

## LA PATOGENESI VASCOLARE DEL DANNO

Teresa ROLLE

Università degli Studi di Torino-Dipartimento di Fisiopatologia Clinica-Sezione di Oftalmologia-Clinica Oculistica

Relazione presentata al “2<sup>nd</sup> Siena Glaucoma Summer School”

207

### Cenni di anatomia e fisiologia

L'anatomia vascolare della testa del nervo ottico è complessa. I rami che irrorano il nervo ottico derivano dall'arteria oftalmica, da cui si dipartono l'arteria centrale della retina e le arterie ciliari posteriori, che si dividono a loro volta in arterie ciliari posteriori lunghe, quindi rami per la coroide, e arterie ciliari posteriori brevi, che formano il circolo di Zinn-Haller e danno origine ai rami pre-laminari, laminari e retro-laminari. L'arteria centrale della retina irorra in parte lo strato delle fibre e fornisce dei rami assiali alla regione retro-laminare. A livello della regione pre-laminare vi è l'incontro tra due sistemi vascolari: quello ciliare e quello retinico. Nella parte laminare abbiamo solo vasi che derivano dalle arterie ciliari posteriori brevi, nella retro-laminare vi è un apporto anche da rami centrifughi dell'arteria centrale della retina (Fig. 1).

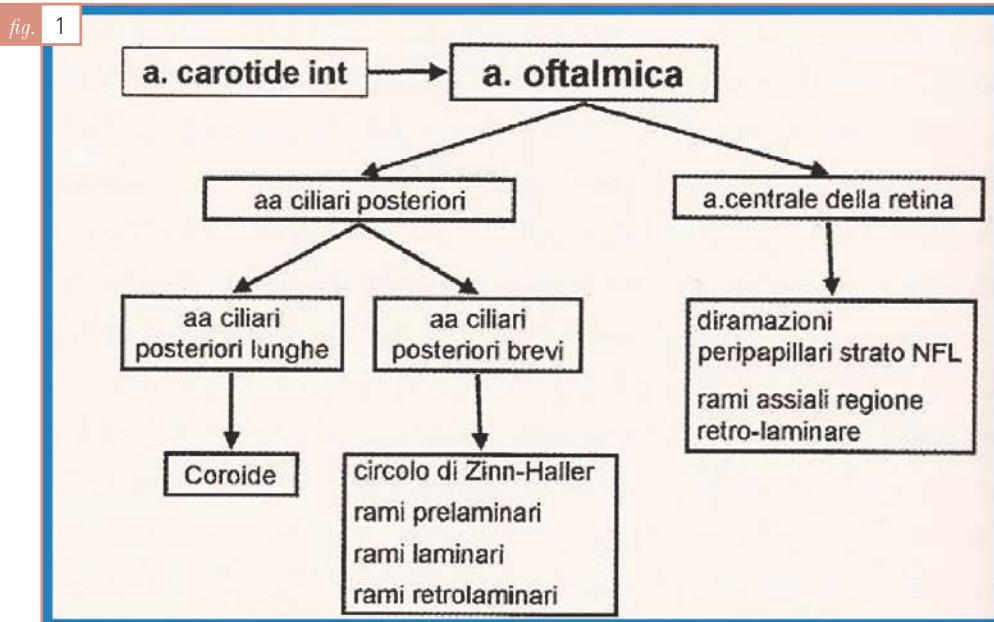
Il flusso coroideale costituisce l'85% di tutto il flusso ematico oculare. La circolazione retinica non ha innervazione autonoma per bassi livelli di flusso, ma presenta un'alta estrazione di ossigeno. Le cellule endoteliali non sono fenestrata e possiedono un meccanismo di autoregolazione. La circolazione coroideale invece è caratterizzata da alti livelli di flusso, un'estrazione molto bassa di ossigeno, un endotelio fenestrato e non ha un'autoregolazione, per cui i valori

pressori sono dipendenti dalla pressione di perfusione.

Il flusso è la quantità di sangue che attraversa il letto vascolare di un organo nell'unità di tempo ed è direttamente proporzionale alla pressione di perfusione e inversamente proporzionale alle resistenze vascolari. La pressione di perfusione è la differenza tra la pressione arteriosa e la pressione venosa. A livello dell'occhio i valori della pressione venosa si sostituiscono con quelli della pressione intraoculare che è, in genere, molto simile alla pressione venosa, o la pressione venosa è leggermente più bassa proprio per avere un gradiente pressorio per il deflusso. La pressione di perfusione viene calcolata: la pressione arteriosa media (cioè la pressione diastolica più un terzo della differenza tra pressione sistolica e pressione diastolica) meno la pressione intraoculare diviso le resistenze. Le resistenze vascolari retiniche dipendono da fattori anatomici (il calibro delle arterie retiniche), dalla viscosità ematica e da fattori extravasali quali la pressione intra-retinica. Il tutto è regolato dalla legge di Poiseuille, in cui la resistenza al flusso è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio del vaso e direttamente proporzionale alla viscosità ematica e alla lunghezza del vaso.

In un distretto molto particolare qual è quello retinico l'autoregolazione

*fig. 1*  
Schema riassuntivo dell'anatomia vascolare della testa del nervo ottico.



mantiene costante il flusso di sangue per soddisfarne i bisogni metabolici al variare della pressione di perfusione. Ciò avviene mediante il controllo del diametro vasale (muscolatura liscia dei vasi retinici).

Esistono vari tipi di autoregolazione:  
 -metabolica, della muscolatura liscia arteriolare, e in questo caso le variazioni sono legate alla concentrazione di ossigeno e di anidride carbonica.  
 -miogenica, in cui l'aumento della pressione intravascolare provoca una vasocostrizione e si ha un'interferenza di mediatori, quali ad esempio l'ossido nitrico di provenienza endoteliale che provoca vasodilatazione e le endoteline, polipeptidi presenti sia sulla muscolatura liscia che sulle cellule endoteliali (di cui la più nota è l'endotelina-1), che determinano vasocostrizione.  
 -neurogenica, che non è presente nella circolazione retinica in quanto non ha una sua innervazione autonoma. A livello coroideale c'è invece una ricca innervazione simpatica con un'attività vasocostrittrice.

### Patogenesi vascolare

L'incidenza della patogenesi vascolare sull'insorgenza e sulla progressione della malattia glaucomatosa varia a

seconda delle forme di glaucoma. Occorre tener sempre presente inoltre come l'occhio fa parte dell'intero organismo e quindi il paziente va considerato e studiato in modo globale: "A sick eye in a sick body".

### Segni indiretti e fattori di rischio

Segni indiretti di flusso ematico alterato sono rappresentati da modificazioni dei capillari congiuntivali, vasocostrizione locale retinica, trombosi venosa, aumento della prevalenza di lesioni ischemiche in altri organi (sordità, ischemie silente a livello cardiaco e cerebrale), aumentati livelli di endotelina 1, disturbi del sonno, apnea notturna. L'ipertensione arteriosa nelle fasi iniziali può essere un meccanismo protettivo. Ma col passare del tempo può provocare dei danni (microangiopatia, anomala produzione agenti vasoattivi, riduzione ossido nitrico, vasocostrizione mediata dalle endoteline, alterazione dell'autoregolazione). Inoltre l'ipertrattamento dell'ipertensione arteriosa può creare dei problemi. In questi casi i dip notturni (nella posizione supina si ha fisiologicamente una diminuzione del 10-20% della pressione) possono essere di maggiore entità, più frequenti e possono costituire un

fattore di rischio; le evidenze cliniche a questo proposito non sono tuttavia univoche.

### **Relazione tra ischemia e glaucoma**

La morte delle cellule ganglionari è mediata dagli effetti di ET-1 indipendentemente o in associazione all'ischemia includendo anche la possibilità della proliferazione degli astrociti e degli effetti derivanti dalle modificazioni dell'espressione dei recettori ETB (a livello cellule endoteliali, neuroni e glia).

Esistono evidenze cliniche di fisiopatologia ischemica del glaucoma:

- ipertrattamento dell'ipertensione sistemica;
- vasospasmo;
- disregolazione vascolare;
- emicrania (NTG)-CNTGS fattore di rischio indipendente di progressione;
- sindrome di Raynaud;
- bassa pressione di perfusione diastolica.

Già alcuni anni fa, Drance e Brodway, descrivendo le diverse forme di glaucoma, avevano osservato come i pazienti affetti da glaucoma focale ischemico presentassero spesso fenomeni di vasospasmo (inappropriata vasocostrizione o insufficiente vasodilatazione a livello del microcircolo, causato da un'alterazione dei meccanismi di autoregolazione).

Fattori scatenanti il vasospasmo sono gli stress emotivi, l'esposizione al freddo e l'emicrania.

Più recentemente Flammer e coll. hanno evidenziato come, almeno in buona parte, le alterazioni emodinamiche possono essere primarie. Esistono soggetti predisposti geneticamente in cui è presente una disregolazione vascolare primaria (PVD) che provoca una riduzione

della pressione di perfusione e una regolazione gravemente insufficiente: la pressione di perfusione oculare diastolica instabile provoca ischemia e conseguentemente il danno da riperfusione. Esiste anche una forma di disregolazione secondaria che avviene in qualunque epoca della vita ed è legata a patologie autoimmuni, a infezioni da HIV. La sindrome di Raynaud è una forma particolare di sindrome vasospastica di tipo secondario che interessa soprattutto le mani.

Quali sono le caratteristiche della PVD che potrebbero essere alla base di molte forme di glaucoma in cui è prevalente la componente vascolare? Autoregolazione della perfusione oculare altamente compromessa, soggetti sani, donne giovani, con estremità fredde, con una sensazione della sete estremamente ridotta, difficoltà ad addormentarsi, alterazione del gene della proteina di trasporto ABC, alterata risposta ai farmaci, in particolare all'aspirina e ai betabloccanti, valori di ipotensione sistemica notevoli, livelli di endotelina-1 alti, attivazione degli astrociti e delle cellule di Müller (odds ratio 4.4), emorragie papillari. Queste ultime costituiscono un segno di progressione del danno e sono molto frequenti in pazienti con PVD.

### **Danno da riperfusione**

Dopo il fatto ischemico si ha un'alterazione del tessuto con un aumento dei radicali liberi, con danno a livello dei mitocondri degli assoni, incapacità delle cellule di usare glutammato con un conseguente aumento del glutammato extracellulare, della produzione di ossido nitrico e di perossinitrati altamente tossici a cui segue l'apoptosi cellulare.

### Stress ossidativo

Quando è presente un'alterazione dell'autoregolazione, soprattutto nella PVD, si ha una perfusione oculare instabile. Un apporto non costante di ossigeno provoca stress ossidativo, con aumento della concentrazione di superossido a livello degli assoni e con una diffusione del perossinitrato negli assoni, nella retina e nel corpo genicolato laterale inducendo quindi apoptosi.

### Teoria della watershed zone

Le arterie ciliari posteriori brevi e le arterie coroideali sono arterie terminali, al confine fra i loro territori di distribuzione esistono zone spartiacque che sono zone di vascolarità ridotta e sono quindi più vulnerabili ai processi ischemici. In ultimo è necessario sottolineare l'importanza della valutazione della pressione di perfusione diastolica (pressione diastolica-IOP). Tra i fattori di rischio vascolare locale occorre ricordare la distrofia peripapillare  $\beta$  frequente negli occhi glaucomatosi. In conclusione la patogenesi della neuropatia ottica glaucomatosa è caratterizzata da:

- 1) perdita del tessuto neurale;
- 2) attivazione delle cellule gliali;
- 3) rimodellamento del tessuto;
- 4) modificazioni del flusso ematico (la riduzione del flusso ematico oculare, non solo secondaria ma primaria, ha un ruolo fondamentale).

Nella pratica clinica dobbiamo tener presente che esiste un'associazione, (linee guida dell'EGS) tra bassa pressione diastolica, bassa pressione di perfusione oculare ed incidenza, prevalenza e progressione del glaucoma e che vanno presi in considerazione i fattori clinici di rischio vascolare specialmente quando

la IOP è bassa (valutata nelle 24 ore ed in presenza di valori di spessore corneale centrale normale) e gli esami funzionali e strutturali dimostrano alterazioni gravi e progressive.