi compromissioni della congiuntiva bulbare.

È proprio nel tentativo di ridurre i fallimenti della tecnica filtrante, secondari a queste complicanze, che negli ultimi 20 anni l'industria ha prodotto ed introdotto nel "mercato" della chirurgia del glaucoma una notevole quantità di micro Device o di sistemi chirurgici integrati in grado di esprimere, almeno teoricamente, una riduzione della pressione oculare attraverso meccanismi chirurgici meno invasivi.

Tuttora la ricerca tecnologica è impegnata su due fronti contigui: miglioramento della efficacia terapeutica dell'intervento e contemporanea riduzione delle complicanze operatorie e postoperatorie.

È evidente che le opzioni terapeutiche perseguibili per ottenere una riduzione della pressione oculare sono due: un aumento e miglioramento del deflusso dell'umore acqueo dall'interno del bulbo oculare o una riduzione della produzione dello stesso.

Per ottenere una migliore conoscenza delle varie tecniche chirurgiche antiglaucoma, mediate da sistemi integrati o microdevices è opportuno comprendere il meccanismo con cui esse determinano una riduzione della pressione oculare:

1) attraverso un **aumento del deflusso dell'umore acqueo** che può avvenire verso vari siti di drenaggio, ossia punti di approdo della filtrazione ottenuta chirurgicamente: subcongiuntivale, subsclerale, sopracoroideale, intracanalicolare (Schlemm)

2) attraverso una **riduzione della produzione dell'umore acqueo**.

Inoltre, sempre in funzione di una migliore comprensione, è molto importante associare mentalmente alla tecnica chirurgica la sede anatomica attraverso cui la tecnica stessa si svolge:

- **Ab esterno**: il microimpianto o il sistema drenante viene inserito attraverso una soluzione di continuo delle tuniche esterne oculari: congiuntiva e sclera.

- **Ab interno**: l'inserimento dell'impianto o del sistema drenante si effettua dopo essere penetrati in camera anteriore.

1) Aumento del deflusso dell'umore acqueo

In questo settore la ricerca tecnologica ha espresso una gran quantità di brillanti “intuizioni” che l'industria ha immediatamente, a volte forse un po' troppo frettolosamente, trasformato in strumenti per il miglioramento del drenaggio umorale (e per una produttiva commercializzazione!). Mi riferisco alla veramente notevole quantità di impianti di drenaggio miniaturizzati di dimensioni medie o piccole che sono stati creati per garantire una filtrazione dell'umore acqueo non inferiore a quella ottenuta con la trebeculectomia, ma con complicazioni nettamente inferiori. Sicuramente la maggior parte di queste nuove tecniche hanno raggiunto lo scopo di ridurre, a volte drasticamente, le insidiose complicità della chirurgia tradizionale filtrante, ma non sempre sono riuscite a mostrare, nel tempo, una efficacia terapeutica ipotonizzante tale da poter raggiungere, un livello di affidabilità simile alla chirurgia tradizionale.

- Sede anatomica della tecnica chirurgica

Ab esterno: approccio per via transcongiuntivale-sclerale

a) Sito di drenaggio: spazio sopracoroideale

Gold Shunt

È un microimpianto di piccole-medie dimensioni, 3x6 mm, formato da una microlamina in oro 24, biocompatibile che si inserisce, a cavallo tra c.a. e spazio sovracoroideale, presenta numerose scanalature microtubolari attraverso cui l'umore acqueo viene drenato nello spazio sopracoroideale. L'approccio è transcongiuntivale-transclerale, cioè l'inserimento avviene attraverso una incisione in congiuntiva ed in sclera.

La tecnica è piuttosto impegnativa ed abbisogna di un discreto training chirurgico; gli effetti terapeutici immediati appaiono validi in termini di riduzione del tono oculare: nel tempo però i fenomeni cicatriziali occupano le microscanalature dell'impianto e determinano una forte riduzione della efficacia terapeutica. La posizione delicata, a cavallo tra c.a. e spazio

sovracoroideale induce alla massima attenzione per fenomeni infettivi anche tardivi.

b) Sito di drenaggio: spazio subcongiuntivale

EXPRESS

Nel 1999 nasce Ex-PRESS, un dispositivo miniaturizzato in acciaio inox progettato e realizzato da una piccola azienda israeliana, collocata a ridosso della famigerata Striscia di Gaza, esperta nella produzione di “stent” cardiaci. Nomen Omen: excessive pressure regulation shunt.

Grazie alla consulenza di un luminare dell’oculistica mondiale, grande chirurgo oculare, compianto amico nonché mio grande maestro, il prof. Elie Dahan sudafricano, l’azienda sviluppa questo nuovo microimpianto che in pochi anni troverà diffusione in tutto il mondo nella pratica chirurgica antiglaucoma; in Italia questa tecnica viene introdotta dal sottoscritto e da pochi altri chirurghi che nei primi dieci anni del secolo in corso contribuiranno alla sua forte diffusione come alternativa alla trabeculectomia in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto. È costituito da un tubicino in acciaio di circa 3 mm, con una punta dotata di orifizi multipli per il passaggio dell’umore acqueo; viene inserito al limbus sclero-corneale in camera anteriore, dove si posiziona stabilmente grazie alla presenza di uno sperone che impedisce spostamenti ed estrusione dell’impianto ancorandolo alla sclera dall’interno della c.a.; esternamente invece un piatto in acciaio, di circa 12 mm, al cui interno si apre il canale di drenaggio, contribuisce al mantenimento della stabilità dell’impianto sulla sclera. L’umore acqueo, come nella maggioranza delle chirurgie filtranti, viene deviato nello spazio subcongiuntivale e contribuisce a formare una “bozza” di drenaggio.

La tecnica non è complessa: il microimpianto si adagia all’interno di una finestra sclerale costruita dal chirurgo, molto simile a quella adoperata nella trabeculectomia. Il meccanismo di azione è pressoché sovrapponibile a quello della trabeculectomia, con l’umore acqueo che abbandona la camera anteriore attraverso il canale di drenaggio del device e si accumula sotto la congiuntiva formando una “bozza” di filtrazione.

Presenta però, rispetto alla trabeculectomia, una verticale caduta delle complicanze intra e postoperatorie specie grazie alla assenza della iridec-

tomia ed alla scarsa invasività della tecnica. Purtroppo rimangono in parte irrisolte le problematiche legate alla bozza filtrante che, come nella trabeculectomia, provocano una riduzione dell'effetto terapeutico nel tempo.

c) Sito di drenaggio: Trabecolato/Canale di Schlemm

Canaloplastica

La canaloplastica, sviluppatasi in Italia da alcuni anni grazie alla autorevole disponibilità e volontà di grandi chirurghi quali Brusini, Zeppa, Caramello, interviene sulle principali strutture che controllano il flusso dell'umore acqueo: trabecolato, canale di Schlemm e canali collettori mirando al ripristino delle vie naturali di deflusso. Un microcatetere di circa 250 micron, fornito di una fibra ottica, viene inserito nello Schlemm dopo aver praticato una incisione sclerale profonda; il passaggio nello Schlemm non è agevole e spesso soggetto a difficoltà imprevedibili, legate a piccole anomalie anatomiche riscontrabili lungo il percorso, che possono rendere molto difficile, a volte impossibile il completamento dell'intervento. Attraverso questa sottilissima sonda viene inserito un filo di prolene che una volta giunto all'altro capo della incisione del canale, viene posto in estensione in modo da provocare una devulsione del canale sufficiente a ottenere un valido ripristino del passaggio dell'umore acqueo. È facilmente comprensibile che, un intervento del genere, rivolto al miglioramento della performance del canale di Schlemm, abbisogna di un trabecolato funzionante ed in grado di effettuare drenaggio e filtrazione dell'umore acqueo.

Una recente variazione all'intervento tradizionale, prevede, durante la fase di ritiro del microcatetere, il rilascio di microquantità controllate di viscoelastico, al fine di creare micro-fissurazioni del trabecolato, aprire lo schlemm, liberare i collettori.

Ab interno: approccio attraverso la camera anteriore:

a) Sito di drenaggio: spazio sopracoroideale

Cy Pass è un microtubulo in materiale biocompatibile con numerosi fori sulla superficie; si inserisce, con un procedimento atraumatico, dall'in-

terno della camera anteriore, nello spazio supracoroideale e al di sopra del corpo ciliare per aumentare il deflusso dell'umore acqueo attraverso lo spazio virtuale tra sclera ed uvea (deflusso uveo-sclerale). L'umore acqueo by-passando le normali vie di deflusso, dalla camera anteriore drena verso lo spazio supracoroideale dove è inserito Cypass, al di sotto dello sperone sclerale. L'ugello del device pesca in camera anteriore ed è osservabile con lente gonioscopica. La tecnica è molto rapida e si avvale dell'utilizzo della lente gonioscopica per cui è necessario possedere una buona pratica manuale nell'uso della lente. Nel tempo la capacità drenante si affievolisce a causa dei normali fenomeni cicatriziali che limitano il passaggio dell'umore acqueo attraverso i fori di drenaggio.

b) Sito di drenaggio: Trabecolato/Schlemm

i Stent è un microdevice di recente produzione, di circa 1 mm di lunghezza per 0,3 di larghezza. La forma angolata permette un facile inserimento dalla camera anteriore, che viene raggiunta attraverso una microincisione in cornea chiara, al quadrante infero-nasale del Canale di Schlemm, bypassando il trabecolato.

La tecnica chirurgica è semplice, ma la necessità di osservare l'angolo attraverso la lente gonioscopica durante l'intervento, determina la necessità di un valido training.

Ripristina un fisiologico e continuo deflusso uveo-sclerale nelle 24 ore.

Trabectome è un dispositivo di elettrocauterizzazione utilizzato per rimuovere parte della rete trabecolare, esponendo i canali di deflusso dell'occhio che in questo modo potrebbero migliorare nettamente la loro capacità filtrante ed abbassare conseguentemente la pressione oculare. La procedura Trabectome è veloce e può essere combinata con la chirurgia della cataratta. Attraverso un ingresso in camera anteriore ottenuto grazie ad una piccola incisione in cornea chiara al limbus, lo strumento, che presenta in punta un microsistema a lame elettrocauterizzante, asporta la rete trabecolare, mettendo a nudo i canali di deflusso interni, compreso lo Schlemm. Si può definire questa tecnica una trabeculectomia ab interno. La tecnica presenta un buon profilo di sicurezza e l'unica non grave complicanza è rappresentata da microemorragie in camera anteriore.

L'efficacia terapeutica presenta una alta variabilità

c) Sito di drenaggio: spazio subcongiuntivale

XEN 45 è una nuovissima tecnica chirurgica realizzata attraverso l'inserimento dalla camera anteriore, di un tubicino di drenaggio morbido, gelatinoso, costituito da derivati del collagene, inserito nello spazio virtuale subcongiuntivale. Il device, grazie alla sua morbidezza e flessibilità si conforma perfettamente alle strutture oculari ed ai tessuti interni dell'occhio, riducendo fortemente la reazione infiammatoria dei tessuti stessi che si traduce in una riduzione evidente dei molti problemi riscontrati con materiali sintetici più "infiammanti" quali cicatrizzazione anomala, erosione corneale e danno endoteliale, migrazione di macrofagi.

Elettrostimolazione del muscolo ciliare

Quasi mentre andiamo in stampa una nuova sofisticata tecnica per incrementare il deflusso dell'umore acqueo sembra mostrare i primi risultati positivi; si tratta di una metodologia basata sulla elettrostimolazione, con corrente a bassa intensità, della fibra muscolare ciliare, con lo scopo di agevolare lo stiramento del trabecolato migliorando così il deflusso dell'umore acqueo. Il generatore di corrente, OCUFIT, garantisce la qualità dello stimolo elettrico e la prevedibilità dell'effetto terapeutico riducendo l'ipertono oculare.

2) Riduzione della produzione dell'umore acqueo

Questo settore della chirurgia del glaucoma ad angolo aperto solo negli ultimi tempi ha manifestato segni di autentico risveglio; i corpi ciliari, organismi intraoculari deputati alla produzione dell'umore acqueo sono stati spesso oggetto di trattamenti mirati a ridurre la capacità produttiva attraverso l'uso di laser, microonde, trattamenti crioterapici ed altro attraverso un meccanismo ciclodistruttivo con riduzione del volume e del numero di corpi ciliari. Tutti questi trattamenti si sono rivelati fortemente imprecisi nella previsione terapeutica e fortemente limitati da scarsa selettività di organo ed imprevedibilità dose/effetto sull'organo bersaglio. In altre parole le tecniche summenzionate non sono mai state in grado di esprimere

la certezza di “centrare” il bersaglio, cioè i corpi ciliari, in modo adeguato ed ottenere un risultato (la riduzione di produzione dell’umore acqueo) che non fosse gravato da inadeguatezza per difetto di efficacia terapeutica o, molto più pericolosamente, per eccesso di ciclodistruzione con ipotono irreversibile e grave danno all’integrità oculare.

UCP: Ultrasound Ciliary Plasty

Recentemente una nuova metodica chirurgica nata in Francia e diffusasi rapidamente in Europa, sembra aver recentemente sorpassato brillantemente la fase di sperimentazione clinica durata alcuni anni e svoltasi in centri accreditati in tutta Europa e, dopo alcune importanti variazioni alla metodica base, aver raggiunto un buon livello di prevedibilità terapeutica.

Si basa sull’uso di HIFU ossia ultrasuoni ad alta intensità applicati attraverso un Device appoggiato fermamente alla cornea. Il trattamento viene effettuato grazie alla presenza di ben sei piastre piezoelettriche che vengono utilizzate come trasduttori di ultrasuoni ad alta intensità fortemente focalizzati sui corpi ciliari a trecentosessanta gradi. La forte selettività d’organo, nei confronti dell’organo bersaglio è garantita dalla focalizzazione micrometrica del fascio di ultrasuoni sui corpi ciliari.

È facilmente comprensibile come alla base di un buon risultato ci sia una precisa valutazione anatomica preoperatoria volta ad identificare con precisione l’esatta collocazione dei corpi ciliari attraverso misurazione del bianco-bianco orizzontale e verticale (diametri oculari), sia manualmente sia attraverso tecnica IOL master.

La tecnica HIFU prevede un trattamento con tempi preordinati cadenzati su aree simmetriche di corpi ciliari, si effettua in sala operatoria ed abbisogna di una anestesia peribulbare o retroculare in quanto l’azione degli ultrasuoni sui corpi ciliari genera dolore.

Ho avuto il piacere di “saggiare” recentemente questa tecnica su un discreto numero di pazienti animato come sempre dal desiderio di provare strade nuove e nuovi percorsi terapeutici in grado di associare alla efficacia terapeutica un livello di sicurezza elevato, e ritengo che presenti buone potenzialità di sviluppo.

Negli ultimi 10 anni sono stati proposti interventi chirurgici antiglaucoma meno invasivi molto interessanti e promettenti, ma nel dare un giudizio complessivo bisogna essere a mio avviso molto prudenti; attualmente

non sono ancora disponibili per tutte queste tecnologie, dati esaurienti sulla loro efficacia e sicurezza a lungo termine. Resta il fatto che il progresso tecnologico è stato e rimarrà un fattore determinante per migliorare l'efficacia delle terapie, come del resto è evidente anche in altri campi della chirurgia oculare.

Bibliografia

- Systematic Review of Current Devices for 24-h Intraocular Pressure Monitoring. Ittoop SM, SoHoo JR, Seibold LK, Mansouri K, Kahook MY. *Adv Ther.* 2016 Oct; 33(10):1679-1690.
- Revision surgery in episcleral glaucoma drainage devices. Rosentreter A, Dietlein TS. *Ophthalmologie.* 2016 Jul 25.
- The New Era of Glaucoma Micro-stent Surgery. Manasses DT, Au L. *Ophthalmol Ther.* 2016 Jun 17.
- NEW SURGICAL APPROACH IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA: XEN GEL STENT A MINIMALLY INVASIVE TECHNIQUE]. Dupont G, Collignon N. *Rev Med Liege.* 2016 Feb; 71(2):90-3. French.
- Efficacy and Safety of Trabectome Surgery in Chinese Open-Angle Glaucoma. Lee JW, Yick DW, Tsang S, Yuen CY, Lai JS. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr; 95(15):e3212..
- EX-PRESS® Implant Position and Function: Comparative Evaluation with Ultrasound Biomicroscopy and Optical Coherence Tomography. Detorakis ET, Stojanovic N, Chalkia A, Pallikaris IG. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2016 Jan-Mar; 23(1):110-4.
- Micro-invasive glaucoma surgery. Achiron A, Sharif N, Achiron RN, Nisimov S, Burgansky-Eliash S. *Harefuah.* 2014 Oct; 153(10):581-5, 625. Review. Arabic.
- Gold Micro-Shunt Implants Versus Ahmed Glaucoma Valve: Long-term Outcomes of a Prospective Randomized Clinical Trial. Skaat A, Sagiv O, Kinori M, Ben Simon GJ, Goldenfeld M, Melamed S. *J Glaucoma.* 2016 Feb; 25(2):155-61.
- Update on Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) and New Implants. Brandão LM, Grieshaber MC. *J Ophthalmol.* 2013; 2013:705915. doi: 10.1155/2013/705915. Epub 2013 Nov 27.
- The New Era of Glaucoma Micro-stent Surgery. Manasses DT, Au L. *Ophthalmol Ther.* 2016 Jun 17.
- Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. Richter GM, Coleman AL. *Clin Ophthalmol.* 2016 Jan 28;10:189-206.
- Supraciliary Micro-stent Implantation for Open-Angle Glaucoma Failing Topical Therapy: 1-Year Results of a Multicenter Study. García-Feijoo J, Rau M, Grisanti S, Grisanti S, Höh H, Erb C, Guguchkova P, Ahmed I, Grabner G, Reitsamer H, Shaarawy T, Ianchulev T. *Am J Ophthalmol.* 2015 Jun; 159(6):1075-1081.
- Suprachoroidal devices in glaucoma surgery. Kammer JA, Mundy KM. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015 Jan-Mar; 22(1):45-52.
- Initial Clinical Experience With the CyPass Micro-Stent: Safety and Surgical Outcomes of a Novel Supraciliary Microstent. Hoeh H, Vold SD, Ahmed IK, Anton A, Rau M, Singh K, Chang DF, Shingleton BJ, Ianchulev T. *J Glaucoma.* 2016 Jan; 25(1):106-12.
- Two-year clinical experience with the CyPass micro-stent: safety and surgical outcomes of a novel supraciliary micro-stent. Höh H, Grisanti S, Grisanti S, Rau M, Ianchulev S. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014 Apr; 231(4):377-81.
- Prospective Randomized Study Comparing Combined Phaco-ExPress and Phacotrabeculectomy in Open Angle Glaucoma Treatment: 12-Month Follow-Up. Konopińska J, Deniziak M, Saeed E, Barczak A, Zalewska R, Mariak Z, Rękas M. *J Ophthalmol.* 2015; 2015:720109.

Il glaucoma nei paesi in via di sviluppo

Paolo Lepre

U.F. di Oftalmologia, Casa di Cura Villa dei Fiori, Mugnano - Napoli

Ho voluto scrivere e inserire nel libro “Il ladro silenzioso della vista” questo piccolo paragrafo sul glaucoma nei paesi in via di sviluppo per condividere con il lettore il senso di una mia importante e intensa esperienza che porto avanti da alcuni anni: le missioni in Africa. Sfidando difficoltà organizzative e strutturali sono riuscito a fondare, con la Onlus a cui appartengo, due reparti oculistici completi, in cui oggi è possibile effettuare attività di visita e diagnosi oculare ed interventi chirurgici oculari di concezione moderna.

Questa iniziativa mi ha “aperto gli occhi” su una realtà medica e sociale, quella africana, che, lontano dai bagliori abbacinanti della modernità tecnologica medica, costringe perentoriamente a rivedere con altro spirito critico le proprie certezze e aspettative in questo campo.

Alla luce dei dati personali acquisiti sul campo e di quelli della non abbondante letteratura sull’argomento, posso affermare che il glaucoma, in queste terre è un problema sociale e che la cecità o l’ipovisione ne rappresenta l’aspetto terminale più frequente.

L’impatto di un oculista occidentale con la cecità in Africa è devastante; il senso di inadeguatezza e lo sconforto di fronte alla massa di popolazione

sofferente ipovedente o nonvedente, si somma al riscontro di una età media affetta, inesorabilmente più bassa di quella con cui il medico oculista è abituato a confrontarsi nella propria pratica quotidiana. Ciò appesantisce l'attività stessa di un ulteriore elemento di disagio.

Il problema della cecità in Africa è divenuto oggetto di indagini epidemiologiche e di programmazione terapeutica, in modo organico soltanto da alcuni anni. Recenti studi epidemiologici interni alla comunità medica africana mostrano che il glaucoma è la seconda causa di cecità acquisita e rappresenta il 15% di tutte le cause di cecità del continente.

Vari studi clinici ed epidemiologici mostrano che la prevalenza e la gravità del glaucoma in Africa è fortemente superiore ad altre aree del mondo. Proprio in Africa quindi, dove si riscontra la più alta incidenza della malattia ad angolo aperto rispetto al resto del mondo, purtroppo la popolazione affetta è mediamente molto più giovane.

Inoltre, considerando che molte valutazioni statistiche sulla malattia si basano su indagini indirette sulla cecità globale della popolazione legata alle malattie oculari, è presumibile che, tra le pieghe degli studi epidemiologici, si nasconda una forte sottovalutazione della presenza di glaucoma visto che la malattia è asintomatica per lungo tempo e l'acuità visiva e le alterazioni del Campo Visivo sono interessati tardivamente. Questo fa sì che spesso si parli di patologia glaucomatosa solo nelle fasi terminali della malattia.

La mia personale "sensazione", a contatto con pazienti oculari di tutte le età in quel continente è che il problema glaucoma sia di dimensioni molto più grandi di quanto la letteratura e le stesse confuse istituzioni non dicano.

La malattia glaucoma, fortemente temuta in queste zone in quanto portatrice della "perdita della vista" si accompagna, purtroppo, ad un forte atteggiamento rinunciatario, se non rassegnato, da parte della popolazione affetta; un atteggiamento, che in qualsiasi parte del mondo, risulterebbe molto pericoloso per la propria salute oculare ma che, nei paesi in via di sviluppo come il continente africano è spesso causa di situazioni di cecità molto precoce in soggetti in età produttiva.

Questi soggetti, isolati dalla società civile a causa del grave handicap visivo, si ritrovano inesorabilmente fuori da qualsiasi circuito di auto mantenimento lavorativo e finiscono per gravare ulteriormente sulle condizioni di precarietà economica familiare.

Questo atteggiamento purtroppo fonda su basi fortemente concrete. Nu-

merosi studi medici specialistici ed epidemiologici mostrano senza alcun dubbio che la malattia qui ha un comportamento mediamente più aggressivo che in altre parti del mondo. Le ragioni di questa peculiarità negativa sono da riscontrarsi fundamentalmente in motivazioni di carattere genetico ma anche e specialmente nelle carenti condizioni socioeconomiche.

Da un punto di vista patogenetico, pare che la iperpigmentazione dei sistemi di drenaggio oculare e quindi la loro ipofunzionalità sia alla base della elevata predisposizione alla patologia glaucomatosa che si osserva nelle popolazioni di pelle nera.

Per quanto riguarda le carenti condizioni socioeconomiche il discorso è più complesso. La rete ospedaliera e ambulatoriale è fortemente carente per distribuzione territoriale, attrezzature, possibilità di accesso (la mobilità dai villaggi si effettua molto spesso a piedi!)

A completare un quadro già fortemente appesantito da quanto detto, non esiste gratuità della cura in quanto non vi è nessuna partecipazione alla spesa sanitaria da parte del sistema sanitario nazionale.

Le insormontabili difficoltà, di carattere economico ma anche strutturali e di accesso alle strutture mediche specialistiche fanno sì che il primo contatto con l'oculista ed il suo intervento, quando accade, avvenga in fortissimo ritardo rispetto allo stato della malattia ed al suo progredire, spesso vanificando completamente, "de facto", l'intervento stesso.

Purtroppo anche quando una diagnosi di glaucoma, viene effettuata precocemente, la possibilità dei trattamenti resta spesso una pura utopia; i farmaci antiglaucoma più diffusi e brandizzati, se situati al di fuori di qualsiasi circuito distributivo caritatevole (in genere gestito dagli ospedali religiosi) risultano enormemente costosi e quindi "inaccessibili" alla stragrande maggioranza della popolazione africana.

Nei paesi africani o almeno, nella maggior parte di essi, il glaucoma, come ancor più la cataratta, è quindi un problema di salute pubblica immenso: purtroppo la fortissima carenza di semplici tecniche diagnostiche e la difficoltà a realizzare interventi terapeutici, rappresentano un grave ostacolo a qualsiasi piano di programmazione sanitaria di massa: la stragrande maggioranza degli ambulatori polispecialistici, concentrati nelle città o nei dintorni di queste, non hanno il tonometro. La perimetria computerizzata è una tecnica diagnostica riservata ai benestanti!

Da quanto detto il problema Glaucoma, nei paesi in via di sviluppo non può essere gestito al di fuori di strategie che prevedano una gestione più ampia possibile di controllo della cecità primitiva e secondaria. La pre-

venzione della cecità da glaucoma dovrebbe essere inserita in un programma di prevenzione sociale della cecità sociale.

I progetti di rilevamento del glaucoma devono essere attuati in strutture adeguate per la diagnosi e l'intervento chirurgico e non al di fuori di queste strutture specialistiche, dove è più facile che il controllo sia parziale o comunque insufficiente a diagnosticare la malattia.

Per riuscire ad avere un quadro almeno parzialmente corrispondente alla realtà sanitaria, è indispensabile il passaggio della segnalazione dei risultati funzionali, tra varie strutture, mediato attraverso organi governativi ed istituzionali.

Nell'esame della vista e degli occhi, dovrebbe esser compreso di routine il rilievo tonometrico e la valutazione del disco ottico: l'esame completo degli occhi in ogni clinica e il suo insegnamento (e uso) dovrebbe essere obbligatorio nei programmi residenziali per la rilevazione e la gestione delle patologia potenzialmente accecanti prevedibili, da qualsiasi causa, tra cui il glaucoma.

In altre parole, sembra che la popolazione sia abbastanza attenta alle proprie problematiche visive, includendo in queste la malattia glaucomatosa, ma le difficoltà di approccio alla diagnosi ed alla cura vanificano spesso questa iniziale attenzione esitando in una cupa rassegnazione.

Viceversa le strutture sanitarie anche specialistiche e gli addetti ai lavori sono spesso impreparati alla diagnostica glaucomatosa precoce non possedendo ne' i mezzi tecnici più basilari ne' la necessaria impostazione "culturale" medica necessaria ed indispensabile ad un corretto inquadramento diagnostico.

Quali i rimedi a questo stato di cose. A mio parere qualsiasi programma di sanità pubblica in questo campo non può prescindere dalla necessità di un inserimento in percorsi di cooperazione internazionale: molte delle criticità che abbiamo sin qui descritto difficilmente potranno trovare soluzione autonomamente.

Dalla organizzazione dei percorsi di screening nei villaggi più interni, all'accesso ad una rudimentale diagnosi strumentale, sino al trattamento terapeutico medico o chirurgico del glaucoma, ogni passo di questo itinerario abbisogna del supporto della cooperazione internazionale.

Penso all'organizzazione di gruppi di lavoro collegati ai dispensari nelle aree più depresse del paese; come alla costruzione di ambulatori specialistici il cui personale venga formato e istruito alla diagnosi glaucomatosa di base; penso ad accordi internazionali tra aziende produttrici ed istitu-

zioni sanitarie e governative per la cessione e la distribuzione gratuita (o semigratuita!) di farmaci in modo capillare tra la popolazione affetta.

Attualmente la stragrande maggioranza delle iniziative sanitarie per le popolazioni sono affidate agli ospedali della carità legati agli ordini religiosi. In tutto il continente queste strutture sono numerosissime ed attrezzate in modo vario e discontinuo. Accanto a queste “postazioni” ufficiali una miriade di piccoli o piccolissimi gruppi medici specialistici di estrazione mista girano per i paesi ed i villaggi, spesso in grossi furgoni attrezzati per la chirurgia e la diagnostica oculare. Personalmente ho avuto modo di contarne almeno una decina nella Repubblica del Benin.

Una goccia nel mare. Lavorare periodicamente in Africa o in altri paesi in via di sviluppo ti offre la possibilità di un osservatorio privilegiato sulle immense disuguaglianze che al giorno d’oggi affliggono intere popolazioni di aree depresse del mondo. Aree che in un recente passato sono state fatte oggetto di una sistematica spoliazione delle risorse.

Il nostro ricco occidente ha sviluppato un debito profondo con queste popolazioni. Cerchiamo di saldarlo almeno in parte.

Bibliografia

- Challenges in the management of glaucoma in a developing country: a quantitative study of providers' perspectives. Adekoya BJ, Adepoju FG, Moshood KF, Balarabe AH. *Niger J Med.* 2015 Oct-Dec; 24(4):315-
- Glaucoma, "the silent thief of sight": patients' perspectives and health seeking behaviour in Bauchi, northern Nigeria. Abdull MM, Chandler C, Gilbert C. *BMC Ophthalmol.* 2016 Apr 21; 16:44.
- Associations with intraocular pressure across Europe: The European Eye Epidemiology (E3) Consortium. Khawaja AP, Springelkamp H, Creuzot-Garcher C, Delcourt C, Hofman A, Höhn R, Iglesias AI, Wolfs RC, Korobelnik JF, Silva R, Topouzis F, Williams KM, Bron AM, Buitendijk GH, Cachulo MD, Cougnard-Grégoire A, Dartigues JF, Hammond CJ, Pfeiffer N, Salonikiou A, van Duijn CM, Vingerling JR, Luben RN, Mirshahi A, Lamparter J, Klaver CC, Jansoni NM, Foster PJ; European Eye Epidemiology (E³) Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2016 Sep 9.
- Addressing Glaucoma in the Developing Countries of the Asia Pacific Region: An Opportunity to Transition From Disease-Specific Responses to Integration of Eye Care. Lawlor M, Thomas R. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2014 Jan-Feb; 3(1):4-8
- Ophthalmic support in developing countries. Thomas R, Lawlor M. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014 May-Jun; 42(4):397-8. doi: 10.1111/ceo.12187. Epub 2013 Nov 11
- LV Prasad Eye Institute Glaucoma Epidemiology and Molecular Genetic Study (LVPEI- GLEAMS). Report 1: study design and research methodology. Addepalli UK, Jonnadula GB, Garudadri CS, Rao HL, Rani PK, Chakrabarti S, Papas EB, Sankaridurg P, Khanna RC. *Ophthalmic Epidemiol.* 2013 Jun; 20(3):188-95

