

Klinički centar Niš, Niš
Klinika za očne bolesti

Pregledni članak
Review article
UDK 617.7-007.681:576
DOI: 10.2298/MPNS1010681D

OKULARNI PSEUDOEKSFOLIJATIVNI SINDROM

OCULAR PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME

**Jasmina ĐORĐEVIĆ-JOCIĆ, Gordana ZLATANOVIĆ, Dragan VESELINOVIĆ,
Gordana STANKOVIĆ-BABIĆ, Milena VUJANOVIĆ i Maja ŽIVKOVIĆ**

Sažetak – Svrha našeg rada bila je da ukažemo na nedavno objavljene rezultate koji se odnose na očne i sistemske manifestacije i komplikacije, kliničku dijagnozu, rukovođenje i patofiziološki mehanizam pseudoeksfolijativnog sindroma. Pseudoeksfolijativni sindrom je godinama uzrokovana bolest ekstarcelularnog matriksa. Karakteriše je patološka produkcija i akumulacija fibrilarnog ekstarcelularnog materijala u mnogim intra- i ekstarokularnim tkivima. Sadašnji patogenetski koncept opisuje pseudoeksfolijativni sindrom kao elastotičnu mikrofibrilopatiju koja uključuje oksidativni stres, transformišući faktor rasta – $\beta 1$ metaloproteinaze matriksa, njihove tkivne inhibitore i oksidativni stres kao ključne patogenetske faktore. Često je udružen sa sekundarnim glaukomom otvorenog ugla, kataraktom i brojnim spontanim i hirurškim intraokularnim komplikacijama. Nedavna istraživanja daju nova saznanja i napredak u razumevanju pseudoeksfolijativnog procesa na okularnim tkivima, a samim tim i poboljšanje u postavljanju dijagnoze, rukovođenju i smanjenju intraoperativnih komplikacija. Sagledavanju pacijenata sa pseudoeksfolijativnim sindromom i udruženost sa sistemskim bolestima omogućava rano otkrivanje i primenu novih terapijskih mogućnosti.

Ključne reči: Eksfolijativni sindrom; Faktori rizika; Oksidativni stres; Starenje; Bolesti oka + metabolizam; Transformišući faktor rasta $\beta 1$; Matriks metaloproteinaze

Uvod

Pseudoeksfolijativni sindrom (PEX) degenerativna je fibrilopatija koju karakteriše produkcija i akumulacija abnormalnog ekstracelularnog fibrilarnog materijala u tkivima prednjeg segmenta oka i različitim ekstracelularnim tkivima. Nedavne studije su pokazale da je pseudoeksfolijativni sindrom sistemski proces sa distribucijom depozita PEX materijala u tkivu, uključujući i kožu, meninge, pluća, srce i druge visceralne organe. Takođe, pokazale su i da je PEX sindrom jedan od najčešćih uzroka glaukoma, te da je u mnogim zemljama pseudoeksfolijativni glaukom u većini u odnosu na ostale vrste glaukoma.

Uprkos širokoj zastupljenosti i kliničkoj važnosti, patogeneza pseudoeksfolijativnog glaukoma i dalje ostaje nepoznata. Zahvaljujući elektronskoj mikroskopiji, imunohistohemijskim metodama pronađeni su depoziti PEX materijala u različitim tkivima, kako oka tako i visceralnih organa. Smatra se da je pseudoeksfolijativni sindrom generalizovana ili sistemska bolest ekstracelularnog matriksa i bolest bazalnih membrana.

Nov uvid u patofiziologiju PEX sindroma

Tačna patogeneza PEX sindroma i postojanje kompozicije PEX materijala ostaju i dalje nepoznati. Međutim, patološki proces je karakteristika hronične akumulacije abnormalnih fibrilarnih produkata matriksa, koji je ili rezultat ekcesivne produkcije ili prekinute insuficijencije ili oba, što je sve dokazano na ultrastrukturnom nivou. Svakodnevni napredak sa biohemijskim analizama PEX materijala, biološ-

kim analizama diferencijalnih ekspresija gena u PEX tkivima, sa identifikacijom patoloških faktora i ključnih molekula u očnoj vodici i serumu, polako počinje da se razjašnjava patogenetski proces [1].

Kompozicija PEX materijala

Prvobitne imunohistohemijske studije su pokazale da PEX materijal [2,3] predstavlja kompleks epitopa koji vezuju glikoprotein/proteoglikan strukture bazalnih membrana i elastičnog fibrila. Fibrili su sastavljeni od mikrofibrilarnih subjedinića okruženih amorfnim matriksom koji je sačinjen od različitih epitopa elastičnih fibrila, poput elastina, tromboelastina, amiloida P, vitronektina, i komponenata kao što su fibriln-1 i mikrofibrili udruženi sa glikoproteinom (MAGP-1) i latentnim transformišućim faktorom rasta (TGF- β) vezujućim proteinom (LTBP-1 i LTBP-2). Ove studije sugerišu da PEX materijal predstavlja elastotični materijal koji nastaje abnormalnom agregacijom komponenata elastičnih mikrofibrila integrisanih u multiple ligande β .

Najveći broj studija [7,8] urađen je pomoću analize očne vodice kod bolesnika sa PEX sindromom zato što se može relativno lako dobiti i zato što tkiva koja su uključena u PEX sindrom okružena očnom vodicom. Studije su pokazale povećanu koncentraciju faktora rasta (bFGF, HGF, CTGF, TGF- $\beta 1$), neravnotežu specifične metaloproteinaze matriksa (MMPs) i specifičnog tkivnog inhibitora matriksne metaloproteinaze (TIMPs), porasle markere oksidativnog stresa (8-isoprostaglandin) i smanjenje konkomitantnih antioksidativnih protektivnih faktora, te porast vazoaktivnog peptida endotelina - $\beta 1$. Transformišući faktor rasta je glavni mo-

Skraćenice

PEX	– pseudoeksfolijativni glaukom
PEX	– pseudoeksfolijativni sindrom
POAG	– primarni glaukom otvorenog ugla
TGF- β 1	– transformišući faktor rasta β 1
LTBP	– latentna forma vezujućeg proteina
MMP	– metaloproteinaze matriksa
TIMP	– tkivni inhibitor matriksne metaloproteinaze
IOP	– intraokularni pritisak

dulator matriks formacija u mnogim fibrotičkim procesima i potvrđeno je da ima ključnu ulogu u fibrotičkim procesu kod PEX sindroma. I aktivna i latentna forma su povećane u očnoj vodici bolesnika sa PEX sindromom i PEX glaukomom i smatra se da su produkt tkiva prednjeg segmenta, te da imaju ulogu u formiranju ekstarcelularnog matriksa. Biloška aktivnost TGF- β je kontrolisana pomoću nekoliko mehanizama, kao što su mRNA ekspresija, sinteza proteina, ekspresija i distribucija receptora, prisustva i aktivacije latentne forme. Porasla sinteza i ekspresija i TGF- β i LTBP, aktivacija latentnog TGF- β 1, kao i porast distribucija receptora (u vaskularnom endotelu irisa) može doprineti patofiziološkim promenama kod pacijenata sa PEX sindromom. Delimično se smatra da trombospondin ima bitnu ulogu u aktivaciji TGF- β *in vivo*, kao i tkivne transglutaminaze, za koje se smatra da verovatno imaju ulogu u aktivaciji TGF- β 1. Prema sadašnjim shvatanjima, razumljivo je što je veza latentnog TGF- β 1 u PEX materijalu preko LTBP-1 preduslov za njegovu aktivaciju. Imunohistohemijske metode, biohemijske su potvrdile teoriju da elastični mikrofibrili imaju ulogu u patogenezi PEX sindroma, što su prvi prepoznali Streeter i saradnici. Najnovije studije pokazuju da je PEX u stvari fibrilinopatija. Fibrilin 1 je glavna komponenta kako elastičnih mikrofibrila tako i PEX fibrila, i to je veliki glikoprotein sa visokim sadržajem cisteina i kompozicijom u vidu mozaika različitih modula kao što su epidermalni faktor rasta (EGF) i transformišući faktor rasta. Oni su sposobni za multiple molekularne reakcije sa različitim matriks komponentama, kao što su fibronektin, fibulin-1/2, versikan i LTBP-1, koji je prisutan u PEX materijalu [9].

Oksidativni stres i ishemija/hipoksija mogu imati veliku ulogu u patobiologiji PEX sindroma, uključujući snažno smanjenje askorbinske kiseline, smanjenje aktivnost oksidativnih enzima, kao što su katalaza i glutatjon peroksidaza.

Promeni ekstarcelularnog matriksa posreduju i MMP. Metaloproteinaze matriksa predstavljaju veliku porodicu endopetidaze koje su u stanju da razgrade sve ekstarcelularne molekule matriksa utičući na aktivnost bioloških ćelija. Aktivnost ovih enzima je delimično regulisana pomoću specifičnih tkivnih inhibitora metaloproteinaza (TIMPs).

MMPs [10,11] grupišu se u četiri glavne supfamilije bazirane na njihovoj specifičnosti za različite ekstarcelularne matriksne komponente i uključuju: kolagenaze (MMP-1,-8,-13), želatinaze (MMP-2, -9), stromalisine (MMP-3,-10,-11), membrane tipa MMPs,

i druge kao što su metrilisin (MMP-7) i metaloelastaze (MMP-12). Kolagenaze razgrađuju fibrilarne kolagene tipove I, II, III; želatinaze razgrađuju denaturisane kolagene i native kolagene tipove IV, V, VII i često elastin i vitronektin. Uz to su opisane povezane proteolitičke funkcije, gde se oslobađaju iz sekvestriranih faktora rasta ekstarcelularnog matriksa. Ovi enzimi se sintetizuju kao inaktivni proenzimi i aktiviraju se proteolitičkim razdvajanjem polipeptida iz molekula. Regulacija MMPs se u maloj meri ostvaruje na nivou transkripcije, sekrecije i proteolitičke aktivacije njihovih prekursora. Aktivnost MMPs je regulisana pomoću nespecifičnih inhibitora plazme i specifičnih tkivnih inhibitora, kao što je alfa makroglobulin i tkivni inhibitor metaloproteinaze matriksa (TIMPs) koji preveniraju slučajnu aktivaciju enzima. Četiri TIMPs su opisana i pokazano je da imaju sposobnost da inhibišu sve aktivne MMPs. Tkivni inhibitor metaloproteinaze matriksa TIMP 1 najviše kontroliše MMP-1, dok je TIMP-2 glavni inhibitor MMP-2. Abnormalna ekspresija MMPs i TIMPs ili promenjena proteolitička ravnoteža između MMPs i TIMPs može biti udružena sa velikim brojem patoloških stanja kao što su inflamatorne, neurološke, kardiološke bolesti. U oku MMPs i TIMPs imaju ulogu u inflamatornim i fibrotičkim stanjima, uključujući i vitreoretinalne bolesti.

Normalna tkivna homeostaza zahteva uravnoteženu interakciju MMPs i TIMPs i odnos enzima prema inhibitoru je normalno 1 : 1. Bilo kakva promena u ravnoteži može da rezultira ekscesivnom ili insuficijentnom degradacijom matriksa ili akumulacijom matriksa [12, 13]. Povećan nivo MMP iznad nivoa njihovih inhibitora udružen je sa abnormalnom degradacijom matriksa, kao što se vidi u inflamatornim bolestima. Ekscesivni porast inhibitora u odnosu na proteaze smanjuje MMP aktivnosti, što može izazvati abnormalnu akumulaciju matriksa, koja je uočena u fibrotičnim bolestima.

Prisustvo MMPs i TIMPs [14–21] u očnoj vodici može imati ulogu u promeni ekstarcelularnog matriksa tkiva koje okružuje prednju komoru. I MMPs i TIMPs imaju značajnu ulogu u matriksu trabekularne mreže koji ima bitnu ulogu u regulaciji i održavanju protoka očne vodice i može biti uključen u patogenezu glaukoma sa otvorenim uglom. I kod bolesnika sa simpleks glaukomom i kod PEX glaukoma akumulacija abnormalnog ekstarcelularnog materijala u trabekularnoj mreži ili u formi plakova ili PEX materijala može biti odgovorna za porast otpora i hronični porast intraokularnog pritiska (IOP). U očima sa PEX sindromom i PEX glaukomom, porast nove produkcije različitih ekstarcelularnih matriks komponentata rezultira progresivnom akumulacijom abnormalnog fibrilarnog matriks materijala na mnogim tkivima prednjeg segmenta oka, uključujući i jukstakanalikalni region trabekularne mreže. Poreklo MMPs u normalnoj očnoj vodici je nepoznato, ali može biti produkt ćelija koje okružuju tkiva, kao što je kornealni epitel ili trabekularna mreža. Povećani nivoi MMPs i TIMPs koji postoje u očnoj vodici PEX može biti produkt tkiva prednjeg segmenta ili može biti posledica prekinute hematookularne barijere.

Klinički nalaz

Istorijat

PEX sindrom opisao je prvi put 1917. godine Lindberg, koji je pomoću novootkrivene slit lampe (biomikroskopa) zabeležio da postoje tamnosive mrlje na pupilarnom rubu irisa kod 50% pacijenata sa hroničnim glaukomom. Vogt misli da te promene počinju od prednje strane sočiva i nazvao ih je staračkim i ekfolijacioni sindromom kapsule sočiva senile i, uspostavivši njegovu vezu sa glaukomom otvorenog ugla, nazvao je kapsularni glaukom. Materijal je otkriven na irisu, trabekularnom tkivu, cilijarnom telu, zonulama, rožnjači i unutar konjunktive. Layden je predložio da je termin PEX sindrom najprihvatljiviji i najmanje komplikovan. Kako se bolest može javiti i sa glaukomom i bez glaukoma, prihvaćeni su termini ekfolijativni sindrom i ekfolijativni glaukom.

Novi pogledi su naglasili važnost precizne dijagnoze. Uzimajući sve epidemiološke analize u celini, PEX se pojavljuje u 20–25% svih glaukoma otvorenog ugla.

Epidemiologija

Mnoge epidemiološke studije širom sveta dale su različite podatke o rasprostranjenosti kako ekfolijativnog sindroma tako i ekfolijativnog glaukoma. To je objašnjeno razlikama u rasi, polu, godinama ili drugim još nepoznatim faktorima u ispitivanim grupama, kliničkim kriterijumima korišćenim za dijagnozu, sposobnostima ispitivača da detektuje rani stadijum bolesti ili možda suptilne znake. Mnogi slučajevi ostaju neotkriveni zbog nedostatka dilatacije zenice. Po nekim autorima, dijagnoza ostaje nepotvrđena u 60% pacijenta sa ekfolijativnim glaukomom, dok, po drugim, čak i do 70% [33,36,38].

Učestalost PEX povećava se progresivno među sledećim grupama: a) kod osoba preko 50 godina, b) kod osoba sa okularnom hipertenzijom, c) pacijentima sa glaukomom. Razlike među etnički homogenim grupama ili među etnički različitim grupama ali koje žive u sličnim uslovima mogu da dovedu do korisnih istraživanja (podataka). Razlozi zašto postoje varijacije i u jednoj i u drugoj grupi i dalje su ostali nepoznati. Geografska raspodela uzorka može biti objašnjena ili pojavom regionalnih gena ili uticajem sredine. Osobe koje žive u oblastima sa manjom geografskom širinom (Grčka, Saudijska Arabija, Iran, Turska) imaju veći procenat pojave PEX. Smatra se da ultravioletni zraci mogu imati ulogu u nastanku PEX. Ritch [22] pronašao je da učestalost raste dva puta više svake decenije posle pedesete godine. U nekim serijama žene imaju predominaciju, ali u slučajevima gde imaju PEX ali ne i glaukom, dok muškarci koji imaju PEX mnogo ranije razvijaju glaukom i glaukomi imaju nepovoljniji tok.

Prateći literaturu [22] i upoređujući učestalost jednostrane nasuprot obostrane zahvaćenosti, u različitim serijama je delimično različita. Obostrana zahvaćenost je mnogo češća u evropskim zemljama

u odnosu na druge zemlje. Mnoge serije pokazuju češću obostranu zahvaćenost u srazmeri odnosa 3 : 1, dok su druge serije, uključujući i jednu američku, objavile da je jednostrana zahvaćenost učestalija i to u istom odnosu 3 : 1 [23]. Sada se misli da su termini jednostrani i obostrani pogrešni, jer suptilnim ultrastrukturalnim imunohistohemijskim ispitivanjima pigmentom povezani znaci PEX materijala su nađeni na parnom oku i zato što fibrile PEX mogu da se otkriju biopsijom konjunktive i orbitalnog tkiva na svim parnim očima, kao i imunohistohemijskim ispitivanjem delova irisa. Slotzer Schrehard [12] smatra da je elektronmikroskopija zlatni standard za otkrivanje pseudoekfolijacija.

Sočivo

Naslage belog materijala na prednjoj strani sočiva su najstalnije i jedan od najvažnijih dijagnostičkih znakova PEX sindroma sa glaukomom i bez glaukoma. Klasični primer je uzorak koji sastavljen od tri različite zone, koje postaju jasno vidljive nakon potpune dilatacije zenice: relativno homogeni centralni disk koji odgovara grubom dijametru širine zenice, granulirana (zrnasta) često položena, periferna zona i jasna površina koja odvaja ove dve. Individualne razlike ove klasične kliničke slike mogu biti rezultat različitog sastava PEX materijala, različitog stepena bolesti i topografskog odnosa između lense i irisa.

Centralna zona je homogena, opisana je kao beli čaršav koji leži na prednjoj strani sočiva. Njegov dijametar varira između 1,5–3 mm i on je obično znatno manji od fiziološke širine zenice. Centralni disk može biti odsutan u 20%, pa i, po nekim autorima, i do 60% slučajeva, i često se inicijalno može prevideti, ali pažljivim ispitivanjem posle širenja zenice, suptilna (jedva vidljiva) može biti zapažena, specijalno kada se upoređi sa intermedijalnom jasnom zonom. Kompjuterizovana slika može poboljšati vidljivost materijala i šematska fotografija može da se iskoristi da podigne ekfolijativni materijal na površinu sočiva pre nego što se može videti klinički.

Periferna zona je često vidljiva i može biti zrnata na periferiji, u izvesnoj meri kao bela centralna ili u vidu radialnih strija. Granularnost perifernog sloja je stalna zbog neporemećene akumulacije PEX materijala. Intermedijalna jasna zona nastaje trljanjem dužice preko površine sočiva za vreme pomeranja zenice. Kako prekapsularni sloj postaje deblji, region zenice počinje da ga tare za vreme normalnog kretanja širenja i sužavanja zenice. Podrtavanje sočiva (*phacodonesis*) je pojava i ako ne često udružena sa iridodonezom, što je možda posledica porasta iris rigiditeta. Takođe, mogu da se dogode spontana subluksacija i dislokacija sočiva.

PEX materijal se može naći najranije na procesusima (nastavcima) cilijarnog tela i zonula. Cikloskopijom kod pacijenata sa unilateralnim PEX otkriveno je prisustvo PEX materijala i na cilijarnim procesusima i na zonulama ili i na jednom i na drugom mestu u 77% paralelnog oka gde pseudoekfolijacije

nisu klinički vidljive niti na prednjoj kapsuli sočiva niti na pupilarnoj ivici.

Naslage pseudoeksfolijacija [24] na zonulama mogu objasniti tendenciju subluksacije ili dislokacije sočiva u uznapredovalim slučajevima. Zonule koje imaju naslage sa pseudoeksfolijacijama često su zategnute i prekinute.

Dužica

Promene na dužici nastaju veoma rano i budu dobro vidljive na pupilarnoj ivici. Naslage PEX materijala na sfinkteru pupile i pupilarnoj ivici mogu se naći kod 32–94% pacijenata. Njihovo prisustvo takođe može biti varijabilno i od visoke sumnje koja zahteva pažljivo istraživanje do veoma izraženo i jasno vidljivo. Vaskularne promene na dužici takođe mogu biti prisutne.

Česta pojava je i taloženje pigmenta sa irisa na strukture prednje očne komore, što dovodi do prosijavanja (transluminacije) dužice, gubitka pupilarnog ruba, porasta pigmentacije trabekularnog tkiva i pigmentnog taloženja na površini dužice. Prosijavanje delova dužice može se desiti na pupilarnom rubu i na čitavom sfinktermom regionu. Generalizovano prosijavanje irisa često je udruženo sa PEX glukomom. Pigmentne partikule, veće od onih koji se mogu naći u pigmentnom disperzionom sindromu, najčešće se nalaze na prednjoj stromi i sfinkteru.

Pseudoeksfolijativni materijal [25,26] u bliskoj je vezi sa adventicijom krvnih sudova dužice izazivajući vaskulopatiju dužice. Svetlosnim mikroskopom PEX materijal se primećuje zbog povećane gustine perivaskularnog matriksa u zahvaćenom krvnom sudu. Nalazom transmisiona elektronske mikroskopije, PEX vaskulopatija je podeljena na 4 stadijuma: I stadijum – karakteriše fokalna akumulacija ekfolijativnog materijala bez ćelijske degeneracije; II stadijum – akumulacija ekfolijativnog materijala je praćena degeneracijom vaskularnih potpornih ćelija; endotelne ćelije nisu zahvaćene; III stadijum – i u endotelnim ćelijama dolazi do degenerativnih promena, dok u IV stadijumu – PEX materijal zauzima jedan acelularni vaskularni zid. PEX materijal u bliskoj je vezi sa adventicijom krvnih sudova dužice izazivajući vaskulopatiju dužice. Svetlosnim mikroskopom PEX materijal primećuje se zbog povećane gustine perivaskularnog matriksa u zahvaćenom krvnom sudu. Na osnovu nalaza transmisiona elektronske mikroskopije, pseudoeksfolijativna vaskulopatija je podeljena na četiri stadijuma.

Smatra se da u krvnim sudovima dužice glavnu ulogu u stvaranju PEX materijala imaju vaskularne potporne ćelije. Akumulacija i bliska veza PEX materijala sa adventicijom krvnih sudova dužice dovodi do obliteracije lumena, koja rezultira neovaskularizacijom i curenjem boje, što potvrđuje fluorofotometrija. Ritch [22] nalazi elektronskim mikroskopom 4 tipa histoloških promena, tražeći odgovor na pitanje patogeneze novoformiranih krvnih sudova: a) depoziti PEX materijala u blizini endotelnog zida; b) istanjenost i poneki prekid u bazalnoj membrani; c) re-

dukcija vaskularnog lumena zbog uvećanja endotelnih ćelija; d) fenestracija endotela.

Brooks je u svojoj studiji klasifikovao nalaz angiograma u očima sa pseudoeksfolijacijama kao kod:

Hipoperfuzija irisa (dužice) – smanjenja broja radijalnih arteriola, sektorasti defekti punjenja, atenuirane arteriole;

Mikroneovaskularizacija (stromalne nakupine, kompleksniji pleksusi, peripupilarna neovaskularizacija);

Anastomozirajući krvni sudovi (periferne petlje, manji krugovi, kosi sudovi).

Brooks naglašava da hipoperfuzija dužice nije primarni uzrok pseudoeksfolijacija, već je verovatno posledica.

Iris fluoresceinske angiografske studije rađene u očima sa kapsularnim glaukomom pokazuju slične ali mnogo teže anomalije nego u ekfolijativnom sindromu (različit stepen formiranja novih krvnih sudova, izraženo curenje boje i redukovana radijalna vaskularizacija).

Zenica

Oči koje imaju ekfolijacije često imaju siromašnu, nedovoljnu dilataciju, tako da u slučajevima jednostranog prisustva ekfolijacija postoji znatna razlika u farmakološkoj dilataciji.

Dve studije ispitivale su histološke promene u mišićima dužice, sfinkteru i dilatatoru pomoću svetlosne i elektronske mikroskopije i našli su neorganizovane, degenerativne mišićne i fibrozne promene u očima koje su imale pseudoeksfolijacije bez glaukoma i sa njim, ali u kontrolnoj grupi tih promena nije ni bilo.

Male partikule koje flotiraju u očnoj vodici u očima koja nemaju dilatiranu pupilu, kao i disperzija pigmenta u prednjoj očnoj komori koja se vidi nakon dilatacije pupile mogu biti prisutne i obilne u očima sa pseudoeksfolijacijama. Ovaj pigment potiče od pigmentnog epitela dužice prilikom širenja zenice. Kuchle sa saradnicima [24] pokazao je da postoji znatan porast IOP nakon medikamentoznog širenja zenice i pozitivna korelacija između visine IOP i količine oslobođenog pigmenta. Takođe, isti autori su naglasili da je maksimalna količina pigmenta u prednjoj očnoj komori sat-dva nakon midrijaze, a da nestaje u periodu 12–24 h.

Rožnjača

Na edotelu rožnjače mogu se videti razasute fleke PEX materijala, koje mogu biti pogrešno dijagnostikovane kao inflamatorni precipitati. Pigment se često može videti na edotelu u centru rožnjače koji povremeno može da liči na Krukenberovo vreteno. Mnogo češće se sreću jedna ili više jako pigmentovanih linija na periferiji rožnjače ispred Schwalbesove linije. Primećeno smanjenje gustine edotelijalnih ćelija je znatno čak i kod pacijenata koji imaju normalni IOP, zajedno sa morfološkim promenama u veličini i obliku edotelijalnih ćelija u oba zahvaćena oka i na drugom oku koje nema ekfolijacije. Opadanje gustine edotelijalnih ćelija nije uvek u

korelaciji sa jačinom glaukoma, ali može biti u korelaciji sa povećanom pigmentnom disperzijom.

Pseudoksfolijativni materijal [36,37] može se naći najranije na procesusima (nastavcima) cilijarnog tela i zonulama. Cikloskopijom kod pacijenata sa unilateralnim PEX otkriveno je prisustvo PEX materijala i na cilijarnim procesusima i na zonulama ili i na jednom i na drugom mestu u 77% paralelnog oka gde pseudoeksfolijacije nisu klinički vidljive niti na prednjoj kapsuli sočiva niti na pupilarnoj ivici.

Komorni ugao

Kod pacijenata sa pseudoeksfolijacijama komorni ugao može biti zatvoren [24,25] ili sa visokim stepenom pigmentacije. Gusta trabekularna pigmentacija nije retka pojava na parnim očima kod kojih pseudoeksfolijacije nisu vidljive. Izražena pigmentacija je jasan znak PEX promena i pojavljuje se kod svih pacijenata koji imaju klinički dokazanu bolest. U skoro svim studijama kod pacijenata koji imaju pseudoeksfolijacije samo na jednom oku, trabekularna pigmentacija je uvek gušća, većeg stepena. Oči sa PEX glaukomom imaju tendenciju da imaju pigmentaciju veću nego pacijenti sa pseudoeksfolijacijama bez glaukoma, i oči sa PEX glaukomom imaju veću pigmentaciju komornog ugla nego oči sa glaukomom otvorenog ugla. Povećana pigmentacija trabekularnog tkiva jasan je znak pseudoeksfolijacija i pojavljuje se kod svih pacijenata sa evidentnom kliničkom slikom. Za razliku od pigmentnog disperzionog sindroma distribucija pigmenta ima tendenciju da bude neravna, mrljasta i manje dobro definisana. Može biti rani dijagnostički znak koji prethodi pojavljivanju PEX materijala na pupilarnoj ivici i prednjoj strani sočiva. Kod svih pacijenata sa unilateralnom zahvaćenošću, trabekularna pigmentacija je obično gušća i na nezahvaćenom oku. Kada je pigmentacija znatno asimetrična, unilateralni PEX glaukom je bio češći u oku sa većom pigmentacijom i postojalo je veće oštećenje izazvano glaukomom. Postoji visokopozitivna korelacija između visine IOP i stepena pigmentacije trabekuluma. Međutim, proširena pigmentacija nije uvek u korelaciji sa visinom IOP i jačinom glaukoma. Pigment se karakteristično taloži na Schwalbeovoj liniji i ponekad kao talasaste linije ili linije ispred Schwalbeove (Sampolesy). Ovo je takođe rani znak pseudoeksfolijacija. Pseudoeksfolijacije se takođe mogu naći u komornom uglu za vreme gonioskopije i obično na trabekulumu, ali nisu patognomonični znak jer se mogu naći i u komornom uglu pacijenata sa pseudoeksfolijacijama bez glaukoma.

Staklasto telo i mrežnjača

Na površini staklastog tela mogu se naći pseudoeksfolijacije posle ekstrakcije katarakte, na prednjoj strani staklastog tela, na zadnjoj kapsuli sočiva i implatiranoj sočivu, ukazujući na to da prisustvo sočiva nije neophodno za njegovo neprekidno formiranje. Klinički u unilateralnim slučajevima ipsilateralne pulsacije okularnog krvnog protoka i karotidnog protoka su smanjene. Pacijenti sa PEX glaukomom

imali su veće smanjenje u krvnom protoku, izmereno *Collor Doppler* imidžing tehnikom u odnosu na pacijente samo sa PEX sindromom. Krvni protok na lamini kribrozi i neuroretinalni obod smanjuju se sa povećanjem glaukomatoznog oštećenja [29–32]. Takođe je pronađeno da nema značajne razlike u širini neuroretinalnog oboda ili prisustva peripapilarne atrofije, uprkos visini IOP u grupi sa PEX. Druge studije su pokazale da veličina optičkog diska, veličina neuroretinalnog oboda, nije pokazala statističku značajnost između očiju sa normotenzinim očima sa PEX i klinički nezahvaćenog oka, gde drugo oko ima PEX glaukom. Peripapilarna atrofija bila je u korelaciji sa visinom IOP i glaukomatoznim propadanjem. Peripapilarna horioretinalna atrofija kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i PEX glaukomom nije bila statistički značajna. Pseudoskavacija ima tenenciju da bude difuzna u odnosu na primarni glaukom, kod koga najčešći defekt neuroretinalnog oboda u inferotemporalnom i superotemporalnom sektoru.

Ekstraokularne promene

Klinički konjunktiva je normalnog izgleda. Međutim, fluoresceinska angiografija konjunktive pokazala je smanjenje limbalne vaskularne mreže, polja neovaskularizacije u uznapredovalim slučajevima, kao i kongestiju cilijarnih krvnih sudova. Schirmer test kao i *break-up* vreme je pokazalo da postoji deficit u suznom filmu, te je sugerisano da u ovim očima može da se javi kseroftalmija, posebno ako je korišćen u terapiji beta adrenergični blokator.

Klinički entiteti

Katarakta

Mada prava povezanost između katarakte i pseudoeksfolijacija još nije dobro razjašnjena, postoji pozitivna veza. Nuklearna katarakta se češće može naći u očima sa ekxfolijacijama nego u očima koje nemaju pseudoeksfolijacije. Takođe je zabeleženo veće prisustvo i supkapsularne katarakte. Oči sa pseudoeksfolijacijama bez glaukoma i sa njim imaju manju vidnu oštrinu i mnogo češću opacifikaciju sočiva nego nezahvaćene oči. Pretpostavljamo da je katarakta povezana sa okularnom ishemijom i da je pretpostavljena udružnost između unilateralne katarakte i asimetričnog PEX sindroma, koji se dešavaju u istom oku, pokazatelj veće ishemije u zahvaćenom oku.

Pacijenti sa pseudoeksfolijacijama skloni su većim komplikacijama i za vreme ekstrakcije sočiva. Oči sa pseudoeksfolijacijama imaju manju dilataciju pupile, zonularnu dehiscenciju i gubitak staklastog tela. Pupilarni prečnik i fragilnost zonula okrivljeni su kao najznačajniji faktor rizika za rupuru zadnje kapsule sočiva i gubitak staklastog tela. Zonularna fragilnost je razlog za subluksaciju sočiva i prisustvo fakodoneze. Kuche i saradnici [24] pronašli su da su intraoperativne komplikacije povećane za 13,4% u očima koje imaju dubinu prednje komore manje od 2,5 mm i 2,8% u očima gde je prednja komora dublja od 2,5 mm i više. U postoperativne komplikaci-

je ubrajaju se i opacifikacija zadnje kapsule, kasna postoperativna decentracija sočiva. Jedna studija je pronašla da postoji razlika u srednjoj debljini kapsule sočiva između pseudoeksfolijacija i normalnih kontrola. Verovatno su komplikacije tokom hirurģije katarakte povezane sa slabošću zonula. Fragilnost zonula može biti odgovorna za tri do deset puta povećan rizik za rupturu zonula i pet puta povećani rizik za gubitak staklastog tela. Strategije koje smanjuju stres na zonule uključuju i izbegavanje ekscesivne fluktuacije u pritisku prednje komore, na primer koristeći male hirurģike incizije i korišćenjem adekvatnog viskoelastika, kao i izbegavanje mehaničkog stresa na sočivo. Korišćenjem fakoemulifikacije sa prednjom kapsuloreksom smanjuje se procenat intraoperativnih komplikacija. Stavljanje intraoperativno i intrakapsularnog ringa može sprečiti postoperativnu dislokaciju implatiranog sočiva [25].

Glaukom

Pseudoeksfolijativni sindrom je jedan od najvažnijih rizika za nastanak glaukoma. U nekim populacijama PEX je u visokom procentu udružen sa PEX glaukomom. Hronični porast IOP u PEX očima uzrokovan je poraslim otporom u trabekularnom tkivu, verovatno kao rezultat blokiranja odvodnih kanala depozitima PEX materijalom. Depoziti PEX materijala se pored trabekularnog tkiva nalaze i u jukstakanalikularnom tkivu ispod zida Schlemmsovog kanala.

Veruje se da PEX glaukom je mnogo teže staviti pod kontrolu nego li glaukom otvorenog ugla. Loša prognoza može biti povezana sa kliničkim karakteristikama PEX glaukoma, koji je tipično udružen sa visokim IOP, velikim dnevnim fluktuacijama IOP. Fluktuacije IOP različite su u različitim položajima, posebno je u ležećem položaju dubina prednje komore znatno smanjena i IOP je znatno viši u poređenju sa kontrolnim očima. Promene se mogu pridodati promenjenom zonularnom aparatu koji dozvoljava sočivu da se pomeri napred. Korelacija u momentu postavljanja dijagnoze između nivoa IOP i promena u vidnom polju smanjenje sloja retinalnih nervnih vlakana može biti postavljena samo kod pacijenata sa PEX glaukomom, ali i ne kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla. Smanjenja IOP je pokazalo da poboljšava prognozu vidnog polja mnogo više kod PEX glaukoma u odnosu na simpleks glaukom. Konstans i saradnici [25,26] pokazali su da smanjenje IOP ispod 17 mmHg i niže može da prevenira dalje propadanje vidnog poja. Merenje debljine centralne rožnjače pokazalo je znatno sniženje i znatno smanjene debljine u odnosu na ostalu populaciju. Kod pacijenata

sa PEX glaukomom postoji velik rizik od tranzitornog porasta IOP nakon širenja zenice zbog disperzije granula melanina i PEX materijala u prednju komoru. Intraokularni pritisak može se povećati i do 30 mmHg u odnosu na osnovni, i vratiti se na normalu za 10 do 15 sati posle dilatacije. Neotkriveni vrh IOP nakon dilatacije može doprineti daljem propadanju vidnog polja i optičkog diska, i trebalo bi proveriti IOP kod svih pacijenata sa PEX nakon korišćenja midrijatika. Konverzija PEX sindroma u PEX glaukom dešava se u 32% oka sa inicijalnim PEX očima i u 38% kod kontralateralnog oka koje nije zahvaćeno unutar sedam godina.

Sistemske promene

Više od deset godina depoziti PEX materijala su pronađeni pomoću elektronske mikroskopije, imunohistohemije u uzorcima donatora srca, pluća, jetre, bubrega, meningeama pacijenata koji su imali i PEX glaukom [33–36]. Ovi nalazi sugerišu da je PEX sindrom deo sistemske bolesti ekstracelularnog matriksa. U mnogim studijama je pokazano da je PEX sindrom povezan sa kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima [37]. Ovde je uključen tranzitorni ishemijski atak, angina pektorisa, artrijska hipertenzija, infarkt miokarda, aneurizma abdominalne aorte, Alzhemierova bolest. Nedavne studije su pokazale da su u grupi od 1150 pacijenata sa PEX glaukomom i glaukomom otvorenog ugla, tromboze, embolije, hemoragije, senilna demencija bile znatno povećane u grupi sa PEX glaukomom. Hiperhomocitemija je prisutna kao poseban rizik za razvoj vaskularnih promena kod PEX pacijenata [38].

Zaključak

Saznanje o važnosti pseudoeksfolijacija poslednjih je godina znatno poraslo. To je uzrokovano ne samo teškim oblikom glaukoma otvorenog ugla nego često subluksacijom sočiva, oštećenjem hematookulatne barijere, brojnim komplikacijama za vreme operacije katarakte, kao što su dijaliza zonula, ruptura kapsule i gubitak staklastog tela. Sada se pseudoeksfolijacije pojavljuju kao etiološki odgovorne za stvaranje katarakte i mogu imati ulogu u nastanku okluzije centralne retinalne vene. Preliminarne informacije sugerišu povezanost sa tranzitornim ishemijskim atakom, bolestima srca i aneurizmom abdominalne aorte. Udruženost pseudoeksfolijativnog sindroma sa sistemskim promenama odavno je opisana u literaturi, posebno sa kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima, aneurizmom abdominalne aorte, tranzitornim ishemijskim atakom, Alzhimierovom bolešću.

Literatura

1. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann OHG. Trabecular meshwork in pseudoexfoliatiin syndrome with and without open angle glaucoma. a morphometric, ultrastructural study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995;36:1750-64.
2. Lutjen-Drecoll E, Shimizu T, Rohrbach M, Rohen JW. Quantitative analysis of 'plaque material' in the inner-outer wall of schlemm's canal in normal- and glaucomatous eyes. Exp. Eye Res. 1986;42:443-5.
3. Follmann P. Fine-structure of the transition from the sclera to the corneoscleral trabeculum in open-angle glaucoma. Med Sci Monit. 1997;3(2):139-43.

4. Hammer T, Schlotzer-Schehardt U, Naumann G. Unilateral or Asymmetric Pseudoexfoliation Syndrome? *Arch Ophthalmol* 2003;119:1023-31.
5. Sharvan K, Nan Wang C, Shiri D, Mattox C, Kagemann L, Fini ME, et al. Matrix metalloproteinase gelatinase (MMP) is associated with leaking glaucoma filtering blebs. *Exp Eye Res* 2005;81:429-36.
6. Ho SL, Dogor GF, Wang J, Crean J, Wu N, Oliver QD, Weitz S, et al. Elevated aqueous humor tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and connective tissue growth factor in Pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2005;89:169-73.
7. Burkhard H, Rosch S, Ramer R, Tamm RE, Brune K. Latanoprost induces matrix metalloproteinases-1 expression in human non-pigmented ciliary epithelial cells through a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. *FASEB J*. 2005;19:1929-31.
8. Gabelt B, Ann T, Kaufman LP. Changes in aqueous humor dynamics age and glaucoma. *Prog Retinal Eye Res* 2005;24:612-37.
9. Koliakos GG, Schlotzer-Schrehard U, Konstans GPA, Bufidis T, Georgiadis N, Dimitriadou A. Transforming and insulin-like growth factors in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:482-7.
10. Schlotzer-Schrehard U, Lommatzsch J, Kuchle M, Konstans GPA, Naumann G. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1117-25.
11. Yoneda K, Nakano M, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Disease-related quantitation of TGF-beta3 in human aqueous humor. *Growth Factors* 2007;25(3):160-7.
12. Schlotzer-Schrehard U, Zenkel M, Kuchle M, Sakai L, Naumann OHG. Role of transforming growth factor-B1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp Eye Res* 2001;73:765-80.
13. Cao Y, et al. Effect of transforming growth factor beta 2 on phagocytosis in cultured bovine trabecular meshwork cells. *Ophthalmology* 2003;100:535-8.
14. Chavakis T, et al. The pattern recognition receptor (RAGE) is a counterreceptor for leukocyte integrins: a novel pathway for inflammatory cell recruitment. *J Exp Med* 2003;198:1507-15.
15. Konstans GPA, Koliakos G, Karabatsas HC, Liakos P, Schlotzer-Schrehard U, Georgiadis N, et al. Latanoprost therapy reduced the levels of TGF beta 1 gelatinases in the aqueous humor of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res* 2006;82:319-22.
16. Huang SH, Adamis AP, Wiedersheim DG, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor. *Exp Eye Res* 1996;62:481-90.
17. Kee C, Son S, Ahn BH. The relationship between gelatinase A activity in aqueous humor and glaucoma. *J Glaucoma* 1999;8:51-5.
18. Bradely JMB, Vranka J, Colvis CM, et al. Effect of matrix metalloproteinases activity on outflow in perfused human organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2649-58.
19. Bradley JMB, Kelley MJ, Zhu XH, et al. Effect of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1505-13.
20. Welge-Lusen U, May CA, Lutjen-Drecoll E. Induction of tissue transglutaminase in trabecular meshwork by TGF-beta1 and TGF-beta2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2229-38.
21. Holopainen JM, Moilanen JA, Sorsa T, et al. Activation of matrix metalloproteinase-8 by membrane type 1-MMP and their expression in human tears after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2550-6.
22. Kahari VM, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumor growth and invasion. *Ann Med* 1999;31:34-45.
23. Befagna G, Occhi G, Nava A, Vitello L, Ditadi A, Basso C, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res* 2005;65:366-73.
24. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;45:265-315.
25. Ritch R. Exfoliation syndrome: the most common identifiable cause of open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1994;3:176-8.
26. AGIS: the advanced glaucoma intervention study The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
27. Kuchle M, Viestenz A, Martus P. Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000;129:281-5.
28. Konstans AG, Allan D. Pseudoexfoliation syndrome in Greece. *Eye* 1989;3:747-53.
29. Konstans AG, Diafas S. Loss of iridolenticular contact in eyes with exfoliation syndrome may protect against glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:467-70.
30. Schlotzer-Schrehard U, Kuchle M, Junemann, Naumann H. Relevance of the pseudoexfoliation for the glaucomas. *Ophthalmology* 2002;99:683-90.
31. Linner E, Popovic V, Gottfries CG, et al. The exfoliation syndrome is cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;107:1469-74.
32. Cursien C, Hundel A, Schonherr U, Naumann GOH. Pseudoexfoliation syndrome in patients with branch and central retinal vein thrombosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997;211:17-21.
33. Cursiefen C, Hammer T, Kuchle M, et al. Pseudoexfoliation syndrome in eyes with ischemic central retinal vein occlusion: a histopathologic and electron microscopic study. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:476-8.
34. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2000;129(5):640-4.
35. Brown BA, Marx JL, Ward TP, et al. Homocysteine: risk factor for central retinal venous occlusive disease. *Ophthalmology* 2002;109:287-90.
36. Brunelli T, Prisko D, Fedi S, et al. High prevalence of mild hyperhomocysteinemia in patients with abdominal aortic aneurism. *J Vasc Surg* 2000;32:531-6.
37. Schumacher S, Schlotzer-Schrehard U, Martus P, et al. Pseudoexfoliation syndrome and aneurisms of abdominal aorta. *Lancet* 2001;357:359-60.
38. Hietanen J, Soisalon-Soininen S, Kivela T, Tarkkanen A. Evaluation of the clinical association between exfoliation syndrome and abdominal aortic aneurism. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:617-9.
39. Janciauskiene S, Krakau T. Alzheimer's peptide: a possible link between glaucoma, exfoliation syndrome, and Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:328-9.
40. Tarkkanen A, Reunanen A, Kivela T. Frequency of systemic vascular disease in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008;86:598-602.
41. Topouzis F, Harris A, Wilson R, Founti P, Yu Fei, Anastasopoulos E, et al. Increased likelihood of glaucoma at the same screening intraocular pressure in subjects with pseudoexfoliation: Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol* 2009;148(4):606-13.

Summary

Introduction

This study was aimed at providing an update on most recent developments regarding ocular and systemic manifestations and complications, clinical diagnosis and management, and molecular pathophysiology of pseudoexfoliation syndrome.

Method

Review of recent literature and own clinical and laboratory studies.

Results

Pseudoexfoliation syndrome is an age-related disease in which abnormal fibrillar extracellular material is produced and accumulated in many ocular tissues. Recent progress and advances have led to improvements in clinical management by understanding the effects of the pseudoexfoliation process on the ocular tissues, by refining diagnostic criteria and applying new treatment regimes, and by developing preventive strategies to reduce surgi-

cal complications. Increasing evidence of systemic associations of cardiovascular, cerebrovascular, abdominal aorta aneurysm can provide better understanding and management of this condition, and new therapeutic goal. The current pathogenesis concept describes pseudoexfoliation syndrome as an elastic microfibrilopathy involving transforming growth factor- β , matrix metalloproteinase oxidative stress.

Conclusion

Despite extensive research, the exact chemical composition of exfoliation material remains unknown. The presence of pseudoexfoliation should alert the physician to the increased risks of intraocular surgery, most commonly zonular dehiscence, capsular rupture, and vitreous loss during cataract extraction. Its associated clinical signs are important in the detection and management of glaucoma.

Key words: Exfoliation Syndrome; Risk Factors; Oxidative Stress; Aging; Eye Diseases + metabolism; Transforming Growth Factor beta1; Matrix Metalloproteinases

Rad je primljen 24. VI 2008.

Prihvaćen za štampu 25. VII 2008.

BIBLID.0025-8105;(2010):LXIII:9-10:681-688.