

GLAUCOMA: I FATTORI DI RISCHIO

Luciano QUARANTA, Andrea RUSSO, Ivano RIVA

USVD Centro per lo studio del Glaucoma, Ospedali Civili di Brescia
Università degli studi di Brescia

Relazione presentata al “2nd Siena Glaucoma Summer School”

11

Nella genesi del glaucoma primario ad angolo aperto si distinguono fattori di rischio e fattori predittivi. Indichiamo i primi come gli elementi statisticamente associati alla malattia, anche se in realtà non sappiamo se insorgano prima o dopo la malattia stessa, mentre i secondi sono invece quelli che entrano in gioco soprattutto e specialmente durante la progressione della malattia. Grossi studi di popolazione e numerosi trial clinici condotti in tutto il mondo ci hanno mostrato che sono numerosi i fattori di rischio correlati alla malattia glaucomatosa, di cui alcuni sicuramente immodificabili perché fanno parte del nostro corredo genetico quali la razza, il sesso, l'età. Esistono tuttavia altri fattori di rischio, come la pressione intraoculare, fortemente modificabili e correlabili con la progressione della malattia a medio e lungo termine. Sempre da grossi studi di popolazione sono stati in seguito introdotti anche altri fattori di rischio quali il flusso ematico oculare, un fattore integrato che tiene conto sia della pressione intraoculare sia della pressione arteriosa. Tale parametro è stato messo in correlazione sia con una maggiore prevalenza sia con una maggiore incidenza del

glaucoma in vari studi di popolazione, tra i quali quello delle Barbados e in Italia lo studio di Egna-Neumark. Un altro fattore di rischio, più controverso, è la storia familiare, ovvero una positività familiare per glaucoma che in realtà non è sempre stata messa in correlazione con la malattia in qualità di fattore di rischio, probabilmente perché la maggior parte degli studi dedicati a questo argomento non è mai stata specificatamente dedicata a questo problema e quindi la cosiddetta storia familiare “self-reported” da parte dei pazienti non risultava particolarmente attendibile. Come risultato di ciò, in alcuni di questi studi non dedicati la storia familiare non è risultata essere fattore di rischio, mentre in altri studi, ad esempio quello della Tasmania, questa è risultata fattore di rischio estremamente importante. Un altro controverso fattore di rischio, che era stato valutato nel 2009 in una review comparsa sul *New England Journal of Medicine*, pur non essendo i dati certi, è la miopia. In realtà, più che un fattore di rischio vero e proprio, la miopia sembrerebbe essere un fattore di confondimento, poiché risulta estremamente difficile valutare quale sia, ad esempio, l'estensione del danno del campo

visivo o l'alterazione della testa del nervo ottico in un miopia medio o elevato. Nel miopia sappiamo infatti che coesistono, anche in assenza di glaucoma, un danno anatomico e funzionale indotti dalla miopia stessa. Molto spesso pertanto, in alcuni studi non dedicati, la miopia è risultata un fattore di rischio additivo nella progressione e nello sviluppo della malattia glaucomatosa, quando in realtà dovrebbe essere considerata solamente un fattore di confondimento, ovvero una nostra scarsa capacità di determinare se sia presente evoluzione del danno glaucomatoso associato alla miopia oppure no.

Un altro dato che ha costituito una piccola rivoluzione come fattore di rischio nella valutazione della patologia glaucomatosa, soprattutto nel passaggio fra stato di ipertensione oculare a glaucoma, è lo spessore corneale centrale. Oggi sappiamo che lo spessore corneale centrale è un parametro estremamente importante per la conversione da ipertensione oculare a glaucoma e rappresenta un fattore di rischio indipendente nel glaucoma primario ad angolo aperto. Questo è un dato nuovo che ha portato ad un cambiamento importante nella pratica clinica di tutti i giorni, nella quale misuriamo lo spessore corneale centrale per definire, in base ad un risk calculator o anche ad una nostra cognizione specifica, se il paziente sia più o meno a rischio di evolvere da ipertensione oculare a glaucoma. Prendiamo ora in considerazione tra i fattori di rischio nel glaucoma primario ad angolo aperto l'età ed il

Sesso. Un importante lavoro di meta-analisi pubblicato su *Investigative Ophthalmology* nel 2006 da Rudnicka et al¹ mostra come, raggruppando i lavori di meta-analisi di tutti gli studi esistenti secondo criteri predefiniti, la prevalenza di glaucoma sia maggiore nei soggetti di razza nera, quindi in quelli afroamericani e afro-caribici per tutte le età considerate: i soggetti di razza nera hanno pertanto una maggiore prevalenza di glaucoma per tutte le fasce d'età. Nei soggetti di razza caucasica la prevalenza risulta inferiore rispetto ai soggetti di razza nera, tuttavia ha un maggiore incremento rispetto ai soggetti di razza nera stratificato per l'età.

La prevalenza aumenta pertanto in maniera più elevata nei soggetti di razza bianca con l'aumentare dell'età rispetto ai soggetti di razza nera, sebbene la prevalenza totale rimanga comunque maggiore nei soggetti di razza nera. Il comportamento risulta invece differente per quanto riguarda i soggetti asiatici, in cui la prevalenza di glaucoma primario ad angolo aperto non è così elevata come nei caucasici e nei soggetti di razza nera. Come noto, è invece maggiore la prevalenza di glaucoma primario da chiusura d'angolo.

Lo studio di popolazione delle Barbados ci mostra in maniera completa quali siano i dati ottenuti dal data set completo dello studio longitudinale (Fig. 1): i fattori di rischio principali sono l'età, la storia familiare, la pressione intraoculare alla presentazione, una bassa pressione di perfusione media, una ipertensione arteriosa, uno spessore corneale centrale assottigliato.

fig. 1

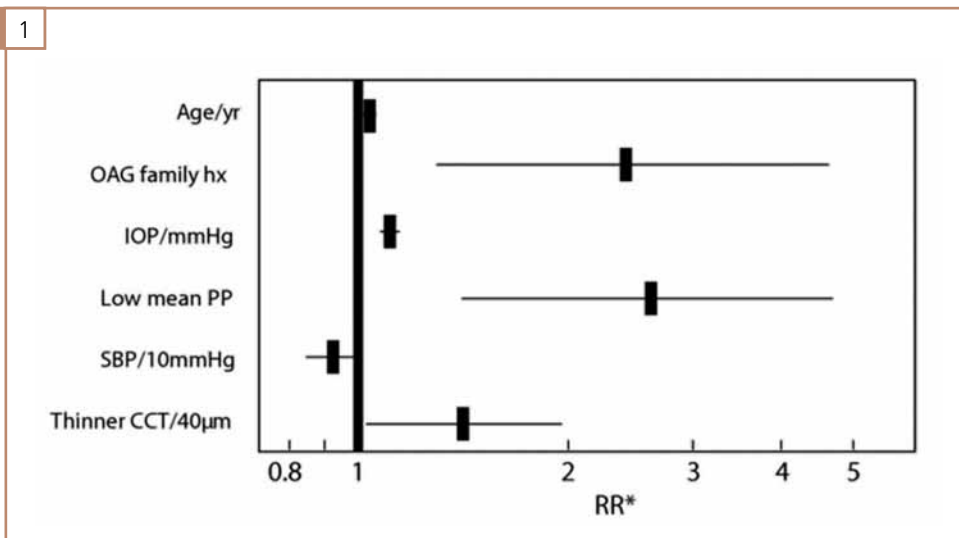


fig. 1
Leske MC et al.
Ophthalmology
115:85-93, 2008.

Si può osservare quindi come i fattori di rischio principali identificati dallo studio delle Barbados siano la storia familiare, una bassa pressione intraoculare ed uno spessore corneale centrale ridotto².

Lo studio delle Barbados non era tuttavia designato in maniera specifica per la valutazione della storia familiare. Molti altri studi tra cui l'*Early Manifest Glaucoma Trial*, non hanno infatti identificato un'associazione tra storia familiare positiva e glaucoma. Questa apparente discordanza può trovare chiarimento con uno studio condotto in Tasmania, il *Glaucoma Inheritance Tasmanian Study*, che ha motivato la scarsa concordanza sul fattore di rischio storia familiare riportata dal paziente con l'inaccuratezza delle risposte, troppo spesso poco precise e poco circostanziate; ciò è stato reso possibile grazie alle comunità relativamente chiuse che popolano questo Paese. Il 27% dei pazienti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto è risultato non essere conoscenza della propria storia familiare positiva per glaucoma, tuttavia il dato probabilmente più significativo è che il 60% di pazienti

affetti da glaucoma primario ad angolo aperto aveva una storia familiare positiva per parenti di primo e secondo grado affetti da glaucoma, mentre il 70% dei soggetti normali non era correlabile ad una storia familiare positiva per glaucoma.

Un altro aspetto molto interessante dello studio è la valutazione della correlazione tra l'età di diagnosi della malattia e la storia familiare: i casi di glaucoma con consapevole familiarità positiva sono stati diagnosticati ad una età inferiore rispetto a quelli sporadici, probabilmente a causa di una maggiore sensibilizzazione alla malattia. Tuttavia il riscontro più importante di questo studio è che, nonostante i casi con familiarità positiva siano stati diagnosticati prima, questi avevano una gravità superiore rispetto agli sporadici. Questo vuol dire che probabilmente in questi soggetti esiste una significativa correlazione genotipo-fenotipo che può codificare per una gravità della malattia maggiore in soggetti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto con una storia familiare positiva³.

Nel 2008, in un importante lavoro di review pubblicato da Coleman e

fig. 2

Risk Factors (Relative Risk with 95% Confidence Intervals) for Development of Open-angle Glaucoma in Population-based Longitudinal Studies

	BISED (9 yrs incidence)	RES (6.5 yrs incidence)	VIP (5 yrs incidence) of "probable OAG"
Age (per order year)	1.04 (1.02-1.05)	1.06 (1.02-1.09)	-
Age at baseline 50-59	-	-	n.s. - multivariate 2.0 (0.21-19.5)
Age at baseline 60-69	-	-	8.4 (1.1-66.6)
Age at baseline 70-79	-	-	12.2 (1.5-103)
Age at baseline ≥ 80	-	-	n.s. - multivariate 8.6 (0.63-116)
OAG family history	2.4 (1.3-4.6)	-	n.s. - multivariate 1.1 (0.29-4.0)
IOP (per mm Hg)	1.12 (1.08-1.16)	1.14 (1.08-1.21)	1.10 (1.04-1.20)
CCT (per 40 μm thinner)	1.41 (1.01-1.96)	-	-
Ocular MPP (<40 mm Hg)	2.6 (1.4-4.6)	-	-
SBP (per 10 mm Hg)	0.91 (0.84-1.0)	-	-
Diabetes	n.s. - age adjusted 1.2 (0.7-1.8)	n.s. - multivariate 0.65 (0.25-1.64)	n.s. RR not reported
Ca Channel antagonists	-	1.9 (1.1-3.3)	-
A-blocker	-	-	4.8 (2.0-63.3)
C/d ratio > 0.7	-	-	11.0 (4.6-26.8)
PEX	-	-	11.2 (2.0-63.3)

BISED = Barbados Incidence Study of Eye Diseases; RES = Rotterdam Eye Study; VIP = Visual Impairment Project; OAG = open-angle glaucoma; IOP = intraocular pressure; CCT = central cornea thickness; MPP = mean ocular perfusion pressure; SBP = systolic blood pressure; PEX = pseudoexfoliation syndrome.

fig. 2
Coleman
et al. *Surv
Ophthalmol*
53:S3-S10,
2008.

Miglior su *Survey of Ophthalmology*⁴, sono stati valutati in maniera sistematica i risultati dei principali studi di popolazione che hanno valutato i vari di fattori di rischio ed i fattori predittivi correlati con il passaggio da ipertensione oculare a glaucoma.

Viene mostrato come vi sia una trasversale corrispondenza tra i vari fattori di rischio, spessore corneale compreso, nell'evoluzione da ipertensione oculare a malattia glaucomatosa quando i dati fossero disponibili, considerate le diverse finalità degli studi in esame. La tabella in figura 2 mostra come uno dei fattori estremamente importanti, messo in correlazione come fattore di rischio, sia la pressione di perfusione oculare. È noto che la perfusione a livello oculare, poiché l'occhio si trova a circa 40-50 cm dal cuore, può cambiare in maniera sostanziale se il paziente è in posizione eretta o in posizione supina. Entrano quindi in gioco due variabili: una è la pressione arteriosa e l'altra è la pressione venosa. Viene comunemente assunto che a livello oculare la pressione

venosa oscilla fra i 6 e gli 8 mm Hg, ciò è logico in quanto è necessario che la pressione venosa sia inferiore alla pressione intraoculare per permettere all'umore acqueo di fuoriuscire nel sistema venoso⁵. Possiamo quindi avere variazioni della pressione e della perfusione oculare dipendenti dal fatto che questa venga misurata in posizione eretta o in posizione supina e nello stesso soggetto la pressione intraoculare risulta essere più bassa in posizione seduta e più elevata in posizione supina, indipendentemente dagli orari in cui questa viene presa (Fig. 3). Recentemente abbiamo pubblicato un lavoro, con l'aiuto del Prof. Rossetti, in cui è mostrato come effettivamente la pressione intraoculare risulti essere più elevata se viene misurata in posizione supina, in qualsiasi ora del giorno. La pressione di perfusione varia quindi sia con il variare della pressione arteriosa sia anche in maniera importante con il variare della pressione intraoculare con importanti ripercussioni a livello della perfusione della testa del nervo ottico.

fig. 3

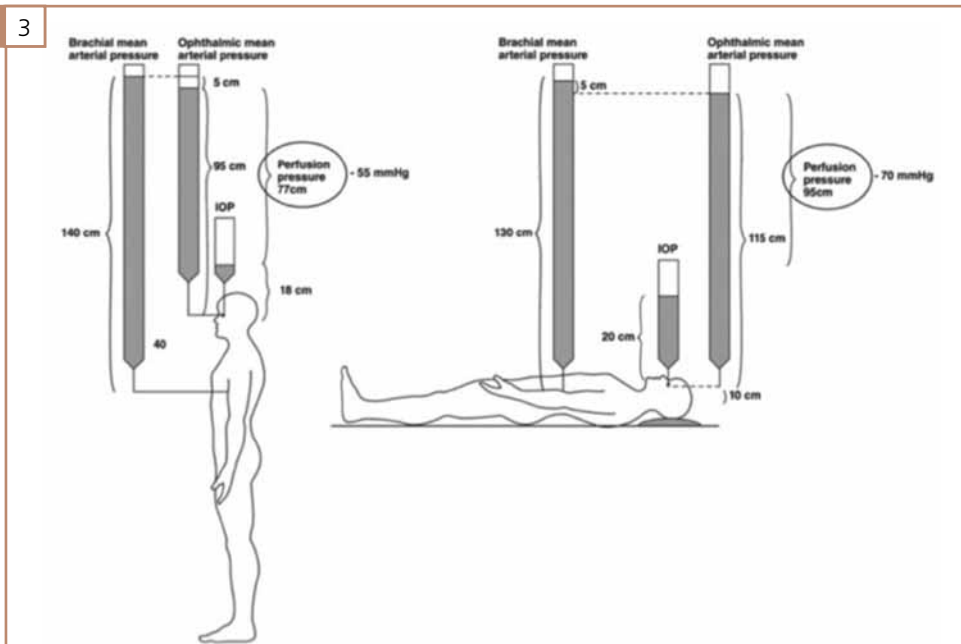


fig. 3
Caprioli et al. Am J
Ophthalmol
149:704-12, 2010.

Ciò è stato confermato anche dallo studio BISED in cui è stato visto che, al diminuire della pressione di perfusione oculare diastolica, aumentava la prevalenza ma anche l'incidenza della malattia glaucomatosa, in accordo con quanto riportato in tempi precedenti dallo studio di Egna-Neumark condotto da Bonomi e da Marchini in Alto Adige. Da un punto di vista prettamente numerico, sappiamo che la pressione di perfusione oculare diastolica al di sotto dei 50-55 mm Hg è fattore di rischio estremamente importante per l'aumento della prevalenza e dell'incidenza della malattia glaucomatosa, come mostrato nello studio delle Barbados e confermato sia nello studio di Baltimora sia in quello di Rotterdam. Nello studio delle Barbados viene inoltre evidenziato che aumenta la prevalenza della malattia al diminuire della pressione diastolica, sistolica e della pressione di perfusione (sia diastolica che media)⁶. Sono state proposte numerose formule per calcolare la pressione

di perfusione oculare, di cui alcune sicuramente più corrette dal punto di vista della fisiologia della perfusione a livello oculare, tuttavia la più semplice e l'unica validata dai grandi studi di popolazione è quella che deriva semplicemente dalla differenza tra la pressione arteriosa e la pressione intraoculare. Lo studio condotto da Choi⁷ nel glaucoma a pressione normale utilizza un calcolo differente per la pressione di perfusione oculare, ovvero i due terzi della differenza tra la pressione arteriosa media e la pressione intraoculare. Tale studio ha avuto grande rilevanza perché è il primo a dimostrare che le fluttuazioni della pressione di perfusione oculare media sono in correlazione con una maggiore estensione del danno in soggetti affetti da glaucoma a pressione normale. È stato notato inoltre come nei soggetti affetti da glaucoma a pressione normale vi sia una prevalenza estremamente alta di soggetti sia dipper, con caduta della pressione arteriosa notturna superiore al 10%, sia over-dipper, ovvero maggiore del 15%. Nello

studio si mostra come maggiori siano le fluttuazioni della pressione di perfusione oculare media e maggiore è l'estensione del danno alla presentazione, ovvero la gravità della malattia era maggiore in quei soggetti che fluttuavano di più. Dobbiamo quindi considerare sempre anche altri fattori di rischio oltre alla pressione intraoculare, quali la perfusione e la pressione arteriosa. Se è stato in più sedi dimostrato come una pressione arteriosa bassa sia fattore di rischio per il glaucoma, una ipertensione arteriosa non costituisce di fatto un fattore di rischio. Fino ad alcuni anni fa, prima della pubblicazione dei suddetti grossi studi di popolazione, si pensava che l'ipertensione arteriosa potesse costituire fattore di rischio poiché determina un vasospasmo periferico. Ciò è stato tuttavia considerato in seguito come un artefatto legato perlopiù a manipolazioni statistiche, è stato infatti dimostrato che l'ipertensione arteriosa non costituisce di per sé un fattore di rischio indipendente per la malattia, anzi, dallo studio delle Barbados, risultava che questa potesse essere un fattore addirittura protettivo. Altri studi (lavori caso-controllo, EGPS) hanno mostrato come invece la terapia dell'ipertensione arteriosa con alcuni farmaci, quali ad esempio i calcio-antagonisti e i diuretici, possa rappresentare un fattore di rischio aggiunto. Il coinvolgimento della terapia anti-ipertensiva arteriosa merita sicuramente ulteriori approfondimenti, anche se ormai ben sappiamo che una riduzione della pressione di perfusione oculare è un

fattore di rischio importante nella malattia.

Le fluttuazioni della pressione intraoculare possono essere differenziate in due grandi capitoli: quelle a lungo termine, apprezzabili con le visite di follow-up, e quelle a breve termine, ovvero le cosiddette fluttuazioni circadiane della pressione intraoculare. Sono queste un fattore di rischio? Uno studio importante, quello dell'EGPS, non ha dimostrato un ruolo delle fluttuazioni a lungo termine della pressione intraoculare (e quindi delle deviazioni standard della media della pressione intraoculare) come fattore di rischio della conversione da ipertensione oculare a glaucoma⁸. Anche l'EMGT e l'OHTS hanno tratto le medesime conclusioni, cioè che non vi era alcuna correlazione tra fluttuazioni della pressione intraoculare e conversione da ipertensione oculare a glaucoma⁹. Tuttavia non tutti gli studi sono concordi, giacché nell'AGIS è stato dimostrato invece che, nei soggetti con pressione intraoculare piuttosto bassa, fluttuazioni della pressione intraoculare maggiori di 3 mmHg rappresentano un fattore di rischio estremamente importante per la progressione della malattia da un punto di vista perimetrico. A complicare ulteriormente la dibattuta questione è stato uno studio condotto da un gruppo coreano¹⁰ che ha mostrato come dopo un intervento triplice, ovvero di cataratta, glaucoma e impianto di lente intraoculare sia in soggetti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto sia in soggetti con glaucoma da chiusura d'angolo, la

presenza di fluttuazioni pressorie maggiori di due deviazioni standard comporti una forte correlazione con la progressione della malattia. Tale studio è stato tuttavia fortemente criticato con una lettera, sia da Orzalesi che da Miglior, perché gravato da grossi limiti, uno tra tutti quello del pooling eterogeneo fra glaucomi ad angolo aperto e glaucomi da chiusura d'angolo. In uno studio retrospettivo, Lee et al. hanno condotto negli Stati Uniti un lavoro di analisi dei dati presenti sul territorio ed hanno concluso che la deviazione standard della pressione intraoculare (ovvero la fluttuazione) è da considerarsi come fattore di rischio associato alla progressione del danno glaucomatoso¹¹. Si tratta comunque di uno studio retrospettivo, con tutti i limiti che questo comporta. Probabilmente oggi necessitiamo di uno studio fortemente dedicato per dirimere con oggettività questo problema.

Sinora abbiamo analizzato le fluttuazioni a lungo termine, tuttavia questo poco ci aiuta nella quotidiana pratica clinica, in cui ci chiediamo quanto possa essere importante misurare la pressione intraoculare nelle office-hour o addirittura nelle 24 ore. I dati a questo proposito non sono ad oggi sicuramente chiari o dirimenti, anche se ormai ben conosciamo da studi fondamentali condotti da Liu e da Weinreb il comportamento della pressione intraoculare¹². Nel soggetto glaucomatoso la pressione intraoculare fluttua maggiormente rispetto al normale, secondo pattern specifici, ovvero con la

pressione intraoculare più elevata durante la notte, in posizione supina. Sappiamo inoltre, grazie ad un lavoro condotto da Orzalesi e Fogagnolo, che il fatto di eseguire la misurazione in posizione supina ci permette di avere una migliore capacità diagnostica, dirimente in forme di glaucoma particolari come il glaucoma a pressione normale o quelle forme di glaucoma nelle quali si ha una progressione della malattia nonostante una pressione intraoculare apparentemente normalizzata. Studi pionieristici ormai classici, ma non per questo scevri di interesse, condotti da Dranser a fine anni '70, avevano mostrato che effettivamente le fluttuazioni della pressione intraoculare erano maggiori nei soggetti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto e sembravano essere in qualche modo correlate con la progressione della malattia. Gravati da campioni di popolazione troppo piccoli e metodologia statistica poco avanzata, hanno sicuramente avuto il merito di sottoporre per primi il problema della fluttuazione pressoria alla comunità scientifica. Uno degli studi più specifici riguardo la fluttuazione della pressione intraoculare a breve termine è il lavoro condotto da Asrani et al, in cui viene mostrato come ad una maggiore fluttuazione della IOP circadiana sia associata una maggiore progressione della malattia¹³. Questo studio è tuttavia gravato da alcuni limiti, primo tra tutti dalla self-tonometry, con le naturali conseguenze sull'attendibilità di tale metodica, e quindi anche dall'assenza di una ripetizione, auspicabile, di

tale studio su larga scala e lungo follow-up.

Da ultimo, un piccolo studio pilota dai risvolti molto interessanti è quello recentemente condotto sempre dal gruppo di Weinreb e Liu in cui si associano ai diversi pattern della pressione intraoculare diversi danni alla rima neurale.

La forma di erosione maggiormente associata a un aumento della pressione intraoculare è quella concentrica, mentre le alterazioni del flusso ematico oculare sembrano maggiormente associate a forme focali ischemiche, non concentriche¹⁴. Riportano inoltre come ad una erosione concentrica sia associata una maggiore fluttuazione della pressione intraoculare, in particolare nelle ore notturne.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rudnicka AR et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **47**: 4254-4261, 2006
- 2) Leske MC et al. *Ophthalmology* **115**: 85-93, 2008
- 3) Wu J et al. *Arch Ophthalmol* **124**: 950-954, 2006
- 4) Coleman AI, Miglior S. *Surv Ophthalmol* **53**: S3-S10, 2008
- 5) Caprioli J et al. *Am J Ophthalmol* **149**: 704-712, 2010
- 6) Leske MC et al. *Ophthalmology* **115**: 85-93, 2008
- 7) Choi J et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **48**: 104-11, 2006
- 8) Miglior S et al. *Am J Ophthalmol* **144**: 266-275, 2007
- 9) B Bengtsson et al. *Ophthalmology* **114**: 205-209, 2007;
- 10) S Hong et al. *Arch Ophthalmol* **125**: 1010-1013, 2007
- 11) P P Lee et al. *Am J Ophthalmol* **144**: 901-907, 2007
- 12) J H K Liu. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **40**: 2012-2017, 1999
- 13) Asrani et al. *Journal Glaucoma* **9**: 134-142, 2000
- 14) Deokule SP et al. *Ophthalmology* **116**: 833-839, 2009