

CASE-FINDING STRATEGY PER IL GLAUCOMA PRIMARIO AD ANGOLO APERTO (POAG)

Pier Franco MARINO

Ambulatorio Oculistico Fondi - Distretto Centro - ASL Latina

ABSTRACT

Purpose: To develop an algorithm measuring the risk rate for open angle glaucoma (POAG) as a tool for early detection of the disease and prevention of disease progression. This user-friendly, low-tech diagnostic tool is specifically aimed at serving the needs of community health centers, where basic ophthalmic care and screening for ophthalmic disease is provided to a high volume of patients and where sophisticated diagnostic equipment is not available.

Methods: Data related to 4 recognized glaucoma risk factors - myopia, age, family history and corneal thickness in relation to intraocular pressure (IOP) - were collected from large population studies and prospective cohort studies. Data were interpolated using specific mathematical functions to attribute a relative coefficient to each of the risk factors involved.

Results: Following data analysis, a risk index was attributed to each of these factors according to their relative impact on the prevalence of glaucoma. A higher coefficient of 0.4 was attributed to IOP and corneal thickness, while myopia, age and family history were given a coefficient of 0.2 each. A threshold value of 0.3 was established. A clinical protocol for the diagnosis, assessment and progress monitoring of glaucoma was set, taking into account the local context and its resources.

Conclusions: This algorithm facilitates early detection and monitoring of POAG, in line with the new directions of health care, aimed at reducing costs and optimizing resources.

Ottica fisiopat 2012; XVII: 249-256

249

INTRODUZIONE

Il glaucoma è la seconda causa di cecità nel mondo. Secondo stime recenti, affligge globalmente 60 milioni di individui e 8.4 milioni sono i casi di cecità causata dalla malattia¹. Con l'invecchiamento della popolazione nei paesi industrializzati, questo numero è destinato ad aumentare fino a raggiungere gli 11 milioni nel 2020².

Le cause e i meccanismi che determinano lo sviluppo del glaucoma non sono stati ancora del tutto chiariti. Tuttavia, studi epidemiologici e clinici hanno evidenziato numerosi fattori di rischio, tra cui l'ipertensione oculare³⁻⁶, l'età^{3,6-10}, la familiarità¹¹⁻¹⁴, la razza^{15,16}, un ridotto spessore corneale¹⁷⁻²¹ e la miopia medio-elevata²²⁻²⁶. L'individuazione dei fattori di rischio è utile ai fini di una diagnosi precoce, che permetta

di attivare strategie terapeutiche volte ad evitare l'evoluzione della malattia verso gli stadi che comportano danni al nervo ottico con conseguente riduzione del campo visivo. Una diagnosi precoce assicura quasi sempre al paziente una buona qualità della vista per il resto della sua vita.

Per identificare e quantificare il rischio di glaucoma ad angolo aperto, gli autori di questo studio propongono un algoritmo basato sulla combinazione lineare di quattro fattori di rischio non barici: la miopia, la familiarità, l'età e lo spessore corneale. Ciò che viene qui di seguito proposto è il procedimento attraverso il quale l'algoritmo è stato elaborato. Per la casistica a cui è stato applicato, si rimanda alla futura pubblicazione dello studio attualmente in corso nella struttura di appartenenza degli autori.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il Dott. Gianluca Iannitti per il suo contributo all'elaborazione statistica dei dati.

AUTORE CORRISPONDENTE

Pier Franco Marino,
Ambulatorio Oculistico
Fondi - Distretto Centro
- ASL Latina,
Via San Magno
04022 Fondi (Latina)
Tel. 335 5488851
Fax 0771 771285
alpapini@tiscali.it

PAROLE CHIAVE:

glaucoma ad angolo aperto, algoritmo, fattori di rischio, diagnosi precoce, ambulatori territoriali.

KEY WORDS:

Open-angle glaucoma, algorithm, risk factors, early diagnosis, community health centers

fig. 1

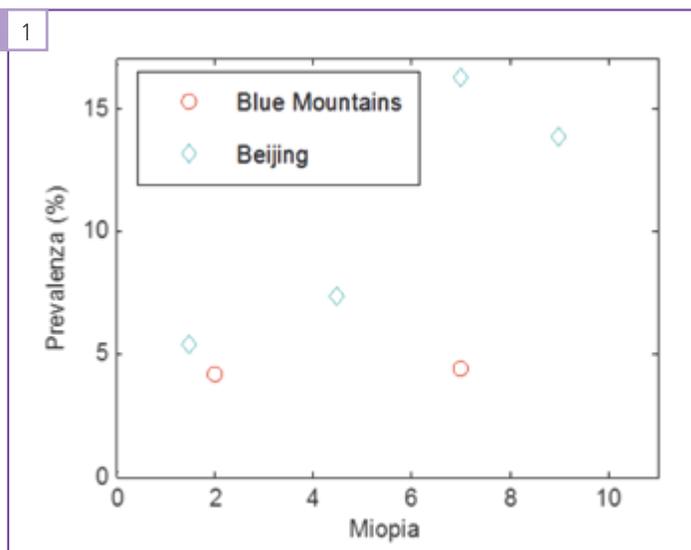


fig. 1
Il grafico rappresenta la prevalenza del glaucoma in soggetti miopi secondo il Blue Mountains Eye Study e il Beijing Eye Study. Sono osservabili differenze nei risultati dei due studi.

MATERIALI E METODI

Attraverso l'analisi dei dati presenti in letteratura, è stata individuata una legge matematica che permetta, a valle di un'opportuna diagnosi, di valutare se il paziente può essere interessato da glaucoma. L'algoritmo utilizzato (eq. 1) è espresso come combinazione lineare di n funzioni (g_i) moltiplicate per un opportuno peso (w_i). Le funzioni (g_i) permettono di legare la prevalenza ad ogni singolo fattore di rischio (x_i). Il peso permette di aumentare l'effetto di un fattore di rischio nella determinazione dell'indice di rischio (IdR). I pesi sono scelti in modo che l'indice di rischio sia definito tra 0, rischio nullo, e 1, rischio elevato.

$$f(x_i) = \sum_{i=1}^n w_i g_i(x_i)$$

eq.1

Miopia

Sono stati presi come riferimento due studi di popolazione: il Blue Mountains Eye Study²⁴ e il Beijing Eye Study²⁵. Ambedue gli studi hanno preso in esame la correlazione tra miopia e glaucoma in un ampio campione di soggetti, 3654 nel Blue Mountains e 4319 nel Beijing. Ambedue gli studi hanno rilevato una possibile correlazione tra miopia e glaucoma.

Nel Blue Mountains, è stato valutato l'effetto della miopia sul glaucoma suddividendo i soggetti analizzati in due sottogruppi, corrispondenti a bassa miopia ($> / = -1.0$ D a < -3.0 D) e alta a miopia ($> / = -3.0$ D). Nel Beijing i soggetti analizzati sono stati suddivisi in quattro sottogruppi, corrispondenti a bassa (< -0.5 D a -3 D), moderata (< -3 D a -6 D), marcata (< -6 D a -8 D) e alta (> -8 D) miopia e sono stati considerati due diversi tipi di glaucoma (optic disc glaucoma e perimetric glaucoma) (Fig. 1).

Nel nostro studio, i dati riportati nel Beijing per i due tipi di glaucoma sono stati riuniti in un unico gruppo. Inoltre, nel tentativo di ridurre le differenze nei risultati dei due studi, i dati dei quattro sottogruppi utilizzati nel Beijing sono stati redistribuiti in due gruppi analoghi a quelli del Blue Mountains (Fig. 2).

Nonostante ciò, permangono discordanze nei dati ottenuti, dovute probabilmente a differenze (etnia, età, numero) tra i campioni di popolazione analizzati. Ambedue gli studi evidenziano tuttavia una stretta correlazione tra glaucoma e miopia. I dati riportati nel Blue Mountains sono riferiti ad un numero più limitato di soggetti rispetto al Beijing, ma la prevalenza è comunque alta. Nel Beijing, l'effetto della miopia sul glaucoma risulta essere più marcato, probabilmente in funzione del maggior numero di pazienti presenti in

fig. 2

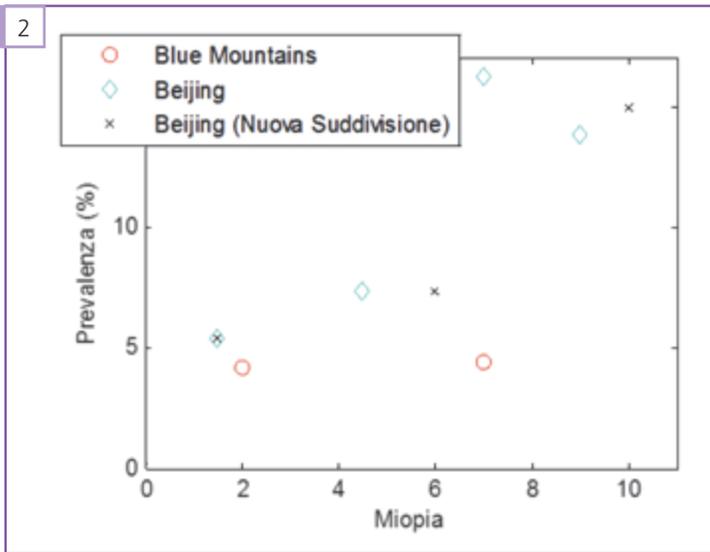


fig. 2
Il grafico aggiunge ai dati precedenti quelli ottenuti con la semplificazione dei sottogruppi del Beijing, redistribuiti secondo la suddivisione del Blue Mountains.

fig. 3

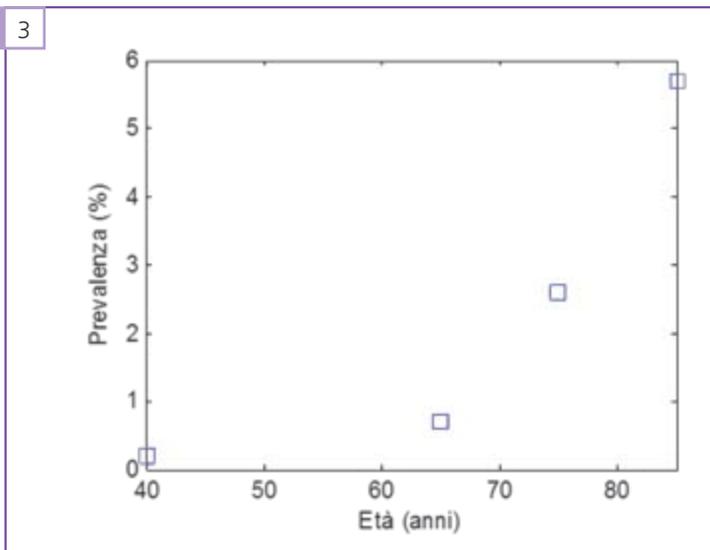


fig. 3
Il grafico illustra la crescita esponenziale della prevalenza del glaucoma con l'età secondo il Blue Mountains Eye Study.

ciascun gruppo. La prevalenza non cresce in modo lineare con l'aumentare del grado di miopia.

Età

Un precedente braccio del Blue Mountains Eye Study⁸ ha preso in considerazione l'età come fattore di rischio per il glaucoma, concludendo che la prevalenza della malattia mostra un andamento in crescita esponenziale con l'età (Fig. 3).

Familiarità

I due studi finora citati non hanno preso in considerazione la familiarità come fattore di rischio. Il grafico riportato figura 4 è stato costruito sulla base dei dati

forniti da altri studi¹¹⁻¹⁴.

I gradi di parentela sono stati tradotti in termini numerici, a partire dal valore 0 attribuito ai gradi di parentela più stretti (genitore-figlio). Al numero 1 corrisponde una parentela di 2° grado (fratello o nipote) e al numero 2 una parentela di 3° grado. L'indice di rischio è stato calcolato come valore crescente in rapporto a ipotetici soggetti che non presentino nella loro genealogia alcuna ereditarietà per il glaucoma.

Pressione oculare e spessore corneale

L'ipertensione oculare è generalmente riconosciuta come il più importante fattore di rischio per il glaucoma ad angolo aperto³⁻⁶.

fig. 4

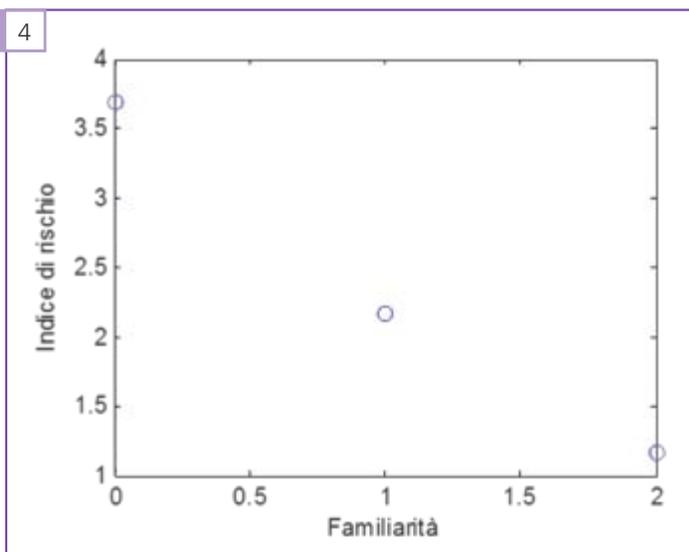


fig. 5

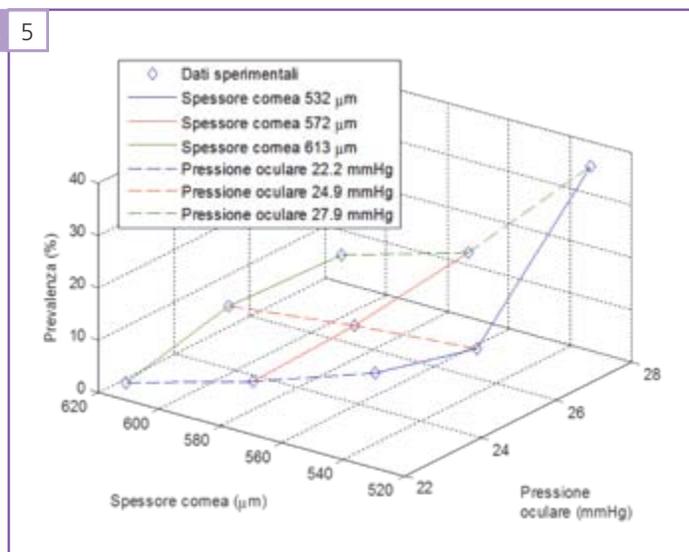


fig. 4
Il grafico illustra l'accresciuto indice di rischio di glaucoma in soggetti con familiarità per la malattia rispetto a soggetti che non hanno ereditarietà per il glaucoma nella loro genealogia. I gradi di parentela più stretti sono espressi dai numeri più piccoli (0 corrisponde a genitore-figlio).

fig. 5
Il grafico rappresenta la prevalenza del glaucoma in rapporto a pressione oculare e spessore corneale.

È noto anche che lo spessore corneale è un indice importante nella valutazione del dato tonometrico^{17,18,20}. A parità di valori pressori, pazienti con cornee più sottili sono maggiormente a rischio di conversione a glaucoma rispetto a pazienti con cornee più spesse.

Lo spessore corneale centrale è inoltre stato individuato come possibile fattore di rischio indipendente nello sviluppo del glaucoma¹⁹. Dai dati riportati nella figura 5 risulta chiaro come il rischio di glaucoma sia maggiormente legato allo spessore corneale che alla pressione. Fissato il livello di pressione, il rischio del glaucoma aumenta in modo inversamente

proporzionale rispetto allo spessore della cornea. Lo stesso tipo di andamento non è riscontrabile se si sceglie uno spessore della cornea e si analizza la relazione che intercorre tra pressione e prevalenza.

I dati presenti in letteratura sono stati interpolati con opportune funzioni matematiche. In questo modo è stato possibile calcolare la prevalenza corrispondente ad ogni valore, scelto all'interno dell'opportuno intervallo di definizione, del fattore di rischio considerato. Sono state utilizzate le funzioni seguenti:

- Miopia: $a+b \cdot X^n$;
- Età: $c \cdot \exp(Y \cdot d)$;

- Familiarità: $e \cdot \exp(Z \cdot f)$;
- Pressione oculare e spessore della cornea: $g \cdot \exp(S \cdot h) \cdot \exp(-T)$;

a, b, n, c, d, e, f, g e h sono i diversi coefficienti delle 4 funzioni matematiche; X, Y, Z, S e T sono rispettivamente la variabile Miopia, la variabile Età, la variabile Familiarità, la variabile Pressione oculare e la variabile Spessore corneale.

Nella tabella 1 sono riportati i coefficienti relativi ad ogni funzione.

Tabella 1

Coefficiente	Valore numerico
a	0.0716
b	0.000115
n	3.048
c	0.0001132
d	0.2008
e	-0.558
f	0.558
g	3.014e+005
h	0.1842
i	0.4673

RISULTATI

In base all'analisi dei dati, è stato attribuito a ciascuno dei quattro fattori di rischio elencati un peso espresso in termini numerici. Data la maggiore influenza sul glaucoma della pressione e dello spessore corneale è stato attribuito a questi due fattori un indice di rischio pari a 0.4 (Fig. 6). A miopia, età e familiarità è stato attribuito pari indice di rischio, corrispondente a 0.2 (Fig. 7, 8, 9). Dalla combinazione lineare delle 4 funzioni "pesate" (eq. 1), è possibile ricavare l'indice di rischio, la cui soglia è stata scelta ipotizzando la situazione clinica riportata in tabella 2.

Tabella 2

Fattore di rischio	Indice di Rischio (IR)
Miopia	2 diottrie
Familiarità	3° grado
Età	40 anni
Pressione oculare	27 mmHg
Spessore cornea	572 µm

Nell'ipotesi clinica presentata, l'unico fattore di rischio che eccede il limite di normalità è la pressione. Tale valore è sufficientemente alto ed il paziente deve essere tenuto sotto osservazione.

Con questo quadro clinico, utilizzando i dati presenti in letteratura, si ottiene una prevalenza del 14%. A questo valore corrisponde un indice di rischio, determinato con l'equazione 1, di 0.3.

È da sottolineare che tale valore può essere ottenuto con quadri clinici diversi, ai quali corrispondono prevalenze differenti da 14%. Il valore di soglia 0.3 rappresenta il valore minimo oltre il quale il paziente è da considerarsi 'sospetto', cioè potenzialmente a rischio di sviluppo di glaucoma. Si dovranno perciò prescrivere controlli mirati per monitorare il caso e prevenire i danni causati dalla malattia. La nostra struttura prevede l'esecuzione della curva tonometrica diurna e dell'esame della regione papillare e peripapillare. Nel caso si riscontrino alterazioni della morfologia papillare e/o della curva tonometrica, con oscillazioni superiori a 2mmHg, il paziente viene sottoposto a perimetria computerizzata a cui segue stadiazione dei dati in base al Glaucoma Staging System (GSS) di Brusini.

Ai pazienti con IdR inferiore a 0.3 e tono oculare inferiore a 16mmHg o tra 16 e 20mmHg vengono prescritti controlli rispettivamente a 2 anni e a 1 anno. Se il

fig. 6

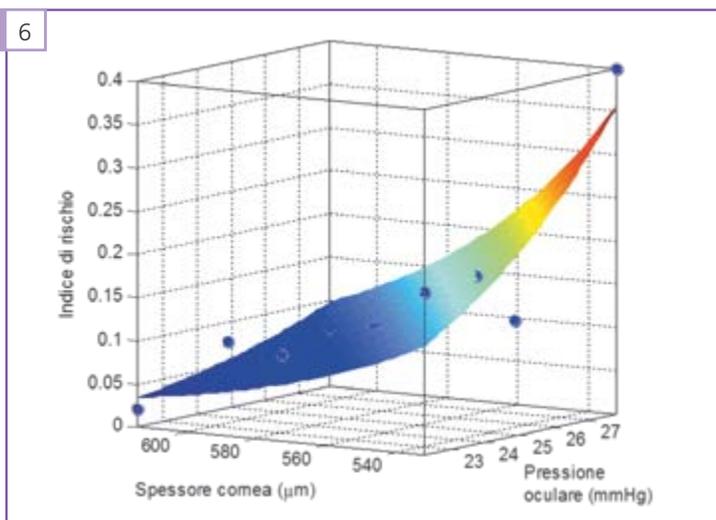


fig. 7-8-9

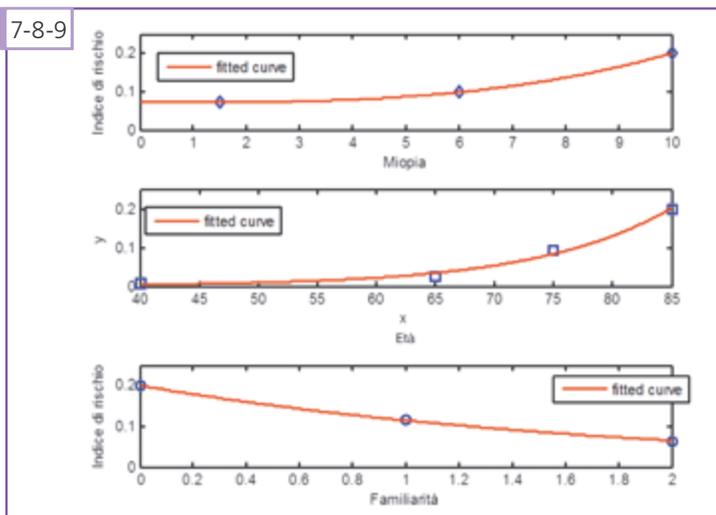


fig. 6
Il grafico rappresenta l'indice di rischio attribuito a pressione oculare e spessore corneale.

fig. 7-8-9
I grafici rappresentano l'indice di rischio attribuito a miopia, età e familiarità.

Case-finding strategy per il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG)

tono oculare supera i 20mmHg il controllo viene anticipato a 3 mesi.

DISCUSSIONE

L'importanza della diagnosi precoce del glaucoma è evidenziata da numerosi studi, alla luce delle implicazioni prognostiche che questa comporta^{27,28}. 'Ladro silenzioso della vista', il glaucoma rimane asintomatico fino agli stadi più avanzati, in cui il nervo ottico viene danneggiato in maniera irreversibile. Intervenire con la terapia appropriata nelle fasi precoci della malattia rende possibile arrestare il processo che conduce al danno glaucomatoso e preservare la vista e la qualità della vita del paziente.

La diagnosi precoce gioca un ruolo importante

anche nel contenimento dei costi economico-sociali del glaucoma, che impattano fortemente sul paziente, la struttura familiare e le istituzioni. Lo studio retrospettivo del progetto GLAUCO²⁹ ha individuato un costo medio diretto annuo per paziente pari a 789 euro, con un range che va dai 572 euro per l'ipertensione oculare ai 1055 euro per il glaucoma avanzato. Risulta chiaro da questi dati che la gestione precoce consente un elevato risparmio.

Gli ambulatori territoriali rivestono un ruolo fondamentale nello screening della popolazione e nell'individuazione precoce di numerose patologie. La ricerca di una "case finding strategy" semplice ed economica nasce dall'esigenza di disporre di uno strumento user-friendly per la diagnosi assistita di glaucoma

primario nel contesto specifico degli ambulatori oculistici territoriali. Caratteristiche di questo tipo di strutture sono l'elevato flusso di utenza e la limitata disponibilità di strumenti diagnostici hi-tech. Tonometro, lampada a fessura, perimetro e sistemi per l'osservazione del disco ottico costituiscono la dotazione più comune. L'algoritmo da noi elaborato tiene conto delle risorse a disposizione in questo contesto e fornisce a chi vi opera uno strumento diagnostico facilmente utilizzabile per l'individuazione precoce dei casi di glaucoma.

Utilizzando i dati derivati da studi di popolazione sulla prevalenza del glaucoma in rapporto al tono oculare, spessore corneale, età, familiarità e difetto refrattivo, abbiamo creato un algoritmo che stabilisce l'indice di rischio (IdR) per lo sviluppo della malattia glaucomatosa. In rapporto al valore di soglia (0.3) viene stabilito per ciascun paziente un percorso diagnostico personalizzato.

CONCLUSIONI

Questo strumento, in linea con i paradigmi della nuova sanità, rappresenta a nostro parere un valido contributo all'ottimizzazione delle risorse e alla riduzione dei costi nell'ambito della gestione territoriale della prevenzione, della diagnosi e della terapia del glaucoma.

RIASSUNTO

Obiettivi: sviluppare un algoritmo per misurare l'indice di rischio di glaucoma ad angolo aperto (POAG) che faciliti la diagnosi precoce e la prevenzione della progressione della malattia. Questo strumento semplice ed economico è pensato nel contesto degli ambulatori territoriali, in cui l'elevato afflusso di pazienti si accompagna con una limitata disponibilità di strumenti diagnostici high-tech. *Metodi:* sono stati raccolti da ampi studi di

popolazione e di coorte i dati relativi a quattro fattori di rischio riconosciuti per il glaucoma ad angolo aperto: miopia, età, familiarità e spessore corneale in relazione alla pressione intraoculare. I dati sono stati interpolati con opportune funzioni matematiche per attribuire un coefficiente relativo a ciascuno dei fattori di rischio coinvolti.

Risultati: a seguito dell'analisi dei dati, è stato attribuito un indice di rischio a ciascuno dei fattori presi in esame, in base al loro impatto sulla prevalenza del glaucoma. Un indice di rischio più alto (0.4) è stato attribuito a pressione e spessore corneale, mentre a miopia, familiarità ed età è stato attribuito lo stesso indice di rischio (0.2). Il valore di soglia è stato stabilito a 0.3. È stato quindi formulato un protocollo per la diagnosi, il controllo e il monitoraggio della progressione del glaucoma, tenendo in considerazione il contesto di lavoro e le sue risorse.

Conclusioni: l'algoritmo facilita la diagnosi precoce e il monitoraggio del glaucoma ad angolo aperto, in linea con le direttive della nuova sanità che prevedono la riduzione dei costi e l'ottimizzazione delle risorse.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO In focus: Glaucoma is second leading cause of blindness globally. Bull World Health Organ **82**(11):887, 2004
2. Glaucoma Research Foundation website, December 15, 2010, <http://www.glaucoma.org/gleams/glaucoma-worldwide-a-growing-concern.php>
3. Landers J, Goldberg I, Graham SL. Analysis of risk that may be associated with progression from ocular hypertension to primary open angle glaucoma. Clinical Experiment Ophthalmol **30**(4):242-247, 2002 Aug
4. Ocular Hypertension Treatment Study Group; European Glaucoma Prevention Study Group, Gordon MO, Torri V, Miglior S, Beiser JA, Floriani I, Miller JP, Gao F, Adamsons I, Poli D, D'Agostino RB, Kass MA. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. Ophthalmology. **114**(1):10-19, 2007 Jan
5. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Early Manifest Glaucoma Trial

- Group. *Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial*. Arch Ophthalmol **121**(1):48-56, 2003 Jan
6. Sia DI, Edussuriya K, Sennanayake S, Senaratne T, Selva D, Casson RJ. *Prevalence of and risk factors for primary open-angle glaucoma in central Sri Lanka: the Kandy eye study*. Ophthalmic Epidemiol **17**(4):211-216, 2010 Aug
 7. Guedes G, Tsai JC, Loewen NA. *Glaucoma and aging*. Curr Aging Sci **4**(2):110-117, 2011 Jul; Review
 8. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. *Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study*. Ophthalmology **103**(10):1661-1669, 1996 Oct
 9. Kim M, Kim TW, Park KH, Kim JM. *Risk factors for primary open-angle glaucoma in South Korea: the Namil study*. Jpn J Ophthalmol **56**(4):324-329, 2012 Jul
 10. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PT. *Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study*. Ophthalmology **112**(9):1487-1493, 2005 Sep
 11. Kong X, Chen Y, Chen X, Sun X. *Influence of family history as a risk factor on primary angle closure and primary open angle glaucoma in a Chinese population*. Ophthalmic Epidemiol **18**(5):226-232, 2011 Oct
 12. Omoti AE, Edema OT. *A review of risk factors in primary open angle glaucoma*. Niger J Clin. Pract **10**(1):79-182, 2007 Mar
 13. Fingert JH. *Primary open-angle glaucoma genes*. Eye (Lond) **25**(5):587-595, 2011 May; Review.
 14. Khan AO. *Genetics of primary glaucoma*. Curr Opin Ophthalmol **22**(5):347-355, 2011 Sep; Review
 15. Leske MC, Wu SY, Honkanen R, Nemesure B, Schachat A, Hyman L, Hennis A; *Barbados Eye Studies Group*. *Nine-year incidence of open-angle glaucoma in the Barbados Eye Studies*. Ophthalmology **114**(6):1058-1064, 2007 Jun
 16. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. *Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis*. Invest Ophthalmol Vis Sci **47**(10):4254-4261, 2006 Oct
 17. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. *Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)*. Ophthalmology **108**(10):1779-1788, 2001 Oct
 18. Dueker DK, Singh K, Lin SC, Fechtner RD, Minckler DS, Samples JR, Schuman JS. *Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology*. Ophthalmology **114**(9):1779-1787, 2007 Sep
 19. Francis BA, Varma R, Chopra V, Lai MY, Shtir C, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. *Intraocular pressure, central corneal thickness, and prevalence of open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study*. Am J Ophthalmol **146**(5):741-746, 2008 Nov
 20. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. *The Ocular Hypertension Treatment Study; baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma; the Ocular Hypertension Treatment Study Group*. Arch Ophthalmol **120**:714-720, 2002
 21. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. *Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study*. Ophthalmology **114**:3-9, 2007
 22. Lee YA, Shih YF, Lin LL, Huang JY, Wang TH. *Association between high myopia and progression of visual field loss in primary open-angle glaucoma*. J Formos Med Assoc **107**(12):952-957, 2008 Dec
 23. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. *Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis*. Ophthalmology **118**(10):1989-1994. e2, 2011 Oct; Review.
 24. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. *The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study*. Ophthalmology **106**(10):2010-2015, 1999 Oct
 25. Xu L, Wang Y, Wang S, Wang Y, Jonas JB. *High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study*. Ophthalmology **114**(2):216-220, 2007 Feb
 26. Yoshida M, Okada E, Mizuki N, Kokaze A, Sekine Y, Onari K, Uchida Y, Harada N, Takashima Y. *Age-specific prevalence of open-angle glaucoma and its relationship to refraction among more than 60,000 asymptomatic Japanese subjects*. J Clin Epidemiol **54**(11):1151-1158, 2001 Nov
 27. Ratiglia R. *Glaucoma: le implicazioni economiche della malattia*. Care 2008 luglio-agosto (supplemento).
 28. Schiavone M. *Strumenti per una gestione costo-efficiente del glaucoma*. Care 2008 luglio-agosto (supplemento).
 29. Koleva D, Motterlini N, Schiavone M, Garattini L, Gruppo di Studio Probetto GLAUICO. *I costi del glaucoma in Italia: l'analisi retrospettiva dello studio GLAUICO*. Economia e Politica del Farmaco **3**:34-41, 2004