

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SPECIALITA' MEDICO-CHIRURGICHE
SEZIONE DI OFTALMOLOGIA
DOTTORATO DI RICERCA IN IPOVISIONE E RIABILITAZIONE VISIVA
XXIII CICLO

Direttore: Prof. A. Reibaldi

Antonio Longo

EFFICACIA E SICUREZZA
DELLA TERAPIA A LUNGO TERMINE CON LATANOPROST NEL
GLAUCOMA CONGENITO

—————
TESI DI DOTTORATO
—————

Tutor:
Prof. M.G.Uva

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. A. Reibaldi

ANNO ACCADEMICO 2009-2010

IL GLAUCOMA CONGENITO

Secondo le linee guida dell' European Glaucoma Society 2008, per glaucoma congenito o infantile si intende il glaucoma insorto alla nascita o entro i 10 anni di età.

Esso è dovuto ad una disgenesia dell' angolo, regione deputata al deflusso dell' umore acqueo dalla camera anteriore, con riduzione del deflusso, ed aumento della pressione intraoculare (PIO)

Caratteristico delle forme insorte nei primi anni di vita sono le alterazioni bulbari, dovute alla distensione sclerale, legata alla maggiore componente di fibre elastiche: aumento di dimensioni del bulbo (bupfalmo) ed aumento dei diametri corneali (megalocornea). Il bupfalmo è caratteristico del glaucoma congenito ed induce miopia assiale.

CLASSIFICAZIONE

L' European Glaucoma Society 2009 differenzia il glaucoma congenito/infantile primario, caratterizzato dalla disgenesia isolata dell' angolo, da una altre forme associate ad anomalie congenite. (tabella 1)

Tabella 1

Classificazione glaucoma congenito primario e associato ad anomalie congenite secondo l' European Glaucoma Society (2008)

- **Glaucoma congenito primario/ glaucoma infantile**

Trabeculodisgenesia isolata

- **Glaucoma associato ad anomalie congenite**

Goniodisgenesia: s. Axenfeld-Rieger

Anomalia di Peter

s. di Sturge – Weber

aniridia

neurofibromatosi

s. di Marfan

s. di Pierre-Robin

omocistinuria

s. di Lowe

microsferofachia (Weill-Marchesani)

microcornea

rosolia

anomalie cromosomiche

s. del pollice largo

persistenza vitreo primitivo iperplastico

EPIDEMIOLOGIA

Il glaucoma congenito, pur essendo un'entità abbastanza rara, rappresenta circa l'8% delle cause di cecità infantile. Infatti esso è associato ad una grave disabilità visiva.

La forma più comune è il glaucoma congenito primario da disgenesia isolata, che insorge in media in 1 ogni 10.000 nati, con oscillazioni nelle diverse popolazioni: negli Stati Uniti oscilla da 1:10.000 a 1:15.000; nei paesi Occidentali da 1:5.000 ad 1:22.000; in Medio Oriente 1:2.500; tra le popolazioni gitane della Romania circa 1:1.250. (Gilbert e coll 1993, Dureau 2006)

Anche la distribuzione nei sessi è variabile, essendo in Nord America è più comune tra i maschi (65% dei casi), mentre in Giappone colpisce maggiormente le donne; esso è bilaterale in più del 70% dei casi.

La sua prevalenza è stimata intorno allo 0.05% di tutti i pazienti oftalmologici.

GENETICA

L'eziologia del Glaucoma Congenito Primario (GCP) non è ben definita.

Può presentarsi in maniera sporadica oppure essere trasmesso con una ereditarietà recessiva con penetranza variabile, definita però solo in circa il 10% dei casi.

Quest' ultima modalità di trasmissione è inoltre messa in dubbio in quanto non è identificabile ad un unico gene responsabile, e diversi studi hanno mostrato una eterogeneità genetica.

Sono state identificate alcune anomalie cromosomiche connesse all'insorgenza del GCP. (Dureau 2006)

I primi geni correlati alla patologia furono localizzati da Sarfarazy e coll. 1995 nel locus GLC3A della regione 2p21 del braccio corto del cromosoma 2, grazie a studi effettuati su famiglie colpite da Glaucoma Congenito autosomico recessivo in Turchia e Canada. Altri studi hanno confermato tale dato: una mutazione al gene CYP1B1 presente sul locus GLC3A 2p21, che codifica per il

citocromo P450, localizzato in differenti tessuti oculari specialmente nell'iride, nel trabecolato e nel corpo ciliare.

Un secondo locus legato all'insorgere della malattia è stato localizzato sul braccio corto del cromosoma 1 regione p36 (GLC3B) (Akarsu e coll 1996).

Mutazioni di altri geni, alterando lo sviluppo delle strutture del segmento anteriore, possono essere coinvolti nella genesi del glaucoma congenito.

Alcuni di questi sono coinvolti nella genesi del glaucoma congenito associato ad altre malformazioni: il gene PITX2 presente nel locus 4q25 (RIEG1) che determina in modalità autosomica dominante la sindrome di Axenfeld-Riegel; il gene FOXC1 presente sul locus 6p25 anch'esso legato alla precedente sindrome; il gene FOXE3 presente sul locus 1p32 che determina l'anomalia di Peter con linea di Schwalbe prominente e cataratta; il gene PITX3 del locus 10q25 legato a cataratta congenita e stretta adesione tra iride e cornea; il gene PAX6 sito in 6p11-13 che determina gravi alterazioni dello sviluppo dell'intero bulbo oculare.

EMBRIOPATOGENESI

In condizioni normali l'umor acqueo prodotto dai corpi ciliari fuoriesce dall'occhio attraverso il trabecolato irido-corneale. Questa struttura è costituita da formazioni trabecolari ed è disposta nella regione angolare tra linea di Schwalbe (struttura corneale), sperone sclerale, e base dell'iride. Al di sotto è disposto il canale di Schlemm, che decorre per 360 gradi, e da cui l'acqueo defluisce tramite le vene acquose.

La formazione di queste strutture avvengono durante lo sviluppo embrionale e fetale attraverso processi di migrazione, differenziazione e rimodellamento.

Alterazioni di tali processi (trabeculodisgenesesi) determinano il Glaucoma Congenito.

Alterazioni dei corretti rapporti tra le strutture di origine mesenchimali ed ectodermiche, o alterato riassorbimento e rimodellamento delle strutture mesenchimali, determinano le alterazioni angolari.

Macroscopicamente il G.C.P. è caratterizzato dall'inserzione anteriore dell'iride e del corpo ciliare che protraendosi anteriormente, vanno a coprire il trabecolato; dalla presenza di processi ciliari sporgenti e da uno sperone sclerale poco sviluppato.

Studi istopatologici hanno dimostrato la presenza di materiale amorfo e di collagene extracellulare a livello delle maglie trabecolare, ed alterazioni del canale di Schlemm (assenza di vacuoli).

Da un punto di vista microscopico le alterazioni presenti sono la presenza del materiale extracellulare (collagene, elastina), l'ispessimento delle maglie trabecolare con riduzione degli spazi intertrabecolari, l'atrofia dell'epitelio di rivestimento del canale di Schlemm.

Le diverse forme di Glaucoma Congenito secondario sono associate a più complesse alterazioni (irido-corneo-trabeculodisgenesia) con varie anomalie di sviluppo delle strutture della camera anteriore e del recesso angolare (sindrome di Axenfeld-Rieger, l'anomalia di Peters, la sindrome irido-corneo-endoteliale).

QUADRI CLINICI

Il Glaucoma Congenito Primario, in base al quadro clinico con cui si manifesta, può essere classificato in due forme:

- Il glaucoma congenito tipico, o "propriamente detto", che insorge entro i tre anni di età; i sintomi e segni sono caratteristici:
 - fotofobia, lacrimazione (epifora), blefarospasmo,
 - ipertono oculare,
 - diametri corneali aumentati ($\varnothing >$ di 11 mm), "bupftalmo",
 - edema corneale con rotture della membrana di Descemet (da cui derivano le tipiche "strie di Haab"),

-alterazioni gonioscopiche (strutture poco differenziate, trabeculodisgenesia con/senza membrana di Barkan, inserzione anteriorizzata dell'iride),

-papilla ottica escavata (C/D > 0,3).

Queste alterazioni si manifestano nell'80% dei casi nei primi tre mesi dalla nascita, nei rimanenti casi entro il primo anno d'età. In casi più gravi già alla nascita si hanno edema corneale ed ingrandimento dei diametri corneali. I neonati presentano irritabilità, fotofobia, ricerca della penombra, legati all'irritazione delle terminazioni nervose corneali dovute all'edema.

- Il glaucoma congenito "ad insorgenza tardiva", il cui il periodo di comparsa va dal terzo al decimo anno di vita, si manifesta con segni e sintomi più sfumati: i diametri corneali sono aumentati in maniera meno vistosa, con assenza di buftalmo o di edema corneale. La patologia può anche essere riconosciuta in seguito all'insorgenza dopo i tre anni di una miopia progressiva, strabismo o il riscontro di una scarsa funzione visiva. Oltre il quinto anno d'età la patologia può essere del tutto asintomatica, fino all'insorgenza di difficoltà visive e di orientamento spaziale.

I glaucomi che insorgono oltre il decimo anno di età (da 10 a 35 anni) vengono classificati come "Glaucomi primari giovanili", e si presentano clinicamente come i glaucomi dell'adulto.

DIAGNOSI

Il glaucoma congenito primario va diagnosticato tempestivamente al fine di migliorarne la prognosi.

Normalmente i soggetti sottoposti al controllo specialistico sono i neonati che presentano i classici sintomi sopraelencati, quelli che presentano patologie predisponenti al glaucoma congenito (aniridia) o quelli con familiarità per il glaucoma congenito.

L'iter diagnostico comprende dopo la raccolta dei dati anamnestici, l'esame delle diverse strutture oculari, anche avvalendosi di esami strumentali.

Nei bambini più piccoli questi esami possono essere effettuati soltanto durante un controllo in narcosi; in questi soggetti l'osservazione del bambino sveglio consente la valutazione dei sintomi e dell'atteggiamento del bambino, e l'osservazione di alcune strutture oculari mediante biomicroscopia e oftalmoscopia. Nei soggetti più grandi e collaboranti l'esame viene condotto normalmente.

Biomicroscopia

I segni clinici caratteristici sono:

il "bupfalmo", cioè l'anomalo ingrandimento di tutti i diametri oculari dovuto all'aumento della pressione intraoculare. Esso si manifesta soprattutto nei primi mesi di vita per immaturità del collagene sclerale e meno frequentemente nei glaucomi ad insorgenza più tardiva.

L'aumento dei diametri corneali:

la presenza di strie di Haab, dovute alla distensione delle fibre collagene della cornea determina inoltre la rottura della membrana di Descemet, meno elastica, e la formazione delle strie di Haab, che costituiscono le linee di frattura e decorrono orizzontali al centro e curvilinee in periferia.

Edema corneale legato alla sofferenza endoteliale e all'ipertono, con edema stromale e opacità.

Con l'esame dell'iride e del forame pupillare si ricercano segni di disgenesia irido-corneale per distinguere tra forme primarie e secondarie.

Misurazione dei diametri corneali

Nel neonato il diametro corneale orizzontale misura 10-10,5 mm ed si accresce di 0,5-1 mm nel primo anno di vita, oltre il quale rimane poi stabile. Valori pari o superiori a 13 mm sono considerati sospetti e indicativi di un Glaucoma Congenito.

La misurazione del diametro corneale orizzontale viene comunemente effettuata mediante compasso da strabismo, prendendo come punti di repere zone diametralmente opposte localizzate tra il margine anteriore del limbus ed il punto in cui inizia a comparire il bianco della sclera.

Tonometria e CCT

La misurazione della pressione intraoculare rappresenta l'esame più importante sia per la diagnosi che per il follow-up. Esistono tuttavia numerosi fattori in grado di influenzare o falsare il valore pressorio reale, tra cui l'età del paziente, l'uso di anestetici, il tipo di tonometro usato, l'uso del blefarostato o lo spessore corneale.

Il tonometro di Perkins è considerato il gold standard per la misurazione della pressione oculare nei bambini in narcosi, o in alternativa può essere utilizzato il Tono-pen.

Va valutato anche lo spessore corneale centrale (CCT), che può influire sulla rilevazione del tono.

Gonioscopia e UBM

L'esame dell'angolo irido-corneale viene effettuato mediante apposite lenti a contatto (di Goldmann a tre specchi, di Zeiss, di Koeppe, della Volk); consente la visualizzazione dell'inserzione anteriore dell'iride al livello del trabecolato, la ridotta profondità del recesso angolare (trabeculodisgenesia isolata) o la presenza di materiale bianco amorfo traslucido.

Alterazioni della regione angolare in caso di cornea edematosa possono essere effettuate anche mediante ultrabiomicroscopia, tecnica ecografica.

Oftalmoscopia ed esame del fundus oculi

L'esame della papilla ottica riveste un importante ruolo sia nella diagnosi che nel successivo monitoraggio del paziente. Nel Glaucoma Congenito l'escavazione della papilla si sviluppa più rapidamente e gravemente rispetto agli adulti, ma talvolta è reversibile in seguito ad abbassamento del tono pressorio.

Ecobiometria

È fondamentale nel glaucoma congenito tipico (insorto entro i 3 anni di età) la misurazione dei diametri anteroposteriore e latero-laterale del bulbo, al

fine di valutare la presenza di buftalmo, e nel follow-up di differenziare la progressione del glaucoma, dal normale accrescimento bulbare o dallo sviluppo di una miopia. Vanno utilizzate delle apposite tabelle di accrescimento del bulbo in rapporto all' età.

Altri esami

A partire dai 7-8 anni, in pazienti collaboranti e con discreta funzione visiva è possibile effettuare, ed utilizzando strategie di esame opportune, è possibile effettuare l' esame del campo visivo; possono anche essere eseguite analisi di parametri morfologici oculari utilizzando le moderne tecniche di diagnostica morfologica del glaucoma (OCT, HRT).

TERAPIA MEDICA

Il trattamento del glaucoma congenito è sostanzialmente chirurgico.

La terapia medica è poco utilizzata per la scarsa efficacia e per la presenza di effetti collaterali sistemici. Riguardo l' efficacia, in uno studio su 161 occhi con glaucoma congenito, è stata riportata una riduzione a lungo termine della IOP <21 mmHg solo nel 10% degli occhi. (Turach e coll 1995)

L' elevata incidenza di effetti collaterali sistemici è legata al ridotto volume plasmatico, e all' immaturità relativa dei sistemi di inattivazione ed escrezione di tali farmaci, che quindi raggiungono concentrazioni ematiche elevate.

Valutando il rapporto rischio/beneficio, molti farmaci sono sconsigliati in età pediatrica.

In generale, va usata la dose minima efficace richiesta per ottenere un'efficacia terapeutica; i pazienti vanno seguiti attentamente per valutare la comparsa di effetti collaterali oculari e/o sistemici, in particolare nei bambini prematuri o con patologie cardio-polmonari.

INIBITORI DELL' ANIDRASI CARBONICA

L' acetazolamide per via orale è stata utilizzata in passato, al dosaggio di 5-15 mg / kg di peso corporeo, in dosi frazionate; essa provoca una riduzione della pressione intraoculare nella misura del 20-35%. Veniva usato per ridurre l'edema corneale prima dell'intervento chirurgico; il suo uso prolungato è stato associato ad una inibizione della crescita nei bambini (Fugati e coll 1996) ed alla comparsa di acidosi metabolica nei lattanti (Ritch 1999), con perdita di appetito, comparsa di diarrea e letargia. Per tali motivi gli inibitori sistemici dell' anidraasi carbonica non vengono più utilizzati in età pediatrica.

Gli inibitori dell'anidraasi carbonica per uso topico non hanno i gravi effetti collaterali dell'acetazolamide orale e, somministrati due volte al giorno, sono tra i farmaci preferiti per il trattamento del glaucoma congenito.

L' efficacia della dorzolamide è inferiore a quella a quella dell' acetazolamide (riduzione PIO 27% vs 36%, Portellos e coll 1998). In uno studio con dorzolamide 2% in bambini di età inferiore a 6 anni, è stata rilevata una riduzione di 7 mmHg della PIO (Ott e coll 2005) .

La brinzolamide 1 % è ben tollerata ed ha un' azione ipotonizzante equivalente a quella della dorzolamide. In uno studio randomizzato in pazienti di età inferiore a 6 anni, con brinzolamide e betaxololo, sono state rilevate riduzioni della PIO di 4.1- 5 mmHg per il primo farmaco (più efficace nel glaucoma associato a d anomalie), e di 2.9-4.0 mmHg per il secondo (più efficace nel glaucoma primario), senza significativi effetti colaterali per entrambi (Witson e coll 2008)

Complessivamente gli inibitori topici dell'anidraasi carbonica appaiono come farmaci sicuri (preferibile non utilizzarli se la funzione endoteliale corneale è compromessa), ma di limitata azione ipotonizzante.

BETA - BLOCCANTI

Il timololo è stato utilizzato in passato in età pediatrica.

In uno studio su 67 bambini (100 occhi) con glaucoma pediatrico trattati con timololo, il 31% aveva mostrato una riduzione della pressione intraoculare. Tra questi, 40 occhi avevano raggiunto un calo della pressione intraoculare media del 21% e non avevano avuto necessità di un ulteriore intervento chirurgico o trattamento medico nel corso di un follow-up di 2.5 anni. (Hoskins e coll 1985).

L'uso dei beta-bloccanti è limitato dalla presenza di effetti avversi: attacchi acuti di asma, bradicardia ed episodi di apnea, in particolare nei neonati.

I livelli plasmatici di timololo nei neonati e nei bambini piccoli, anche dopo la somministrazione di timololo 0.25%, sono significativamente superiori rispetto a quelli riscontrati negli adulti dopo uso di T 0.5%, a causa del ridotto volume plasmatico e dell'imaturità dei sistemi enzimici metabolici che prolunga l'emivita del farmaco determinando un aumentato rischio di effetti collaterali sistemici (Harte 1981). Questi farmaci sono assolutamente controindicati nei bambini più piccoli in quanto il timololo 0,5% instillato per via topica può raggiungere livelli plasmatici tali da causare il blocco cardiaco nei soggetti di età inferiore a 2 anni.

Per tali motivi i beta bloccanti possono essere considerati dopo i 10 anni di età, ma sono controindicati in caso di anamnesi positiva per asma bronchiale o patologie cardiache e restrittive delle vie aeree. Un'attenta anamnesi ed un esame obiettivo generale devono precedere l'inizio della terapia.

Se prescritti, occorre monitorare strettamente i pazienti per valutare subito la comparsa di eventi avversi. Va consigliata ad ogni instillazione l'occlusione dei puntini lacrimali, per impedire un rapido assorbimento sistemico dei beta-bloccanti attraverso la mucosa del rinofaringe.

Può essere utile iniziare la terapia con il timololo 0,25% o il betaxololo.

I beta-bloccanti possono essere utilizzati in associazione fissa con gli inibitori topici dell'anidrasi carbonica.

ALFA AGONISTI

La brimonidina, un agonista α_2 selettivo, è stata utilizzata in diversi studi non comparativi, dove ha determinato una riduzione media della IOP del 7% in bambini con una età media di dieci anni. Tuttavia sono stati rilevati in diversi casi importanti effetti collaterali sistemici legati agli effetti sul sistema nervoso centrale, in quanto la brimonidina, altamente lipofila, può facilmente attraversare la barriera emato-encefalica e causare depressione del SNC. In due bambini, di età compresa tra 2 e 4 anni, sono stati rilevati stati transitori comatosi dopo la somministrazione di Brimonidina; cinque bambini hanno presentato grave affaticamento e sonnolenza (Enyedi e coll 2001). In uno studio condotto su 23 bambini con una età media di 8 anni, Bowman e coll. 2004 hanno riscontrato, nel 18% dei casi, gravi effetti collaterali sistemici che hanno richiesto la sospensione del farmaco. In un altro studio osservazionale, Levy 2004 ha riscontrato in quattro pazienti sonnolenza dopo trattamento con brimonidina. Un bambino di un mese ha presentato ripetuti episodi comatosi, con assenza di reazione, ipotensione, ipotonia, ipotermia e bradicardia dopo il trattamento con brimonidina (Berlin e coll 2001).

L'apraclonidina, un alfa agonista maggiormente idrofilico, non passa facilmente la barriera ematoencefalica è privo di questi effetti collaterali, ma il suo uso cronico causa con elevata frequenza blefarocongiuntiviti allergiche.

Gli alfa agonisti non vanno utilizzati in pazienti di età inferiore a 16 anni ed anche in pazienti più grandi i genitori devono essere istruiti a monitorare la comparsa di eccessiva sonnolenza, affaticamento e letargia.

PARASIMPATICOMIMETICI

I farmaci parasimpaticomimetici (pilocarpina, aceclidina) riducono la pressione intraoculare aumentando il deflusso dell'umor acqueo attraverso il trabecolato, che viene stirato dalla contrazione del muscolo ciliare sullo sperone sclerale. Questi farmaci non vengono utilizzati nel glaucoma congenito, sia per

la scarsa efficacia, sia per gli effetti collaterali, spasmo accomodativo e miopia con disturbi visivi, miosi serrata, rischio di fori e di distacco di retina e catarattogenesi; sono stati utilizzati in passato in occhi afachici o pseudofachici in bambini non troppo piccoli.

LATANOPROST

Il latanoprost è un analogo della prostaglandina $F2\alpha$, capostipite di una famiglia di farmaci dotati una buona attività ipotonizzante oculare.

esso riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso uveo-sclerale; instillato una volta al dì in collirio alla concentrazione 0.004%, nei pazienti adulti ha consentito una riduzione pressoria del 20-35%, associato ad una buona tollerabilità e sicurezza. Gli effetti collaterali locali includono bruciore ed iperemia, spesso transitorie; a lungo termine sono stati rilevati aumento della pigmentazione della cute perioculare, allungamento aumento del numero e dello spessore delle ciglia, iperpigmentazione iridea. Riattivazione di cheratite erpetica ed uveite, edema maculare in afachici/pseudofachici. A livello sistemico sporadici episodi di dispnea / asma. Per il buon rapporto rischio/beneficio, il latanoprost si presenta attualmente quasi come il gold standard per la terapia del glaucoma dell' adulto.

Il latanoprost è stato utilizzato in alcune in pazienti affetti da glaucoma in età pediatrica:

Enyedi e coll 1999 in uno studio effettuato su 31 occhi affetti da varie forme di glaucoma in pazienti con età media 7,1 anni, ha rilevato una buona risposta terapeutica (riduzione PIO > 15%) in 6 occhi (19%), dove ha rilevato una riduzione media della IOP di 8.5 mmHg; il 34% ha presentato una riduzione della IOP rispetto ai valori basali inferiori al 15%; nei restanti occhi non è stata rilevata una riduzione della pressione intraoculare; la migliore risposta si è avuta nei pazienti di età maggiore (glaucomi congeniti tardivi/glaucomi giovanili), e gli effetti collaterali sono risultati lievi ed infrequenti.

In uno analisi retrospettiva alungo termine, Black e coll 2009, hanno rilevato su 63 pazienti in età pediatrica affetti da vari tipi di glaucoma, che 36% dei pazienti trattati aveva una riduzione della PIO > 15% (riduzione media 7 mmHg). la risposta migliore si aveva nei soggetti con glaucoma giovanile, ed una scarsa efficacia nei pazienti con glaucoma congenito.

Il latanoprost è stato utilizzato in pazienti pediatrici con glaucoma in S. di Sturge-Weber. In 2 pazienti con glaucoma giovanile si è avuta una buona risposta (riduzione PIO 8.8 mmHg), mentre i pazienti con glaucoma congenito erano stati non responders. (Yang e coll 1998).

Dagli studi pubblicati, si osserva che, sebbene la maggioranza dei bambini non risponda alla terapia con latanoprost, nei casi in cui vi è una risposta, vi è una significativa riduzione della pressione intraoculare . Gli effetti collaterali oculari sono lievi ed infrequenti. Variazioni nella pigmentazione dell'iride, iperemia congiuntivale e allungamento delle ciglia non sono rari ed i genitori devono essere informati di questi effetti indesiderati.

Al momento non sono segnalati effetti a lungo termine, dovuti ad uso di prostaglandine nei bambini.

STUDIO CLINICO

Scopo dello studio

Valutare l' efficacia e la sicurezza della terapia topica con latanoprost 0,005% per il trattamento a lungo termine del glaucoma congenito primario.

Materiali e Metodi

Sono stati inclusi nello studio i piccoli pazienti seguiti dal gennaio 1997 presso il Centro Glaucoma della Sezione di Oftalmologia del Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche dell'Università di Catania ed affetti da glaucoma congenito primario.

Sono stati considerati i pazienti affetti da Glaucoma Congenito Primario ad insorgenza precoce (al di sotto dei 3 anni di vita) e ad insorgenza tardiva (dai 3 ai 10 anni di vita) ed esclusi quelli affetti da glaucoma secondario o associato ad altre patologie.

La diagnosi è scaturita, come consuetudine consolidata dalla pratica clinica, da valutazioni e misurazioni effettuate durante visite ambulatoriali a paziente sveglio, ove possibile, oppure durante controllo in narcosi effettuato in sala operatoria nel corso di un ricovero programmato in day hospital.

Nel caso dei controlli in narcosi, ottenuta con tecnica per inalazione con sevoflurane (Sevorane®, Abbott, U.K.), la misurazione della pressione intraoculare veniva effettuata sia durante la fase di mantenimento che nel pre-risveglio del piccolo paziente, mediante tonometria ad applanatio con tonometro di Perkins (mod. MK2, Clement Clarke. U.K.).

Nei controlli eseguiti ambulatorialmente, veniva effettuata, a seconda dei casi, la tonometria sec. Goldmann o con il tonometro di Perkins.

Per la gonioscopia veniva utilizzato il gonioscopio di Goldmann o il vetro a 4 specchi di Posner (Ocular Instruments Inc., Bellevue, Wa., USA).

La biometria ad ultrasuoni veniva effettuata con ecografo Ophthascan® S (Biophysic Medical, Clermont Ferrand, France).

Sono stati analizzati i seguenti parametri:

- parametri demografici (sesso, età),
- dati anamnestici della patologia oculare (età alla diagnosi, precedenti terapie o interventi chirurgici),
- dati relativi alla prima visita (parametri oculari, IOP basale, terapia in corso),
- trattamento eseguito in seguito (terapia medica, chirurgica),
- dati relativi all' ultimo controllo.

Negli occhi in cui si è la terapia con latanoprost è stata insoddisfacente, in termini di risposta ipotensiva e di controllo complessivo del glaucoma (misurazione dei diametri bulbari allungamento bulbare, condizioni del nervo ottico) si è proceduto all'intervento chirurgico o se non controindicato per l'età all'aggiunta di un secondo farmaco ipotonizzante.

In questi casi nell'analisi l'occhio in questione è stato considerato un insuccesso terapeutico.

I valori pressori intraoculari di partenza (pre-trattamento), sono stati comparati con quelli ottenuti con la terapia alla fine del follow-up (media di tre misurazioni consecutive).

Per il confronto statistico sono stati utilizzati il test t di Student per dati appaiati, la regressione lineare; per valutare l'efficacia della terapia è stato usato il metodo di Kaplan-Meyer.

Risultati

Sono stati inclusi nello studio 27 piccoli pazienti affetti da glaucoma congenito primario (maschi 14, 51,9%; femmine 13, 48.1%), di età compresa, al momento dell'inizio del trattamento, tra i 2 mesi e i 10 anni (media = 2.2 ± 3.5 aa.) e trattati con latanoprost.

La diagnosi era di GCP ad insorgenza precoce in 19 (70.4%) casi (età media: 0.45 ± 0.3 aa.) e GCP ad insorgenza tardiva in 8 (29.6%) casi (età 4-10 anni, media: 7.9 ± 2.5 aa.).

Al momento dell'inizio della terapia, 9 pazienti (4 maschi-5 femmine) erano già stati sottoposti a trattamento chirurgico in uno o entrambi gli occhi (età del trattamento: 2 mesi-8 anni, media $1,5 \pm 2.3$ anni, in 7 casi entro il secondo anno di età, un paziente a 4 anni ed uno a 8 anni). In 5 casi la chirurgia era stata bilaterale, in 4 monolaterale. Il numero delle chirurgie precedenti variava da 1 a 3 (media $1,4 \pm 0,7$). Sono stati trattati con latanoprost complessivamente 11

occhi già operati. L' occhio adelfo non operato tre pazienti, trattato con latanoprost, è stato considerato nel gruppo degli occhi non operati.

Diciotto pazienti, non precedentemente operati, (10 maschi-8 femmine) hanno ricevuto terapia medica con latanoprost; 14 pazienti hanno ricevuto un trattamento bilaterale, e 4 monolaterale (occhio adelfo sano). L' età dei pazienti all' inizio del trattamento andava dai 2 mesi a 10 anni (media $2,7 \pm 3,6$ anni), 6 pazienti erano affetti da glaucoma congenito ad insorgenza tardiva.

Il follow-up medio è stato di $6,4 \pm 3,8$ anni.

Complessivamente dal 1997, inizio del periodo considerato, hanno ricevuto terapia medica: (tabella 2)

11 occhi già operati; di questi 3 sono stati rioperati (in uno è stato ripreso il trattamento); in 5 la terapia è stata integrata con altro farmaco; un compenso stabile con latanoprost è stato ottenuto in 3 occhi.

35 occhi non operati (34 di pazienti non operati, e 3 occhi adelfi di pazienti operati all' altro occhio); di questi 14 sono stati operati, e 2 hanno ripreso il trattamento; in 5 occhi la terapia è stata integrata con altro farmaco; in 3 occhi di due pazienti il trattamento è stato sospeso; un compenso stabile con latanoprost è stato ottenuto in 13 occhi.

	trattati con latanoprost	operati	integr. terapia	successi	ter. latanopr. in atto	sosp. ter.
operati	11	3 (27.3%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	4 (3+1 p.o.)	
non operati	35	14 (40%)	5 (14.3%)	13 (37.1%)	15 (13+2 p.o.)	3
totale	46	17 (37%)	10 (21.7%)	16 (34.8%)	19 (16+3 p.o.)	3

Nel gruppo degli occhi operati, l'età media all'inizio del trattamento con latanoprost era di 12 ± 5 anni (7-25 anni); durata media della terapia è stata di 5 ± 3 anni (1-10 anni). Non vi era correlazione tra età inizio terapia e durata terapia (regressione lineare, $r=0,041$, ns).(figura 1)

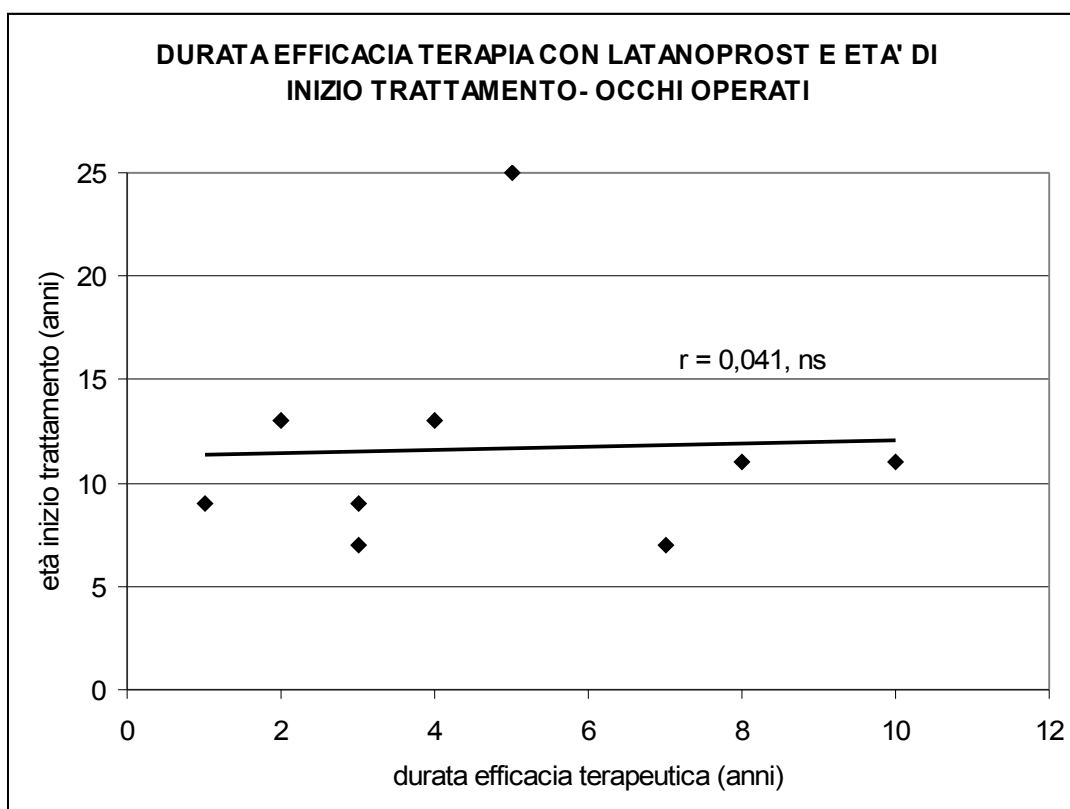


Figura 1.

Nel gruppo degli occhi non operati, l'età media all'inizio del trattamento era di 4 ± 5 anni (2 mesi-15 anni); la durata media della terapia è stat di 3 ± 3 anni (2 mesi-11 anni). È stata rilevata una correlazione tra età di inizio della terapia e durata dell'efficacia terapeutica (regressione lineare $r= 0,517$, $P=0,001$). (figura 2)

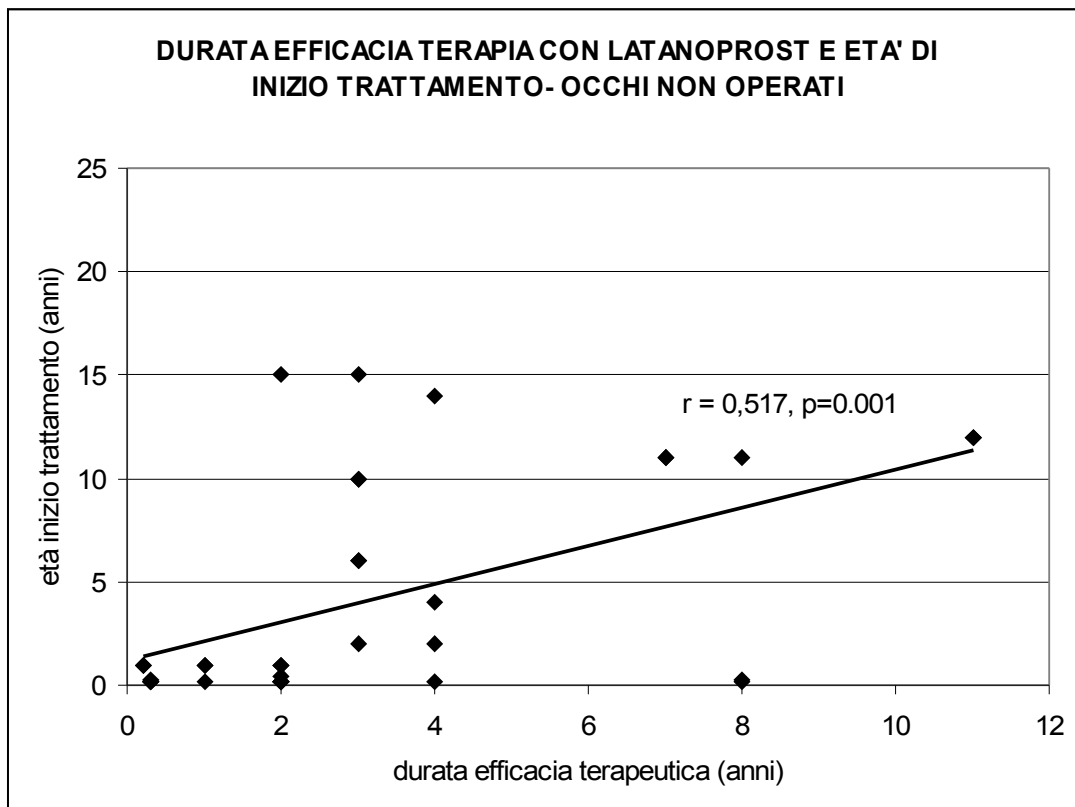


Figura 2

All' ultimo controllo in tutti gli occhi la pressione era controllata:

in 16 occhi con la terapia medica con latanoprost;

in 10 occhi con terapia medica di latanoprost integrata con altra terapia

in 14 occhi con la sola chirurgia;

in 3 occhi con la chirurgia + latanoprost dopo chirurgia

in 3 occhi è stata sospesa la terapia

La tabella 3 riporta il numero degli occhi attualmente trattati con i diversi regimi terapeutici:

tabella 3			
	totale	Non operati	operati
Latanoprost	19	15	4
latanoprost + brinzolamide	3	3 (1 post op)	
assoc. fissa latanoprost/timololo	3	1	2
latanoprost + assoc. fissa timololo/dorzolamide	6	3 (1 post-op)	3
Totale	31	22	9

I pazienti in trattamento con beta-bloccanti al momento dell' inizio della terapia avevano età compresa tra 15 e 32 anni (media 22 ± 6 anni).

Dopo l'inizio del trattamento con latanoprost, la pressione intraoculare è stata misurata, come eseguiamo di routine in questi casi, dopo il primo mese (media: $33,4 \pm 8,3$ giorni) e quindi ad intervalli di 3-6 mesi (in funzione della risposta pressoria e del quadro clinico).

Il follow up dei pazienti, dall'inizio della terapia ad oggi è stato in media di 6.3 ± 3.8 anni (range 1-12 anni).

La durata media dell' efficacia della terapia con latanoprost nei pazienti operati è stata di $5,4 \pm 3,1$ anni (range 1-10 anni); nei pazienti non operati è stata di $3,3 \pm 3$ anni (range 2 mesi-11 anni) (t-test $p=0.074$, ns), nell' intero gruppo $3,7 \pm 3,1$ anni.

Non vi era una differenza significativa tra la sopravvivenza della terapia negli occhi operati in precedenza e quelli non operati (log.rank test n.s.) (figura 3)

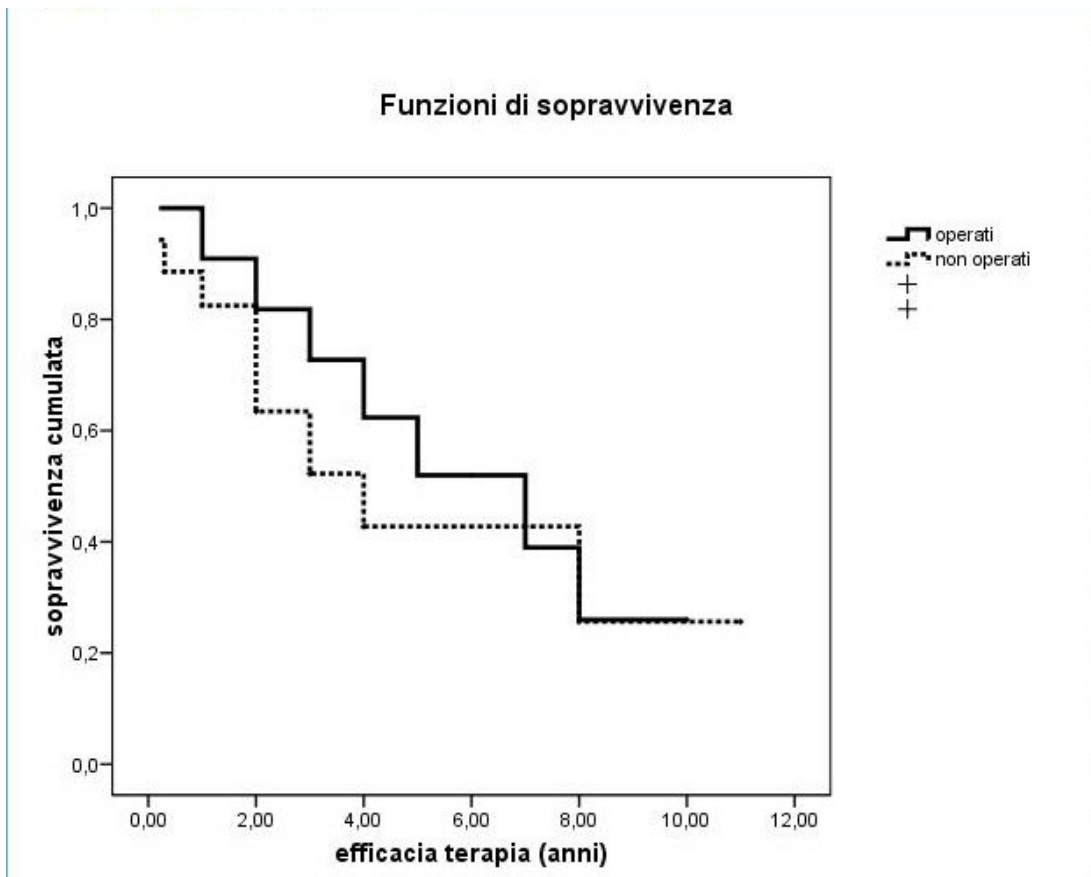


Figura 3

Nell' intero gruppo, una significativa correlazione è stata rilevata tra età dei inizio della terapia con latanoprost e durata dell' efficacia (regressione lineare $r=0,492$, $P=0,001$). (figura 4)

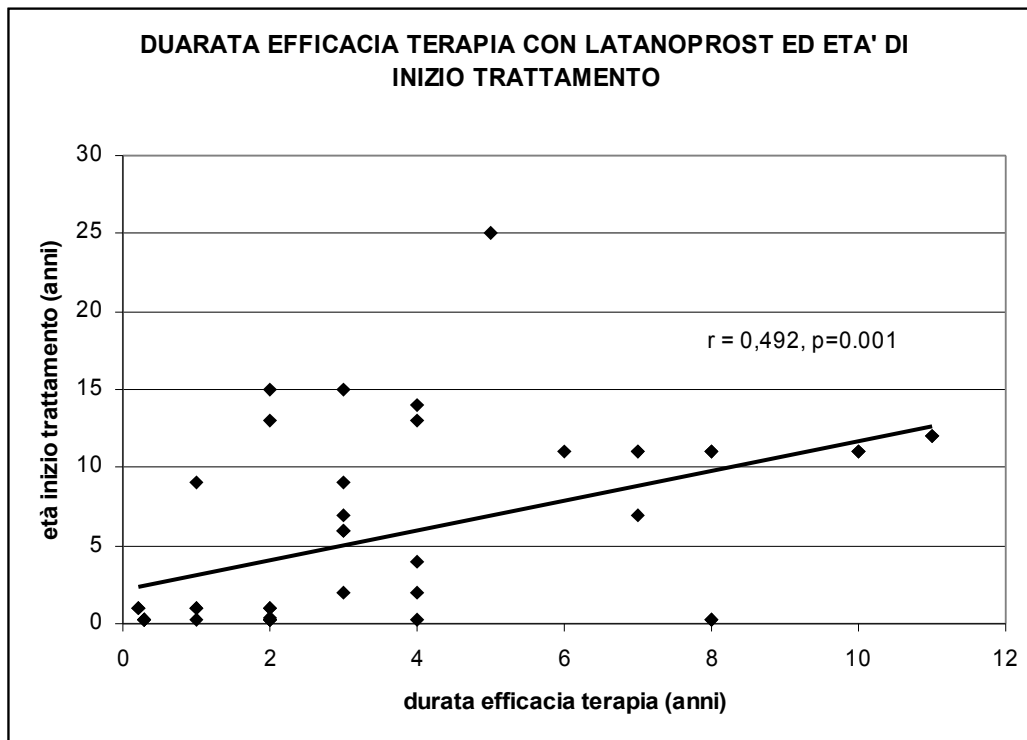


Figura 4.

Riguardo all' azione ipotonizzante, è stata analizzata la pressione prima della terapia con latanoprost e la pressione finale degli occhi con PIO compensata con il trattamento (3 occhi operati e 13 occhi non operati).

La PIO iniziale, dopo wash-out in 2 soggetti, era 23.9 ± 1.7 mmHg ed alla fine del follow up era 15.4 ± 1.4 mmHg, con una riduzione media di 8.8 ± 2.2 (36.9%).

In 2 pazienti (età all' inizio della terapia: 2 mesi e 3,5 anni, entrambe di sesso femminile), affette rispettivamente da glaucoma congenito primario monolaterale e glaucoma congenito bilaterale, dopo un periodo di terapia con latanoprost rispettivamente di 16 mesi e di 12 mesi, essendo stata riscontrata una pressione intraoculare inferiore ai 10 mmHg , si è proceduto alla sospensione del farmaco. Entrambe sono state sottoposte a successivi controlli periodici fino ad oggi, con un follow up aggiuntivo (sine terapia) rispettivamente di 7 e 5 anni, durante i quali non sono stati riscontrati rialzi pressori significativi.

In tutti gli occhi in cui si è ottenuto un adeguato compenso pressorio, è stato riscontrato un miglioramento dell'obiettività corneale, con scomparsa dell'edema, ove presente, e un riallineamento dei dati biometrici ai parametri di crescita normali.

Gli effetti collaterali riscontrati sono stati:

- 1 (4.1 %) caso di irritazione cronica delle alte vie aeree, che non ha comunque comportato variazioni del regime terapeutico e si è notevolmente ridotta dopo che ai genitori è stata ribadita l'importanza della corretta occlusione puntale all'instillazione;
- 4 casi (8.7%) di iperemia congiuntivale transitoria;
- 1 caso (4,1%) di iperpigmentazione iridea associata ad ipertricosi delle ciglia e sopracciglia, in una bambina (B.L.) trattata, in un solo occhio, per glaucoma monolaterale. La pigmentazione iridea e la ipertricosi sono state notate, esclusivamente nell'occhio trattato, dopo almeno 8 mesi di terapia e sono state documentate fotograficamente. Dopo circa 3 anni dalla sospensione del trattamento, sia la iperpigmentazione iridea sia la ipertricosi sono regredite.

DISCUSSIONE

In questo studio sono stati analizzati l'efficacia e la sicurezza della terapia topica a lungo termine con latanoprost nel trattamento del glaucoma congenito primario. Sono stati complessivamente trattati 11 occhi precedentemente sottoposti ad uno o più interventi chirurgici, e 35 occhi non operati. Con un follow up medio di $6,8 \pm 3,4$ anni, un compenso a lungo termine con latanoprost è stato ottenuto in 3 (27,3%) occhi operati e 13 (37.1%) occhi non operati; in 5 occhi operati (45.5%) ed in 5 occhi non operati (14.3%) è stato necessario aggiungere un altro farmaco topico; 3 occhi già operati (27.3%) e 14 occhi non

precedentemente operati (40%) sono stati sottoposti a nuovo intervento, cui in 3 casi è seguita reintroduzione della terapia con latanoprost.

Tra gli occhi non operati l'età all'inizio del trattamento era significativamente correlata alla durata del compenso del glaucoma con il latanoprost.

Il glaucoma congenito, pur essendo un'entità abbastanza rara, è una causa importata di cecità infantile, rappresentandone circa l'8% dei casi. Studi epidemiologici, effettuati in scuole ed istituti per minori non vedenti, indicano il glaucoma congenito come causa dal 3 al 18 % dei casi di cecità. (Gilbert e coll 1993)

Dovuto ad una malformazione delle strutture di deflusso dell'umore acqueo, è una patologia di difficile trattamento; è trattato chirurgicamente, e spesso necessita di interventi ripetuti. La terapia medica è poco utilizzata, sia per gli scarsi risultati, sia per la gravità degli effetti collaterali sistemici dei farmaci, dovuti anche alle alte concentrazioni ematiche raggiunte (per il ridotto volume ematico e la insufficiente inattivazione dei farmaci) ed alla sensibilità dei centri nervosi.

Per tale motivo, il glaucoma congenito viene indicato come malattia di interesse e trattamento prevalentemente chirurgico e, tuttora, il trattamento farmacologico è considerato come un metodo temporaneo di controllo della PIO nelle more di un intervento chirurgico o in caso di controindicazioni alla chirurgia (European Glaucoma Society 2008)

Il latanoprost appartiene ad una classe di farmaci, gli analoghi delle prostaglandine, che riducono la pressione intraoculare mediante un aumento del deflusso uveo-sclerale; è efficace a concentrazioni estremamente basse (0.005%), ed assorbito per via sistemica viene disattivato e scompare dal circolo in pochi minuti. Questa classe di farmaci ha la maggiore efficacia ipotensiva oculare (circa 25-30%) della PIO, ed è ampiamente utilizzata per la

terapia del glaucoma dell' adulto. Pochissime segnalazioni sono state fatte riguardo all' uso di latanoprost in età pediatrica.

Attualmente nessuno dei farmaci antiglaucomatosi in uso ha mai avuto il beneplacito ufficiale (e.g. dalla Federal Drug Administration o Enti regolatori simili) all'utilizzo in ambito pediatrico, che è stato attuato esclusivamente su base compassionevole (Talbot e coll 2000) .

La sperimentazione clinica con il latanoprost nel glaucoma congenito è iniziata nel maggio del 1997, quando il farmaco è stato utilizzato su una bambina di due mesi, con glaucoma congenito ad un occhio, che non poteva essere sottoposta ad intervento chirurgico per problemi anestesiolgici. vista la buona risposta terapeutica, la casistica è stat via via ampliata.

In tutti i casi è stata richiesta la sottoscrizione del consenso informato da parte dei genitori dei piccoli pazienti. Essi venivano informati del carattere sperimentale (per la tipologia dei casi) del trattamento intrapreso; venivano altresì informati dei potenziali effetti collaterali (iperemia congiuntivale, sensazione di corpo estraneo, iperpigmentazione iridea, ipertricosi ecc.).

I dati di questo studio concordano con i dati di un altro studio presente in Letteratura: la percentuale di pazienti in cui è stato ottenuto un compenso a lungo termine è di circa il 30%, in accordo con i dati di Enyedi e coll 1999 (dati ad un anno) e Black e coll 2009 (dati a 10 anni) di stesso gruppo di ricerca della Durham University, North Carolina che riferiscono di una percentuale abbastanza ristretta di soggetti con buona risposta.

L' età appare essere un fattore correlato alla risposta terapeutica, probabilmente ciò in ragione del fatto che occhi con maggiori malformazioni tendono a sviluppare il glaucoma più precocemente.

Nei soggetti responders l' entità del calo pressorio è importante, circa il 35%.

Non è chiaro perché alcuni pazineti abbiano una buona risposta mentre in altri il farmaco non induce praticamente alcun effetto; tale fenomeno, rilevato in

questo studio ed in quelli di Enyedi e Black potrebbe essere legato al tipo di alterazione morfologica. Ulteriori studi dovranno chiarire tali aspetti.

Questo studio ha alcuni limiti; principalmente la casistica limitata, ed il disegno di tipo retrospettivo dello studio. Tuttavia la popolazione studiata è omogenea, includendo soltanto pazienti con glaucoma congenito (mentre gli altri studi includevano vari tipi di glaucomi in età pediatrica).

In 2 pazienti, per un totale di 3 occhi, dopo un periodo di terapia compreso tra i 12 e i 16 mesi, è stato possibile sospendere la somministrazione del farmaco per il raggiungimento di un duraturo compenso pressorio.

Il meccanismo d'azione ipotizzato per il latanoprost si esplica con un aumento del deflusso uveo-sclerale conseguente ad un rilassamento del muscolo ciliare (Poyer e coll 1995), e ad un "rimodellamento" del tessuto connettivo circostante le fibre longitudinali del muscolo ciliare (Lyndsey e coll 2000) è possibile ipotizzare che il trattamento con il farmaco possa avere modificato in qualche modo le vie di deflusso e ristabilito un deflusso funzionale.

Riguardo gli effetti collaterali, dalla casistica riportati essi sono stati rari e transitori. L'impiego da oltre un decennio in ampie casistiche cliniche e nell'uso routinario conferma la buona tollerabilità del farmaco. (Alm e coll 2008)

Riguardo la iperpigmentazione dell'iride e ipertricosi, essa sarebbe dovuta ad una stimolazione della melanogenesi nei melanociti iridei; (Stjernschantz J. E coll 2000, 2002), con in particolare un aumento della dimensione dei granuli di melanina (Cracknell e coll 2007, Albert e coll 2008); tuttavia tale fenomeno non indurrebbe effetti dannosi.

Nella paziente in cui è stata sospesa la terapia è stata documentata una regressione della riduzione/scomparsa dell'iperpigmentazione.

CONCLUSIONI

Il glaucoma congenito pur essendo un'entità abbastanza rara, è una causa importate di cecità infantile, rappresentandone circa l'8% dei casi. Dovuto ad una malformazione delle strutture di deflusso dell' umore acqueo, viene trattato chirurgicamente, e spesso necessita di interventi ripetuti.

La terapia medica è poco utilizzata, sia per la scarsa efficacia, sia per i gravi effetti collaterali sistemici. In questo studio è stata valutata l' efficacia e la sicurezza della terapia a lungo termine con latanoprost nel glaucoma congenito primario.

Il trattamento con latanoprost ha consentito un compenso a lungo termine del glaucoma in circa un terzo degli occhi trattati, con una correlazione tra lunghezza dell' efficacia del trattamento ed età di inizio della terapia.

L' uso per diversi anni di tale farmaco non ha prodotto significativi effetti collaterali sistemici o locali.

Ulteriori studi dovranno chiarire meglio la tipologia dei soggetti responders alla terapia.

BIBLIOGRAFIA

European glaucoma society. Terminologia e linee guida per il Glaucoma. Terza edizione. Editrice Dogma, Savona, Italy

Dureau P. Congenital glaucoma and trabeculodysgenesis. Clinical and genetic aspects. *J Fr Ophthalmol*. 2006 Feb;29(2):198-215.

Sarfarazi M, Akarsu AN, Hossain A, Turacli ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, Chevrette L, Sayli BS. Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics*. 1995 Nov 20;30(2):171-7.

Akarsu AN, Turacli ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, Chevrette L, Sayli BS, Sarfarazi M. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to the 1p36 region. *Hum Mol Genet*. 1996 Aug;5(8):1199-203

Turach ME, Aktan G, Idil A. Medical and surgical aspects of congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:261- 3.

Fugati Y, Otani K, Abe J. Growth suppression in children receiving acetazolamide with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1996;15:323-6.

Ritch R. Special therapeutic situations. In: Netland PA Allen RC, editors. *Glaucoma medical therapy: principles and management*. San Francisco, CA. American Academy of Ophthalmology; 1999. p. 193- 211.

Portellos M, Buckley EG, Freedman SF. Topical versus oral carbonic anhydrase inhibitor therapy for pediatric glaucoma. *J AAPOS* 1998;2:43-7.

Ott EZ, Milis MI, Arango S, Getson AJ, Assaid CA, Adamsons IA. A randomized trial assessing Dorzolamide in patients with glaucoma who are younger than 6 years. Arch Ophthalmol 2005; 123:1177-86

Whitson JT, Roarty JD, Vijaya L, et al. Efficacy of Brinzolamide and Levobetaxolol in pediatric glaucomas: A randomized clinical trial. J AAPOS 2008;12:239-246.

Hoskins Jr HD, Hetherington Jr J, Magee SK, et al. Clinical experience with Timolol in childhood glaucoma. Arch Ophthalmol 1985;103:1163-5.

Harte VJ, Timoney RE Aspects of the prescribing of drugs for children. Pharm Int 1981;2(6):132- 5.

Enyedi L, Freedman SE Safety and efficacy of Brimonidine in children with glaucoma. J AAPOS 2001;5:281-4

Bowman RJ, Cope J, Nschal KK, Ocular and systemic side effects of Brimonidine 0.2% eye drops (Alphagan) in children. Eye 2004;18: 24-6.

Levy Y, Zadok D. Systemic side effects of ophthalmic drops. Clin Pediatr 2004; 43: 99-101.

Berlin RJ, Lee UT, Samples JR, et al. Ophthalmic drops causing coma in an infant. J Pediatr 2001; 138: 441-3.

Enyedi L.B., Freedman S.F., Buckley E.G.: The effectiveness of latanoprost for the treatment of pediatric glaucoma. J. AAPOS 1999;3; pp. 33-39.

Enyedi L.B., Freedman S.F.: Latanoprost for the treatment of pediatric glaucoma. Surv. Ophthalmol. 2002; 47(1); pp. 129-132

Black AC, Jones S, Yanovitch TL, Enyedi LB, Stinnett SS, Freedman SF. Latanoprost in pediatric glaucoma--pediatric exposure over a decade. *J AAPOS*. 2009 Dec;13(6):558-62.

Yang C.B, Freedman S.F., Myers J.S. e coll.: Use of latanoprost in the treatment of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Am. J. Ophthalmol*. 1998; 126; 600-602.

Gilbert C.E., Canovas R., Hagan M. e coll.: Causes of childhood blindness: results from West Africa, South India and Chile. *Eye*, 1993; 7; 184-188.

Talbot A.W., Russell-Eggitt I.: Pharmaceutical management of the childhood glaucomas. *Expert Opin. Pharmacother*. 2000;1(4); 697-711.

Poyer J.F., Millar C., Kaufman P.L.: Prostaglandin F2alpha effects on isolated rhesus monkey ciliary muscle. *Invest. Ophthalmol.Vis.Sci*. 1995; 36; 2461-2465.

Lindsey J. D., Weinreb R.N.: Mechanism of prostaglandin action on uveoscleral outflow. In: Weinreb R.N., Kitazawa Y., Krieglstein G.K. (EDS) *Glaucoma in the 21st century*. 2000; 195-200.

Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008 Nov;53 Suppl1:S93-105.

Stjernschantz J., Ocklind A., Wentzel P. e coll.: Latanoprost induced increase of tyrosinase transcription in iridial melanocytes. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2000; 78; 618-622.

Stjernschantz J., Albert D.M., Hu D.N., Drago F., Wistrand P.J.: Mechanism and clinical significance of prostaglandin induced iris pigmentation. *Surv. Ophthalmol*. 2002; 47(1); 162-175.

Cracknell KP, Grierson I, Hogg P. Morphometric effects of long-term exposure to latanoprost. *Ophthalmology*. 2007 May;114(5):938-48.

Albert DM, Gangnon RE, Grossniklaus HE, Green WR, Darjatmoko S, Kulkarni AD. A study of histopathological features of latanoprost-treated irides with or without darkening compared with non-latanoprost-treated irides. *Arch Ophthalmol*. 2008 May;126(5):626-31.