

IL GLAUCOMA

Indice

INTRODUZIONE	3
CLASSIFICAZIONE	3
I GLAUCOMI PRIMARI.....	3
GLAUCOMA SECONDARIO AD ANGOLO APERTO	3
GLAUCOMI SECONDARI DA CHIUSURA D'ANGOLO	4
FISIOPATOLOGIA	6
Anatomia e fisiologia della produzione e deflusso dell'umore acqueo.....	6
Anatomia e vascolarizzazione della testa del nervo ottico.	7
Teorie patogenetiche del danno glaucomatoso	8
DIAGNOSI DI GLAUCOMA.....	9
In generale	9
-Tonometria	9
Oftalmoscopia.....	10
Esame dello strato delle fibre nervose	11
Ultrabiomicroscopia	11
Perimetria.....	11
Gonioscopia.....	13
Elettrofisiologia del glaucoma.....	13
Studio dell'Emodinamica	14
a)Color Doppler Imaging.....	14
b)O.B.F.....	14
c)HRF	14
Test di provocazione.....	14
FARMACOLOGIA DEL GLAUCOMA	15
Miotici parasimpaticomimetici	16
Simpaticomimetici alfa e beta stimolanti.....	17
Alfa due stimolanti:	17
Alfa-simpaticolitici:.....	18
Beta bloccanti:	18
Inibitori dell'anidrasi carbonica:.....	18
Analoghi delle prostaglandine (PGF2alfa):.....	19
Agenti osmotici:	19
Terapia non ipotonizzante – Vie di progresso verso la neuroprotezione del nervo ottico.....	20
FORME CLINICHE DI GLAUCOMA.....	21
Glaucoma da chiusura d'angolo	21
Terapia del glaucoma da chiusura d'angolo	23
Glaucoma primario ad angolo aperto	24
Glaucoma a bassa pressione:	26
Glaucoma pigmentario:	26
Glaucoma da pseudoesfoliazione (glaucoma capsulare):	27
Terapia del glaucoma cronico ad angolo aperto.	27
Terapia chirurgica del glaucoma	28
GLAUCOMA MALFORMATIVO, GLAUCOMA CONGENITO, GLAUCOMA INFANTILE	30
Epidemiologia.....	30
Patogenesi.....	31
Quadro Clinico-Diagnosi.....	31
Terapia.....	31
GLAUCOMI SECONDARI.....	32
Gl. associati con anomalie di sviluppo	33
Glaucoma associato a malattie cromosomiche o congenite:.....	34
Glaucoma associato con malattie oculari.....	35
Glaucomi associati con malattie sistemiche e/o con l'uso di farmaci	37

Glaucomi associati con flogosi o traumi..... 39
Glaucomi associati a chirurgia oculare..... 41

INTRODUZIONE

Glaucoma è un termine generale che racchiude molteplici entità cliniche eterogenee fra di loro, accomunate dalla comparsa di un'otticopatìa progressiva caratterizzata dalla esclusiva perdita di cellule ganglionari retiniche e di una tipica escavazione della papilla ottica a cui si associano delle alterazioni delle funzioni visive, tra cui la preminente e più nota è la riduzione della sensibilità luminosa retinica, che causa tipiche anomalie del campo visivo. E' ormai comune nella definizione di glaucoma prescindere dalla presenza di elevati livelli della pressione intraoculare. L'ipertono oculare, tradizionalmente considerato un elemento necessario e patognomonico del glaucoma (triade di Von Graefe) viene oggi piuttosto interpretato come il principale fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione dell'otticopatìa glaucomatosa, affianco al quale esistono altri fattori causali che concorrono in misura differente a seconda dei singoli casi e tipi clinici.

CLASSIFICAZIONE

La classificazione più comunemente accettata prevede la distinzione tra glaucomi primari e secondari. Con il progredire delle conoscenze riguardo agenti etiologici e meccanismi patogenetici dei glaucomi, tale distinzione appare sempre meno definita e piuttosto artificiosa, mentre si va verso un inquadramento unitario con classificazione su base etiopatogenetica.

Tuttavia per chiarezza didattica e per non generare confusioni terminologiche manterrremo la distinzione tra glaucomi primari e secondari.

I glaucomi primari sono quelli che non riconoscono evidenti contributi causali da parte di altre affezioni a sede sia oculare che sistemica ed in cui i meccanismi etiologici dell'ipertono (quando presente) risiedono esclusivamente a livello della camera anteriore e della via di deflusso trabecolare.

Queste forme sono clinicamente ben identificabili, generalmente bilaterali anche se spesso asimmetriche, e con decisa impronta genetica e familiare. In questo gruppo è possibile identificare una quota, valutabile secondo i più recenti studi epidemiologici tra il 20 ed il 40%, di casi in cui l'otticopatìa progredisce pur in assenza di un franco ipertono (c.d. glaucoma a pressione normale NTG).

I GLAUCOMI PRIMARI

comprendono:

- glaucoma cronico primario ad angolo aperto
- glaucoma da chiusura d'angolo (acuto, intermittente, cronico)
- glaucoma congenito primario

I glaucomi secondari invece presentano una o più entità causali oculari o sistemiche identificabili, che provocano la comparsa dell'ipertono e dell'otticopatìa. Possono essere sia mono che bilaterali; in alcuni casi possiedono caratteri di trasmissione genetica, in altri hanno carattere acquisito sporadico.

Si tratta di forme a più spiccato carattere meccanico e nella cui genesi l'ipertono ha un ruolo assolutamente preminente se non addirittura esclusivo. Nella gran maggioranza dei casi l'aumento della pressione intraoculare è dovuto ad ostruzione delle vie di deflusso trabecolare; si può quindi tentare una classificazione meccanicistica che individui sede e meccanismi patogenetici di questa ostruzione.

GLAUCOMA SECONDARIO AD ANGOLO APERTO

A) Pretrabecolare

- membrana fibrovascolare (gl. neovascolare)
- foglietto endoteliale con membrana simil Descemet
 - a) sindromi ICE
 - b) distrofia posteriore polimorfa
 - c) traumi perforanti e non perforanti
- proliferazione epiteliale (post-chirurgica)
- membrane flogistiche
 - a) iridociclite eterocromica di Fuchs
 - b) cheratite interstiziale luetica

B) Trabecolare

- 1) Intasamento del trabecolato
 - a) eritrociti
 - gl. emorragico

- gl. a cellule fantasma
- b) macrofagi
 - gl. emolitico
 - gl. facolitico
 - gl. melanomalitico
- c) cellule neoplastiche
 - tumori maligni
 - nevo di Ota
 - neurofibromatosi
 - xantogranuloma giovanile
- d) pigmento
 - gl. pigmentario
 - gl. uveitico
 - in corso di melanoma
- e) proteine
 - gl. uveitico
 - gl. facogenico
 - gl. capsulare (esfoliativo)
- f) vitreo
- g) mezzi viscoelastici o tamponanti esogeni
 - olio di silicone
 - ialuronato
- h) gl. da alfa-chimotripsina (in corso di I.C.C.E.)

2) Alterazioni strutturali del trabecolato

- a) edema
 - uveite
 - ustioni da alcali
 - sclerite o episclerite
- b) traumatica = recessione angolare
- c) da corpo estraneo endobulbare
 - calcosi
 - siderosi
- d) malformativa
 - sd. di Rieger
 - sd. di Axenfeld
 - altre I.C.E.
- e) glaucoma da steroidi
- f) neovasi = gl. neovascolare

C) Post-trabecolare (aumento della pressione venosa episclerale)

- 1) fistola carotido-cavernosa
- 2) trombosi del seno cavernoso
- 3) tumore retrobulbare
- 4) esoftalmo distiroideo
- 5) occlusione della vena cava superiore
- 6) tumori mediastinici
- 7) sd. di Sturge-Weber
- 8) dopo chirurgia episclerale (blocco delle vorticosi)

GLAUCOMI SECONDARI DA CHIUSURA D'ANGOLO

A) Meccanismo "anteriore" (retrazione)

- 1) contrazione di membrane
- 2) contrazione di precipitati infiammatori
- 3) contrazione di bande fibrose congenite

B) Meccanismo "posteriore" (spinta)

- 1) con blocco pupillare
 - a) rigonfiamento lenticolare
 - b) sublussazione della lente (spontanea o traumatica)

- c) dopo estrazione di cataratta
 - prolasso del vitreo
 - pseudofaco
- d) iride "bombé" in corso di uveite

- 2) senza blocco pupillare
 - a) gl. da blocco ciliare ("maligno")
 - b) dopo cerchiaggio sclerale
 - c) dopo fotocoagulazione panretinica
 - d) dopo occlusione della vena centrale
 - e) tumori intraoculari (melanoma, retinoblastoma)
 - f) contrazione di tessuto retrolentale
 - R.O.P.
 - persistenza del vitreo primitivo

Per il clinico tuttavia può essere più utile adottare una classificazione eziologica, basata cioè sulle patologie di base causa dello sviluppo del glaucoma. Tale classificazione ha il vantaggio di inserire ogni forma clinica in un unico capitolo anche qualora i meccanismi patogenetici fossero molteplici; inoltre consente al medico di ragionare in termini di patologia di base, aiuta il non specialista a valutare il rischio di glaucoma nell'inquadramento generale del caso clinico. Forme anche differenti fra di loro vengono riunite in gruppi più vasti accomunati dalla comune etiologia, favorendo un più corretto approccio terapeutico che idealmente dovrebbe essere volto all'eliminazione della causa prima che al trattamento del sintomo ipertono.

Uno schema di classificazione etiologica può essere il seguente:

GLAUCOMI SECONDARI

- A) Glaucomi associati con anomalie di sviluppo
 - aniridia
 - sindrome di Axenfeld-Rieger
 - anomalia di Peters
 - facomatosi
 - anomalie cromosomiche ed altre malattie genetiche
- B) Glaucomi associati con malattie oculari
 - affezioni primitive dell'endotelio corneale
 - gl. pigmentario
 - sindrome esfoliativa
 - gl. ad angolo aperto facogenico
 - gl. da intumescenza e dislocazione della lente
 - gl. associato a patologia retinica
 - gl. neovascolare
 - gl. associato a tumori intraoculari
- C) Glaucomi associati con malattie sistemiche e farmaci
 - da aumento della pressione venosa episclerale
 - gl. da steroidi
 - gl. da farmaci non steroidei
 - malattie sistemiche con ipertono e gl. secondario
- D) Glaucomi associati con flogosi e traumi
 - gl. in corso di cheratite, sclerite ed episclerite
 - gl. uveitico
 - gl. traumatico
 - gl. a cellule fantasma
- E) Glaucomi associati a chirurgia oculare
 - gl. maligno
 - gl. afachico
 - gl. pseudofachico
 - gl. da chirurgia episclerale ed olio di silicone
 - gl. e cheratoplastica perforante

I glaucomi malformativi trovano una sistemazione a cavallo dei due gruppi, tuttavia tradizionalmente il glaucoma congenito primario rientra tra i glaucomi primari, mentre altre forme di glaucoma su base malformativa sono considerate secondarie.

FISIOPATOLOGIA

Anatomia e fisiologia della produzione e deflusso dell'umore acqueo

L'umore acqueo viene prodotto dall'epitelio bistratificato dei processi ciliari al volume di 2,0-3,5 microlitri al minuto e riversato nella camera posteriore dietro l'iride; passa quindi attraverso il forame pupillare ed arriva in camera anteriore da cui viene allontanato a livello dell'angolo camerulare (irido-corneale), attraversando una struttura cribiforme detta trabecolato per arrivare ad un canale circonferenziale (su 360°) posto nello spessore sclerale a ridosso delle strutture angolari: il canale di Schlemm. Dal canale di Schlemm l'umore acqueo viene avviato attraverso dei collettori radiali o vene acquose verso la circolazione episclerale e quindi allontanato dall'occhio (via trabecolare o convenzionale). Affianco al deflusso trabecolare esiste una via accessoria o uveo-sclerale per cui l'umore acqueo viene eliminato percolando attraverso la radice iridea, la banda ciliare e la faccia anteriore del corpo ciliare, attraverso gli spazi interstiziali connettivali e di lì nello spazio sovracoroideale e attraverso la sclera: tale via accessoria provvede in condizioni fisiologiche al 5-20% del deflusso acqueo totale.

Le principali strutture di produzione e deflusso dell'umore acqueo possiedono una innervazione autonoma per cui meccanismi adrenergici e colinergici hanno un ruolo importante sia per la normale fisiologia dell'idrodinamica sia in termini di fisiopatologia e di approccio terapeutico al glaucoma.

La produzione dell'acqueo a livello dei processi ciliari avviene con due meccanismi: ultrafiltrazione per effetto della pressione idrostatica e secrezione attiva energia-dipendente. Sebbene i dati sperimentali in merito non siano univoci, si può ritenere che la secrezione attiva partecipi per circa l'80-90% alla produzione totale: L'ultrafiltrazione è regolata dal gradiente pressorio tra spazi interstiziali del processo ciliare e camera posteriore ed è influenzata dall'aumento di pressione intraoculare (IOP), che ne riduce l'entità dando luogo al fenomeno della pseudofacilità al deflusso. La secrezione attiva è invece pressoché indipendente dalla pressione intraoculare. A conferma dell'esistenza di meccanismi attivi di produzione sta la composizione stessa dell'acqueo, che rispetto al plasma ha una concentrazione assai minore di proteine (60-100 mg%ml contro 6-7000 mg%ml) ma in compenso nettamente maggiore di acido ascorbico, ione bicarbonato, sodio e cloruri.

Il meccanismo di produzione prevederebbe quindi la secrezione attiva di ioni Na⁺ da parte di una pompa Na-K ATP-dipendente (che può essere inibita dal glicoside digitalico ouabaina), accoppiata nel funzionamento alla produzione e secrezione di bicarbonati (HCO₃⁻) ad opera dell'anidrasi carbonica. Su questa attività secretiva si innestano dei meccanismi di controllo mediati da vari neurotrasmettitori e recettori. Punto centrale di tale sistema è il complesso recettoriale per l'adenilo-ciclastasi presente sulle membrane cellulari delle cellule epiteliali dei processi ciliari. L'attivazione beta-adrenergica, ed in particolare dei recettori beta-due particolarmente abbondanti a livello dei processi ciliari, ha un'azione stimolante la produzione di c-AMP da parte dell'adenilo-ciclastasi, viceversa la stimolazione dei recettori alfa-due provoca un effetto di inibizione della produzione di c-AMP sia per azione diretta (recettori alfa₂ post-sinaptici); sia per blocco del re-uptake della noradrenalina a livello presinaptico. Inoltre la stimolazione beta adrenergica provoca un aumento del flusso ematico al corpo ciliare che è invece diminuito per stimolazione alfa, in particolare alfa uno. E' ipotizzabile anche un'azione muscarinica (colinergica) sul recettore dell'adenilociclastasi, con azione verosimilmente inibitoria. Va ancora menzionata l'esistenza di recettori e mediatori dopaminergici ed indolaminergici: l'ibopamina, agonista dopaminergico è in grado di causare un aumento della produzione di acqueo verosimilmente per stimolo di recettori D₁, oltre a dare sbiancamento congiuntivale e midriasi per stimolo di recettori alfa. Tra le indolamine un ruolo importante spetterebbe alla serotonina mediante un'azione di stimolo sulla Na-K ATPasi e quindi sulla produzione di acqueo, attività esplicata soprattutto durante le ore diurne. Durante la notte invece si avrebbe un'attivazione della N-Acetil Transferasi che assieme alle HIOMT trasforma la serotonina in melatonina; conseguentemente si riduce la stimolazione della Na-K ATPasi e quindi il flusso acqueo, mentre la melatonina (che è un inibitore delle prostaglandine) provoca una parallela, sia pur minore come entità, riduzione della facilità al deflusso a livello angolare. La regolazione dei ritmi circadiani sarebbe data proprio dall'intersecarsi delle azioni adrenergiche e serotoninergiche.

Il deflusso dell'umore acqueo avviene passivamente per effetto di un gradiente pressorio attraverso due vie: la via trabecolare o anteriore o convenzionale, che prevede il passaggio attraverso il trabecolato corneo-sclerale che occupa la doccia compresa tra la faccia interna della cornea e lo sperone sclerale, a livello dell'angolo irido-corneale. Attraverso il trabecolato l'umore acqueo raggiunge il canale di Schlemm e di lì attraverso collettori radiali detti vene acquose raggiunge le vene episclerali e la circolazione generale. La seconda via o deflusso posteriore o uveo-sclerale o accessoria prevede il passaggio attraverso la banda ciliare e la radice dell'iride penetrando nello stroma del corpo ciliare e fluendo lungo gli spazi interstiziali connettivali fino allo spazio sovracoroideale e di lì attraverso la sclera o direttamente per diffusione o lungo gli spazi perivascolari fino allo spazio peribulbare. Tale via da alcuni indicata come l'analogo del drenaggio linfatico che esiste in altri distretti, provvede nella razza umana al 5-20% del deflusso totale.

Il trabecolato che smaltisce gran parte del deflusso acqueo consta di una parte anteriore corneale non filtrante che ha rapporto con la linea di Schwalbe e con l'endotelio corneale e si continua più perifericamente con la parte filtrante del trabecolato posta all'interno della parete del canale di Schlemm nella doccia di sclera delimitata posteriormente dallo sperone sclerale; esso può essere suddiviso in una porzione iuxtacanicolare o cribriforme profonda, a contatto con la parete mediale del canale, a struttura più omogenea con micropori che consentono solo il passaggio dell'acqua e di piccoli soluti verso l'endotelio dello Schlemm. Più internamente (verso la camera anteriore) a riempire il solco sclerale sta il trabecolato corneo-sclerale che è la porzione preponderante ed è costituito da un reticolato di fibrille con un 'core' di collagene, fibre elastiche e matrice amorfa rivestite di cellule endoteliali con una membrana basale. Ancora più internamente verso l'acqueo sta il trabecolato uveale a maglie assai larghe, che si continua posteriormente con la banda ciliare (dietro lo sperone sclerale) e la radice dell'iride mentre anteriormente si fonde con il trabecolato corneo-sclerale. Assai importante è il rapporto tra regione trabecolare e muscolo ciliare. Le fibre longitudinali del muscolo ciliare terminano anteriormente in una serie di tendini che in parte attraversano la trama trabecolare e vanno ad ancorarsi saldamente alla periferia corneale, in parte (nella porzione più esterna) si inseriscono sulla sclera e soprattutto sullo sperone sclerale; in parte infine vanno a prendere legami con la trama connettivale del trabecolato cribriforme fino alla parete interna del canale di Schlemm. La contrazione del muscolo ciliare comporta quindi da una parte lo spostamento in avanti verso lo sperone sclerale e radialmente verso il centro della massa muscolare con rilasciamento delle fibre zonulari (e quindi accomodazione) ma anche uno stiramento delle strutture trabecolari con aumento della facilità di deflusso trabecolare; da ultimo la contrazione delle fibre muscolari riduce gli spazi interstiziali del corpo ciliare e quindi riduce il flusso uveo-sclerale.

Esistono a livello del trabecolato dei recettori beta adrenergici, in particolare beta due, la cui stimolazione (per esempio ad opera dell'epinefrina) causa aumento della facilità di deflusso probabilmente mediata dall'attivazione del sistema c-AMP/adenilociclastasi. Tale aumento può essere inibito dal trattamento con beta-bloccanti che però non provocano di per sé un aumento delle resistenze: ciò starebbe ad indicare una assenza di tono beta adrenergico basale.

L'azione colinergica a livello del trabecolato è principalmente mediata dalla contrazione del muscolo ciliare (e dello sfintere irideo) con aumento meccanico delle dimensioni dei pori trabecolari e parallela riduzione delle resistenze; tuttavia tale ipotesi meccanica non spiega tutti gli effetti dello stimolo colinergico e lascia aperta la possibilità che esista un'azione di modulazione diretta (con meccanismo recettoriale) a livello delle cellule trabecolari.

Vanno ancora citate le prostaglandine (PGF₂alfa) che hanno una potente azione di incremento del flusso uveo-sclerale e che sarebbero prodotte a livello delle cellule trabecolari. Come precedentemente citato, la melatonina prodotta nelle ore notturne a partire dalla serotonina avrebbe un'azione di riduzione della facilità di deflusso proprio attraverso l'inibizione delle prostaglandine.

Da ultimo menzioniamo i corticosteroidi che, almeno in individui geneticamente predisposti, possono indurre riduzione del deflusso per aumento delle resistenze a livello trabecolare, attraverso alterazioni biochimiche che vanno dalla inibizione della sintesi di prostaglandine alla espressione di un particolare gene, di cui si sta perfezionando lo studio, che codifica la sintesi di una proteina definita TIGR (tiger) o "trabecular meshwork inducible glucocorticoid response". Tali nozioni sembrano delineare per i corticosteroidi un'azione di regolazione assai più importante di quanto si ritenesse, ed aprono spazi alla comprensione dell'origine dell'ipertono su base genetica attraverso la produzione di una proteina TIGR anomala o in eccesso e conseguente intasamento delle vie di deflusso.

La pressione intraoculare (IOP) è la risultante di una relazione tra volume di acqueo prodotto (F) e resistenza al deflusso (R), ed è influenzata dalla pressione vigente nelle vene episclerali (Pv) che raccolgono gran parte dell'acqueo. Se uno di questi elementi aumenta anche la IOP aumenta: si può esprimere tale rapporto in termini matematici (sia pure semplificati) con la classica equazione di Goldman secondo la quale

$$PIO = (R \times F) + Pv$$

o anche indicando come facilità al deflusso (C) l'inverso della resistenza ($C = 1/R$)

$$F = C \times (PIO - Pv)$$

Anatomia e vascolarizzazione della testa del nervo ottico.

La testa del nervo ottico è la parte intraoculare del nervo, lunga solo 0,7-1,0 mm, ed ha forma conica a base esterna, con il diametro interno di circa 1,5 mm e quello esterno di circa 3,0 mm.

La parte della testa del nervo ottico che risulta visibile oftalmoscopicamente viene definita "papilla ottica": essa è costituita dalle fibre ganglionari ancora amieliniche che convergono verso il nervo ottico e si incurvano a 90° per abbandonare il bulbo attraverso una struttura connettivale di supporto detta lamina

cribrosa', al di là della quale acquistano una guaina mielinica ed un rivestimento meningeo per formare il nervo ottico extrabulbare. Oltre alle fibre nervose nella testa del nervo ottico sono presenti cellule gliali (astrociti, oligodendrociti, microglia), tessuto connettivale e vasi.

Possiamo suddividere la testa del nervo ottico in 3 zone lamellari sovrapposte che dall'interno all'esterno sono:

- a) lo strato delle fibre nervose retiniche che formano la papilla p.d.
- b) lo strato di pertinenza coroideale o prelaminare
- c) lo strato di pertinenza sclerale o laminare (lamina cribrosa)

ancora posteriormente si trova il nervo ottico vero e proprio con le guaine meninee e mielinizzato. Molti strati di astrociti isolano la testa del nervo ottico dal tessuto retinico, coroideale e sclerale circostante (tessuto limitante di Elschnig). La componente assonale è raccolta in fasci circondati da cellule gliali, mantenendo una organizzazione topografica con assoni vicini che originano da zone retiniche adiacenti. A livello sclerale nella lamina cribrosa aumentano le componenti connettivali sia cellulari che strutturali, a formare dei foglietti paralleli alla superficie del bulbo (e quindi perpendicolari agli assoni) in cui sono presenti numerosi fori che formano dei canali nei quali transitano i fasci di fibre.

Importante è la vascolarizzazione della testa del nervo ottico, che ripropone la suddivisione in tre zone sovrapposte:

- a) la regione delle fibre nervose retiniche (papilla) è irrorata da rami provenienti dall'arteria centrale della retina, per lo più capillari ed arteriole originati nella regione peripapillare. Può sussistere un apporto da parte di un'eventuale arteria cilio-retinica, mentre non vi è una componente coroideale. I capillari sono non fenestrati con giunzioni serrate (barriera emato-oculare).
- b) la regione prelaminare è irrorata dalle arterie ciliari posteriori sia con rami diretti che provenienti dal circolo arterioso di Zinn-Haller. Solo rari ed occasionali rami giungono dalla coroide peripapillare (anche se i dati a riguardo sono discordanti).
- c) anche la regione laminare è irrorata dalle arterie ciliari posteriori con rami diretti o attraverso il circolo di Zinn-Haller. Discordanti i dati circa l'esistenza e l'importanza di rami ad origine coroideale e sclerale.

Al di dietro della lamina cribrosa l'irrorazione è assicurata da rami centripeti a partenza piale e nella porzione immediatamente retrobulbare anche da rami centrifughi dell'arteria centrale retinica.

Esistono numerose anastomosi in senso longitudinale fra le reti capillari dei vari strati della testa del nervo ottico. Il deflusso venoso è pressochè totalmente assicurato dalla vena centrale della retina con solo rari contributi delle vene coroideali peripapillari.

Va fatto cenno che la testa del nervo ottico è situata in una zona sede dello "spartiacque" irrorativo (watershed zone di Hayreh) tra le varie arterie ciliari posteriori, per cui l'apporto delle singole arterie all'irrorazione complessiva può essere assai differente da individuo ad individuo: si tratta comunque di una zona particolarmente vulnerabile alla diminuzione della pressione di perfusione e più in generale a disordini di tipo ischemico.

Teorie patogenetiche del danno glaucomatoso

Due visioni si contrappongono nel tentativo di chiarire il meccanismo che porta all'atrofia ottica glaucomatosa:

- a) una teoria meccanica, che sostiene che il danno è dovuto all'azione della pressione intraoculare che si eserciterebbe soprattutto a livello della lamina cribrosa con compressione delle fibre a deformazione della lamina e dei pori e conseguente effetto "ghigliottina".
- b) una teoria vascolare che sostiene un ruolo determinante (secondo alcuni addirittura esclusivo) di modificazioni microcircolatorie di tipo ischemico, primitive e/o secondarie all'ipertono oculare. Sempre maggiore attenzione si presta in questo senso all'esistenza di fenomeni di autoregolazione della circolazione nella testa del nervo ottico ed a sue eventuali anomalie, soprattutto in senso vasospastico.

Un punto di passaggio comune alle due teorie è comunque l'esistenza di un blocco del flusso assoplasmico (soprattutto retrogrado) durante le fasi iniziali (reversibili ?) della sofferenza neuronale a cui farebbe seguito l'innescio di meccanismi degenerativi irreversibili (apoptosi), forse scatenati dal mancato arrivo al corpo cellulare di segnali (mediatori, proteine, growth factors) provenienti dalle terminazioni sinaptiche.

Nessuna delle due teorie spiega completamente tutte le forme di glaucoma per cui è probabile che fattori meccanici e vascolari concorrano in misura variabile a seconda dei tipi clinici e dei casi individuali alla genesi dell'atrofia glaucomatosa.

E' stato recentemente proposto uno schema patogenetico integrato (fig.1) che sembra poter conciliare le due visioni finora contrapposte:

fattori vari, geneticamente definiti o francamente acquisiti, provocano alterazioni trabecolari e quindi un rialzo della pressione intraoculare; l'ipertono provoca un blocco del flusso assoplasmico a livello della testa del nervo ottico, sia per compressione diretta che per l'effetto di deformazione della lamina cribrosa, sia attraverso un'ischemia per compressione dei vasi e per riduzione della pressione di perfusione. Altri fattori

vascolari locali o sistemici (vasospasmo, ipotensione, arteriosclerosi) possono concorrere all'ischemia. Un'ischemia localizzata accentua il blocco del flusso assoplasmico per riduzione dell'energia disponibile e provoca l'attivazione di una catena di reazioni (già ben nota a livello cerebrale dopo insulti ischemici) con liberazione di glutamati. Il blocco del flusso assoplasmico non inibisce inizialmente la trasmissione dello stimolo visivo che procede come potenziale d'azione lungo la membrana cellulare, ma provoca un blocco dell'arrivo di neurotrofine (growth factors) dal centro in senso retrogrado fino al corpo della cellula ganglionare. La liberazione di glutamati a sua volta provoca l'attivazione di recettori NMDA e un afflusso intracellulare di ioni Calcio. I due meccanismi, ischemico e meccanico convergono quindi nell'innescare (o dereprimere) una catena di eventi definita apoptosi: una morte cellulare silenziosa ed innocua per le cellule circostanti, una sorta di "suicidio" cellulare. E' interessante notare come tale processo sia del tutto normale nelle fasi di sviluppo embriogenetico, quando una quota rilevante degli assoni delle cellule ganglionari non riescono a creare rapporti sinaptici corretti a livello genicolato: la mancanza di segnali di feedback ad azione trofica in senso retrogrado provoca l'innescare del programma di apoptosi che elimina le cellule ganglionari non correttamente collegate. La situazione di blocco dell'arrivo di neurotrofine in senso retrogrado ed il danno da attivazione della catena dei glutamati riprodurrebbe tale situazione embrionaria, con conseguente "suicidio" della cellula ganglionare.

Tale ipotesi deve ovviamente trovare conferma, ma appare suggestiva in quanto concilia ed integra i dati finora emersi a favore delle due teorie patogenetiche; apre inoltre una prospettiva interessante di nuovi approcci terapeutici, non più volti solo al trattamento dell'ipertono, bensì ad una protezione integrata della testa del nervo ottico.

DIAGNOSI DI GLAUCOMA

In generale

In attesa di disporre di un test che ci permetta di individuare i soggetti glaucomatosi in base ad anomalie genetiche, prima che la malattia si sia manifestata, la diagnosi di glaucoma oggi riposa sulla constatazione degli elementi clinici caratteristici ed in particolare dell'ipertono e del danno (sia in senso anatomico/morfologico che in senso funzionale) a carico delle fibre ganglionari che costituiscono il nervo ottico. Negli ultimi tempi si è sviluppato un nuovo campo di indagine volto a rilevare anomalie nella vascolarizzazione e nella perfusione della testa del nervo ottico, particolarmente importante nelle forme definite "a bassa pressione" in cui cioè l'elemento meccanico costituito dall'ipertono sembra di minor importanza patogenetica. Bisogna premettere che mentre la diagnosi degli stadi avanzati della malattia non pone problemi rilevanti, nelle fasi iniziali non esiste ancora un singolo test che riesca con un unico rilievo a differenziare con sufficiente sensibilità e specificità i pazienti affetti da glaucoma. La diagnosi dipenderà pertanto dalla sintesi ed interpretazione eseguite dall'oftalmologo dei risultati di differenti valutazioni strumentali eventualmente ripetute più volte nel tempo.

-Tonometria

Il rilievo della pressione intraoculare (PIO) resta uno dei momenti fondamentali nell'approccio diagnostico e nel follow-up del paziente glaucomatoso, pur essendo di per sé un elemento di sicura diagnosi solo per valori estremi (PIO > 30-35 mmHg). In realtà le curve di distribuzione dei valori tonometrici tra soggetti normali e glaucomatosi sono ampiamente sovrapposte, rendendo pressoché impossibile individuare un valore limite che discrimini tra le due popolazioni con sufficiente sensibilità e specificità. Esistono infatti da un lato casi di glaucoma a "bassa pressione" (meglio detto a "pressione normale"- NTG) entro cioè quello che viene definito il range di normalità; d'altra parte esiste una condizione definita di ipertensione oculare cioè valori di tono superiori al normale in assenza di qualsiasi segno di danno glaucomatoso. Il rilievo della PIO mantiene comunque una grande utilità sia per l'inquadramento diagnostico, sia per il monitoraggio dell'efficacia del trattamento ipotonizzante. Il principio fondamentale di tutti i tonometri di uso clinico risiede nell'applicazione di una forza nota alla superficie corneale e nel rilievo della deformazione indotta da cui si calcola la pressione intraoculare. Il tonometro di Schiøtz sfrutta l'indentazione della cornea da parte di uno stantuffo di peso noto (e variabile con l'aggiunta di pesi) e nella lettura su una apposita scala dell'entità della deformazione: la corrispondente PIO viene letta sulle tavole di conversione fornite con lo strumento per ciascun peso dello stantuffo. E' un apparecchio robusto, economico, portatile e di facile uso e trova ancora un certo uso in campo clinico. Il suo inconveniente principale risiede nel fatto che, essendo elevato il volume di fluido intraoculare dislocato dall'indentazione, risente in maniera assai evidente di variazioni della rigidità sclerale (miopia, pregressi interventi episclerali etc.), che ne alterano in modo anche assai sensibile la attendibilità. La tecnica di riferimento per la tonometria ("gold standard") è la tonometria ad aplanazione sec. Goldman, introdotta a metà degli anni '50. Diversamente dal tonometro di Schiøtz l'aplanometro sfrutta l'aplanazione della cornea in un'area di 7,35 mmq (3,06 mm di diametro), spostando minime quantità di liquido e minimizzando il ruolo della rigidità sclerale. La misurazione viene eseguita con lo strumento

montato sulla lampada a fessura, il paziente seduto e collaborante in quanto i movimenti oculari o palpebrali ostacolano il corretto rilievo della PIO. Occorre praticare una anestesia topica (Novesina o Benoxinato) e colorare il film lacrimale con fluoresceina per rendere più leggibile l'immagine fornita dall'aplanometro. La fessura luminosa va aperta al massimo, utilizzando un filtro blu ed orientata tangenzialmente alla cornea in modo da illuminare solo la punta dello strumento che contiene un doppio prisma, collegato ad un braccetto oscillante e che va accostata fino ad entrare in contatto con la cornea nella sua porzione centrale; si regola quindi la pressione con la vite di comando fino ad ottenere l'aplanazione della superficie, indicata dalla comparsa nell'oculare di 2 semicerchi contrapposti a formare una specie di S rovesciata.

Di questo strumento esiste una versione portatile (Perkins), che ne consente l'uso al letto del malato, ma che richiede una particolare manualità ed esperienza. Negli ultimi anni sono stati introdotti nella pratica clinica i tonometri pneumatici automatici. Questi apparecchi sfruttano un getto d'aria compressa per deformare la cornea e calcolano la pressione intraoculare in base alla variazione del riflesso luminoso della superficie corneale; hanno il grande vantaggio di non richiedere contatto con la superficie oculare e pertanto non necessitano di anestesia né di instillazione di colorante, sono di uso facile e veloce (anche da parte di personale sanitario ausiliario), sono ben accettati al paziente e danno risultati accettabilmente precisi e ripetibili a condizione di provvedere ad una periodica taratura dello strumento. Il loro limite principale sta nel costo piuttosto elevato.

Concettualmente correlata alla tonometria e ad essa complementare è la tonografia, che ci fornisce dati sulle capacità di deflusso del sistema trabecolare. Essa si basa sul principio che il peso di un tonometro ad indentazione, mantenuto sull'occhio per un certo lasso di tempo, provoca un aumento del deflusso dell'acqueo, che non si verifica negli occhi con alterazioni trabecolari come quelli glaucomatosi. L'esame consiste nella registrazione continua dei valori decrescenti della PIO per effetto della pressione del tonometro: lo strumento è in grado di derivare da questi dati la misura della Facilità al deflusso (C) che è l'inverso della resistenza (R). Ricordando la formula secondo cui $F = C \times (PIO - P_v)$ si ottiene che $C = F / (PIO - P_v)$. Un valore di $C < 0,12$ depone fortemente per la diagnosi di glaucoma, mentre valori superiori a 0,20 sono sicuramente normali. I tonografi computerizzati hanno migliorato la affidabilità della metodica. Una interessante applicazione di questo strumento sfrutta il rilievo dell'ampiezza del polso legato al ciclo cardiaco per valutare l'entità del flusso ematico bulbare contemporaneamente alla misura della PIO (OBF= Ocular Blood Flow meter).

Oftalmoscopia

La valutazione del danno glaucomatoso può essere effettuata anatomo-morfologicamente oppure funzionalmente. Le alterazioni dello strato delle fibre ganglionari retiniche e soprattutto della testa del nervo ottico in corso di glaucoma sono assai caratteristiche e rendono agevole la diagnosi nei casi avanzati, mentre sono assai più difficilmente individuabili nelle fasi iniziali della malattia.

L'osservazione della papilla ottica con l'oftalmoscopia preferibilmente binoculare e stereoscopica (oftalmoscopia indiretta, esame con vetro a tre specchi di Goldmann) mostra una progressiva riduzione della rima neurale della papilla ed un parallelo ingrandimento dell'escavazione con nasalizzazione del peduncolo vascolare. Tali alterazioni sono dovute alla progressiva atrofia delle fibre ganglionari retiniche per azione compressiva meccanica diretta e/o ischemica. Concomita quindi un "denudamento" dei vasi all'emergenza non più parzialmente mascherati dalle fibre ganglionari, ed il loro progressivo disporsi sui margini dell'escavazione ed infine quasi sospesi nel vuoto (vasi circumlineari ed a ponte). Nelle fasi più avanzate si osserva spesso una atrofia corio retinica peripapillare (di tipo beta e/o alfa). Altro segno non costante ma molto suggestivo di glaucoma è la presenza di emorragie a "scheggia" sul bordo papillare solitamente associate ad assottigliamenti localizzati ("notching") della neurorima ed a corrispondenti difetti fascicolari dello strato delle fibre nervose e del campo visivo. Nelle fasi iniziali della malattia queste alterazioni sono estremamente difficili da individuare con certezza con una singola osservazione; ciò rende ragione dell'importanza assunta dai metodi di "imaging", in grado di immagazzinare, analizzare e confrontare immagini ottenute in tempi successivi alla ricerca dell'evoluzione o progressione delle alterazioni di tipo glaucomatoso, sia per la conferma della diagnosi sia per il monitoraggio della terapia. Il primo e più utilizzato di questi metodi è la fotografia o meglio la stereofotografia del disco ottico, che consente valutazioni morfologiche dirette e comparative (fotogrammetria): i parametri numerici più utilizzati alla ricerca di una standardizzazione dei criteri diagnostici ed ovviare alla variabilità interindividuale sono dei rapporti tra misure, che risultano pertanto adimensionali: il rapporto cup/disc tra diametro dell'escavazione e quello dell'intero disco ottico, che risulta fortemente suggestivo di glaucoma per valori superiori a 0,5 e comunque qualora tenda ad aumentare nel tempo; il rapporto disc/rim tra la superficie del disco ottico e quella della neurorima. Sempre più utilizzati sono apparecchi digitalizzatori d'immagine, capaci di trasformare le immagini in un segnale digitale e di immagazzinarle su supporti magnetici, calcolare i vari indici diagnostici in maniera automatica o semiautomatica, confrontare le immagini fra di loro per evidenziare le variazioni nel tempo. Sono stati messi a punto pacchetti software dedicati a tale scopo e che utilizzano le immagini acquisiti dai normali retinografi o più recentemente di apparecchiature laser a scansione confocale, in grado

di ottenere immagini seriali a profondità differente e ricostruirle tridimensionalmente realizzando una vera e propria scansione tomografica. Queste apparecchiature consentono una precisa morfometria della papilla ed eliminano o riducono fortemente la variabilità legata all'osservatore, assicurando una maggiore sensibilità nell'individuare la presenza e l'evoluzione del danno glaucomatoso.

Esame dello strato delle fibre nervose

L'esame dello strato delle fibre (RNFL) consiste nell'osservazione biomicroscopica con luce rossopriva, eventualmente corredata di fotografie con filtro blu o con oftalmoscopia scanning laser ad argon blu-verde. L'esame del RNFL è assai sensibile nell'individuare le più precoci alterazioni dovute al glaucoma in uno stadio precedente la comparsa di altre anomalie morfologiche o funzionali. Tuttavia occorre tenere presente che alterazioni delle fibre ganglionari non sono un'esclusiva del glaucoma bensì possono comparire in diverse affezioni neurologiche e possono essere presenti anche in occhi normali. Lo spessore delle fibre ganglionari in corrispondenza dell'area peripapillare può essere misurato con analizzatori digitali quali l'Optic Nerve Head Analyzer o il sistema ImageNet Topcon o con la polarimetria scanning laser: lo strumento definito Nerve Fiber Analyzer è un oftalmoscopio scanning laser confocale che sfrutta la proprietà di birifrangenza dello strato delle fibre nervose e calcola il ritardo di fase impresso ad un fascio di luce polarizzata da parte dello strato delle fibre e che risulta proporzionale al suo spessore. Lo strumento effettua una scansione circolare all'intorno del nervo ottico e lo spessore viene visualizzato su un piano come grafico bidimensionale, con valori calcolati in 16 settori angolari di 22,5° ciascuno. Tipicamente il diagramma normale mostra il massimo spessore ai poli superiore e inferiore e misure minori nasalmente e temporalmente. Il massimo significato diagnostico e di predittività sembra essere dato non tanto dai valori assoluti di spessore, che mostrano un'ampia sovrapposizione tra normali e glaucomatosi, quanto dal rapporto tra spessore dei quadranti superiori e inferiori o ancor meglio tra ottante supero-temporale ed infero-temporale, che risulterebbero precocemente alterati in corso di glaucoma. Tale misura, veloce da effettuare anche senza dilatazione della pupilla potrebbe assumere il ruolo di test di screening per il glaucoma.

Un altro recentissimo metodo di valutare sia lo spessore delle fibre ganglionari sia il grado di escavazione della papilla è la tomografia a coerenza ottica (OCT), che utilizza il principio dell'interferometria ed una sorgente luminosa infrarossa per ottenere sezioni tomografiche in vivo dei tessuti intraoculari, tra cui la testa del nervo ottico e lo strato delle fibre, con elevata riproducibilità e con una risoluzione dell'ordine dei 10 micron. Una sequenza di scansioni longitudinali viene utilizzata per costruire sezioni cilindriche della retina all'intorno del nervo ottico (diametro 3,4 mm) che poi spiegate su un piano permettono l'analisi dei dati di morfologia e spessore complessivi o per singolo quadrante. L'OCT mostra differenze statisticamente significative di spessore del RNFL tra occhi normali e glaucomatosi soprattutto nei quadranti inferiori ed una volta che siano stati raccolti dati sufficientemente numerosi da poter confrontare campioni appaiati per sesso ed età, ci si può aspettare che la metodica sia in grado di individuare i glaucomatosi più precocemente e con sensibilità e specificità maggiori rispetto alla perimetria.

Ultrabiomicroscopia

Un'altra tecnica di imaging che si è di recente resa disponibile è l'ultrabiomicroscopia, che fornisce immagini bidimensionali ad alta risoluzione del segmento anteriore dell'occhio sfruttando la riflessione degli ultrasuoni come l'ecografia. Risulta particolarmente utile nel delucidare situazioni cliniche quali il glaucoma da chiusura d'angolo, il glaucoma maligno, il blocco pupillare, la sindrome da dispersione pigmentaria, così come per la valutazione postoperatoria dopo interventi fistolizzanti o impianti drenanti.

Perimetria

Nonostante questi progressi tecnologici, ancora oggi la perimetria rappresenta la procedura fondamentale per la diagnosi ed il follow-up del glaucoma cronico. Il campo visivo può essere definito come la porzione di spazio che un occhio può percepire in un singolo istante, cioè l'insieme dei punti che simultaneamente proiettano sulla retina visiva stimoli sovralimentari. Esso è funzione del senso luminoso e cioè della soglia minima di percezione dello stimolo nelle varie porzioni della retina, ed è influenzato dalle condizioni di adattamento, cioè dal grado di luminosità ambiente, e del forame pupillare che costituisce il diaframma d'ingresso dei raggi luminosi nell'occhio. Il limite tra lo spazio in cui uno stimolo risulta visibile e l'intera area in cui esso non è percepito si definisce isoptera. Un'isoptera è quindi la linea di soglia che unisce punti dello spazio che proiettano su punti retinici ad eguale sensibilità. L'esame del campo visivo è stato tentato fin dall'antichità (già Ippocrate descriveva l'emianopsia), ma ha trovato sistematizzazione a partire dal 19° secolo e definitivamente negli anni '50 con il lavoro di Goldmann. Quando nell'esame del campo visivo si usano stimoli di intensità costante che si muovono tra aree dove lo stimolo viene percepito e dove non lo è, la tecnica si definisce cinetica, se si utilizzano stimoli fissi ad intensità variabile la tecnica è detta statica. Con la perimetria cinetica si cerca di localizzare i punti sensibili ad un determinato stimolo, con la perimetria

statica si cerca di individuare lo stimolo minimo percepito in un determinato punto. Le tecniche più utilizzate sono la perimetria cinetica manuale secondo Goldmann e la perimetria statica automatica computerizzata. La perimetria cinetica utilizza una cupola con luminosità di fondo fissa su cui viene proiettato uno stimolo che viene fatto muovere dall'operatore dalla periferia verso il centro fino a che viene percepito dal soggetto che mantiene intanto lo sguardo fisso su una mira centrale. L'insieme dei punti in cui quello stimolo viene percepito costituisce un'isoptera. Le alterazioni del campo visivo in corso di glaucoma possono essere inizialmente transitorie, ma diventano irreversibili mano a mano che la sofferenza del nervo ottico si aggrava. Tali alterazioni riguardano inizialmente soprattutto la metà nasale del campo visivo, dal momento che la sofferenza ischemica della testa del nervo ottico inizia di solito dal lato temporale e che le fibre nervose che corrono ad arco fra la papilla ottica ed il meridiano orizzontale (nella cosiddetta area di Bjerrum) sono molto sensibili agli incrementi della pressione intraoculare. Segni precoci del danno glaucomatoso sono il cosiddetto "salto nasale", per cui in corrispondenza del meridiano orizzontale nasale si ha un restringimento dell'isoptera limitato all'emicampo inferiore. Si associano allargamento ed esclusione della macchia cieca di Mariotte, restringimento delle isoptere pericentrali, difetti fascicolari dell'area di Bjerrum, scotoma di Seidel che si manifesta come un allungamento verticale della macchia cieca e lo scotoma arciforme di Bjerrum che occupa l'intera area omonima. Nelle fasi più tardive si osserva un restringimento concentrico del campo visivo fino allo stadio tubulare con residui temporali, e infine alla perdita della visione centrale con residui isolotti temporali, che precede la completa cecità. Allo scopo di aumentare la standardizzazione e la riproducibilità dell'esame perimetrico è stata messa a punto la perimetria automatica computerizzata, che costituisce oggi lo standard diagnostico di riferimento. Si tratta di una perimetria statica di soglia, viene cioè determinata per una serie di punti dello spazio (e quindi retinici) la soglia luminosa minima; questa informazione viene poi elaborata, confrontata con campioni normali per fascia di età e presentata sotto forma di mappe numeriche, mappe in scala dei grigi, grafici cumulativi e corredata di alcuni indici di affidabilità e di indici perimetrici. Parametri importanti sono la strategia di presentazione degli stimoli e la disposizione nello spazio dei punti testati. Gli indici principali sono il difetto medio (mean defect – MD) che rappresenta di quanto si discosta dal normale la sensibilità media dei punti testati espressa in decibel di attenuazione dello stimolo luminoso massimo; la fluttuazione a breve termine (short-term fluctuation – SF) che indica la variabilità media della sensibilità nei singoli punti durante il singolo esame e che normalmente è inferiore a 2dB; la varianza del danno (o il suo reciproco " pattern standard deviation) che ci indica se la riduzione di sensibilità è diffusa a tutto il campo visivo o se è localizzata ad un gruppo di punti. Questi indici numerici consentono confronti ed elaborazioni statistiche e vengono sintetizzate in grafici (Curva di Bebié per i perimetri Octopus, "Box plot" per i perimetri Humphrey) che consentono una rapida e sintetica valutazione.

L'apparecchio fornisce poi gli indici di affidabilità: perdite di fissazione durante l'esame, risposte false positive e false negative, che ci informano riguardo la corretta esecuzione e quindi l'attendibilità dei risultati ottenuti.

Il ruolo della perimetria è nelle fasi precoci soprattutto diagnostico, deve dirci cioè se esiste o meno un difetto del campo visivo e se è attribuibile al glaucoma; dopo che la diagnosi sia stata posta l'esame del campo visivo assolve invece il compito di valutare l'estensione del danno e soprattutto la sua stabilità o progressione. Oltre all'analisi del singolo campo visivo sarà quindi necessaria la valutazione comparativa di più esami ripetuti nel tempo: tale valutazione può essere eseguita direttamente dal sanitario. L'interpretazione è tuttavia resa difficoltosa dall'esistenza della fluttuazione sia a breve termine (durante il singolo esame) che a lungo termine (fra un esame ed il successivo), dall'esistenza di un certo effetto di "apprendimento", dall'eventuale concomitanza di altre patologie (p.es. cataratta), dalla maggiore o minore affidabilità del paziente durante i diversi esami. Per ovviare a tali difficoltà ed individuare correttamente e tempestivamente la reale tendenza al peggioramento, si utilizza un'analisi statistica computerizzata mediante appositi programmi (Octopus Delta Change , HUMPHREY Statpac Change Probability Analysis).

Nuovi strumenti e nuove strategie d'esame vengono continuamente messi a punto nel tentativo di rendere la perimetria automatizzata più rapida, sensibile ed affidabile; tra questi particolarmente promettenti sono la perimetria statica "blu su giallo" e la perimetria ad anello (Ring Perimetry o High Pass Resolution). La perimetria blu su giallo (SWAP – Short Wavelength Automated Perimetry) utilizza un'apparecchiatura analoga ad un normale perimetro computerizzato, ma presenta uno sfondo giallo brillante e lo stimolo di colore blu. Tali caratteristiche sembrano assicurare una sensibilità e specificità superiori rispetto alla convenzionale perimetria statica in quanto la percezione dei colori dell'asse cromatico blu-giallo, mediata dai coni "s", è più precocemente compromessa in corso di glaucoma. Tale dato ben si correla alla constatazione che durante il corso dell'otticopatia glaucomatosa il sistema magnicellulare (cellule M), che conta circa il 10% delle fibre totali, è più precocemente danneggiato rispetto al sistema parvicellulare (cellule P). Ciò consente di evidenziare difetti di sensibilità retinica utilizzando uno stimolo blu su giallo con alcuni anni di anticipo nei confronti di una stimolazione bianco su bianco.

La High Pass Resolution Perimetry utilizza stimoli con forma anulare, composti da tre bande concentriche, due esterne a luminanza più alta dello sfondo, quella interna con luminanza inferiore allo sfondo di modo che nel suo complesso la luminanza dello stimolo sia pari a quella dello sfondo. La capacità di percepire lo

stimolo sembra legata all'integrità anatomico funzionale dei campi recettivi delle cellule ganglionari retiniche, precocemente compromessi durante l'affezione glaucomatosa. Il test è veloce e non particolarmente faticoso ed esprime i risultati oltre che graficamente anche con il valore percentuale dei canali neurali funzionanti residui.

Gonioscopia

L'approccio diagnostico al glaucoma non può prescindere dalla gonioscopia e cioè dallo studio dell'angolo irido-corneale. Tale studio si pratica a mezzo di particolari lenti definiti gonioscopi che permettono di osservare il recesso angolare: si differenziano gonioscopi diretti, che sfruttano le capacità refrattive per permettere l'osservazione dell'angolo, e gonioscopi indiretti speculari (lente a tre specchi di Goldmann; lente speculare tipo Zeiss). Utilizzando una fessura piuttosto stretta ed angolata in biomicroscopia si osserva una V luminosa, con una branca che si riflette sulla superficie iridea, l'altra che evidenzia la faccia interna della cornea mentre le due branche convergono verso le strutture angolari. Seguendo il riflesso corneale verso l'angolo la prima struttura che si evidenzia è la linea di Schwalbe, che corrisponde al punto in cui si interrompe perifericamente la membrana di Descemet, ed appare come una linea biancastra, brillante e rifrangente. Subito al dietro sta il trabecolato di aspetto amorfo finemente granulare, spesso evidenziato da granuli di pigmento più o meno abbondanti, soprattutto nei quadranti inferiori. Dietro al trabecolato è presente una linea biancastra che è lo sperone sclerale, mentre ancora più indietro sta la parte uveale o banda ciliare di colorito scuro e che si continua con la radice dell'iride. Un momento fondamentale dell'esame è la determinazione dell'ampiezza dell'angolo, valutabile in base alle strutture visibili in gonioscopia. Numerosi schemi classificativi sono stati proposti; a titolo di esempio riportiamo quella di Shaffer, che distingue 5 gradi di ampiezza da 0 a 4. Un angolo di grado 0 è un angolo chiuso, in cui nessuna struttura angolare è osservabile. Si definisce grado 1 quando si osserva la linea di Schwalbe (ampiezza di circa 10°); di grado 2 quando è visibile il trabecolato (circa 20°), di grado 3 quando si vede anche lo sperone sclerale (circa 30°) e di grado 4 quando l'angolo è completamente aperto e tutte le strutture sono visibili (40° e più). Più informativa ma più complessa è la classificazione proposta da Spaeth, che tiene conto di 3 criteri:

- 1) L'ampiezza in gradi dell'angolo valutata in maniera simile a quella prevista da Shaffer (zero-10°-20°-30°-40° e più)
- 2) La sede dell'inserzione dell'iride
 - a) anteriormente al trabecolato (angolo chiuso)
 - b) sul trabecolato
 - c) in corrispondenza dello sperone sclerale
 - d) sulla banda ciliare
 - e) angolo molto ampio
- 3) Conformazione del profilo irideo

Concava=q

Rettilinea=r

Convessa=s

In quest'ultimo caso essendo più vicina l'iride alla faccia posteriore corneale la chiusura d'angolo sarà molto facilitata.

Quando il trabecolato è visibile, grado " e oltre, il rischio di chiusura imminente dell'angolo è pressoché nullo, anche se va tenuto conto che nel corso degli anni si possono avere delle modificazioni con restringimento dell'angolo.

La gonioscopia permette anche l'osservazione di altri caratteri patologici come la presenza di sinechie angolari, emorragie, presenza di materiali estranei (p.es. olio di silicone emulsionato), membrane neovascolari, pigmento, caratteri malformativi, recessione dell'angolo in caso di traumi etc.

Elettrofisiologia del glaucoma.

Oltre al senso luminoso, anche altre funzioni dell'apparato visivo possono essere studiate per evidenziare in fase precoce i danni indotti dal glaucoma. Studi istologici hanno mostrato una maggior suscettibilità delle cellule ganglionari grandi (cellule M) che risultano precocemente danneggiate. Dal momento che le varie funzioni visive sono mediate da vie differenti corrispondenti a differenti tipi di cellule ganglionari, si può cercare di testare tali vie in maniera selettiva.

Il Pattern ERG è la registrazione di un elettroretinogramma ottenuto mediante stimolazione con una scacchiera alternante. Utilizzando stimoli adeguati per dimensioni degli scacchi e frequenza dell'alternanza si possono investigare selettivamente le risposte del sistema magni- o parvicellulare. L'ampiezza del PERG è assai modesta e richiede accurato rilevamento ed analisi. E' ormai ben documentato che il PERG è precocemente alterato in corso di glaucoma e la sua ampiezza è ben correlata all'esistenza ed estensione di difetti perimetrici. La sua sensibilità è molto alta (superiore al 90%), anche se la sua specificità non lo è altrettanto, impedendone quindi l'uso come test di screening. Tuttavia può essere un prezioso complemento in caso di diagnosi precoce, soprattutto qualora il campo visivo risulti normale. Arden suggerisce che:

- un PERG normale rende improbabile l'esistenza di un difetto perimetrico, che è praticamente impossibile in presenza di due PERG normali in tempi successivi.
 - Qualora si ottengano risultati anormali in due successivi esami PERG anche in assenza di deficit perimetrici è altamente probabile l'esistenza di un danno glaucomatoso in fase infraclinica e che si renderà manifesto in futuro.
 - In un paziente sospetto glaucomatoso che mostri due successivi PERG normali è altamente improbabile che si manifesterà un difetto perimetrico almeno nei successivi 18 mesi.
- Anche i Potenziali Visivi Evocati da pattern possono essere utili in caso di glaucoma, si osserva infatti soprattutto un ritardo delle onde ed una loro riduzione di ampiezza. Tali alterazioni sono aspecifiche anche se discretamente sensibili (>85%) e pur avendo valore diagnostico inferiore rispetto alla perimetria automatizzata o alla perimetria blu su giallo possono risultare un prezioso ausilio diagnostico in caso di pazienti anziani poco collaboranti e che risultano poco attendibili alla perimetria.
- Altri esami psicofisici, sensibilità al contrasto, senso cromatico, sensibilità al movimento, possono essere praticati in caso di glaucoma, il loro uso tuttavia rimane limitato al campo sperimentale/scientifico e non interessa la pratica clinica di routine.

Studio dell'Emodinamica

A completamento del processo diagnostico del glaucoma dobbiamo menzionare lo studio dell'emodinamica bulbare, che ha acquistato crescente importanza soprattutto nelle forme di glaucoma a pressione normale (NTG), nella cui patogenesi fattori di tipo ischemico sembrano preponderanti. Le tecniche utilizzate per ottenere informazioni sulla circolazione intraoculare ed in particolare a livello della testa del nervo ottico di più comune utilizzazione clinica sono:

a)Color Doppler Imaging

utilizzando una sonda ad ultrasuoni e sfruttando l'equazione di Doppler e la correlata modificazione delle frequenze riflesse, si può calcolare la velocità del sangue in un vaso. Nota la velocità si può estrapolare il flusso ematico nei vasi esplorati, in particolare l'arteria centrale della retina che irrorava le cellule ganglionari e lo strato delle fibre; le arterie ciliari posteriori da cui originano i rami per lo strato laminare e prelaminare della papilla; l'arteria oftalmica che fornisce il sangue a tutto il bulbo. Dal tracciato relativo ad un vaso si ricava una velocità di picco sistolico (PSV), una velocità di fine diastole (EDV) da cui si calcola l'indice di resistenza per quel vaso, secondo la formula $R.I. = PSV - EDV / PSV$ (indice di resistività di Pourcelot). Questa metodica permette di studiare la resistenza al flusso nei vari distretti ematici bulbari e di apprezzarne le variazioni in risposta ad agenti terapeutici. Per esempio nei pazienti affetti da glaucoma a bassa pressione è stata dimostrata una condizione di vasospasmo a carico dell'arteria oftalmica che non è presente nei normali e che può essere eliminata dalla somministrazione di vasodilatatori.

b)O.B.F.

come già accennato parlando della tonografia, la misurazione del polso della pressione intraoculare legato al ciclo cardiaco può essere utilizzata per interpolare il flusso ematico oculare pulsatile. Il polso della pressione intraoculare deriva infatti dall'ingresso di una quantità di sangue nell'occhio durante la sistole, per lo più a livello corioideale e pertanto di pertinenza delle ciliari posteriori che irrorano anche il nervo ottico. La tecnica sfrutta la conversione del polso tonometrico in un polso volumetrico, che moltiplicato per la frequenza cardiaca ci dà il flusso oculare pulsatile. Le limitazioni di questa tecnica sono molteplici, può comunque fornire un indice di flusso ematico oculare.

c)HRF

La disponibilità degli scanning laser permette di eseguire una angiografia a fluorescenza o con verde di indocianina e calcolare numerosi parametri circolatori (tempo braccio-retina, tempo di passaggio artero-venoso, velocità di transito capillare a livello retinico e della testa del nervo ottico) nonché una vera e propria angiotomografia per uno studio tridimensionale della irrorazione della testa del nervo ottico.

Test di provocazione

Quando la sindrome glaucomatosa si presenta incompleta e manchi quindi la certezza diagnostica o qualora sussistano le caratteristiche anatomico-morfologiche predisponenti ma senza evidenti manifestazioni cliniche risulterebbe assai utile disporre di test in grado di segnalare con chiarezza i casi in cui il rischio di comparsa o progressione dell'otticopatìa è particolarmente elevato. Poiché i fattori coinvolti sono molteplici altrettanto vari e numerosi sono i test proposti, tutti basati sul principio che l'occhio normale è in grado di mantenere la stabilità tensionale quando se ne alteri l'idrodinamica, mentre l'occhio glaucomatoso risponde a tali sollecitazioni con un aumento della PIO. Il limite di significatività per considerare positivo un test di provocazione è generalmente fissato in un aumento di PIO > 8 mmHg, la probabilità di un simile aumento nei normali è infatti inferiore all'1%. possiamo distinguere:

- a) test che modificano la produzione di acqueo
- b) test che modificano il deflusso di acqueo

Tra i primi il più noto è il test del carico idrico, che consiste nel far bere un litro d'acqua in meno di 5' e misurare la pressione intraoculare dopo 15 – 30 – 45 e 60 minuti. Il test è considerato positivo per un innalzamento della PIO > 8 mmHg, ma risulta poco sensibile e specifico soprattutto nelle fasi iniziali del glaucoma, quando la sua utilità sarebbe maggiore.

Un altro test di provocazione di recente introduzione (da parte della Scuola romana) utilizza l'instillazione di Ibopamina al 2%, un agonista dopaminergico che provoca un aumento della produzione di acqueo per stimolazione dei recettori D1, della durata di 120-180 minuti. Questo aumento di flusso viene ben compensato dall'occhio normale, che non modifica significativamente la sua PIO, mentre negli occhi con disturbi dell'idrodinamica si crea una disparità tra produzione e deflusso e conseguente transitorio rialzo tonometrico. Anche in questo caso il test è da considerarsi positivo per aumenti di PIO > 8 mmHg.

Tra i secondi, utili soprattutto per la valutazione dei glaucomi ad angolo stretto, ricordiamo:

1) Test della midriasi farmacologica: viene eseguito mediante instillazione di un cicloplegico fugace (tropicamide o ciclopentolato) seguita da controlli della PIO ogni 30' per 2-3 ore. La media midriasi provoca la massima probabilità di blocco pupillare ed inoltre un affollamento dell'iride nell'angolo con conseguente rialzo tensionale, considerato significativo quando è superiore ad 8 mmHg. Anche negli occhi con angolo aperto si possono avere rialzi tensionali, generalmente di minore entità. Questo test è oggi oggetto di critiche per la sua pericolosità (rischio di scatenare un attacco acuto) e per la scarsa ripetitività.

2) La stessa premessa fisiopatologica è alla base del test del buio, che consiste nel tenere il paziente in camera oscura per un'ora, al termine della quale si misura la PIO: un incremento >8mmHg viene considerato significativo. Il test risulta positivo nel 30-50% dei glaucomi ad angolo stretto, ma solo nel 7-20% degli angoli stretti asintomatici. La positività è pressoché sempre eliminata dall'iridectomia basale, suggerendo che il meccanismo del rialzo tensionale sia un certo grado di blocco pupillare. E' preferibile al test della midriasi sia per la maggior fisiologicità dello stimolo, sia per la più facile reversibilità in caso di eccessivo rialzo della PIO.

3) Test della posizione prona: consiste in una misurazione basale della PIO dopo la quale il paziente viene fatto sdraiare a faccia in giù con la testa appoggiata al dorso delle mani per almeno un'ora, dopo di che si misura nuovamente la PIO. Viene considerato positivo per aumenti > 8 mmHg. Il test è risultato più sensibile di quello del buio o della midriasi e si ritiene che indichi la tendenza al blocco pupillare e quindi l'utilità di un'iridectomia basale. L'associazione del test del buio e della posizione prona aumenta di molto la sensibilità, risultando positivo in oltre il 90% dei glaucomi da chiusura d'angolo.

4) Test della pilocarpina più fenilefrina: la stimolazione contemporanea dello sfintere pupillare e del dilatatore dell'iride ottenuta mediante instillazione ripetuta di fenilefrina al 10% e pilocarpina al 2%, massimizza la forza di contatto irido-lenticolare che predispone al blocco pupillare. Il test è considerato positivo per incrementi di PIO > 8 mmHg.

Citiamo ancora il test al cortisone (desametazone) di Armaly, che si esegue somministrando desametazone 0,1% per 5 volte al dì per 3-6 settimane: viene considerato positivo quando provoca un aumento di PIO di 6-10 mmHg. Più che un vero test di provocazione è una sorta di dépiage dei soggetti geneticamente predisposti al glaucoma ad angolo aperto.

Oltre allo studio dell'idrodinamica bulbare, test di provocazione possono essere usati anche per valutare l'emodinamica, in particolare in quelle forme in cui la patogenesi vascolare appare verosimile.

a) Test di risposta al caldo e al freddo: esamina la risposta del sistema vascolare ad uno stimolo vasoconstrictore (in particolare nei glaucomi a bassa pressione). Si esegue misurando il flusso ematico in un dito, mediante un flussimetro Doppler, prima e dopo avere immerso la mano in acqua fredda (4°C) per 10". Nei glaucomi a bassa pressione esiste spesso una risposta vasospastica accentuata, che manca nei normali e nelle altre forme di glaucoma, a riprova del ruolo dello spasmo vascolare in queste forme di glaucoma.

b) Test alla CO₂: si fa respirare una miscela di CO₂ al 20%, che ha una forte azione vasodilatatrice, e nel valutare la velocità del flusso ematico a mezzo di esame Color Doppler: circa il 70% dei pazienti con glaucoma a bassa pressione mostra un miglioramento degli indici di flusso e di funzione visiva.

FARMACOLOGIA DEL GLAUCOMA

La farmacoterapia del glaucoma è tuttora dominata dai prodotti ad azione ipotonizzante, mentre solo recentemente si è dato interesse ad un approccio non ipotonizzante per la terapia del glaucoma.

La maggioranza dei farmaci utilizzati per uso topico interviene sulla regolazione da parte del sistema nervoso autonomo della produzione e deflusso dell'umore acqueo. Recentemente altre classi di farmaci si sono aggiunte all'armamentario terapeutico, con risultati promettenti. Possiamo schematizzare i farmaci antiglaucomatosi attualmente utilizzati nella seguente classificazione:

IPOTONIZZANTI

a) Miotici parasimpaticomimetici (per uso topico)

sfintere pupillare e quindi miosi e del muscolo ciliare con accomodazione, spostamento in avanti del diaframma cilio-irido-lenticolare e trazione sullo sperone sclerale e trabecolato. I preparati per uso oftalmico contengono il farmaco in concentrazione dall'1 al 4%. La breve durata d'azione, circa 6 ore, richiede 3-4 somministrazioni al giorno. Si è cercato di ridurre tale necessità mediante l'inclusione in biopolimeri erodibili (Ocusert) o in gel acquosi a rilascio graduale. L'azione ipotonizzante della pilocarpina è legata alla contrazione del muscolo ciliare che è inserito anteriormente sullo sperone sclerale: la trazione si trasmette al trabecolato e causa allargamento degli spazi intertrabecolari, con aumento della facilità al deflusso. L'indicazione principale della pilocarpina è il glaucoma cronico ad angolo aperto, in associazione ai beta bloccanti o in monoterapia. Viene utilizzata anche nelle forme ad angolo stretto in quanto l'azione miotica previene l'affollamento dell'iride nell'angolo, nonché per sbloccare la midriasi in corso di glaucoma acuto da chiusura d'angolo, in associazione agli osmotici ed agli inibitori dell'anidrasi carbonica. Occorre tuttavia una certa cautela nell'uso della pilocarpina in caso di camera anteriore molto bassa in quanto, soprattutto alle più alte concentrazioni, provoca spostamento in avanti del complesso irido-lenticolare, riducendo ulteriormente la camera anteriore; inoltre la miosi determina l'incremento della forza di adesione tra iride e cristallino a livello peripupillare, inducendo un certo grado di blocco pupillare funzionale, che può col tempo diventare anatomico, per la comparsa di vere aderenze irido-lenticolari e seclusio della pupilla. La pilocarpina provoca inoltre miopizzazione per la attivazione dell'accomodazione e riduce l'adattamento al buio a causa della miosi, effetti che la rendono poco gradita ai pazienti soprattutto giovani e con vita lavorativa attiva. Azioni ed effetti collaterali della pilocarpina sono comuni a tutti gli altri miotici parasimpaticomimetici.

Simpaticomimetici alfa e beta stimolanti

L'adrenalina è utilizzata per la terapia del glaucoma sin dagli anni '20. Si tratta di un agonista non selettivo alfa e beta adrenergico e la sua azione è quindi la somma dell'attivazione di tutti i recettori adrenergici oculari. Il suo meccanismo d'azione sulla PIO non è univocamente accettato, pur sembrando la risultante di un'azione bifasica: la stimolazione alfa adrenergica provoca vasocostrizione ciliare e riduzione della ultrafiltrazione e quindi della produzione di acqueo; la stimolazione beta a livello angolare provoca un aumento della facilità di deflusso sia a livello uveosclerale che trabecolare secondario all'attivazione dell'adenilicicliasi e produzione di c-AMP.

Effetti collaterali sono la midriasi (effetto alfa) che ne controindica l'uso in caso di angolo stretto potenzialmente occludibile, l'iperemia congiuntivale e la iperpigmentazione congiuntivale che compare dopo uso prolungato; è descritta una maculopatia con edema cistoide che compare soprattutto in pazienti afachici trattati con adrenalina. La constatazione di effetti collaterali a carico del segmento posteriore apre dei dubbi su un possibile effetto vasocostrittore che potrebbe interferire con l'irrorazione della testa del nervo ottico da parte delle arterie ciliari posteriori. L'instillazione protratta di adrenalina o dei suoi derivati provoca uno stato di attivazione cellulare della congiuntiva che peggiora la prognosi in caso di intervento fistolizzante. Queste considerazioni spiegano perché si faccia un uso progressivamente minore dell'adrenalina e del suo profarmaco dipivefrina.

Alfa due stimolanti:

si tratta di una classe di molecole (imidazoline) il cui prototipo è la clonidina, che hanno affinità selettiva per il recettore alfa-2 adrenergico. La stimolazione dei recettori alfa-2 presinaptici della giunzione post-gangliare adrenergica produce una riduzione della liberazione di noradrenalina a livello sinaptico, mentre i recettori alfa-2 post-sinaptici sono accoppiati ad una proteina-G inibitoria che inibisce l'adenilicicliasi e la produzione di c-AMP. Pertanto gli alfa-2 stimolanti riducono la produzione di acqueo. Il rilievo di valori di PIO molto bassi in occhi trattati con alfa-2 agonisti (addirittura al di sotto del livello di pressione delle vene episclerali) ha fatto ipotizzare altri meccanismi come l'attivazione del deflusso uveo-sclerale, mediata dalla produzione di prostaglandine, o una vasocostrizione con riduzione del flusso ematico al corpo ciliare (effetto alfa-1) e quindi riduzione dell'ultrafiltrazione. La clonidina è stato il primo alfa-2 agonista introdotto in terapia, prima allo 0,25% e poi allo 0,125%; il suo effetto ipotonizzante è soddisfacente, ma provoca ipotensione sistemica in un'elevata percentuale di casi. L'apraclonidina, di recente introdotta in Italia, è un derivato amino-sostituito della clonidina di cui risulta assai meno lipofila, passa con maggior difficoltà la barriera emato-encefalica provocando minori effetti collaterali sistemici. L'apraclonidina, tuttavia, è scarsamente alfa-2 selettiva e provoca anche un'attivazione dei recettori alfa-1 con sbiancamento della congiuntiva e midriasi; inoltre provoca con una certa frequenza reazioni allergiche e/o di intolleranza locale. Il suo uso accettato, alle concentrazioni dello 0,5 e 1,0%, è oggi limitato alla prevenzione o trattamento delle puntate ipertensive dopo laser trattamento del segmento anteriore (trabeculoplastica, iridotomia argon o YAG laser, capsulotomia posteriore) oppure come aggiunta alla terapia medica massimale per brevi periodi in preparazione all'intervento chirurgico. La Brimonidina è un altro alfa-2 agonista con spiccata selettività alfa-2, che quindi non presenta significativi effetti collaterali oculari osistemici e che si prospetta efficace non solo per il trattamento a breve termine come l'apraclonidina, ma anche per la terapia del glaucoma cronico.

Alfa-simpaticolitici:

la timoxamina e soprattutto il dapiprazolo possiedono attività alfa adrenolitica; somministrati per via topica raggiungono la camera anteriore e inibiscono l'azione del muscolo dilatatore dell'iride, cui consegue una media miosi per prevalenza dello sfintere pupillare, senza modificazioni di profondità della camera anteriore e senza effetti accomodativi. Gli usi clinici prevedono la prevenzione del glaucoma da chiusura d'angolo, nonché la reversione della midriasi diagnostica in particolare se ottenuta con midriatici simpatico-mimetici (fenilefrina). Interessante sembra la proposta di associare il dapiprazolo al trattamento con beta bloccanti al fine di sfruttare l'azione alfa litica per ottenere un aumento del flusso ematico oculare ed antagonizzare il rischio di una riduzione di flusso causata dal blocco dell'azione beta adrenergica (vasodilatatrice) sui vasi ciliari posteriori. Il principale effetto collaterale di questi farmaci è una iperemia congiuntivale associata a sensazione di bruciore.

Beta bloccanti:

i farmaci beta bloccanti sono una famiglia di molecole accomunate dalla capacità di legarsi al recettore beta adrenergico, inibendolo e rendendolo indisponibile per rispondere al fisiologico segnale umorale. Le molecole utilizzate in clinica sono numerose e si distinguono in base alla selettività, cioè la capacità di inibire più o meno selettivamente i recettori Beta-1 o Beta-2; alla presenza di attività simpatico-mimetica intrinseca, cioè la capacità di fornire una piccola quota di stimolazione del recettore cui si legano; alla maggiore o minore lipofilia che ne condiziona le caratteristiche di assorbimento e biodisponibilità; alla attività stabilizzante di membrana (chinidino-simile). La loro efficacia sulla pressione intraoculare è legata alla riduzione della produzione di umore acqueo, attraverso il blocco della stimolazione adrenergica sui recettori beta (ed in particolare beta-2) del corpo ciliare. L'inibizione del recettore beta provoca una minore attività del complesso adenilociclastasi di membrana e quindi una minore produzione di c-AMP e di conseguenza di umore acqueo. Alcuni Autori ipotizzano anche che la abolizione del tono beta-adrenergico vasale provochi una vasocostrizione del circolo ciliare anteriore con riduzione della filtrazione. I beta bloccanti si sono rivelati assai efficaci nel ridurre la PIO e privi di significativi effetti collaterali oculari, per cui si sono rapidamente imposti come trattamento di prima scelta in tutte le forme di glaucoma, in particolare il glaucoma cronico ad angolo aperto. Va sottolineato che esiste un ciclo circadiano della produzione di acqueo e quindi della PIO, dovuto a variazioni del tono adrenergico: l'azione dei beta bloccanti è conseguentemente massima nelle ore diurne, mentre si riduce grandemente di notte. Qualora l'azione del beta bloccante non sia sufficiente si può praticare un'associazione con altre classi di farmaci: la pilocarpina è classicamente il primo farmaco di associazione anche se oggi si tende ad utilizzare sempre di più gli inibitori dell'anidrasa carbonica per via topica. E' possibile anche l'associazione con un alfa-2 agonista (apraclonidina, brimonidina) o con le prostaglandine recentemente introdotte. Possibile e in passato assai utilizzata l'associazione con i simpaticomimetici (epinefrina, dipivefrina), che è oggi sempre più guardata con sospetto per il rischio di effetti vasocostrittori (beta-blocco più alfa-stimolo) e di riduzione della perfusione della testa del nervo ottico. E' stata suggerita in alternativa l'associazione con l'alfa bloccante dapiprazolo, proprio per antagonizzare i possibili effetti vascolari dei beta bloccanti sul segmento posteriore. Effetti collaterali locali compaiono con scarsa frequenza e consistono in un'attività anestetica locale sulla cornea, con possibile cheratite puntata; in reazioni allergiche o di ipersensibilità e soprattutto nella riduzione della secrezione lacrimale. Effetti sistemici legati all'instillazione del farmaco sono soprattutto a carico dell'apparato respiratorio (broncospasmo) per blocco dei recettori beta-2 bronchiali; bradicardia e riduzione della contrattilità miocardica, con facilitazione di alcune aritmie, per blocco beta-1 a livello cardiaco. Più raramente sono riportate reazioni neurologiche da effetto centrale. I betabloccanti disponibili per uso topico sono numerosi: il timololo, che è un betabloccante non selettivo, non dotato di ASI, è il più noto ed usato e costituisce il punto di riferimento sia per la classe dei betabloccanti, sia per l'intera terapia medica ipotonizzante. E' disponibile in concentrazione allo 0,25 o 0,50% ed anche in soluzione gelificante (gel rite) per l'uso in monosomministrazione. Il betaxololo è l'unico beta-1 selettivo disponibile; il carteololo ed il befunololo sono dotati di attività simpatico-mimetica intrinseca; il levobunololo ed il metipranololo sono non selettivi e senza ASI.

Inibitori dell'anidrasa carbonica:

introdotti in terapia dal 1954 sono chimicamente delle sulfonamidi, possiedono cioè un gruppo $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ legato ad un radicale aromatico. La loro azione è di inibizione dell'anidrasa carbonica che catalizza la reazione $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 = \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$, di fondamentale importanza per la secrezione di bicarbonati, che è una tappa essenziale della produzione di umore acqueo. Sono farmaci estremamente efficaci in quanto oltre il 99% dell'enzima deve essere inibito per ottenere un effetto clinicamente percepibile; la somministrazione per via sistemica ottiene riduzioni del flusso acqueo di circa il 50%. Le molecole utilizzate in clinica sono l'Acetazolamide, capostipite del gruppo, somministrato alla dose di 250-1000 mg/die per via orale o e.v.; la Diclofenamide efficace a dosaggi inferiori (100-50 mg/die) e le più potenti Metazolamide ed Etossizolamide.

Le indicazioni comprendono qualsiasi tipo di ipertono, sia in fase acuta per stroncare un glaucoma acuto da chiusura d'angolo, sia in fase cronica per compensare ipertoni non adeguatamente controllati dalla terapia topica. Stante il peculiare meccanismo d'azione possono essere associati a qualsiasi altra classe di ipotonizzanti con effetto additivo. La disponibilità di prodotti esclusivamente per uso sistemico ne ha fino ad oggi limitato il ruolo ad una terapia di associazione di durata generalmente limitata a causa della comparsa di importanti effetti collaterali sistemici: parestesie delle estremità, sensazione di malessere, formicolii, nausea, astenia, alterata funzionalità renale con calcolosi, turbe gastro-intestinali, diarrea, dimagrimento, stato depressivo e calo della libido, raramente reazioni ematologiche come trombocitopenia o anemia aplastica. La grande efficacia degli inibitori dell'anidrasi carbonica (IAC) ha da tempo stimolato la ricerca di preparati per uso topico in modo da ridurre gli effetti collaterali, ricerca ostacolata soprattutto dalla natura altamente polare delle sulfonamidi che ne limita il passaggio trans-corneale. La soluzione è stata resa possibile dalla messa a punto di tieno-tiopiran-2-sulfonamidi con migliori caratteristiche farmacocinetiche per somministrazione topica. La dorzolamide è il primo di questi farmaci ad avere superato la fase sperimentale ed è stata di recente introdotta sul mercato. I primi trial clinici hanno confermato la capacità della dorzolamide topica (2-3 somministrazioni al giorno) di ridurre la PIO inibendo l'anidrasi carbonica e quindi la produzione di acqueo; sia in monoterapia sia in associazione ai betabloccanti. Interessante appare il dato che la dorzolamide per uso topico avrebbe effetti sulla circolazione retino-coroideale, riducendo le resistenze ed aumentando la velocità di flusso a livello dell'arteria centrale retinica, riducendo il tempo di circolo intraretinico.

Gli effetti collaterali sono soprattutto locali: irritazione e lacrimazione al momento dell'instillazione, senso di corpo estraneo, raramente reazioni di tipo allergico tali da costringere alla sospensione. Assai scarse le reazioni avverse sistemiche, limitate a modesti disturbi gastro-enterici. Un altro componente di questa classe, la sezolamide, è in fase di avanzata sperimentazione.

Gli inibitori topici dell'anidrasi carbonica si propongono quale alternativa ai miotici come primo farmaco di associazione ai betabloccanti o addirittura farmaco di prima scelta qualora questi ultimi fossero controindicati (asma, scompenso cardiaco).

Analoghi delle prostaglandine (PGF₂alfa):

a livello oculare le prostaglandine (PG) furono inizialmente individuate quali mediatori della flogosi e la ricerca si concentrò su prostaglandine e uveite e nello sviluppo di farmaci inibitori della loro azione. Più recentemente si è dimostrato che alcune PG possono ridurre la PIO e che il pretrattamento con inibitori della cicloossigenasi riduce l'azione ipotonizzante di alcuni farmaci. Le prostaglandine libere sono acidi deboli e non attraversano la cornea, mentre la esterizzazione con metile, etile o isopropile ne migliora nettamente la penetrazione oculare. Gli isopropil-esteri analoghi della PGF-2-alfa si sono rivelati efficaci nella riduzione del tono oculare, sia negli animali da esperimento che nell'uomo. In particolare il latanoprost (PhxA41) ha superato la fase sperimentale ed è già disponibile per l'uso clinico: alla concentrazione dello 0,005% riduce la PIO fino al 36% per una durata di circa 24 ore, cosa che permette la monosomministrazione. Il meccanismo d'azione sembra essere un aumento del deflusso uveo-sclerale dovuto a modificazioni indotte sulla sostanza intercellulare del corpo ciliare. Gli effetti collaterali sono esclusivamente locali e consistono in iperemia congiuntivale nel 20-25% dei casi ed in una progressiva iperpigmentazione iridea per uso prolungato oltre tre mesi, visibile soprattutto negli occhi chiari. Sembra che si tratti di un fenomeno benigno, dovuto alla stimolazione della melanogenesi: è attualmente allo studio la reale entità ed il significato prognostico di questo fenomeno. Qualche perplessità sussiste anche sugli effetti dell'eventuale associazione di farmaci ad azione antiprostaglandinica. Pur con le dovute cautele, gli analoghi delle prostaglandine si prospettano potenzialmente come il nuovo farmaco di prima scelta per la terapia del glaucoma.

Agenti osmotici:

questo gruppo di farmaci si caratterizza per il meccanismo d'azione del tutto diverso dai precedenti. Somministrati per via sistemica, parenterale o per os, inducono un brusco aumento del potere osmotico del sangue, con richiamo di acqua dai vari tessuti e conseguente azione diuretica. A livello del bulbo oculare l'azione si esplica soprattutto sull'umore vitreo, con disidratazione e riduzione di volume cui si accompagna un'importante e rapida caduta della pressione intraoculare, senza modificare significativamente la produzione o il deflusso dell'umore acqueo. Gli osmotici hanno un'indicazione elettiva nel glaucoma acuto da chiusura d'angolo e più sporadicamente in tutte le condizioni glaucomatose caratterizzate da livelli pressori molto elevati e di cui si voglia un rapido (anche se transitorio) decremento. Il collasso della massa vitreale ottenuto con l'uso di agenti osmotici, oltre a ridurre direttamente la PIO, risolve il blocco pupillare e/o la chiusura dell'angolo diminuendo la spinta posteriore del diaframma irido-lenticolare che causano la crisi ipertensiva. La rapida riduzione del tono inoltre allevia lo stato di ischemia dello sfintere pupillare, rendendolo nuovamente sensibile all'azione dei miotici. I prodotti più utilizzati sono:

a) glicerolo in soluzione al 50%, somministrato per via orale alla dose di 1,5-2,0 g/Kg di peso corporeo. Il massimo effetto ipotonizzante è dopo circa 60' e dura circa 6 ore. Va usato con cautela nei diabetici,

eventualmente insieme ad insulina. Una variante assai efficace è la somministrazione per via endovenosa di una soluzione di glicerolo al 30% e ascorbato di sodio al 20%, il dosaggio è di 2,0 cc per Kg di peso, l'azione è intensa ed assai rapida (entro 30').

b) Mannitolo: in soluzione al 20% per via endovenosa rapida. La dose media è di 8-10 cc/Kg di peso corporeo. Il mannitolo viene eliminato quasi completamente per via renale. L'effetto massimo si ha dopo un'ora.

c) Urea: in soluzione al 30% per via endovenosa alla dose di 1-2 g/Kg di peso, infusione a 60 gocce al minuto. Effetto massimo dopo un'ora

d) Isosorbide: per via endovenosa. Azione simile agli altri farmaci del gruppo.

Terapia non ipotonizzante – Vie di progresso verso la neuroprotezione del nervo ottico

Pur essendo ampiamente provato che la pressione intraoculare costituisce il principale fattore di rischio dell'otticopatia glaucomatosa, esistono inconfutabili indicazioni cliniche dell'esistenza di fattori non pressione-dipendenti che causano la progressione dell'atrofia. Questi fattori concomitano con l'ipertono in maniera proporzionalmente differente, assumendo verosimilmente un ruolo predominante in quei casi che evolvono nonostante un livello di PIO nei limiti normali o addirittura bassa. L'approccio terapeutico a questi fattori è tuttora ostacolato dall'imperfetta conoscenza degli esatti patogenetici, tuttavia estrapolando dai dati in nostro possesso possiamo tentare di tracciare alcune linee guida:

- a) Calcio antagonisti: sono stati già adoperati da alcuni anni a questa parte (in maniera empirica) per trattare il glaucoma a bassa pressione; in particolare i soggetti candidati a tale trattamento sono i pazienti in cui esistano fenomeni di vasospasmo periferico. Sia la nifedipina che la nimodipina sono state utilizzate a tale scopo. Anche il blocco dell'afflusso di calcio a livello intraneuronale può giocare un ruolo benefico in quanto limita la cascata di eventi che conduce dall'evento ischemico alla morte cellulare. Occorre tuttavia considerare nel bilancio terapeutico il potenziale effetto ipotensivante sistemico dei Ca-antagonisti (nifedipina) che potrebbe ridurre la pressione di perfusione della testa del nervo ottico.
- b) Inibitori del glutamato: è ormai noto che a livello del sistema nervoso centrale nella patogenesi del danno ischemico neuronale (così come dopo traumi ed in alcune affezioni degenerative) un ruolo importante viene ricoperto da alcuni aminoacidi eccitatori: tale processo va sotto il nome di eccitotossicità. Le eccitotossine, tra cui le più importanti sono il glutamato e il NMDA (N-Metil D2-Aspartato), sono importanti neurotrasmettitori della retina interna e sono presenti in elevate concentrazioni anche nelle cellule ganglionari, rendendo verosimile un loro coinvolgimento nei processi degenerativi neuronali in corso di glaucoma. L'esposizione di cellule ganglionari in coltura all'azione di glutamato e NMDA ed all'ipossia ha evidenziato un danno dose-dipendente che veniva completamente prevenuto da un inibitore competitivo del recettore NMDA. Inoltre le cellule ganglionari mostrano una sopravvivenza assai maggiore se coltivate in presenza di cellule di Muller che non di astrociti. Questi risultati mostrano che il danno ipossico ed eccitotossico è verosimile in corso di glaucoma e può essere nettamente ridotto dal blocco dei recettori NMDA e dalla presenza di cellule di Muller, sottolineando l'importanza del rapporto cellule ganglionari glia e prospettando addirittura un ruolo patogenetico di un deficit primitivo delle cellule di Muller.
- c) Heat Shock Proteins (proteine da shock termico): nell'ambito dei sistemi intrinseci di protezione delle cellule neuronali è probabile che le proteine da shock termico rivestano una particolare importanza. La produzione di HSP aumenta la tolleranza dei neuroni all'insulto ischemico; a livello retinico è stata dimostrata un'azione protettiva delle HSP verso il fototraumatismo sperimentale. Cellule ganglionari retiniche in coltura producono una HSP da 72 kilodalton dopo ipertermia, ipossia o esposizione al glutamato subletali e risultano successivamente più resistenti al danno da ipossia o da eccitotossine. Ciò suggerisce un ruolo protettivo delle HSP contro la necrosi delle cellule ganglionari retiniche per noxae ischemiche o eccitotossiche.
- d) Inibitori della ossido nitrico-sintetasi: l'ossido nitrico (NO) ha un'azione vasodilatatrice ed agisce in un certo senso quale neurotrasmettitore locale a livello cerebrale. Quando presente in concentrazioni sufficienti agisce come una potente neurotossina. Gli inibitori dell' NO-sintetasi (a partire dall'arginina) possono proteggere i neuroni da questa tossina. Le cellule ganglionari in coltura sono assai meno sensibili al danno da anossia o da eccitotossine in presenza di inibitori della Na-sintetasi.
- e) Antiossidanti: dopo un insulto ischemico, l'alterato metabolismo cellulare comporta la comparsa o l'aumento di composti intermedi altamente reattivi detti radicali liberi, che reagiscono con proteine, lipidi di membrana e acidi nucleici provocando gravi danni alle cellule; possono inoltre favorire il rilascio di

eccitotossine agendo così anche indirettamente. Nelle cellule esiste un sistema antiossidante basato sugli enzimi catalasi e superossido-dismutasi, nonché su sostanze che catturano i radicali liberi ("scavengers"). Un trattamento antiossidante può attivare il funzionamento dei sistemi enzimatici endogeni oppure fornire antiossidanti esogeni, come le vitamine C ed E o il glutatione.

f) Un ultimo cenno riguarda la possibilità, ancora piuttosto futuribile, di una terapia genica o genetica, stimolando o introducendo con plasmidi i geni che bloccano l'apoptosi o che inducono la sintesi di HSP o dei sistemi antiossidanti. Una vera terapia genetica sarà possibile una volta identificati i geni responsabili del glaucoma inducendo o reprimendo i loci genici necessari. In sintesi alcune misure di neuroprotezione sono già disponibili, altre possono diventarlo a breve termine; per altre infine saranno necessari ancora lunghi studi e sperimentazioni.

FORME CLINICHE DI GLAUCOMA

Glaucoma da chiusura d'angolo

Definito anche glaucoma acuto, glaucoma congestizio, glaucoma in attacco, questo tipo di glaucoma è determinato da una ostruzione organica o funzionale del deflusso dell'umore acqueo dalla camera anteriore a livello del trabecolato. Si verifica quindi generalmente in occhi in cui la PIO è abitualmente normale ed il filtro trabecolare funziona regolarmente ma con un angolo camerulare ristretto e quindi occludibile. La causa primaria risiede quindi nella conformazione dell'angolo che appare gonioscopicamente ristretto per l'anomala inserzione dell'iride sulla estremità anteriore del corpo ciliare; i fattori che causano la chiusura dell'angolo con blocco improvviso del deflusso e lo scatenarsi della crisi improvvisa di ipertono sono quelli che provocano uno spostamento anteriore del diaframma irido-lenticolare, un affollamento verso l'angolo della radice iridea (midriasi), o un aumento della pressione in camera posteriore che spinge in avanti l'iride a chiudere l'angolo in caso di più o meno completo blocco pupillare. E' quindi una condizione "potenziale" in tutti quegli occhi caratterizzati per cause malformative o acquisite da ristrettezza dell'angolo.

Epidemiologia: il glaucoma da chiusura d'angolo (GCA) costituisce il 10-14% di tutti i glaucomi, con un'incidenza razziale nettamente più elevata tra i caucasici che tra i camitici o nella razza nera. E' una condizione bilaterale anche se non necessariamente simmetrica e predilige il sesso femminile (F:M=3:1). La sua base. Di tipo malformativo ne rende verosimile una trasmissione ereditaria anche se i caratteri di tale ereditarietà non sono univoci e depongono per una trasmissione multifattoriale. La crisi acuta di chiusura d'angolo esordisce generalmente nell'età media (5° decade) e la sua incidenza aumenta con il progredire dell'età, verosimilmente in parallelo all'aumento fisiologico del volume del cristallino o alla sua intumescenza per cataratta.

Come accennato la patogenesi del glaucoma acuto sta soprattutto nelle caratteristiche strutturali del segmento anteriore. I dati biometrici che predispongono alla chiusura d'angolo sono:

- a) un diametro corneale minore della norma, con un raggio di curvatura (anteriore o posteriore) anch'esso minore del normale.
- b) Una profondità ridotta della camera anteriore (< 2 mm)
- c) Un cristallino più grosso della norma o posto più anteriormente
- d) Un ridotto raggio di curvatura anteriore del cristallino, con aspetto più globoso della faccia anteriore
- e) Un asse antero-posteriore del bulbo oculare più corto della norma

Molte di queste condizioni si verificano negli ipermetropi di 3 o più diottrie. La disponibilità dell'ultrabiomicroscopia ad ultrasuoni del segmento anteriore consente oggi la misurazione diretta di questi valori e la messa a punto di indici prognostici del rischio di chiusura d'angolo. I principali parametri biometrici sono:

- la profondità della camera anteriore (ACD)
- l'ampiezza dell'angolo irido-corneale (in gradi)
- distanza trabecolato-processi ciliari (TCPD)
- distanza fra iride e corpi ciliari (ICPD)
- angolo sclero-ciliare
- rapporto spessore della lente/lunghezza assiale del bulbo.
- Quest'ultimo sembra essere il parametro che più di ogni altro indica con precisione il rischio di sviluppare una crisi di glaucoma acuto.

I fattori scatenanti la chiusura dell'angolo sono diversi ed agiscono con differenti meccanismi:

- la midriasi, che rende più spessa ed avanzata la radice dell'iride, spingendola a chiudere l'angolo, specialmente se si instaura rapidamente per azione farmacologica (midriasi diagnostica) o per fenomeni naturali come il buio o l'emozione.
- La congestione del corpo ciliare, che sposta in avanti la radice iridea

- Il blocco pupillare che può stabilirsi funzionalmente per apposizione tra cristallino e collaretto irideo a causa della miosi o dell'intumescenza o avanzamento del cristallino e che impedisce il transito dell'umore acqueo verso la camera anteriore, provoca un aumento di pressione in camera posteriore che spinge in avanti l'iride (iride bombé) con conseguente chiusura dell'angolo.

Forme cliniche e sintomatologia

a) Glaucoma da chiusura d'angolo intermittente: si definisce tale la comparsa di ripetuti brevi episodi di chiusura d'angolo con innalzamento della PIO (anche a valori assai elevati) e modesti sintomi soggettivi, che si risolvono spontaneamente. Il singolo episodio trae origine di solito dalla midriasi da buio o emozionale o da eccessivo affaticamento accomodativo e si risolve col cessare della midriasi o della contrazione ciliare; compare più spesso alla sera ed è in genere del tutto scomparso al mattino. Il paziente lamenta annebbiamento visivo, fugace visione di aloni colorati e dolenzia bulbare irradiata al sopracciglio e alla fronte. Durante la crisi l'occhio non appare iperemico o congesto, mentre la cornea è alitata o francamente edematosa, la PIO è assai elevata. Si possono eseguire dei test di provocazione (buio, midriasi) che in questi casi causano un aumento della PIO di 8-10 mmHg (test positivo), sia pur con qualche rischio di scatenare un vero glaucoma acuto. Fra un episodio e l'altro la sintomatologia è di solito del tutto assente e la PIO può essere perfettamente normale, l'obiettività mostra un bulbo in quiete, solo la gonioscopia evidenzia la ristrettezza ed occludibilità dell'angolo con frequenti sinechie anteriori, più o meno estese a seconda del numero di episodi pregressi. La forma intermittente col ripetersi delle poussées tende ad evolvere verso la forma cronica da chiusura d'angolo o più spesso sfocia in un vero glaucoma acuto.

b) Glaucoma acuto da chiusura d'angolo (attacco di glaucoma): quasi sempre unilaterale è caratterizzato da un rapidissimo incremento della PIO fino a valori assai elevati (>60mmHg) a causa della completa ed improvvisa chiusura dell'angolo. Spesso la crisi acuta è preceduta da episodi intermittenti prodromici, ma può insorgere improvvisamente "a ciel sereno", più frequentemente nelle ore notturne o all'alba. Il blocco pupillare totale si verifica più frequentemente quando la pupilla è in media midriasi (da 3,5 a 6 mm): in questa condizione la forza del blocco pupillare e l'affollamento della radice iridea nell'angolo concorrono a determinare la chiusura improvvisa delle vie di deflusso. I fattori scatenanti più comuni includono lo stress emotivo, traumi l'intensa concentrazione, e la dilatazione emozionale o farmacologica della pupilla. La sintomatologia è dominata dal dolore oculare, lancinante o gravativo, irradiato all'orbita ed all'emicrania corrispondente, accompagnato da sintomi vagali: vomito, nausea, bradicardia, sudorazione. L'aumento della PIO comporta edema corneale con calo visivo, fotofobia, lacrimazione, edema palpebrale, blefarospasmo. L'occhio si presenta congesto, con congiuntiva rosso-livido e tipica iniezione pericheratica; la cornea è alitata opaca ed ispessita per l'edema, la camera anteriore è assai ridotta, a volte abolita nella regione medioperiferica, con iride in media midriasi fissa ed irregolare (spesso ovalare) lievemente bombata fino ad entrare in contatto con l'endotelio. L'iride presenta zone caratteristiche di depigmentazione stromale; anche il cristallino è coinvolto con una intumescenza che lo rende opalescente e se l'attacco non viene sbloccato interviene rapidamente un'evoluzione francamente catarattosa. Tyndall e cellularità dell'acqueo offrono un quadro di reazione flogistica in camera anteriore. Il fondo è raramente leggibile per le condizioni dei diottri, ma la papilla è generalmente non scavata ed anzi piuttosto iperemica e congesta. Una occlusione della vena centrale retinica causata dall'ipertono acuto può complicare il quadro. Col ripetersi delle crisi può subentrare una atrofia ottica con escavazione. La PIO è sempre molto elevata e solo eccezionalmente può diminuire in assenza di una tempestiva terapia specifica. La gonioscopia, quando possibile per le condizioni corneali, mostra un angolo chiuso e non apribile anche con manovre di compressione. Se l'attacco non è rapidamente risolto, la midriasi diventa del tutto irreversibile per atrofia dello sfintere, si creano sinechie anteriori periferiche che rendono impossibile un ritorno alla normale filtrazione, si crea una cataratta intumescente ed una rapida atrofia ottica, con danno visivo del tutto irreversibile entro poche settimane.

c) Glaucoma cronico da chiusura d'angolo: è meno frequente e caratterizzato dalla presenza di sinechie anteriori periferiche che occludono tratti più o meno estesi di angolo. Due meccanismi possono condurre a questa evoluzione cronica: comparsa di un blocco pupillare relativo con bombatura anteriore dell'iride e chiusura dell'angolo per apposizione prima reversibile, poi definitiva; il secondo meccanismo è più comune nelle iridi scure e consiste in una progressiva apposizione cronica della radice iridea nel recesso angolare, con un aspetto gonioscopico che simula un'inserzione più anteriore dell'iride stessa e progressiva perdita di capacità filtrante. I sintomi soggettivi sono piuttosto scarsi, mentre i segni oggettivi sono quelli del glaucoma ad angolo aperto: ipertono, escavazione papillare, deficit del campo visivo, mentre sono del tutto assenti i sintomi congestivi. Un caso particolare è quello dell'iride "a plateau", ove sussiste una conformazione angolata della radice iridea, che si inserisce sulla faccia anteriore del corpo ciliare con direzione inizialmente anteriore, parallela alla faccia interna corneale per poi piegare centralmente, per cui si ha un'iride piatta ed una profondità centrale della camera anteriore normale, pur in presenza di un recesso angolare assai ristretto e facilmente occludibile. Questa peculiare struttura anatomica rende ragione del persistente rischio di attacco acuto, spesso anche dopo l'esecuzione di una iridectomia basale.

d) Glaucomi da chiusura d'angolo secondari:

- 1) indotto da miotici: un prolungato trattamento con miotici in occhi con angolo ristretto può portare alla creazione di sinechie posteriori e blocco pupillare con chiusura d'angolo secondaria
- 2) glaucoma acuto facogenico: il rigonfiamento progressivo del cristallino può provocare un restringimento dell'angolo fino a scatenare un attacco acuto. Altre cause legate al cristallino prevedono la sublussazione con facodonesi che favorisce il blocco pupillare o addirittura la completa lussazione del cristallino che viene ad occludere il forame pupillare causando un glaucoma acuto; le cause principali sono collegate a malformazioni congenite con ectopia lentis e frequente lussazione totale anteriore o posteriore (Sd. di Marfan; sd. di Weil Marchesani).
- 3) glaucoma maligno: è un caso particolare di glaucoma acuto in cui si verifica una rotazione anteriore dei processi ciliari con misdirezione dell'acqueo dalla camera posteriore verso il vitreo e parallelo spostamento anteriore del cristallino e/o del vitreo e chiusura dell'angolo. Può essere una temibile complicanza di manovre chirurgiche sul segmento anteriore o posteriore.

Terapia del glaucoma da chiusura d'angolo

La terapia etiologica del glaucoma da chiusura d'angolo è principalmente chirurgica e tende ad eliminare il blocco pupillare e l'avanzamento della radice iridea. Nella fase intermittente è indicata l'apertura di un passaggio tra camera posteriore ed anteriore equilibrando la pressione vigente sulle due facce dell'iride, bypassando il blocco pupillare e riducendo così la spinta anteriore dell'iride. Tale risultato può essere ottenuto mediante una iridectomia chirurgica o anche con un'iridotomia realizzata mediante argon laser o YAG-laser. Tale procedura risulta efficace a meno che non si sia verificata una estesa formazione di sinechie anteriori, non si sia cioè passati ad una forma di glaucoma cronico da chiusura d'angolo, nel qual caso può essere necessario ricorrere alla trabeculectomia. A causa della facile esecuzione, scarsità di complicazioni e gradimento da parte dell'iridotomia laser è oggi il trattamento di prima scelta, anche come profilassi nell'occhio adelfo di quello in attacco, che generalmente presenta anch'esso un angolo stretto. Il laser utilizzato è oggi esclusivamente il Nd-YAG laser, laser che emette nell'infrarosso (1064 nm) e che ha effetto (480 e terapia medica di mantenimento e profilassi della crisi di glaucoma acuto, che si avvale dei miotici soprattutto colinergici, in particolare della Pilocarpina all'1 o 2 %, che mantiene distesa l'iride in miosi evitandone l'affollamento nell'angolo. I miotici parasimpatico mimetici però aumentano il rischio di blocco pupillare e tendono a spostare in avanti il complesso irido-lenticolare. Onde evitare questo rischio ed i fastidiosi effetti collaterali dei miotici colinergici, si possono utilizzare gli alfa-bloccanti, Timoxamina e soprattutto Dapiprazolo, che bloccando il dilatatore dell'iride inibiscono il blocco angolare dovuto alla midriasi e provocano una certa miosi per prevalenza dello sfintere, senza interferire con i meccanismi di blocco pupillare. La terapia medica si impone invece come primo trattamento dell'attacco acuto di glaucoma, che riveste i caratteri della vera urgenza, dal momento che tanto più rapidamente viene sbloccato l'ipertono, tanto minori sono i danni alla struttura angolare ed al nervo ottico. Lo scopo della terapia è di ridurre rapidamente i livelli tensionali e di riaprire l'angolo camerulare bloccato.

- a) agenti iperosmotici: provocano un aumento della pressione osmotica del plasma e favoriscono una disidratazione dei tessuti oculari, in particolare del vitreo, con conseguente calo della PIO e spostamento all'indietro del cristallino ed aumento di profondità della camera anteriore, facilitando così l'apertura dell'angolo. I più utilizzati agenti osmotici sono il glicerolo 50% per os alla dose di 1-1,5 g/Kg (controindicato nei diabetici), ed il mannitolo al 20% per infusione endovenosa alla dose di 2 g/Kg. Meno consigliabile l'uso di urea per infusione e.v. a causa di maggiori effetti collaterali; mentre particolare efficacia e rapidità d'azione sembra possedere una miscela di glicerolo ed ascorbato di sodio purtroppo non ancora disponibile in commercio. Particolare cautela va posta nell'uso degli agenti osmotici in pazienti affetti da cardiopatia congestizia per la possibilità di sovraccarico del circolo a causa del richiamo di liquidi dall'interstizio, soprattutto se si associa ridotta funzionalità renale.
- b) inibitori dell'anidrasi carbonica: l'acetazolamide ed i suoi derivati sono assai efficaci nel trattamento del glaucoma acuto, riducendo velocemente la pressione intraoculare e restituendo motilità alla pupilla bloccata dall'ipertono. E' conveniente iniziare la terapia con una dose piena endovenosa (acetazolamide 500 mg) sia per maggiore velocità di azione sia per la frequente presenza di vomito che ostacola la terapia per via orale.
- c) I betabloccanti possono coadiuvare gli I.A.C. nella fase d'attacco ed essendo dotati di più lunga azione sono utili nel mantenimento dell'ipotono.
- d) Miotici: l'uso dei miotici si prefigge lo scopo di restringere la pupilla stirando l'iride lontano dal recesso angolare; tuttavia quando la PIO è superiore ai 60 mmHg la pupilla diventa insensibile agli stimoli miotici a causa della paralisi ischemica dello sfintere pupillare. In queste condizioni l'uso di miotici ad alto dosaggio (pilocarpina 4%) o azione assai intensa (anticolinesterasici) può essere addirittura controproducente in quanto la contrazione del muscolo ciliare che essi inducono può provocar un ulteriore spostamento in avanti di cristallino ed iride con peggioramento del blocco pupillare ed angolare. Altra condizione in cui i miotici non sono da utilizzare è quando la causa primitiva dell'attacco è il blocco pupillare

e all'obiettività si reperta pupilla bloccata in miosi e iride bombé. I miotici vanno quindi usati con cautela e comunque dopo aver somministrato altri farmaci, osmotici, inibitori della anidraasi carbonica, in grado di ridurre la PIO e ridare sensibilità allo sfintere.

Una volta risolto l'attacco si passa alla terapia chirurgica o parachirurgica, che prevede l'iridotomia laser o iridectomia chirurgica o anche la trabeculectomia, dipendentemente dalle condizioni dell'angolo.

Glaucoma primario ad angolo aperto

Già definito glaucoma cronico semplice, questa varietà clinica che da solo costituisce oltre il 60% di tutti i casi di glaucoma, è stato descritto oltre un secolo fa come caratterizzato da evoluzione lentamente progressiva verso la cecità e da un quadro clinico composto da aumento della pressione intraoculare, escavazione della testa del nervo ottico, alterazioni caratteristiche del campo visivo (triade di von Graefe). Tale definizione appare oggi superata soprattutto per quanto concerne la pressione intraoculare; ci si è resi conto infatti che non sempre la presenza di ipertono si traduce nella comparsa di otticopatia e nel progressivo danno della funzione visiva; d'altro canto alcuni pazienti che presentano un quadro tipicamente glaucomatoso a carico del nervo ottico e del campo visivo non fanno mai registrare una pressione intraoculare elevata. Pertanto oggi si tende a definire il glaucoma come un'otticopatia progressiva con caratteristici aspetti clinici, il cui principale fattore di rischio è l'ipertono oculare. Si definisce ipertono una pressione che sia superiore a quella media della popolazione generale più due volte la deviazione standard e quindi $15,9 + 2 \times 2,89 = 21,7$ mmHg; secondo tale definizione esso risulta presente nella popolazione generale in misura crescente con l'età, dall'1-2% tra i 30 e i 40 anni fino ad oltre il 10 % tra i 70 e gli 80. Di questi pazienti ipertesi oculari solo il 5% circa sviluppa un glaucoma conclamato nell'arco dei 5 anni successivi, contro lo 0,5% della popolazione generale. La prevalenza del glaucoma ad angolo aperto nella popolazione caucasica oscilla tra l'1,0 ed il 2,0%, ancora una volta con incremento proporzionale all'età. Secondo i più recenti studi epidemiologici circa un terzo del totale è costituito da cui non è stata in alcun caso registrata una PIO superiore al limite di 21 mmHg. Altro dato preoccupante è che oltre il 40% dei casi di glaucoma risulta non diagnosticato anche in studi epidemiologici condotti in aree urbane di paesi ad elevato tenore di vita e con strutture sanitarie perfettamente efficienti. Tali brevi cenni epidemiologici ci permettono comunque di capire come uno screening trasversale della popolazione prendendo come solo parametro la pressione intraoculare sia scarsamente produttivo, in quanto il semplice rilievo della PIO non riuscirà ad evidenziare oltre un terzo dei glaucomatosi in atto mentre anche il valore predittivo sarà scarso in quanto nei successivi 5 anni il numero di casi di glaucoma che si verificherà tra i non ipertesi oculari sarà doppio rispetto a quello di ipertesi oculari che diverranno glaucomatosi conclamati.

La prevalenza del glaucoma è influenzata da fattori genetici, geografici e razziali oltre che da altri fattori di rischio individuali. Esistono prove certe e sempre crescenti che la suscettibilità a sviluppare il glaucoma primario ad angolo aperto sia ereditaria. L'incidenza di glaucoma nei discendenti di primo grado di pazienti affetti è 7-10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. I pazienti glaucomatosi sono in larghissima percentuale positivi al test del desametonazione di Armaly, subiscono cioè un netto incremento tonometrico dopo instillazione prolungata di corticosteroidi e questa caratteristica è un tratto geneticamente determinato. Sono stati descritti numerosi casi di glaucoma cronico con ereditarietà autosomica dominante, anche se a penetranza incompleta; tuttavia non si è potuto elaborare un modello semplice di ereditarietà o individuare un singolo gene alla base della suscettibilità. Sono state invece individuate associazioni sia pur piuttosto deboli del glaucoma con alcuni loci genetici ed in particolare con un marker ematico (gruppo Duffy) posto sul cromosoma numero 1 e con l'incapacità di gustare la feniltiurea. Risultati discordanti sono invece emersi dalla tipizzazione HLA, senza un'associazione ben definita tra glaucoma ed istotipo. Abbiamo già fatto cenno al gene che regola la proteina TIGR e che sembra in causa come patogenesi di alcune forme glaucomatose. La prevalenza razziale appare netta, con incidenza di ipertono e di glaucoma più elevata nella razza nera in tutte le fasce di età. Anche elementi geografici sembrano influire, con aree a maggiore densità (p.es. l'Islanda) o a maggior prevalenza di forme a bassa pressione (il Giappone). I fattori di rischio individuali identificati con sufficiente certezza sono: la elevata pressione intraoculare, l'età, il diabete mellito, la miopia, le malattie cardiovascolari soprattutto se sussiste ipotensione arteriosa.

La patogenesi del glaucoma ad angolo aperto è sempre più evidentemente multifattoriale. L'ipertono oculare resta l'elemento più importante ed a sua volta sembra determinato da alterazioni a livello trabecolare con riduzione della facilità al deflusso e conseguente aumento della PIO per mantenere costante il flusso di umore acqueo. Importante sembra un eccesso di deposizione di sostanze mucopolisaccaridiche e proteiche che provocano un intasamento delle maglie trabecolari e progressiva riduzione del numero delle cellule trabecolari, ispessimento delle lamelle connettive e collasso degli spazi di filtrazione. Molto interessante appare la scoperta di mutazioni in un gene del cromosoma 1 (GLC 1 A) che codifica una proteina trabecolare (TIGR), che diventa in questi casi anomala e più viscosa ("appiccicosa") del normale. Anche il meccanismo con cui i corticosteroidi inducono l'ipertono (anch'esso geneticamente determinato) vede in opera un alterato turn-over con accumulo di glicoproteine. Più complessa l'identificazione del meccanismo

che dall'ipertono conduce all'atrofia ottica in cui intervengono certamente anche altri fattori causali, in particolare vascolari. Un'interessante teoria unificatrice chiama in causa un processo di morte cellulare programmata definito apoptosi, che consiste nella degenerazione "silenziosa" delle cellule ganglionari per effetto dell'innescamento di un processo enzimatico, geneticamente controllato, che attiva una vera e propria autodigestione della cellula, senza perturbare significativamente l'ambiente tissutale circostante. Tale meccanismo potrebbe essere innescato dal turbamento del flusso assonale retrogrado (e quindi dell'arrivo al corpo cellulare ed al nucleo di growth factors e/o di segnali di feed-back neurotrofico), a sua volta causato dall'ipertono e dagli altri fattori causali in proporzione variabile da caso a caso. Quando il danno è tale che l'assone raggiunge il punto critico, il processo viene attivato e da quel momento procede in modo sostanzialmente irreversibile. Meccanismi analoghi sono ipotizzati per altre patologie a carattere degenerativo progressivo del SNC, come il morbo di Alzheimer o la sclerosi laterale amiotrofica.

La sintomatologia soggettiva del glaucoma ad angolo aperto resta a lungo completamente silente ed il paziente non lamenta alcun disturbo visivo. In alcuni casi in stadio già avanzato il paziente riferisce vaghi dolori oculari, annebbiamento visivo di durata più o meno lunga, riduzione del senso luminoso, difficoltà alla lettura o nel trovare piccoli oggetti. Solo in fase terminale (glaucoma assoluto) gli elevati valori pressori possono provocare dolore gravativo.

La diagnosi in attesa che si disponesse un marker genetico che individui i pazienti prima del manifestarsi della malattia, poggia oggi sul rilievo del danno glaucomatoso, sia in senso anatomo-morfologico (alterazione delle fibre ganglionari e/o della papilla) sia in senso di perturbazione di uno o più aspetti della funzione visiva (senso luminoso, sensibilità al contrasto, senso cromatico, frequenza critica di fusione), oltre che dell'eventuale ipertono oculare.

a) pressione intraoculare: abbiamo già considerato come il semplice rilievo della PIO non permetta di fare diagnosi di glaucoma; tuttavia l'esistenza di ipertono oculare (PIO >21 mmHg) costituisce un importante elemento di rischio. Nella pratica quando il tono è >25 mm Hg giustifica di per sé l'inizio della terapia ipotonizzante, oltre all'approfondimento diagnostico. Per toni compresi tra 21 e 25 si praticeranno tutti gli esami più sensibili per la conferma diagnostica: esame della testa del nervo ottico (morfometria papillare), esame dello strato delle fibre, pattern ERG, campo visivo eventualmente a bassa lunghezza d'onda (blu su giallo). In associazione si possono eseguire dei test di provocazione (test dei corticosteroidi, carico idrico) mentre l'inizio della terapia ipotonizzante viene rinviato al momento in cui si ottiene la prova di un danno in atto, indipendentemente dal livello di tono presente in quel momento.

b) Esame del disco ottico: I parametri da prendere in considerazione sono: dimensione del disco ottico, dimensioni dell'escavazione, superficie e morfologia della neurorima, rapporto tra superficie dell'escavazione e del disco ottico (rapporto cup/disc, assai significativo quando è superiore a 0,5) e fra disco e neurorima (disc/rim). L'asimmetria del pallore e dell'escavazione tra le due papille è un segno evocativo di glaucoma, così come la nasalizzazione del peduncolo vascolare, la presenza di vasi a "baionetta" ed il "denudamento" dei vasi peripapillari. Altro segno non costante ma quasi patognomico quando presente è la comparsa di un'emorragia a "scheggia" sul margine papillare o peripapillare, espressione di microinfarti, cui corrispondono di solito un difetto a cuneo delle fibre ganglionari e/o un deficit del campo visivo. L'atrofia peripapillare interessando l'epitelio pigmentato e/o la coriocapillare (atrofia di tipo alfa e beta) può essere un utile elemento che depone per la diagnosi di glaucoma.

c) L'esame dello strato delle fibre nervose retiniche è oggi ritenuto in grado di fornire i segni più precoci di danno glaucomatoso. Tale esame può essere praticato soggettivamente con l'ausilio di luce rossopriva o con filtro blu, alla ricerca di tipici difetti a "fessura" o a "cuneo" o anche di una riduzione generalizzata assai più difficile da rilevare ispettivamente. Si può associare una ripresa fotografica con luce blu o più recentemente la ripresa con analizzatori digitali d'immagine o con scanning laser polarimetri che forniscono misure molto precise e riproducibili dello spessore dello strato delle fibre.

d) L'esame fondamentale per la diagnosi resta a tutt'oggi lo studio del campo visivo, che utilizza soprattutto la perimetria statica computerizzata, recentemente corredata di programmi statistici per la valutazione della significatività del danno rilevato e soprattutto della sua evoluzione nel tempo. I più tipici difetti di tipo glaucomatoso sono piccoli difetti paracentrali che poi si allargano a formare il tipico scotoma di Bjerrum, il salto nasale, a volte una depressione generalizzata della sensibilità. Interessante variante è la S.W.A.P. (Short Wavelength Automated Perimetry) detta anche perimetria blu su giallo perché sfrutta una mira di colore blu su sfondo giallo che sembra in grado di rilevare i danni perimetrici iniziali con grande anticipo sulla tradizionale perimetria statica bianco su bianco. Altre metodiche sono allo studio o in fase di diffusione clinica (High Pass Resolution Perimetry – Flicker perimetry), che grazie a velocità e facilità di esecuzione si propongono come mezzo di screening.

e) Altri esami psicofisici ed elettrofunzionali che possono indirizzare la diagnosi in casi dubbi sono:

- Pattern ERG, in quanto pare che tale risposta sia funzione dello strato ganglionare retinico e come tale precocemente alterata dal glaucoma

- Sensibilità al contrasto spaziale e temporale, che ha dimostrato una alta sensibilità identificando correttamente pressoché tutti i glaucomatosi ma bassa specificità con alta percentuale di falsi positivi. Non

può quindi fungere da test di screening, ma solo da elemento indicatore in presenza di altre anomalie dubbie.

f) Recente sviluppo hanno avuto gli esami volti ad accertare lo stato della circolazione nel nervo ottico: Color Doppler Imaging, Scanning laser flussimetria, videoangiografia digitalizzata.

Forme particolari di glaucoma ad angolo aperto

- glaucoma a bassa pressione
- glaucoma pigmentario
- glaucoma esfoliativo o capsulare

Glaucoma a bassa pressione:

sin dal 1857 von Graefe aveva sottolineato l'esistenza di casi con otticopatia progressiva tipicamente glaucomatosa in assenza di ipertono registrabile. Molto si è dibattuto sulla effettiva esistenza e sull'inquadramento nosologico da dare al glaucoma a "bassa pressione" dal momento che secondo alcuni è una contraddizione semantica parlare di glaucoma in assenza di ipertensione oculare e che dovrebbe parlarsi piuttosto di otticopatia ischemica cronica.

Tuttavia gli studi epidemiologici più recenti hanno accumulato le prove dell'esistenza di casi di glaucoma con caratteristiche assolutamente sovrapponibili a quelle del glaucoma primario ad angolo aperto sia per morfologia della papilla che per evoluzione perimetrica ed in cui la PIO è costantemente entro i cosiddetti limiti fisiologici (<21 mmHg) ed anzi la loro prevalenza è assai maggiore di quanto finora noto (fino al 30-40% di tutti i glaucomi ad angolo aperto). Il tentativo di differenziare il glaucoma a bassa pressione in base all'aspetto della papilla o del campo visivo non ha fornito risultati apprezzabili, pur essendo opinione abbastanza condivisa che l'escavazione del glaucoma a bassa pressione sia più accentuata nei settori inferiori della papilla, che più spesso vi compaiano emorragie a "scheggia" e le aree di atrofia peripapillare. Le differenze non sono comunque abbastanza nette da individuare un limite tra le due forme: Analogamente per il campo visivo, nel glaucoma a bassa tensione i difetti tendono ad essere più localizzati, più profondi e più vicini al punto di fissazione, situati soprattutto nell'emicampo superiore ma senza che si possa individuare un pattern specifico che ne consenta la differenziazione. Anche per quanto riguarda la pressione intraoculare il termine "bassa pressione andrebbe probabilmente eliminato in quanto fuorviante: la PIO in questi casi pur rimanendo per definizione entro i limiti normali, tende a situarsi nella parte alta del range di normalità ed è stato altresì provato un rapporto tra tono e prognosi nel senso che l'evoluzione è peggiore nei casi a PIO più elevata e parallelamente che la riduzione della PIO ha anche in questi casi un effetto benefico sulla progressione del danno. Anche epidemiologicamente non è possibile distinguere nettamente due popolazioni, infatti è frequente il riscontro di casi di glaucoma a bassa pressione e di glaucoma ad angolo aperto nella stessa famiglia; analogamente per entrambe le patologie l'incidenza aumenta proporzionalmente all'età, mentre alcuni studi hanno suggerito che il glaucoma a bassa pressione sia più frequente nel sesso femminile. Senza dubbio importante è la correlazione tra glaucoma a bassa pressione e fattori di rischio cardiovascolari. Alcuni Autori hanno descritto una elevata associazione tra glaucoma a bassa pressione ed emicrania, patologia a sicura patogenesi vasospastica, e con la tendenza al vasospasmo rilevata alla capillaroscopia ungueale. Altra associazione è presente con l'ipotensione sistemica, in particolare è stata evidenziata in pazienti con glaucoma a bassa pressione una accentuata diminuzione della pressione arteriosa nelle ore notturne (nocturnal dip) che può spiegare la progressione del danno anche in assenza di elevati valori di PIO. I meccanismi di un possibile danno di origine vascolare comprendono quindi il vasospasmo oculare e l'ipotensione sistemica, la malperfusione causata dall'arteriosclerosi o da un incremento delle resistenze arteriolari sistemiche o locali (che può essere messo in evidenza con misurazioni Color Doppler). Possiamo quindi concludere che le prove dell'esistenza del glaucoma a bassa pressione sono crescenti e valide e che anzi si tratta di una forma più frequente di quanto fino ad ora ritenuto. L'inquadramento nosologico non deve essere distinto dal glaucoma ad angolo aperto ed anzi la teoria patogenetica dell'apoptosi già illustrata interpreta questi casi come quelli in cui meccanismi vascolari o comunque non pressione dipendenti sono preponderanti sulla PIO nel provocare il blocco del flusso assonale retrogrado a sua volta causa dell'insorgere dei fenomeni di apoptosi e di degenerazione progressiva ed inarrestabile. Tale inquadramento unitario spiega anche perché esistano forme di glaucoma ad angolo aperto con ipertono che continuano a peggiorare anche dopo che la PIO sia stata normalizzata.

Glaucoma pigmentario:

è una forma particolare di glaucoma ad angolo aperto, oggi più frequentemente inquadrato tra i glaucomi secondari, in cui l'ipertono è essenzialmente dovuto all'intasamento del trabecolato ad opera di pigmento liberato dallo stroma irideo. E' associato comunemente alla miopia di grado lieve-medio ed ha un'età di presentazione assai più precoce rispetto al glaucoma cronico ad angolo aperto, spesso già nella 3° o 4° decade. Le caratteristiche cliniche comprendono una intensa pigmentazione dell'angolo, la deposizione di pigmento sulla faccia endoteliale corneale ad opera dei moti connettivi dell'acqueo (fuso di Krukenberg).

Pigmento può essere anche presente a livello zonulare e sull'equatore della lente, mentre pressoché costanti sono zone di depigmentazione del foglietto pigmentato irideo cui corrisponde una zona di transilluminazione ben visibile alla biomicroscopia. La camera anteriore è sempre profonda e l'iride tende ad avere una conformazione con covessità posteriore. Si distingue una Sindrome da dispersione pigmentaria, in cui sono presenti i caratteri morfologici anzidetti ma in assenza di ipertono e otticopatia. Col passare del tempo il trabecolato si intasa completamente e si passa al vero glaucoma pigmentario con ipertono, escavazione papillare e deficit perimetrico progressivo.

L'ultrabiomicroscopia ha dato un contributo prezioso alla comprensione della patogenesi di questa forma clinica, mostrando come nella grande maggioranza dei casi si associ ad un'iride particolarmente lunga e "flaccida", che assume una forma concava anteriormente di modo che la faccia posteriore (foglietto pigmentato) striscia sul cristallino e sulla zonula durante la cinetica pupillare liberando granuli di pigmento. Tale conformazione dell'iride sarebbe favorita da una sorta di "blocco pupillare inverso" per cui la pressione in camera anteriore sarebbe maggiore di quella in camera posteriore, provocando lo schiacciamento dell'iride contro zonula e cristallino. La terapia del glaucoma pigmentario, finora basata sull'uso di ipotonizzanti e di miotici per limitare lo sfregamento dell'iride, trova oggi una proposta innovativa nell'esecuzione di una iridotomia YAG laser, che equilibrando la pressione sulle due facce dell'iride ne modifica la conformazione concava e ne riduce lo sfregamento e la liberazione di pigmento. Qualora invece le alterazioni trabecolari siano tali da aver provocato un ipertono non dominabile occorre mettere in atto le strategie terapeutiche per il glaucoma ad angolo aperto: argon laser trabeculoplastica o chirurgia fistolizzante.

Glaucoma da pseudoesfoliazione (glaucoma capsulare):

si tratta di una forma di glaucoma secondario dovuto ad un'alterazione delle membrane basali che provoca la liberazione di materiale fibrillare da parte dell'epitelio della lente e dell'epitelio irideo e ciliare, che si deposita sotto forma di materiale di aspetto furfuraceo sull'orletto pupillare, che appare ialinosico, sulla faccia anteriore del cristallino e a livello angolare sul trabecolato, provocando riduzione della facilità al deflusso e quindi ipertono. La deposizione a livello zonulare e l'alterazione primitiva delle basali a livello della capsula del cristallino rendono ragione della particolare fragilità capsulare e zonulare di cui occorre tenere conto in caso di chirurgia della cataratta. La sindrome esfoliativa è quindi una precisa entità clinica multidistrettuale nel cui contesto compare frequentemente anche il glaucoma, che ha le caratteristiche cliniche ed evolutive del glaucoma cronico ad angolo aperto. La natura biochimica del materiale esfoliativo rimane a tutt'oggi indeterminata anche se è stato proposto che si tratti di sostanza amiloide o amiloido-simile. L'affezione è generalmente bilaterale, anche se spesso asimmetrica, con un occhio coinvolto assai prima del congenere. Nell'evoluzione della malattia il materiale depositato a livello pupillare e la ridotta motilità dovuta alla ialinosi dell'orletto possono provocare un blocco pupillare con comparsa di un glaucoma acuto. La terapia è la medesima del glaucoma cronico semplice, tenendo presente che il rischio di evoluzione del danno è più elevato per il glaucoma esfoliativo.

Terapia del glaucoma cronico ad angolo aperto.

Occorre premettere che anche se sono allo studio nuove strategie terapeutiche non ipotonizzanti, l'approccio terapeutico al glaucoma ad angolo aperto resta a tutt'oggi dominato dalla riduzione della pressione intraoculare. Esistono prove certe che la riduzione della PIO è in grado di rallentare o arrestare la progressione del danno glaucomatoso, nonché (anche se non tutti gli studi danno risultati univoci) di ridurre l'evoluzione da ipertensione oculare a glaucoma conclamato.

I principali problemi della terapia antiglaucomatosa sono costituiti dall'indicazione al trattamento, quindi dal livello di pressione ottimale e infine da come raggiungerlo. Possiamo sintetizzare la questione nella domanda: "Quando iniziare una terapia antiglaucomatosa? Quale livello di pressione intraoculare occorre perseguire? Come ottenere questo livello pressorio?"

E' opinione comune che in presenza di glaucoma conclamato (danno perimetrico e/o delle fibre nervose retiniche) è comunque indicato un trattamento ipotonizzante qualunque sia il livello di PIO; se la PIO è superiore ai 25 mmHg anche in assenza di segni di danno (ipertensione oculare) la probabilità che tale danno si manifesti nel tempo è così elevata da giustificare l'instaurazione di una terapia; qualora la PIO sia inferiore a 25 mmHg la decisione sarà presa caso per caso in base alla presenza o meno di altri fattori di rischio (età, razza, miopia, diabete, alterazioni cardiovascolari, familiarità) che rendano più probabile la comparsa di un vero glaucoma anche a livelli di PIO non elevatissimi. Quando si sia deciso di iniziare un trattamento ipotonizzante occorre tenere presenti alcuni parametri:

- entità del danno già esistente; tanto più grave il danno tanto maggiore dovrà essere la riduzione della PIO.

- Età del paziente: pazienti più giovani ed in buone condizioni generali sopportano meglio terapie più aggressive, ma sono generalmente meno tolleranti agli effetti collaterali (in particolare dei miotici)
- La presenza di patologie associate (p.es. la cataratta) può fare indirizzare verso un certo tipo di terapia.

Si evince quindi che non esiste un livello di pressione intraoculare sicuramente "buono" per tutti gli occhi, così come non esiste il farmaco o uno schema posologico adatto a tutti i pazienti. In diversi studi longitudinali si è potuto osservare che PIO inferiori a 17 mmHg garantiscono una buona stabilità del quadro clinico e perimetrico; PIO superiori a 21 mmHg sono pressoché invariabilmente associate a progressione del danno; mentre per valori intermedi la progressione è proporzionale alla PIO e riguarda circa il 50% dei casi. Il concetto di pressione "bersaglio" (target IOP degli Autori anglosassoni) va interpretato in chiave individuale, valutando le condizioni cliniche nonché la salvaguardia della qualità della vita del singolo paziente. Sottolineiamo fin d'ora come uno dei maggiori problemi della terapia medica del glaucoma sia l'ottenimento di una adeguata compliance da parte di pazienti che sono spesso più infastiditi dalla terapia che dagli effetti della malattia.

Nonostante recentemente abbia preso consistenza una posizione più "interventista", che addirittura propone la chirurgia come terapia d'attacco del glaucoma ad angolo aperto, è ancora prassi comunemente accettata iniziare la terapia con farmaci ipotonizzanti in monosomministrazione o se necessario in associazione. Ulteriori misure prevedono l'utilizzo della laser terapia ed infine della chirurgia. Una volta assegnata al singolo paziente una PIO "bersaglio", quella cioè che ci fa prevedere un arresto della progressione del danno, occorre verificare sia lo stabile di tale livello, sia che esso garantisca una effettiva stabilizzazione. Elementi che impongono un rafforzamento della terapia sono la prova di ulteriore progressione (perimetrica o morfologica), o il rialzo della PIO a livelli che hanno in quel paziente già provocato danni o che verosimilmente ne provocheranno.

Il farmaco di prima scelta è costituito oggi dai beta-bloccanti per uso topico; somministrati biquotidianamente o anche in singola dose (grazie a particolari veicoli in grado di prolungarne l'azione) consentono una riduzione della PIO dell'ordine del 25-30%, con scarsi effetti collaterali, per lo più limitati all'azione cardionibitrice e broncocostrittiva. Qualora il solo betabloccante si riveli insufficiente, l'associazione finora più utilizzata è stata quella con i miotici, in particolare pilocarpina ed aceclidina. I miotici sono indubbiamente efficaci sulla PIO, ma gli effetti collaterali sono assai fastidiosi (miopizzazione, turbe dell'adattamento, dolore ciliare) e compromettono la qualità della vita riducendo pertanto la compliance dei pazienti; inoltre gli occhi trattati a lungo con miotici in caso di intervento fistolizzante hanno prognosi peggiore. Tali considerazioni inducono a consigliare un progressivo abbandono dei miotici, soprattutto che sono oggi disponibili valide alternative, quali gli inibitori dell'anidasi carbonica per uso topico, che si propongono quale associazione ai betabloccanti o addirittura farmaco di prima scelta nei casi in cui questi siano controindicati. Sempre meno utilizzati sono i simpaticomimetici betaadrenergici (adrenalina, dipivefrina) sia per gli effetti collaterali locali, sia per il consistente rischio di effetti vasoattivi sul segmento posteriore, soprattutto in occhi afachici o pseudofachici, causa di una caratteristica maculopatia e di possibile peggioramento della perfusione della testa del nervo ottico. Anche questa classe di farmaci provoca inoltre una attivazione delle cellule connettivali della congiuntiva causa di alterate modalità cicatriziali e di minore successo in caso di chirurgia fistolizzante. Altre classi di farmaci disponibili ed efficaci sono gli alfa-due agonisti (clonidina, apraclonidina e brimonidina) e gli analoghi delle prostaglandine PGF₂alfa (latanoprost).

Nel caso in cui la terapia medica massimale si riveli incapace di garantire una stabilizzazione del danno, o gli effetti collaterali dei farmaci siano mal tollerati dal paziente, prima di ricorrere alla chirurgia si può sfruttare la laser terapia. Questo campo è in continua evoluzione e sempre nuovi strumenti vengono messi a punto e proposti alla comunità medica. Descriviamo qui solo la tecnica più universalmente accettata e praticata: la trabeculoplastica argon laser (ALTP) secondo Wise. La tecnica prevede l'applicazione di 45-50 spot laser uniformemente distribuiti su 180° di angolo; le dimensioni dello spot sono di 50 micron, la lunghezza d'onda indifferentemente verde (512 nm) o blu/verde (480 nm), la potenza da 500 a 1000 mW a seconda del grado di pigmentazione del trabecolato, la durata di 0,1 sec. La sede migliore sembra essere la metà inferiore dell'angolo, di solito di maggiore ampiezza e più pigmentato; il punto d'impatto dovrebbe essere sul trabecolato sclerale subito al davanti dello sperone sclerale. L'impatto ben dosato dovrebbe causare uno sbiancamento o la formazione di una piccola bolla. La metodica appare sicura se correttamente eseguita, soprattutto da quando la disponibilità dell'apraclonidina ha limitato il rischio di ipertono precoce dopo l'applicazione, ed efficace causando riduzioni di PIO fino al 30-35%. Nel tempo l'effetto ipotonizzante tende a diminuire, dopo 5 anni circa il 40-50% dei casi è ancora sotto controllo tonometrico, ed anche se si possono trattare i rimanenti 180° l'efficacia del ritrattamento appare scarsa. Studi retrospettivi hanno comunque evidenziato che l'ALTP è stata in grado di rinviare il momento dell'intervento chirurgico in media di 5,5 anni.

Terapia chirurgica del glaucoma

Le tecniche disponibili di chirurgia del glaucoma non sono in grado di ripristinare il deflusso acqueo attraverso le vie fisiologiche, bensì mirano a ristabilire la pressione intraoculare creando nuove vie attraverso cui l'acqueo possa lasciare il bulbo o in alternativa a ridurre la produzione di acqueo. La grande maggioranza degli interventi chirurgici praticati per il glaucoma ad angolo aperto sono interventi filtranti esterni, creano cioè un passaggio diretto dalla camera anteriore allo spazio sottocongiuntivale. Il concetto fisiopatologico alla base di questi interventi è stato ben intuito già da Elliot, che con la trapanazione a tutto spessore della sclera e trabecolato associata ad iridectomia (introdotta nel 1909) ha aperto la strada alla chirurgia fistolizzante. Numerose varianti sono state proposte nel corso degli anni, dalla sclerectomiridectomia di Lagrange, alla sclerostomia ignea di Preziosi-Scheie, alla iridencleisis di Holt. Tutte presentavano numerose complicazioni: una stomia troppo piccola era seguita da una più o meno rapida obliterazione con ripresa dell'ipertono; viceversa una abbondante filtrazione provocava nelle prime fasi ipotamia, contatto irido-lenticolare con scompenso corneale, cataratta, distacco di coroide. Inoltre in fasi più tardive la bozza filtrante diveniva spesso esuberante e tendeva ad invadere o ricoprire la cornea ed era piuttosto suscettibile di infezione anche tardiva, con devastanti conseguenze sul bulbo. In risposta a tali problemi nel '68 viene introdotta da Cairns e Watson la trabeculectomia che è da allora l'intervento antiglaucomatoso standard. Invece di effettuare una fistolizzazione a tutto spessore, la sclera viene slamellata, realizzando uno sportello di circa metà spessore sclerale (di dimensioni variabili da 2x2 a circa 3x4 mm); si procede quindi alla fistolizzazione dello strato profondo, asportando un tassello (di 1,0-1,5 mm di diametro) di tessuto sclero-corneale comprendente il trabecolato; si pratica quindi un'iridectomia basale, mentre lo sportello superficiale di sclera viene ribattuto e lassamente suturato a "proteggere" il sito di filtrazione e modulare il flusso di acqueo. La congiuntiva viene a sua volta suturata sì da permettere la formazione della bozza filtrante. La trabeculectomia si è rivelata un eccellente compromesso tra la necessità di creare una filtrazione abbondante e duratura senza indurre uno squilibrio immediato, causa della maggior parte delle complicanze. Le principali complicazioni della trabeculectomia sono il sanguinamento intra- o post-operatorio con comparsa di ipoema, l'eccesso di filtrazione con ipo/atalamia e contatto corneo-lenticolare, il distacco di coroide, lo sviluppo di cataratta soprattutto nei pazienti anziani; possibile anche se più rara rispetto alle fistolizzanti non protette è la comparsa di una infezione di bozza con endoftalmite. La principale causa di fallimento della trabeculectomia, i cui tassi di successo (inteso come PIO < 21 mmHg) oscillano tra l'80 e l'85% ad un anno dall'intervento, è l'eccesso di cicatrizzazione che provoca il progressivo ridursi della filtrazione e la ricomparsa dell'ipertono, in particolare nei casi ad alto rischio: giovani, afachici e pseudofachici, precedenti chirurgici sul bulbo, razza nera, presenza di flogosi bulbari. Per ovviare a tale inconveniente sono state utilizzate sostanze anticicatrizzanti ed in particolare due antimetaboliti: il 5-fluorouracile e la mitomicina C, che anche in casi ad alto rischio di fallimento permettono una ridotta cicatrizzazione ed un più alto tasso di successo tonometrico. Ormai pressoché abbandonate sono le tecniche di filtrazione "interna" come la ciclodialisi di Heine o la ciclodistasi con filo di Strampelli. Nei casi refrattari sono invece utilizzabili due tipi di metodiche chirurgiche: le tecniche ciclo-distruttive e gli impianti drenanti.

Le tecniche ciclodistruttive mirano a ridurre la produzione dell'umore acqueo inattivando parte del corpo ciliare. Pressoché abbandonate per la loro difficile modulazione le tecniche più antiche (ciclodistruzione, ciclodistruzione, ciclodistruzione) oggi vengono utilizzate tecniche che usano la capacità degli ultrasuoni o di alcuni laser all'infrarosso di coagulare i corpi ciliari ab externo senza danneggiare la sclera: ciclofotocoagulazione trans-sclerale con Nd-YAG laser "free running" o con laser a diodi. In alternativa è oggi disponibile un endofotocoagulatore che permette il trattamento diretto ab interno dei corpi ciliari soprattutto negli occhi afachici o pseudofachici. Le complicazioni di questo tipo di trattamento comprendono: dolore, infiammazione (ciclite), ipotono, edema maculare cistoide, riduzione dell'acuità visiva, mentre eccezionale è con queste metodiche la tisi bulbare. In alternativa alla ciclodistruzione nei casi complicati e refrattari si può far ricorso ad un impianto drenante. Tali dispositivi, di cui esistono numerosi modelli (Krupin, Molteno, Shocket, Baerveldt, Ahmed) consistono di un tubo di silicone di circa 300 micron di diametro interno, che viene immesso in camera anteriore attraverso una apertura limbare e decorre sotto la congiuntiva fino ad una capsula di materiale rigido (polipropilene o metilmetacrilato) che viene impiantata fissata alla sclera nei quadranti posteriori del bulbo. Le differenze tra i vari modelli riguardano forma e dimensioni dell'impianto posteriore nonché la presenza o meno di un meccanismo di valvola per la regolazione del flusso. Il principio di funzionamento prevede il passaggio di acqueo attraverso il tubo fino alla superficie dell'impianto posteriore attorno al quale nelle prime 3-4 settimane si forma una completa capsula fibrosa che funziona come una bozza filtrante interna con passaggio e riassorbimento del liquido negli spazi episclerali e attraverso le vie capillari e linfatiche. Le complicazioni comprendono il danno endoteliale corneale ad opera del segmento di tubo immesso in camera anteriore, più raramente un danno a carico dell'iride o del cristallino; la proliferazione epiteliale in camera anteriore attraverso la breccia occupata dal tubo; l'ostruzione di quest'ultimo da parte di cellule endoteliali, fibrina, sangue. Il problema più importante è comunque quello dell'eccesso di filtrazione con ipotono immediato, che viene controllato con un impianto in due tempi (assicurando prima la formazione

della capsula fibrosa intorno alla piastra e poi immettendo il tubo in camera anteriore) o con sistemi di valvola o di legatura che limitino il flusso acqueo durante le prime 3-4 settimane.

GLAUCOMA MALFORMATIVO, GLAUCOMA CONGENITO, GLAUCOMA INFANTILE

I glaucomi dell'età evolutiva sfuggono almeno in parte alla tradizionale distinzione fra glaucoma primario e secondario. Sono tutti caratterizzati da un'anomalia di sviluppo del sistema di deflusso dell'umore acqueo. In particolare la trama trabecolare origina da cellule della cresta neurale che si differenziano nelle strutture trabecolari intorno alla 32^a settimana di gestazione. È verosimile che un difetto nell'induzione e maturazione delle cellule della cresta neurale e dei rapporti con i tessuti mesodermici che formano le strutture circostanti sia alla base del glaucoma malformativo, essendo una caratterizzazione secondaria il presentarsi congenito o il manifestarsi più tardi nell'infanzia. Quando questo difetto di sviluppo è limitato alle strutture dell'angolo camerulare senza anomalie associate, sia oculari che sistemiche si parla di glaucoma malformativo primario, mentre si inseriscono tra le forme malformative secondarie quelle in cui l'anomalia di sviluppo angolare è associata e correlata ad altre anomalie oculari (disgenesie irido-corneali, aniridia, anomalia di Peters, sd. di Rieger-Axenfeld) o sistemiche (sd. di Marfan, sd. di Lowe, omocistinuria, anomalie cromosomiche, mucopolisaccaridosi). A queste si aggiungono le forme di glaucoma secondario nell'infanzia, forme cioè che pur non avendo una etiologia strettamente malformativa si verificano nell'età evolutiva in seguito a patologie oculari o sistemiche che causano un glaucoma secondario con meccanismi analoghi a quanto si verifica nell'adulto.

Classificazione dei glaucomi dell'età evolutiva

- 1) Glaucoma malformativo primario
- 2) Glaucoma malformativo associato ad anomalie congenite (secondario)
 - I) localizzate oculari
 - aniridia
 - microsferofachia
 - goniodisgenesi
 - microcornea
 - persistenza del vitreo primitivo
iperplastico
 - II) extraoculari o sistemiche
 - anomalie mesodermiche
 - sd. di Marfan
 - sd. di Weil Marchesani
 - sd. di Pierre Robin
 - omocistinuria
 - sindrome di Lowe
 - mucopolisaccaridosi
 - facomatosi
 - neurofibromatosi
 - anomalie cromosomiche
 - sindrome rubeolica
- 3) Glaucoma secondario dell'infanzia
 - fibroplasia retrolentale (R.O.P.)
 - tumori (retinoblastoma, xantogranuloma giovanile)
 - flogosi (uveite associata all'artrite reumatoide giovanile)
 - traumi (traumi ostetrici)

Epidemiologia

Il glaucoma malformativo nel suo complesso si verifica circa in un caso ogni 10.000 nati vivi (di cui circa il 50% è costituito dal glaucoma malformativo primario) e costituisce circa lo 0,05% dei pazienti oculistici. La sua severità è però espressa dal fatto che costituisce una delle principali cause di cecità infantile nei paesi civilizzati e dalla elevata rappresentazione all'interno degli istituti per non vedenti (dal 2 al 15%). In oltre il 75% dei casi si tratta di affezione bilaterale; nella razza caucasica si manifesta predominanza nel sesso maschile (M:F=2:1) mentre tale distribuzione non è evidente in Giappone. Pur essendo per definizione malformativo ed a carattere congenito il glaucoma malformativo primario è per lo più sporadico; i casi familiari costituiscono poco più del 10%, la trasmissione è in questi casi soprattutto autosomica recessiva con penetranza che varia dal 40 fino al 100% in certi alberi genealogici. Non mancano tuttavia casi a

trasmissione apparentemente autosomica dominante in particolare per le disgenesi irido-corneali. Alcuni Autori sostengono infine l'ipotesi di una ereditarietà poligenica.

Patogenesi

La patogenesi del glaucoma malformativo è legata ad un'anomalia di sviluppo del mesoderma della regione dell'angolo irido-corneale e delle cellule trabecolari originate dalla cresta neurale che, come accennato, si verifica compiutamente intorno alla 32^a settimana. Un ipotetico meccanismo patogenetico comune alla forma primaria (isolata) ed a quelle associate ad altre anomalie è quello dell'alteratoclivaggio della camera anteriore: nel processo di formazione e di approfondimento della camera anteriore e del recesso angolare i tessuti originati dai diversi tipi cellulari non si ripartiscono correttamente con anomala posizione di alcune strutture, in particolare la radice iridea ed il corpo ciliare, che restano "trattenute" anteriormente così che lo sperone sclerale non può ruotare posteriormente e l'inserzione dell'iride avviene sul trabecolato con compressione e compattamento delle lamelle trabecolari che alla gonioscopia assumono un aspetto omogeneo e traslucido classicamente indicato come "membrana" di Barkan. E' questa dislocazione anteriore, che impedisce al trabecolato di distendersi ed aprire i suoi spazi, la più verosimile causa dell'ipertono, mentre sembrano meno probabili anomalie più profonde a carico dello Schlemm.

Quadro Clinico-Diagnosi

Il quadro clinico è di solito già presente alla nascita o compare nei primi mesi di vita. I sintomi soggettivi più importanti e costanti sono epifora, fotofobia e blefarospasmo, causati dall'edema corneale conseguente all'ipertono assai elevato. La stretta correlazione tra ipertono e sintomi ne fa oltre che un elemento diagnostico anche un indice di efficacia della terapia. Il quadro obiettivo comprende l'ingrandimento del bulbo (buitalmo), in particolare della cornea con sfiancamento della giunzione sclero-corneale. La cornea appare velata ed alitata inizialmente in modo intermittente poi costante fino ad un vero opacamento in toto. Questo quadro caratteristico si manifesta quando l'esordio della malattia avviene prima dei tre anni, mentre successivamente la maggiore resistenza delle pareti del bulbo ne impedisce il grossolano sfiancamento, anche se ugualmente si verifica una certa distensione testimoniata da una miopia progressiva. Una miopia rapidamente ingravescente in un bambino di 4-5 anni pur non essendo patognomica di glaucoma impone una accurata valutazione del tono oculare.

L'esame obiettivo è per lo più eseguito in narcosi; i principali caratteri da rilevare sono:

- il diametro corneale orizzontale, misurabile con un semplice compasso o regolo millimetrato. I valori normali sono 10-10,5 mm alla nascita, 11,7 mm a due anni. Valori superiori a 12 mm sono sicuramente significativi soprattutto se ingravescenti. Anche il diametro antero posteriore può essere misurato ecobiometricamente evidenziando il moderato allungamento alla base della citata miopizzazione
- l'aspetto della cornea, globosa, edematosa o francamente opacata. Come conseguenza della distensione corneale si creano delle rotture della membrana di Descemet (strie di Haab) che appaiono come solchi singoli o multipli di aspetto vetroso sulla faccia posteriore della cornea e determinano edema e poi sclerosi del parenchima. La camera anteriore è assai profonda ma possono coesistere anomalie iridee con irido-facodonesi.
- Tonometria: può essere effettuata con tonometro di Schiotz, con un tonometro ad aplanazione portatile (Perkins), con un tonometro elettronico (McKay-Marg o Tonopen) o con pneumotonometro portatile (Pulsair). Occorre tenere conto degli effetti potenziali dell'anestesia su l'ipertono, dal momento che molti anestetici ed in particolare l'alotano abbassano la PIO, mentre la ketamina può elevarla. La PIO risulta generalmente molto elevata, anche se occorre ricordare che circa il 10% dei casi di glaucomi congeniti ha PIO < 21 mm Hg mentre quasi il 15% degli occhi normali di neonato mostra PIO > 21 mmHg.
- Gonioscopia: al microscopio operatorio con gonioscopio di Koeppel o Barkan o con lente a tre specchi di Goldmann, la gonioscopia mostra una apparente inserzione anteriore della radice iridea al davanti dello sperone sclerale; il trabecolato appare compatto e traslucido ed a questo aspetto è stato dato il nome di membrana di Barkan. Nelle forme con disgenesia irido-corneale sono presenti nell'angolo una serie di adesioni tra iride e linea di Schwalbe (strutture pettinate). La parte periferica dell'iride può mostrare un assottigliamento dello stroma anteriore.
- Oftalmoscopia: l'esame della papilla ottica è importante anche in queste forme, infatti l'escavazione della papilla è un segno precoce di ipertensione oculare e si verifica molto più velocemente ed a livelli di pressione intraoculare più bassi rispetto agli adulti. L'escavazione è nella maggior parte dei casi centrale, rotonda, a bordi ripidi e tende ad allargarsi concentricamente con la progressione della malattia. Con la normalizzazione tonometrica si assiste ad una rapida (da alcune ore ad alcuni giorni) regressione dell'escavazione, soprattutto nei bambini al di sotto di un anno di età.

Terapia

La terapia del glaucoma malformativo è essenzialmente chirurgica, dal momento che queste forme sono poco sensibili ai farmaci ipotonizzanti e pongono gravi problemi di compliance e tollerabilità, tenendo conto

anche che sono poco noti gli effetti collaterali dei principali farmaci antiglucomatosi se somministrati in età neonatale. Inoltre le opzioni chirurgiche offrono elevate percentuali di successo con relativamente poche complicazioni. La tempestività dell'intervento è essenziale per la prognosi funzionale: non appena la diagnosi è certa occorre programmare la chirurgia, possibilmente nel corso della stessa narcosi diagnostica. Al di sotto dei 2 anni l'intervento di elezione è la goniotomia secondo Barkan: dopo aver applicato un gonioscopio (preferibilmente diretto sec. Koeppel) si pratica la puntura della camera anteriore al limbus con coltellino da goniotomia e sotto visualizzazione gonioscopica si procede all'incisione (piuttosto superficiale) del trabecolato che appare compatto e traslucido per circa 90-120°. Tale incisione permette la liberazione della radice iridea che retrocede permettendo la rotazione posteriore dello sperone sclerale e l'apertura degli spazi intertrabecolari, con normalizzazione dell'idrodinamica. In mani esperte l'intervento ha ottime percentuali di successo (>90%) con poche complicazioni, limitate di fatto all'ipoema ed a piccole irido o ciclo-dialisi o più raramente lesioni della faccia endoteliale corneale. Qualora la prima goniotomia non avesse successo l'intervento può essere ripetuto con buone prospettive di riuscita una seconda ed anche una terza volta.

In alternativa (insuccesso della goniotomia, opacità corneale tale da ostacolare la visualizzazione del trabecolato) o quale metodica di elezione dopo i tre anni la scelta cade sulla trabeculotomia ab externo secondo Harms. La tecnica prevede la preparazione di un lembo congiuntivale a cerniera limbare solitamente alle ore 12; si pratica quindi uno sportello di sclera di 3 x 4 mm e di circa metà spessore corneale: sul fondo di tale sportello si esegue una incisione radiale subito all'indietro del limbus chirurgico fino ad identificare il canale di Schlemm. La posizione abituale del canale di Schlemm è subito posteriore alla zona di transizione sclero-corneale, indicata dal cambiamento di colore del tessuto da bianco a grigio-azzurro, ma può variare a seconda dello spessore dello sportello realizzato o dell'anomalo sviluppo delle strutture angolari e dello sfiancamento cor

neo sclerale causato dall'ipertono. Una volta identificato lo Schlemm si pratica l'incisione e l'apertura della sua parete esterna, cercando di lasciare intatta la parete interna, e si introduce nel lume uno dei due bracci paralleli del trabeculotomo, del diametro di circa 200 micron, e ruotandone il manico di circa 60° verso la camera anteriore si procura la lacerazione della parete interna dello Schlemm e del trabecolato segnalata dalla visualizzazione dello strumento in camera anteriore, mentre il secondo braccio mantiene la direzione scivolando sulla superficie corneale. Si estrae quindi il trabeculotomo e si ripete la manovra dall'altro lato dell'incisione. Anche per questo intervento i risultati sono favorevoli in percentuali dall'82 al 95% dei casi. Le complicazioni principali prevedono l'ipoema, la creazione involontaria di una ciclo-dialisi o iridodialisi, lacerazioni della membrana di Descemet, raramente lesioni del cristallino.

Risultano invece assai deludenti in questi casi i risultati della trabeculectomia, anche se potenziata dall'utilizzo di antimetaboliti. Nei casi assolutamente refrattari si può prendere in considerazione la chirurgia ciliodistruttiva o in alternativa l'impianto di un sistema di drenaggio.

Una volta ottenuta la normalizzazione pressoria occorre comunque un attento follow up, correggendo l'eventuale miopia secondaria e praticando un energico trattamento dell'ambliopia, che sempre si instaura specialmente nei casi unilaterali o asimmetrici.

GLAUCOMI SECONDARI

I glaucomi secondari rappresentano il 20-25% di tutti i glaucomi, sono spesso unilaterali, possono essere a carattere familiare o sporadico. L'aumento della PIO è legato a cause molteplici e disparate, che causano un ostacolo del deflusso acqueo a livello gonio-trabecolare. Come già accennato è più comodo per uso pratico classificarli secondo la causa:

- A) Glaucomi associati con anomalie di sviluppo
 - aniridia
 - sindrome di Axenfeld-Rieger
 - anomalia di Peters
 - facomatosi
 - anomalie cromosomiche ed altre malattie genetiche
- B) Glaucomi associati con malattie oculari
 - affezioni primitive dell'endotelio corneale
 - gl. pigmentario
 - sindrome esfoliativa
 - gl. ad angolo aperto facogenico
 - gl. da intumescenza e dislocazione della lente
 - gl. associato a patologia retinica
 - gl. neovascolare
 - gl. associato a tumori intraoculari

- C) Glaucomi associati con malattie sistemiche e farmaci
 - da aumento della pressione venosa episclerale
 - gl. da steroidi
 - gl. da farmaci non steroidei
 - malattie sistemiche con ipertono e gl. secondario

- D) Glaucomi associati con flogosi e traumi
 - gl. in corso di cheratite, sclerite ed epidclerite
 - gl. uveitico
 - gl. traumatico
 - gl. a cellule fantasma

- E) Glaucomi associati a chirurgia oculare
 - gl. maligno
 - gl. afachico
 - gl. pseudofachico
 - gl. da chirurgia episclerale ed olio di silicone
 - gl. e cheratoplastica perforante

Gl. associati con anomalie di sviluppo

Nell'ambito delle affezioni malformative del segmento anteriore, il glaucoma è spesso parte del quadro clinico. Si può tentarne un ulteriore inquadramento tenendo conto del foglietto embriologico prevalentemente coinvolto: in caso di anomalie del neuroectoderma si avrà l'aniridia, per turbe della prima ondata mesenchimale dalla cresta neurale si verifica l'anomalia di Peters, in caso di errore durante la seconda ondata di cellule mesenchimali originate dalla cresta neurale si produrrà la distrofia corneale stromale ereditaria, mentre qualora l'errore si verifichi a carico della terza ondata dalla cresta neurale potremo osservare la sindrome di Axenfeld-Rieger.

L'aniridia, a trasmissione autosomica dominante, può essere associata col tumore di Wilms o con atassia cerebellare e ritardo mentale. Il glaucoma può originare da due meccanismi: l'anomalo clivaggio dell'angolo con impervietà del trabecolato o la chiusura dell'angolo per l'aderenza al trabecolato del moncone irideo malformato. Di solito il glaucoma esordisce nei pazienti aniridici in età adolescenziale o adulta giovanile, più raramente in età neonatale o pediatrica, con il quadro tipico dei glaucomi malformativi. L'approccio terapeutico più sicuro è quello farmacologico; quando questo diviene inefficace si passa alla terapia chirurgica: l'intervento preferibile è la trabeculotomia ab externo.

Sotto il nome di sindrome di Axenfeld-Rieger vengono compresi alcuni quadri clinici derivanti da anomalo sviluppo delle strutture della camera anteriore di derivazione dalla cresta neurale. L'anomalia più costante e caratteristica è la presenza di una linea di Schwalbe particolarmente prominente e dislocata anteriormente su settori più o meno estesi della circonferenza corneale e osservabile anche in biomicroscopia come una linea bianca alla faccia posteriore della cornea in sede paralimbare (embriotaxon interno). Spesso coesistono tralci di tessuto irideo a ponte tra la periferia dell'iride, che si inserisce anteriormente allo sperone sclerale, e l'anello dello Schwalbe. Questo quadro va sotto il nome di sindrome (anomalia) di Axenfeld. Quando invece l'iride è coinvolta più estesamente con assottigliamento stromale fino all'atrofia, corectopia, ectropion uveale e formazione di fori atrofici (pseudopolicoria), in associazione alle già citate irregolarità dell'angolo, si parla di anomalia di Rieger; mentre qualora concomitino anomalie extra-oculari (solitamente difetti dei denti e delle ossa facciali) si configura la sindrome di Rieger. Il quadro è generalmente bilaterale, spesso familiare con trasmissione autosomica dominante. Circa il 50% di questi occhi sviluppa un glaucoma la cui patogenesi sembra correlabile all'incompleto sviluppo del trabecolato e/o dello Schlemm ed all'anomala inserzione della radice iridea. Il glaucoma è raramente presente nei primi mesi di vita e diviene manifesto durante l'infanzia o l'adolescenza. La terapia delle forme ad esordio precoce prevede il ricorso alla goniotomia o trabeculotomia, quando l'esordio è più tardivo si ricorre alla terapia con farmaci che riducono la produzione di acqueo (beta-bloccanti, inibitori dell'anidrasi carbonica) o in alternativa alla trabeculectomia.

L'anomalia di Peters è caratterizzata da un leucoma corneale centrale congenito con un corrispondente difetto della Descemet e stroma posteriore; si associano sinechie che si estendono dall'iride ai margini della zona leucomatosa. La camera anteriore è spesso di ampiezza irregolarmente ridotta, con l'iride attratta verso la superficie posteriore corneale. L'80% dei casi è bilaterale; gran parte è a comparsa sporadica anche se non mancano dei casi familiari, che suggeriscono un'eredità autosomica recessiva. Sono state descritte associazioni con differenti irregolarità cromosomiche. La patogenesi sembra riferibile ad un disturbo della prima gettata mesodermica a partenza dalla cresta neurale che da' origine all'endotelio corneale e del trabecolato. Frequentemente sono associate altre anomalie oculari di tipo malformativo, mentre più raramente coesistono malformazioni di tipo sistemico. Il glaucoma è presente nel 50-70% dei

casi. Il meccanismo alla base del glaucoma starebbe nell'anomala differenziazione dell'endotelio trabecolare, a volte associata ad anomalie più grossolane (sinechie anteriori periferiche, assenza del canale di Schlemm) più tipiche delle forme di goniodisgenesesi (tipo Rieger-Axenfeld). Il trattamento è spesso chirurgico e stante la difficoltà di esecuzione della goniectomia e la frequente assenza dello Schlemm, l'opzione preferibile appare la trabeculectomia. Generalmente va associata una cheratoplastica perforante da eseguirsi precocemente (entro i 3 mesi) a scopo antiambliopico.

Le facomatosi o amartomatosi disseminate sono un gruppo di disordini ereditari che spesso coinvolgono l'apparato oculare, caratterizzati dalla formazione di amartomi (tumori localizzati che derivano da cellule normalmente presenti nel tessuto sede della noformazione) e di altre anomalie secondarie di sviluppo nell'occhio, nel SNC, cute e visceri. La differenziazione tra le varie entità sindromi che si basa sul momento ontogenetico in cui interviene l'anomalia genetica e sullo strato germinativo coinvolto (neuroectodermico, mesodermico).

Il glaucoma nelle facomatosi, di solito unilaterale, può originare da molteplici diversi meccanismi: ipertrofia del tessuto angolare ed anomalie di sviluppo; occlusione dell'angolo ad opera di neurofibromi (Recklinghausen), neovascolarizzazione (Sturge Weber), melanociti (melanocitosi oculo-dermica); un neurofibroma ciliare o coroideale, un angioma irideo possono causare un vero e proprio blocco angolare. La frequenza del glaucoma è diversa a seconda delle varie forme di facomatosi:

- A) Frequente comparsa di glaucoma
 - Angiomatosi encefalo-trigeminali (sd. di Sturge Weber)
- B) Possibile comparsa di glaucoma
 - Neurofibromatosi (Malattia di von Recklinghausen)
 - Angiomatosi retinica (sd. di von Hippel-Lindau)
 - Melanocitosi oculo-dermica (nevo di Ota)
- C) Rara comparsa di glaucoma
 - Sclerosi tuberosa (sd. di Bourneville)
 - Sindrome del nevo a cellule basali
 - Mal. di Klippel-Trenaunay-Weber
 - Emangiomasosi congenita diffusa

La diagnosi di glaucoma è spesso precoce, basata sul buftalmo e sugli altri sintomi e segni del glaucoma congenito o infantile. Il trattamento ottimale dipende anche dalla corretta identificazione del meccanismo patogenetico in causa. Il trattamento è chirurgico in caso di forme congenite con buftalmo; nei casi ad esordio più tardivo si può tentare la terapia medica, soprattutto con inibitori dell'anidasi carbonica, ricorrendo alla chirurgia in caso di insuccesso. La goniectomia può essere tentata ma la percentuale di successi è assai inferiore a quella registrata per il glaucoma malformativo primario. La trabeculectomia, eventualmente potenziata con l'uso di antimetaboliti, sembra essere la scelta più razionale in quanto elimina anche i problemi connessi all'elevata pressione venosa episclerale. Nei casi refrattari si deve ricorrere ai trattamenti ciliodistruttivi o all'impianto di protesi drenanti.

Glaucoma associato a malattie cromosomiche o congenite:

Una anomalia cromosomica è presente circa in un caso ogni 200 nati. Più o meno la metà di tutte le situazioni malformative sia causate da anomalie genetiche a trasmissione mendeliana sia da agenti teratogeni, anomalie cromosomiche sporadiche o mutazioni spontanee possono coinvolgere l'occhio e i suoi annessi. Frequentemente è presente glaucoma che può avere i caratteri del glaucoma congenito, del glaucoma ad angolo aperto ad esordio giovanile o adulto, o anche del glaucoma da chiusura d'angolo. Una corretta comprensione del meccanismo causale è importante per una efficace condotta terapeutica.

- a) Trisomia 13 o sindrome di Patau: nell'ambito di un importante coinvolgimento sistemico coesistono gravi malformazioni oculari (microftalmo, colobomi); il glaucoma quando è presente ha i caratteri delle forme congenite malformative e come tale va trattato.
- b) Trisomia 21 (sindrome di Down). è la più frequente anomalia cromosomica, presente circa in un caso su 800. Il coinvolgimento oculare, oltre l'aspetto tipico delle palpebre (mongolismo) include soprattutto cataratta e cheratocono, cui si può associare il glaucoma.
- c) Sindrome di Turner. Molte anomalie oculari sono descritte in pazienti affetti da sindrome di Turner, le più frequenti sono ptosi e strabismo. Può coesistere un glaucoma congenito o più raramente un glaucoma acuto secondario alle altre malformazioni oculari.
- d) Cistinosi: è un'affezione congenita del metabolismo amino-acidico ad eredità autosomica recessiva, caratterizzato dalla diffusa deposizione di cristalli di cistina. Il coinvolgimento oculare è frequente, soprattutto a livello corneale. Può coesistere un glaucoma da blocco pupillare per l'irrigidimento dell'iride infarcita di depositi di cistina.
- e) Sindrome di Lowe (Sd. oculocerebrale-renale). Affezione a presunta ereditarietà legata al cromosoma X, colpisce prevalentemente i maschi (anomalia identificata nel braccio lungo del cromosoma X: Xq24-q26).

Oltre ad anomalie renali e muscolo-scheletriche, il coinvolgimento oculare è preminente e precoce e comprende cataratta (nella quasi totalità dei casi) e glaucoma congenito (2/3 dei casi). Sebbene il preciso meccanismo patogenetico del glaucoma non sia chiaro, sembra che la microsferofachia presente eserciti una trazione anteriore attraverso la zonula sul corpo ciliare e sulle strutture angolari, impedendo la normale differenziazione del trabecolato. Il trattamento chirurgico dà spesso risultati insoddisfacenti.

f) **Sindrome di Pierre-Robin:** caratterizzata da micrognatia, palatoschisi e glossoptosi, spesso vede presenti alterazioni oculari tra cui il glaucoma. E' frequente l'associazione con la sindrome di Stickler, in cui è ugualmente presente il glaucoma, generalmente di tipo malformativo.

g) **Persistenza del vitreo primitivo iperplastico:** forma clinica di solito unilaterale e caratterizzata da leucocoria e microftalmo. L'anomalia di base è la persistenza ed un'eccessiva crescita del vitreo primitivo, con mancata regressione dell'arteria ialioidea, con formazione di una massa retrolentale che stira ed incorpora i processi ciliari. Un'emorragia spontanea è frequente nella membrana, nel vitreo o addirittura a ridosso del cristallino. La contrazione della membrana retrolentale può causare un distacco di retina. Il glaucoma che spesso si associa è causato da una chiusura d'angolo secondaria all'intumescenza della cataratta o allo spostamento anteriore del complesso iride-lente per contrazione della massa fibrosa.

h) **retinopatia della prematurità (R.O.P.):** un glaucoma secondario da chiusura d'angolo è una complicanza degli stadi più avanzati della malattia (fino al 30% dei casi).

Glaucoma associato con malattie oculari

a) **Alterazioni primitive dell'endotelio corneale - sindromi irido-corneo endoteliali (ICE)**

Sotto questo nome viene raccolto un gruppo di 3-4 forme cliniche (Atrofia essenziale dell'iride, sindrome di Chandler, sindrome di Cogan-Reese, sindrome del nevo irideo) caratterizzate da una anomalia dell'endotelio corneale, associata ad alterazioni della camera anteriore. In particolare in caso di Atrofia essenziale dell'iride esiste un esteso assottigliamento stromale e creazione di fori atrofici con corectopia e pseudopolicoria; nella sindrome di Chandler le alterazioni iridee sono di minor grado e domina l'edema corneale, mentre nella sindrome di Cogan-Reese sono presenti tipiche lesioni nodulari iridee associate alle alterazioni endoteliali. A livello angolare sono comuni sinechie anteriori periferiche e la presenza di una membrana cellulare di derivazione endoteliale e munita di simil-Descemet, che si estende dalla cornea periferica a ricoprire le strutture angolari raggiungendo l'iride. Le sinechie anteriori sono usualmente progressive e causano la chiusura dell'angolo, ma l'ipertono può manifestarsi anche con un angolo apparentemente aperto ma estesamente ricoperto dalla proliferazione endoteliale.

Le sindromi ICE sono usualmente unilaterali, vengono diagnosticate nell'età adulta-giovane (3[^]-5[^]) decade e prediligono il sesso femminile. I casi familiari sono rari e non si riconoscono associazioni con altre affezioni sistemiche.

Il glaucoma può essere controllato inizialmente con la terapia medica, soprattutto betabloccanti e inibitori dell'anidraasi carbonica. La trabeculoplastica laser è di solito scarsamente efficace, mentre la chirurgia fistolizzante offre buone prospettive di successo tonometrico, anche se non sempre la riduzione del tono fa regredire l'edema corneale; in questi casi è necessario ricorrere alla cheratoplastica perforante.

b) **Glaucoma pigmentario.** Questa forma di glaucoma, secondaria alla dispersione di pigmento a partenza dal foglietto posteriore dello stroma irideo, è stata già descritta nel paragrafo dedicato al glaucoma cronico ad angolo aperto.

c) **Glaucoma capsulare (sindrome esfoliativa).** Anche questo tipo di glaucoma è stato già trattato nell'ambito del glaucoma ad angolo aperto primario; ricordiamo solo che alla base dell'ipertono sta la produzione e deposizione di materiale fibrillare esfoliativo, originato non solo dalla capsula del cristallino ma anche dal corpo ciliare, iride e congiuntiva. Sono state portate prove della coesistenza di materiale esfoliativo anche in sedi extra-oculari a configurare una patologia sistemica. L'angolo è tipicamente aperto, tuttavia può accadere che a causa della degenerazione dell'orletto irideo e del materiale depositato in corrispondenza della pupilla può crearsi un certo grado di blocco pupillare con secondaria chiusura d'angolo.

d) **Glaucoma ad angolo aperto facogenico.** Un glaucoma ad angolo aperto secondario a cause che originano dal cristallino può svilupparsi in alcune condizioni:

- Cataratta matura o ipermatura: può verificarsi una fuoriuscita di proteine lenticolari nell'umore acqueo che vanno ad ostruire le vie di deflusso (gl. facolitico)

- Dopo estrazione extracapsulare di cataratta o dopo capsulotomia YAG-laser frammenti lenticolari e detriti vanno ad ostruire il trabecolato

- Raramente dopo traumi o dopo chirurgia della cataratta complicata residui lenticolari possono rimanere sequestrati e creare una vera facoanafilassi che attraverso la attivazione di un processo flogistico provoca il glaucoma.

La terapia di queste forme, oltre al trattamento diretto (medico o chirurgico) dell'ipertono, prevede l'eventuale estrazione della cataratta o la rimozione del materiale lenticolare residuo.

e) Glaucoma secondario ad intumescenza o dislocazione del cristallino. Il cristallino può essere anche responsabile di un glaucoma secondario da chiusura d'angolo con due meccanismi principali: il rigonfiamento e la dislocazione anteriore. Queste forme sono già state delineate nel capitolo riguardante il glaucoma primario da chiusura d'angolo.

f) Glaucoma associato a disturbi retinici. Un glaucoma può conseguire a disturbi vitreo-retinici o al loro trattamento. Molte di queste condizioni cliniche sono descritte altrove nel testo; ci limitiamo qui a fornire un elenco delle più importanti:

A) Glaucoma causato da turbe retiniche

- Gl. ad angolo aperto associato a distacco di retina (sd. di Schwartz)
- Gl. da chiusura d'angolo secondario a sinechie e blocco pupillare per irite in corso di distacco di

retina

- Gl. neovascolare in caso di retinopatie ischemiche.
- Gl. da chiusura d'angolo associato a retinopatie neonatali: fibroplasia retrolentale, vitreo primitivo iperplastico, R.O.P., malattia di Coats, vitreoretinopatia essudativa familiare)
- Gl. da chiusura d'angolo nella retinopatia in corso di AIDS

B) Glaucoma causato dal trattamento di patologie vitreo-retiniche

- dopo fotocoagulazione panretinica (chiusura d'angolo)
- dopo chirurgia episclerale del distacco di retina
- dopo vitrectomia via pars plana
- da mezzi tamponanti endoculari

C) Associazione di glaucoma e patologia retinica

- gl. e distacco di retina
- gl. e retinite pigmentosa
- gl. e distacco di vitreo post-traumatico
- gl. e distacco trazionale nell'afachico

Nonostante il distacco di retina sia generalmente associato con una riduzione della pressione intraoculare, è possibile che un distacco specialmente post-traumatico e non trattato tempestivamente si complichino con un glaucoma ad angolo aperto (sd. di Schwartz), causato verosimilmente dall'intasamento trabecolare ad opera di pigmento o cellule di provenienza retinica, attraverso la rottura ed il vitreo. Una volta trattato il distacco la prognosi del glaucoma è buona. Tutte le condizioni di patologia corio-retinica che causano effusioni sottoretiniche o sovracoroideali possono provocare un rigonfiamento e rotazione anteriore del corpo ciliare con abbassamento della camera anteriore e chiusura d'angolo. Questa situazione può verificarsi dopo occlusione della vena centrale della retina, dopo fotocoagulazione panretinica (specie se condotta in unica seduta), dopo cerchiaggio sclerale per blocco di una o più vorticosi.

g) Glaucoma neovascolare. È una forma di glaucoma caratterizzata dalla proliferazione di neovasi che originano dalla faccia anteriore dell'iride (rubeosis iridea) e progrediscono verso l'angolo, attraversando lo sperone sclerale ed invadendo il trabecolato circonferenzialmente: l'ipertono è dovuto sia alla presenza di una membrana fibrovascolare che ricopre ed oblitera il trabecolato, sia alla progressiva chiusura d'angolo per la contrazione dei neovasi che stirano l'iride formando delle sinechie anteriori fino al totale blocco. Il quadro clinico vede sempre presente la rubeosis iridea con neovasi che iniziano all'orletto pupillare e poi ricoprono estesamente l'iride e l'angolo. Allo stadio conclamato la PIO è sempre assai elevata e l'occhio congesto e dolente. La camera anteriore è spesso ridotta con forame pupillare irregolare per lo sviluppo di sinechie anteriori ed ectropion uveale. La cornea è spesso alitata o francamente edematosa. La gonioscopia quando praticabile mostra i neovasi e le sinechie anteriori, di estensione variabile fino alla chiusura totale. L'acuità visiva può essere anche discretamente conservata ma generalmente è assai ridotta (anche a causa delle patologie di base). Per la diagnosi oltre al quadro clinico è importante l'anamnesi ed eventualmente l'esecuzione di una fluorangiografia iridea e/o di una fluorofotometria del vitreo.

L'etiologia di queste forme è ormai ben chiarita: il glaucoma neovascolare si associa regolarmente con la presenza di una retinopatia ischemica estesa. Le cause principali sono l'occlusione della vena centrale della retina, la retinopatia diabetica, l'occlusione della carotide interna omolaterale (sindrome di Kearns-Hollenhorst), più raramente l'anemia a cellule falciformi, l'occlusione dell'arteria centrale retinica, la retinopatia di Eales, il distacco di retina cronicizzato, il melanoma maligno della coroide. Il meccanismo patogenetico vede la produzione ad opera della retina ischemica di mediatori angiogenetici solubili e diffusibili (alcuni dei quali sono stati purificati), che diffondono nel vitreo e nell'acqueo e giungono a contatto con la superficie iridea e con la regione angolare, inducendo la neovascolarizzazione. Un ruolo importante in questo meccanismo sembra da attribuirsi alle prostaglandine (in particolare le PGE 1) e più in generale alle condizioni flogistiche croniche. Le cellule dell'epitelio pigmentato retinico sono in grado invece di produrre un fattore antiangiogenetico. Sarebbe un cronico squilibrio di questo meccanismo a creare le condizioni per la neoproliferazione vasale. Nella terapia del glaucoma neovascolare il punto cruciale è il precoce riconoscimento della rubeosis iridea, onde mettere in atto le misure preventive dell'ulteriore sviluppo di neovasi. Il trattamento delle forme conclamate è invece assai difficile e spesso deludente. Pertanto occorre sottoporre a controlli accurati e ripetuti nel tempo i pazienti diabetici o con recente occlusione della vena

centrale o con occlusione carotidea allo scopo di individuare i neovasi precocemente. La misura principale da mettere in atto è la fotocoagulazione panretinica con argon laser o laser a diodi, che distruggendo le zone di retina ischemica limita la produzione di fattori angiogenetici; e stimolando le cellule dell' EPR aumenta la produzione di fattori anti vasogenici. Quando una fotocoagulazione efficace viene eseguita precocemente nel corso dell'affezione, si hanno prove certe della regressione della rubeosis iridea e un blocco delle sequele patogenetiche del glaucoma neovascolare. Qualora le condizioni anatomiche non consentano l'esecuzione di un trattamento laser si può praticare una criocoagulazione trans-sclerale panretinica o, qualora si decida di intervenire chirurgicamente, una endofotocoagulazione durante un intervento di vitrectomia.

Una volta sviluppatosi un vero glaucoma neovascolare il trattamento è assai difficile: la sottrazione panretinica deve essere comunque attuata quando possibile; la terapia medica è solo palliativa o di supporto e utilizza farmaci che riducono la produzione di acqueo (beta-bloccanti, inibitori dell'anidrasi carbonica) o gli osmotici, mentre sono controindicati i miotici ed i simpaticomimetici beta adrenergici; utile invece la cicloplegia atropinica. La trabeculectomia è gravata da elevatissimi tassi di insuccesso, che possono essere migliorati dall'utilizzo di antimetaboliti antifibrotici, soprattutto la Mitomicina C. Ugualmente non molto efficaci sono le fistolizzanti a tutto spessore, tra cui può preferirsi la sclerostomia ignea secondo Scheie per il ridotto rischio emorragico. Nelle forme refrattarie si può prendere in considerazione l'impianto di uno shunt drenante o le tecniche ciclodistruttive, con preferenza per la ciclofotocoagulazione trans-sclerale.

h) Glaucomi associati a tumori endobulbari. Numerosi tumori intraoculari possono causare un glaucoma secondario, generalmente monolaterale. I meccanismi patogenetici variano a seconda del tipo istologico, dimensioni e sede della neoplasia: i tumori del segmento posteriore possono causare una dislocazione anteriore del diaframma iride-lente con chiusura d'angolo; possono indurre neovascolarizzazione dell'iride o dell'angolo; possono liberare cellule neoplastiche o detriti cellulari che raggiunto l'acqueo intasano il trabecolato. I tumori dell'iride o del corpo ciliare più frequentemente causano glaucoma per infiltrazione neoplastica diretta delle strutture di deflusso. I tumori più spesso in causa sono:

- melanoma dell'iride
- melanoma del corpo ciliare
- melanoma della coroide
- retinoblastoma
- metastasi
- medulloepitelioma
- adenoma o adenocarcinoma del corpo ciliare
- tumori linfoidi e leucemie

Glaucomi associati con malattie sistemiche e/o con l'uso di farmaci

a) Glaucoma secondario ad innalzamento della pressione venosa episclerale (Pve). Rammentando che l'equazione di Goldmann che regola la pressione intraoculare è $PIO = F/c + Pve$, è evidente che un aumento della pressione venosa episclerale dovrebbe tradursi in un parallelo e lineare incremento della pressione intraoculare. Studi sperimentali hanno mostrato che in realtà l'elevazione della PIO è pari a circa l'80% dell'aumento della pressione venosa episclerale, probabilmente grazie all'attivazione della via di deflusso uveo-sclerale e forse ad una diminuzione dell'ultrafiltrazione di acqueo (pseudofacilità). Un esempio di tale effetto sta nell'incremento di PIO legato alla postura: passando dalla posizione seduta a quella invertita (a testa in giù) la PIO può raddoppiare di livello. Un innalzamento cronico della Pve può causare un ipertono ed un'otticopatia glaucomatosa del tutto simili a quelli presenti nel glaucoma primario ad angolo aperto. Alla patogenesi dell'atrofia ottica contribuisce in questo caso anche la riduzione della pressione di perfusione del nervo ottico causata dalla maggior pressione venosa. Il quadro clinico sarà mono- o bilaterale a seconda della sede dell'ostacolo al deflusso venoso. All'esame obiettivo si noterà un ingorgo con dilatazione dei vasi venosi episclerali. L'angolo è generalmente aperto. Le cause di innalzamento dell Pve sono molteplici:

- A) Ostruzioni venose
 - tumori retrobulbari
 - oftalmopatia tiroidea
 - sindrome della vena cava superiore
 - scompenso cardiaco congestizio
 - trombosi del seno cavernoso o di vene orbitarie
 - ostruzione delle vene giugulari
 - ipertensione polmonare e cuore polmonare cronico
- B) Anomalie artero-venose
 - fistola carotido-cavernosa
 - varici orbitarie
 - sindrome di Sturge Weber

- shunt carotido-giugulare

C) Iperensione venosa episclerale idiopatica

Il trattamento medico deve far ricorso a farmaci che riducono la produzione di acqueo (betabloccanti, IAC, alfa-due agonisti) che comunque non possono abbassare la PIO al di sotto della Pve. Promettente in tali casi l'uso delle prostaglandine PGF2alfa che attivano il deflusso uveo sclerale, bypassando le vene episclerali. Qualora la terapia medica fosse insufficiente ci si dovrà rivolgere alla chirurgia fistolizzante, che crea un tramite diretto con lo spazio sottocongiuntivale; tuttavia gli interventi filtranti sono in questi casi gravati da un aumento del rischio di sanguinamento ed effusione coroideale a causa dello stato di congestione circolatoria cronica dell'intero bulbo. Non sembra invece razionale il ricorso alla trabeculoplastica laser.

b) Affezioni sistemiche associate ad aumento della PIO e glaucoma secondario

Il rapporto tra affezioni sistemiche e glaucoma secondario è complesso: molte di queste relazioni sono ben definite e sono descritte altrove nel testo; tuttavia esiste un certo numero di situazioni cliniche a carattere sistemico che si associano con elevata frequenza al glaucoma con meccanismi ancora non del tutto chiari (causalità o concomitanza).

- 1) malattie endocrine:
 - adenomi ipofisari (acromegalia)
 - sd. di Cushing
 - diabete mellito
 - distiroidismo
- 2) malattie vascolari:
 - ischemia oculare
 - occlusione venosa retinica
 - malattia cerebro-vascolare
 - ipotensione sistemica
- 3) malattie del collagene
- 4) nefropatie e dialisi
- 5) emopatie ed emoglobinopatie
- 6) amiloidosi
- 7) infezioni virali:
 - nefropatia epidemica
 - herpes zoster
 - parotite epidemica
 - AIDS

c) Glaucoma da steroidi. Una quota minoritaria ma ben documentata della popolazione generale risponde alla somministrazione prolungata di corticosteroidi sia topici che sistemici con un significativo incremento della PIO che se protratto nel tempo provoca un tipico quadro di glaucoma ad angolo aperto. Basandosi sul test del desametonone Armaly ha ipotizzato che tale sensibilità agli steroidi sia trasmissibile ereditariamente e sia geneticamente collegata al glaucoma primario ad angolo aperto. Quale che sia il reale rapporto tra glaucoma e sensibilità agli steroidi è certo che la quota di "steroid-responders" è assai più elevata tra i glaucomatosi, i loro parenti di primo grado, diabetici e miopi elevati. Nonostante sia da anni una ben nota complicazione della terapia steroidea, il glaucoma da cortisone è ancora oggi una causa frequente di deficit visivo. Occasionalmente il glaucoma può associarsi ad una iperproduzione endogena di glucocorticoidi come per iperplasia surrenalica o nel morbo di Cushing. I corticosteroidi aumentano la PIO per riduzione della facilità al deflusso, verosimilmente riducendo il catabolismo dei glicosaminoglicani di cui provocano accumulo a livello trabecolare. Meccanismi alternativi sono l'inibizione della fagocitosi delle cellule trabecolari, con accumulo di detriti oppure l'inibizione della sintesi di prostaglandine a loro volta attivatrici del deflusso. Il trattamento di queste forme prevede una corretta diagnosi e ove possibile la sospensione degli steroidi; nell'attesa del calo della PIO che ne consegue o qualora la sospensione non sia possibile, si utilizza la terapia medica convenzionale e nei casi refrattari la chirurgia fistolizzante.

d) Farmaci non steroidei e glaucoma. Più che causare un vero glaucoma secondario molti farmaci possono interferire negativamente su una condizione glaucomatosa preesistente o latente; innalzando la PIO nelle forme ad angolo aperto o causando restringimento e chiusura dell'angolo nelle forme ad angolo stretto. È importante che anche il medico generico sia consapevole del meccanismo con cui alcuni farmaci possono essere pericolosi e che per la maggior parte di questi (antistaminici, psicotropi etc.) l'uso in corso di glaucoma ad angolo aperto è sicuro mentre i pazienti a rischio sono i portatori di angolo stretto. I principali meccanismi d'azione sono:

- la midriasi sia per stimolazione adrenergica che per azione anticolinergica
- il rigonfiamento lenticolare e lo spostamento anteriore del diaframma iride-cristallino.

Meno definiti sono i meccanismi con cui alcuni farmaci aumentano la PIO in occhi affetti da glaucoma ad angolo aperto.

a) Antipsicotici fenotiazinici e derivati: hanno azione alfa litica e anticolinergica e possono indurre midriasi. Pericolosi nei pazienti con angolo stretto soprattutto se usati in associazione con inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO).

b) Antidepressivi triciclici. anticolinergici e quindi in grado di produrre midriasi e blocco angolare negli angoli stretti; anche in questo caso pericolosa l'associazione con gli IMAO.

c) Inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO): potenzialmente sono in grado di indurre un attacco di glaucoma provocando midriasi con azione simpaticomimetica anche in monoterapia; sono però principalmente pericolosi in quanto potenziano gli effetti anticolinergici di altre classi di farmaci.

d) Antistaminici anti H1: possono indurre midriasi a forti dosi col rischio di scatenare crisi di glaucoma acuto. Alcune molecole (prometazina) possono provocare rigonfiamento lenticolare. In rari casi gli anti H2 (antiulcerosi) possono causare un aumento della PIO nel glaucoma ad angolo aperto, forse per azione centrale.

e) Antiparkinsoniani: i dopaminergici possono aumentare il tono adrenergico e sono pericolosi se associati agli IMAO. Più evidente la pericolosità del anticolinergici sintomatici che possono facilmente causare crisi di glaucoma da chiusura d'angolo.

f) Spasmolitici: anche questi farmaci hanno azione anticolinergica e possono quindi causare la midriasi e chiusura d'angolo. Alcune molecole (dicyclamina, propantelina) provocano marcati aumenti della PIO in occhi con glaucoma ad angolo aperto.

g) simpatico-mimetici vasocostrittori e decongestionanti: gli agenti alfa-adrenergici usati come vasocostrittori sono in grado di provocare midriasi e quindi chiusura d'angolo. Gli agenti beta-adrenergici (epinefrina, dipivefrina) riducono la PIO negli occhi con angolo aperto, tuttavia alcuni occhi con glaucoma ad angolo aperto presentano un paradossale innalzamento della PIO; anche questi farmaci possono indurre midriasi e sono quindi a rischio in caso di angolo stretto.

h) Vasodilatatori (tolazolina, nitroderivati): la vasodilatazione e congestione uveale indotta da questi farmaci può causare una spinta in avanti dell'iride e cristallino, con possibile chiusura d'angolo negli occhi predisposti. In caso di glaucoma ad angolo aperto sembra che la tolazolina provochi un aumento della PIO, tanto che ne è stata proposta la somministrazione quale test di provocazione.

i) Anestetici: in generale gli anestetici generali tendono a ridurre la PIO, con l'eccezione della Ketamina, N₂O, cloralio idrato e succinilcolina che la innalzano. Tra gli anestetici topici la cocaina può provocare midriasi e chiusura d'angolo.

Glaucomi associati con flogosi o traumi

1) Cheratiti, episcleriti, scleriti.

Il glaucoma associato a flogosi a carico di cornea, sclera ed episclera è sufficientemente comune da richiedere costantemente in questi casi un attento controllo della PIO. Le difficoltà di esecuzione della tonometria in occhi con flogosi dei tessuti di rivestimento consigliano l'utilizzo di pneumotonometri "non contact". I meccanismi con cui può prodursi un ipertono sono molteplici:

- aumento della pressione venosa episclerale
- rigonfiamento flogistico del tessuto trabecolare (trabeculite)
- chiusura d'angolo per formazione di sinechie anteriori
- chiusura d'angolo per spinta posteriore (granulomi sclerali)
- blocco pupillare e chiusura d'angolo secondaria
- irritazione ciliare ed ipersecrezione
- prolungata terapia steroidea (autoprescrizione)

Occorre inoltre considerare che l'ipertono non è il solo meccanismo patogenetico possibile dell'otticopatia glaucomatosa: spesso coesistono in queste malattie fatti vasculitici o altri fattori che possono causare un'alterata perfusione della testa del nervo ottico.

2) Glaucoma uveitico.

Il glaucoma secondario alle uveiti pone problemi di inquadramento; infatti assai raramente si riesce ad individuare con certezza la causa scatenante la flogosi (che ha spesso decorso recidivante) e la terapia si limita spesso a trattare aspecificamente l'infiammazione e l'eventuale ipertono associato, senza poter affrontare la causa prima. Le flogosi uveali interferiscono comunque con l'idrodinamica bulbare: l'effetto finale sarà la risultante dell'azione sul corpo ciliare che provoca per lo più iposcrezione di acqueo (solo raramente l'irritazione ciliare provoca aumento del flusso acqueo) e sul trabecolato con riduzione della facilità al deflusso per rigonfiamento trabecolare, per intasamento da parte di cellule flogistiche, fibrina, proteine plasmatiche e per progressiva riduzione del numero dei trabecolociti ad azione macrofagica, denudamento e collasso delle trabecole con ulteriore riduzione del potere filtrante. Le prostaglandine (in

particolare PGE), mediatori della flogosi, inducono un aumento della produzione di acqueo per rottura della barriera emato-acquea ed iperpermeabilità vasale. Sono inoltre presenti delle modificazioni strutturali che possono favorire il glaucoma: la formazione di sinechie posteriori che possono evolvere verso la seclusio ed il blocco pupillare, nonché di sinechie anteriori periferiche che causano progressiva riduzione dell'ampiezza dell'angolo e della funzionalità trabecolare.

Il trattamento deve essere volto al controllo dell'infiammazione e delle sue complicazioni ed alla riduzione della PIO, nella speranza che cessato lo stato flogistico l'idrodinamica torni nella norma. La dilatazione della pupilla con cicloplegici e midriatici riduce lo spasmo ciliare, frequente causa del dolore, e previene la formazione di sinechie posteriori. I corticosteroidi sono ovviamente un cardine della terapia, sia per instillazione locale che per via sistemica o parabulbare. Purtroppo, se non si individua e rimuove la causa, può facilmente instaurarsi la cortisono-dipendenza, con ripresa di flogosi ed ipertono alla sospensione dello steroide, che dovrà pertanto essere sempre sospeso con gradualità, associando eventualmente un FANS. In casi estremi si farà ricorso agli immunosoppressori, in particolare alla Ciclosporina A, efficace e discretamente tollerata. Si associa la terapia ipotonizzante utilizzando soprattutto betabloccanti ed inibitori dell'anidrasi carbonica, mentre da proscrivere è l'uso dei miotici. Qualora sia necessario ricorrere alla terapia chirurgica, se il glaucoma è causato da blocco pupillare si praticherà una iridectomia basale (o iridotomia yag laser), mentre nei casi ad angolo aperto la chirurgia fistolizzante ha una prognosi povera in quanto lo stato flogistico facilita una esuberante cicatrizzazione; migliori risultati sono stati ottenuti con l'aggiunta di antimetaboliti. Nei casi refrattari si può impiantare uno shunt drenante o ricorrere alle tecniche cilio-distruttive.

Descriviamo due forme particolari che presentano quadri clinici peculiari:

1) Ciclite eterocromica di Fuchs: la malattia si presenta con la triade ciclite, cataratta ed eterocromia iridea, con l'occhio affetto tipicamente ipocromico. Colpisce adulti giovani senza distinzione di sesso. Nel 15-30% dei casi si complica con un glaucoma secondario con i caratteri del glaucoma cronico ad angolo aperto unilaterale, a volte con neovascolarizzazione dell'angolo. Il decorso della flogosi è recidivante ed i singoli episodi hanno andamento autolimitante, per cui non è necessario un trattamento steroideo sistemico e si usano solo steroidi o anche FANS topici. Il trattamento medico dell'ipertono può risultare scarsamente efficace, nel qual caso si fa ricorso alla chirurgia fistolizzante.

2) Crisi glaucomato-ciclitiche (Sd. di Possner-Schlossmann): la sindrome, descritta da Possner e Schlossmann nel '48 colpisce gli adulti giovani tra i 20 ed i 50 anni (raramente oltre i 60) ed è caratterizzata da:

- frequente unilateralità
- episodi ricorrenti di ciclite, con lieve calo visivo, marcato innalzamento della PIO, depositi cheratici, cornea edematosa, a volte eterocromia e media midriasi dal lato affetto
- crisi di breve durata, da poche ore a poche settimane
- campo visivo e papilla ottica generalmente normali
- assoluta normalità di ogni rilievo nei periodi intercritici.

La patogenesi dell'ipertono è ancora relativamente oscura, anche se sembra sia presente un aumento della produzione di acqueo, forse mediato dalle prostaglandine (PGE).

La terapia ipotonizzante con IAC e betabloccanti è efficace durante le crisi, ma non previene le recidive e non è utile nei periodi intercritici. Si può tentare una terapia di fondo con FANS (indometacina), mentre i cortisonici andrebbero limitati ai periodi di crisi e non prolungati per non indurre un glaucoma da steroidi.

3) Glaucoma traumatico

I traumatismi a carico del bulbo sono un vanto assai frequente ed in molti casi possono provocare turbe dell'idrodinamica, ipertono e glaucoma secondario.

A) Traumi contusivi: un trauma chiuso può provocare ipertono con differenti meccanismi:

- ipoema; l'origine del sanguinamento è di solito una lesione della faccia anteriore del corpo ciliare con lacerazione di piccoli rami del grande cerchio arterioso dell'iride. Il sangue ostruisce le maglie trabecolari con ipertono immediato che peraltro facilita la formazione del coagulo e l'emostasi, cui fa seguito nei 4-5 giorni successivi un modico ipotono. Con notevole frequenza (fino al 30%) nei primi giorni dopo il trauma, quando si ha la lisi e retrazione del coagulo, può verificarsi un risanguinamento più abbondante. Al blocco trabecolare può aggiungersi un certo grado di blocco pupillare, anch'esso causa di ipertono. Un ipertono tardivo dopo ipoema può intervenire con meccanismi analoghi a quelli del glaucoma a "cellule fantasma". Il trattamento medico può utilizzare antiemorragici (acido tranexamico, acido E-aminocaproico), midriatici per evitare il blocco pupillare beta-bloccanti ed inibitori dell'anidrasi carbonica per ridurre la PIO. Qualora l'ipoema sia massivo e mostri scarsa tendenza alla risoluzione si può praticare l'evacuazione chirurgica.

- sublussazione della lente e facodonesi, con un certo grado di blocco pupillare ad opera dello stesso cristallino che si impegna nel forame pupillare o di vitreo erniato dalla deiscenza zonulare. E' consigliabile indurre midriasi ed usare ipotonizzanti energici (osmotici) per sbloccare la crisi, eventualmente associando una iridotomia YAG laser o un'iridectomia chirurgica.

- flogosi: una flogosi post-traumatica può causare ipertono con gli stessi meccanismi già esaminati in precedenza.

- recessione angolare: è la più frequente causa di ipertono post-traumatico. Consiste in una lacerazione a livello del trabecolato con parziale disinserzione dallo sperone sclerale e quindi recessione (arretramento) della parte ciliare delle strutture angolari. Di per sé può non provocare ipertono, ma la riorganizzazione cicatriziale secondaria ed il collasso del trabecolato disinserito se estese su ampi tratti della circonferenza angolare può provocare riduzione della facilità al deflusso ed ipertono.

B) Traumi perforanti

- senza ritenzione di corpo estraneo: la causa principale di ipertono (in aggiunta a quelle già esposte) è in questi casi la formazione di estese sinechie angolari secondarie alla ipo/atalamia causata dalla perforazione se non tempestivamente ed efficacemente trattata. Può coesistere blocco pupillare per sinechie posteriori o per rigonfiamento lenticolare in caso di perforazione della capsula del cristallino. Una causa di ipertono tardivo assai rara ma da tenere presente è la epitelizzazione della camera anteriore.

- con ritenzione di corpo estraneo: se il corpo estraneo è metallico o siderosi oculare può manifestarsi nel quadro della calcosi o siderosi oculare.

C) Causticazioni: da alcali o acidi forti.

Le causticazioni bulbari sono sempre un'evenienza grave ed occorrecostantemente temere la comparsa di un glaucoma secondario. L'ipertono può manifestarsi sia nelle fasi precoci per lesione diretta del tessuto trabecolare e per la flogosi indotta, sia nelle fasi più tardive per cicatrizzazione ed atresia delle maglie trabecolari, per chiusura d'angolo causata dall'eventuale spinta per intumescenza lenticolare, per fatti cicatriziali a livello episclerale. Gravi difficoltà sono presenti sia per una esatta misurazione della PIO che per l'apprezzamento delle caratteristiche della papilla o per l'esecuzione di rilievi perimetrici a causa delle gravi alterazioni corneali. La terapia nelle fasi precoci è medica conservativa con farmaci che riducono la produzione di acqueo (IAC), cicloplegici ed inibitori delle proteasi, mentre cautela va posta nell'uso degli steroidi topici che favoriscono la colliquazione stromale ed anche dei beta-bloccanti che possono rallentare la riproliferazione epiteliale. Nelle fasi tardive cicatriziali se la terapia medica non è sufficiente si deve ricorrere alla chirurgia filtrante o ciclodistruttiva anche come preparazione ad un'eventuale cheratoplastica perforante.

4) Glaucoma a cellule fantasma

Abbiamo già notato come l'ipoema (sangue in camera anteriore) possa essere causa di ipertono; anche sanguinamenti posteriori in camera vitrea possono dare complicazioni tardive di tipo glaucomatoso. Gli eritrociti nel vitreo vanno incontro a modificazioni di tipo regressivo con perdita dell'emoglobina e assumono aspetto sferoide e colorito brunastro (nell'arco di alcune settimane); possono poi migrare attraverso deiscenze della ialoide e giungere in camera anteriore dove vanno ad intasare il trabecolato, provocando ipertono secondario. Le caratteristiche cliniche, a parte il dato anamnestico dell'emovitreo, sono quelle di un glaucoma cronico ad angolo aperto, simili al glaucoma esfoliativo. La terapia può prevedere anche la vitrectomia per rimuovere gli eritrociti dal vitreo.

Glaucomi associati a chirurgia oculare

In alcuni casi una sindrome glaucomatosa può conseguire ad interventi chirurgici sul bulbo oculare. I meccanismi responsabili di questa complicazione sono assai diversi da caso a caso. Ricordiamo alcuni quadri clinici di particolare interesse.

a) Glaucoma maligno (da blocco ciliare): è così definita una forma particolare di glaucoma che può sopravvenire dopo manovre chirurgiche sul segmento anteriore, per lo più dopo un intervento per glaucoma ad angolo stretto, caratterizzata da appiattimento della camera anteriore con contatto irido-lenticolo-corneale o irido-vitreo-corneale e marcato ipertono. Il termine "maligno" non ha niente a che vedere con fenomeni neoplastici e si riferisce alla particolare severità e refrattarietà del decorso clinico. Anche se molto resta da scoprire (soprattutto una efficace identificazione degli occhi ad alto rischio) la patogenesi del glaucoma maligno sembra essere stata identificata in una diversione posteriore dell'umore acqueo, che invece di passare in camera posteriore e poi anteriore si dirige posteriormente all'interno e dietro il vitreo provocando una forte spinta anteriore di vitreo, cristallino ed iride e causando l'atalamia. L'ultrabiomicroscopia ha evidenziato in questi casi una rotazione anteriore dei corpi ciliari, con dislocazione della base del vitreo. Come accennato, il glaucoma maligno si sviluppa soprattutto dopo chirurgia per glaucoma ad angolo stretto, ma può verificarsi anche dopo qualsiasi altra manovra chirurgica sul segmento anteriore. L'insorgenza può addirittura essere intraoperatoria, per lo più si verifica entro pochi giorni dall'intervento, raramente a distanza di settimane o mesi, spesso in coincidenza con la sospensione di una terapia cicloplegica. La diagnosi differenziale va posta con il distacco di corioide in cui la camera anteriore è irregolare e meno ridotta e si associa ad ipotono; con il glaucoma da blocco pupillare in cui solitamente manca un'iridectomia fuzionale ed è presente bombé irideo; con l'emorragia massiva sopracoroideale.

La terapia del glaucoma maligno prevede cicloplegici, inibitori dell'anidrasi carbonica, betabloccanti e osmotici, eventualmente associando un'iridotomia Yag-laser se non esiste un'iridectomia chirurgica funzionante. Se entro 3-5 giorni non si ottiene la risoluzione si deve passare alla terapia chirurgica: l'intervento di elezione è la vitrectomia via pars plana con lisi della ialoide anteriore e posteriore e "liberazione" dell'acqueo intrappolato, seguita dalla riformazione della camera anteriore. Negli occhi fuchici si può essere costretti all'estrazione della lente se il contatto corneo-lenticolare ha provocato una cataratta intumescente.

b) Glaucoma e chirurgia della cataratta: frequentemente dopo chirurgia della cataratta si verifica un rialzo, transitorio o permanente, della PIO con diversi meccanismi patogenetici:

- citiamo, anche se ormai pressoché scomparso per l'evoluzione delle tecniche chirurgiche, l'ipertono secondario alla zonulolisi con alfa-chimotripsina in corso di estrazione intracapsulare (ICCE) ed il glaucoma dovuto alla dislocazione di vitreo in camera anteriore o da blocco pupillare per aderenze irido-vitreali, anch'essi secondari ad estrazione intracapsulare, ormai abbandonata.

- anche con le più moderne tecniche extracapsulari (ECCE) e di facoemulsificazione è possibile un ipertono precoce, di solito transitorio, che si verifica nelle prime ore post-operatorie forse a causa della produzione di prostaglandine, di flogosi precoce con essudazione proteica, di edema del trabecolato. Un caso particolare è costituito dalla persistenza in camera anteriore di residui di sostanza viscoelastica che provoca un ipertono a volte severo (>60 mmHg) e che dura 48-72 ore e può essere assai pericoloso in occhi con campo visivo già compromesso. Il blocco è di tipo meccanico ad opera delle macromolecole del viscoelastico; il trattamento è la prevenzione con accurato lavaggio della c.a. al termine dell'intervento.

- un glaucoma ad angolo aperto può conseguire ad una ECCE per la persistenza di residui corticali lenticolari, ed ha patogenesi sia meccanica sia flogistica.

- anche dopo chirurgia extracapsulare, se si verifica una importante flogosi con essudazione può verificarsi un blocco pupillare, specialmente considerando che non si esegue di routine una iridectomia basale. La probabilità è aumentata in caso di persistenza di residui corticali o se si verifica deiscenza della capsula posteriore con erniazione di vitreo. Il trattamento prevede una energica midriasi ed eventualmente una iridotomia YAG laser o iridectomia chirurgica.

- raramente un glaucoma secondario può essere dovuto allo pseudofaco: in passato ciò è successo con alcuni modelli di IOL da camera anteriore o a fissazione iridea con meccanismo di blocco pupillare o di flogosi cronica con intasamento del trabecolato. Le moderne IOL da camera posteriore (soprattutto da sacco) non pongono problemi di questo tipo ed hanno anzi consentito il diffondersi dell'implantologia anche negli occhi glaucomatosi.

- causa più rara (in particolare in epoca di chirurgia microscopica) di ipertono secondario a chirurgia del segmento anteriore è l'epitelizzazione della camera anteriore, che consegue solitamente ad una imperfetta chiusura della ferita, che causa la proliferazione dell'epitelio sulla faccia endoteliale della cornea e sull'angolo.

c) Glaucoma e cheratoplastica perforante.

Dopo cheratoplastica perforante, soprattutto in pazienti afachici, si può verificare un rialzo tensionale. I meccanismi principali sono:

- la distorsione del trabecolato con parziale collasso indotta dalla trapanazione e dalla sutura del lembo.

- la flogosi postoperatoria o la persistenza di viscoelastici

- la formazione di sinechie anteriori e progressiva chiusura dell'angolo in particolare in occhi afachici e dopo riduzione della camera anteriore.

La diagnosi di questo tipo di glaucoma può essere particolarmente difficile per la difficoltà di misurazione della PIO e per la frequente opacità della cornea ospitante in periferia, che impedisce la visualizzazione dell'angolo. Il trattamento è quello delle forme glaucomatose secondarie ed è essenziale anche per assicurare la sopravvivenza del lembo trapiantato.

d) Glaucoma e chirurgia vitreo-retinica

- Gl. da chiusura d'angolo dopo fotocoagulazione panretinica: la congestione vascolare coroideale indotta dalla fotocoagulazione provoca rigonfiamento della coroide ed edema del corpo ciliare, a volte distacco di coroide, con conseguente spostamento in avanti del complesso iride-lente e rotazione anteriore dei processi ciliari che causa l'appiattimento delle c.a. e la chiusura d'angolo. In questi casi i miotici sono controindicati ed il trattamento consigliabile consta di cicloplegici e steroidi topici.

- Gl. da chiusura d'angolo dopo chirurgia episclerale: una riduzione della camera anteriore è frequente dopo l'esecuzione di un cerchiaggio sclerale, una vera chiusura dell'angolo si verifica nel 4-5% dei casi. La camera anteriore si abbassa a causa dello spostamento anteriore della lente, spesso in concomitanza con un distacco di coroide, favorito (causato) dall'ostacolo al drenaggio venoso delle vene vorticosi ad opera del cerchiaggio. In alcuni casi si è dimostrata utile una iridoplastica (iridoretrazione) con argon laser per riaprire l'angolo.

- Ipertono acuto dopo tamponamento con gas: alcuni gas vengono comunemente usati come mezzi tamponanti temporanei in chirurgia vitreoretinica. Questi gas, di cui i più usati sono l'esafluoruro di zolfo (SF6) ed il perfluoropropano (C3F8), si espandono all'interno dell'occhio fino a raddoppiare di volume se

usati puri, e possono pertanto provocare un ipertono precoce e a volte estremamente severo, fino a provocare persino l'occlusione dell'arteria centrale della retina. Nell'afachico la bolla di gas, anche se ben dosata, può provocare un blocco pupillare, favorito dalla posizione supina, con chiusura d'angolo secondaria.

- Gl. dopo vitrectomia e tamponamento con olio di silicone: dopo l'intervento di vitrectomia è frequente fare ricorso al tamponamento con polidimetilsilossano (PDMS o olio di silicone), la cui presenza all'interno del bulbo ne altera profondamente l'idrodinamica. L'ipertono secondario alla presenza di questo mezzo tamponante può essere ricondotto a:

- eccessivo riempimento
- blocco pupillare
- blocco angolare
- blocco trabecolare da emulsione in camera anteriore.

In caso di eccessivo riempimento si realizza un meccanismo simile a quello del glaucoma maligno: l'olio di silicone risulta anteriorizzato e passa in c.a., mentre l'umore acqueo viene deviato posteriormente e spinge in avanti la bolla di olio. Occorre in questi casi evacuare parte dell'olio e riformare la camera anteriore con soluzione salina.

Il blocco pupillare è tipico degli occhi afachici e si verifica in particolare ove non sia stata praticata o risulti comunque non funzionante l'iridectomia di Ando alle ore 6.

Un ipertono tardivo (3 mesi) dopo tamponamento con PDMS può essere causato dal progressivo formarsi di sinechie anteriori estese o di vere e proprie membrane periferiche che occludono l'angolo.

Un glaucoma tardivo ad angolo aperto, a volte clinicamente irriducibile, consegue all'emulsione e passaggio in camera anteriore dell'olio di silicone, che si presenta sotto forma di numerose minuscole bollicine che vanno ad occupare il recesso angolare, provocando ipertono. In questi casi occorre aspirare l'olio emulsionato e se l'ipertono persiste ricorrere alla chirurgia filtrante.