GLAUCOMA CONTROLLATO DA UN PUNTO DI VISTA PRESSORIO E DANNO CAMPIMETRICO IN PROGRESSIONE: RAZIONALE ED ESPERIENZA SUL TERRITORIO

Lorenza Brescia, Leonardo Mastropasqua
Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Clinica Oftalmologica, CNAT - Centro Nazionale di Alta Tecnologia in Oftalmologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti e Pescara.

ABSTRACT

Lo scopo di questo studio clinico osservazionale condotto presso la Clinica Oftalmologica di Chieti, è stato valutare l'effetto della Citicolina in Soluzione Orale in aggiunta alla terapia ipotensiva sulla progressione del danno perimetrico e sulla Quality of Life (QoL) in pazienti con Glaucoma Primario ad Angolo aperto (Primary Open Angle Glaucoma, POAG) e danno lieve-moderato.

Sono stati arruolati 15 pazienti per un periodo totale di 3 mesi e ai diversi follow-up sono stati eseguiti visita oculistica completa, BCVA, controllo tonometrico, esame del campo visivo, esame OCT del nervo ottico e della macula per valutazione RNFL e GCA, e questionario NEI VFQ-25 sulla Qualità di Vita (QoL).

Valutando sia dal punto di vista anatomico che funzionale il paziente glaucomatoso, è emerso come dopo soli 3 mesi di terapia con Citicolina in soluzione orale vi sia un miglioramento degli indici perimetrici e del dato strutturale a carico della testa del nervo ottico, senza ulteriore perdita di fibre nervose e cellule ganglionari. Importante è inoltre aver riscontrato un miglioramento della QoL nel paziente glaucomatoso già dopo pochi mesi di terapia con Citicolina in soluzione orale.

RAZIONALE SCIENTIFICO

Se si considera il glaucoma una patologia neurodegenerativa progressiva a carico del nervo ottico e delle cellule ganglionari retiniche[1,2], direttamente responsabile della perdita di fibre nervose, si deve anche considerare, come le più recenti ricerche di base e cliniche hanno evidenziato, che non sempre la sola riduzione della pressione intraoculare (intraocular pressure, IOP) è di per sé sufficiente nel rallentare l'evoluzione della malattia[3]. Vista l'eziopatogenesi multifattoriale dei processi di neurodegenerazione, si è pensato quindi di implementare la terapia ipotonizzante con fattori che avessero anche un ruolo di neuroprotezione[4]. Una molecola ampiamente adottata come neuroprotettore del sistema nervoso centrale è la citicolina, in grado di stimolare la sintesi di neurotrasmettitori coinvolti nella visione e di permettere la reintegrazione di fosfolipidi delle membrane cellulari, danneggiate dall'innalzamento della IOP.

AUTORE CORRISPONDENTE
LORENZA BRESCIA
Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti e Pescara
brescia.lorenza@gmail.com

PAROLE CHIAVE
Glaucoma, Neuroprotezione, Citicolina, Soluzione orale

Visti i promettenti risultati, il Ministero della Salute ha recentemente autorizzato una formulazione in soluzione orale a base di citicolina nomenclandola come "Alimento a Fini Medici Speciali", idoneo per i pazienti affetti da glaucoma. Tale molecola da sperimentazioni in vitro su modelli animali e in vivo su pazienti glaucomatosi, si è dimostrata quindi esser dotata di un ruolo neuroprotettivo ben evidente, sia come agente della riparazione neuronale sia come agente neuromodulante. Grazie a tali meccanismi si è visto come vi sia un aumento nella sintesi di alcuni neurotrasmettitori, in particolar modo della dopamina che svolge la sua azione a livello sia intra che post-retinico. Infatti, in uno studio[5] con un follow-up ad 8 anni dopo utilizzo cronico di citicolina intramuscolo, è stato documentato un miglioramento delle risposte bioelettriche retiniche e corticali, suggerendo un potenziale utilizzo di tale sostanza a completamento della terapia ipotonizzante. L'efficacia sulla funzionalità visiva è stata rilevata anche oltre la sospensione del trattamento, grazie agli effetti dopaminergico-simili che si esauriscono dopo qualche mese dall'interruzione della terapia. L'interesse verso questa molecola, pertanto, è aumentato notevolmente negli ultimi anni in seguito all'introduzione sul mercato di una formulazione farmaceutica in soluzione orale (Neurotidine® - Omikron, 50 mg/ml, in soluzione orale 500 ml), laddove in passato l'unica via di somministrazione era quella intramuscolare, sicuramente poco utilizzabile nella terapia di una patologia a decorso cronico come il glaucoma. La citicolina, assunta per via orale, viene idrolizzata ed è in grado dunque di oltrepassare facilmente la barriera emato-encefalica, come confermato da vari studi[6]. Più specificatamente la citicolina ha attività nootropa, ed esplica la sua azione favorendo la produzione di neurotrasmettitori, e fornendo all'organismo le molecole necessarie alla loro sintesi. Pertanto come dimostrato in Letteratura[7], questa molecola una volta assunta, è in grado di aumentare la biodisponibilità dell'acetilcolina, producendo un miglioramento delle capacità cognitive, promuovendo la sintesi dei fosfolipidi e delle lecitine di membrana a livello assonale, e incrementando il flusso ematico cerebrale. Tale molecola trova indicazione anche nel trattamento di supporto delle sindromi parkinsoniane, in caso di disturbi cerebrovascolari di origine degenerativa, traumatica o aterosclerotica, primariamente coinvolti nei processi di alterazione delle funzioni cognitive[8]. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare gli effetti della citicolina assunta in soluzione orale (Neurotidine® - Omikron Italia), in pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto (Primary Open Angle Glaucoma, POAG), in terapia medica non massimale e con danno perimetrico lieve-moderato, e di correlare il dato funzionale ottenuto dall'analisi perimetrica con quello strutturale fornito dall'OCT e quello clinico dato dalla valutazione della qualità di vita (quality of life, QoL) del paziente.

MATERIALI E METODI

Lo studio clinico osservazionale è stato condotto presso la Clinica Oftalmologica di Chieti, previa accurata spiegazione ed acquisizione del consenso informato. I pazienti arruolati sono stati valutati per un periodo totale di 3 mesi, con visite di controllo ed esami strumentali a cadenza mensile, dopo la valutazione effettuata al baseline prima di iniziare l'assunzione orale di Neurotidine®. End-point primari sono stati: valutare l'effetto della somministrazione di citicolina in soluzione orale, in aggiunta al trattamento farmacologico ipotonizzante, sulla progressione del danno perimetrico; e valutare la QoL del paziente glaucomatoso dopo assunzione di citicolina. End-point secondari sono stati: valutare il tasso di perdita del campo visivo, e le eventuali alterazioni anatomo-funzionali in termini di best corrected visual acuity (BCVA), di retinal nerve fiber layer (RNFL) average thickness, di ganglion cell analysis (GCA), ed in termini di IOP. Sono stati arruolati un totale di 15 pazienti.

Criteri di inclusione:

- Diagnosi di POAG (monolaterale o bilaterale) con IOP inferiore ai 21 mmHg in trattamento medico (eccetto colliri a base di alpha2-agonisti).
- Esame del campo visivo Humphrey Field Analyzer II, programma 30-2 SITA standard: Mean Defect (MD) compresa tra -4 dB e -10dB e Pattern Standard Deviation (PSD) entro 4 dB e 10 dB (stadio 2-3 per il sistema di stadiazione sec. Brusini, glaucoma staging system 2, GSS 2)[9].
- Assenza di segni di progressione perimetrica nei 3 campi visivi precedenti all'arruolamento ed eseguiti negli ultimi 18 mesi. I campi visivi sono stati considerati affidabili se i falsi positivi erano inferiori al 15% e se veniva visualizzata la macchia cieca (valore soglia di 10 dB).
- Età >40 anni.
- Acquisizione del consenso informato per la partecipazione allo studio.

Criteri di esclusione:

- Glaucoma primario ad angolo stretto o ad angolo chiuso.
- Glaucoma secondario (es. glaucoma esfoliativo, glaucoma pigmentario, glaucoma neovascolare).
- Anomalie del segmento anteriore dell'occhio che potrebbero influenzare la valutazione della IOP.
- Altre condizioni oculari a eccezione del glaucoma, responsabili di un difetto perimetrico (es. miopia degenerativa, retinopatia diabetica, maculopatia, altre anomalie del nervo ottico che imitano il danno del glaucoma).
- Assunzione di terapie topiche o sistemiche in grado di modificare la perfusione del nervo ottico (es. alpha2-agonisti).
- Qualsiasi intervento di chirurgia oculare, nei 6 mesi precedenti alla sperimentazione.
- Gravidanza e/o allattamento.

Visite cliniche ed esami strumentali

Durante la visita al baseline, e dopo acquisizione del consenso informato, per tutti i pazienti arruolati sono stati effettuati in sequenza: un'accurata anamnesi e valutazione clinica, con esame biomicroscopico alla lampada a fessura (LAF) del segmento anteriore e posteriore dell'occhio; lo studio in gonioscopia con lente di Goldmann; la BCVA con tavole ETDRS; la misurazione della IOP con tonometria ad applanatio di Goldmann; lo studio del campo visivo 30.2 (Humphrey, SITA Standard), l'OCT per macula (GCA) e fibre (RNFL) mediante SD-OCT Cirrus 5000 Zeiss. Dopodiché è stato somministrato ai pazienti il questionario NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Quastionnaire). Ai diversi follow-up sono stati eseguiti: visita oculistica completa con valutazione alla lampada a fessura del segmento anteriore e posteriore dell'occhio, BCVA, controllo tonometrico, esame del campo visivo, esame OCT del nervo ottico e della macula per valutazione RNFL e GCA, e questionario NEI VFQ-25.

Analisi statistica

L'analisi è stata eseguita mediante software SPSS Advanced Statistical TM 25.0 (2017, Chicago, IL, USA). L'analisi nel tempo sul campione considerato, è stata effettuata mediante Anova a misure ripetute per tutte le variabili considerate.
Le correlazioni tra le variabili sono state

Fig. 1
Esempio di campo visivo al baseline ed all'ultimo follow-up. Vengono rappresentati gli indici perimetrici in dB, le deviazioni dal pattern e le scale di grigio del print-out perimetrico, con stabilità del danno e lieve riduzione degli indici perimetrici.

Fig. 1

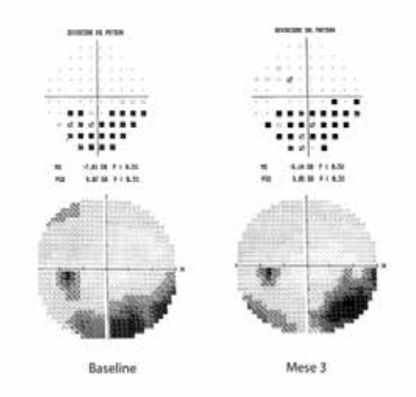
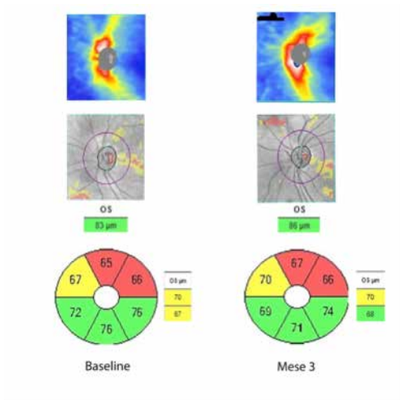


Fig. 2
Esempio di OCT fibre e macula al baseline e all'ultimo follow-up di un paziente in stadio precoce di malattia. Vengono rappresentati l'RNFL ed il GCA in µm in caso di danno iniziale a carico delle cellule ganglionari, senza ulteriore riduzione degli spessori registrati.

Fig. 2



Tab. 1 **Caratteristiche demografiche del campione**

	N	Età anni (±SD)	Sesso, M/F n	Terapia medica per glaucoma n (±SD)
Pazienti arruolati	15	65,2±5,7	7/8	1,76±0,43

N, numero; SD, standard deviation.

Tab. 2 **Caratteristiche cliniche e dati strumentali del campione**

	Baseline	1° Mese	2° Mese	3° Mese
BCVA (decimal)	0.8±0.2	0.8±0.1	1±0.2	0.9±0.2
IOP (mmHg)	16.2±3.5	15.8±3.1	13.7±2.9	13.9±4.2
VF MD (dB)	-6.04±1.32	-5.68±1.12*	-5.99±1.87	-5.23±1.73*
VF PSD (dB)	8.19±1.76	6.23±0.67§	6.85±0.98	7.23±0.27*
GSS2	3	2/3	2/3	3
Avg RNFL (µm)	64.8±5.87	64.5±4.65	66.4±4.43	69.2±3.87§
C/D ratio	0.68±0.03	0.69±0.15	0.66±0.12	0.64±0.21*
Rim Area (mm2)	0.88±0.23	0.82±0.22§	0.91±0.11	0.89±0.15
GCA (µm)	63.8±2.1	63.5±2.5	65.2±2.2	67.2±2.4*
NEI VFQ-25 Overall Score	79.2±6.8	78.3±6.4	72.1±5.9*	64.3±5.9§

BCVA, Best Corrected Visual Acuity; IOP, Intraocular Pressure; VF, Visual Field; MD, Mean Defect; PSD, Pattern Standard Deviation; GSS, Glaucoma Staging System; RNFL, Retinal Nerve Fiber Layer; GCA, Ganglion Cell Analysis; NEI VFQ-25, National Eye Institute Visual Function Questionnaire.
Tutti i parametri sono espressi in media ± SD.
*$p<0.05$
§$p<0.01$

studiate utilizzando l'indice di Spearman per misure non parametriche. Tutte le variabili sono espresse come valore medio e relativa deviazione standard (SD), o numero e percentuale per le variabili categoriali. Il valore di $p<0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

I dati demografici del campione analizzato sono mostrati in tabella 1, mentre i dati clinici e strumentali dei pazienti arruolati sono mostrati nella tabella 2. In base ai dati clinici analizzati non si sono evidenziate modificazioni significative in termini di BCVA e IOP. Dai dati campimetrici invece, è emerso come all'ultimo follow-up si sia verificata una riduzione nei valori degli indici perimetrici, sia in termini di MD che di PSD, senza modificazioni nello stadio di patologia riscontrato secondo la classificazione del GSS2 (Fig. 1).
Per i dati di OCT, è stato evidenziato un aumento lieve ma statisticamente significativo dello spessore medio delle fibre nervose dopo i primi 4 mesi di terapia, e dello spessore a carico delle cellule ganglionari maculari, anche in stadi precoci di malattia dove le fibre nervose non risultavano ancora alterate (Fig. 2).

Sono emerse inoltre delle correlazioni negative tra gli indici perimetrici ed i parametri strutturali di OCT, ed infatti alla diminuzione dei valori di MD dopo 3 mesi di terapia è corrisposto un aumento dello spessore delle fibre nervose peripapillari ($p<0.05$; $r=-0.765$). Dall'analisi dell'Overall Score del NEI VFQ-25 è emerso un punteggio significativamente inferiore all'ultimo follow-up rispetto al baseline, e una correlazione negativa con il dato anatomico dell'RNFL ($p<0.001$; $r=-0.834$) e con il dato funzionale del PSD ($p<0.05$; $r=0.652$).

DISCUSSIONE

Innumerevoli studi in vitro ed in vivo sono stati condotti sulla citicolina per valutarne gli effetti neuroprotettivi e neuromodulatori[10]. Oshitari et al.[11,12] hanno esplorato l'effetto neuroprotettivo della citicolina sulle cellule ganglionari retiniche (retinal ganglion cells – RGC) danneggiate. Gli autori hanno suggerito che la citicolina avesse un effetto anti-apoptotico a livello cellulare e un'azione di rigenerazione a livello dei neuriti. È stato inoltre studiato[13] il ruolo neuroprotettivo della citicolina nelle cellule retiniche contro l'apoptosi e la sinaptotossicità adoperando un fattore stressogeno quale la presenza di alti livelli di glucosio, e dimostrando una riduzione significativa del tasso apoptotico nelle cellule trattate rispetto ai controlli ($p<0.05$). Altri studi sperimentali in vivo hanno confermato l'effetto neuromodulatore della citicolina e il suo ruolo protettivo sulle cellule neuronali e sulle cellule ganglionari retiniche, e sono stati esaminati gli effetti in vivo della molecola sui livelli di catecolamina retinica in modelli animali[14], registrando un aumento statisticamente significativo della concentrazione di dopamina.

Per quantificare la protezione offerta dalla citicolina sulla sopravvivenza delle RGC, Schuettauf et al.[15] invece ha utilizzato un modello di compressione del nervo ottico per valutare il ruolo antiapoptotico Bcl-2 espresso dalla molecola. Per quanto riguarda dunque l'effetto diretto della citicolina sulle RGC, la Letteratura riporta diverse pubblicazioni dove in modelli sperimentali di retina in coltura arricchita con citicolina è stato possibile ridurre la degenerazione delle cellule ganglionari retiniche. La possibilità di influenzare la progressione della disfunzione visiva nei pazienti glaucomatosi (come in altre patologie quale la NAION[16]) ha costituito un interesse di studio per anni. Recentemente è stato dimostrato come la molecola abbia un ruolo importante nel contrastare i danni causati dal glaucoma e nello stabilizzare la progressione della malattia[17], e dunque nel rallentare la velocità di progressione della patologia. Come infatti risulta dalla nostra esperienza, valutando sia dal punto di vista anatomico che funzionale il paziente glaucomatoso, è emerso come dopo soli 3 mesi di terapia vi sia un miglioramento degli indici perimetrici e del dato strutturale a carico della testa del nervo ottico, senza ulteriore perdita di fibre nervose e cellule ganglionari. Importante è inoltre aver riscontrato un miglioramento della QoLnel paziente glaucomatoso già dopo pochi mesi di terapia con citicolina in soluzione orale. I limiti del nostro studio sono legati all'esiguo numero di pazienti arruolati, al breve follow-up e all'assenza di un gruppo di controllo in placebo. In conclusione, in Letteratura sono ormai molteplici gli studi condotti per dimostrare il ruolo di neuroprotezione, neuromodulazione e neurorigenerazione della citicolina assunta in formulazione di soluzione orale. Così come numerosi sono i trials effettuati su pazienti glaucomatosi per dimostrare l'efficacia in termini di monitoraggio del tasso di progressione della malattia. Pertanto, l'assunzione di citicolina in soluzione orale da parte del paziente glaucomatoso può considerarsi sin dalle fasi iniziali ed intermedie di patologia, utile per migliorare la funzionalità visiva e rallentare la progressione della malattia stessa.

BIBLIOGRAFIA

1. *Magnitude and causes of visual impairment.* Fact sheet No 282, November 2004. http//www.who.int./mediacenter/factsheets/fs282/en/ (accessed February 8,2006).
2. Frezzotti P, Giorgio A, Motolese I et al. *Structural and functional brain changes beyond visual system in patients with advanced glaucoma.* Plos One 2014;9(8):e10593.
3. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B et al. *Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial.* Arch Ophthalmol 2002;120:1268-79.
4. Ottobelli L, Manni GL, Centofanti M, Iester M, Allevena F, Rossetti L. *Citicoline Oral Solution in Glaucoma: is There a Role in Slowing Disease Progression?* Ophthalmologica 2013;229:219-226.
5. Parisi V. *Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfuncton during treatment with cytidine-5'-diphosphocoline (citicoline): a study of 8 years of follow-up.* Doc Ophthalmol 2005;110:91-102.
6. Grieb P. *Neuroprotective properties of citicoline of citicoline: facts, doubts and unresolved issues.* CNS Drugs 2014;28(3):185-193.
7. Parisi V, Centofanti M, Ziccardi L et al. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2015;253:1327-40..
8. Guo L, Salt TE, Luong V et al. *Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment.* Prot Natl Acad Sci USA 2007;104(33):13444-49.
9. Brusini, P. & Filacorda, S. *Enhanced Glaucoma Staging System (GSS 2) for classifying functional damage in glaucoma.* J. Glaucoma 2006;15:40-46.
10. Parisi V, Oddone F, Ziccardi L et al. *Citicoline and Retinal Ganglion Cells: Effects on Morphology and Function.* Current Neuropharmacology 2018;16:919-32.