COME MISURARE LA PROGRESSIONE DEL DANNO FUNZIONALE

Andrea ***PERDICCHI***

Cattedra di Otfalmologia, II Facoltà di Medicina e Chirurgia Università "Sapienza" Ospedale Sant'Andrea, Roma

Relazione presentata al "2nd Siena Glaucoma Summer School"

Iniziamo con un caso clinico. Donna di 67 anni con familiarità per glaucoma, affetta da glaucoma pseudoesfoliativo. Acuità visiva di 10/10, pachimetria di 510 millimicron pressione intraoculare di 19 mmHg, in terapia con prostaglandina e Timololo. La paziente viene sottoposta ad intervento combinato di facoemulsificazione della cataratta e trabeculectomia con buon risultato funzionale e pressione intraoculare dopo l'intervento di 12 mmHg. Nonostante il buon valore della pressione intraoculare, come vedete il campo visivo peggiora in maniera significativa nel corso del tempo (Fig. 1). Questo esempio conferma come in corso di glaucoma la progressione della malattia sia estremamente soggettiva. In tutti gli studi più importanti degli ultimi anni, il campo visivo e le modificazioni del nervo ottico sono presi come parametri di progressione del danno. Tuttavia ancora oggi la progressione del campo visivo è l'unico dato su cui possiamo basarci per valutare il comportamento della malattia nel tempo, anche per i limiti delle altre. Si considera peggiorato un campo visivo quando il cambiamento registrato supera la variabilità intra e inter individuale che questa metodica psicofisica ha. Noi sappiamo che tra le metodiche di semiotica funzionale o anatomica dello studio del glaucoma, il campo visivo è quella più usata ma anche la più variabile. Paolo Brusini ha fatto vedere come la conferma di un danno perimetrico sia importante prima di considerare veramente peggiorato un campo visivo.

I metodi per valutare se un campo visivo cambia nel tempo sono sostanzialmente tre: il primo, quello più facile, è la valutazione clinica. Prendo una sequenza di campi visivi, mi baso sulla mia esperienza e confronto in ordine cronologico i diversi esami eseguiti. Il vantaggio principale è che la valutazione dell'andamento nel tempo si basa sul cartaceo senza necessità di software, di computer né di analisi statistica. Gli svantaggi principali sono però associati ai vantaggi, ovvero tutto si basa sull'esperienza clinica di chi valuta i campi visivi. Se mi trovo di fronte ad un campo visivo che peggiora in maniera significativa le cose sono abbastanza semplici. Il problema si pone quando ho campi visivi con modesti peggioramenti di punti che possono essere vicini tra di loro, costituendo i cosiddetti cluster. Quando un cluster fatto da almeno 3 punti cambia, si considera il campo visivo in progressione. Basandoci su questo concetto, si sono create metodiche che permettono di capire se il campo visivo cambia o meno. Il problema diventa più complesso quando in una sequenza di

fig. 1

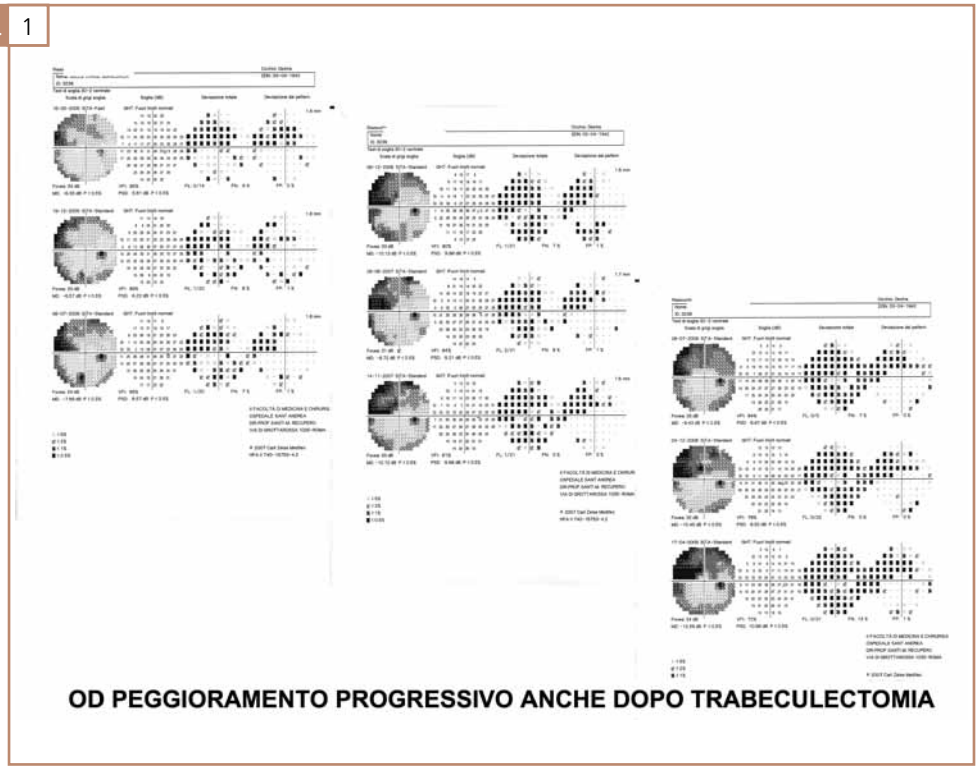

fig. 1
Esempio di progressione di danno campimetrico.

campi visivi vi è una estrema variabilità delle risposte registrate nei vari esami eseguiti. Come vedete in questo caso (Fig. 1) ci troviamo con una sequenza di campi visivi e dobbiamo determinare se l'ultimo campo visivo è effettivamente peggiorato rispetto a quello che consideriamo un campo visivo di base, o se le variazioni registrate sono legate alla variabilità che è insita nella metodica stessa. Questo tipo di valutazione è detta analisi dell'evento e si basa sulla conferma o meno del peggioramento in più esami successivi, confrontati con uno o più esami basali. Da un punto di vista pratico questo viene facilitato mediante l'uso di simboli che sono presenti in un software di analisi chiamato "Glaucoma Progression Analysis" (GPA). Esistono 3 tipi di rappresentazione grafica di valutazione del cambiamento del punto testato nel tempo. Un triangolo completamente bianco indica che il punto che prendiamo in considerazione è cambiato rispetto a quello dell'esame basale, un triangolo mezzo bianco e mezzo nero indica che quel punto è peggiorato in due esami consecutivi mentre un triangolo completamente nero indica che per 3 controlli successivi la sensibilità luminosa di quel punto è risultata peggiorata rispetto al basale. Vedete come questo campo visivo tenda a peggiorare sensibilmente nel tempo e questo è espresso nei punti in cambiamento dalla presenza prima di un triangolo bianco, poi di uno bianco e nero e infine nero. Questo tipo di rappresentazione viene applicata a tutti i punti testati nel campo visivo ed alla fine il GPA offre una schermata riassuntiva dove abbiamo informazioni su tutto il campo visivo e esame per esame delle variazioni dei singoli punti (Fig. 2). Questo tipo di analisi permette di valutare globalmente quello che sta succedendo nel tempo, ma anche di capire dove sta cambiando il campo visivo. Il terzo metodo è l'analisi del trend o del cambiamento. Consiste in una valutazione globale del campo visivo considerando vari parametri, non

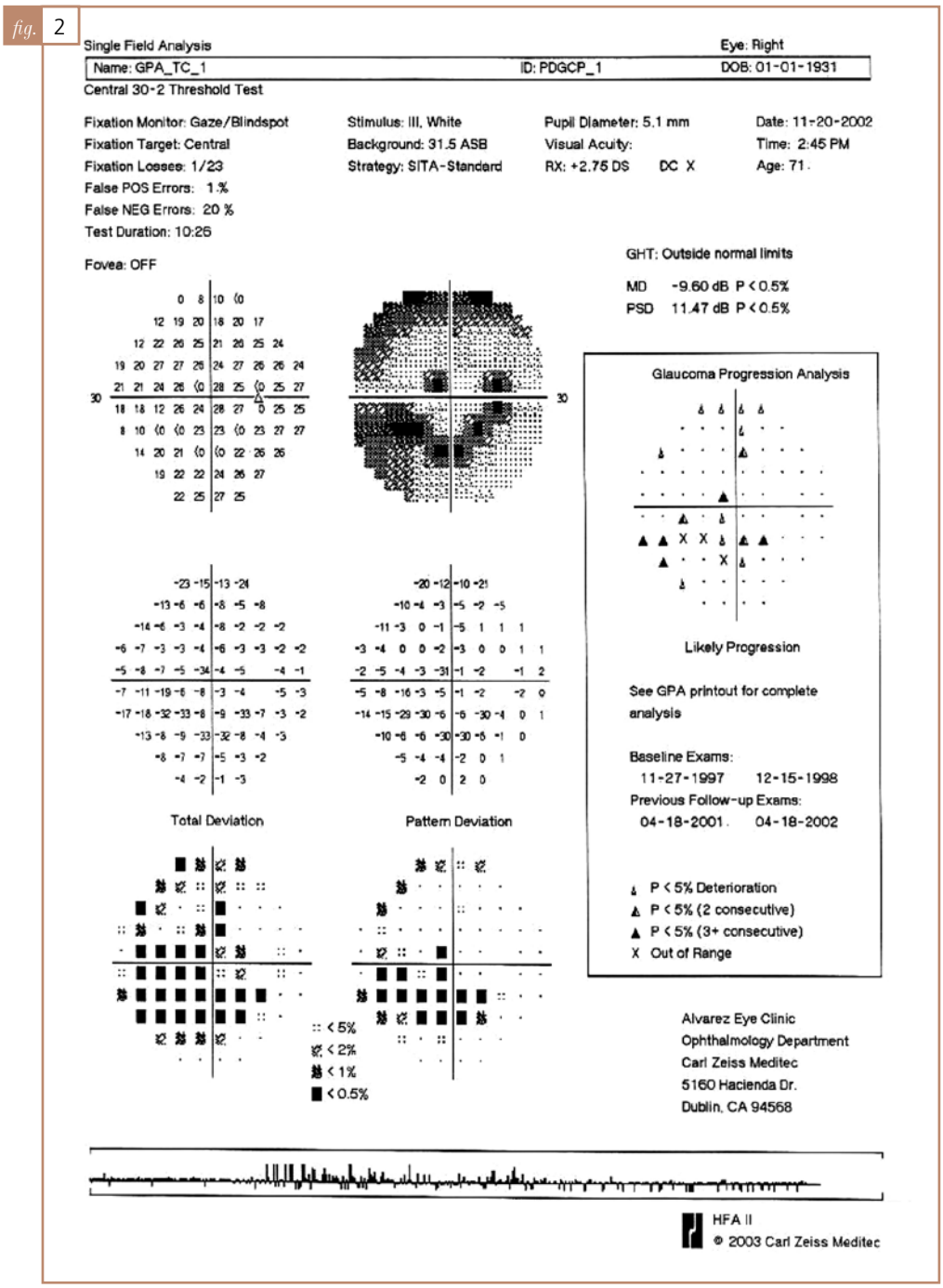

fig. 2
Schermata rissuntiva del Glaucoma Porgression Analysis.

il cambiamento di un singolo punto, mediante un'analisi di regressione lineare. Ad esempio in questo campo visivo, che peggiora in maniera significativa, la valutazione di trend mi dice che l'MD sta peggiorando in maniera significativa di 4,6 dB per anno. Il fatto che si tenga in considerazione globalmente il campo visivo ha il vantaggio di essere meno influenzato dalla variabilità dei singoli punti ma al tempo stesso di essere più soggetto a possibili bias di analisi.
Un altro aspetto fondamentale riguarda la posizione del difetto campimetrico. Ad esempio questi due campi visivi hanno un MD sostanzialmente analogo: 15,98 e 14,69 dB ma da un punto di vista clinico il campo visivo ove

la fissazione e la zona prossima ad essa è compromessa è nettamente più invalidante dell'altro ove il difetto, per quanto profondo, è situato più perifericamente. In altri termini una valutazione dell'eccentricità del danno è fondamentale per la valutazione clinica del campo visivo nel tempo. Questo è oggi possibile con il Visual Field Index (VFI), un nuovo indice introdotto da Humphrey e che si può richiedere come integrazione del GPA e prende il nome di "Glaucoma Progression Analysis 2" (GPA2). Il VFI vi indica quale percentuale del campo visivo è ancora funzionante e questa viene calcolata in rapporto alla posizione del difetto. Alla base di questa valutazione c'è un fondamento anatomico: a livello corticale la proiezione delle cellule ganglionari che provengono dalla retina è diversa se si considera la macula o la parte periferica, poiché esiste un'amplificazione delle cellule ganglionari che provengono dalla regione maculare. Più cellule ganglionari processano le informazioni visive che provengono dal centro del campo visivo e conseguentemente un danno centrale comporta un maggior numero di cellule ganglionari compromesse. Quindi i campi visivi precedenti con MD analoghi hanno un VFI molto diverso a seconda della posizione del difetto (40% e 68%). Questo nuovo indice è importante perché oggi il GPA 2 fornisce nuove informazioni: una prima schermata classica già nota per l'analisi di un singolo esame (Scala dei grigi, Pattern e Total Deviation indici perimetrici ecc.) e una stampa riassuntiva dove si ha la valutazione punto per punto dei cambiamenti del campo visivo rispetto al basale ed un nuovo grafico che correla il VFI all'età del paziente. Questo permette, basandosi sul concetto di linearità della progressione nel tempo a parità di condizioni cliniche, di prevedere la velocità di progressione del danno nei prossimi anni.

Va ricordato che ci sono altri programmi che permettono di misurare la progressione del danno perimetrico sia con perimetri Humphrey che Octopus. Uno dei più interessanti è il Peridata, un software che permette di valutare sia un singolo campo visivo sia di seguire nel tempo, mediante l'analisi di regressione lineare su ciascun punto, quello che sta succedendo. Il Peridata offre una rappresentazione grafica dei cambiamenti dove le linee orizzontali indicano un peggioramento dell'area che sto valutando. Nell'analisi del singolo punto il triangolo rosso indica che quest'ultimo è cambiato in maniera significativa nel tempo. La significatività è data dal colore del triangolo. Il numero sopra il triangolo indica di quanto è peggiorato il punto e fornisce un'informazione sul tempo necessario per raggiungere un MD di 30 Db. Per chi utilizza Octopus esistono altri sistemi di analisi di progressione. Il più semplice è il Peritrend che mediante una retta di regressione correla nel tempo gli indici perimetrici dell'MD e dell'LV, indice che corrisponde concettualmente alla PSD Humphrey ed aumenta in presenza di scotomi profondi. Le rette sono rosse quando il cambiamento è statisticamente significativo, blu quando quest'ultimo non è significativo. Una evoluzione del Peritrend è l'EyeSuit, sempre utilizzato da Octopus. In questo software di analisi viene presa in considerazione anche la curva di Bebie che correla il valore di sensibilità al numero di punti testati. La curva di Bebie non specifica dove sia l'alterazione del campo visivo ma

indica se è questa è diffusa o localizzata. Questo tipo di rappresentazione permette all'Eyesuit di fornire due indici diversi, il DD e l'LD che indicano se il difetto è diffuso o localizzato. Anche l'Eyesuit esprime con una retta di regressione il tasso di progressione dei vari indici perimetrici e la loro significatività. Quest'ultima è espressa dalla presenza di simboli a forma di triangolo di colore diverso. Quando il triangolo posizionato sopra il grafico è rosso ai bordi il peggioramento registrato è significativo. La significatività aumenta se il triangolo è completamente rosso. I parametri tuttavia possono anche migliorare ed il miglioramento è espresso graficamente da triangoli verdi mezzi pieni o pieni in rapporto al grado di significatività. Infine Eyesusit offre una valutazione statistica, sempre mediante rappresentazione grafica con simboli di colore giallo, sulla costanza del campo visivo nel tempo, ovvero di quanto la fluttuazione delle risposte tra un campo visivo e l'altro possa influenzare le informazioni ottenute. La valutazione con simboli rossi, gialli e verdi è applicabile su tutti gli indici perimetrici e sul campo visivo valutato globalmente.
Eyesuit inoltre fornisce la valutazione dell'andamento del campo visivo diviso per cluster cioè di aree di campo visivo costituite da almeno 3 punti contigui. Il campo visivo viene diviso in 10 cluster, e graficamente il grado di grigio del cluster esaminato indica la significatività dell'alterazione registrata rispetto al normale. Il numero sul cluster esaminato determina quanto sia cambiato quel cluster rispetto a quelli basali. Anche in questo caso si possono avere informazioni supplementari sulla significatività del cambiamento in rapporto al colore del simbolo allegato. Questo tipo di valutazione offre una maggiore sensibilità e specificità del cambiamento del campo visivo rispetto a quella ottenibile nell'analisi punto per punto e riduce l'influenza della variabilità intra-esame e conseguentemente della fluttuazione a lungo e a breve termine. L'Eyesuit offre infine la possibilità di essere applicato sia su tutti gli esami eseguiti, sia selezionando solo alcuni di essi, in modo da evitare possibili errori di valutazione associati ad un cambiamento delle condizioni cliniche (ad esempio cambio di terapia, interventi chirurgici ecc.).
Un'ultima informazione sul software Progressor. Oggi è stato citato il lavoro di Gandolfi sulla valutazione della progressione. Progressor valuta il cambiamento del campo visivo punto per punto. La rappresentazione a colori indica quanto è cambiato quel punto rispetto a quello che è considerato normale
Per concludere è possibile determinare con certezza la progressione del danno perimetrico? L'editoriale del 2009 di Sing giunge alla conclusione che il glaucoma è una patologia progressiva e che quello che oggi viene considerato stabile è tale perché allo stato attuale né l'analisi anatomica né l'analisi funzionale ci permettono di valutare con certezza quello che sta succedendo. Quindi più che di progressione è giusto parlare di un tasso di progressione e stabilire la terapia e l'obiettivo pressorio in rapporto alla velocità di progressione di ogni singolo paziente.