

ISSN 1314-5800

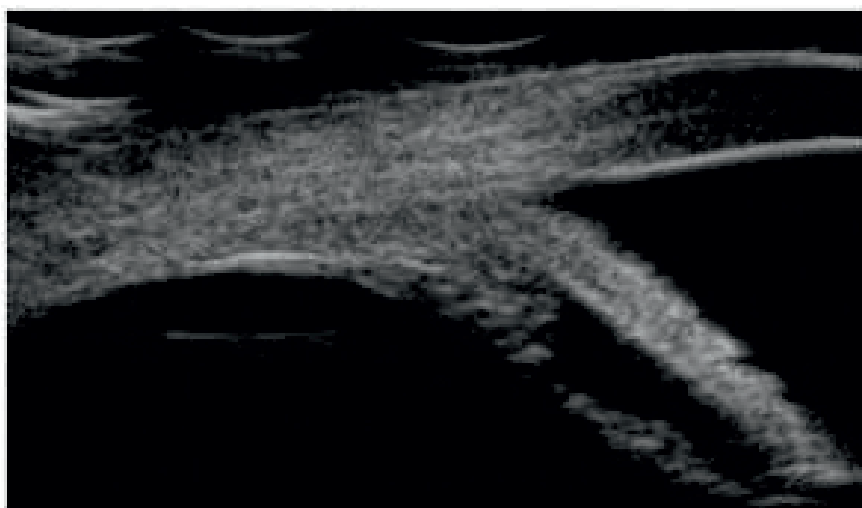
2023 | VOL. 12 | № 1

2023 | TOM 12 | БР. 1



BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

БЪЛГАРСКИ ФОРУМ
ГЛАУКОМА



С ПОГЛЕД НАПРЕД

Постигнете ненадминато и продължително подобрене на зрителната острота (30) с проактивно удължено дозиране

60:40

ALTAIR – рандомизирано, интервенционално, отворено проучване фаза 4 при японски пациенти с МДСВ (n=247):

**ПОДОБРЕНИЕ НА
ЗРИТЕЛНАТА
ОСТРОТА**



до +9.0 букви през Година 1
до +7.6 букви през Година 2

Q12 до 60% от пациентите достигат интервал на инжекциите > 12 седмици

Q16 над 40% от пациентите достигат интервал на инжекциите > 16 седмици

Референции: 1. КХП – 5.2019

2. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR, Masahito Ohji¹, Kanji Takahashi², Annabelle A. Okada³, Masato Kobayashi⁴, Yoshimi Matsuda⁵, Yasuhiro Terano⁵ & Advances in Therapy volume 37, pages 1173–1187(2020)

EYLEA[®] 40 mg/ml инжекционен разтвор във флакон (Моля, прочетете пълната КХП преди да предписвате).

Режим на отпускане: Лекарствен продукт по лекарско предписание за лица над 18 години. Съдържа афлиберцепт.

Притежател на разрешението за употреба: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Германия

Дата на актуализация на текста: 05/2019

За контакти: Байер България ЕООД, София 1510, ул. Резбарска 5;
тел.: +359 2 42 47 280; факс: +359 2 814 01 09

ИАЛ-11241/20.03.2020
PP-EYL-BG-0051-1



BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

Publication of the “National Academy Glaucoma” Foundation, Sofia, Bulgaria

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

1. Катарактна хирургия, Вътреочна имплантация на леща, конци със стоманена нишка и глаукомно око: коментари за еволюцията на процедурата
Г. Сайн 4

ОЧНА ХИПОТОНИЯ

2. Компликации при очна хипотония след глаукомна хирургия
Т. Добрев, П. Генчовски, Б. Ангелов 7

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

3. Факоморфична глаукома: клиничен случай и кратък обзор
Г. Сайн 13

ЛАЗЕРНО ЛЕЧЕНИЕ

4. Микропулсова подпорова транссклерална циклофотокоагулация
Цв. Димитров, Т. Златков, Д. Петкова,
М. Георгиева, Ф. Дурмуш, С. Вълева 16

ДЕТСКА ОФТАЛМОЛОГИЯ

5. Глаукома и Вродена аниридия
А. Попова 19

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ

6. Anti-VEGF терапии при МДСВ
Хр. Видинова, А. Коева, П. Генчовски 24
7. Краткосрочни резултати от приложението на Беови при ексудативна МДСВ
Д. Митова 29

SURGICAL TREATMENT

1. Cataract surgery, intra ocular lens implantation, steel sutures and glaucomatous eye: some comments on evolution of the procedure
G. Singh 4

OCCULAR HYPOTONY

2. Complications following ocular hypotony after glaucoma surgery
T. Dobrev, P. Genchovski, B. Anguelov 7

CASE REPORT

3. Phacomorphic glaucoma: a case report and a brief review
G. Singh 13

LASER TREATMENT

4. Micropulse subthreshold transscleral cyclophoto-coagulation
Tsv. Dimitrov, T. Zlatkov, D. Petkova,
M. Georgieva, F. Durmush, S. Valeva 16

PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY

5. Glaucoma and congenital aniridia
A. Popova 19

MEDICAL THERAPY

6. Anti-VEGF therapies in AMD
Ch. Vidinova, A. Koeva, P. Genchovski 24
7. Short term results with Beovu for wet AMD
D. Mitova 29

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:

Проф. г-р Ботьо Ангелов, г.м.
 Медицински институт, Очна клиника
 МИ, МВР, София, България

EDITOR-IN-CHIEF:

Prof. Botio Anguelov, MD, PhD
 Medical Institute, Eye Clinic
 MI, Sofia, Bulgaria

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:

Проф. г-р Силвия Черникова, г.м., г.м.н.
 Катедра по неврология, МУ
 УМБАЛ „Александровска“, София, България

Проф. г-р Габор Холо, г.м., г.м.н.
 Катедра по офталмология
 Университетска болница „Семелвейс“, Будапеща, Унгария

Проф. г-р Милко Илиев, г.м.
 Катедра по офталмология
 Университетска болница, Берн, Швейцария

Доц. г-р Барбара Цвенкел, г.м.
 Очна клиника, Университетски медицински център Любляна
 Любляна, Словения

Проф. г-р Фотис Топузис, г.м.
 Университет „Аристотел“, Болница АХЕПА
 Катедра по офталмология, Солун, Гърция

Проф. г-р Александър Куроедов, г.м., г.м.н.
 2-ра Централна Военна болница „Мандрица“
 Катедра по офталмология
 Държавен медицински университет, Москва, Русия

Доц. г-р Пол Чю, г.м.
 Катедра по офталмология
 Национална университетска болница, Сингапур

Д-р Терек Шарау
 Глаукомен сектор, Катедра по клинични невронауки
 Женевски университет, Швейцария

Проф. г-р Антонио Мартинес, г.м.
 Катедра по офталмология
 Университет „Сантяго де Компостела“
 Ла Коруня, Испания

Проф. г-р Робърт Уейнреб
 Очен център „Шилей“, Глаукомен център „Хамилтън“
 Калифорнийски университет, Сан Диего, Калифорния, САЩ

Проф. г-р Тануж Дада
 Център по очни науки „Д-р Раджендра Прасаг“
 Институт по медицински науки, Ню Делхи, Индия

Д-р Антон Хомер
 Глаукомен сектор, Болница „Хера“, Виена, Австрия

Проф. г-р Шломо Меламед, г.м.
 Глаукомен център „Сам Ротберг“
 Медицински център „Шеба“, Тел Хашомер, Израел

Доц. г-р Радуил Цеков, г.м.
 Институт „Роскамп“, Сарасота, Флорида, Очен Институт,
 Университет на Южна Флорида, Тампа, Флорида, САЩ

Проф. г-р Гас Газард, г.м.
 Университетска очна болница „Мурфилдс“
 Лондон, Великобритания

Проф. г-р Алян Харис, г.м.
 Глаукомен изследователски и диагностичен център
 Очен институт „Глик“, Медицински университет, Индианаполис,
 Индиана, САЩ

Проф. г-р Леополд Шметерер, г.м.
 Център по медицинска физика и биомедицинско инженерство
 Медицински университет, Виена, Австрия

Проф. г-р Алфонсо Антон, г.м.
 Отделение по глаукома и Изследователски отдел
 Институт „Катала де ретина“, Барселона, Испания

Проф. г-р Гуриндер Сайн, г.м.
 Медицински център на Университета в Канзас, Канзас Сити, Канзас, САЩ
 Университет на Мисури - Медицински център в Канзас Сити, САЩ

Проф. г-р Татяна Имшенетская, г.м.н.
 Катедра по офталмология,
 Беларуската Медицинска Академия за Следдипломно Обучение,
 Минск, Беларус

Проф. г-р Светлана Анисимова, г.м.н.
 Катедра по офталмология,
 Медико-стоматологичен университет, Москва, Русия

Проф. г-р Предраг Йованович, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Проф. г-р Весна Димовска, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Скопие, Македония

Доц. г-р Маргарита Тодорова, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Базел, Швейцария

Доц. г-р Жасмина Джорджевич-Йосич, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Доц. г-р Андрей Брежнев, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Курск, Русия

EDITORIAL BOARD:

Prof. Sylvia Cherninkova, MD, PhD, DSci
 Department of Neurology, Medical University
 „Alexandrovska“ Hospital, Sofia, Bulgaria

Prof. Gabór Holló, MD, PhD, DSci
 Department of Ophthalmology
 Semmelweis University, Budapest, Hungary

Prof. Milko Iliev, MD, PhD
 Department of Ophthalmology
 University of Bern, Inselspital, Bern, Switzerland

Assoc. Prof. Barbara Cvenkel, MD, PhD
 Eye Clinic, University Medical Centre Ljubljana
 Ljubljana, Slovenia

Prof. Fotis Topouzis, MD, PhD
 Aristotle University, AHEPA Hospital
 Department of Ophthalmology, Thessaloniki, Greece

Prof. Alexander Kuroyedov, MD, PhD, DSci
 Mandryka 2nd Central Clinical Hospital
 Department of Ophthalmology
 Russian State Medical University, Moscow, Russia

Assoc. Prof. Paul Chew, MD, PhD
 Department of Ophthalmology
 National University Hospital, Singapore

Tarek Shaarawy, MD
 Glaucoma sector, Department of Clinical Neurosciences,
 University of Geneva, Switzerland

Prof. Antonio Martinez, MD, PhD
 Department of Ophthalmology
 University of Santiago de Compostela
 La Coruña, Spain

Prof. Robert Weinreb, MD
 Shiley Eye Center, Hamilton Glaucoma Center
 University of California, San Diego, California, USA

Prof. Tanuj Dada, MD
 Dr Rajendra Prasad Centre for Ophthalmic Sciences
 All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

Anton Hommer, MD
 Glaucoma Unit, Hera Hospital, Vienna, Austria

Prof. Shlomo Melamed, MD, PhD
 The Sam Rothberg Glaucoma Center
 Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

Assoc. Prof. Radouil Tzekov, MD, PhD
 The Roskamp Institute, Sarasota, Florida
 USF Eye Institute, Tampa, Florida, USA

Prof. Gus Gazzard, MD, PhD
 Moorfields Eye Hospital
 London, United Kingdom

Prof. Alon Harris, MD, PhD
 Glaucoma Research and Diagnostic Center
 Glick Eye Institute, Indiana University School of Medicine, Indianapolis,
 Indiana, USA

Prof. Leopold Schmetterer, MD, PhD
 Center for Medical Physics and Biomedical Engineering
 Medical University, Vienna, Austria

Prof. Alfonso Anton, MD, PhD
 Glaucoma Department and Research Department
 Institute Catala de Retina, Barcelona, Spain

Prof. Gurinder Singh, MD, MHA
 University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA
 University of Missouri - Kansas City Medical Center, Kansas City MO, USA

Prof. Tatsiana Imshenetskaya, MD, Dsci
 Department of Ophthalmology,
 Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
 Minsk, Belarus

Prof. Svetlana Anisimova, MD, Dsci
 Department of Ophthalmology,
 State Medico-Stomatological University, Moscow, Russia

Prof. Predrag Jovanović, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 Medical University, Nish, Serbia

Prof. Vesna Dimovska, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 Medical University, Skopje, Macedonia

Assoc. Prof. Margarita Todorova, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 Medical University, Basel, Switzerland

Assoc. Prof. Jasmina Djordjević-Jocić, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 Medical University, Nish, Serbia

Assoc. Prof. Andrei Brezhnev, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 State Medical University, Kursk, Russia



“National Academy Glaucoma” Foundation XIII International Symposium of “National Academy Glaucoma” Foundation

SESSIONS: GLAUCOMA & RETINA

Sofia, April 06, 2024, Hotel “Forum”

Фондация „Национална Академия Глаукома”

Уважаеми колеги,

Имаме честта да Ви поканим на **XIII Международен Симпозиум на Фондация „Национална Академия Глаукома”**, който ще се състои в гр. София на **6 Април 2024 г. в Хотел „Форум”**.

В рамките на симпозиума ще се проведе и **сесия „Ретина”**.

При желание от Ваша страна да изнесете доклад в рамките на симпозиума, моля да изпратите резюме със заглавие, автори и институция на български и английски език до 1-ви март 2024 г. на електронната поща на фондацията.

За контакти, регистрация и информация: **E-mail: botio.ang@abv.bg**

Проф. д-р Ботьо Ангелов д.м.
Учредител и Управител на Фондация „Национална Академия Глаукома”

Cataract surgery, intra ocular lens implantation, steel sutures and glaucomatous eye: some comments on evolution of the procedure

G. Singh

The University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, USA

The University of Missouri - Kansas City Medical Center, Kansas City, Missouri, USA

Abstract

There was a time in the evolution of cataract surgery and IOL implantation that Iris-Fixated IOLs were the standard of care. Various designs were developed to implant IOL in pupillary plan, anterior iris fixation of IOL with sutures or clip or claw shaped haptics of the intra ocular lens (IOL). Wound closure was another challenge to avoid postoperative corneal astigmatism. Different types of sutures were used; to name a few were prolene, nylon, silk, and steel sutures, etc. Glaucoma still remains an unconquered field of ophthalmology, and glaucoma in eyes with IOLs implants complicates the management further, as demonstrated in this case report.

Key words: cataract surgery, intra ocular lens (IOL) implantation, steel sutures, iris claw lens, iris fixated IOL, corneal astigmatism, glaucoma.

Introduction

Susruta (Sushruta) gets the credit for being the first to have performed cataract surgery, in India, in recorded history [1 - 2]. I found it to be around 1000 B.C. [1] and my coauthor (in a different article) puts it around 600 B.C. [3]. The point is that human being had been refining the procedure for this treatable cause of blindness for the longest time. First procedures to treat cataract were as crude as "couching" where the cataractous lens would be mechanically pushed back to drop in the vitreous fluid. Evolution from "couching" to intra-capsular cataract removal to extra-capsular cataract removal, to cryoextraction, to erysiphake, to use of chymotrypsin, to phacoemulsification [4] to small incision laser assisted cataract removal is an ongoing story to refine the methods of safe and effective procedure. (For the readers interested in learning more about "The Beginning of Modern Cataract Surgery" I recommend to dig out the Journal "Cataract & Refractive Surgery Today", March 2004 issue Vol 4, No. 3 - now the journal is circulated under the name "CRST").

Simple removal of cataractous lens would recover a "functional vision", but to make patients recover good to excellent vision was another challenge. Use of thick magnifiers, to monacles, to aphakic corrective glasses, to contact lenses, to IOLs runs a parallel story to cataract surgery.

Simultaneously, pre-existing or post-cataract surgery glaucoma puts forth another challenge to manage such patients.

Recently, I examined a patient from India, operated in 1970s, and that provoked me to present this case report.

Case Report

A 75 year male patient from India presented to me with inability to see good out of both eyes and his uncontrolled glaucoma. He had cataract surgery done in India when simple cataractous lens was removed in both eyes, before implantable IOLs were available in that part of the world. He was given

aphakic corrective glasses. About ten years after the first surgeries, he went to seek "second opinion" because he was not happy with the visual results, even with aphakic corrective spectacles. The second surgeon offered to perform "secondary intra-ocular lens" implantation in both eyes. Patient had the procedure done on both eyes about two weeks apart. He continued to feel irritation in both eyes under the lid for almost six months. During the follow-up visits, patient was diagnosed to have "glaucoma", and started on anti-glaucoma eye drops. Over the years, the vision had been deteriorating and patient had been seeking help from different ophthalmologists in India. For the last 10 years, patient has been in the United States. His glaucoma management has been continued in the hands of different optometrists and ophthalmologists.

Recently, he presented to me complaining of poor vision and light sensitivity in both eyes. His best corrected visual acuity was 20/200 OD and 20/60 OS.

He had high hyperopic astigmatism:

OD +4.75 – 4.50 Axis 90° 20/200 (0.1)

OS +4.00 – 3.00 Axis 50° 20/60 (0.33)

Slit lamp examination revealed glistening shinning foreign bodies in superior halves of limbus in both eyes (Fig. 1). He had anterior Iris supported IOLs with haptics of IOLs resembling the claws of a crab (Fig. 1). The IOLs were well centered in both eyes. He had large peripheral surgical iridectomy in each eye superiorly. There was no vitreous plug into the anterior chamber and no signs of pupillary block in either eye. Intra-ocular pressure was 25 mmHg OD and 24 mmHg OS. Optic nerve evaluation revealed pallor of nerves and large deep glaucomatous cups about 0.8 in size. He was using Timolol 0.5 % and Brimonidine 0.2% eye drops twice a day in each eye. Gonioscopy showed scarring in the area of trabecular meshwork in superior half of angle of anterior chamber in each eye. Repeated attempts to perform visual field examination had unreliable results because of poor vision and inability to fixate on the central target.

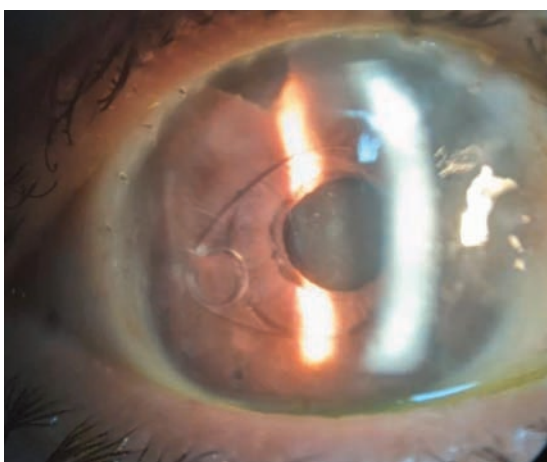


Fig. 1. My patient with Iris Claw IOL (White arrow) and Steel Sutures (Blue arrows) about 40 yrs after surgery.

Patient was started on Latanoprost 0.005% eyedrops in both eyes with continuation of Timolol 0.5% eyedrops. Brimonidine eye drops were discontinued. Guarded visual prognosis was explained and that the damage done to the optic nerves and visual acuity could not be reversed. Still, he would need to significantly lower the IOP to prevent further deterioration of vision and the nerve damage. On his last visit two months ago, his IOP was 15 mmHg OU on Latanoprost 0.005% and Timolol 0.5% eye drops.

Comments

Close questioning of patient revived few old memories. Patient belonged to the state of Punjab, India, state of my origin. Because of our shared ethnicity and language he preferred to visit me for his deteriorating vision, glaucoma and other ocular problems. He brought up the name of my mentor in ophthalmology, Prof. Dr. Dhanwant Singh, FRCS (London) who chose for me to be an ophthalmologist. He had performed simple cataract removal without IOL on both his eyes. Also, this patient mentioned another name of a renowned cataract surgeon from that region, Prof. Dr. Daljeet Singh (he happened to be my External Examiner for certification as an "Ophthalmologist" in 1979). He was the second surgeon who performed secondary IOL in both his eyes. Nostalgia and emotions took over. It reminded me of my early days in Ophthalmology when Dr. Jan Worst of Netherlands encouraged me to implant his modified intra ocular lens (IOL) named after his name "Jan Worst Iris Claw (Iris-fixated) IOL" [5 - 6] and use "Steel Sutures" [7] to close the cataract surgery wounds. When I examined the eyes of my patient, sure enough, there it was - an Iris Fixated Jan Worst's Iris Claw IOLs implanted in 1980s (Fig. 1). That was not the end of the story - there were "Steel Sutures" (Fig. 1) used to close the incisional wound after cataract removal and IOL implantation in both his eyes, still shining back at me on slit lamp examination.

I was never able to understand the role of Steel Sutures for cataract surgery, then and even now. That feeling discouraged me to accept receiving Worst Iris Claw IOLs free of charge from Dr. Jan Worst in The Netherlands. I believed that he was trying to use eyes of my patients in Punjab India as experimental eyes.

If we look deep in the history, the first lenses made of glass were "implanted" by Casaamata, [8] in 1795 - named

for the inventor - but the IOL dropped in the eye due to its weight. It is widely accepted in present day literature that the "First Intra-ocular lens (IOL)" was implanted by Harold Ridley (Fig. 2) in November 27, 1949, at Saint Thomas Hospital, in London, England [9]. The idea of IOL was triggered by a student watching cataract surgery when he quizzed Dr. Ridley that what was he going to replace the cataract lens with. By that time, work of Casaamata of Dresden was forgotten and lost in the literature. The idea of use of poly-methyl-meth-acrylate (PMMA) was also conceived in England during the World War II. It was after observing the "inert action" of retained intra-ocular foreign bodies made of PMMA from fragments of shattered plastic of the cupolas in the eyes of pilots returning and surviving the enemy fire [9]. The injured eyes did not react to, rather accepted, the presence of intraocular foreign body made of PMMA. The invention of an implantable, tolerable and technically feasible IOL revolutionized the procedure of cataract surgery.

Before the development of anterior chamber IOL supported in the angle of the eye, research and focus was on developing an IOL that was supported on the iris or in the pupil. Different designs popped up all over the world. Prof. Jan Worst from The Netherlands gets the credit to develop Iris Claw IOL [5 - 7] (Figures 1, 3, 4). We evaluated iris tissue damage from suture fixated Binkhorst 4-loop iris supported IOL. Fluorescein angiographic evaluation revealed no iris tissue damage in the eyes of such lenses [10 - 11]. Such IOLs played a significant role in correcting vision in surgically aphakic eyes.



Fig. 2. Harold Ridley was conferred upon belated Knighthood by Queen Elizabeth in 2000, just less than a year before he died.

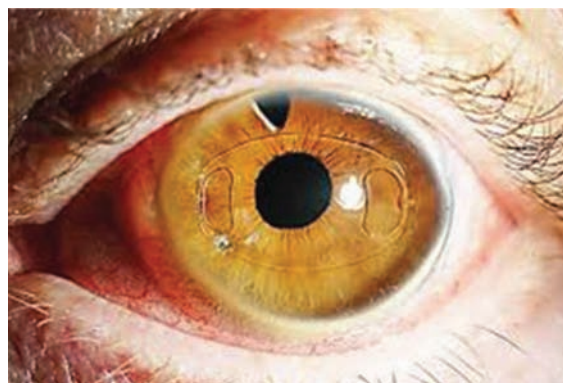


Fig. 3. Iris Claw IOL.

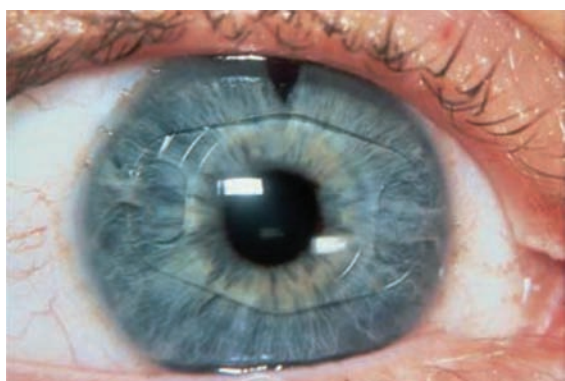


Fig. 4. Worst's Iris Claw IOL and Steel Sutures (Blue Arrows).

Wound closure after cataract surgery has been another challenge for the longest time. Not too long ago in the history of cataract surgery, the wounds were 180 degrees wide along the limbus. Patients were kept bedridden with sand-bags on both sides of their heads for a week to 10 days for the wound to heal enough before they could move out of the bed. Silk, Vicryl, Nylon, Prolene and "steel sutures" (steel wire 40 - 50 micron diameter) had been used for wound closure after cataract surgery. Again, Jan Worst used "steel sutures" not only to close the limbal wounds but to iris fixate his designed IOLs. I have yet to understand why "steel sutures" were needed to close the corneo-scleral or limbal wounds after cataract surgery and also to iris-fixate the IOLs. We used interrupted nylon sutures and tried to correct pre-operative corneal astigmatism either by placing such sutures tightly or loosely while closing the limbal incisions intraoperatively and then by selective cutting of sutures in early post-operative period [12 - 13]. But, the "high astigmatism" induced by the steel sutures in this present case could not be helped; it would need another surgical procedure to untie the steel knots. Steel sutures are still being used in Aphakic eyes to "scleral fixate posterior chamber IOLs", with the rationale that the other materials are biodegradable over time and IOLs dislocate over time [14]. Stainless steel sutures would hold these scleral fixated IOLs forever.

It is hard to figure out if severe glaucoma in my patient was already present before the cataract surgery and secondary Iris Claw IOL with Steel Sutures or it developed after the

procedures. Gonioscopic findings of scarring in trabecular meshwork point towards steel suture induced damage in the angle tissue and probably Schlemm's canal. Similarly, I could not speculate on the worsening of his visual acuity and optic nerve damage - if it was related to Iris Claw IOL and Steel sutures or just mismanagement of his glaucoma by previous treatments or negligence of the patient. It will not be fair to make these correlations and conclusions as well.

References:

1. Singh G. Pterygium and its surgery. In Foster CS, Azar DT, and Dohlman CH eds. Smolin and Thoft's The cornea, scientific foundations and clinical practice. Fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005, 999-1017.
2. Duke-Elder S. System of Ophthalmology 1969; XI St. Louis CV Mosby.
3. Singh G, Grzybowski A. Evolution of and developments in simultaneous bilateral cataract surgery. Update 2020. *Annals of Translational Medicine* 2020; 8, 22:1554/ <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3490>, 2020.
4. Kratz R. From von Graefe to Kelman: A timeline of ophthalmic advances in the 20th century. *Cataract & Refr Surg Today* 2004; 4, 3:55-6.
5. Worst JG. Iris claw lens. *J Am Intraocul Implant Soc* 1980; 6:166-7.
6. Singh D. Iris claw lens - Six years' experience. *Indian J Ophthalmol* 1986; 34:181-2.
7. Jongebloed WL, Rijnveld WJ, Cuperus PL, van Andel P, Worst JG. Stainless steel as suturing material in human and rabbit corneas: a SEM-study. *Doc Ophthalmol* 1988 (Oct-Nov); 70, 2-3:145-54 doi: 10.1007/BF00154447.
8. Fechner PU, Fechner MU. Tadini, the man who invented the artificial lens. *J Am Intraocul Implant Soc* 1979; 5, 1:22-3. Doi: 10.1016/s0146-2776(79)80009-9.
9. Apple AJ, Sims J. Harold Ridley and the Invention of the Intraocular Lens. *Survey of Ophthalmology* 1996; 2001-2002.
10. Guthoff R, Singh G, von-Domarus D. Comparative study of different fixation-methods of 4-loops Binkhorst intra-ocular lens implants. *Ophthalmologica (Basel)* 1983; 186:136-40.
11. Singh G, Guthoff R, von-Domarus D. Iris tissue damage following suture-fixated Binkhorst intraocular lenses. *Indian J Ophthalmol* 1984; 32:1-4.
12. Singh G, Wilson MR. Selective suture cutting after cataract surgery to control corneal astigmatism. The Contact Lens Association of Ophthalmologists (CLAO/ISRK) annual meeting, New Orleans, Louisiana, 1989.
13. Singh G. Comparative study of continuous and interrupted sutures in cataract surgery in eye camp. *Ophthalmologica (Basel)* 1983; 187:19-24.
14. Ram, Jagat et al. A new surgical technique using steel suture for trans-scleral fixation of posterior chamber intraocular lenses. *Indian J Ophthalmol* 2013; 61, 12:749-51. doi:10.4103/0301-4738.111217.

Complications following ocular hypotony after glaucoma surgery

¹T. Dobrev, ²P. Genchovski, ¹B. Anguelov

¹Medical Institute, MI, Eye Clinic, Sofia

²Military Medical Academy, Eye Clinic, Sofia

Abstract

Ocular hypotony is an abnormal and potentially vision-threatening event defined as either an intraocular pressure (IOP) that is 3 standard deviations below normal (<6.5 mmHg) or an IOP low enough to cause visual impairment. Persistent hypotony is rare, but can occur in severe complication following trabeculectomy, glaucoma implant surgery and minimally invasive glaucoma surgery (MIGS). The low IOP can adversely impact the eye in various ways, including by corneal decompensation, accelerated cataract formation and hypotonic maculopathy. There are two main types of hypotony - "statistic" and "clinical". "Statistic" hypotony is defined as an IOP lower than 6.5 mmHg (exceeding 3 standard deviations below the average). "Clinical" hypotony is related to such a decrease in IOP, that leads to structural and functional changes. Each eye has a critical value of IOP, where even irreversible changes could occur, such as structural changes and visual loss. Clinically significant changes occur more frequently as the IOP approaches 0 mmHg. The aim of the following article is to summarize the conditions, variably associated with hypotony, that occur after such interventions as the above-mentioned surgical methods in addition to the reported pathomechanisms of hypotony and its proposed treatments.

Key words: ocular hypotony, glaucoma surgery, bleb leak, post-trabeculectomy overfiltration, choroidal effusion, hypotonic maculopathy.

Introduction

Ocular hypotony is a rare and potentially vision-threatening condition defined as either an intraocular pressure (IOP) that is at least 3 standard deviations below normal (<6.5 mmHg) or as an IOP low enough to cause visual impairment. Despite the rapid breakthroughs in pharmacological, laser and surgical methods, used in the treatment of glaucoma, the only effective method for controlling the progression of the disease and further structural and functional changes is the lowering of the IOP to its target values [1, 4]. Hypotony associated with glaucoma surgery is the most common reason for ocular hypotony. The reported incidence of clinical hypotony ranges from 1% to 31% following glaucoma filtration surgery [2, 3].

The most frequent causes of postsurgical hypotony are, bleb leak, post-trabeculectomy overfiltration, use of glaucoma drainage devices, and iatrogenic cyclodialysis cleft formation [5]. In a retrospective case review a total of 119 trabeculectomies were included. Of these 27 (22.7%) had an early bleb leak, while the remaining 92 cases formed the control group. The data suggests that early bleb leak is not a poor prognostic indicator for intermediate bleb survival of IOP control in patients undergoing MMC trabeculectomy [6]. In another retrospective case which includes 1292 eyes undergoing GDD implantation, conclusion has been made that hypotony owing to overfiltration is an uncommon complication [7]. In filtering surgery for glaucoma, the aqueous compartment is connected to the subconjunctival tissues through the creation of an external fistula anterior to the scleral spur. Full-thickness corneal scleral perforations are associated with the risk of a shallow chamber formation (30% - 52%) associated with hypotony (17% - 41%) and choroidal detachments (22% - 30%).

Because hypotony is a "relative concept" [11], and because so many studies have not only used different definitions, but have been done retrospectively, the incidence and degree of postsurgical hypotony is difficult to assess. Clinical reports show that choroidal detachments occurred in 22% of full-thickness procedures and it is reasonable to assume that hypotony was often associated with these detachments [14]. In another study of 87 full-thickness procedures, hypotony was noted in 41 (47%) of the eyes [12]. A cyclodialysis cleft dramatically increases aqueous outflow and predisposes the eye to hypotony. The most common causes of cyclodialysis clefts are trauma or following various intraocular surgeries including trabeculectomy, trabeculotomy, goniotomy, phacoemulsification extracapsular cataract extraction, secondary intraocular lens (IOL) placement, phakic IOL removal, and displacement of an anterior-chamber IOL [8 - 10]. Outcomes indicate that while repair should be pursued efficiently where possible, providers should not shy away from addressing long-standing cyclodialysis clefts. Another study revealed that even 4 years after resuturing of the scleral flap through the intact conjunctiva, the bleb function was still preserved [13].

Complications of ocular hypotony

Chronic ocular hypotension may lead to a number of serious sight-threatening complications like choroidal effusion and hypotony maculopathy. A choroidal effusion is an abnormal collection of serous or hemorrhagic fluid within the suprachoroidal space. Postoperative effusion or hemorrhage, often with shallowing of the anterior chamber, may be noted, especially in patients with postoperative hypotony. Patients with small peripheral effusions may be asymptomatic. Vision

is variable, including relatively intact vision, refractive changes caused by anterior shift of the lens-iris diaphragm, and even significant vision loss from effusions that block the visual axis [15]. A serous choroid that recurs despite surgical drainage implies that the glaucoma surgery should be revised or closed because of overfiltration. The most common complication after choroidal effusion is cataract formation in phakic patients. Retinal detachment has been noted in anecdotal reports but is not common [15].

Hypotony maculopathy can occur with increased outflow of aqueous humor or, less often, with decreased aqueous production. In this pathology the redundant retina tissue becomes distorted, leading to a decline in visual acuity. Hypotony maculopathy is most likely to occur in younger individuals whose sclera is thinner, more flexible, and thus more conforming to pressure changes [16]. After intraoperative use of Mitomycin C, overfiltration or bleb leaks in the late postoperative period may be associated with hypotony maculopathy. Permanent visual loss can occur if treatment is delayed. Postoperatively, properly timed removal of releasable sutures or laser lysis of other sutures can decrease the precipitous reduction of IOP.

Clinical approaches, based on glaucoma surgery with Mitomycin C, 5-fluorouracil or autologous fibrinogen concentrate effects, resulting hypotony

Mitomycin C is a chemotherapeutic agent, associated with antineoplastic effects by virtue of its antitumor activity. It is applied topically to prevent scarring during glaucoma filtration surgery and to prevent haze after PRK or LASIK. This scarring prevention accelerates the aqueous outflow and thus increasing the risk of developing ocular hypotension. This statement is supported by a retrospective analysis, which included 52 eyes of 48 patients who underwent trabeculectomy with Mitomycin C. Mitomycin C concentration was 0.4 mg/ml in all eyes, and treatment time ranged from three and a half to seven minutes. Overall, average intraocular pressure was 22.7 ± 10.7 mmHg preoperatively and 10.4 ± 5.0 mmHg postoperatively, a mean reduction in intraocular pressure of 12.3 ± 11.5 mmHg (47.0%). Hypotony occurred in 17 of 52 eyes (32.7%). Seven eyes required trabeculectomy revision for hypotony. Hypotonous eyes received longer treatment with Mitomycin C intraoperatively, with a mean application time of 5.3 ± 1.0 minutes for hypotonous eyes and 4.7 ± 0.8 minutes for nonhypotonous eyes. Sixteen of 43 eyes (37.2%) undergoing primary filtration became hypotonous, as compared to one of 9 eyes (11.1%) that had previous filtering procedures. Nine of 17 hypotonous eyes (52.7%) and 5 of 35 nonhypotonous eyes (14.3%) had loss of two or more lines of Snellen visual acuity. Hypotony occurred in nearly one third of eyes treated with Mitomycin C during trabeculectomy in our study. There was a statistically significant association of hypotony with longer application time of Mitomycin C, and a trend toward increased incidence of hypotony in primary filtration [17].

To investigate the effect on intraocular pressure (IOP) of intraoperative 5-fluorouracil (5-FU) application during primary trabeculectomy a total of 154 eyes of 101 patients were included in the study. Average follow-up was 17 ± 2.18 (95% confidence interval) months. No significant difference was found between the groups for age, sex, preoperative medication, and follow-ups. Comparison of survival curves by the log-rank test showed that the probability of maintaining an IOP of 20 mmHg

or less at 18 months was 76% in the 5-FU group and 79% in the controls. However, the probability of maintaining an IOP 14 mmHg or less was significantly greater in the 5-FU group (64%) than in the controls (39%). Visual acuity loss of more than two Snellen-chart lines was observed in six eyes (7.9%) of the 5-FU group and in four eyes (5.1%) of the control group and this difference was not significant. Complication rates were similar in each group. Numerous studies conclude low-quality evidence that Mitomycin C may be more effective in achieving long-term lower intraocular pressure than 5-fluorouracil [18]. Antimetabolite therapy with 5-fluorouracil or Mitomycin C has significantly improved the success rate of glaucoma filtration surgery. However, in some eyes, when filtration is excessive, persistent hypotony may develop.

An estimation was made about the effects of using autologous fibrinogen concentrate to treat patients with persistent hypotony after glaucoma filtration surgery. Among 7 Mitomycin C - augmented trabeculectomy patients who developed persistent postoperative hypotony, the effects of autologous fibrinogen concentrate intrableb injections were evaluated. Since the Seidel test was negative in all patients, an overfiltration bleb-induced hypotonous maculopathy was diagnosed. In the study a simple office procedure by injecting autologous fibrinogen concentrate under the conjunctiva of the trabeculectomy site with topical anesthesia was performed. This procedure reduced the function of the overfiltration bleb, improving both the hypotonous maculopathy and visual acuity. In addition, it did not cause corneal blood staining [19].

Clinical approaches, based on glaucoma surgery, resulting in bleb leak and post-trabeculectomy overfiltration leading to hypotony

Trabeculectomy remains a mainstay in the management of glaucoma, despite problems frequently associated with it, such as hypotony. The bleb can leak after any trabeculectomy, but the problem is more common when surgery involves mitomycin C, which may produce a thin, avascular bleb. Leakage is less common but can also occur with the aggressive use of 5-fluorouracil. The bleb may begin leaking immediately postoperatively or many years after trabeculectomy. Surgeons should suspect a bleb leak in the immediate postoperative period if the IOP is very low, with or without a shallow anterior chamber. They should perform a Seidel test to rule out a leak in any eye with a low IOP and a filtering bleb. After administering topical anesthesia, the surgeon uses a fluorescein strip to paint the surface and edges of the bleb. Viewed with the cobalt blue filter, a rivulet of clear fluid visible in the usually orange surrounding fluid indicates the presence of a leak in that area [20].

Ocular hypotony could be observed with the usage of many drainage devices. In general, drainage devices are reserved for eyes with a lot of conjunctival scarring where conventional trabeculectomy is likely to fail. Postoperative hypotony should be avoided either by using a valved device or ligating the tube. Motility problems have been reported, especially with Baerveldt implants. This is due to mechanical involvement of superior oblique or an elevated bleb causing limitation of muscle movement. The ocular hypertensive phase usually occurs one to three months following the surgery. This phenomenon is due to capsular fibrosis and is commonly seen with a single sitting procedure with early contact between aqueous and the conjunctiva. Treatment involves aqueous suppressants

and topical steroids. Tube and plate migration can occur as late complications. Tube migration can be corrected with tube extenders and migrating plate can be resutured again. Partial or complete exposure of the device is difficult to treat and may necessitate removal of the device [21 - 23].

In modern surgical practice, the creation of a cyclodialysis cleft is rarely intentional. It was once, however, an accepted intervention for open-angle and aphakic glaucoma. Iatrogenic cyclodialysis clefts have been reported after procedures involving a Trabectome (Micro Surgical Technology), surgery with a Kahook Dual Blade (New World Medical), and microhook trabeculotomy. Many will spontaneously close, but those that do not can cause chronic hypotony, resulting in hypotonic maculopathy, optic disc edema, and decreased visual acuity [24].

Diagnosis of complication following ocular hypotony after glaucoma surgery

For establishing a diagnosis it is crucial to take in consideration the patient's history. After glaucoma surgery the patient informs about a decrease of vision in the operated eye to a varying degree. The examiner determines an IOP of less than 6.5 mmHg. Routine examination is done of anterior and posterior segment of the eye. The main complication, regarding ocular hypotony occur in the posterior segment of the eye. Ophthalmoscopic findings, falling in this category are choroidal detachments and hypotony maculopathy [25]. Depending on the underlying cause there can also be signs of chorioretinal effusion, tortuousness of retinal blood vessels, and retinal detachment.

The evaluation method known as a B-scan shows the presence or absence of choroidal or retinal detachments when a clear view of the entire posterior pole is not obtained clinically.

In the process of diagnosis of ocular hypotension the use of ultrasound biomicroscopy is a helpful in over 95% of the cases [25, 26]. Often ciliary body abnormalities, including its detachment are shown. Ultrasound biomicroscopy determines underlying structural abnormalities in ocular hypotensive pathologies; however, it is not sufficient to determine the course of treatment [27].

The optical coherence tomography (OCT) helps the examiner to confirm the diagnosis and monitor outcomes after different types of interventions. Positive OCT findings have been reported in three cases with decreased vision secondary to hypotony associated with a normal ocular exam. Macular folds may be oriented in any axis, which emphasizes the need to review all radial line scans of the macular OCT to improve the diagnostic yield [16] (Fig. 1).

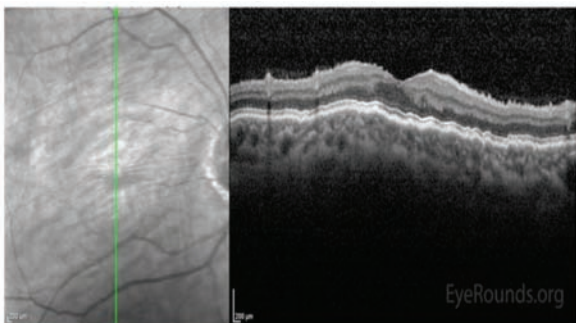


Fig. 1. OCT showing hypotony maculopathy. There is a wrinkled appearance in all of the chorioretinal layers.

Fluorescein angiography is helpful in visualisation of chorioretinal folds, which could not be present in the early stages. When subretinal hemorrhage obscures ophthalmoscopic confirmation of choroidal ruptures, fluorescein angiography may be helpful to confirm the diagnosis [27]. It is also useful in differentiating folds of the choroidal and retinal pigment epithelium [28] (Fig. 2).

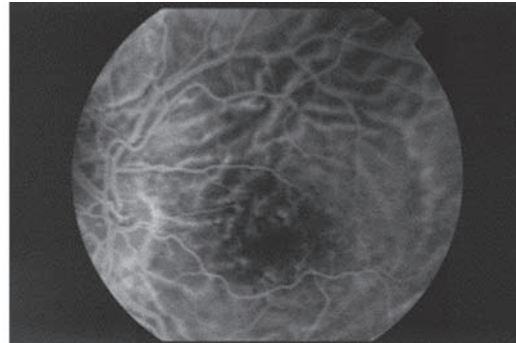


Fig. 2. Numerous hypofluorescent areas in a linear pattern consistent with choroidal folds secondary to hypotony located in the posterior pole.

Management of ocular hypotony

There is no consensus on whether all late bleb leaks should be aggressively closed. Surgeon's reluctance to revise leaking blebs relates to the potential for bleb failure after conjunctival advancement and conjunctival autograft. In such cases, the IOP can usually be controlled with medications or additional surgery. Depending on the seriousness of the secondary complications or the threat of complications compared with the consequences of bleb failure and resultant increase in IOP, the surgeon may decide to observe bleb leaks. In such cases, the patient should be counseled to come to the office immediately if they experience redness of the eye, sensitivity to light, vision loss, or pain. Early leaks can sometimes be managed conservatively. In the setting of a bleb leak, postoperative medications can be altered. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (if in use) should be stopped, and steroids can be reduced because they delay necessary wound healing. Surgeons can consider prescribing tobramycin or gentamicin, which induce scarring, and oral doxycycline (20 mg/day) in the early postoperative period. Doxycycline has antiinflammatory and anticollagenolytic properties due to inhibiting matrix metalloproteinase activity. All of these conservative methods either promote inflammation or limit aqueous flow to the bleb, both of which increase scarring in order to seal the leak [29]. Furthermore, hypotony and its related sequelae, choroidal effusions or suprachoroidal hemorrhage, are more commonly observed with the nonvalved drainage devices. Early postoperative hypotony usually results from wound leak, inflammation, incomplete occlusion of the tube, or larger venting slits with nonvalved implants.

Valved implants usually reduce, but do not eliminate hypotony. Hypotonous eyes are conservatively managed as long as the anterior chamber depth is maintained. If there is lenticular-corneal touch, then a viscoelastic should be injected to reform the anterior chamber. Associated choroidal effusions are generally treated with corticosteroid and cycloplegic agents. If these measures fail, surgical revision may be required [30, 31].

Cyclodialysis clefts may be managed with medical, laser or surgical techniques, with the choice of therapy titrated to clinical severity. Smaller clefts, may resolve with medical cycloplegia. These drugs may be tried for 6 to 8 weeks while tapering or discontinuing steroids to promote adhesion and fibrosis. If patients fail to improve after the pharmacological treatment, they could further be enlisted as candidates for laser techniques. For patients who fail conservative management, fixation of the detached ciliary body to the scleral bed, known as cyclopeggy, is the definitive treatment [32]. A large multicenter series reported closure rates greater than 96 percent for cyclopeggy, although a lack of standardization in surgical nomenclature renders comparison of different surgical methods difficult.

Conclusion

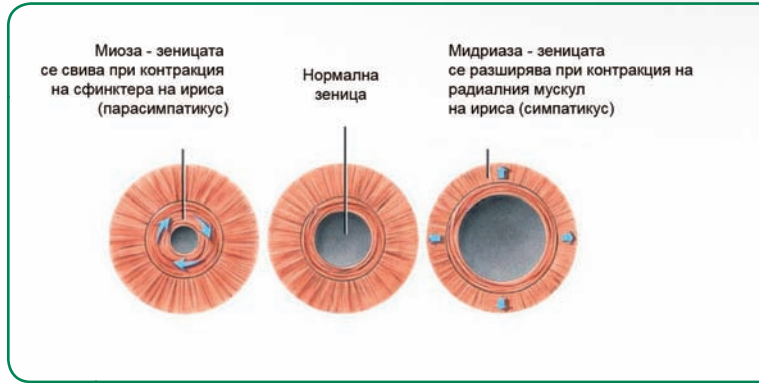
For the early diagnosis and detection of ocular hypotony after glaucoma surgery and its complications, frequent follow-up of the patient is mandatory. Moreover, comprehensive examination of the anterior and posterior segment and the necessary documentation is highly advisable. The timely recognition of the clinical aspects in combination with adequate treatment is crucial for preventing irreversible structural and functional changes.

References:

- Schubert HD. Postsurgical hypotony: relationship to fistulization, inflammation, chorioretinal lesions, and the vitreous. *Surv Ophthalmol* 1996 Sep-Oct; 41, 2:97-125.
- Melo A et al. Surgical repair of leaking filtering blebs using two different techniques. *J Ophthalmic Vis Res* 2012; 7, 4:281-8.
- Panday M et al. Outcomes of bleb excision with free autologous conjunctival patch grafting for bleb leak and hypotony after glaucoma filtering surgery. *J Glaucoma* 2011; 20, 6:392-7.
- Pederson J. *Ocular hypotony*. The Glaucomas 2nd ed. Mosby 1996; 1, 18:385-395.
- Kolko M, Horwitz A, Thygesen J et al. The prevalence and incidence of glaucoma in Denmark in a fifteen year period: a nationwide study. *PLoS One* 2015 Jul; 16, 10, 7:e0132048.
- Alwitary A et al. Early bleb leak after trabeculectomy and prognosis for bleb failure. *Eye* 2009; 23, 858-63.
- Joshua D, Stein et al. Surgical management of hypotony owing to overfiltration in eyes receiving glaucoma drainage devices. *J Glaucoma* 2009 Oct/Nov; 18, 8:638-41.
- Ioannidis AS, Barton K. Cyclodialysis cleft: causes and repair. *Curr Opin Ophthalmol* 2010 Mar; 21, 2:150-4.
- Aminlari A, Callahan CE. Medical, laser, and surgical management of inadvertent cyclodialysis cleft with hypotony. *Arch Ophthalmol* 2004 Mar; 122, 3:399-404.
- Demeler U. Surgical management of ocular hypotony. *Eye* 1988; 2, 1:77-9.
- Cristiansson J. Ocular hypotony after fistulizing glaucoma surgery. *Acta Ophthalmol* 1967; 45:837-845.
- Hovanesian JA, Higginbotham EJ, Lichter PR, Musch DC. Longterm visual outcome of ocular hypotension after thermosclerostomy. *Am J Ophthalmol* 1993 May; 115:603-7.
- Eha J, Hoffman E, Pfeiffer N. Long-term results after transconjunctival resuturing of the scleral flap in hypotony following trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 2013 May; 155:864-9.
- Meller J. Graefe ueber postoperative and spontane choroidalabhebung. *Arch of Ophthalmol* 1912; 80:70-205.
- Chu TG, Green RL. Suprachoroidal hemorrhage. *Surv Ophthalmol* 1999 May-Jun; 43, 6:471-86.
- Jason P, Kam J, Alward W, Janson B. Hypotony: Late hypotony from trabeculectomy and Ahmed section with resulting hypotony maculopathy. *EyeRounds.org* Apr 2017; 6-7.
- Zacharia PT, Deppermann SR, Schuman JS. Ocular hypotony after trabeculectomy with Mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 1993 Sep; 116, 3:314-26.
- Mielke C, Dawda VK, Anand N. Intraoperative 5-fluorouracil application during primary trabeculectomy in Nigeria: a comparative study. *Eye* 2003 Oct; 17, 7:829-34.
- Yieh FS et al. The use of autologous fibrinogen concentrate in treating ocular hypotony after glaucoma filtration surgery. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001 Oct; 17, 5:443-8.
- Budenz D. Bleb Leaks Experience-based advice on management. *Glaucoma Today* 2009 Oct.
- Tsai JC, Johnson CC, Dietrich MS. The Ahmed shunt versus the Baerveldt shunt for refractory glaucoma: a single surgeon comparison of outcome. *Ophthalmology* 2003 Sep; 110:1814-21.
- Stewart WC, Kristoffersen CJ, Demos CM et al. Incidence of conjunctival exposure following drainage device implantation in patients with glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20, 1:124-30.
- Radke PM, Bitrian E, Grajewski AL. Single clear corneal incision for glaucoma drainage device shortening in pediatric glaucoma. *J AAPOS* 2016 Jun; 20, 3:274-6.
- Popovic M, Shareef S, Mura JJ, et al. Cyclodialysis cleft repair: A multi-centred, retrospective case series. *Clin Exp Ophthalmol* 2019 Mar; 47, 2:201-211.
- Shaffer RN, Weiss DI. Concerning cyclodialysis and hypotony. *Arch of Ophthalmol* 1962 Jul; 68:55.
- Durr G. Five Pointers on Bleb Leaks. *Glaucoma Today* 2019 July/Aug.
- Newell FW. Choroidal folds. The seventh Harry Searls Gradle Memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 1973 Jun; 75, 6:930-42.
- Costa VP, Arcieri ES. Hypotony maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007 Sep; 85, 6:586-97.
- Kiranmaye T, Garudadri CS, Senthil S. Role of oral doxycycline and large diameter bandage contact lens in the management of early post-trabeculectomy bleb leak. *BMJ Case Rep* 2014 Dec; 5:bcr2014208008.
- Sidoti PA, Dunphy TR, Baerveldt G et al. Experience with the Baerveldt glaucoma implant in treating neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1995 Jul; 102, 7:1107-18.
- Papadaki TG, Zacharopoulos IP, Pasquale LR, et al. Long-term results of Ahmed glaucoma valve implantation for uveitic glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007 Jul; 144, 1:62-69.
- Küchle M, Naumann GO. Direct cyclopeggy for traumatic cyclodialysis with persisting hypotony. Report in 29 consecutive patients. *Ophthalmology* 1995; 102, 2:322-333.

Pilocarpin Vision 20 mg/ml

eye drops, solution



Кристал Вижън *комфорт*

*Лесна
улица
и комфорт
за очите*



Овлажняващи капки за очи | 10 ml | без консервант | без фосфат

0,2% Hyaluronic acid; 1% Dexpanthenol



Phacomorphic glaucoma: a case report and a brief review

G. Singh

The University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, USA

The University of Missouri - Kansas City Medical Center, Kansas City, Missouri, USA

Abstract

An elderly, 91 year old, Caucasian female patient, suffering from advanced Alzheimer's disease, was brought in by her care-giver daughter to an emergency room with severe pain, redness and loss of vision in her left eye. It started over five days ago, and pain medication did not help much. Care-giver daughter had "power of attorney" for medical and financial decision makings for the patient. Daughter did not have time to or could not bring patient for medical help for five days. Patient had corneal swelling, flat anterior chamber, swollen hypermature cataract causing intraocular pressure to be 48 mmHg in the affected eye. Diagnosis of "Phacomorphic Glaucoma" needed urgent or emergency cataract removal. Patient could not decide for herself, care-giver daughter with "power of attorney" decided to continue with medication to control her dementiated mother's eye pain with medication. It raises some moral and ethical issues and exposes the limitations of that dementiated patient and of the medical personnel caring for the young and the elderly in similar conditions.

Key words: phacomorphic, phacotoxic, phacolytic, phacoantigenic, phacoanaphylactic, hypermature cataract, intumescent cataract, cataract surgery, glaucoma, power of attorney.

Introduction

Lens induced glaucoma is not a common type of glaucoma diagnosis these days. This type of secondary glaucoma still happens and needs to be considered in the differential diagnosis of unusual presentations of "acute glaucoma". Patients with mental issues, dementia, Alzheimer's disease, physical disabilities, transportation problems and just old age do not seek or get regular ophthalmic care. In such cases, besides causing worsening vision the cataractous lenses can lead to secondary glaucoma and/or uveitis. Recently, such an experience provoked me to present a case and discuss some ethical and moral issues related with it.

Case Report

A 91 year old white female was brought to an emergency room of a local hospital by her daughter on a late Sunday evening. Patient had been complaining of pain in her "blind" eye for five-six days and been rubbing the eye. Patient had severe dementia and Alzheimer's condition, and daughter did not have time to attend to her mother's eye problem earlier. The emergency physician on call documented redness, tearing, pain in the left eye and intra ocular pressure to be 51 mmHg in the affected eye, and 18 mmHg in the other eye. The daughter had the "power of attorney" for her mother for all medical and financial decision makings. She opted the patient to be given some pain medication rather than admitting and treating her mother for a "blind eye". The daughter was recommended to see an ophthalmologist at her earliest possible for proper management of the painful eye.

After one week of failed pain management at home, when the eye was still painful, red and hurting, the daughter brought her mother to my office. Patient had severe Alzheimer's

disease, not fully oriented to space and time, but complaining of severe pain in her left eye. Per history, narrated by the patient and her daughter, the left eye had been a "blind eye" since early childhood. It could not be determined if it was "amblyopic" or "totally" blind eye. Patient had cataract surgery on her right eye over 20 years ago, but ophthalmologist recommended against cataract surgery on her left eye, being a "blind" eye. No other significant medical history was reported.

Ocular examination revealed 20/40 corrected visual acuity in her right eye but "No Light Perception" (NLP) in her left affected eye. Intra ocular pressures were 16 mmHg in right eye and 48 mmHg in the left eye. The right eye had well positioned intra ocular lens implant and otherwise normal ocular exam. The left eye had 2+ lacrimation, 2+ Lid edema, 3+ Limbal injection, 2+ Corneal stoma and microcystic epithelial edema on grade of zero being none and 4+ being the maximum possible. The left eye had totally absent anterior chamber with lens-iris diaphragm against the corneal endothelium. The lens was in Intumescent stage of swollen cataractous lens in her left eye. Fundus exam was not possible in the left eye.

The diagnosis of "Phacomorphic Glaucoma" [1 - 4] (Figures 1 - 4), in her left eye was explained to the daughter (the "power of attorney" for the mother) while patient herself could not understand our discussion. An emergency procedure to remove the offending "swollen cataractous lens" in a "painful blind eye" was recommended and strongly encouraged. Daughter wanted to know some "alternative treatment options" and the "natural course" of the condition if stayed untreated. She was explained in detail that the "high intraocular pressure" would continue to cause ocular pain and headache but it would shut down the aqueous production by the ciliary body, eventually leading to relief from pain and gradually causing "phthisis bulbi" or shrunken eyeball.

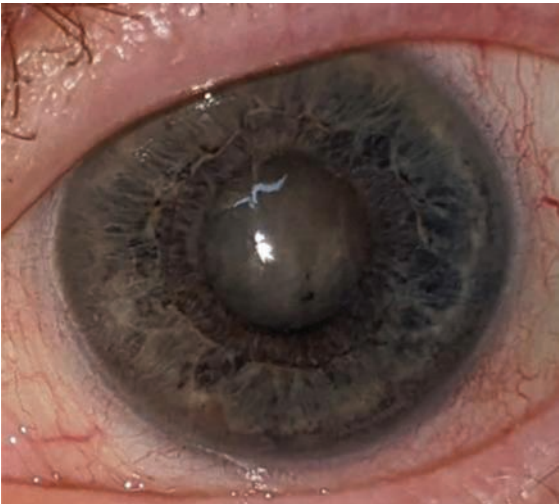


Fig. 1. Phacomorphic glaucoma: hypermature swollen cataractous lens induced absent anterior chamber and secondary angle closure glaucoma in the left eye of the patient.

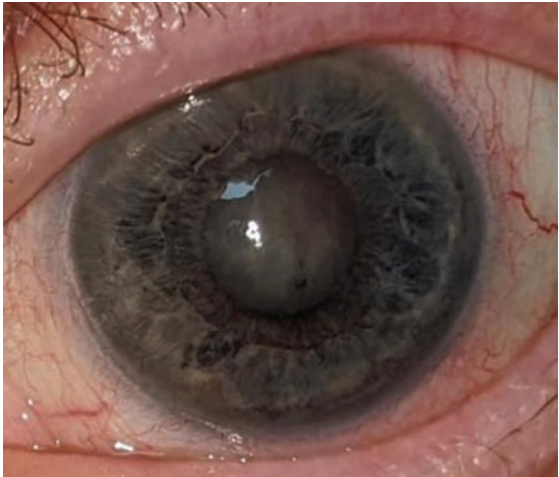


Fig. 2. Phacomorphic glaucoma: Left eye of the patient with flat anterior chamber and secondary angle closure glaucoma caused by hypermature swollen cataractous lens.



Fig. 3. Phacomorphic glaucoma: hypermature swollen cataractous lens causing angle occlusion and secondary glaucoma.

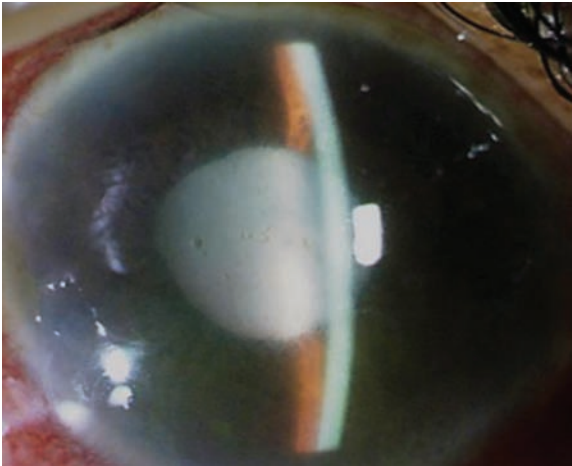


Fig. 4. Phacomorphic glaucoma: hypermature swollen cataractous lens causing angle closure and almost absent anterior chamber with secondary glaucoma.

The daughter wanted to “think it over” before deciding anything for her mother. She was again encouraged to call back and schedule surgery at the earliest possible. The daughter with “power of attorney” took her mother home and never called back even a month after. It is left to our speculation if the patient was taken to some other ophthalmologist for appropriate management of “Phacomorphic glaucoma” or left on pain medication for the time being and the affected eye to go through the natural course of the condition.

Discussion

I intend to present this case report as an opportunity for the younger colleagues or colleagues in training to familiarize or revisit these unusual diagnoses. Simultaneously, it raises some moral and ethical issues in the treatment and management of patients who cannot decide for themselves and/or are left under the care of “others”.

We all know that the ocular lens continues to grow in size throughout our lives. It gets thicker and thicker by adding new lenticular lamellae to its architecture. With advancing age, the lens nucleus gets harder or sclerotic and appears yellowish in color first, then brownish (Cataracta Brunescens) [5] and ultimately blackish (Cataracta Nigra), of course, with ever worsening visual acuity. The outer cortical material continues to lose its transparency as well, and appear grayish, grayish-white, and then white (Cataracta Alba). Loss of lens transparency because of either dehydration or hydration, or even combination of both, leads to translucency and ultimately lens opacity with decreasing vision and leading to relative blindness. Patient can still see the light (Light Perception) and the direction from where the light is projected (Light Projection).

Excessive hydration of lens cortex leads to swelling of the lens, a condition called “Intumescent Cataract”, a stage of “Immature Cataract”. Opaque lens with very poor vision is labelled as “Mature Cataract”. Further deterioration of lens leads to the stage of “Hypermature Cataract”. Hypermature cataract is further classified as “Shrunken Hypermature” (heading towards Cataracta Nigra) or “Morgagnian Hypermature” where blackish hard nucleus floats around or sinks down in liquified white cortical material.

Similarly, probably we have forgotten the conditions of "Phacomorphic Glaucoma", "Phacotoxic Glaucoma and Uveitis", "Phacolytic Uveitis and Glaucoma", and "Phacoantigenic Glaucoma", formerly known as "Phacoanaphylactic Uveitis". Swollen lens such as Intumescent Cataract, Traumatic cataract or age-related hypermature thickened cataractous lens, especially in hyperopic crowded eye, can first progress to pupillary block type glaucoma or mechanically push the iris forward to cause acute angle closure type or occluded angle type glaucoma. It is a condition of Lens Induced Secondary Angle Closure Glaucoma. If diagnosed at early stages of "pupillary block type glaucoma", early intervention in the form of "laser iridotomy" (also called iridoplasty) [6 - 8] or "surgical iridectomy" would prevent the eye from worsening. At the stage of "angle closure" glaucoma management with antiglaucoma eye drops, diuretics, hypertonic fluid infusions, laser iridotomies, surgical iridectomies etc. does not work. To save the vision and/or the eyeball the only option is emergency lens (cataract) removal [9 - 10].

On the other hand, Phacolytic [4, 11 - 13], Phacotoxic [4, 14] and Phacoanaphylactic [4, 13, 15] terms are closely related and used for the ocular inflammation (uveitis) and glaucoma where lens material leaks out through the lens capsule or because of the break in the lens capsule. These are the forms of "Secondary Open Angle Glaucoma". Macromolecules of the extruded lens proteins mechanically block the trabecular meshwork causing glaucoma (phacolytic), or induce intra ocular inflammation (phacotoxic, uveitis) leading to glaucoma in some cases. Phacoantigenic or Phacoanaphylactic glaucoma is secondary to anaphylactic reaction in the eyeball to released lens proteins and is even harder to diagnose and this term is very rarely used these days. Again, the treatment of these conditions is the surgical lens and/or lens material removal rather than temporizing the condition with anti-inflammatory medications.

These above terms are either unfamiliar terms or getting forgotten, especially by the younger generation of ophthalmologists, because we are operating on eyes with very early stages of cataracts, for example, 20/40 (0.5) vision eyes to make them 20/20 (1.0) or "even better". Still, even today, we encounter such cases as this case presentation even in the so called "developed world".

The case of this elderly lady needed emergency surgery. Even if the eyeball was "blind" (as reported by the patient and her daughter) it needed surgical removal of the swollen lens to relieve her of the pain. Left alone for the ocular pathology to take its natural course process would take weeks, if not months, to destroy the ciliary body and shut off the aqueous production. In the meantime, patient would continue to suffer from ocular pain and associated morbidity. Even if left alone for self-destruction of ciliary body, the eyeball would gradually lead to "phthisis bulbi" that itself could be a "painful blind eye".

Ocular examination of the present case under consideration revealed mechanical occlusion of the anterior chamber and

associated glaucoma. It needed surgical intervention to treat the problem. But delaying or denying the treatment by the daughter raises some ethical and moral issues in this case and many more other circumstances where patients are left at the mercy and judgement of others, be it family members, care givers, and/or legal guardians etc. Patients in nursing homes, foster care, mental institutions are some such examples. Investing "power of attorney" and "legal guardianship" in someone ethically and morally demands "rightful decision-making in the best interest of the patient", putting aside one's self-interests and gains. I will not pass judgement in this present case without knowing the full details of the other side, but for me the patient should have been operated on emergency basis - the only indication to operate on a "blind eye" is "painful" blind eye.

References:

1. Maley M, Shuba L, Kwon YH. Phacomorphic glaucoma. *Glaucoma Today* 2005; Nov-Dec: 34-36.
2. Seth NG, Akella M, Pandav SS. Phacomorphic glaucoma. *Ophthalmology Glaucoma* 2019; 2, 3:187. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ogla.2019.01.008>
3. Sowka J. Phacomorphic glaucoma: case and review. *Optometry* 2006; 77, 12:586-9. doi: 10.1016/j.optm.2006.08.013.
4. Shah SS, Meyer JJ. Lens induced glaucoma. [Updated 2022 Apr 30]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574524/>
5. Puscariu E, Nitzulescu J. Cataracta brunescens - study of the nature of the colouring substance. *Br J Ophthalmol*: first published as 10.1136/bjo.20.9.531 on 1 September 1936. Downloaded from <https://bjo.bmj.com>.
6. Tomey KF, Al-Rajhi AA. Neodymium:YAG laser iridotomy in the initial management of phacomorphic glaucoma. *Ophthalmology* 1992; 99:660-665.
7. Tham CC, Lai JS, Poon AS, et al. Immediate argon laser peripheral iridoplasty (ALPI) as initial treatment for acute phacomorphic angle-closure (phacomorphic glaucoma) before cataract extraction: a preliminary study. *Eye* 2005; 19:778-783.
8. Yip PP, Leung WY, Hon CY, Ho CK. Argon laser peripheral iridoplasty in the management of phacomorphic glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36:286-291.
9. Rao SK, Padmanabhan P. Capsulorhexis in eyes with phacomorphic glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:882-884.
10. Johnson SM. Surgical Intervention for Phacomorphic Glaucoma: Early detection and timely cataract extraction prevented this patient from developing unnecessary complications. *Glaucoma Today* 2006; Nov-Dec: 37-9.
11. Macovei ML, Canache M, Neagoe BM. Phacolytic glaucoma - case report. *Rom J Ophthalmol* 2021; 65, 2:191-195. doi:10.22336/rjo.2021.38.
12. Dhingra D, Grover S, Kapatia G, et al. Phacolytic glaucoma: A nearly forgotten entity. *Eur J Ophthalmol* 2020; 30, 32-5. doi: 10.1177/1120672119841972.
13. Yanoff M, Scheie HG. Cytology of human lens aspirate. Its relationship to phacolytic glaucoma and phacoanaphylactic endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1968; 80:166-170.
14. Irvine SR, Irvine AR Jr. Lens-induced uveitis and glaucoma: II. The phacotoxic reaction. *Am J Ophthalmol* 1952; 35:370-375.
15. Chiu AKC, Mathews D. Phaco-antigenic glaucoma following uncomplicated cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2019 Jul; 29 (1_suppl):22-26. doi: 10.1177/1120672119858875. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31282196.

Микропулсова подпрагова транссклерална циклофотокоагулация

Цв. Димитров, Т. Златков, Д. Петкова, М. Георгиева, Ф. Дурмуш, С. Вълева

Първа УМБАЛ „Св. Йоан Кръстител“, София

Micropulse subthreshold transscleral cyclophotocoagulation

Tsv. Dimitrov, T. Zlatkov, D. Petkova, M. Georgieva, F. Durmush, S. Valeva

First UMPHAT „St. Yoan Krastitel“, Sofia

Резюме

Представят се предимствата и недостатъците на нов метод в лечението на едно от най-значимите в световен мащаб очни заболявания - глаукома. Този метод е микропулсовата подпрагова транссклерална циклофотокоагулация (MP-TSCPC), като част от Минимално Инвазивната Глаукомна Хирургия (MIGS). Разгледани са основните методи на лечение на глаукома като се акцентира върху лазерната циклофотокоагулация и нейното предимство както в началните етапи на заболяването, така и при рефрактерната глаукома. Представени са резултати от различни клинични проучвания, при които е използвана микропулсова транссклерална циклофотокоагулация. В заключение са разгледани перспективите и ефикасността на микропулсовата подпрагова транссклерална циклофотокоагулация.

Ключови думи: микропулсова, подпрагова, транссклерална, циклофотокоагулация, глаукома, глаукомна хирургия, рефрактерна глаукома.

Abstract

This article aims to present the advantages and disadvantages of a new method in the treatment of one of the most significant eye diseases - glaucoma. This method is micropulse subthreshold transscleral cyclophotocoagulation (MP-TSCPC), as part of the Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS). The main methods of treatment of glaucoma are considered, focusing on laser cyclophotocoagulation and its advantage both in the initial stages of the disease and in refractory glaucoma. Results of various clinical studies in which micropulse transscleral cyclophotocoagulation has been used are presented.

In conclusion, the prospects and effectiveness of micropulse transscleral cyclophotocoagulation were considered.

Key words: micropulse, subthreshold, transscleral, cyclophotocoagulation, glaucoma, glaucoma surgery, refractory glaucoma.

Въведение

Глаукомата е водеща причина за невъзвратима слепота в световен мащаб. Повече от 70 милиона души са засегнати, а около 10% от тях са достигнали до слепота. Разпространението на заболяването се увеличава, като през 2013 г. са били засегнати 64.3 милиона души, а до 2040 г. се очаква те да достигнат 112 милиона души. По дефиниция глаукомата е съвкупност от оптични невропатии, изразяващи се с прогресивна дегенерация на ретинните ганглийни клетки с последващо ремоделиране и екскавиране на оптичния диск, причиняващо необратима загуба на зрение.

В голяма част от случаите глаукомата е асимптоматична и се диагностицира късно. Разглеждат се няколко терапевтични стратегии, които се считат за ефективни при забавянето или спирането на прогресията на заболяването и запазване качеството на живот на пациентите с глаукома.

Към днешна дата вътреочното налягане (ВОН) е единственият рисков фактор, който може да бъде повлиян и неговото понижение се постига чрез намаляване на секреци-

ята на вътреочната течност (ВОТ) или чрез увеличаване на дренажа ѝ, както и чрез комбиниране на тези два подхода. Терапията включва неинвазивни методи в началните фази на заболяването - медикаментозен (чрез локално и системно приложение), чрез лазерни процедури като SLT/ALT, циклофотокоагулация (CPC) или хирургични интервенции при недостатъчен ефект от предходните методи (трабекулектомия, трабекулотомия, дренажни импланти). CPC процедурите включват: транспупиларна CPC, трансвитреална CPC, ендоскопска CPC и транссклерална CPC - като основните разлики между тях се определят от различните пътища, използвани за достъп до цилиарното тяло.

Ще разгледаме методите на транссклерална циклофотокоагулация. Сред класическите неинвазивни методи на лечение е транссклералната циклофотокоагулация без прекъсване на вълната (CW-TSCPC), но тя все повече се използва като краен метод след останалите консервативни и хирургични методи на лечение. Причината за този избор често се свързва с възникването на тежки усложнения, из-

разяващи се в хронично възпаление, хронична хипотония, оток на макулата, фтиза на булба, намаляване на зрителната острота и други. CW-TSCPC е предпочитан метод при рефрактерна глаукома или като минимално инвазивен метод за понижаване на вътреочното налягане при болезнени, слепи очи. Този вид транссклерална циклофотокоагулация използва 810 nm диоден лазер, при който лазерният лъч преминава през склерата и се абсорбира от меланина в израстъците на цилиарното тяло, фотокоагулирайки тъканта. Така се постигат две цели: разрушава се пигментния секреторен епител на цилиарното тяло едновременно с индиректно разрушаване и на непигментния слой клетки, както и увеличаване на увеосклералния отток.

През последните години се прилага по-нова техника на транссклерална циклофотокоагулация, която използва микропулсов механизъм за доставяне на лазерната енергия - микропулсова подпрагова транссклерална циклофотокоагулация (MP-TSCPC). Микропулсовият модул прави серийни кратки импулси от диоден лазер, разделени от паузи. По този начин, използвайки цикличен начин на лазерна апликация, се позволява на енергията да се натрупа в таргетните пигментни тъкани, достигайки прага на фотокоагулация, като същевременно паузите позволяват на непигментните тъкани да се охладят от лазерното нагряване и да останат под прага на фотокоагулация. Така се намалява колатералната увреда на цилиарното тяло, която се наблюдава при транссклералната циклофотокоагулация без прекъсване на вълната. От началото на използването на микропулсовата транссклерална циклофотокоагулация се установява доста добър профил на безопасност с нисък риск от сериозни усложнения [3]. Многобройни клинични изследвания през последните години показват добри резултати от микропулсовата транссклерална циклофотокоагулация без сериозни усложнения, както при възрастни, така и при деца. Поради тази причина този тип циклофотокоагулация може да се използва с добър ефект преди да се пристъпи към други инвазивни методи като филтрационна хирургия [3].

Резултати

Проучване, направено от Медицинския факултет към университета в Анкара, проследява ранните резултати от лечението на рефрактерна глаукома с микропулсова транссклерална циклофотокоагулация. Изследването е проведено от ноември 2017 г. до април 2018 г. В него са били включени 52 пациента като общо проследяваните очи са 57. От тях 44 случая са проследявани на 3 месеца, а 25 случая на 6 месеца. Критерият, спрямо който се определя успехът на лечението, е вътреочно налягане под 21 mmHg или 20% намаляване на ВОН спрямо изходното ниво. От всички случаи 27 са били жени и 25 мъже. Средната възраст на участниците в проучването е 55.5 ± 22.6 години. Средното ВОН преди проведено лечение с микропулсова транссклерална циклофотокоагулация е 35.2 ± 10.4 mmHg. При последната контрола на проследяваните случаи средното ВОН е било 20.4 ± 8.3 mmHg. Това са 42% намаляване на ВОН при последната контрола спрямо изходните нива като при проследяването не са установени сериозни усложнения при нито един от случаите. Реперацията е по-високо вероятна при пациенти с рефрактерна глаукома [4].

Друго проучване е проведено от Университетската болница в Монреал (Montreal University Hospital Center), в което са участвали 52 пациента с рефрактерна глаукома [1]. Неговият срок е бил от 15-ти юни 2017 г. до 8 октомври 2021 г. Половината от пациентите са жени, другата половина - мъже. При всеки от случаите е проведена лечебна сесия от микропулсова транссклерална циклофотокоагулация на засегнатото око. ВОН на участниците в проучването след проведения курс на лечение е проследявано на първата седмица от процедура, на първия месец, на третия месец, на шестия месец и на първата година като средните стойности на ВОН от всички участници са били съответно 18.2 mmHg, 19.2 mmHg, 18.6 mmHg, 17.9 mmHg и 16.7 mmHg.

Медицинският университет в Цюрих, представя проучване, сравняващо ефикасността между микропулсова транссклерална циклофотокоагулация (MP-TSCPC) и транссклералната циклофотокоагулация без прекъсване на вълната (CW-TSCPC) [2]. Проучването е проведено от март 2016 г. до януари 2020 г. и включва пациенти, диагностицирани със средно тежка до напреднала глаукома. Микропулсовата транссклерална циклофотокоагулация е проведена на 47 пациенти, а транссклералната циклофотокоагулация без прекъсване на вълната - на 150 пациенти. Успехът на лечението с двата метода се определя като измерено ВОН на контролните изследвания след процедурите между 6 и 21 mmHg и над 20% намаляване на ВОН с или без използването на антиглаукомни медикаменти. Така успехът от процедурата с MP-TSCPC в проучването е 87.5%, а на CW-TSCPC е 88.6%. В групата на пациентите с CW-TSCPC при лекуваните очи се постига намаляване на ВОН със средно 42.4%, а на групата с MP-TSCPC ВОН се намалява с 31.1%. Данните сочат сходни нива на успех между двата метода на лечение. MP-TSCPC обаче е с много по-добър профил на безопасност, което разширява терапевтичния спектър и позволява да се използва и в ранните етапи на заболяването. Усложненията, които съпровождат метода на CW-TSCPC, са едем на роговицата, кистоиден макулен едем, персистираща очна хипотония, отлепване на хориоидеята, фтиза на булба, офталмия симпатика и други, като при микропулсовата циклофотокоагулация е отчетен нисък процент на усложнения след процедурата.

Ретроспективен преглед на пациенти, които са преминали MP-TSCPC е направен в Mayo Clinic и Ross Eye Institute от юли 2016 г. до август 2017 г., при пациенти с добро централно зрение (> 0.33) и минимум 3 месеца проследяване [5].

Общо 61 очи от 46 пациенти (68.80 ± 17.12 години) са подложени на MP-TSCPC със средно проследяване от 10.2 ± 3.1 месеца. Средното ВОН и средният брой използвани лекарства за глаукома са значително намалени от изходното ниво във всяка точка на времето за проследяване ($P < 0.0001$). На месец 12 средното ВОН е намалено с 40.2% спрямо изходното ниво, като при 85.4% от пациентите средната употреба на медикаменти с глаукома е намалена с 0.82 ± 0.53 , а при 79.6% от пациентите, има намаляване на ≥ 1 медикамент. Установено е, че няма значително намаляване на BCVA спрямо изходното ниво при проследяваните пациенти ($P > 0.05$), с изключение на 10 очи със загуба на зрението от ≥ 2 линии и 5 очи, при които е имало прогресия на катарактата.

Заклучение

Може да се счита че MP-TSCPC е клинично полезна процедура при нисък риск от възникване на сериозни очни усложнения за пациенти с първична откритоъгълна глаукома, псевдоексфолиативна глаукома, и други видове вторични глаукоми. MP-TSCPC е свързана с дългосрочно намаляване на ВОН и понижаване на медикаментозното натоварване на пациентите, което подобрява качеството им на живот и тяхното придържане към медикаментозното лечение.

MP-TSCPC трябва да се разглежда като вариант за по-ранно лечение на глаукома, както и да се предложи като алтернатива на оперативното лечение на глаукомата.

Литература:

1. Singh H, Marchand M. Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in uncontrolled glaucoma. Study protocol and statistical analysis plan, national library of medicine 2017. Montréal, Quebec, Canada.
2. Bernardi E, Töteberg-Harms M. Micropulse transscleral laser therapy demonstrates similar efficacy with a superior and more favorable safety profile compared to continuous-wave transscleral cyclophotocoagulation. *J Ophthalmol* 2022 Feb 8; 2022:8566044. doi: 10.1155/2022/8566044.
3. Abdelmassih Y, Tomey K, Khoueir Z. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation. *J Curr Glaucoma Pract* 2021 Jan-Apr; 15, 1:1-7. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1298.
4. Dirençli glokom olgularında mikropulse transskleral diod lazer siklofotokoagülasyonun erken sonuçları, helin ceren köse, oya tekeli. Book of 52nd national congress of Turkish ophthalmology association, 06.12.2018, (SS-GL-06).
5. Venkata N, Varikuti V, Shah P, Rai O, Chaves A, Miranda A, Lim B, Dorairaj S, Sieminski S. Outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in eyes with good central vision. *J Glaucoma* 2019 Oct; 28, 10:901-905.

Глаукома и Вродена аниридия

А. Попова

УМБАЛ „Александровска”, МФ, София

Glaucoma and congenital aniridia

A. Popova

University Hospital „Alexandrovska”, Sofia

Резюме

Глаукомата е само една от различните фенотипни изяви при пациенти с вродена аниридия. Вродената аниридия е рядка, но значима панокулярна патология, с богат клинично-генетичен полиморфизъм. Основната характеристика на вродената аниридия, независимо от клинично-генетичната ѝ форма е, че първа и основна клинична проява към момента на раждането е тоталната липса на ирис, видима с просто око. Възможно е тя да бъде пропусната. Останалите патологични очни, евентуално и общи, стигми се констатираат по-късно, включително и глаукомата, с растежа на индивида. Глаукомата може да се пропусне ако детето не се контролира периодично, а това е една от причините за допълнително увреждане на по начало съществуващата ниска зрителна острота, при пациентите с вродена аниридия. В статията се обръща внимание на всички първични патологични очни прояви и евентуалните усложнения на деца с вродена аниридия, с акцент на глаукомата.

Ключови думи: аниридийна глаукома, вродена аниридия, PAX6 ген.

Abstract

Glaucoma is one of the various phenotypic manifestations in patients with congenital aniridia. Congenital aniridia is a rare but significant panocular pathology, with a rich clinical-genetic polymorphism. The main characteristic of congenital aniridia, regardless of its clinical and genetic form, is that the first and main clinical manifestation at birth is the total absence of iris, visible to the naked eye. It may be missed. Other pathological ophthalmic, possibly common, stigmas are found later, including glaucoma, with the growth of the individual. Glaucoma can be missed if the child is not monitored periodically, which is one of the reasons for to further damage the initially existing low visual acuity the in patients with congenital aniridia. The article draws attention to all primary pathological ocular manifestations and possible complications in children with congenital aniridia, with an emphasis on glaucoma.

Key words: aniridic glaucoma, congenital aniridia, PAX6 gene.

Въведение

Доказването на глаукомна патология при вродената аниридия, както и уточняването на причините за възникването ѝ в неонатална или ранна детска възраст понякога е истинско предизвикателство за офталмолога, не само за младия [4, 8, 9, 11]. Според съвременни автори терминът вродената аниридия (тотална липса на ирис към момента на раждането) включва само един от симптомите на панокулярната патология аниридия-синдром. В литературата различни автори използват и други, синонимни термини за вродена аниридия - Aniridia fibrosis syndrome, Anterior Segment Fibrosis Syndrome (ASFS), Aniridia Syndrome или PAX6-Syndrome [3, 5, 9]. Клинично-генетичните проучвания на аниридия-синдром доказаха наличието на богат клинично-генетичен полиморфизъм, който се дължи на патологични мутации в PAX6 гена [3, 5, 7, 9 - 11, 13, 14]. Информацията за клинично-генетичните аспекти на вродената аниридия непрекъснато се увеличава. На четирите Европейски конференции по аниридия - 2012 г. (Норвегия), 2014 г. (Италия), 2016 г. (Германия) и 2018 г. (Париж) са обсъдени съвременните проблеми, свързани с терминологията, ранната диагноза на аниридия-синдром, усложненията, лечението на аниридийната глаукома и на аниридийната кератопатия.

Цел

Да се направи обсъждане на глаукомата при пациенти с вродена аниридия в съвременен аспект.

Материал и методи

Лично изследвани и проследени деца и възрастни с вродена аниридия. Литературни данни (1939 - 2020 г.). Използвани са всички рутинни, а по показания и специализирани офталмологични методи (пахиметрия, ехография, ехобиометрия, UBM, OCT), прилагани у нас, за доказване на глаукома от справочника по глаукома на Европейската глаукомна асоциация. За клинично-генетичната оценка на очния фенотип е приложен генеалогичен анализ. По показания са проведени консултации с други детски специалисти, а също и консултации с клиничен генетик. При няколко от пациентите е проведено молекулярно-генетично изследване. Използвана е и наличната медицинска документация на пациентите.

Резултати и обсъждане

Лично изследвани са общо 47 пациенти с двустранна вродена аниридия. От всички изследвани 28 са деца (59.6%), на възраст от новородено (20 дневно момче) до 18 години, а 19 са възрастни (40.4%). Най-възрастният пациент

е на 50 години. Съотношението по пол е 26 (55.6%) са от женски пол и 19 (44.4%) са от мъжки пол ($p < 0.001$). Общо 25 от пациентите са активно и дългогодишно проследявани (1984 - 2019 г.). Пациентите са от 22 родословия. В цялата изследвана група спорадичните случаи са 10 (21.3%) пациенти (от 10 родословия), а фамилните случаи са 37 (78.7%) пациенти от 12 родословия. От фамилните случаи 35 (94.6%) пациенти са с автозомно доминантно унаследяване (АД) и двама пациенти (5.4%) са с автозомно-рецесивно унаследяване (АР).

Начало на констатиране на аниридията

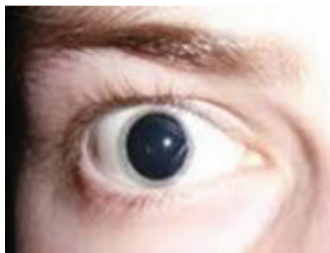
Анамнестично и по данни на медицинската документация вродената аниридия е констатирана в детска възраст при всички 47 изследвани пациенти: при 10 - в периода на новороденото (21.2%), при 25 - до 6-тия месец след раждането (53.2%), при 7 - до една годишна възраст (14.9%), при 3 - до 3 годишна възраст (6.4%) и при 2 - до 7 годишна възраст (4.3%).

Първи клинични прояви

Анамнестично и по данни на медицинската документация първите очни прояви, дали повода за първия офталмологичен преглед са: „широки зеници“ (липса на ирис) - 35 (74.5%) пациенти, дразнене от светлина (фотофобия) - 5 (10.6%), „трепкащ поглед“ (нистагъм) - 4 (8.5%), кривене на очите (страбизъм) - 3 (6.4%).

Очни промени

Известно е, че вродената аниридия е панокуларна (мултиструктурна) патология [10, 11, 13, 14]. Това бе констатирано и при всички изследвани от нас пациенти. Основен, първи и видим без специална оптика симптом е необичайно широката зеница, поради вродената липса на ирис. Това по-лесно се забелязва при светли ириса (Фиг. 1), но може да бъде пропуснато при тъмни ириса. Съпътстващите вродената липса на ириса очни промени засягат всички структури на предния очен сегмент, оптичните среди, задния очен сегмент - макулата, зрителния нерв и булба като цяло. Те могат да бъдат констатирани в различни комбинации при отделните болни, в една и съща или в различна степен за всяко око, в различни възрастови периоди на изследваните. Очните промени могат да бъдат групирани в два основни клинични симптомокомплекса - аниридия синдром и аниридия плюс синдром. Всеки един от тях има клинични подварианти.



Фиг. 1. Дясно око на индивид с вродена субтотална липса на ирисова диафрагма.

Симптомокомплекс аниридия синдром

Този симптомокомплекс включва само патологични очни промени, т.н. изолирана очна патология. Целият основен патологичен фенотип се изявява до 13 годишна възраст.

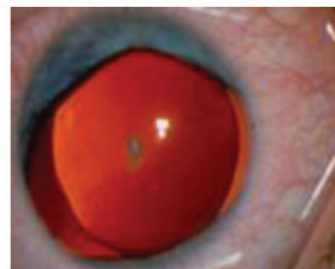
Фотофобия, нистагъм, тотална или частична липса на ирис, рефрактивни грешки, хипоплазия на макулите, флукутации на вътреочното налягане.

Фотофобия, нистагъм, микрокорнея, тотална или частична липса на ирис, централни точковидни катаракти, рефрактивни грешки, хипоплазия на макулите, флукутации на вътреочното налягане.

При конкретните пациенти могат да се наблюдават най-различни допълнителни очни структурни промени и техни усложнения - аниридийна кератопатия, помътнение на лещата или изместването ѝ от нормалното положение, глаукома. Централни точковидни катаракти при пациенти с вродена аниридия (Фиг. 2), считаме за автозомно-рецесивен признак, но по-късно го срещаме и при пациенти с автозомно-доминантно унаследяване на аниридията [14]. Поради различни генетични и средови причини отделните клинични изяви се констатират с растежа на индивида, но с индивидуална характеристика. Не установихме съществени различия в очния фенотип при индивидите с фамилна изява - АД и АР, сравнявайки ги със спорадичните случаи.

С аниридия синдром са 42 (89.4%) от изследваните пациенти. От тях 18 пациенти (42.9%) са с аниридийна глаукома, 8 пациенти (19%) са с флукутиращи и гранични стойности на ВОН и 16 пациенти (38.1%) са с нормални стойности на ВОН.

Молекулярно-генетично изследване е проведено при 5 деца и при един възрастен. При от 4 деца са констатирани патологични мутации в PAX 6 гена, при едно дете в гена VSX1 (Visual System Homeobox 1 Homologue, Д. Тончева и кол., 2014), [13]. В достъпната литература не намерихме публикации на други автори за мутации в гена VSX1. При възрастния пациент (жена) с вродена двустранна аниридия не бяха доказани патологични мутации в PAX 6 гена, но тя роди дете с вродена аниридия.



Фиг. 2. Вродена аниридия и централна точковидна катаракта.

Симптомокомплекс аниридия плюс синдром

Този симптомокомплекс включва всички очни прояви на аниридия синдром, но съчетани със системни увреждания. Доказването на извъночни системни увреждания определя съответния синдром.

С аниридия плюс синдром са 5 пациенти (10.6%) от всички изследвани, а от тях само един е с аниридийна глаукома.

Извъночните промени, които бяха констатирани при изследваните пациента са: спазмус нутанс, изоставане в растежа, частична синдактилия на пръстите на едната ръка, дислалия, абнормно за възрастта телго (затлъстяване), лека степен на изоставане в психомоторното развитие (3 пациенти), плоски стъпала, двойна горна зъбна редица (едно дете - момиче), вродена луксация на тазобедрените стави (едно дете - момиче), генитоуретрални проблеми, частична

синдактилия на пръстите на едното стъпало, изоставане в нервно-психическото развитие (едно дете - момиче).

От изследваните 5 пациенти с аниридийна глаукома е един, а останалите 4 пациенти са с флукутиращи и гранични стойности на ВОН.

Само при един от тези пациенти (момиче) бе проведено молекулярно-генетичното изследване и се доказва WAGR syndrome.

Зрителна острота

Доказано е, че всички пациенти с вродена аниридия са с по-ниски зрителни функции поради наличие на хипоплазия на макулата, независимо от клинично-генетичната ѝ форма. Когато липсват допълнителни усложнения зрителните функции се движат в границите 0.04 - 0.1 без или с оптимална обичайна корекция. Със зрителна острота на всяко око 0.06 - 0.1 - с корекция бяха 20 (42.6%) от изследваните ни пациенти, зрителна острота на по-добре виждащото око 0.06 - 0.1 - бяха 13 (27.6%), зрителна острота 0.01 - 0.05 - на по-добре виждащото око бяха 8 (17.0%), с перцепция на светлина на по-добре виждащото око са 3 (6.4%) и при три деца (6.4%) зрителната острота не бе уточнена, поради невербалната им възраст, но същите имаха полезни зрителни функции. Известно е, че с растежа на индивида различни фактори (екзогенни, генетични) могат да влошат допълнително зрителните функции на пациентите с вродена аниридия и да доведат до аниридийна глаукома, аниридийна кератопатия, помътняване или изместване на лещите и др.).

Вътреочно налягане

Обобщено, от всички изследвани - 47 пациенти, 19 (40.4%) са с аниридийна глаукома, 12 (25.6%) са с флукутиращи и гранични стойности на ВОН и 16 пациенти (34%) са с нормални стойности на ВОН, но на различна възраст при отделните индивиди. Някои автори съобщават, че при 80 - 100% от насочено проследените пациенти с вродена аниридия се констатира транзиторна очна хипертензия [2, 4, 9 - 11]. Според съвременните критерии еднократно констатиране на повишеното ВОН не е синоним на очна хипертензия (ОХ). Съвременните критерии за ОХ са уточнени (Ocular Hypertension Study, 2014) и включват стойността на ВОН над 21 mmHg, открит камерен ъгъл, липса на периметрични промени, нормален зрителен диск и неврофибрилераен слой, анатомично нормален иридокорнеален ъгъл и липса на патологични промени (структурни, възпалителни, туморни), които да са причина за повишено ВОН. ОХ е рисков фактор за първична откритоъгълна глаукома, но не и за аниридийна глаукома [1, 5, 9]. Най-честите усложнения на аниридийната глаукома са кератопатия (Фиг. 3), синдрома „сухо око“, катаракта (постоперативно или там където тя присъства първично), увреда на зрителния нерв.



Фиг. 3. Момиче с двустранен аниридия синдром и тежка кератопатия на левия булб.

Вродена аниридия и плейотропия

Вродената аниридия е описана за първи път преди два века (Barrata, 1819) [7, 14]. От 60-те години на XX-ти век тя е обект на проучвания от офталмолози, главно като причина за намалено зрение и/или слепота вследствие на глаукома и усложненията ѝ. През 80-те години на XX-ти век излизат първите молекулярно-генетични проучвания на вродената аниридия. Доказва се, че заболяването е моногенно и унаследяването е предимно по АД начин. Вродената аниридия е едно от очните заболявания, които могат да се използват като модел за глобални проучвания на клинично-генетичния полиморфизъм (КГП) и уточняването на механизмите за неговото възникване при наследствената патология при човека [14]. След приключването на Проекта за картиране на човешкия геном (2003 г.), броят на проучванията за КГП при вродената аниридия с помощта на молекулярно-генетични методи е огромен [3, 5, 7 - 11, 13, 14].

Плейотропия е генетичен термин. Плейотропия, респективно плейотропен ефект, означава множествен ефект на конкретен мутантен ген. Множествените очни прояви, които се изявяват с растежа на детето с вродена аниридия (фотофобия, нистагъм, страбизъм, повишено вътреочно налягане, кератопатия, ниска зрителна острота и др.), са плейотропен ефект, резултат от патологични мутации (non-sense, frameshift - deletion or insertion, splicing, missense, run-on и др.) в PAX6 гена [3, 5, 7, 14]. Симптомокомплексът на вродената аниридия е широк, разгъва се с растежа на индивида и засяга в различна степен всяка една от структурите на предния очен сегмент, включително и лещата. Повечето от симптомите може да са налице към момента на раждането, но цялостният фенотип се проявява до 13 годишна възраст. След тази възраст по-чести са усложненията след недиагностицираната своевременно глаукома, помътняване на роговицата, напредване на мътнините в лещата и др. Освен плейотропния ефект на PAX6 гена, като причина за клинично-генетичен полиморфизъм при вродената аниридия, роля имат и множествените алеломорфизъм, явлението доминантност-рецесивност, вариациите на генното действие, полигенията, явленията епистаза-хипостаза, фенкопие-генокопие. Насоченото изучаване на КГП при пациенти с вродената аниридия продължава до днес. Разнообразието, симптоматиката и тежестта при аниридия синдром зависят от характера на генетичния дефект във времето на изявата му в онтогенезата, както и на редица екзогенни фактори (начина на живот и медицинското проследяване на индивида).

Механизъм за възникване и причини за аниридийна глаукома

Аниридийната глаукома е вторична закритоъгълна с предноиздърпващ механизъм, без наличие на зеничен блок [1, 4, 9]. Количествената експресия на патологични протеини от мутации в PAX6 гена определя и развитието на глаукомна патология при различните пациенти, а също така определя и степента на клинична изява на всеки един от отделните прояви в този симптомокомплекс. Вродени структурни диспропорции във всеки един от елементите, които нормално изграждат предния очен сегмент, блокират в различна степен преднокамерния ъгъл и затрудняват оттока на вътреочната течност. Допълнителни рисков фактори за това са случаите с наличие на микрокорнея, микрофтальм, сферофакция, по-къса аксиална ос на окото.

В етиологичен план се касае за патологични мутации в гена PAX6 (Pared box gene 6 homolog). По литературни

данни на чужди автори мутациите в PAX6 гена са различни [nonsense (38.9%), frameshift - deletion or insertion (25.3%), splicing (13.2%), missense (11.7%), run-on (4.7%) и др.] и най-често констатираните (в 85% от случаите). Те се срещат не само при индивиди с вродена аниридия, но и при индивиди с колобома на ириса, при индивидите с аниридия плюс синдром (Wilms tumor; Gillespie syndrome и др.), а също така и при пациенти с мезодермална дисгенеза [3, 5, 7, 9 - 14]. Екзомният анализ дава възможност да се изучава хетерогеността и алелния полиморфизъм на молекулярно ниво. Освен мутации в PAX6 гена при някои индивиди с вродена липса на ирис са констатирани мутации и в други гени [(FOXC1 (Forkhead box), PITX2 (Paired-like homeodomain transcription factor 2) и CYP1B1 (Cytochrome P4501B1), ELP4 (Elongator acetyltransferase complex subunit 4)], но глаукома не е обсъждана. От тези гени CYP1B1 генът и патологични мутации в него е свързан с поява на Първичната вродена глаукома (ПВГ). ПВГ има патогномоничен фенотип, но той не включва липса на ирис (аниридия или колобома на ириса) [7]. В достъпната литература намерихме няколко публикации на съчетанието буфталам, повишено ВОН, вродена аниридия и мутации в CYP1B1 гена [7]. В последните години при пациенти с вродена аниридия са констатирани патологични мутации в още два нови гена - FOXD3 и TRIMM44 [Samant M, Chauhan BK, Lathrop KL, Nischal KN, 2016] [10]. Вродената аниридия се отличава с богат клинично-генетичен полиморфизъм, независимо от клинично-генетичната ѝ форма - доминантна, рецесивна, спорадична. Не винаги при пациенти с вродена аниридия се доказва наличие на патологични мутации [3]. Дали само количествената експресия на патологични протеини в периода на морфогенезата е причина за наличието на клиничното разнообразие в протичането на глаукомата при индивиди с вродена аниридия остава открит въпрос. Доколко хипоплазията на макулите е първопричина за пониските от нормалното зрителни функции при индивиди с вродена аниридия и доколко патологични вариации на ВОН в периода на растежа на индивида са фактори за допълнителна увреда на зрителните функции също е открит въпрос.

Вторична глаукома, кератопатия, отлепване на хориоидеята, хипотония са най-честите постоперативни усложнения при индивиди с вродена аниридия след антихипертензивна операция, след екстракция на помътнена или сублуксирана леща, както и след ваксинация или преболедуване, след контузионна травма на окото, или на главата [2, 4, 6, 9, 12]. На Фиг. 3 е представено момиче с вродена двустранна аниридия и тежка постоперативна кератопатия на едното око след антихипертензивно оперативно лечение.

Лечение на аниридийната глаукома

Лечението на аниридийната глаукома се прецизира индивидуално [2, 4, 9]. То е свързано с констатираните стойности на вътреочното налягане (ВОН) и състоянието на всяка една от структурите на предния очен сегмент при конкретния пациент. От изследваните 47 пациенти първично оперирани за повишено ВОН са 19 (40.4%). От тях 15 са реоперирани поради липса на ефект за ВОН и 10 са оперирани за усложнена катаракта. Счита се, че стойностите на ВОН не трябва да надвишават 16 mmHg при деца под 13 годишна

възраст. Рутинната гониоскопия е изключително важна за избора на подходяща профилактична или терапевтична интервенция. Трябва да се имат предвид състоянието на роговицата (при вродена аниридия тя е по-дебела с около 100 милимикрона от нормата, предните очни повърхности имат свои особености в детска възраст), наличието на оток на роговицата, по-голям предно-заднен размер на лещата, катаракта, сублуксирана леща, както и възрастта и общото състояние на пациента. Важно е също така дали оперативното лечение е първо или поредно. Началното лечение на аниридийната глаукома е консервативно, за кратко, докато се подготви пациента за оперативно лечение. Оперативното лечение включва различни антиглаукомни методи. Патогномонично ориентирана е гониотомията. При напреднала глаукома гониотомията е с ограничен ефект. Прилага се модифицирана гониохирургична техника, покриваща приблизително 200° от ъгъла, в някои случаи до 320°, с докладвана успеваемост от различни автори в 89% [2, 4]. Освен гониотомията се прилагат трабекулотомия, трабекулектомия, циклодеструктивни техники, шънтови оперативни техники (имплант на Molteno и др.), по преценка на оператора [1, 2, 5, 8, 9 - 12].

Важно за аниридийната глаукома

Аниридийната глаукома е аспект на глаукомите в детска възраст, но със свои специфични особености в клиничен и етиологичен аспект.

Глаукомата може да е една от фенотипните прояви в симптомокомплекса аниридия синдром, независимо от клинично генетичната му форма (АД; АР; спорадична), но се проявява по-късно след раждането. Причината за аниридия-синдром са патологични мутации в PAX6 гена, но могат и да липсват.

Глаукомата може да е една от фенотипните прояви на симптомокомплекса аниридия плюс синдром - Синдром на Вилмс, синдром на Гилеспи и др., но се проявява по-късно след раждането. Причината за аниридия плюс синдром са патологични мутации в гените PAX6 и WT1 при синдрома на Вилмс и мутации в PAX6 гена при синдрома на Гилеспи.

Аниридийната глаукома е вторична закритоъгълна с предноиздърпващ механизъм, без наличие на зеничен блок. Патологични анатомични промени са възможни във всяка една от структурите на предния очен сегмент, а в някои случаи и в лещата, и всички те са с вроден характер.

Към момента на раждането вътреочното налягане при индивиди с вродена аниридия обикновено е нормално. Аниридийната глаукома се диагностицира по-късно, в първата - втората декада на индивида.

При деца под 13 годишна възраст стойности на ВОН над 16 mmHg крият риск за вторични усложнения в роговицата, лещата, ретината, зрителния нерв, респективно за допълнително увреждане на зрителните функции.

Лечението на аниридийната глаукома - консервативно, хирургично, комбинирано е симптоматично и се прецизира индивидуално.

Поради всичко до тук изложено е необходимо да се познаят всички стигми на симптомокомплексите аниридия-синдром и аниридия плюс-синдром, насочено да се проследява ВОН във всяка възраст, а също състоянието на предния и на задния очен сегмент.

Заклучение

Глаукомата е елемент от клиничния симптомокомплекс, както при пациентите с аниридия синдром, така и при тези с аниридия плюс-синдром, но се проявява в по-късна детска или в зряла възраст. Аниридийната глаукома има свои специфични особености, които трябва да се познават и глаукомата да се търси активно! Плейотропният ефект на патологични мутации в гена PAX6 е причина за наличието на клинично-генетичен полиморфизъм, както и на алелен полиморфизъм. Аниридийната глаукома и последиците ѝ са причина за допълнителното увреждане и загуба на зрителните функции. Поради всичко това пациентите с аниридия синдром се нуждаят от активно регулярно проследяване от офталмолог през целия си живот. Това е гаранция за предотвратяване както на очните усложнения, така също и за своевременното уточняване на евентуални системни увреждания, респективно за качеството на живот при тези индивиди.

Литература:

1. European Glaucoma Society Guidelines. Terminology and guideline for glaucoma. IV-th Edition. www.eugs.org. 197 p. Copyright © 2014 European Glaucoma Society 2003 - 2016, ISBN: 978-88-98320-05-9. Editrice Publicomm s.r.l.
2. Grajewski AL, Bitrian E, Papadopoulos M, Freedman Sh. Surgical management of childhood glaucoma: clinical considerations and techniques. Springer 2018 ISBN 978-3-319- 54003-0.
3. Guo H, Limeng, Dai L, Huang Y, Liao Q, Bai Y. A large novel deletion downstream of PAX6 gene in a chinese family with ocular coloboma. 2013 December, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083073>.
4. Huang W. Pediatric Glaucoma: A Review of the basics. Review of ophthalmology 2014 April, <https://www.reviewofophthalmology.com/article/pediatric-glaucoma-a-review-of-the-basics>.
5. Kasmann-Kelner B, Viestenz A, Seitz B. Aniridia guides and aniridia-syndrome Pax6-syndrome. Shapter September 2015; 44. Research gate. Retrieved on:18 February 2016. www.researchgate.net/publication/281373142.
6. Mali YP, Rotruck JC, Bitner DP, Freedman ShF. Home tonometry in childhood glaucoma: clinical indications and physician and parental attitudes. Presented in part as a poster at the 43rd Annual Meeting of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Nashville, Tennessee, JAAPOS August 2018, 22, 4, 319-321. e3 [https://www.jaaapos.org/article/S1091-8531\(17\)30562-1/abstract](https://www.jaaapos.org/article/S1091-8531(17)30562-1/abstract).
7. Online Mendelian Inheritance in Man. Congenital aniridia; Congenital and childhood glaucomas. OMIM (Updated May 15th, 2020).
8. Parekh M, Poli B, Ferrari S et al. Aniridia. Recent Developments in Scientific and Clinical Research 1st ed. 2015 Edition, Kindle Edition, Springer.
9. Salim S. Glaucoma associated with aniridia. Glaucoma Today, July August 2013; <http://glaucomatoday.com/2013/08/glaucoma-associated-with-aniridia/>.
10. Samant MK, Chauhan KB, Lathrop KL, Nischal KN. Congenital aniridia: etiology, manifestations and management. Journal Expert Review of Ophthalmology 2016; 11, 2, 135-144. Published online: 09 Mar 2016.
11. Schanilec P, Biernacki R. Aniridia: A Comparative overview. American Orthoptic Journal 2014; 64: 98-104, 1, Published online: 22 Dec 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313118>.
12. Weng J, Lun L Tsai I, Kuo LL, et al. Intraocular pressure monitoring by rebound tonometry in children with myopia. Taiwan Journal of Ophthalmology 2017; 7, 3: 149-154 <http://www.e-tjo.org/article.asp>.
13. Попова А, Петкова И, Черникова С, Тончева Д, Василева П. Редки болести в офталмологията. В редки генетични болести. Д. Тончева, част II, 720-759, ИК „Симелпрес“ 2014. ISBN: 978-619-183-012-1.
14. Попова А. Дисморфични синдроми в офталмологията. Централна медицинска библиотека - Медицински университет, София 2018. ISBN 978-954-9318-95-1, www.medun.acad.bg/cmb_html/, 330.

Anti-VEGF терапия при МДСВ

Хр. Видинова, А. Коева, П. Генчовски

Очна клиника, ВМА, София

Anti-VEGF therapies in AMD

Ch. Vidinova, A. Koeva, P. Genchovski

Military Medical Academy, Eye Clinic, Sofia

Резюме

Макулната дегенерация, свързана с възрастта, е едно социално значимо заболяване, водещо до трайно увреждане на зрителната острота. Среща се най-често при хора над 65 годишна възраст и е една от водещите причини за слепота в икономически развитите страни. Големи епидемиологични проучвания показват, че заболяването се среща в 2% от населението на възраст 55 - 65 години и в 11% от населението над 65 годишна възраст. При хора над 80 години рискът от развитието на тази патология нараства 4 пъти.

Разгледани са различните форми на МДСВ, начините на диагностика и последните тенденции в лечението на заболяването с анти-VEGF препарати.

Ключови думи: МДСВ, OCT, anti-VEGF препарати.

Abstract

Age related macular degeneration is a disease with high social impact, leading to significant impairment of the Visual acuity. It is typical for people over 65 years of age and is one of the leading causes of blindness in the economically developed countries.

Large epidemiological surveys have shown that the disease is commonly found in 2% of the population in the age group of 55 - 65 years and in 11% of the population over 65 years. In the age group of 80 years the risk of development of AMD increases over 4 times.

In the article we outline the different forms of AMD, the way of their diagnostic and latest tendencies in the treatment with different anti-VEGF drugs.

Key words: AMD, OCT, anti-VEGF drugs.

Въведение

Макулната дегенерация, свързана с възрастта, е едно социално значимо заболяване, водещо до трайно увреждане на зрителната острота, поради засягане на централната зона на окото [1, 2]. Среща се най-често при хора над 65 годишна възраст и е една от водещите причини за слепота в икономически развитите страни. В САЩ и Великобритания макулната дегенерация свързана с възрастта е причина за около 50% от случаите на слепота и честотата ѝ се увеличава с удължаване продължителността на живота на населението [3, 19]. Смята се, че до 2025 година случаите биха се увеличили двойно. Големи епидемиологични проучвания показват, че заболяването се среща в 2% от населението на възраст 55 - 65 години и в 11% от населението над 65 годишна възраст [4]. При хората над 80 години рискът от развитието на тази патология нараства 4 пъти.

Епидемиология на МДСВ

Макулната дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ), е заболяване, прогресивно увреждащо зрението, значително увреждащо качеството на живот на пациентите, водещо до невъзможност да изпълняват ежедневните си задълже-

ния [6, 12, 20]. Приблизително 11 милиона души са диагностицирани с МДСВ в САЩ, а в световен мащаб техният брой достига до 170 милиона. МДСВ е основната причина за зрителна инвалидизация в индустриално развитите страни и е на трето място като причина за слепота в световен мащаб [5].

Причини за слепота в световен мащаб.	
Катаракта	48%
Глаукома	12%
Макулна дегенерация свързана с възрастта	12%
Роговични заболявания	5%
Диабетна ретинопатия	5%

Табл. 1. Причини за слепота в световен мащаб.

Определение

Макулната дегенерация, свързана с възрастта, е заболяване, при което се засяга задният очен сегмент - макулната област, образуват се друзи с последваща атрофия на ретинните пигментно епителни клетки, или се развива неоваскуларна субретинна мембрана и в крайните етапи се оформя фиброваскуларен цикатрикс в зоната, отговорна за най-финото зрение. Разграничават се две клинични форми - „суха“, атрофична форма и „влажна“, ексудативна форма на МДСВ. Сухата форма представлява около 85% от случаите, а ексудативната 20%.

Рискови фактори

МДСВ е мултифакторно заболяване, което се развива при наслагването на няколко от изброените фактори:

- Възраст - над 65 г. С нарастването на възрастта се увеличава и рискът от МДСВ до 4 пъти [8, 9].
- Наличие на МДСВ в едното око. Доказан е 45% риск от развитие на ексудативна форма на заболяването и в другото око до 4 години при наличие на такава в едното око.
- Пол - жените са двойно по-застрашени от мъжете.
- Хипертонична болест и сърдечно-съдови заболявания (40% риск).
- Фамилна обремененост. Доказва се генетичната предопределеност на заболяването. Известни са форми - *Malattia Leventines*, които се срещат най-вече в изолати и при кръвнородствени бракове [7].
- Тютюнопушене.
- Продължително излагане на слънчева светлина и синя светлина.
- Хранене - диета, бедна на витамини и каротеноиди.
- Инфекции - *Chlamydia pneumoniae*.

Клинична картина и клинични форми

Обикновено основните оплаквания на пациентите са:

- Намалено до напълно загубено централно зрение. Не могат да различават лицата на хората, като виждат очертанията на главата.
- Централен скотом. Тъмно петно пред окото.
- Метаморфопсии - изкривявания на правите линии.
- Намалена контрастна чувствителност.

При специалните офталмологични изследвания с теста на Amsler се доказва изкривяване на линиите в централната зона, а ако се постави пред окото стенопична дупка, така че светлинните лъчи да преминават само към макулната област, то зрението на изследвания пациент рязко се влошава и това потвърждава диагнозата.

Заболяването протича в две основни клинични форми: „суха“, атрофична и „влажна“, ексудативна.

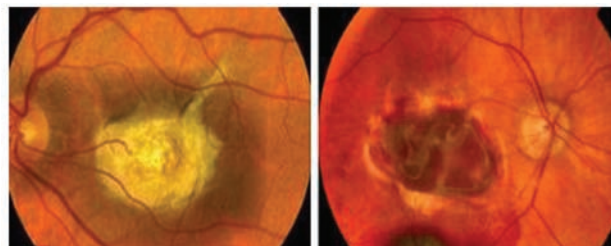
1. „Суха“, или атрофична форма. Тя се среща в 85% от пациентите с МДСВ и има бавен прогредиентен ход в течение на години. Характерни са друзите в очното дъно и последващите атрофични промени в РПЕ клетки, като в крайните стадии се формира географска атрофия на макулата (Фиг. 1).

2. „Влажна“, ексудативна форма. Среща се едва в 20% от случаите, но на нея се дължи слепотата вследствие МДСВ в световен мащаб. Протича сравнително бързо за месеци, а дори има и такива форми, когато прогресията е за дни. Формират се неосъдови мембрани в субретинното пространство, като в крайните стадии се оформя един фиб-

роваскуларен цикатрикс с трайно увреждане на зрителната острота (Фиг. 2).



Фиг. 1. Географска атрофия на макулата при „суха“ форма на МДСВ.



Фиг. 2. Ексудативна форма на МДСВ с изразена хеморагична компонента.

Терапевтично поведение

Все още се търсят нови лекарствени средства, способни ефективно да спрат развитието на патологичните процеси и да запазят зрителната острота на пациентите. За сега се набляга на комплексния подход и комбинираните лекарствени стратегии, тъй като нито една самостоятелна терапия не е дала достатъчно добри терапевтични резултати във времето.

При сухата форма на заболяването особено значение имат правилната диета и допълнителният прием на витамини и микроелементи. Широко се препоръчва:

- Диета - богата на цинк, мед и бета каротени - каквито се срещат най-вече в морковите, зелето, брюкселското зеле, спанака, царевичата, броколите, граха, доматиите и всички други зелени зеленчуци [7, 10]. Освен тяхната повишена употреба е препоръчително ежедневно допълнително да се внасят витамини.

- Допълнително дневно: 500mg Vit C; 400 IE Vit E; 15 mg Бета каротен; 80 mg Цинк; 2 mg Мед. Това може да става, като тези витамини и микроелементи се поемат самостоятелно или като комбинирани очни витамини, каквито има много на нашия пазар.

- Комбинирани очни витамини при МДСВ: ICAPS, Ocolut, Borovinka +, Beta caroten, Vitalux, Ocuville zinc, Ocuville lutein, Orthomol Vision, Orthomol AMD extra и др.

Ексудативната форма изисква освен гореспомената диета и предприемането на допълнителни мерки с цел да се спре развитието на неосъдове в макулата. Използуваните в днешно време терапевтични подходи включват:

- Фотодинамична терапия с Visudine, Photrex (Rostaporfirin), или друг вертепорфирин [11].
- Интравитреалното въвеждане на антипролиферетивни вещества - т.н. anti-VEGF лекарствени средства.

Фотодинамичната терапия почива на принципа, че някои светлочувствителни вещества се активират при облъчване със светлина с определена дължина на вълната и преминавайки в активна форма в присъствието на кислород отделят синглетен кислород и свободни радикали, унищожавщи клетките, в които се намират. Visudine е чувствителен на светлина порфирин и се въвежда венозно в организма, като се свързва селективно с неосъдовете като при облъчването му с нетермален диоден лазер се активира [11, 13]. При взаимодействието на препарата с кислорода от въздуха се отделят синглетен кислород и свободни радикали и ендотелните клетки се унищожават, а неосъдовете оклузират. Макар да се възлагаха големи надежди на тази терапия, тя се оказва полезна главно при малки по големина лезии и със специфична ангиографска характеристика - класически тип.

Една от най-модерните терапии за МДСВ са вътреочните инжекции с антипролиферативни вещества и най-вече с anti-VEGF вещества. Те блокират една или всички изоформи на вазопротрофиращия растежен фактор VEGF и пречат на образуването на неосъдове при ексудативната форма на заболяването [12, 14]. Поставят се директно в окото в стерилна обстановка, в операционна, след предварителна местна анестезия. Необходимо е да се направят 3 вътреочни инжекции, за да се отчете наличието или липсата на ефект от терапията.

VEGF се произвеждат от пигментно епителните клетки, перипитите и ендотелните клетки в резултат на ретинна хипоксия. Те спомагат за активирането на възпалителните процеси. Инхибиторите на VEGF стопират процесите на неоангиогенеза и редуцират възпалителната реакция. С успех се прилагат препаратите Macugen, Lucentis, Avastin. Добри резултати се постигат при комбинираните терапии на анти-VEGF.

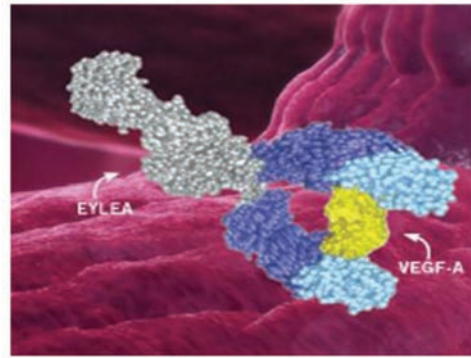
През последните години широко се използва и анти-VEGF препарат - Aflibercept (Eylea). Той е чист човешки протеин, създаден да блокира всички форми на VEGF факторите, както и плацентарния растежен фактор. Препаратът има многократно по-голям афинитет на свързване към растежните фактори от нативния рецептор в съдовите стени [2, 15].

Поради това има свойството да се свързва с VEGF факторите преди те да успеят да се свържат с нативния им рецептор в съдовете и да стартират каскадата на неоангиогенезата. С това се обяснява и силно изразения му антипролиферативен ефект. Именно по тази причина много западни автори го наричат още „VEGF trap” - капан за VEGF (Фиг. 3).

По литературни данни препаратът има по-висок афинитет на свързване в сравнение с другите anti-VEGF препарати [4, 16]. Продължителността на действие на Eylea е по-голяма от тази на досега съществуващите и това позволява използването му на по-големи интервали от време - веднъж на 2 месеца.

Действието на Eylea най-общо се изразява в следното [1, 17]:

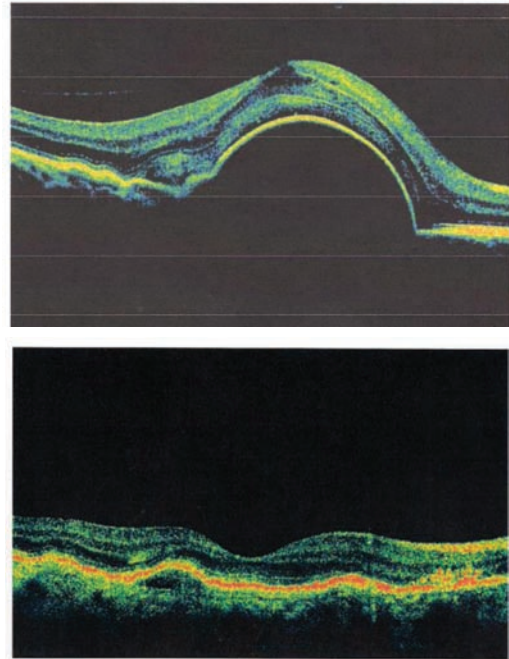
- да блокира неоангиогенезата и пролиферацията на неосъдове, повлиява добре резистентни на други препарати случаи, преодолява се тафилактивния ефект
- намалява пропускливостта на съдовете
- редуцира фенестрацията на съдовите стени
- предизвиква тромботична микроангиопатия и по-този начин води до оклузия на вече съществуващите до този момент неосъдове



Фиг. 3. Механизъм на действие на Eylea. Поради по-големия си афинитет към VEGF факторите той се свързва с тях по-рано преди да са контактували с нативния рецептор и така ги блокира.

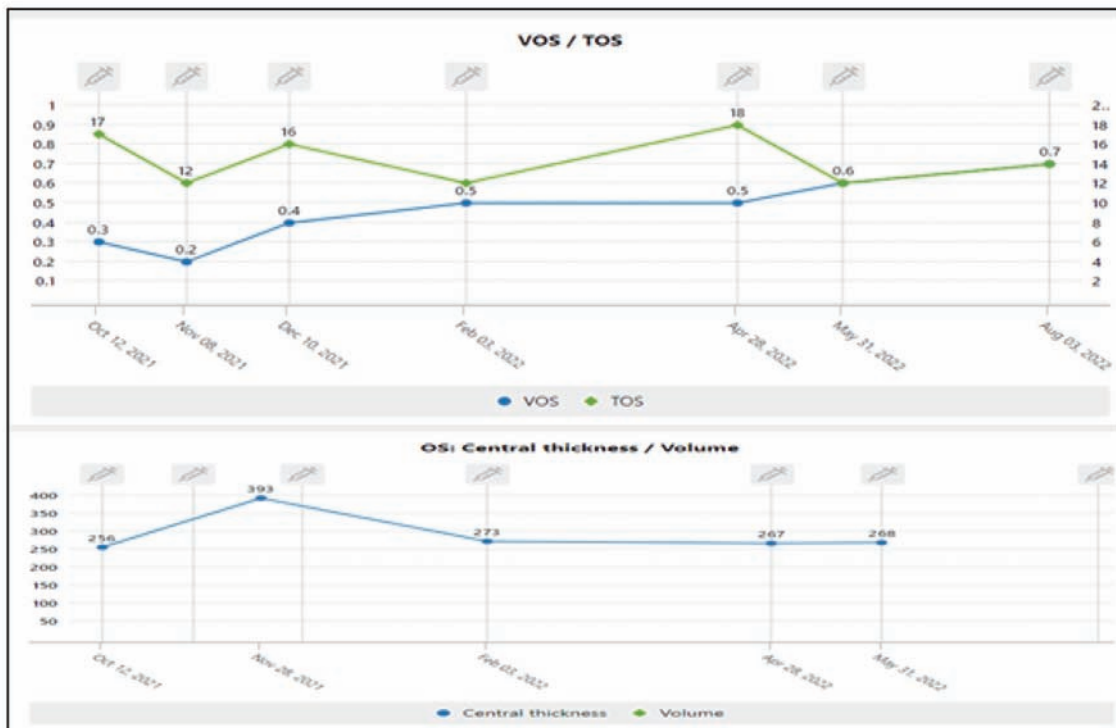
- намалява процесите на cicатризация и фагоцитарната активност на РПЕ.

Прилага се и при пациенти, при които не се постига добър ефект с другите анти-VEGF препарати. Едно от основните предимства е по-големият интервал на инжекциите, които могат да се прилагат през 8 седмици, за разлика от другите препарати прилагани на 4 седмици. Понякога още след първата инжекция се наблюдават много добри резултати (Фиг. 4).



Фиг. 4. На фигура е показан резултатът от приложение на Eylea. Налице е почти пълно изглаждане на отлепването на РПЕ след еднократно приложение на препарата.

При прилагането на Eylea се наблюдава винаги добро терапевтично повлияване, с редукция на РПЕ отлепвания и подсушаване на макулния едем. Използването на специална компютърна програма на фирма Skiline, даде възможност да се проследи нагледно хода на терапията при всеки един от пациентите (Фиг. 5).



Фиг. 5. Пациент лекуван с Eylea, проследен статистически за промяна в зрителната острота и централна ретинна дебелина. Показва подобрене и на двата показателя.

Макар основното приложение на препаратите да е при пациенти с МДСВ, особено при тези неповлияващи се на друга терапия случаи, Eylea се използва за лечение на ДМЕ. През тази година препаратът ще може да се използва за лечение и на венозни оклузии.

След първата година лечението може да продължи по схемата „Treat and Extend“ като постепенно се увеличават интервалите от време през които се налага поставянето на препарата.

Друг използван препарат за лечение на МДСВ е anti-VEGF препаратите brolucizumab - човешко фрагментирано антияло с голям афинитет срещу всички изоформи на VEGF-A. Молекулата е по-малка 26 kDa (доста по-малко от ranimuzumab - 48 kDa, и още повече от Aflibercept - 115 kDa), което води до по-добра пенетрация в тъканите и по-продължително действие на препарата през 3 месеца. За съжаление възпалителните странични ефекти при препаратите са по-изразени.

Друг многообещаващ препарат е разработваният от Roche Faricimab [3, 8, 18]. Това е първият от 15 години препарат за МДСВ, който има нов механизъм на действие, различен от този на досега използваните anti-VEGF препарати. Фарисимаб е първото биспецифично антияло, специално разработено за човешкото око. То въздейства на два отделни механизма в патогенезата на МДСВ - на ангиопоетин-2 - каскадата и на VEGF-A. Особени успехи се показват и от последните фаза III клинични проучвания на фирмата Roche за Faricimab. Комбинацията на VEGF-A и ANG2 е отговорна за дестабилизирането на съдовете, пропускливостта на съдовите стени и силна възпалителна

реакция. При едновременното блокиране и на двата механизма от Faricimab се получава стабилизиране на съдовите стени, намалява се пропускливостта им и възможността за образуване на неосъдове. Последните клинични данни показват същата ефективност на препарата както тази на Aflibercept, но при прилагане на по-голям интервал от време - 16 седмици, вместо 8. Този добър резултат се запазва за почти 50% от пациентите в продължение на 1 година и те не се нуждаят от по-чести интервали на инжектиране на препарата.

Големи надежди се възлагат на генната терапия и препарати като - Cand5 (Acuity Pharmaceuticals), Sirna-027 (Sirna Therapeutics) [5, 12, 20], електронните чипове, заместващи фоторецепторните клетки и макулната транслокация. Едно е сигурно, терапевтичното повлияване на това социално значимо заболяване е неизменно свързано и с неговата превенция. МДСВ не е задължително заболяване на старостта, необходима е своевременна профилактика, навременни изследвания и проследяване, за да се избегнат тежките усложнения на това социално значимо заболяване.

Заклучение

МДСВ е мултифакторно заболяване, което изисква комплексен подход при неговото лечение. Терапията с anti-VEGF и в частност с Eylea се наложи като златен стандарт при лечението, особено при новооткрити форми и такива с отлепвания на РПЕ. Все още се работи по търсенето на препарати, с по-добра пенетрация и по-продължително действие, което ще намали броя на инжекциите и подобри качеството на живот на пациенти.

Литература:

1. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005; 25:111-8.
2. Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:363-72.
3. Bressler NM, Bressler SB. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32:375-413.
4. Chakravathy U, Adamis AP, Cunningham ET. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:1508-25.
5. Friedman DS, O'Colmain BJ. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:564-72.
6. Gremigni E, Falleni A, Belting C. Choroidal neovascular membranes after photodynamic therapy: ultrastructural analysis of two surgically excised membranes. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14:555-61.
7. Heier JS, Antoszyk AN. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006; 113:642-4.
8. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA. Ranibizumab in combination with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 1 results. *Arch Ophthalmology* (in press).
9. Hyman L. Epidemiology of AMD. In: Hampton GR, Nelsen PT, Age-related Macular Degeneration: Principles and Practice. Raven Press: New York, 1992:1-35.
10. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP. Prevention of experimental choroidal neovascularisation with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:338-46.
11. Macular photocoagulation study group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:400-412.
12. Martinez GS, Campbell AJ. Prevalence of ocular disease in population study of subjects 65 years old and older. *Am J Ophthalmol Suppl* 1987; 182:40-43.
13. Michels S, Rosenfeld PJ. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112:1035-47.
14. Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmology* 2005; 40:352-68.
15. Pieramici DJ, Bressler SB. Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularization in the fellow eye. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9:38-46.
16. Rosenfeld PJ, Brown DM. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med* 2006; 355:1419-31.
17. Schmidt-Erfurth U, Gabel P, Hohman T. Preliminary results from an open-label, multicenter, phase II study assessing the effects of some-day administration of ranibizumab (Lucentis) and verteporfin PDT (PROTECT study). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: E-Abstract 2960.
18. Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlotzer-Schrehard U. Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:835-44.
19. Spaide RF. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:149-156.
20. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:198-207.

Краткосрочни резултати от приложението на Beovu при ексудативна МДСВ

Д. Митова

Очна клиника „Света Петка“, Варна
Тракийски университет, Стара Загора

Short term results with Beovu for wet AMD

D. Mitova

St. Petka, Eye Clinic, Varna
Tracian University, Stara Zagora

Резюме

Въведение: Ексудативната форма на дегенерация на макулата свързана с възрастта (МДСВ) е усложнение на заболяването с хронично рецидивиращ ход. Налага постоянно проследяване и лечение, като основно средство е приложението на интравитреални anti-VEGF медикаменти. Бролуцизумаб има мощно антиангиогенно действие с пролонгиран ефект.

Цел: Анализ на краткосрочните резултати след приложение на бролуцизумаб (Beovu).

Материал и методи: Проследени са 20 пациента за период от 6 до 18 месеца. Анализът е направен case by case. Изследвани са зрителна острота, (Snellen), OCT и Angio OCT параметри - централна макулна дебелина, отлепване на пигментния епител и невроепитела, рецидив на CNV, атрофични промени във външна и вътрешна ретина. Анализирани са анатомичните и функционални резултати както и страничните ефекти от лечението.

Резултати: Всички проследени пациенти показват стабилизация или подобрене на зрението, слягане на невроепитела, а при голям брой и на пигментния епител. Не сме наблюдавали странични ефекти включително увеит, васкулит и оклузии. Наблюдаваме изразена атрофия в пигментния епител с развитие на вторична географска атрофия вероятно в резултат на мощно подтискане на хороидалната васкуларизация.

Изводи: Приложението на медикаменти с удължено действие може да подобри сътрудничеството с пациентите както и ефективността на лечението. Наличието на алтернативни медикаменти помага в преодоляване на резистентните случаи, както и при развитие на тахифилаксия.

Ключови думи: дегенерация, anti-VEGF, бролуцизумаб.

Abstract

Introduction: Exudative AMD is a chronic and relapsing complication of the disease. It needs constant monitoring and treatment with anti-VEGF medications being the mainstay. Brolucizumab demonstrates powerful and long-lasting antiangiogenic effect

Purpose: Analysis of the short term results after application of brolucizumab (Beovu) for wet AMD.

Material and methods: We followed 20 patients for a period of 6 to 18 months. The analysis was done case by case. We recorded visual acuity (Snellen), OCT and Angio OCT with central macular thickness, neurosensory and RPE detachment, CNV regress and relapse, atrophic changes in the inner or outer retina. We analyzed anatomical and functional results as well as side effects of the treatment.

Results: All patients in the cohort showed stabilization or improvement of the visual function, rapid resolution of sub-retinal fluid and most of them have flattening of RPE detachment. We did not observe neither uveitis nor occlusive vasculitis or retinal artery occlusion. There was marked atrophy of RPE with secondary geographic atrophy probably due to the powerful suppression of choroidal vasculature which leads to hypoxia.

Conclusions: The use of long-lasting drugs can improve patient's compliance and hence the effectiveness of the treatment. The existence of alternative medications is a tool in overcoming resistance to treatment or tachyphylaxia development.

Key words: degeneration, anti-VEGF, brolucizumab.

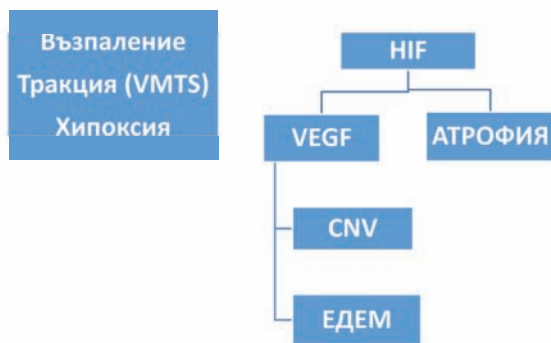
Въведение

Ексудативната МДСВ се характеризира с образуване на неоваскуларна мембрана в хориокапилариса в областта на макулата, която пенетрира през Бруховата

мембрана и пигментния епител и оформя тип 1 хороидална неоваскуларизация или остава под нея при тип 2 неоваскуларна мембрана. В по-редки случаи в хориокапилариса се оформят полипозни пролиферации, които

се дефинират като PCV (полипоидална хориоидална васкулопатия), характерна за т.н. пахи-хориоиден синдром - състояние на задебелена и хиперемирана хориоидея, която се явява предпоставка за стаза в хориоидалното съдово русло и редица хистопатологични промени, които клинично могат да протекат като централна серозна хориоретинопатия (CSC), PCV, CNV и други. Хориоидална неоваскуларизация (CNV) може да се наблюдава освен при ексудативна МДСВ и при други състояния, най-често свързани с нарушение в целостта на Бруховата мембрана. Тук влизат ангиоидните стрии, травматичната макулопатия, хориоретинално огнище след увеит, хориоидална екскавация и някои идеопатични форми. Появата на CNV е предпоставка за ексудация (серозна и хеморагична) в областта на макулата, която се съпътства от вторична инфламаторна реакция в тъканите и последващи усложнения като атрофия на пигментния епител, загуба на фоторецептори, субретинална фиброза.

Етиопатогенезата на хориоидалната неоваскуларизация е комплексна, като основен тригер е исхемията и/или възпалението. Атрофията на пигментния епител води до понижаване нивата на PEDF (pigment epithelial derived factor) с последваща експресия на HIF (hypoxia inducible factor), което води до експресия на anti-VEGF и други проангиогенни и инфламаторни медиатори.



Фиг. 1. Патогенеза на ексудативната МДСВ.

Развитието на хориоидална неоваскуларизация при МДСВ настъпва при нарушаване на баланса между ангиогенни (VEGF-A, B, C, D, E, FGF, TGF, Angiopoietin 1 и 2) и ангиостатични фактори (Angiostatin, Endostatin, Thrombospondin, PEDF). VEGF играе ключова роля в този процес. С въвеждането на anti-VEGF антителата, се промени парадигмата в лечението на ексудативната МДСВ. Целта е да се подтисне патогенетичния път чрез блокиране на цитокините. Използват се bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, brolucizumab [1, 2, 3, 13, 14, 15]. Bevacizumab (Avastin) е рекомбинантно, хуманизирано моноклонално антитяло срещу VEGF със значително голямо молекулно тегло и дълъг полуживот при апликация в стъпловидното тяло. Одобрен е пред 2004 г. от US Food and Drug Administration (FDA) за интравенозно приложение при метастатичен колоректален карцином. Bevacizumab предизвиква структурни промени в кръвоносните съдове, които се изразяват в намаляване броя на фенестрациите и укрепване връзките между ендотелните клетки, а това от своя страна води до блокиране на растежа на нови съдове и намаляване на съдовата пропускливост. Bevacizumab се прилага off-label при ексудативна МДСВ. Макар и ефективен той е изместен от aflibercept, който е с по-дълго действие.

Ranibizumab е аналогичен на bevacizumab като молекула. Не е регистриран в България. Aflibercept (Eylea) е одобрен от FDA през 2011 г. Представява рекомбинантен фузионен протеин, съставен от части от извънклетъчните домейни на рецептори 1 и 2 за VEGF, свързани с Fc-частта на човешки IgG1. Афлиберцепт се свързва с VEGF A и PlGF [1, 2].

Ефективност и странични ефекти от приложение на различни медикаменти

The Comparison of AMD Treatments Trials (CATT) сравнява ежемесечното приложение на ranibizumab (Lucentis; Genentech) и bevacizumab (Avastin; Genentech) като доказва еквивалентност между медикаментите. VIEW 1 и 2 studies сравняват aflibercept (Eylea; Regeneron) с ranibizumab. Афлиберцепт показва по-добро повлияване на субретиналната течност и възможност за разреждане на интервалите до 12 седмици. RIVAL study потвърждава дългосрочните резултати в сходството между медикаментите по отношение на развитието на съпътстваща атрофия в хода на заболяването.

Проблемната терапията при ексудативната МДСВ се състои в нуждата от често мониториране и регулярно приложение на медикамент поради хронично-рецидивирация ход на заболяването. Дългосрочни проучвания като SEVEN-UP показват че след втората година значително намалява комплайънса от една страна, а от друга поради атрофично-дегенеративни промени зрението прогресивно намалява.

Brolucizumab (Beovu; Novartis) е хуманизиран едноверижен фрагмент от антитяло с висок афинитет към VEGF-A и ниско молекулно тегло (26kDa), което позволява по-голяма концентрация на веществото при интравитреално инжектиране (6 mg в 50 µL) в сравнение с другите налични медикаменти (11 пъти повече в сравнение с aflibercept), което води до по-добра тъканна пенетрация, удължено действие и по-малко системни ефекти. За сравнение молекультното тегло на bevacizumab е 149 kDa, ranibizumab-48 kDa, aflibercept-115 kDa. Одобрен през октомври 2019 от FDA за лечение на влажна форма на МДСВ. HAWK и HARRIER са двете големи рандомизирани клинични проучвания които сравняват brolucizumab (3 mg и 6 mg) с aflibercept (2-mg) при лечение на ексудативна МДСВ. След натоварващия режим (три апликации през месец) са изследвани удължени интервали от 8 и 12 седмици. И двете проучвания показват добър ефект от приложението на brolucizumab [4, 5, 6]. Ефектът на бролуцизумаб при PCV е значително по-добър в сравнение с афлиберцепт. Полипоидалната хориоидална васкулопатия показва агресивно протичане, чести рецидиви и често резистентност на лечението [7, 8].

Профил на безопасност при brolucizumab

Brolucizumab е обект на дискусия. Не се установяват системни странични ефекти. Вътреочно възпаление е регистрирано с честота 5.3% и 2.7% за brolucizumab в HAWK и HARRIER, съответно и при <1% в групата с aflibercept. Общо 6 от 730 пациенти (0.82%) са развили ретинални артериални оклузии в групата с brolucizumab 6 mg. До март 2020 г. са докладвани още 27 случая от Американската асоциация на ретиналните специалисти (ASRS). Общо 50 пациента са развили вътреочно възпаление (4.6%), от които 26 (3.3%) са били с ретинален васкулит. Общият риск от загуба на зрение в резултат на вътреочно възпаление се

изчислява на 0.7% и е еднакъв за brolocizumab и aflibercept. Повечето инциденти на вътреочно възпаление са в рамките на първите 6 месеца след първата доза (74%, 37/50), а повече от половината са регистрирани през първите три месеца (48%, 24/50) [9, 10, 11, 12]. В литературата се откриват множество публикации свързани с това усложнение от приложението на brolocizumab. ЕМА одобрява приложението на медикамента като прави заключение, че ползата от неговото приложение многократно надхвърля риска от това рядко усложнение. Важен е подбора на пациентите, като се изключват такива с повишен риск от вазооклузивни инциденти, както и такива демонстриращи белези на възпаление (еписклерит, склерит, кератит, увеит). Важно е да се отбележи, че при диабетен макулен едем това усложнение се среща значително по-рядко. Пациентите трябва да бъдат мониторирани и при развитие на увеит, васкулит или съдова оклузия, медикаментът да бъде спряен и да се започне лечение - възможно е приложението на триамцинолон субтенононо. Трябва да се отбележи, че случаи на вътреочно възпаление (вкл. стерилен ендофталмит) са докладвани след приложение на всички Anti-VEGF медикаменти. Предполага се имуен механизъм. Ние имаме регистрирани два случая на оклузивен васкулит след приложение на афлиберцепт [9, 10, 11, 12].

От май 2022 г. препаратът се реимбурсира от здравната каса в България и представлява една нова алтернатива в лечението на ексудативната МДСВ. Нашият опит (20 пациента, проследени за период от 6 до 18 месеца) показва добра поносимост и изключително мощен ефект върху регреса на хороидалната неоваскуларизация. Ефектът е дълготраен, като позволява разреждане до 6 месеца между апликациите. Не сме регистрирали нито един случай на вътреочно възпаление или оклузия.

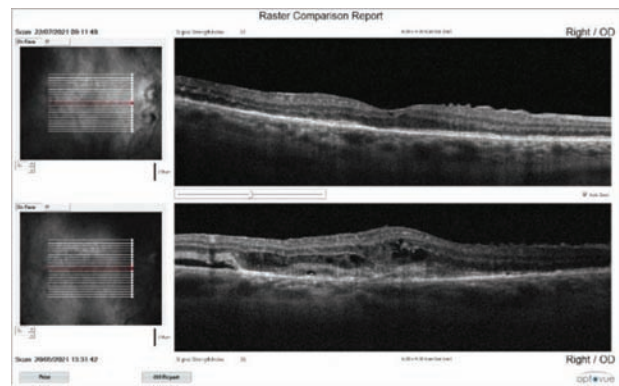


Фиг. 2. Beovu, Novartis.

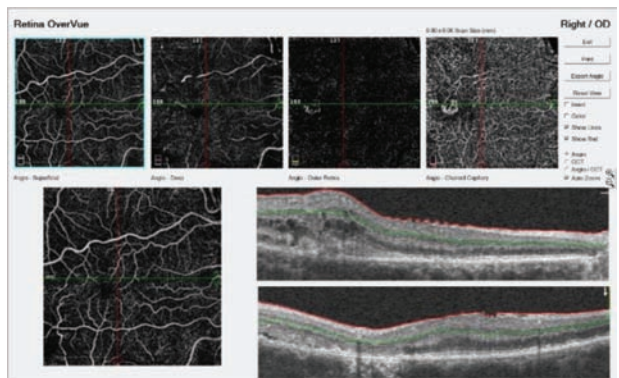
Ще представим няколко случая. Пациентите са проследени със зрителна острота (Snellen), VON, анатомични промени регистрирани с ОСТ и Ангио ОСТ (Optovue, Avanti). Терапевтичният режим включва три апликации през 4 седмици и поддържащ режим на три месеца. Всички пациенти са нови за лечението и не са третирани с друг медикамент.

Пациент 1. А.С.М. (3 апликации)

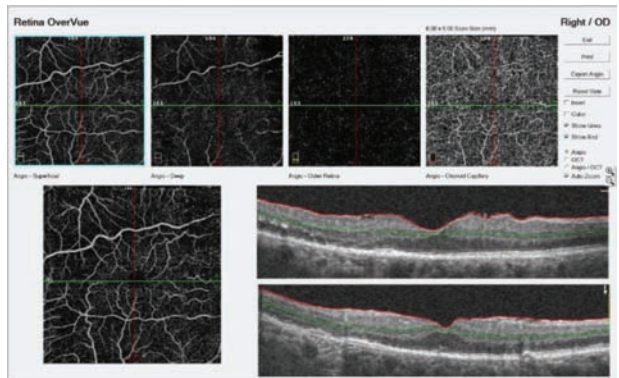
Зрителна острота преди терапията - VOD=0.3 20/400 и VOD=0.5 20/30 след третата апликация.



Фиг. 3. Сравнително ОСТ преди и след натоварващия курс с бролуцизумаб.



Фиг. 4. Ангио ОСТ преди терапията - показва активна CNV.

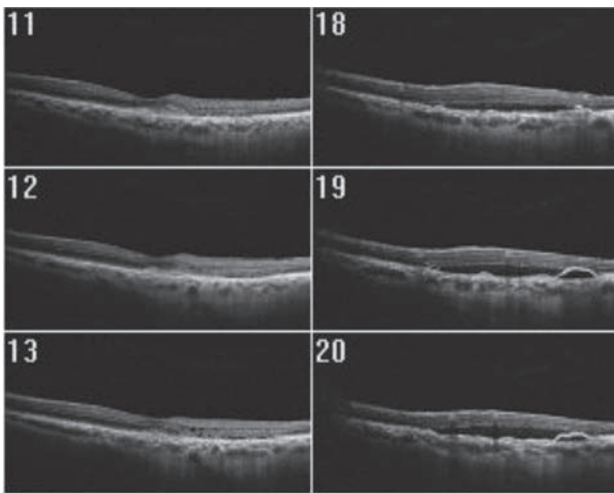


Фиг. 5. Ангио ОСТ след натоварващия курс с бролуцизумаб - показва регрес на CNV.

Този пациент не се появи след третата апликация в клиниката.

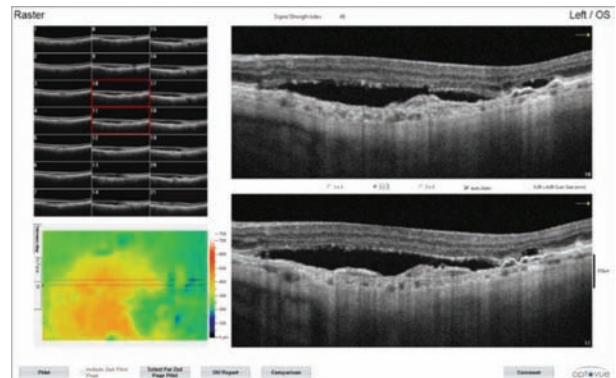
Пациент 2. И.В.Т. (4 апликации)

Зрителна острота преди терапията - VOS=0.2 20/80 след първата апликация VOS=0.7 20/50 и след третата VOS=0.8 20/20.

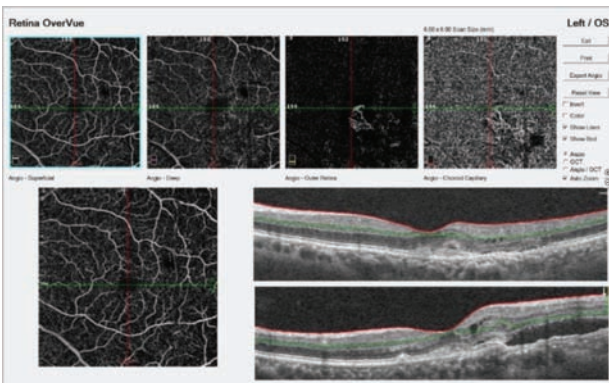


Фиг. 6. OCT raster на макулата, който показва отлепване на невроепитела и дискретно отлепване на пигментния епител преди започване на лечението.

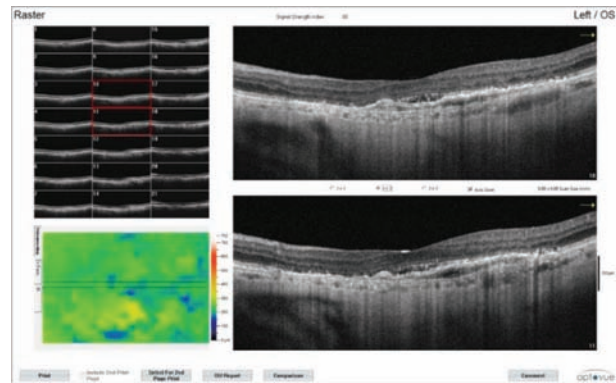
Пациент З. В.И.Н. (4 приложения)
Зрителна острота преди терапията - VOS=0.2 20/70 и VOS=0.5 20/30 след първите три приложения.



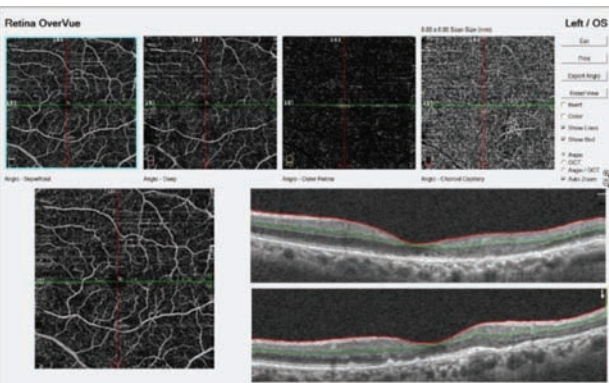
Фиг. 9. OCT преди терапията с отлепване на невроепитела.



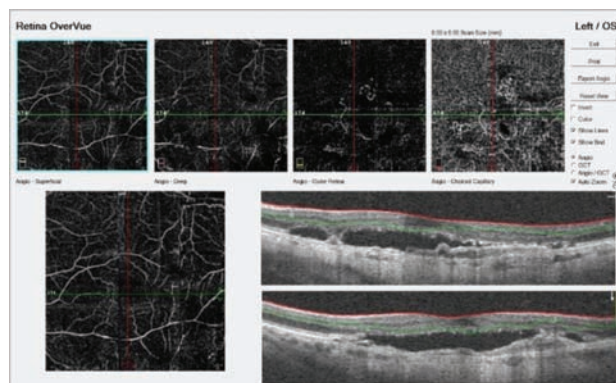
Фиг. 7. Ангио OCT с добра визуализация на CNV преди терапията и съпътстващо отлепване на невроепитела на raster.



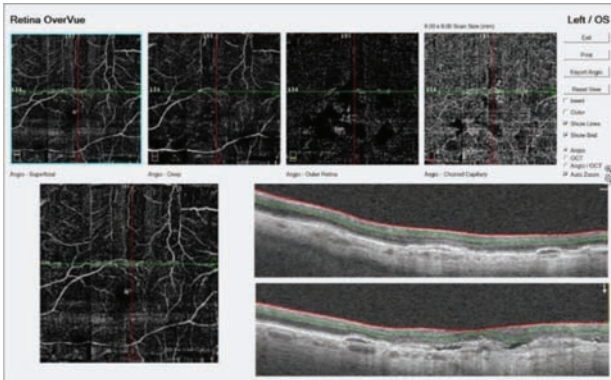
Фиг. 10. OCT след приложение на брoлуцизумаб и резорбция на субретиналната течност. Персистира отлепване на пигментния епител с дискретно съпътстващо отлепване на невроепитела.



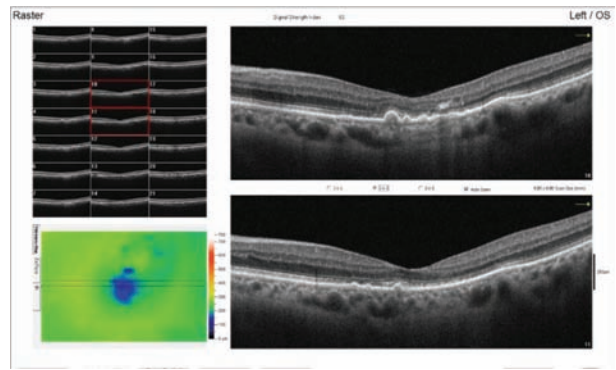
Фиг. 8. Ангио OCT, което показва регрес на CNV и резорбция на субретиналната течност след терапията с брoлуцизумаб.



Фиг. 11. Ангио OCT преди терапията. Лоша визуализация на неоваскуларната мембрана.

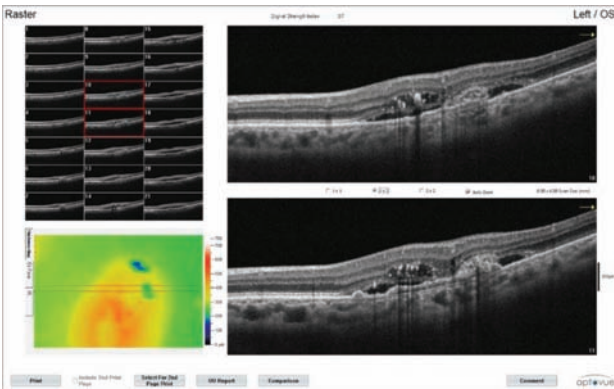


Фиг. 12. Ангио ОСТ след приложение на бролуцизумаб.

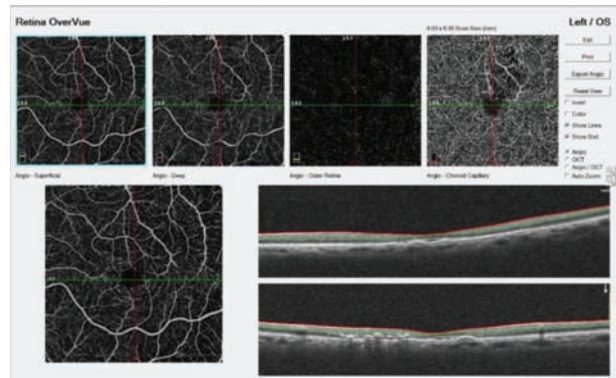


Фиг. 15. ОСТ след терапията - пълна резорбция на субретиналната и интратретиналната течност.

Пациент 4. В.Ф.В. (5 приложения)
Зрение преди терапията - VOS=0.5 20/25 и подобрение до VOS=0.8 20/20 след третата апликация.

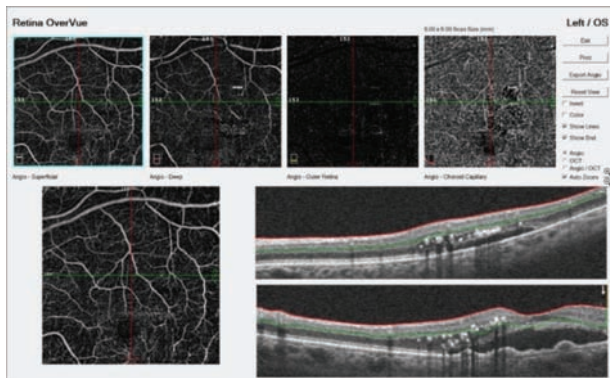


Фиг. 13. ОСТ - отлепване на невроепитела и кистични промени във външна ретина.

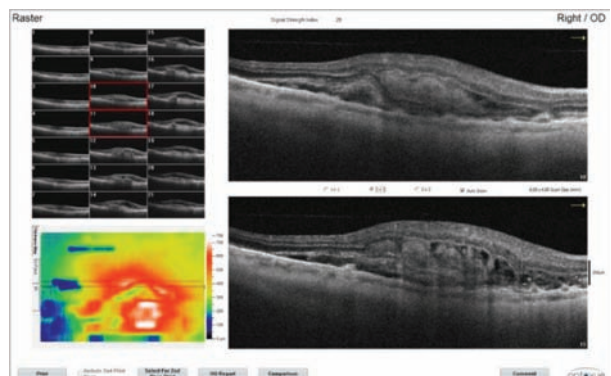


Фиг. 16. Ангио ОСТ след натоварващия курс с бролуцизумаб.

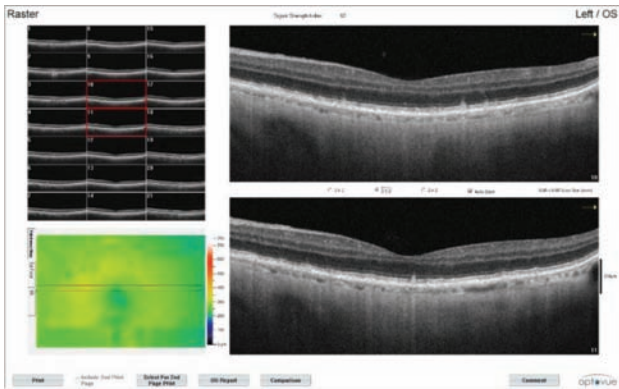
Пациент 5. Г.Б.П. (3 приложения в д. око и 1 в л. око)
При диагностициране на заболяването дясното око беше с ексудативна форма, отлепване на пигментния епител, субретинална хеморагия (Фиг. 17) и зрение VOD=0.1 20/400. Лявото око - със суха форма и зрение VOS=0.8 20/20. ОСТ показва кутикуларни друзи (Фиг. 18), които се считат за високорискови относно развитие на CNV.



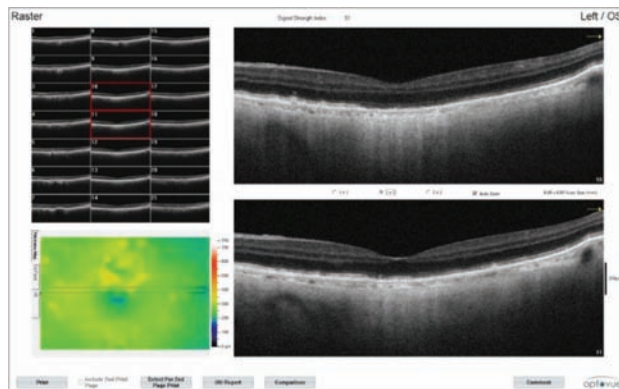
Фиг. 14. Ангио ОСТ преди терапията.



Фиг. 17. Пациент 5. Дясно око - хеморагично отлепване на пигментния епител в резултат на CNV.

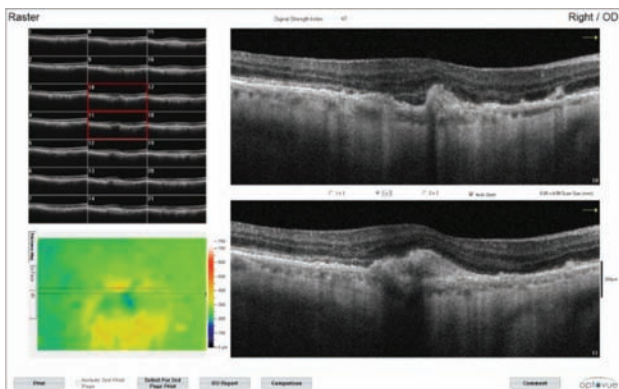


Фиг. 18. Пациент 5. Лявото око на същия пациент при започване на терапията в дясното око. Виждат се кутикулярните друзи между брховата мембрана и пигментния епител. Те са с висок риск за конверсия на сухата форма в ексудативна.

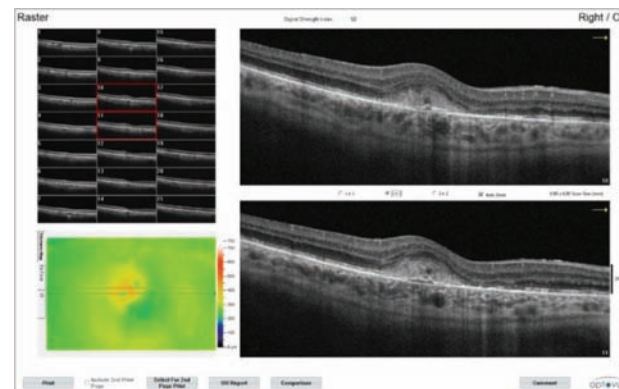


Фиг. 21. Пациент 5. Ляво око - OCT след приложението на първата доза от медикамента се вижда слягане на пигментния епител.

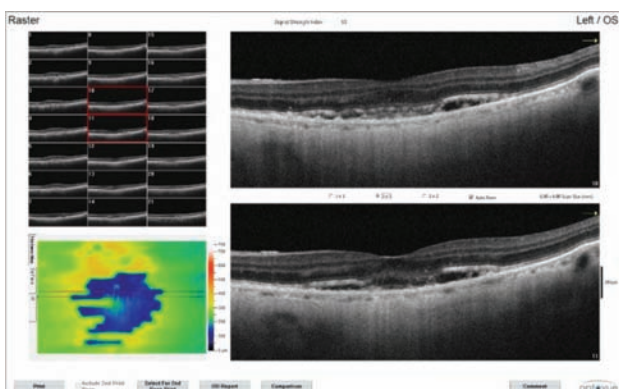
Пациент 6. Б.С.Е. (3 приложения)
Зрение на дясното око преди терапията - VOD=0.2 20/170 и VOD=0.4 20/50 след първите три дози.



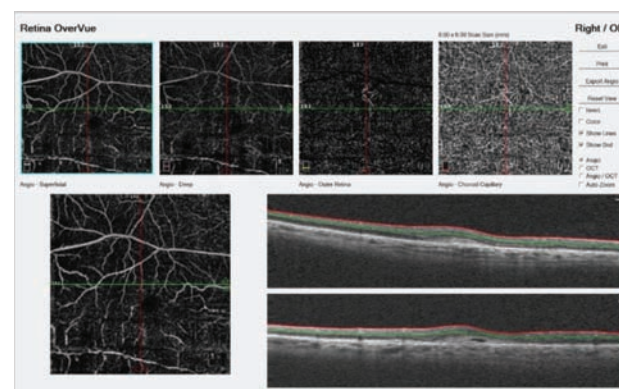
Фиг. 19. Пациент 5. Цикатризация на CNV и частично слягане на отлепването на пигментния епител в дясното око след първите три дози брлуцизумаб.



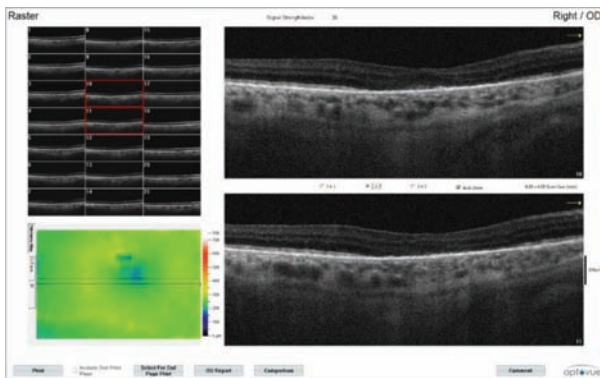
Фиг. 22. OCT преди терапията - фиброваскуларно отлепване на пигментния епител.



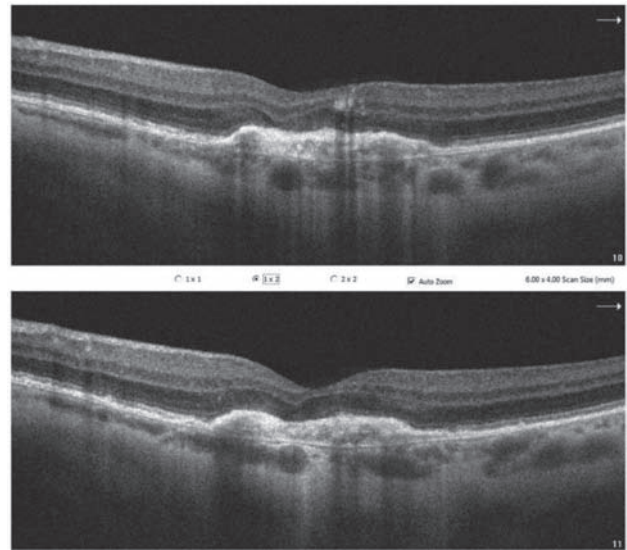
Фиг. 20. Пациент 5. Един месец по-късно се вижда отлепване на пигментния епител с развитие на CNV в ляво око. Започната е терапия с брлуцизумаб и в това око.



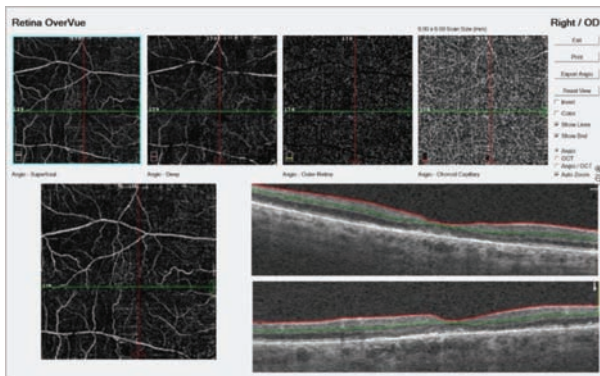
Фиг. 23. Ангио OCT преди терапията.



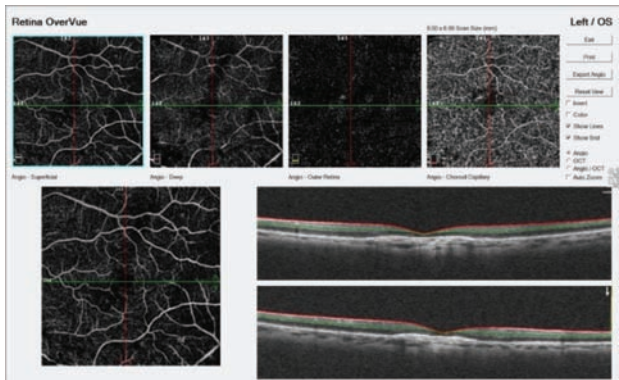
Фиг. 24. OCT след терапията.



Фиг. 27. OCT след трета доза бронуцизумаб.



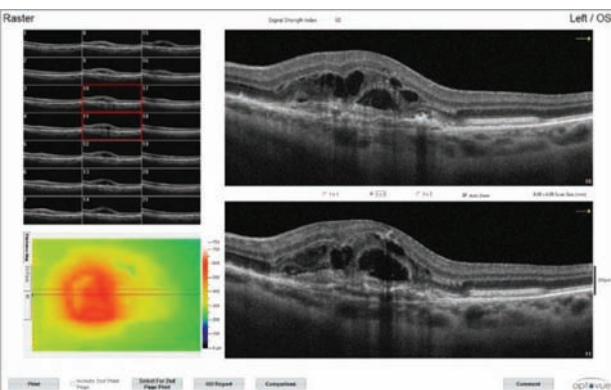
Фиг. 25. Ангио OCT след терапията с бронуцизумаб.



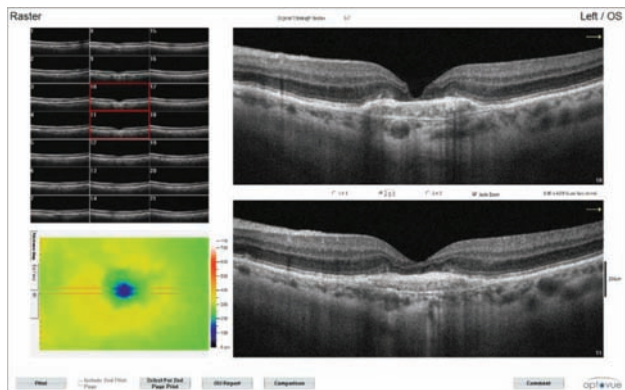
Фиг. 28. Ангио OCT след трета апликация бронуцизумаб.

Пациент 7. (6 апликации)

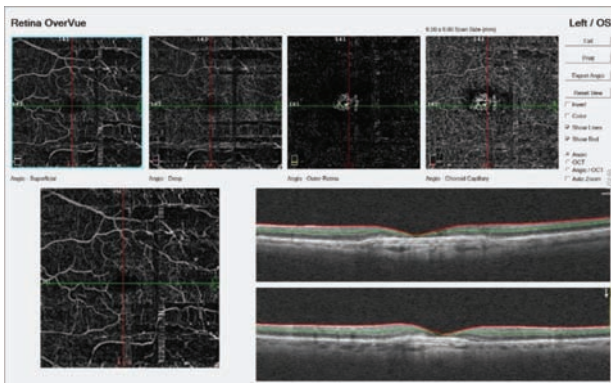
Зрение преди терапията VOS=0.1 20/200 и VOS=0.4 20/65 след три дози бронуцизумаб. Преди поставяне на шестата апликация, пациентката е със зрение VOS=0.2 20/80, като съобщава за общо замъгляване. Офталмоскопски се наблюдава изразена субфовеоларна атрофия на пигментния епител без рецидив на неоваскуларната мембрана.



Фиг. 26. OCT преди терапията.



Фиг. 29. OCT преди шеста апликация - изразена атрофия на ретината в зоната на фовеята.



Фиг. 30. Ангио ОСТ преди последната апликация. Виждат се съдове на ниво хороидална шапка. Те представляват прозиращи съдове на хориокапилариса в резултат на атрофия на пигментния епител. Корелират с атрофия на ретината и пигментния епител и представляват прозрачен дефект.

Резултати

При всички проследени пациенти се регистрира стабилизация или значително подобрение на зрението след натоварващата схема от три апликации през 4 седмици. Поддържащата терапия при всички е на 12 седмици. След 5 - 6 апликация част от пациентите съобщават за известно намаление на зрението и общо намаляване на контраста. Наблюдаваме изразена атрофия на пигментния епител и развитие на географска атрофия в областта на макулата. Не сме наблюдавали рецидив на хороидалната неоваскуларизация при този режим, така че да се наложи скъсяване на интервалите. Имахме двама пациенти, които се появиха за четвърта апликация след 5 месеца без данни за рецидив на мембраната. Считаме за разумно удължаване на интервалите между апликациите с цел намаляване риска от географска атрофия. Възможно е прилагане на T&E (treat and extend) от началото на терапията. Това би облекчило пациентите и би намалило както рисковете от приложението на интравитреални медикаменти, така и развитието на имунен отговор или атрофични промени. Не сме регистрирали пациент с интраокуларно възпаление, оклузивен васкулит или артериална оклузия. Трябва да се отбележи малката извадка.

Заклучение

Новите дългодействащи препарати за лечение на ексудативна МДСВ ще подобрят терапевтичните алгоритми. Крайната цел е по-добро зрение и по-добро качество на живот при тези пациенти. До голяма степен качеството на живот зависи и от честотата на посещенията в клиника, свързани с проследяване и лечение на заболяването. Остават много отворени въпроси свързани с режима на приложение, възможните нежелани странични ефекти. Натрупването на клиничен опит ще ни даде отговор на тези въпроси.

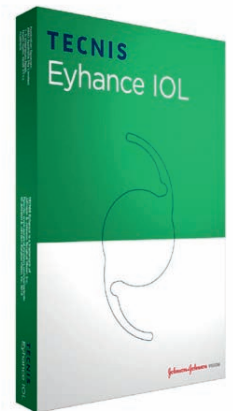
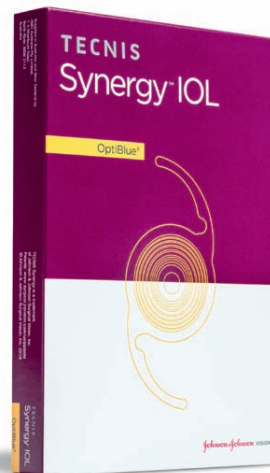
Литература:

1. Видинова Х, Антонова Д. Интравитреалните инжекции като терапия на МДСВ. Показания, резултати, усложнения. Мединфо, март 2021.
2. Шахинян Л, Йорданов П, Петкова И. XXI век донесе революция в диагностиката и терапията на макулната дегенерация свързана с възрастта. Мединфо 2021, 1.
3. Ohji M, Takahashi K, Okada A, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y. ALTAIR Investigators. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat and extend regimens in exudative age related macular degeneration: 52- and 96- week findings from ALTAIR: a randomized controlled trial. *Adv Ther* 2020 Mar; 37, 3:1173-1187. doi: 10.1007/s12325-020-01236-x. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32016788; PMCID: PMC7089719.
4. Sharma A, Parachuri N, Kumar N, Sharma R, Bandello F, Kuppermann B, Loewenstein A. Brolucizumab - another anti-VEGF or beyond. *Eye (Lond)*. 2020 Sep; 34, 9:1499-1500. doi: 10.1038/s41433-020-0888-y. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32317791; PMCID: PMC7608128.
5. Sharma A, Parachuri N, Kumar N, Sharma R, Bandello F, Kuppermann BD, Loewenstein A. Brolucizumab - key learnings from HAWK and HARRIER. *Eye (Lond)* 2020 Aug; 34, 8:1318-1320. doi: 10.1038/s41433-020-0842-z. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32203242; PMCID: PMC7376232.
6. Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, Nakamura K, Akiyama H. Short-term outcomes of intravitreal brolucizumab for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration with type 1 choroidal neovascularization including polypoidal choroidal vasculopathy. *Sci Rep* 2021 Mar 24; 11, 1:6759. doi: 10.1038/s41598-021-86014-7. PMID: 33762600; PMCID: PMC7990919.
7. Ogura Y, Jaffe G, Cheung C, Kokame G, Iida T, Takahashi K, Lee W, Chang A, Monés J, D'Souza D, Weissgerber G, Gedif K, Koh A. Efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese participants of HAWK. *Br J Ophthalmol* 2022 Jul; 106, 7:994-999. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319090. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34301613; PMCID: PMC9234403.
8. Musiał-Kopiejka M, Polanowska K, Dobrowolski D, Krysiak K, Wylegala E, Grabarek B, Lyssek-Boroń A. The effectiveness of brolucizumab and aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Int J Environ Res Public Health* 2022 Feb 17; 19, 4:2303. doi: 10.3390/ijerph19042303. PMID: 35206485; PMCID: PMC8872595.
9. Pearce I, Amoaku W, Bailey C, Downey L, Gale R, Ghanchi F, Hamilton R, Mahmood S, Menon G, Nosek J, Talks J, Yang Y. The changing landscape for the management of patients with neovascular AMD: brolucizumab in clinical practice. *Eye (Lond)* 2022 Sep; 36, 9:1725-1734. doi: 10.1038/s41433-022-02008-3. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35314774; PMCID: PMC8936380.
10. Khoramnia R, Figueroa M, Hattenbach L, Pavesio C, Anderesi M, Schmoeder R, Chen Y, De Smet M. Manifestations of intraocular inflammation over time in patients on brolucizumab for neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022 Jun; 260, 6:1843-1856. doi: 10.1007/s00417-021-05518-0. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34932153; PMCID: PMC9061681.
11. Souied E, Dugel P, Ferreira A, Hashmonay R, Lu J, Kelly S. Severe ocular inflammation following ranibizumab or aflibercept injections for age-related macular degeneration: a retrospective claims database analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2016; 23:71-9.
12. Mukai R, Matsumoto H, Akiyama H. Risk factors for emerging intraocular inflammation after intravitreal brolucizumab injection for age-related macular degeneration. *PLOS ONE* 2021; 16, e0259879. doi:10.1371.
13. Avery R. Anti-VEGF therapy: past, present, and future. *Retina Today* 2021, may/june.
14. Loewenstein A, Iglicki M. The current landscape of intravitreal treatments for neovascular AMD, new drugs and devices help patients to receive personalized treatments. *Retinal Physician* 2022, 1, April.
15. Apte R. Reducing treatment burden in AMD. *Cell* 2020; Mar 19; 180, 6:1033. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.028. PMID: 32200797; PMCID: PMC7460805.

veritas

Истинска лекота
Абсолютен контрол

Вашият оперативен ден
стана по-лесен !



CMI

&

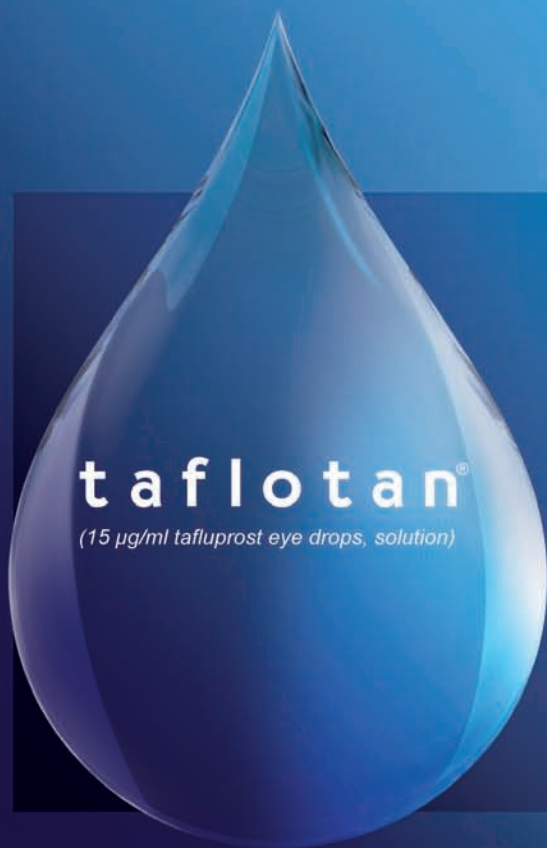
Johnson & Johnson VISION

Reference: 1. VERITAS™ Claims matrix EMEA 2021. PP2021CT4706.

For Healthcare Professionals Only. Please reference the Instructions for Use for a complete list of Indications and Important Safety Information and contact our specialists in case of any question.

© Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc. 2021. PP2021CT5349

БЕЗКОНСЕРВАНТНИ ПРОДУКТИ НА SANTEN ЗА ВСЯКА СТЪПКА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО НА ГЛАУКОМАТА



taflotan[®]

(15 µg/ml tafluprost eye drops, solution)

taflotan[®]

(15 µg/ml tafluprost eye drops, solution)



TARTIQOM[®]

(15 µg/ml tafluprost + 5 mg/ml
timolol maleate eye drops)



COSOPT[®] iMulti

(20 mg/ml dorzolamid + 5 mg/ml
timolol, eye drops, solution)

ЕФИКАСНОСТ

ВОН НА ПРИЦЕЛ
НОЩ И ДЕН

24-ЧАСОВИТЕ ПАРАМЕТРИ НА ВОН
СА КЛЮЧОВИ РИСКОВИ ФАКТОРИ
ЗА ПРОГРЕСИЯ НА ГЛАУКОМАТА¹⁻⁷



СРЕДНО
24-ч IOP^{2,5}



ПИКОВО
24-ч IOP^{2,4}



НОЩНО
IOP^{2,5,6}



24-ч IOP
ФЛУКТУАЦИЯ^{2,3,7}

Santen
Imagine Your Happiness

References:

1. Asrani S et al. J Glaucoma 2000; 9: 134-42.
2. Konstas AGP et al. Adv Ther 2017; 34 (1):221-35.
3. Actis AG et al. Open Ophthalmol J 2016; 10: 129-39.
4. Konstas AGP et al. J Ocul Pharmacol Ther 2012; 28 (1):26-32.
5. Hughes E et al. J Glaucoma 2003; 12(3): 232-6.
6. Mosaed S et al. Am J Ophthalmol 2005; 139 (2): 320-4.
7. Mansouri K et al. Semin Ophthalmol 2013; 28 (3): 157-64.

PP-CSPTPF-BG-0004, Date of preparation: Dec 2020