



Progressione del danno perimetrico in donna in buon compenso tonometrico: caso clinico

Marta Raimondi, Sara Lombardo, Marco Bordin, Sara Lanteri,
Laura Bossolesi, Giovanni Milano

Clinica Oculistica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Progressione del danno perimetrico in buon compenso tonometrico: caso clinico

Glaucoma a bassa pressione o a pressione normale (LPG) è una forma di glaucoma primario ad angolo aperto nel quale la pressione intraoculare (PIO) permane nel *range* statisticamente di norma. Studi di popolazione dimostrano che il glaucoma a bassa pressione rappresenta dal 20% al 39% dei pazienti con glaucoma ad angolo aperto negli Stati Uniti ed in Europa. Evidenze cliniche suggeriscono un ruolo della PIO come fattore di rischio del danno glaucomatoso anche in LPG; tuttavia la riduzione iatrogena della PIO non sempre previene la progressione della neurodegenerazione. La neuropatia ottica in LPG è legata presumibilmente a fattori di rischio diversi dalla PIO, i quali rivestono un ruolo importante nella patogenesi di questa malattia in maniera indipendente dalla PIO.

I possibili meccanismi patogenetici PIO-indipendenti includono fattori genetici, vascolari, strutturali, metabolici o autoimmuni ed alterazioni nei *pathways* di sopravvivenza delle cellule ganglionari, compresi i meccanismi molecolari intrinseci o il trasporto assonale retrogrado dal corpo genicolato laterale. Recenti studi hanno dimostrato che soprattutto i fattori vascolari, sia sistemici che locali, giocano un importante ruolo nella patogenesi di LPG: l'ipotensione posturale, l'ipotensione notturna, l'emicrania e l'emorragia del disco ottico hanno una maggiore prevalenza nei paziente con LPG rispetto a paziente con glaucoma ad alta pressione. Questi meccanismi PIO-indipendenti spiegano il motivo per il quale alcuni pazienti con LPG, pur in assenza di terapia ipotonizzante, non mostrano progressione mentre altri peggiorano nonostante la riduzione del 30% della PIO, come nel caso clinico illustrato.

I pazienti con glaucoma a bassa pressione presentano problemi di gestione della malattia sia di ordine concettuale che pratico. La patogenesi della malattia rimane tuttora in gran parte oscura; studi futuri sulla varietà dei fattori patogenetici implicati nei meccanismi di malattia in ciascun individuo ci daranno una maggiore conoscenza di LPG e probabilmente ci forniranno le basi per lo sviluppo di nuove terapie mirate alla correzione del danno prodotto da specifici fattori diversi da PIO (farmaci che migliorano la circolazione sanguigna e la sua regolazione, farmaci che promuovono la neuroprotezione).

Progression of the perimetric defect in a woman in good tonometric control: case report

Low-pressure or normal-tension glaucoma is a form of open-angle glaucoma in which the intraocular pressure (IOP) is within the statistically normal range. Population-based studies demonstrate that the low pressure glaucoma represents 20% to 39% of patients with open-angle glaucoma in the United States and Europe.

Clinical evidence suggests a role of IOP as a risk factor for glaucomatous damage also in LPG; however IOP reduction does not always prevent progression of glaucomatous neurodegeneration. Optic neuropathy in LPG presumably is related to risk factors other than just IOP, which damage the optic nerve quite independently of the level of PIO. Possible IOP-independent mechanisms include genetic, vascular, structural, metabolic or autoimmune defects and alterations in retinal ganglion cell survival pathways, including intrinsic molecular pathways or retrograde neurotrophin transport from the lateral geniculate nucleus. Recent studies have shown that especially both systemic and local vascular factors play an important role in the pathogenesis of LPG: postural hypotension, nocturnal hypotension, migraine, optic disc hemorrhages are reported more frequently in LPG patients than in high-pressure open-angle glaucoma (AOG) patients. These IOP-independent mechanisms explain why some untreated LPG patients did not show progression while in others the lowering of IOP by at least 30% did not halt the disease process, as reported in the case report.

LPG patients present both conceptual and practical problems of management. The disease pathogenesis remains largely obscure; future studies on the variety of pathogenic contributors in each individual will increase our understanding of LPG and probably will provide a basis for developing new treatments aimed at correcting the harm produced by specific contributing factors other than IOP (such as drugs that improve blood circulation and its regulation or that promote neuroprotection).

Introduzione

Con glaucoma si intende un ampio spettro di malattie oculari che hanno in comune una neuropatia ottica cronica caratterizzata da una perdita progressiva e irreversibile di cellule ganglionari e di fibre ottiche che si evidenzia con tipiche alterazioni della morfologia della papilla ottica e della funzione del nervo ottico rilevabile con l'esame del campo visivo (CV) [1].

Glaucoma a bassa pressione o a pressione normale (LPG) è una forma di glaucoma primario ad angolo aperto nel quale la pressione oculare permane nel *range* statisticamente di norma [2]. Studi di popolazione dimostrano che il glaucoma a bassa pressione rappresenta dal 20% al 39% dei pazienti con glaucoma ad angolo aperto negli Stati Uniti ed in Europa [3-5].

Il meccanismo fisiopatogenetico della degenerazione glaucomatosa non è ancora completamente conosciuto; la pressione intraoculare elevata è il più importante fattore di rischio sia per la conversione in malattia sia per la progressione, nonché il più importante su cui si possa agire farmacologicamente. Evidenze cliniche suggeriscono un ruolo della pressione intraoculare (PIO) come fattore di rischio del danno glaucomatoso anche in LPG. Studi retrospettivi in pazienti con LPG e asimmetria di PIO riportano la tendenza ad avere asimmetria del campo visivo, con un più grave difetto perimetrico nell'occhio con PIO maggiore [6-8]. Studi sulla morfologia del nervo ottico mostrano una riduzione dell'area della rima neuroretinica all'aumentare della PIO nei pazienti con LPG [9-10]. I risultati di uno studio prospettivo, randomizzato, multicentrico dimostrano che la riduzione terapeutica del 30% della PIO, ottenuta con farmaci topici o laser trabeculoplastica o entrambi, rallenta il grado di progressione di malattia [11-12].

Tuttavia in molti pazienti la riduzione iatrogena della PIO non sempre previene la progressione della neurodegenerazione [5, 12-14]. Studi più recenti evidenziano come il decorso della malattia in assenza di terapia ipotonizzante sia variabile: circa la metà dei pazienti mostra un peggioramento del difetto perimetrico dal quinto al settimo anno di un attento follow-up e solo in alcuni la progressione si manifesta rapidamente [15].

Questi ultimi dati suggeriscono che il ruolo della PIO nella patogenesi di LPG rimane tuttora in parte oscuro e che nella patogenesi della malattia giocano un ruolo importante anche altri fattori di rischio (genetici, vascolari locali e sistemici, strutturali, metabolici, autoimmuni).

Caso clinico

Riportiamo il caso clinico di una paziente di 55 anni giunta all'osservazione dell'Ambulatorio Glaucoma della Clinica Oculistica dell'Università di Pavia, Fondazione Policlinico IRCCS San Matteo nel marzo del 2009 con una diagnosi di glaucoma risalente al 2006 e da allora in terapia ipotonizzante con Timololo 0.5% gel, da instillare in entrambi gli occhi una volta al giorno.

Dall'anamnesi è emersa familiarità positiva per glaucoma (mamma, nonna materna, zia materna, zio materno) e negativa per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari.

La paziente è stata quindi sottoposta a visita oculistica completa, dalla quale si è evidenziato dall'esame del segmento posteriore con lampada a fessura e lente +90D un'alterazione morfologica della papilla del nervo ottico con la tipica escavazione glaucomatosa, dalla tonometria ad applanazione eseguita alle ore 9 una PIO nei limiti di norma (PIO=12 mmHg in OD, PIO=14 mmHg in OS), dalla pachimetria ad ultrasuoni un ridotto spessore centro-corneale (CCT=498±1 µm in OD, CCT=512±4 µm in OS). Un ridotto CCT è considerato un fattore di rischio per la conversione in glaucoma ma è anche un importante valore di correzione dei valori tonometrici [16]; un ridotto CCT può portare ad una sottostima del reale valore della PIO.

La paziente è stata successivamente sottoposta a indagini strumentali, allo scopo di valutare la morfometria della testa del nervo ottico tramite tomografo a scansione laser confocale HRT-III (*Heidelberg Retina Tomograph*) e dello spessore dello strato delle fibre nervose (RNFL) tramite polarimetro a scansione laser confocale GDx (*Glaucoma Diagnosis*). La funzione del nervo ottico è stata studiata tramite SAP (Perimetria Standard Automatizzata).

HRT (Figura 1) ha confermato un aumento dell'escavazione della papilla del nervo ottico, più accentuata nell'occhio destro, mentre GDx (Figura 2) ha segnalato una riduzione di spessore di RNFL. Al campo visivo (Figure 3-4) si sono evidenziati difetti localizzati di tipo glaucomatoso, più marcati nell'occhio sinistro.

Il confronto con gli esami strumentali eseguiti dalla paziente nel 2006, al momento della diagnosi di malattia, ha inoltre testimoniato la progressione della neuropatia: il GDx ha segnalato la riduzione progressiva dello spessore di RNFL mentre il campo visivo ha evidenziato un peggioramento del difetto, più accentuato nell'occhio sinistro, tramite l'aumento del numero di scotomi e l'approfondimento di quelli già presenti.

Allo scopo di valutare le fisiologiche fluttuazioni della PIO nell'arco della giornata e di escludere eventuali puntate ipertensive >21 mmHg, è stata programmata una curva tonometrica diurna della PIO, dalla quale sono emersi valori tonometrici nei limiti di norma. Si trattava oltretutto di valori sovrapponibili a quelli riscontrati nel 2006 in assenza di terapia ipotonizzante. Tale reperto è stato considerato testimone dell'inefficacia della terapia ipotonizzante. È noto che i β-bloccanti topici possono andare incontro ad una riduzione nel tempo della loro efficacia ipotonizzante [17].

È stato inoltre prescritto il controllo della pressione arteriosa durante le 24 ore secondo Holter, allo scopo di escludere un'eventuale ipotensione notturna. In assenza di valori elevati di PIO, si ritiene che il glaucoma riconosca spesso una patogenesi vascolare dovuta ad una ridotta perfusione della testa del nervo ottico. Tale condizione si realizzerebbe in caso di ridotti valori di pressione arteriosa (soprattutto soggetti ipertesi in trattamento) ed in particolare della pressione diastolica nelle ore notturne. Il monitoraggio della pressione arteriosa ha fornito valori nei limiti di norma.

Alla luce del quadro clinico emerso (danno morfologico e funzionale del nervo ottico in presenza di valori tonometrici nella norma) si faceva diagnosi di glaucoma a bassa pressione.

In considerazione della situazione clinica della paziente (giovane età, lunga aspettativa di vita, famiglia longeva, compresenza di 2 fattori di rischio quali familiarità positiva e CTT sottile) e della documentata progressione, si è deciso di ridurre la PIO sostituendo l'inefficace Timololo 0.5% gel con Latanoprost collirio, un analogo delle prostaglandine, da instillare in entrambi gli occhi una volta al giorno.

Per avere un buon controllo della malattia glaucomatosa gli obiettivi terapeutici devono essere quelli di mantenere la PIO a livelli pari o al di sotto del target pressorio, ossia il livello di PIO, variabile da caso a caso, al di sotto del quale il danno del nervo ottico è improbabile, e di monitorare la morfologia e funzione del nervo ottico tramite gli opportuni esami strumentali allo scopo di valutare eventuale progressione del difetto.

La paziente è stata quindi sottoposta a periodici controlli per uno stretto *follow-up* clinico-strumentale. Nel novembre 2009 il campo visivo ha evidenziato un ulteriore peggioramento del difetto nonostante il buon controllo pressorio; la terapia ipotonizzante è stata ulteriormente potenziata tramite l'aggiunta di Brinzolamide collirio, un inibitore dell'anidasi carbonica, da instillare in entrambi gli occhi due volte al giorno.

Il quadro clinico-strumentale è rimasto stabile o addirittura ha mostrato un lieve miglioramento nei mesi successivi; nel settembre 2010 viene nuovamente riscontrato un peggioramento del campo visivo, soprattutto nell'occhio destro. La paziente è stata quindi sottoposta ad argon laser trabeculoplastica (ALTP), intervento con il quale tramite l'utilizzo di argon-laser si procurano piccole bruciature a livello del trabecolato allo scopo di favorire il deflusso di umor acqueo e diminuire ulteriormente la PIO.

È stata quindi riconfermata la terapia ipotonizzante di associazione (analogo delle prostaglandine e inibitore dell'anidasi carbonica) fino all'ultimo controllo, risalente a marzo 2011, quando si è evidenziato un netto peggioramento del campo visivo nell'occhio destro (Figure 5-6) dinanzi a bassi valori di PIO (10-11 mmHg). È stato aggiunto alla terapia topica un complemento alimentare a base di Forskolin, Rutina, vitamina B1 e B2, in grado di promuovere il tropismo delle fibre nervose retiniche.

La paziente è attualmente in stretto *follow-up* clinico-strumentale.

Discussione

I pazienti con glaucoma a bassa pressione presentano problemi di gestione della malattia sia di ordine concettuale che pratico. È relativamente semplice ridurre una PIO elevata mentre risulta molto più difficile ottenere una riduzione sostanziale della PIO che si trova già nel *range* di normalità. È inoltre evidente che la neuropatia ottica in LPG è legata anche a fattori di rischio diversi dalla PIO, i quali rivestono un ruolo importante nella patogenesi di questa malattia in maniera indipendente dalla PIO.

I possibili meccanismi patogenetici PIO-indipendenti includono fattori genetici, vascolari, strutturali, metabolici o autoimmuni ed alterazioni nei *pathways* di sopravvivenza delle cellule ganglionari, compresi i meccanismi molecolari intrinseci o il trasporto assonale retrogrado dal corpo genicolato laterale. Recenti studi hanno dimostrato che soprattutto i fattori vascolari, sia sistemici che locali, giocano un importante ruolo nella patogenesi di LPG: l'ipotensione posturale [18], l'ipotensione notturna [19,20], l'emicrania (legata a fenomeni vasospastici) [21] e l'emorragia del disco ottico [22] hanno una maggiore prevalenza nei paziente con LPG rispetto a paziente con glaucoma ad alta pressione.

Questi meccanismi PIO-indipendenti spiegano il motivo per il quale alcuni pazienti con LPG, pur in assenza di terapia ipotonizzante, non mostrano progressione mentre altri peggiorano nonostante la riduzione del 30% della PIO, come nel caso clinico illustrato.

Nei pazienti non trattati sono stati riscontrate alcuni fattori differenti dalla PIO, che potrebbero determinare il comportamento estremamente variabile della malattia [23]: si è evidenziato un decorso di malattia più severo nei soggetti di sesso femminile, di razza caucasica e afro-caraibica, con storia personale di emicrania e riscontro di emorragia del disco ottico alla prima visita.

È stato inoltre notato che se l'incidenza di progressione del danno perimetrico nei pazienti trattati con LPG è ridotta, vi sono tuttavia dei fattori che influenzano il grado di successo della terapia ipotonizzante [24]. I benefici della riduzione della PIO sono più evidenti nei pazienti di sesso femminile, con minore escavazione papillare, con assenza di emorragia del disco ottico e di storia personale di malattia cardiovascolare, con familiarità positiva per glaucoma, con familiarità negativa per *stroke*. La patogenesi della malattia rimane tuttora in gran parte oscura; studi futuri sulla varietà dei fattori patogenetici implicati nei meccanismi di malattia in ciascun individuo ci daranno una maggiore conoscenza di LPG e probabilmente ci forniranno le basi per lo sviluppo di nuove terapie mirate alla correzione del danno prodotto da specifici fattori diversi da PIO (farmaci che migliorano la circolazione sanguigna e la sua regolazione, farmaci che promuovono la neuroprotezione).

Tabelle e figure

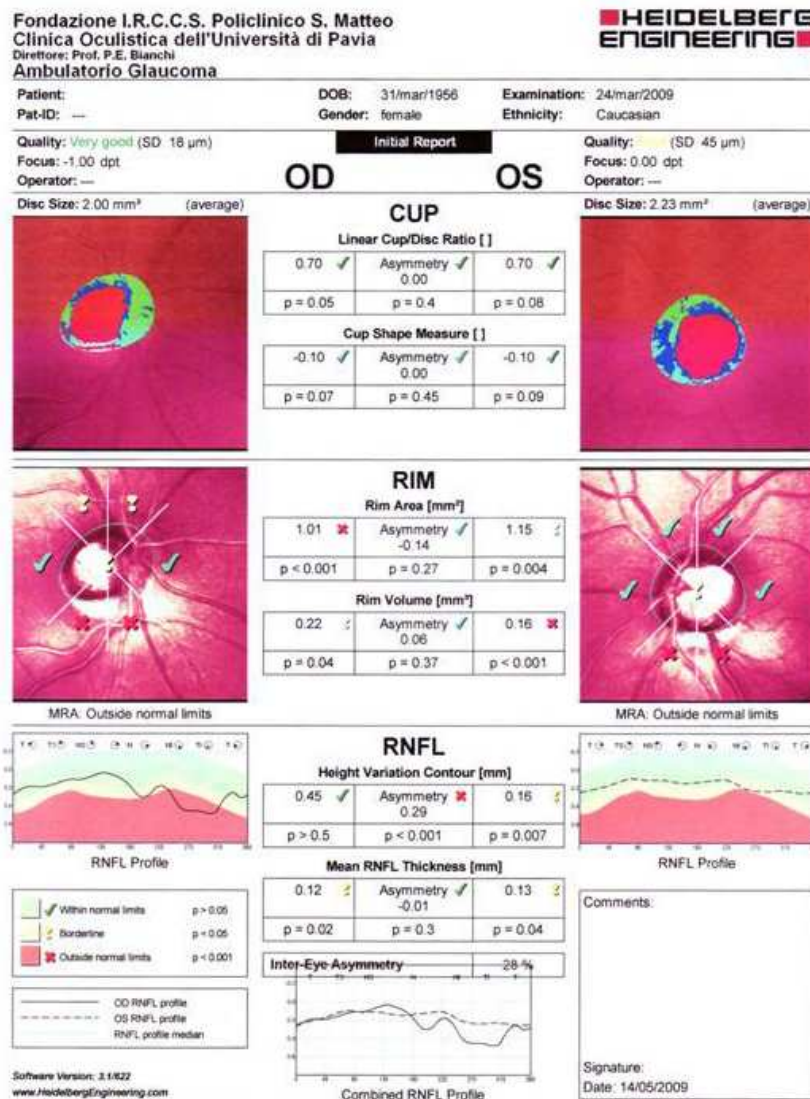


Figura 1. HRT (marzo 2009).

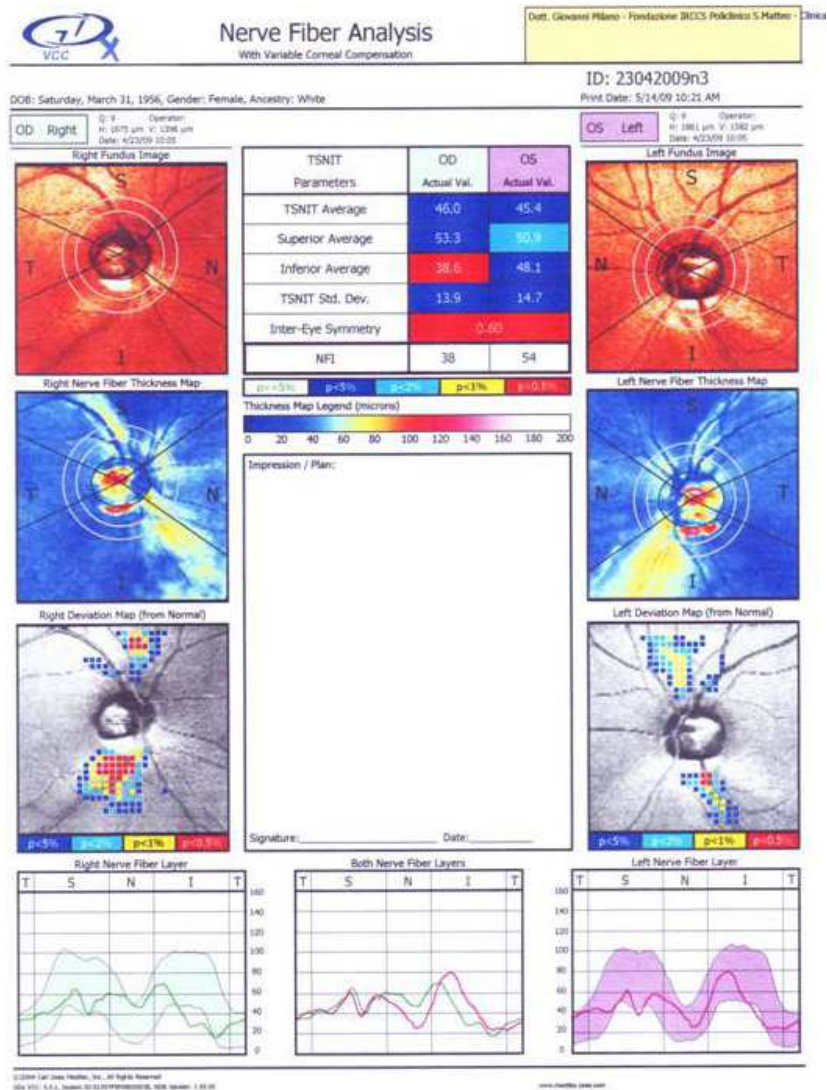


Figura 2. GDx (marzo 2009).

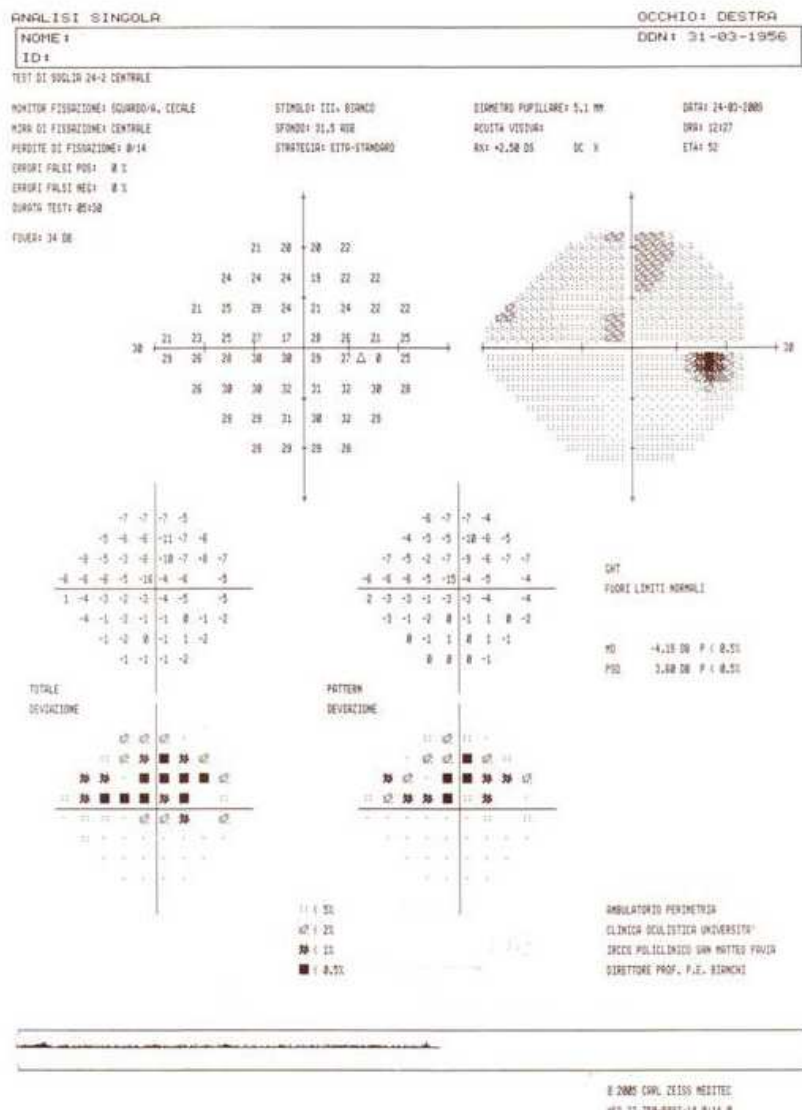


Figura 3. CV occhio destro (marzo 2009).

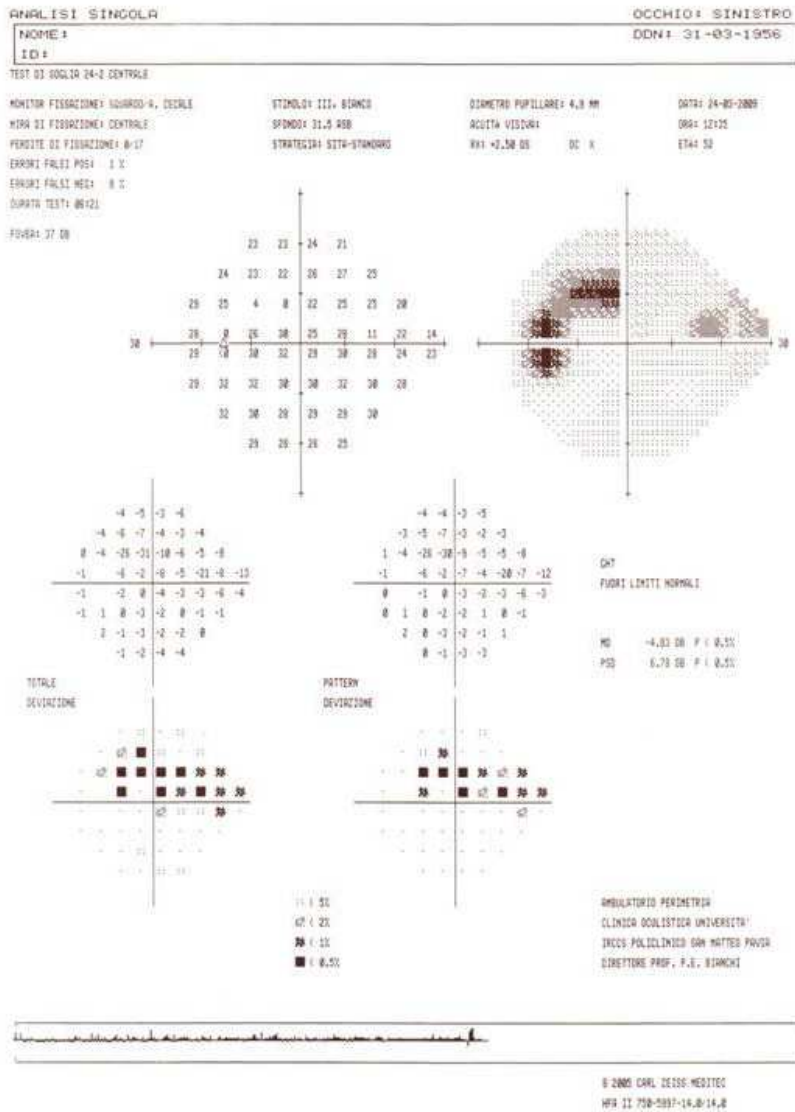


Figura 4. CV occhio sinistro (marzo 2009).

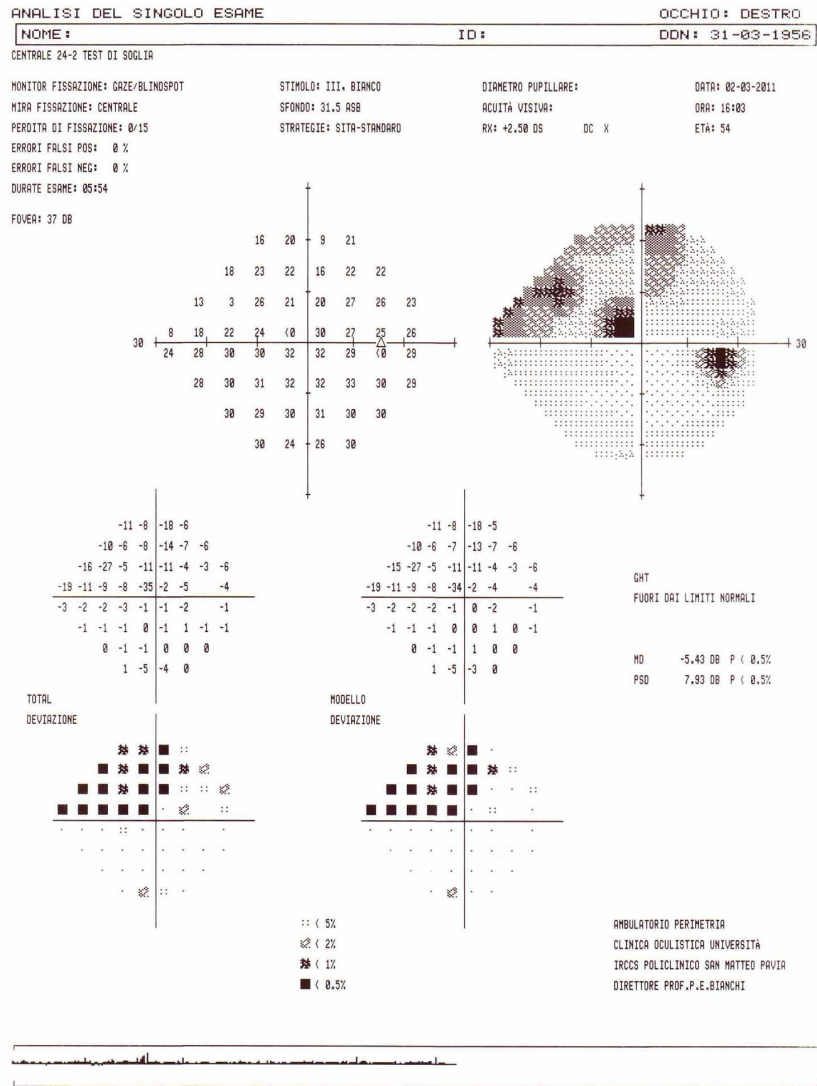


Figura 5. CV occhio destro (marzo 2011).

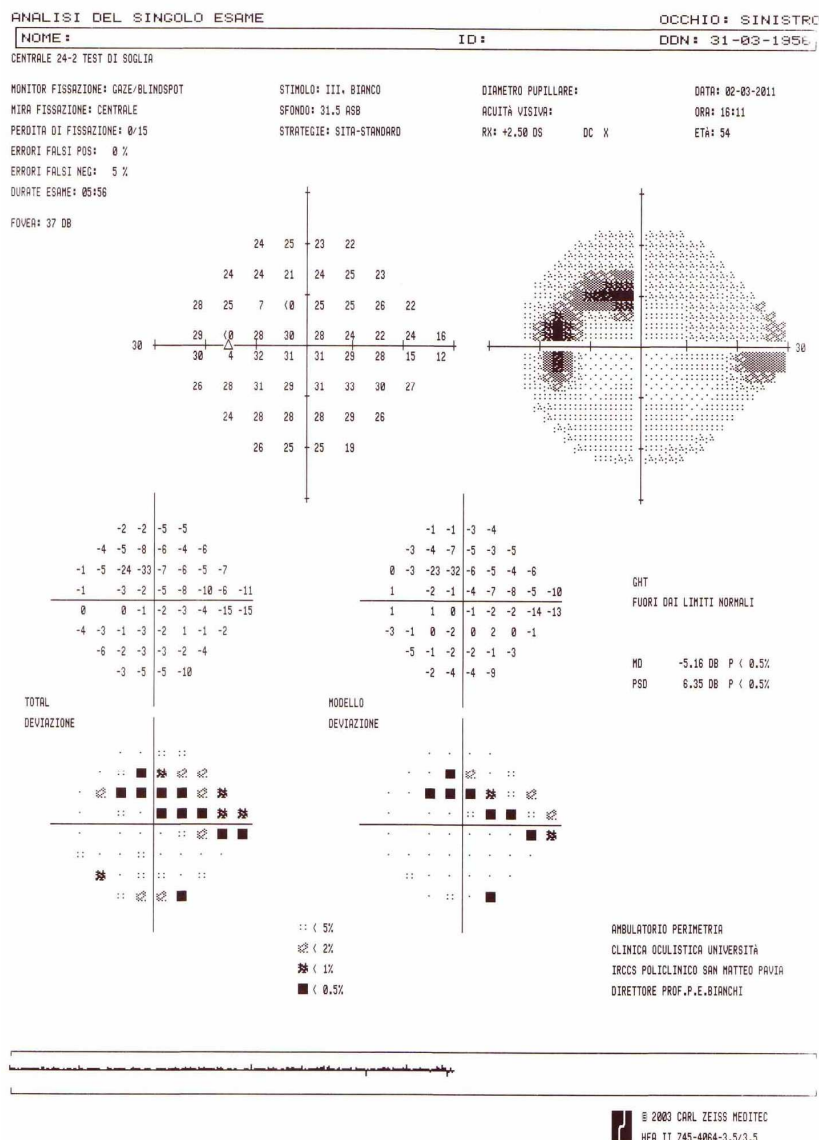


Figura 6. CV occhio sinistro (marzo 2011).

Bibliografia

1. Kwon YH, Caprioli J. Primary Open-angle Glaucoma. In: Clinical Ophthalmology. Editrice Lippincott, Hagerstown 2001.
2. Werner EB. Normal-tension glaucoma. In: The Glaucomas. Mosby-Year Book, St. Louis 1996.
3. Sommer A, Tielsch JM, Katz J et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109(8):1090-1095.
4. Klein BE, Klein R, Sponsel WE et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(10):1499-1504.
5. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1268-1279.
6. Cartwright MJ, Anderson DR. Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma (low-tension glaucoma). *Arch Ophthalmol* 1988;106:898-900.
7. Crichton A, Drance SM, Douglas GR et al. Unequal intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1989;96:1312-1314.

8. Haefliger IO, Hitchings RA. Relationship between asymmetry of visual field defects and intraocular pressure difference in an untreated normal (low) tension glaucoma population. *Acta Ophthalmol* 1990;68:564-567.
9. Varma R, Hilton SC, Tielsch JM et al. Neural rim area declines with increased intraocular pressure in urban Americans. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1001-1005.
10. Jonas JB, Grundler AE, Gonzales-Cortés J. Pressure-dependent neuroretinal rim loss in normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;125:137-144.
11. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-497.
12. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;126:498-505.
13. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-440.
14. Tezel G, Siegmund KD, Trinkaus K et al. Clinical factors associated with progression of glaucomatous optic disc damage in treated patients. *Arch Ophthalmol* 2001;119:813-818.
15. Collaborative NTG Study Group. Natural history of normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:247-253.
16. European Glaucoma Society. Terminologia e Linee-guida per il Glaucoma. II edizione. *Editrice Dogma*, Savona 2003.
17. Boger W, Pufialito C, Steinert R et al. Long-term experience with timolol ophthalmic solution in patients with open angle glaucoma. *Trans Am Ophth Soc* 1978;85:259.
18. Demailly P, Cambien F, Plouin PF et al. Do patients with low tension glaucoma have particular cardiovascular characteristics? *Ophthalmologica* 1984;188:65-75.
19. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P et al. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischaemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994;117:603-624.
20. Meyer HJ, Brandi-Dohrn J, Funk J. Twenty four hour blood pressure monitoring in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1996;80:864-867.
21. Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low-tension glaucoma. A case control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1105-1108.
22. Healey PR, Mitchell P, Smith W et al. Optic disc hemorrhages in a population with and without signs of glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:216-223.
23. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131:699-708.
24. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *J Ophthalmol* 2003;136:820-829.