

BOLLETTINO DI
OCULISTICA

ANNO 79 – GENNAIO-FEBBRAIO – N. 1 – 2000

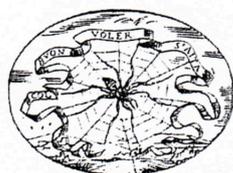
*Rivista indicizzata su Ocular Resources Review
e inserita in MEDLINE (Index Medicus)*

FONDATORI

PROF. L. BARDELLI, V. CAVARA, G.B. BIETTI

DIRETTORE

PROF. F. D'ERMO



CAPPELLI EDITORE
BOLOGNA

MODIFICAZIONI DEL CORPO CILIARE DOPO TERAPIA CON PROSTAGLANDINE

SABETTI L., RENZETTI A., DI GREGORIO A., D'ALESSANDRI L.

Università degli Studi di L'Aquila
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Cattedra di Clinica Oculistica
Direttore: Prof. E. Balestrazzi

INTRODUZIONE

Il latanoprost (13, 14-dihydro-17-phenyl-18, 19, 20-trinorprostaglandin F2 α -isopropyl-ester) è un analogo della prostaglandina F2 α ed un agonista selettivo del recettore prostanoide FP; la sua azione è quella di ridurre la IOP facilitando il deflusso di umore acqueo attraverso le fibre del muscolo ciliare (via uveo-sclerale). Il latanoprost si è dimostrato più efficace se somministrato una sola volta al giorno ed alla sera; la prima osservazione è verosimilmente dovuta ad un moderato grado di tolleranza che sviluppa il recettore FP dopo qualche giorno di duplice somministrazione del farmaco.¹

Gli effetti collaterali riscontrati più frequentemente dagli Autori² nel corso del

trattamento con latanoprost sono: iperemia congiuntivale, cheratite puntata e iperpigmentazione dell'iride, fenomeno, quest'ultimo, osservato in circa il 15% dei casi; tale variazione di colore, dovuta ad un incremento della melanogenesi nello stroma irideo, avviene principalmente in occhi con iride di colore disomogeneo (blu-marrone, verde-marrone). Sono stati riportati² anche due casi di edema maculare cistoide in occhi con una storia di pregressa chirurgia ed alcuni casi di uveite anteriore,³ soprattutto in occhi con una storia di pregressa uveite o chirurgia. Queste osservazioni^{2,3} indicano che il latanoprost, al pari delle prostaglandine, può essere causa di processi flogistici a carico del globo oculare.

Studi su scimmie suggeriscono un possibile ruolo del latanoprost nel rimodellare la matrice extracellulare del muscolo ciliare⁴ e, sempre nelle scim-

Lavoro pervenuto in Redazione il 23-01-2000

mie, altri Autori⁵ hanno osservato precise variazioni a carico del muscolo ciliare che comprendono un ampliamento degli spazi intramuscolari ed una diminuzione delle fibre di collagene del tipo I e III nel tessuto connettivo tra i fasci muscolari; queste alterazioni sono sempre reversibili, anche dopo prolungato trattamento con latanoprost.⁵ Possiamo concludere che l'effetto ipotenzizzante del latanoprost è legato ad un aumento di deflusso di umore acqueo attraverso il muscolo ciliare e che tale fenomeno sia generato da precise alterazioni del muscolo stesso indotte dal farmaco; sembrerebbe da escludere, invece, un coinvolgimento del latanoprost nella produzione dell'umore acqueo⁶ od una qualche azione sulla barriera emato-acquosa.⁷

Lo scopo del nostro studio è quello di valutare le modificazioni dello spessore del corpo ciliare dopo l'applicazione locale di latanoprost 0.005% in occhi affetti da glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) mediante l'uso dell'ultrabiomicroscopio (UBM).

L'UBM è un metodo di diagnostica per immagini del segmento anteriore dell'occhio ad alta risoluzione che grazie all'impiego di ultrasuoni ad alta frequenza ci permette una dettagliata definizione dell'angolo, della camera anteriore, del corpo ciliare, della zonula e della camera posteriore; tali strutture possono essere visualizzate e misurate con un range di risoluzione che va da 20 a 60 µm, con una distorsione latera-

le ridotta al minimo dal «linear scan format» e con una penetrazione di circa 3-4 mm.⁸ L'ultrabiomicroscopio, per quanto privo del potere di risoluzione del microscopio ottico, ci fornisce immagini delle strutture citate senza violare l'integrità del bulbo oculare, senza alterarne i reciproci rapporti e con la possibilità di apprezzarne i movimenti.⁸ È da considerare, inoltre, che sebbene sia possibile individuare precise alterazioni nei preparati istologici di occhi glaucomatosi, essi sono rilevabili solo nelle fasi tardive della malattia e sono condizionati dagli inevitabili artefatti dei processi di preparazione; al contrario molte delle alterazioni del glaucoma hanno una componente strutturale che può essere definita dall'UBM le cui potenzialità in tal senso non si ritrovano in altri strumenti;⁸ per questa ragione abbiamo scelto questo strumento per valutare le alterazioni che interessano il corpo ciliare di pazienti affetti da POAG quando sono sottoposti a trattamento con latanoprost. Il POAG è una affezione primitiva dell'occhio ed evoluzione spontanea verso la cecità, che insorge nell'età adulta e che presenta tre reperti fondamentali:

- ipertensione endoculare;
- lesioni papillari;
- alterazioni perimetriche.

Il POAG è costantemente bilaterale, pur potendovi essere un lungo intervallo di comparsa tra l'uno e l'altro occhio.

L'eventualità di fattori ereditari nell'e-

ziologia del POAG è venuta sempre più affermandosi negli ultimi anni: la trasmissione della malattia avverrebbe con carattere di dominanza.

MATERIALI E METODI

Abbiamo utilizzato l'UBM per valutare l'effetto del latanoprost 0.005% sullo spessore del corpo ciliare.

Nel nostro studio abbiamo preso in considerazione 20 pazienti (10 maschi e 10 femmine) affetti da glaucoma primario ad angolo aperto che presentavano un valido controllo pressorio con terapia locale a base di β -bloccanti (timololo maleato 0.50%). L'età dei pazienti è compresa tra i 53 e gli 81 anni (media 60.6 anni). I pazienti sono stati distinti in due gruppi:

- 10 pazienti (5 maschi e 5 femmine) che hanno proseguito la normale terapia con timololo allo 0.50% utilizzati come gruppo di controllo;
- 10 pazienti (5 maschi e 5 femmine) che sono stati sottoposti alla sospensione della terapia locale per 3 settimane (con conseguente innalzamento della IOP) e quindi all'applicazione topica di latanoprost allo 0.005% (1 somministrazione al giorno, serale).

Tutti i pazienti hanno firmato un attento e dettagliato consenso informato.

Le misurazioni dello spessore del corpo ciliare sono state effettuate prima e dopo 15 giorni dall'inizio del trattamento con timololo allo 0.50% nel pri-

mo gruppo di pazienti e con latanoprost allo 0.005% nel secondo.

È stato impiegato un ecografo Ultrasound Biomicroscope System model 840 della Humphrey Instruments (St Leandro, CA).

La tecnica impiegata è la seguente: il paziente viene fatto distendere in posizione supina, si applica un anestetico locale (ossibuprocaina al 4%) nell'occhio da esaminare e s'inserisce una coppetta oculare sotto le palpebre; la coppetta viene quindi riempita con un primo strato di metilcellulosa al 2.5% a contatto con la superficie corneale e con un secondo strato di soluzione fisiologica salina fino a riempire la coppetta stessa; l'UBM è dotato di una sonda montata su di un braccio meccanico che consente una scansione assiale, laterale ed obliqua determinando in tal modo una netta riduzione degli artefatti dovuti al movimento delle strutture in esame. Tutte le misurazioni sono state effettuate tra le ore 9.00 e le ore 10.00 AM. Il paziente è invitato ad osservare una serie di mire di riferimento poste nel soffitto perpendicolarmente alle necessarie posizioni di sguardo del paziente atte alla perpendicolare al limbus.

Le misurazioni sono state eseguite sui 4 quadranti principali (ore 3-6-9-12). Come punto di repere è stata impiegata una linea perpendicolare al piano limbare in direzione del corpo ciliare, controllando la perpendicolarità mediante

il valore di y dato un piano tangente al limbus.

Non sono state riscontrate difficoltà nell'esecuzione degli esami e nella collaborazione dei pazienti.

Il valore dello spessore è dato dalla media dei 4 valori registrati, divisi per occhio.

RISULTATI

Nei pazienti del primo gruppo lo spessore del corpo ciliare prima e dopo il trattamento con timololo non ha evidenziato alcuna variazione significativa indicandoci che tale farmaco non influisce in nessun modo

su questa struttura dell'occhio nella sua azione ipotonizzante (tab. I). Al contrario i pazienti che dopo 3 settimane di sospensione del trattamento con timololo sono stati sottoposti ad una terapia di 2 settimane con latanoprost hanno evidenziato ai controlli ultrabiomicroscopici una riduzione significativa dello spessore del corpo ciliare; la media dei valori si è infatti ridotta da circa 0,77 mm (prima del trattamento con latanoprost) a 0,67 mm (dopo il trattamento) (tab. II): questi risultati sono indicativi di una precisa azione del farmaco sul corpo ciliare alla base della sua capacità di determinare una riduzione della IOP.

Tab. I - *Pazienti trattati con Timololo.*

	Pz	pre	OD	OS	post	OD	OS
11	E.D.	2/12/97	0.949	1.037	19/12/97	0.972	1.051
12	F.D.	10/12/97	0.695	0.730	12/01/98	0.707	0.718
13	L.S.	11/02/98	0.728	0.649	11/03/98	0.734	0.663
14	R.F.	08/04/98	0.734	0.801	07/05/98	0.757	0.789
15	M.V.	22/06/98	0.607	0.677	13/07/98	0.621	0.664
16	R.M.	06/07/98	0.612	0.698	25/07/98	0.594	0.683
17	E.F.	06/07/98	0.830	0.729	25/07/98	0.868	0.780
18	P.C.	01/10/98	0.934	1.005	27/10/98	0.921	0.995
19	V.T.	12/10/98	0.619	0.593	05/11/98	0.607	0.614
20	D.V.	12/10/98	1.011	0.975	05/11/98	0.993	0.942
Media			0,7719	0,7814		0,7774	0,7899
Deviazione standard			0,15	0,15		0,15	0,15

Tab. II – Pazienti trattati con Latanoprost.

	Pz	pre	OD	OS	post	OD	OS
1	I.M.	02/12/97	0.937	1.192	19/12/97	0.848	1.027
2	C.P.	18/02/98	0.602	0.648	11/03/98	0.534	0.561
3	Z.G.	09/06/98	0.741	0.799	22/06/98	0.652	0.665
4	S.A.	22/06/98	0.775	0.657	27/07/98	0.619	0.524
5	B.L.	22/06/98	0.715	0.765	13/07/98	0.631	0.649
6	C.L.	30/06/98	0.912	0.864	21/07/98	0.744	0.699
7	C.F.	08/07/98	0.682	0.765	03/08/98	0.604	0.697
8	C.D.	29/07/98	0.797	0.616	01/09/98	0.728	0.534
9	G.F.	24/09/98	0.753	0.684	20/10/98	0.681	0.612
10	S.A.	24/09/98	0.830	0.796	20/10/98	0.712	0.687
Media			0,7744	0,7786		0,6753	0,6655
Deviazione standard			0,10	0,16		0,08	0,14

DISCUSSIONE

I risultati ottenuti dimostrano che l'effetto ipotonizzante che il latanoprost esercita in occhi glaucomatosi è da correlare ad una riduzione significativa dello spessore del corpo ciliare che si rileva dopo il trattamento; tale riduzione può essere connessa a due fenomeni:

- un rilasciamento delle fibre muscolari, che consente un passaggio più agevole di umore acqueo;
- una modificazione della matrice extracellulare.

Alla base dei due meccanismi potrebbe esservi un'azione diretta sul muscolo ciliare espletata con modalità differenti in rapporto alla durata della stimolazione: nella fase precoce si ha un effet-

to meccanico a breve termine consistente nel rilasciamento del muscolo ciliare mediato da specifici recettori per le prostaglandine presenti nel muscolo stesso. L'interazione della PGR2 α e dei suoi analoghi con questi recettori favorisce l'attivazione della fosfolipasi A2 ed inoltre stimola il rilascio dell'acido arachidonico per la sintesi di PG. L'azione di questo farmaco si esplica così attraverso la formazione di PG endogene (PGE2, PGD2 e PGF2 α) che inducono accumulo di cAMP e mobilizzazione di ioni calcio e quindi rilasciamento del muscolo ciliare.¹⁰

Nella fase tardiva si ha un effetto biochimico a lungo termine legato ad un rimaneggiamento della matrice extra-

cellulare adiacente alle fibre del muscolo ciliare con perdita di tessuto connettivo e con conseguente facilitazione del deflusso uveosclerale attraverso le fibre del muscolo. Le modificazioni della matrice extracellulare consistono in un rimodellamento dei suoi componenti ed in una modificazione quantitativa della stessa.

Per quanto riguarda il rimodellamento, esso coinvolge principalmente il collagene di tipo IV e la laminina, e consiste in una marcata riduzione della densità, della ramificazione e dello spessore delle fibre: questo effetto che peraltro è reversibile si fa più evidente con il protrarsi della terapia. La quantità della matrice extracellulare risulta da un bilancio tra eventi di sintesi (che includono biosintesi, secrezione e assemblaggio) e di degradazione ad opera delle serinproteasi e delle metalloproteasi. In seguito all'uso topico di PG si è notato un marcato aumento del collagene di tipo IV ma contemporaneamente anche un aumento delle metalloproteasi e soprattutto della collagenasi intestiziale. Quest'ultima favorisce il turnover della matrice extracellulare con la conseguente riduzione della re-

sistenza idraulica attorno alle fibre muscolari che a sua volta agevola il flusso uveosclerale dell'umor acqueo.¹¹

Un follow-up di solo due settimane non ci ha fornito le indicazioni necessarie per privilegiare l'una o l'altra ipotesi poiché non sappiamo esattamente come e per quanto tempo la matrice extracellulare si possa modificare; dai risultati ottenuti, comunque, è emerso che il latanoprost riduce lo spessore del corpo ciliare, così come recentemente dimostrato da altri Autori (Mishima et al.). L'utilizzo del timololo 0.50% (Timoptol 0.50%) in associazione con il latanoprost ha evidenziato solo il suo effetto additivo sulla IOP; infatti questo antagonista β -adrenergico abbassa la pressione intraoculare del 20-30% nel trattamento del glaucoma, ma non possiede alcuna azione sull'umore acqueo: il suo effetto si esplica o attraverso l'antagonismo indiretto con la serotonina o mediante il blocco diretto del recettore per la serotonina sito sull'epitelio ciliare.

Il timololo, dunque, pur determinando una riduzione della IOP, non ha mostrato alcuna azione sullo spessore del corpo ciliare.

RIASSUNTO

L'effetto ipotonizzante del Latanoprost si attua attraverso una via di deflusso uveosclerale. In questo lavoro gli Autori hanno studiato le eventuali modificazioni della regione deputata al deflusso, utilizzando l'ecografia ad alta risoluzione (UBM).

È stata osservata una riduzione dello spessore del corpo ciliare. I risultati sono valutati e discussi.

Parole chiave: *Glaucoma, latanoprost, prostaglandine, ultrabiomicroscopia.*

SUMMARY

Sabetti L., Renzetti A., Di Gregorio A., D'Alessandri L.: *Changes in ciliary body following treatment with prostaglandins.*

The hypotonic effect of Latanoprost is realized through an increase of the uveoscleral outflow. In this work Authors have studied possible modifications of the outflow area, using an high-resolution echography (UBM). Reduction of ciliary body thickness has been observed. Results are assessed and discussed.

Key words: *Glaucoma, latanoprost, prostaglandin, ultrabiomicroscopy.*

BIBLIOGRAFIA

- 1) Alm A., Widengård I., Kjellgren D., Söderström M., Friström B., Heijl A., Stjerschantz J.: *Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with timolol.* Br J Ophthalmol, 79: 12-16, 1995.
- 2) Callanan D., Ronald L. Fellman, Savage J.A.: *Latanoprost-associated Cystoid Macular Edema.* Am J Ophthalmol, 126: 134-135, 1998.
- 3) Fechtner R.D., Khouri A.S., Zimmerman T.J., Bullock J., Feldman R., Kulkarni P., Michael A.J., Realini T., Warwar R.: *Anterior Uveitis Associated With Latanoprost.* Am J Ophthalmol, 126: 37-41, 1998.
- 4) Ocklind A.: *Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections.* Exp Eye Res, 67: 179-191, 1998.
- 5) Linden C., Nuija E., Alm A.: *Effects on IOP restoration and blood-aqueous barrier after long-term treatment with latanoprost in open-angle glaucoma and ocular hypertension.* Br J Ophthalmol, 81: 370-372, 1997.
- 6) Rulo A.H., Greve E.L., Hoyng P.F.: *Additive effect of latanoprost, a prostaglandin F2 α analogue, and timolol in patients with elevated intraocular pressure.* Br J Ophthalmol, 78, 899-902, 1994.
- 7) Widengård I., Mäepea O., Alm A.: *Effects of latanoprost and dipivefrin, alone or combined, on intraocular pressure and on blood-aqueous barrier permeability.* Br J Ophthalmol, 82: 404-406, 1998.
- 8) Pavlin C.J., Harasiewicz K., Eng P., Stuart Foster F.: *Ultrasound Biomicroscopy of anterior Segment Structures in Normal and Glaucomatous Eyes.* Am J Ophthalmol, 113: 381-389, 1992.
- 9) Anthony T.L., Pierce K.L., Stamer W.D., Regan J.W.: *Prostaglandin F2 alpha-receptors in the human trabecular meshwork.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 39: 315, 1998.
- 10) Yousufzai-S.Y., Ye-Z., Abdel-Latif-A.A.:

Sabetti L., Renzetti A., Di Gregorio A., D'Alessandri L.

Prostaglandin F2 alpha and its analogs induce release of endogenous prostaglandins in iris and ciliary muscles isolated from cat and other mammalian species. Exp Eye Res, 63: 305-310, 1996.

11) Lindsey J.D., Kashiwagi K., Kashiwagi F., Weinreb R.N.: *Prostaglandin action on ciliary smooth muscle extracellular matrix metabolism: implications for uveoscleral outflow. Survey Ophthalmol, 41 (suppl. 2): 53-59, 1997.*

Autore Corrispondente

Dott. Laura D'ALESSANDRI
Viale G.G. Zerbi, 30
00122 Lido di Ostia
ROMA (Italy)