

Relação entre a Histeresis da Córnea e a espessura da lâmina crivosa no Glaucoma primário de ângulo aberto e Glaucoma Pseudoesfoliativo.

Catarina Pedrosa¹, Mafalda Mota¹, Diana Silva¹, Maria Lisboa², Leonor Almeida³, Fernando Trancoso Vaz⁴

¹Interno do Internato Complementar em Oftalmologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

²Assistente Hospitalar do Serviço de Oftalmologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

³Professora Auxiliar Convidada de Oftalmologia pela Faculdade de Medicina de Lisboa,

Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

⁴Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Oftalmologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

RESUMO

Objectivos: Este estudo visa analisar a relação entre a histeresis da córnea (HC) e a espessura da lâmina crivosa (LC) em doentes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) e glaucoma pseudoesfoliativo (GPS), comparando também os resultados entre os grupos.

Material/Métodos: Estudo transversal que incluiu doentes com o diagnóstico de GPS e GPAA. Registaram-se os dados demográficos, as espessuras da LC e da camada de fibras nervosas peripapilar (CFNPP) segmentar e global, a pressão intra-ocular (PIO), o mean defect (MD) da perimetria estática computadorizada (Octopus®), a HC e o factor de resistência corneano, de todos os doentes incluídos no estudo. Para a análise dos dados recorreu-se aos testes de Mann-Whitney e Spearman (SPSS®). A significância estatística foi estabelecida para $p < 0.05$.

Resultados: Foram incluídos 29 olhos (18 doentes) com GPS e 28 olhos (19 doentes) com GPAA. Verificou-se a correlação entre a espessura da LC e a HC no grupo GPAA (Spearman $r = -0.370$, $p = 0.048$). A mediana da HC revelou-se significativamente inferior no GPAA ($p = 0.006$) e a mediana da espessura da LC, significativamente inferior no grupo GPS ($p < 0.001$).

Conclusão: Este estudo revelou uma associação entre a HC e a espessura da LC nos doentes com GPAA, e confirmou a menor espessura da LC nos doentes com GPS, relativamente aos doentes com GPAA. Ambos poderão constituir importantes factores de prognóstico do GPAA e GPS. No entanto, são necessários mais estudos de forma a avaliar as consequências clínicas terapêuticas dos resultados apresentados.

Palavras-chave

Glaucoma primário de ângulo aberto, pseudoesfoliação, histeresis da córnea, lâmina crivosa.

ABSTRACT

Purpose: This study aims to analyze the association between corneal hysteresis (CH) and lamina cribrosa (LC) thickness in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and pseudoexfoliative glaucoma (PXG), also comparing results between groups.

Material/Methods: This cross-sectional study included patients with the diagnosis of POAG and PXG. Demographic data; LC thickness; global and segmental peripapillaryretinal nerve fiber layer thickness (RNFL); intraocular pressure (IOP); and mean defect (MD) of computerized static perimetry (Octopus®), CH and corneal resistance factor of all patients were registered. Mann-Whitney and Spearman correlation tests were used for statistical analysis (SPSS®). Statistical significance level was set at $p < 0.05$.

Results: Twenty-nine eyes (18 patients) with PXG and 28 eyes (19 patients) with POAG were included. Median HC was significantly inferior in POAG patients ($p = 0.006$) and LC thickness was significantly inferior in PXG patients ($p < 0.001$). In POAG patients there was a correlation between LC thickness and CH (Spearman $r = -0.370$, $p = 0.048$).

Conclusion: This study revealed the association between CH and LC thickness in patients with POAG and confirmed a decreased LC thickness in patients with PXG, when comparing with POAG patients. Both may be important prognostic factors in POAG and PXG. However, more studies are needed in order to evaluate the clinical and therapeutic consequences of our findings.

Key-words

Primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliation, corneal hysteresis, lamina cribrosa.

INTRODUÇÃO

A histeresis da córnea (HC) e o factor de resistência corneano (FRC) são indicadores das propriedades biomecânicas deste tecido determinados através do Ocular Response Analyzer® (ORA; Reichert Ophthalmic Instruments, USA), e actualmente considerados factores preditivos do risco de desenvolvimento de glaucoma, tal como da sua progressão e resposta ao tratamento.¹⁻³ A HC, cujos valores médios considerados normais variam entre 9.6 mmHg e 10.8 mmHg, reflecte as propriedades viscoelásticas da córnea. Estas são determinadas pela disposição das fibrilhas de colagénio na sua estrutura, independentemente da espessura central da córnea (ECC), ao contrário do FRC, que reflecte as propriedades elásticas sendo fortemente relacionado com a ECC.^{2,4}

Segundo a literatura, a HC tem-se demonstrado significativamente inferior nos doentes com glaucoma relativamente a indivíduos sem esta neuropatia, e em olhos com pseudoesfoliação relativamente a olhos sem pseudoesfoliação, em doentes com e sem glaucoma.^{1,5,6} Adicionalmente, a menor HC tem demonstrado estar associada a maior taxa de perda de campo visual, pelo que este poderá constituir um factor de risco de progressão de glaucoma.^{3,7}

O glaucoma pseudoesfoliativo (GPS) encontra-se associado a pior prognóstico relativamente ao glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) devido a vários factores, sendo que um potencial factor prognóstico desta patologia é a espessura da lâmina crivosa (LC), diminuída nestes doentes relativamente aos doentes com GPAA.⁸ Estes achados foram relacionados com a elastinopatia decorrente

da alteração da regulação do gene da lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) nos doentes com GPS, a qual poderá reflectir-se também na resistência da córnea à deformação, pela igualmente condicionada disposição estrutural das fibrilhas de colagénio neste tecido.³ Sendo que a espessura da LC constitui um parâmetro dependente do observador, e por vezes impossível de determinar, a verificar-se uma relação entre a espessura da LC e a HC, este último parâmetro poderá constituir um factor de risco e de prognóstico mais reproduzível e objectivo do que a espessura da LC. Deste modo, as propriedades biomecânicas da córnea poderão reflectir a vulnerabilidade estrutural da cabeça do nervo óptico para o desenvolvimento de neuropatia glaucomatosa e relacionar-se com a espessura da LC.^{3,7,9} O presente estudo tem como principal objectivo estudar a relação entre a HC e a espessura da LC de doentes com GPAA e GPX, comparando também os resultados entre os dois grupos.

AMOSTRA POPULACIONAL E MÉTODOS

Amostra Populacional

Este estudo transversal incluiu 18 doentes (29 olhos) com o diagnóstico de GPS e 19 doentes (28 olhos) com o diagnóstico de GPAA, seguidos na Consulta de Glaucoma do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca (HFF), entre Novembro de 2014 e Julho de 2015. O presente estudo respeita as normas da declaração de Helsínquia, foi aprovado pela Comissão de Ética do HFF e foi obtido consentimento informado de todos os doentes para participação no estudo.

Métodos

Recorreu-se à tomografia de coerência óptica *spectral-domain* (SD-OCT, Heidelberg Spectralis®) para medição da espessura da LC em todos os casos, através do modo *enhanced depth imaging* (EDI) da cabeça do nervo óptico, tendo sido realizada pelo mesmo examinador, em três áreas diferentes do disco óptico. Registaram-se os dados demográficos; a espessura da camada de fibras nervosas peri-papilar (CFNPP) global e segmentar, medida por SD-OCT; a pressão intra-ocular (PIO), medida por tonometria de aplanção de Goldmann; o *meandefect* (MD) da perimetria estática computadorizada (Octopus®); e a HC e o FRC, medidos com recurso ao ORA, de todos os doentes incluídos no estudo.

Análise estatística

Após confirmação da distribuição Gaussiana das variáveis utilizando o teste de Shapiro-Wilk, foram utilizados os testes de Mann-Whitney e de correlação de Spearman para análise dos parâmetros. Utilizou-se o SPSS®, versão 21.0. A significância estatística foi estabelecida para $p < 0.05$.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 29 olhos (18 doentes) com GPS e 28 olhos (19 doentes) com GPAA. No grupo com GPS a mediana de idades foi 74 anos (mínimo 56 anos e

máximo 82 anos) e no grupo com GPAA 75 anos (mínimo 45 anos e máximo 90 anos), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0.537$). O grupo GPS incluiu 11 homens e 7 mulheres, e o grupo GPAA, 8 homens e 11 mulheres. Não se registou diferença estatisticamente significativa na PIO ($p=0.124$), MD ($p=0.974$) ou espessura da CFNPP global ($p=0.609$) entre os dois grupos. A LC revelou uma espessura mediana significativamente menor ($p < 0.001$) no grupo GPS (110.00µm, mínimo 83.00µm, máximo 147.00µm) quando comparada com o grupo GPAA (144.00 µm, mínimo 102.00µm, máximo 296.00µm). A mediana da HC revelou-se significativamente inferior ($p=0.006$) no GPAA (8.00mmHg, mínimo 4.00mmHg, máximo 12.00mmHg) do que no GPS (8.50mmHg, mínimo 6.00mmHg, máximo 12.00mmHg). A média da HC no grupo GPAA e GPS foi de 7.96 mmHg e 9.35 mmHg, respectivamente. A mediana do FRC revelou-se significativamente inferior ($p=0.043$) no GPAA (8.00 mmHg, mínimo 5.0 mmHg, máximo 12.0 mmHg) do que no GPS (9.00 mmHg, mínimo 6.0 mmHg, máximo 12.0 mmHg). No grupo GPAA verificou-se uma correlação fraca entre a espessura da LC e a HC (Spearman $r=-0.370$, $p=0.048$), assim como entre a espessura da LC e o FRC (Spearman $r=-0.372$, $p=0.047$). No grupo GPS esta relação não se verificou nem com a HC (Spearman $r=-0.142$, $p=0.470$), nem com o FRC (Spearman $r=-0.065$, $p=0.742$). Os dados demográficos e características oftalmológicas de cada grupo encontram-se representados na tabela 1.

Tabela 1 | Dados demográficos e características oftalmológicas dos doentes incluídos no estudo.

Parâmetro	GPS	GPAA	N	Valor p
Olhos/Doentes (n/n)	29/18	28/19	57	NA
Idade (anos)	74 (56–82)	75 (45–90)		0.537
Género (n)				
Mulheres	7	11	18	NA
Homens	11	8	19	NA
PIO (mmHg)	16.50 (8.00–32.00)	16.00 (12.00–19.00)		0.124
MD	6.00 (0.00–26.00)	7.00 (0.00–20.00)		0.974
Espessura CFNPP global (µm)	59.00 (40.00–103.00)	67.00 (46.00–88.00)		0.609
Espessura LC (µm)	110.00 (83.00–147.00)	144.00 (102.00–296.00)		<0.001
HC	8.50 (6.00–12.00)	8.00 (4.00–12.00)		0.006
Relação Espessura LC – HC	R. Spearman=-0.142 p=0.470	R. Spearman=-0.370 p=0.048		NA
Relação Espessura LC – FRC	R. Spearman=-0.065 p=0.742	R. Spearman=-0.372 p=0.047		NA

GPS=glaucoma pseudoesfoliativo; GPAA=glaucoma primário de ângulo aberto; PIO=Pressão intra-ocular; MD=Mean defect; CFNPP=camada de fibras nervosas peri-papilar; LC=Lâmina crivosa; HC=histeresis da córnea

Os valores representam medianas (mínimo–máximo) a não ser que especificado de outra forma. Não se verificaram diferenças significativas na PIO, MD e espessura da CFNPP global entre os dois grupos.

DISCUSSÃO

Embora a presença de neuropatia glaucomatosa esteja associada a menor HC, a evidência da relação entre o dano estrutural da cabeça do nervo óptico e a HC é ainda limitada.^{1,3,7} A HC revelou uma relação com a taxa de perda de campo visual mais significativa do que a relação existente entre a progressão do glaucoma e a ECC, considerada já factor de risco para esta patologia.^{3,9,10} Este parâmetro foi também associado à deformação da superfície do disco óptico durante elevações transitórias da PIO, ao contrário da ECC, e o seu valor inicial/basal revelou associar-se a maior risco de progressão desta patologia, sendo que o efeito da PIO na progressão se revelou dependente da HC.^{3,9,10} Para além disso, a viscoelasticidade da córnea é inferior em olhos com pseudoesfoliação, com ou sem glaucoma, relativamente aos controlos normais, e olhos com glaucoma pseudoesfoliativo apresentam menor HC relativamente a olhos com pseudoesfoliação e sem glaucoma.^{5,6}

A viscoelasticidade da córnea, assim como a espessura da LC, revelaram-se inferiores nos doentes com síndrome pseudoesfoliativa relativamente aos doentes com GPAA, factores possivelmente relacionados com a elastinopatia descrita nos doentes com esta síndrome.^{8,11-15} A difícil delimitação do bordo posterior da LC, mesmo com recurso ao modo EDI do SD-OCT, torna este parâmetro difícil de determinar, pelo que, a confirmar-se a hipótese da relação positiva entre a HC e a espessura da LC, a HC poderá constituir um factor objectivo de prognóstico e progressão do GPS no futuro. Uma vez que o FRC reflecte apenas as propriedades elásticas da córnea, sendo fortemente influenciado pela ECC, e a HC é condicionada pela estrutura das fibras de colagénio do estroma da córnea, reflectindo as propriedades de viscosidade e elasticidade deste tecido, este último foi o factor considerado para análise neste estudo, embora os resultados tenham sido coincidentes.^{2,4}

Análise dos Resultados

A espessura da LC revelou-se significativamente inferior no grupo GPS, o que confirma os dados reportados por Kim *et al*⁸ e poderá representar maior susceptibilidade ao dano glaucomatoso da cabeça do nervo óptico nestes doentes relativamente aos doentes com GPAA, e estar implicado no pior prognóstico associado a este tipo de glaucoma.^{5,8} As medianas da idade e MD não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo GPAA e GPS, pelo que se comparam os grupos considerando o mesmo estadio de progressão do glaucoma.

A média da HC de ambos os grupos revelou-se inferior à média considerada em indivíduos sem patologia, o que

podrá confirmar a reduzida HC em doentes com glaucoma relativamente aos indivíduos saudáveis.^{1,5,6} No entanto, quando comparada entre grupos, a HC revelou-se inferior no grupo GPAA, ao contrário do expectável. Este resultado pode relacionar-se, entre outros factores, com diversas conclusões contraditórias no estudo da HC. Por exemplo, quando comparada entre o glaucoma de pressão normal (GPN) e o glaucoma de pressão elevada, a HC revelou-se superior no GPN no estudo de Ang *et al*,¹⁶ e inferior no estudo de Shah *et al*.¹⁷ Nongpiur *et al*,¹⁸ por outro lado, não encontraram associação entre a gravidade do glaucoma primário de ângulo fechado e a HC, sugerindo que outros factores poderão explicar a diferença inter-individual de susceptibilidade para lesão da cabeça do nervo óptico, para além das características morfológicas e funcionais estudadas.

No presente estudo, a espessura da LC revelou estar associada à HC no grupo GPAA, o que poderá confirmar a hipótese de que estes dois parâmetros se podem relacionar, provavelmente pelo facto da estrutura da matriz extracelular ser determinada por factores genéticos e ambientais comuns a estas duas estruturas. No grupo GPS esta relação não se verificou, o que poderá significar que os valores de HC foram condicionados por diversos factores neste grupo, tornando os valores inconsistentes. Assim, a ausência de relação entre estes dois parâmetros no GPS pode também justificar os resultados da maior HC relativamente ao GPAA neste grupo, ao contrário do esperado. Vários factores podem contribuir para esta discrepância: 1) a composição alterada do tecido conjuntivo; 2) o edema crónico associado à queratopatia da esfoliação, que pode justificar variações nas medições das propriedades biomecânicas da córnea; 3) a estrutura das células e densidade dos queratócitos no estroma corneano, que podem estar alterados nesta patologia; e 4) a terapêutica tópica, que influencia não só a ECC, que aumenta devido aos fármacos inibidores da anidrase carbónica ediminui com os análogos das prostaglandinas F2 α , como também a histeresis.^{4,6,19,20} Embora o mecanismo exacto ainda não tenha sido determinado, é consensual que, por exemplo, os fármacos análogos das prostaglandinas aplicados topicamente induzem uma remodelação da matriz extracelular da córnea.¹⁹ Para além disso, Bolivar *et al*¹⁹ concluíram que a diminuição da PIO com terapêutica médica ou cirúrgica, independentemente do efeito dos fármacos sobre a córnea, pode alterar as propriedades viscoelásticas da córnea, aumentando a histeresis deste tecido.

Limitações

O facto deste estudo representar uma análise transversal, com uma amostra heterogénea e de dimensão reduzida

e não incluir grupo controlo (sem glaucoma), assim como grupo com material de pseudoesfoliação e sem glaucoma, constituem limitações do mesmo. Embora ainda não existam estudos que determinem objectivamente o efeito de cada um dos fármacos anti-glaucomatosos na histeresis da córnea, o facto deste parâmetro não ter sido considerado na análise, assim como as intervenções cirúrgicas oftalmológicas a que os doentes foram submetidos, constituem também limitações do presente estudo. Para além disso, a ECC, que pode influenciar as propriedades biomecânicas da córnea como a FRC, assim como a deformação da LC, deverão ser avaliadas em futuros estudos. Por fim, ambos os olhos de alguns dos doentes foram analisados de forma independente, embora tenha sido revelada por Laiquzzaman *et al*²¹ uma correlação positiva entre a histeresis da córnea do olho direito e do olho esquerdo do mesmo doente. São, por isso, necessários estudos prospectivos com amostras de maior dimensão, que incluam parâmetros como comprimento axial, diâmetro do disco óptico e espessura da coróide, tendo em conta os factores referidos, por forma a avaliar as consequências clínicas e terapêuticas dos resultados apresentados.

CONCLUSÃO

Este estudo revelou uma associação entre a HC e a espessura da LC nos doentes com GPAA e confirmou a menor espessura da LC nos doentes com GPS relativamente aos doentes com GPAA. Estes factores poderão constituir importantes factores de prognóstico nestes tipos de glaucoma, embora sejam necessários mais estudos de forma a avaliar as consequências clínicas e terapêuticas dos resultados apresentados.

BIBLIOGRAFIA

1. Deol M, Taylor DA, Radcliffe NM. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26:96-102
2. Ayala M. Corneal hysteresis in normal subjects and in patients with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2011;46:187-91
3. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology*. 2013;120:1533-40
4. Yazgan S, Celik U, Alagoz N, Tas M. Corneal biomechanical comparison of pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative glaucoma and healthy subjects. *Curr Eye Res*. 2015;40:470-5
5. Ozkok A, Tamcelik N, Ozdamar A, Sarici AM, Cicik E. Corneal viscoelastic differences between pseudoexfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2013;22:740-5
6. Cankaya AB, Anayol A, Ozcelik D, Demirdogen E, Yilmazbas P. Ocular response analyzer to assess corneal biomechanical properties in exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250:255-60
7. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:868-75
8. Kim S, Sung KR, Lee JR, Lee KS. Evaluation of lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome using spectral-domain optical coherence tomography enhanced depth imaging. *Ophthalmology*. 2013;120:1798-803
9. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan KC, Sachdev N. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3262-8
10. Beyazyildiz E, Beyazyildiz O, Arifoglu HB, Altintas AK, Koklu SG. Comparison of ocular response analyzer parameters in primary open angle glaucoma and exfoliative glaucoma patients. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62:782-7
11. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001;45:265-315
12. Netland PA, Ye H, Streeten BW, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology*. 1995;102:878-86
13. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:921-37
14. Braunsman C, Hammer CM, Rheinlaender J, Kruse FE, Schaffer TE, Schlotzer-Schrehardt U. Evaluation of lamina cribrosa and peripapillary sclera stiffness in pseudoexfoliation and normal eyes by atomic force microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:2960-7
15. Schlotzer-Schrehardt U, Hammer CM, Krysta AW, Hofmann-Rummelt C, Pasutto F, Sasaki T, et al. LOXL1 deficiency in the lamina cribrosa as candidate susceptibility factor for a pseudoexfoliation-specific risk of glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119:1832-43
16. Ang GS, Bochmann F, Townend J, Azuara-Blanco

- A. Corneal biomechanical properties in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17:259-62
17. Shah S, Laiquzzaman M, Mantry S, Cunliffe I. Ocular response analyser to assess hysteresis and corneal resistance factor in low tension, open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36:508-13
18. M EN, Png O, Chiew JW, Fan KR, Girard MJ, Wong T, et al. Lack of Association Between Corneal Hysteresis and Corneal Resistance Factor With Glaucoma Severity in Primary Angle Closure Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:6879-85
19. Bolivar G, Sanchez-Barahona C, Teus M, Castejon MA, Paz-Moreno-Arrones J, Gutierrez-Ortiz C, et al. Effect of topical prostaglandin analogues on corneal hysteresis. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:e495-8
20. Kaminski S, Hommer A, Koyuncu D, Biowski R, Barisani T, Baumgartner I. Influence of dorzolamide on corneal thickness, endothelial cell count and corneal sensibility. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:78-9
21. Laiquzzaman M, Bhojwani R, Cunliffe I, Shah S. Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects: relevance in clinical context. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34:114-8

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.
Trabalho não publicado cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

CONTACTO

Catarina Pedrosa
e-mail: pedrosa.catarina@gmail.com