

ISSN 1314-5800

2023 | VOL. 12 | № 2  
2023 | ТОМ 12 | БР. 2



# BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

БЪЛГАРСКИ ФОРУМ  
ГЛАУКОМА



Publication of the "National Academy Glaucoma" Foundation

# **БАУЕР – ВАШИЯТ ПАРТНЬОР В ОФТАЛМОЛОГИЯТА**

**Aflibercept (Eylea) – стандарт в лечението на  
Макулна дегенерация свързана с възрастта  
и Диабетен макулен едем <sup>1,2</sup>**

**Ненадмината ефикасност и  
утвърден профил на безопасност**

**Референции:** 1. Schmidt-Erfurth U, et al. Br J Ophthalmol 2014;98:1144–1167  
2. Schmidt-Erfurth U, et al. Ophthalmologica 2017;237:185–222

**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:** 07/2021

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

ИАЛ-14496/30.03.2022  
PP-EYL-BG-0148-1



# BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

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

## СЪДЪРЖАНИЕ

### МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

1. Cymbalta (Duloxetine) индуцирана остра закритъвъзълна глаукома въпреки профилактична периферна иридотомиа 40  
**Г. Сайн**

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

2. Клиничен анализ на остра задна мултифокална плаковидна пигментна епителиопатия при клиничен случай 44  
**Н. Коновалова, О. Гузин, Н. Каменко, А. Ковтун**

### ОЧНА ПОВЪРХНОСТ

3. Сухо око и интраоперативни фактори при катарактна хирургия: обзор 53  
**Т. Добрев, В. Ангелов**

### МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

4. Офталмологични индикации за приложение на anti-VEGF 57  
**Д. Митова**

### КЛИНИЧНА ГЕНЕТИКА

5. Съвременни клиничко-генетични аспекти на болестта на Щаргард-1 61  
**А. Попова**

## CONTENTS

### MEDICAL TREATMENT

1. Cymbalta (Duloxetine) induced acute angle closure glaucoma despite prophylactic peripheral iridotomy 40  
**G. Singh**

### CASE REPORT

2. Clinical analysis of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy on the example of a clinical case 44  
**N. Konovalova, O. Guzun, N. Khramenko, A. Kovtun**

### OCCULAR SURFACE

3. Dry eye and intraoperative factors following cataract surgery: a review 53  
**T. Dobrev, V. Angelov**

### MEDICAL TREATMENT

4. Ophthalmological indications for anti-VEGF treatment 57  
**D. Mitova**

### CLINICAL GENETIC

5. Current clinical-genetic aspects of Stargardt-1 disease 61  
**A. Popova**

**ГЛАВЕН РЕДАКТОР:**

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

**EDITOR-IN-CHIEF:**

**Prof. Botio Angelov, 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 „Мандрика“  
 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 Шарауи**  
 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

**Проф. г-р Радуил Цеков, г.м.**  
 Университет на Южна Флорида, Тампа, Флорида, САЩ

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

**Проф. г-р Алън 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 Гурундер 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

**Проф. г-р Маргарита Тодорова, г.м.**  
 Катедра по офталмология  
 Медицински университет, Цюрих, 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 2<sup>nd</sup> 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 Martínez, 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

**Prof. Radouil Tzekov, MD, PhD**  
 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

**Prof. Margarita Todorova, MD, PhD**  
 Department of Ophthalmology,  
 Medical University, Zürich, 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](mailto:botio.ang@abv.bg)**

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

# Cymbalta (Duloxetine) induced acute angle closure glaucoma despite prophylactic peripheral iridotomy

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

A 68 years old, Caucasian female presented with acute onset of ocular pain, headache, emesis, and poor vision in her right eye in an emergency room of a local hospital. Patient reported “holes made in both eyes to drain fluid almost ten years ago.” She had ‘emergency surgical iridectomy’ in her affected eye to treat ‘acute angle closure glaucoma.’ Patient had ‘peripheral laser iridotomies’ in both her eyes many years ago. Initially, patient denied trauma, new ocular or systemic medication, and overloading herself with liquids, etc. A day later patient called to inform us that she had just started taking Cymbalta (Duloxetine), anti-depressant medication, by mouth a week prior to this episode.

**Key words:** Cymbalta, Duloxetine, acute glaucoma, acute angle closure glaucoma, peripheral iridotomy, surgical iridectomy, malignant glaucoma, glaukomflecken.

## Introduction

We are fully aware of the fact that hyperopic eyes are at a much higher risk of developing acute angle closure glaucoma (AACG) than normal or myopic eyes; the hyperopic eyes are volumetrically, so-called, ‘crowded eyes,’ being anatomically smaller eyes with shorter axial length than normal emmetropic or myopic eyes. The role of prophylactic laser iridotomy (PLI) in such eyes cannot be overemphasized. Similarly, it is a common practice in the field of ophthalmology to avoid pupillary dilation in such eyes that could induce angle closure type acute glaucoma. Also, we often share our knowledge with such hyperopic eye patients, predisposed to develop acute glaucoma, not to take certain systemic medications commonly used to manage their comorbidities because of their mydriatic effects in the eyes. Despite all these precautions accidents do happen, though rarely. This following case report is one such example.

## Case Report

A 68 years old Caucasian female presented in a regional hospital emergency room with severe ocular pain, blurry vision, severe headache, emesis and light sensitivity for almost a day in her right eye. Initially it was a mild temporal headache with some right eye discomfort that got progressively worse into the evening and night along with nausea. The vision continued to get blurrier and blurrier as the time lapsed and it accompanied with emesis. Regular analgesics did not touch the eye pain or the headache.

In the emergency room, her Intra-ocular pressure (IOP) was recorded to be 52 mmHg in the affected right eye and 16 mmHg in the unaffected left eye, as measured with a tonopen. Best corrected vision in the right eye was 20/200 (0.1) and in the left eye was 20/40 (0.5). Patient denied any recent eye injury, inflammation or use of eye drops/medication. Patient mentioned that she had ‘holes made in both her eyes to drain fluid almost ten years ago.’ Over the phone consultation with me, the ophthalmologist-on-call, the diagnosis of ‘Acute Angle Closure Glaucoma’ (AACG) in her right eye was made. Patient was started on systemic acetazolamide (Diamox) 500 mg every 4 hourly along with non-narcotic analgesics.

Patient was examined by me, the ophthalmologist-on-call, on emergency basis, putting aside regular scheduled patients in the eye clinic. Slit lamp examination revealed flat (absent) anterior chamber in right eye (Fig. 1) and shallow anterior chamber in her left eye. About 2+ corneal epithelial microcystic edema and stromal edema (on grade of Zero being none and 4+ being the maximum) in the affected eye obscured clear view of the anterior chamber and the iris lens diaphragm in her right eye.



Fig. 1. Right eye of the patient with ‘absent anterior chamber’ and ‘acute angle closure glaucoma’.

Pupil was about 6 mm fixed, dilated and non-reacting in the affected eye with absent (flat) anterior chamber. The left eye pupil was 3 mm round and reacting with moderate depth of anterior chamber. A very small far-peripheral laser iridotomy was noticed in her left eye but such iridotomy could not be visualized in her affected eye with dilated pupil and corneal edema. Intraocular pressure (IOP) in affected eye was 48 mmHg and 15 mmHg in her unaffected eye as measured with applanation tonometry. The diagnosis of ‘Acute Angle Closure Glaucoma’ (AACG) was confirmed and patient had an uneventful ‘Emergency Surgical

Peripheral Iridectomy' in her affected eye (Fig. 2) within two hours of her presentation in the emergency room. The eye was soft with moderate depth anterior chamber after aqueous fluid drained through iridectomy and the limbal incisional wound. In post-operative recovery room, patient was relieved of ocular pain, headache and emesis.

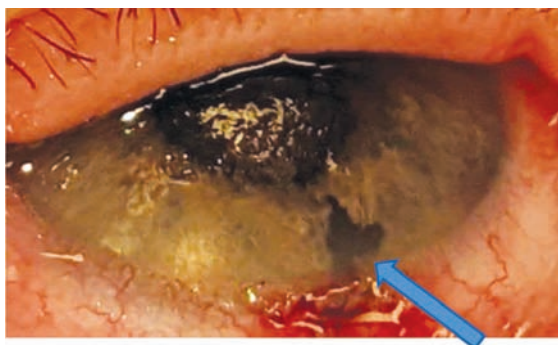


Fig. 2. Peripheral large iridectomy (blue arrow) through limbal incision treated the acute attack of angle closure glaucoma.

On post-operative day One, patient expressed that her ocular pain and headache were gone by the end of the procedure and she was not nauseated any more. Ocular examination revealed corrected vision to be 20/60 (0.33) in the affected eye and 20/30 (0.66) in her unaffected eye with 'Hyperopic corrective glasses' and using Snellen's chart. Intra-ocular pressure (IOP) was 14 mmHg in both her eyes by applanation tonometry. Corneal epithelial and stromal edema had regressed and anterior chamber had moderate depth in the operated eye. Pupil was 5 mm irregular in shape and sluggishly reacting to light in her operated eye. A very tiny far-peripheral laser iridotomy was appreciated with retro-illumination at 9 O'clock position and a moderately large surgical peripheral iridectomy at 12 O'clock position. Patient was started on topical antibiotic-steroid combination eyedrops (Neomycin-Polymyxin -Dexamethasone eye drops) four times a day as post-operative care for three weeks and cut down to twice-a-day for next two weeks. Still, patient denying anything new or change in her life style, excessive fluids, trauma, or use of new medication, etc.

On post-operative day two, patients called and informed that she had started taking Cymbalta (duloxetine), an anti-depressant, a week before the present episode. On review of literature, it was noted that use of Cymbalta had been related with 'bilateral acute angle closure glaucoma' as one of the rare side-effects [1 - 2]. Patient was recommended to discontinue use of duloxetine, and explained that she was fortunate not to have acute attack of glaucoma in both her eyes.

One week post-op, patient was able to see 20/40 (0.5) in right eye and 20/25 (0.8) in left eye with corrective +3.00 D Spherical hyperopic glasses. IOP was recorded to be 14 mm Hg in both eyes by applanation tonometry. Ocular inflammation had subsided in the operated eye; cornea was relatively clear, moderate depth in central anterior chamber but pupil was still 5 mm irregular sluggishly reacting with large peripheral iridectomy and previously placed laser iridotomy. The lens developed small anterior subcapsular cortical opacities because of epithelial necrosis secondary to sudden increase in IOP and acute episode of angle closure glaucoma [3], called as 'Glaukomflecken' (Fig. 3).

## Discussion and Comments

Acute angle closure glaucoma is one of the few ocular emergencies that demand urgent or emergency management of suddenly high intra-ocular pressure. Unattended even for few hours does lead to permanent damage to the optic nerve and visual acuity, and also permanent anatomic damage to the trabecular meshwork and angle of the anterior chamber by peripheral anterior synechiae formation. Once a very high IOP was recorded in the emergency room everything else was put aside and patient was operated within two hours of her arrival in the emergency room. A moderate size peripheral iridectomy (Fig. 2) relieved the high IOP instantaneously and patient was free of pain. Early surgical intervention saved her vision and permanent damage to optic nerve. Glaukomflecken (Fig. 3) is known sequelae to sudden increase in IOP causing anterior subcapsular epithelial necrosis and small opacities in the lens [3]. These opacities usually do not progress and are a 'tell-tale' sign of 'acute glaucoma.'

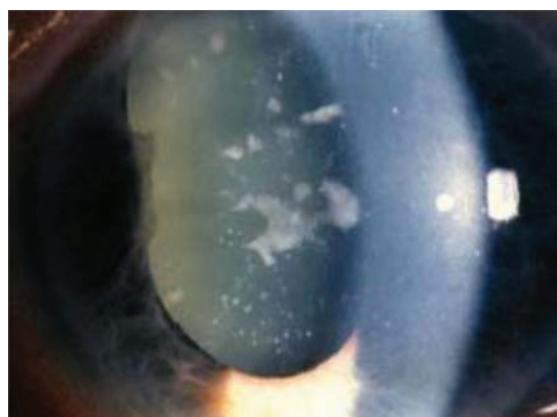


Fig. 3. Glaukomflecken: Anterior subcapsular opacities in the lens after acute glaucoma attack.

Was there any other option available to treat this patient before proceeding to 'surgical iridectomy? Yes, theoretically, one should try by mouth acetazolamide or osmotic agents such as glycerol or intravenous mannitol trying to help lower the IOP. Oral acetazolamide was given but of no avail. Emergency laser peripheral iridotomy should be tried to reroute the aqueous flow, but there was already a prophylactic peripheral laser iridotomy performed in the affected and the unaffected eyes almost ten years ago to prevent such an acute episode. But, as in this case presentation, we encountered a 'failed iridotomy.' Also, I believe peripheral iridotomy has a role in pupillary block type of acute glaucoma with 'iris bombé.' And, still it is difficult to perform through edematous cornea and hazy view of the iris. But in our case, the anterior chamber was flat (absent) with forward displacement of iris-lens diaphragm. More concerning was the possibility of 'malignant glaucoma' [4 - 6] where aqueous fluid could have been misdirected posteriorly and pushing the vitreous body and iris-lens diaphragm anteriorly, despite a previously performed laser iridotomy.

Considering these factors and reasonings, an emergency peripheral iridectomy was performed with a limbal incision. Peripheral iris prolapse into the limbal wound with a gush of aqueous fluid egressing from the incision site was a welcome

Table 1. Drugs reported to induce acute angle closure glaucoma (copied and modified from Yang and Lin 2019).

Medication class	Examples	Indications	Mechanism of angle closure	Ocular effects
α1-adrenergic agonists	Phenylephrine	Nasal decongestant, mydriatic, and vasopressor	Pupillary block	Mydriasis
	Ephedrine	Vasopressor		
β2-adrenergic agonists	Albuterol and salbutamol	Bronchodilator	Pupillary block	Mydriasis and increased aqueous humor production
Anticholinergic agents	Atropine	Mydriatic, cycloplegic, and bradycardia treatment	Pupillary block	Mydriasis and cycloplegia
	Glycopyrrolate	Neuromuscular blockage reversal and decrease in airway secretions		
	Oxybutynin	Urge incontinence		
	Scopolamine	Antinausea		
	Botulinum toxin	Strabismus, blepharospasm, wrinkles, and headaches		
Antihistamines (anticholinergic side effects)	Cetirizine, loratadine	Allergy medication	Pupillary block	Mydriasis
Cholinergic agents	Pilocarpine	Pupillary block angle closure and dry mouth treatment	Anterior displacement of the lens–iris diaphragm	Miosis and anterior rotation of the lens–iris diaphragm
Sulfonamides	Topiramate	Seizure and migraine treatment	Anterior displacement of the lens–iris diaphragm	Choroidal effusion
	Acetazolamide	Antiglaucoma, altitude sickness, Meniere's disease treatment, and diuretic		
	Methyl-sulfonyl-methane (MSM) supplement	Detox supplements		
Serotonergic agents	Venlafaxine and escitalopram	Antidepressant	Pupillary block/anterior displacement of lens–iris diaphragm	Mydriasis and increased aqueous humor production, choroidal effusion
	Triptans	Migraine treatment	Pupillary block	Mydriasis, increased aqueous humor production
	<b>Duloxetine</b> , commonly used trade name ( <b>Cymbalta</b> )	Antidepressant, mood elevator and pain reliever	Pupillary block, anterior displaced lens–iris diaphragm	Mydriasis and ciliary body effusion
	Aripiprazole	Antipsychotic	Pupillary block	Mydriasis, increased aqueous humor production



sign. Peripheral surgical iridectomy was performed for proper flow of aqueous from posterior segment to the anterior chamber and out through outflow channels. Had it failed to lower the IOP, then I was committed to stick a needle through the limbal wound, around the lens equator into the vitreous body and drain the posteriorly lodged misdirected aqueous fluid of 'malignant glaucoma' [4 - 6].

Location of 'peripheral laser iridotomy' is another concern to be considered and discussed in the pathogenesis of acute glaucoma in this case presentation. It is accepted that it is much easier to perform laser iridotomy in peripheral iris, close to ciliary body, because iris tissue is relatively thinner there. Secondly, a small and far peripheral iridotomy would not function as a 'second' pupil to induce glare and visual symptoms. But, a very tiny iridotomy located very peripheral in our case probably failed because of its size and location. Even a mild dilation of pupil probably caused crowding of the iris tissue to occlude a small iridotomy and mild forward movement of the iris lens diaphragm led to iridotomy apposed against the peripheral cornea making it dysfunctional or nonfunctional. Most ophthalmic surgeons prefer to place an iridotomy either at 3 O'clock or 9 O'clock position for the ease to visualize far peripheral iris at these locations rather than at 12 O'clock position. Broader limbal cloudiness obscures visualization of far peripheral iris at 12 and 6 O'clock positions. I prefer to perform prophylactic laser iridotomy superiorly and relatively large, not too far peripheral on iris, and take advantage of the upper lid covering that iridotomy from causing glare or visual symptoms. I am planning to prophylactically enlarge the previously performed iridotomy in the unaffected left eye of this case under discussion or perform another fresh and larger iridotomy around 12 O'clock position.

Lastly, but not the least, we need to discuss the role of duloxetine (Cymbalta) in precipitating this acute episode of angle closure glaucoma. To the best of my knowledge, Shifera et al in 2014 [1] and Mahmut et al in 2017 [2] first described cases of bilateral acute angle closure glaucoma induced by duloxetine. On closer look duloxetine has been linked to risks of developing angle closure glaucoma and this association, though rare, has been added to the information insert of the medicine commonly used to treat depression and for mood elevation. It induces pupillary mydriasis and ciliary body effusion with anterior movement of the iris-lens diaphragm that may compromise the aqueous outflow by negating the iridocorneal angle and flattening of the anterior chamber. This mechanism probably precipitated sudden increase in IOP and acute glaucoma in our present case.

Numerous review articles [7 - 16] discuss drug induced angle closure glaucoma and are recommended to refresh our knowledge of potential side-effects and mechanism of actions of various commonly used systemic medications (Table 1) so as to prevent such episodes of acute angle closure glaucoma. We are familiar with the fact that alpha-adrenergic agonists (alpha-1) used for pupillary dilation, such as phenylephrine, ephedrine and neo-synephrine, are active ingredients of 'Over-The-Counter' medications commonly used for nasal decongestion. These can cause mydriasis as their side-effect which in turn can induce acute glaucoma in predisposed eyes. Similarly, beta-2 adrenergic agonists used for bronchodilation are known to cause mydriasis and we warn patients with shallow anterior chambers or occludable iridocorneal angles against use of such medicines. Many antidepressant medications are notoriously associated with acute glaucoma in eyes prone to

develop it. Despite staying informed about such side-effects of various medications we still cannot stay 'completely informed' about 'all the medicines' and their side-effects. More concerning is the fact that despite such warnings, not all the patients think or can correlate that systemically used medications could have deleterious effects on the eyes. This case presentation is typical example where the prescribing primary care physician and the patient over-looked this rare possibility of acute glaucoma in the eyes that had been treated with 'prophylactic peripheral iridotomy' because of shallow anterior chambers and narrow iridocorneal angles; probably physician did not know and the patient had forgotten about it till the acute episode.

## References:

- Mahmut A, Tunc V, Demiryurek E, Gursoy A. Bilateral acute angle-closure glaucoma induced by duloxetine. *Ideggyogy Sz* 2017 Sep 30; 70(9-10):358-360. English. doi: 10.18071/isz.70.0358. PMID: 29870629.
- Shifera AS, Leoncavallo A, Sherwood M. Probable association of an attack of bilateral acute angle-closure glaucoma with duloxetine. *Ann Pharmacother* 2014 Jul; 48, 7:936-939. doi: 10.1177/1060028014529645. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24732786.
- Khazaeni B, Khazaeni L. Acute closed angle glaucoma. [Updated 2022 Apr 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Shahid H, Salmon JF. Malignant glaucoma: a review of the modern literature. *J Ophthalmol* 2012; 2012:852659. doi:10.1155/2012/852659.
- Dorairaj S, Chan I, Teng CC. Diagnosis and Management of Malignant Glaucoma. *Eye Net Magazine/April* 2010.
- Ruben S, Tsai J, Hitchings R. Malignant glaucoma and its management. *Brit J Ophthalmol* 1997; 81:163-7.
- Ciobanu AM, Dionisie V, Neagu C, Bolog OM, Riga S, Popa-Velea O. Psychopharmacological treatment, intraocular pressure and the risk of glaucoma: A review of literature. *J Clin Med* 2021; Jun 30; 10, 13:2947. doi: 10.3390/jcm10132947. PMID: 34209089; PMCID: PMC8269427.
- Yang MC, Lin KY. Drug-induced acute angle-closure glaucoma: A review. *J Curr Glaucoma Pract* 2019; 13, 3:104-109. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1261.
- Lachkar Y, Bouassida W. Drug-induced acute angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2007 Mar; 18, 2:129-33. doi: 10.1097/ICU.0b013e32808738d5. PMID: 17301614.
- Alarfaj MA, Almater AI. Olanzapine-induced acute angle closure. *Am J Case Rep* 2021; 22:e934432. Published 2021 Nov 22. doi:10.12659/AJCR.934432.
- Ramos Castrillo AI, Cores ML, Reyes MGA, Gutiérrez EF, Burgos CK. Bilateral acute angle closure after venlafaxine intake in a young patient with a narrow iridocorneal angle. *Rom J Ophthalmol* 2021 Jul-Sep; 65, 3:279-281. doi: 10.22336/rjo.2021.56. PMID: 35036652; PMCID: PMC8697795.
- Nüssle S, Reinhard T, Lübke J. Acute closed-angle glaucoma-an ophthalmological emergency [published online ahead of print, 2021 Nov 12]. *Dtsch Arztebl Int*. 2021; 118(Forthcoming):771-780. doi:10.3238/arztebl.m2021.0264.
- Ahmad R, Mehta H. The ocular adverse effects of oral drugs. *Aust Prescr* 2021 Aug; 44, 4:129-136. doi: 10.18773/austprescr.2021.028. Epub 2021 Aug 2. Erratum in: *Aust Prescr*. 2021 Oct; 44, 5:177. PMID: 34421178; PMCID: PMC8377292.
- Wu A, Khawaja AP, Pasquale LR, Stein JD. A review of systemic medications that may modulate the risk of glaucoma. *Eye* 2020 Jan; 34, 1:12-28. doi: 10.1038/s41433-019-0603-z. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31595027; PMCID: PMC7002596.
- Murphy RM, Bakir B, O'Brien C, Wiggs JL, Pasquale LR. Drug-induced bilateral secondary angle-closure glaucoma: A literature synthesis. *J Glaucoma* 2016 Feb; 25, 2:e99-105. doi: 10.1097/IJG.0000000000000270. PMID: 25943730.
- Constable PA, Al-Dasooqi D, Bruce R, Prem-Senthil M. A Review of ocular complications associated with medications used for anxiety, depression, and stress. *Clin Optom (Auckl)* 2022; 14:13-25. Published 2022 Feb 24. doi:10.2147/OPTO.S355091.

# Clinical analysis of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy on the example of a clinical case

<sup>1</sup>Konovalova N.V., <sup>2</sup>Guzun O.V., <sup>2</sup>Khramenko N.I., <sup>1</sup>Kovtun A.V.

<sup>1</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

<sup>2</sup>State University "Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy V.P. Filatov NAMN Ukrain"

## Abstract

Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy (AMPPE) is a rare inflammatory disease that requires differential diagnosis for proper treatment. A clinical case of AMPPE in a 26-year-old woman is presented. Ophthalmological examination included visometry, refractometry, tonometry, perimetry, biomicroscopy, direct and reverse ophthalmoscopy, OCT, photoregistration, FAG. Endonasal electrophoresis was performed according to a standard technique using azithromycin, which is a macrolide antibiotic. In a patient with AMPPE, small multiple flat foci of yellow-white, gray-pink color were detected on the fundus, in the posterior pole according to OCT data at the level of the pigment epithelium and choriocapillary layer. On the angiogram, foci of an irregular shape of the non-fluorescent zone are traced, weak staining of these zones appears a few minutes after the introduction of contrast. AMPPE is a disease characterized by an acute onset. If this disease is suspected, it is necessary to carefully collect anamnesis and carry out differential diagnosis in order to provide timely assistance and refer the patient to a specialized specialist. The disease has a recurrent nature, so these patients need observation.

**Key words:** acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy, differential diagnosis, treatment.

## Introduction

Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy (AMPPE) is a rare inflammatory disease belonging to the spectrum of fundus white dot syndromes. Today, this disease belongs to the group of choriocapillaritis [1]. J. Gass first described it in 1968 as multiple discrete cream-colored lesions located in the posterior pole in three young women who complained of painless vision loss [2]. The disease occurs equally in men and women, more often in Caucasians, the ratio of men to women is 1.2:1 [3].

Based on literature data from published case reports, the average age of onset of HFMD was determined to be 27 years. The age range varied from the first to the seventh decade, and in more than three-quarters of the cases, the onset of the disease occurred between the ages of 16 and 40 [1, 3, 4].

Discussing the pathogenesis of the disease, J. Gass (1968) suggested that the primary damage occurs in the pigment epithelium: the swelling of its cells leads to disruption of trophism and inactivation of metabolic processes in the retina. However, other authors believe that the disease is associated with primary damage to choriocapillaries [5]. This hypothesis was confirmed by the use of modern imaging methods, which showed that the most likely is a primary inflammatory lesion of choriocapillaries with secondary destruction of photoreceptors, which leads to a characteristic distinct clinical phenotype of the disease [1].

At present, the exact etiology of AMPPE is unknown, although it has been hypothesized about its immune nature. The disease is often preceded by a prodromal period of viral pathology. In approximately 30% of patients, the disease develops after a flu-like condition. Its beginning is also known after the manifestation of an adenovirus infection [3, 6].

There have been reports of the occurrence of AMPPE in patients with a positive immunological test for tuberculosis. There are cases of AMPPE associated with epidemic parotids, borreliosis [1, 7, 8].

The disease has also been associated with preexisting autoimmune and auto-inflammatory diseases, including psoriasis, sarcoidosis, erythema nodosum, polyarthritis nodosa, ulcerative colitis, eczema, diabetes, and Wegener's granulomatosis [1, 9, 10, 11].

There are reports of the development of AMPPE in healthy people after multiple immunizations [12]. The immune nature of the pathology is confirmed by its development after immunization with vaccines, including hepatitis B, varicella, poliomyelitis, and tetanus, suggesting a possible interaction between vaccines and specific T-cell receptors of the host's immune system [1, 13, 14].

AMPPE in rare cases, it can be the first manifestation of vasculitis of the central nervous system [15].

Based on the current consensus, the pathogenesis of acute posterior multifocal placoid epitheliopathy is based on choroidal vasculitis with occlusion of precapillary arterioles and subsequent development of ischemia in individual choroidal segments followed by secondary ischemic damage to the retinal pigment epithelium [16]. Ophthalmoscopy picture: many yellowish sub retinal placoid (sheet-shaped) foci are found on the fundus, located behind the equator, usually within the posterior pole. These phenomena are accompanied by a minimal inflammatory reaction of the vitreous body, usually in the absence of anterior uveitis, and may be complicated by retinal papillitis and vasculitis [1]. The most common (in 50% of cases) neurological complication in patients with AMPPE is cerebral vasculitis, which is accompanied by severe headaches in a quarter of patients [17]. In addition, neurological manifestations may include thrombosis of the cavernous sinus, meningoencephalitis, aseptic meningitis, transient ischemic attacks, seizures, paralysis of the 6th pair of cranial nerves, transient hearing impairment.

On spectral optical coherence tomography (OCT) in the acute stage of GZMPPE, placoid lesions are manifested

by disruption of the outer retina and ellipsoid zone with the presence of hyperreflective material at the level of the outer layers of the retina and the retinal pigment epithelium (RPE). As placoid lesions are treated, the hyperreflectivity of the outer part of the retina disappears, which leads to a partial recovery of its appearance, or focal lesions of photoreceptors and PES atrophy remain [18, 19].

Four phases of the development of AMPPE on OCT are described [20]. At the first stage, a dome-shaped elevation of the retina appears with a violation of the connection of photoreceptors, which flattens soon after, and an increase in the thickness of the choroid occurs. Two weeks later, the second stage occurs, which is manifested by a distinct separation of the photoreceptor layer and PES. The third stage, which occurs six weeks after the onset of the disease, is characterized by increased hyperactive reflectivity of the PES and adhesion of photoreceptors to the PES. However, focal zones of photoreceptor/PES atrophy may also develop. The convalescence phase begins three months after the onset of the disease, with a clearer normalization of the layers of photoreceptors and PES. However, focal areas of photoreceptor/PES atrophy may remain. Sometimes there is the presence of exudative retinal detachment, which imitates the manifestation of Vogt-Koyanagi-Harada acute retinopathy [21]. With OCT-A (OCT-angiography), areas of reduced blood flow are detected at the level of choriocapillaries [22]. These areas of blood flow deficits closely correlate with ischemic lesions, manifested as early hypo fluorescence on FAG and hypo fluorescence throughout the study on indocyanine green angiography. It should be said that the basis of diagnosis is an examination of the fundus and research methods that allow visualization of changes. However, one should not forget about laboratory diagnostics for the study of tuberculosis, syphilis and autoimmune diseases.

### Purpose

The purpose is to conduct a clinical analysis and differential diagnosis of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy on the example of a clinical case.

### Material and methods

The presented clinical case of AMPPE in a 26-year-old woman who was examined, treated and observed at the Department of Inflammatory Eye Pathology of the State University "Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy named after V.P. Filatov of the National Academy of Sciences of Ukraine". Functional-diagnostic and electrophysiological examination was conducted on the basis of the laboratory of functional methods of research of the organ of vision, visualization methods were conducted on the basis of the department for the study of biological action and the use of lasers in ophthalmology.

Rheo-ophthalmography (ROG) was performed on a computer rheographic complex Reokom (Ukraine, Kharkiv) and indicators of volumetric pulse blood filling were determined by the rheographic coefficient RQ (%); of the tonic properties of blood vessels by the ratio of the time of the ascending part of the rheowave to the time of the entire rheowave  $\alpha/T(\%)$ , which were determined as the tonic properties of large and small vessels based on the indicators of the low- and high-frequency components of differential rheograms; velocity of volumetric blood flow - as a change in the amplitude of the rheosignal during the rising part of the rheowave -  $V(\Omega/s)$ .

The patient's ophthalmological examination included visio-

metry, refractometry, tonometry, perimetry, biomicroscopy, direct and reverse ophthalmoscopy, OCT, photoregistration, FAG. Electrophysiological examinations were performed using the Retiskan complex (Roland Consult, Germany), computer perimetry was performed using the Humphry perimeter (30-1). The examination of the patient was carried out in dynamics - at the time of application at the stage of exacerbation of AMPPE and at the stage of remission of the disease. Endonasal electrophoresis was performed according to the method: an active electrode in the form of a nasal turunda containing 2 ml of a 2% calcium chloride solution, 1 ml of antibacterial and 1 ml of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The anode is positive. The current gradually increases from 0.3 - 0.5 - 0.8 mA to 1 mA; 3 min. - 5 min. - 10 min. An indifferent electrode with a hydrophilic gasket is located in the collar area.

The moral and ethical aspect of this study is based on the provisions of the Helsinki Declaration on the Moral Regulation of Medical Research, the Council of Europe Convention on Human Rights, the relevant laws of Ukraine, the study is open and non-interventional. Individual consent was obtained from the patient regarding the use of her personal data from her medical history.

### Results

A 26-year-old woman came to the clinic with complaints of reduced vision, with the appearance of central and paracentral scotoma, metamorphopsia, photopsia in the left eye. A few days later, the right eye was also involved in the process. During history taking, it was revealed that the patient had an acute respiratory viral infection 2 weeks ago without fever. Has myopia since childhood.

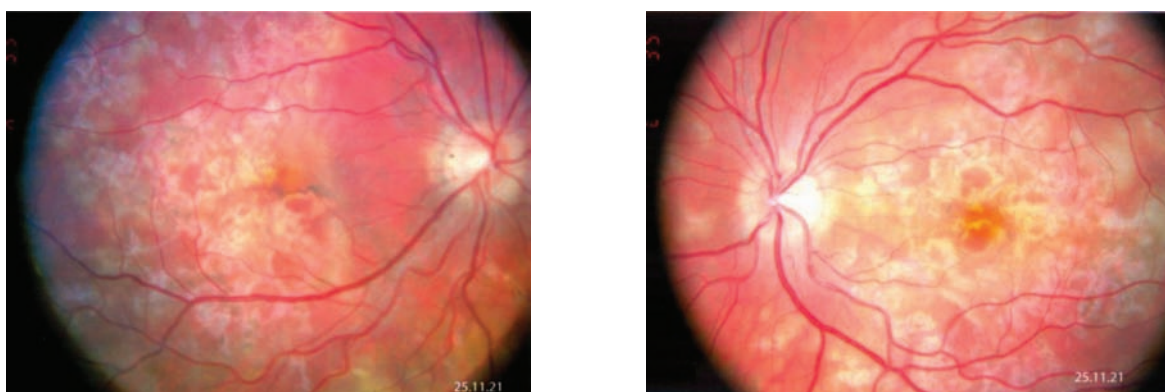
Objectively: OD: visual acuity 0.1 with cor. sph - 3.0D = 0.4. The front segment of the eye is free of pathological changes, the optical media is transparent. The optic disc is pale pink, the borders are clear. In the posterior pole, polymorphic light (grayish-yellow, cream) vaguely defined draining foci. In the area of the macula and along the course of the upper-temporal arcade, high detachments of the pigment and neuroepithelium of the retina are determined (Fig. 1 A). Peripheral departments of the fundus without features. The tortuosity of arterioles is observed, the caliber of vessels is not changed.

OS: visual acuity 0.1 with cor. sph - 3.0D = 0.35. The front segment of the eye is without pathological changes, in the vitreous body there is a preretinal dispersive overhang. The disc of the optic nerve is pale pink, the contours are clear. Arterioles of the retina are twisted; the caliber of the vessels is not changed. Light (grayish-yellow, cream and pink) vaguely defined foci, a small swelling near the foci are found in the posterior pole (Fig. 1 B). Detachment of the pigment and neuroepithelium of the retina is determined in the area of the macula and along the upper temporal arcade. Peripheral departments of the fundus without features.

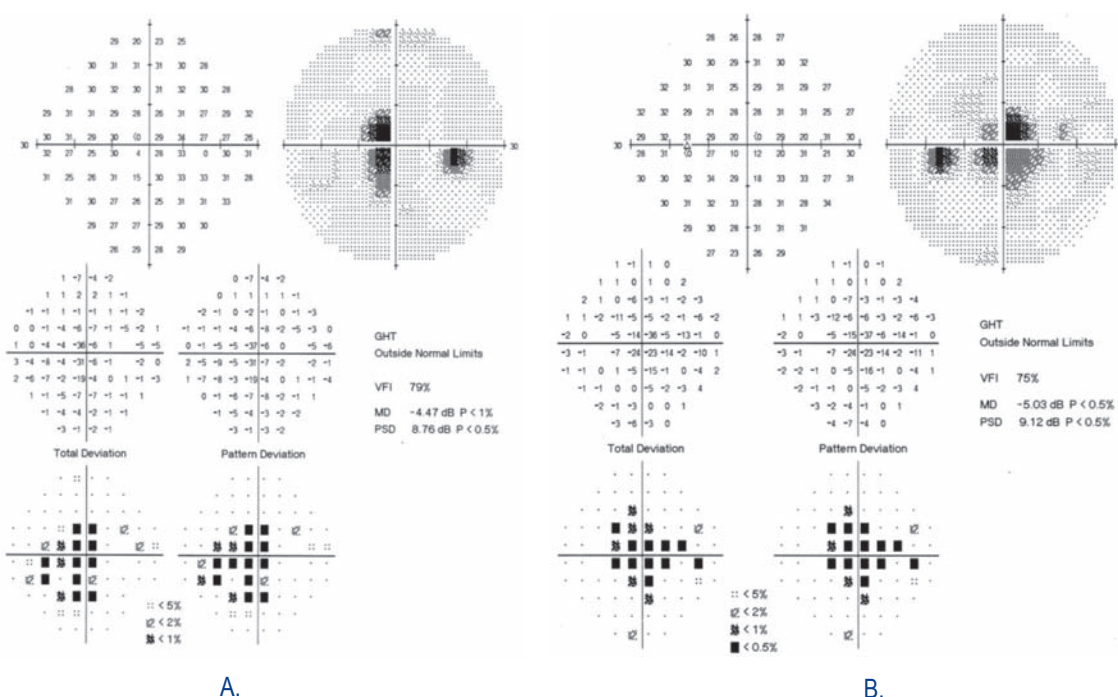
When examining the field of vision, the expansion of the blind spots, individual relative scotomas in the central and paracentral zones are noted (Fig. 2).

On the fluorescence angiogram (FAG) of both eyes in the early phase, hypofluorescence of foci was observed. During the study, the fluorescence of foci slowly increases with the formation of zones of atrophy of the pigment epithelium with a slight redistribution of pigment, foci in different stages of development are simultaneously observed on the fundus (Fig. 3 A).

In against the background of "blurred" hyperfluorescence of foci, brighter fluorescence is noticeable in the zones of serous



A. B.  
Fig. 1. Photograph of the fundus of the patient's right (A) and left eye (B).



A. B.  
Fig. 2. Results of computer perimetry of the central field of vision (30°) of the patient's right (A) and left eye (B). Relative scotomas of the central and paracentral zones with point areas of absolute depression.

detachment. Late angiograms show hyperfluorescence of the optic disc the late phase (Fig. 3 B).

According to optical coherence tomography (OCT), hyper reflective foci located at the level of the photoreceptor layer are determined on both eyes, destruction of the outer parts of the photoreceptor layer and retinal pigment epithelium in combination with foci of proliferation and detachment of the pigment epithelium is noted (Fig. 4).

According to the data of the electrophysiological examination - visually evoked potentials (VEP) on the pattern (pattern visual evoked potentials-P-VEP) the amplitude of the P-VEP per pattern with an angular size of 10 of the right visual analyzer (VA) was on average 4,8  $\mu$ V, the left VA was 5,6  $\mu$ V. Which was approximately 2 times lower than the norm, with a latency of P100, which was equal to 128 - 132 ms, which is higher than the norm by an average of 30%.

The amplitude of the P-VEP on the pattern with an angular size of 00 15' right and left VA was on average - 5,0  $\mu$ V, which is

also 2 times lower than the norm, with a latency of 106 - 120 ms.

These data show a disturbance in the conduction system of the right and left PA, which is confirmed by the VEP to alarms, where there is also a decrease in the amplitude of the F-VEP by 60% - 20% on the right and left sides, respectively, with a prolongation of the latency by 15 - 28%.

According to electroretinograms (ERG), it was noted that the indicators of scotopic ERG were unchanged and corresponded to the norm. The indicators of the maximum ERG had the following characteristics: normal indicators, the «b» wave, which reflects the activity of peripheral bipolar cells, characterized the «a» wave, which reflects the functional activity of peripheral photoreceptors in terms of latency and amplitude, and Müller cells, had a decrease in amplitude by 20% of the norm at normal latency. When analyzing the photopic electroretinogram, which mainly reflects the activity of the central retina, it was noted that the latency of the «b» wave in both eyes was 15 - 20% higher than normal and its amplitude decreased by 20%, which reflects

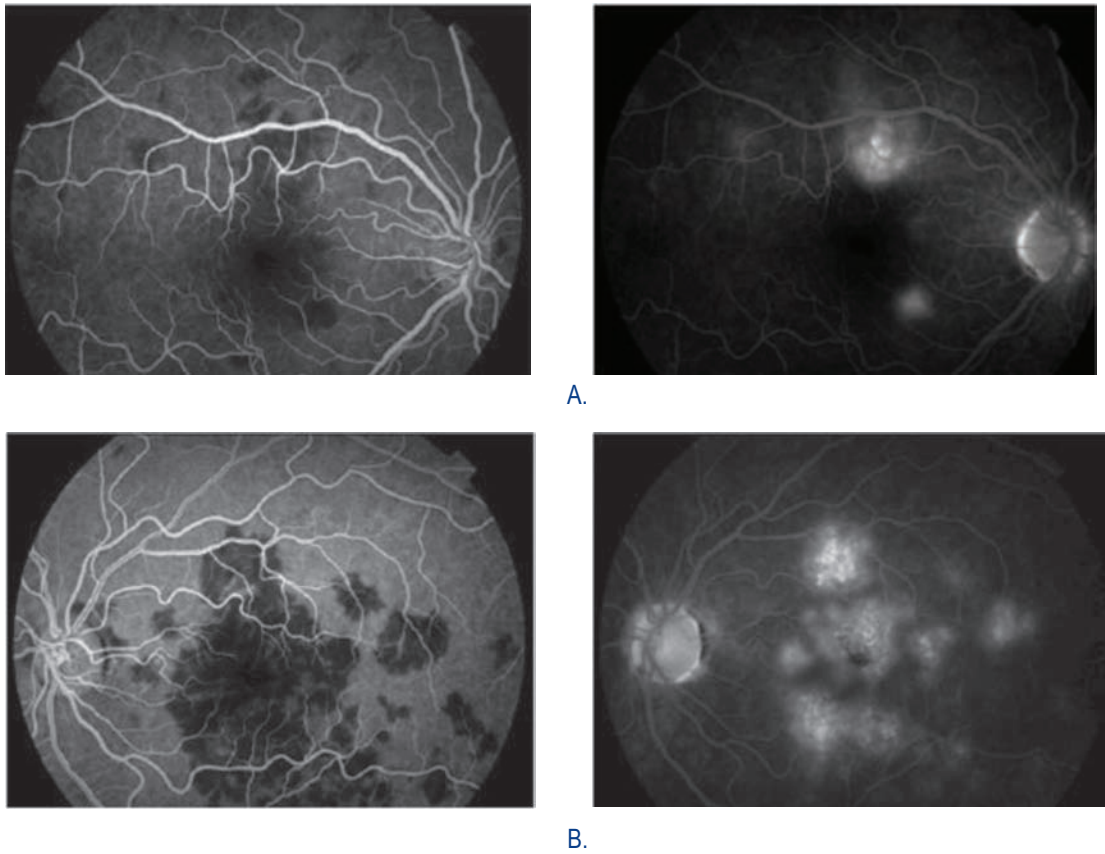


Fig. 3. Fluorescent angiogram. Early phase (A) and late phase (B).

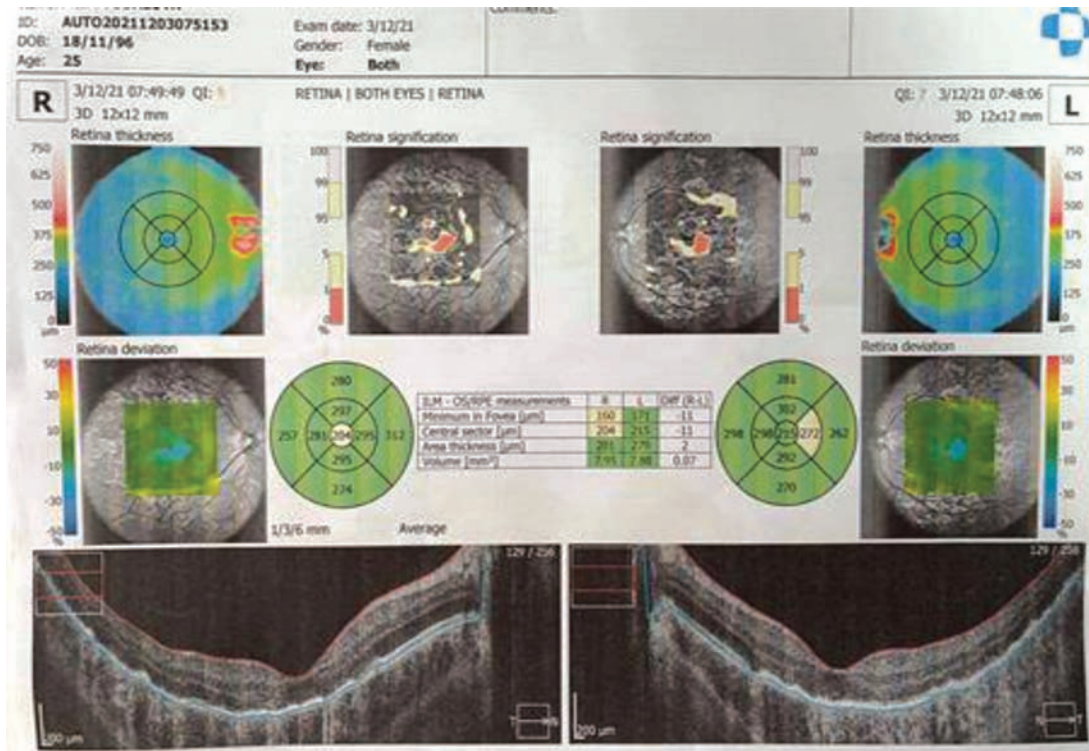


Fig. 4. Optical coherence tomography of the macular zone of both eyes of the patient before treatment.

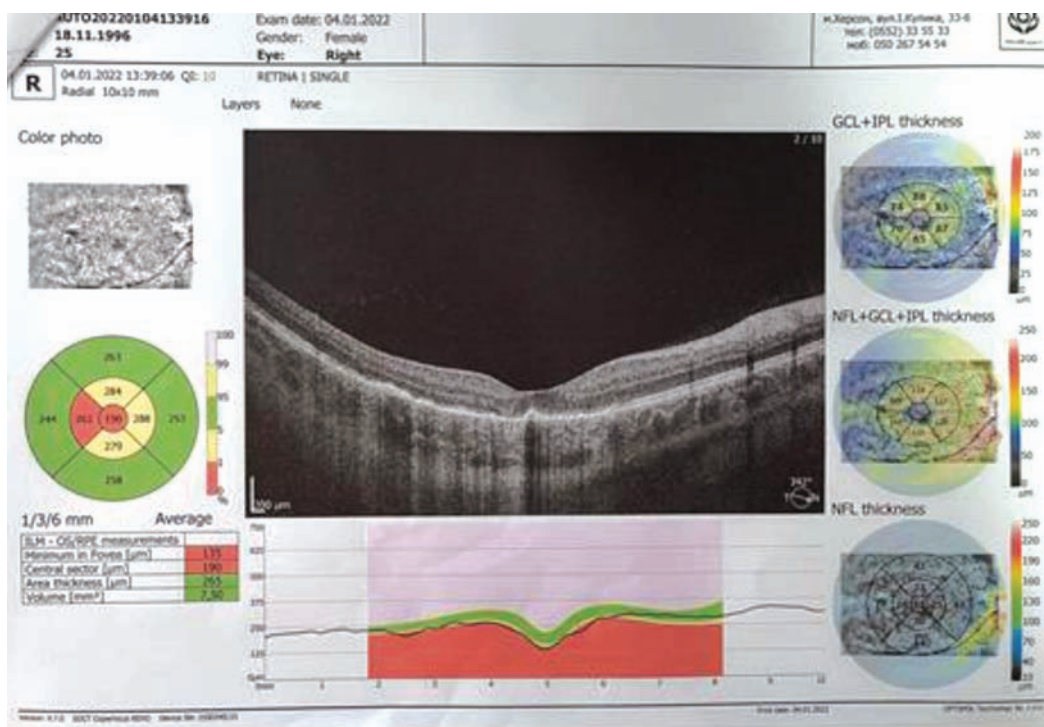


Fig. 5. State of the retina of the patient's right eye in the macula area, according to OCT data, after treatment.

a decrease in the functional activity of bipolar cells and Müller cells of the central retina.

According to rheophthalmography, a decrease in volumetric blood filling according to the RQ (%) indicator was noted by 30% in the right eye and by 18% in the left eye, as well as a moderate increase in the tonic properties of large vessels.

Based on clinical signs and instrumental examination data, the patient was diagnosed with acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy in both eyes; medium myopia. The patient was treated: trans orbital electrophoresis with non-steroid and desensitizing drugs. In addition, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and antiviral drugs were prescribed. Thus, we introduced the appointment of antibacterial therapy in connection with elements of inflammation that were observed on the retina in both eyes. At discharge, on the 10th day of treatment, the patient notes an improvement in visual acuity. The visual acuity of the right eye is 0.5 from cor., the left eye is 0.4 from cor. After 1 month, there are no complaints about visual impairment. The visual acuity of the right eye is 0.8 from cor. The visual acuity of the left eye is 0.85 from the core.

During examination of both eyes: anterior segment without pathological changes, optical media are transparent. Optic disc is pale pink, the borders are clear. Arterioles of the retina are twisted; the caliber of the vessels is not changed. Polymorphic foci are ophthalmoscopies in the posterior pole; the slight swelling near them has significantly decreased. Peripheral department of the fundus without features. For a month, the patient took vitamins and trace elements with antioxidant properties, lutein, zeaxanthin, omega-3 essential fatty acids and vitamin D3. Another month passed. Due to personal problems, the patient could not return to the institute, but at her place of residence she was examined by an oculist. Visual acuity in both eyes with cor. sph -3,0D increased to 0.9 - 1.0. There are no

relative scotomas in the field of vision. OCT data with positive dynamics are presented (Fig. 5).

Against the background of anti-inflammatory, vascular, metabolic therapy, the condition of the patient's fundus improved.

### Discussion

A combination of typical changes on the fundus with anterior uveitis, retinal edema, periphlebitis [23], serous detachment of the retina, and vascular occlusions is possible with AMPPE.

The disease can be accompanied by neurological symptoms (headache), aseptic meningitis [24], impaired cerebral blood circulation, due to vasculitis of cerebral vessels [25]. Also described are fatal consequences in patients with AMPPE, as a result of impaired cerebral blood circulation [25]. With an isolated (only eye) lesion, visual acuity usually recovers on its own in a period of several weeks to several months after the onset of the disease, however, paracentral scotomas may remain [12]. In isolated cases, choroidal neovascularization can develop, which is a late complication AMPPE.

Differential diagnosis should first of all be carried out with geographic choroiditis, because in the acute period both diseases can have a similar ophthalmoscopic and angiographic picture. Geographic choroiditis can be attributed to placoid epitheliopathies. The disease more often affects young or middle-aged people, proceeds as an acute or chronic recurrent focal inflammation, which primarily affects the choriocapillaries and PES. The retina is involved a second time in the process. If the disease begins acutely, patients complain of floating spots, fog, and decreased visual acuity. The development of geographic choroiditis proceeds more slowly and pronounced atrophic changes of choriocapillaries and choroidal vessels are determined during angiographic examination. On the fundus of the eye, flat, merging foci of grayish-white color at the level of the pigment epithelium are ophthalmoscoped. Within a few

months of the disease, areas of choroidal atrophy, resembling a geographical map, are formed at the site of active foci. In approximately half of the patients, in connection with the developing fibrous metaplasia of the PES, zones of chorioretinal atrophy appear, resembling the pattern of secondary dystrophy after tuberculous chorioretinitis. In some cases, subretinal neovascularization and subretinal hemorrhages occur. Retinal vessels and optic disc are usually not changed. In the chronic course of the disease at the initial stage, it does not lead to a decrease in visual acuity and in many cases remains unrecognized. Focal changes are localized in the peripapillary zone or juxtapapillary, sometimes serous detachment of the PES is observed. After different time (months or years) due to the progression of the process and its spread to the macula area, patients notice a decrease in visual acuity. In the posterior pole, fairly fresh foci are ophthalmoscoped, which are a continuation of the zone of choroidal atrophy, macular edema. Old multiple chorioretinal scars are found on the periphery of the fundus. When examining the second eye, chorioretinal cicatricial changes are usually visible near the optic disc. Data from angiographic studies in geographic choroiditis indicate atrophy of choriocapillaries and choroidal vessels. The angiographic picture is characterized by the absence of fluorescence in the affected area in the early phase of the angiogram and contrast of foci in the late phase. PHAG: the absence of fluorescence in the early phase of the angiogram is explained by the destruction of choriocapillaries. The subsequent increasing fluorescence is associated with the diffusion of the contrast agent with a number of located choriocapillaries, then hyper fluorescence appears in the atrophy zone. In the late stages, acute multifocal pigment epitheliopathy can be differentiated with tapetoretinal abiotrophies, but they usually show changes in electrophysiological indicators [9, 20]. In the case of our patient, ERG indicators were slightly changed. On the fundus in the posterior pole, polymorphic light (grayish-yellow, cream), vaguely defined draining foci were observed. Geographic choroiditis is characterized by juxtapapillary or peripapillary foci localization, in contrast to our case with localization in the posterior pole. In addition, the foci differed significantly in color; for geographic choroiditis, foci of a saturated gray-black color are characteristic. However, her decrease in the functional activity of the leading system of the visual analyzer requires control in dynamics, including an examination by a neurologist.

Diffuse mid-peripheral acute retinal pigment epitheliopathy. The disease is based on acute inflammation of the PES. The clinical picture is characterized by an acute onset, with reduced vision due to involvement of the macula zone in the process. Multiple or single dark foci appear on the fundus in the area of the macula, with whitish-yellow perifocal zones. Foci, increasing in size and number, take on the appearance of clusters. Changes in the area of the macula in the acute stage of inflammation of the pigment epithelium are very minor and can sometimes be mistaken for the early phase of other retinal diseases. Fluorescence angiography shows hyper fluorescence in the place of whitish-yellow zones and hypofluorescence in the area of central dark areas, even in the late phase. After 6 - 12 weeks, recovery occurs, visual acuity increases. In contrast to posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy, foci have the appearance of cluster-shaped clusters, they are characterized by a dark color with light perifocal inclusions, in contrast to cream-gray and pink-gray foci in AMPPE [27, 28].

Acute macular neuroretinopathy. The disease is characterized by a slight decrease in visual acuity and the sudden appearance of a paracentral scotoma. Ophthalmoscopy reveals red-brown foci with irregular contours in the parafoveal zone, which are especially well visible in colorless light. Sometimes before the appearance of characteristic foci, edema was noted in the corresponding areas of the retina. Fluorescent angiography revealed weak hypofluorescence in the affected area and slight expansion of retinal capillaries. A feature of the disease was a long course with gradual reduction of visual field defects and reversal of retinal lesions. When examining the fundus, multiple flat yellow-white foci located at the level of the PES are ophthalmoscopes. The foci have clear contours, often have a showery character. The disease may be accompanied by neurological pathology. Scarring occurs 2 - 4 weeks after the onset of the disease, which is accompanied by the formation of atrophy zones with a slight redistribution of pigment. The disease can progress with relapses, which end with an increase in the number of atrophic foci that can merge [27, 28]. They differ from AMPPE, respectively, by a longer duration of the course of the disease, localization of foci at the level of the pigment epithelium of the retina, no tendency to the occurrence of vasculitis, and the foci are draining in nature.

Acute posterior syphilitic chorioretinitis occurs at the 2 - 3 stage of syphilis. The disease is most common in men over 50 years of age. There is a high correlation with combined human immunodeficiency virus. A typical sign is the appearance of multiple yellow, rounded plaques located in the thickness of the retina or choroid. This is a two-sided defeat. According to OCT data, typical signs are thinning of the external boundary membrane, infiltration of the choroid. On fluorescein angiography, a "leopard spot" is initially visualized, which is replaced by increasing hyperfluorescence [27, 28, 29, 30], which is not characteristic of AMPPE. Differential diagnosis is carried out with creeping (or serpinginous) choroiditis, which usually occurs at a later age (after 30 years), leaving rough atrophic scars behind, is characterized by frequent relapses and a difficult functional prognosis. According to the clinical picture, serpinginous chorioretinitis is classified as peripapillary, macular and confluent. As a rule, the appearance of the first clinical signs begins with the peripapillary region. Active foci are accompanied by edema of the underlying retina. After a few weeks, atrophy of active foci, choriocapillaries and choroid begins. Signs of an active pathological process, according to OCT, are manifested in the form of hyperreflectivity and thickening of the outer layers of the retina, as well as increased reflectance of the choroid, FAG shows hypofluorescence in the early phase. In the late phase, there is a hyperfluorescence on the background of geographically changed fundus. It differs from the foci in color, which have shades from gray-aspid to black, in localization. Characteristic juxtapapillary, according to the course of the process, is a progressive, chronic disease.

Vogt-Kayanagi-Harada syndrome in the acute stage of the disease is accompanied by the formation of foci at the level of the pigment epithelium in combination with serous retinal detachment, papillary edema, an inflammatory reaction in the vitreous body, and granulomatous inflammation of the anterior part of the eye. On OCT with Vogt-Kayanagi-Harada - signs of serous retinal detachment in the area of the macula are shown. The optical density of the subretinal fluid may be higher than that of the vitreous due to the higher protein concentration.

Changes at the border of the retina and vitreous body in the form of cellular deposits may be observed. In addition, subretinal fibrinoid deposits are visible, subretinal fibrosis may develop later. Thickening of the choroid is observed, which decreases with treatment [26, 27, 28]. In contrast to AMPPE, exudative retinal detachment, macular and papillary edema, draining foci are characteristic. There is a characteristic possibility of secondary glaucoma. A high frequency of both HLA class I antigen (HLA-B7) and HLA class II antigen (HLA-DR2) was detected in patients with AMPPE during examination [30].

### Conclusion

Considering the specific clinical case of AMPPE that we encountered, the course of the disease can be considered relapsing with an acute onset. At the same time, the disease affected both eyes. On the fundus, in the area of the macula and the posterior pole, small multiple flat foci of yellowish-white, gray, cream and pink color can be seen, according to OCT data at the level of the pigment epithelium and choriocapillary layer. On the fluorescence angiogram of both eyes in the early phase, hypofluorescence of foci was observed with the subsequent formation of zones of atrophy of the pigment epithelium with a slight redistribution of pigment, accordingly, foci in different stages of development are simultaneously observed on the fundus. In the late phase, brighter fluorescence is visible in the zones of serous detachment and hyper fluorescence of the optic nerve are noted, which corresponds to the classic picture of the disease. Against the background of the treatment, we observed an increase in visual acuity, swelling around the foci decreased significantly. A follow-up examination three months later showed a positive trend in visual acuity and the condition of the retina, most foci became flat, and the condition of blood vessels improved. Although acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy is a rare disease, it is necessary to remember the need for differential diagnosis in order to timely prescribe adequate treatment. The disease has a recurrent nature, so these patients need observation.

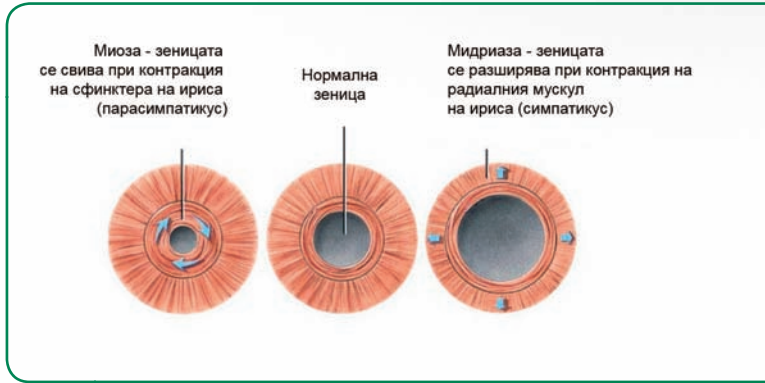
### References:

1. Testi I, Vermeirsch S, Pavesio C. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy (APMPPE). *J Ophthalmic Inflamm* 2021; 11, 1:31. doi: 10.1186/s12348-021-00263-1.
2. Gass J D. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Archives of Ophthalmology* 1968; 80, 2:177-185.
3. Jones NP. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Br J Ophthalmol* 1995 Apr; 79, 4:384-9. doi: 10.1136/bjo.79.4.384.
4. Saleh M. Placoid pigment epitheliopathy and serpigino choroiditis. *J Fr Ophtalmol* 2020 Feb; 43, 2:e55-e66. doi: 10.1016/j.jfo.2019.12.001.
5. Deutman AF, Lion F. Choriocapillaris non-perfusion in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 1977; 84:45-49.
6. Thomson SP, Roxburgh ST. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with adenovirus infection. *Eye* 2003; 17, 4:542-544.
7. Augsten R, Pfister W, Königsdörffer E. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy (APMPPE) and borreliosis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009; 226, 6:512-513.
8. Borruat FX, Piguët B, Herbort CP. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy following mumps. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6, 3:189-193.
9. Hsu CT, Harlan JB, Goldberg MF, Dunn JP. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with a systemic necrotizing vasculitis. *Retina* 2003; 23, 1:64-68.
10. Van Buskirk EM, Lessell S, Friedman E. Pigmentary epitheliopathy and erythema nodosum. *Arch Ophthalmol* 1971; 85:369-372.
11. Vasseneix C, Aouidid S, Brasseur G, Quintyn JC. Multifocal placoid pigment epitheliopathy as a manifestation of ophthalmological sarcoidosis. *J Fr Ophtalmol* 2007; 30, 5:12.
12. Kraemer LS, Montgomery JR, Baker KM, Colyer MH. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy after immunization with multiple vaccines. *Retin Cases Brief Rep* 2022 Jan 1; 16, 1:16-19. doi: 10.1097/ICB.0000000000000959. PMID: 31990820.
13. Brézin AP, Massin-Korobelnik P, Boudin M et al. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy after hepatitis B vaccine. *Arch Ophthalmol* 1995; 113, 3:297-300.
14. Mendrinós E, Baglivo E. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy following influenza vaccination. *Eye* 2010; 24, 1:180-181.
15. O'Halloran HS, Berger JR, Lee WB et al. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and central nervous system involvement: nine new cases and a review of the literature. *Ophthalmology* 2001; 108, 5:861-868.
16. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter J. Choroidal vasculitis in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Br J Ophthalmol* 1991; 75, 11:685-687.
17. Algahtani H, Alkhotani A, Shirah B. Neurological manifestations of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *J Clin Neurol* 2016 Oct; 12, 4:460-467. doi: 10.3988/jcn.2016.12.4.460.
18. Browne AW, Ansari W, Hu M, Baynes K, Lowder CY, Ehlers JP, Srivastava SK. Quantitative analysis of ellipsoid zone in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *J Vitreoretin Dis* 2020 Jun 1; 4, 3:192-201. doi: 10.1177/2474126420901897.
19. Raven ML, Ringeisen AL, Yonekawa Y, Stem MS, Faia LJ, Gottlieb JL. Multi-modal imaging and anatomic classification of the white dot syndromes. *Int J Retina Vitreous* 2017 Mar; 20, 3:12. doi: 10.1186/s40942-017-0069-8.
20. Hammer ME, Grizzard WS, Trivies D. Death associated with acute, multifocal, placoid pigment epitheliopathy. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:170-171.
21. Lee GE, Lee BW, Rao NA, Fawzi AA. Spectral domain optical coherence tomography and autofluorescence in a case of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy mimicking Vogt-Koyanagi-Harada disease: case report and review of literature. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19, 1:42-47. doi:10.3109/09273948.2010.521610.
22. Heiferman MJ, Rahmani S, Jampol LM, Nesper PL, Skondra D, Kim LA, Fawzi AA. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* 2017; 37, 11:2084-2094. doi: 10.1097/IAE.0000000000001487.
23. Kirkham TH, Ffytche TJ, Sanders MD. Placoid pigment epitheliopathy with retinal vasculitis and papillitis *Br J Ophthalmol* 1972; 56:875-880.
24. Kawia AA, Wanga DZ, Kamal K, Kattaha JC. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:338-339.
25. Hammer ME, Grizzard WS, Trivies D. Death associated with acute, multifocal, placoid pigment epitheliopathy. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:170-171.
26. Quillen DA, Davis JB, Gottlieb JL et al. The white dot syndromes *Am J Ophthalmol* 2004; 137:538-550.
27. Heinrich H. Atlas fundus angiography Heinrich Heimann, Ulrich Kellner, Michael H. Foerster; Translated by Leslie Udvarhelyi; Under total ed. YS Astakhov, AB Lisochkina M.: Med Press Inform 2008; 192. doi: https://doi.org/10.17816/OV2013465-68.
28. Jay S Duker, Nadia K, Waheed, Darin R. Goldman handbook of retinal OCT: Optical coherence tomography, 2nd Edition, Elsevier Science 2021; 255. doi: https://doi.org/10.1016/C2015-0-04627-5.
29. Konovalova NV, Khramenko NI, Quzun OV, Slobodyanik SB, Kovtun AV, Urchenko LA. Vogt-Kayanagi-Harada syndrome. Case from practice. *Ophthalmology Eastern Europe* 2020; 10, 2:260-275 (Ukraine).
30. Wolf MD, Folk JC, Panknen CA, Goeken NE. HLA-B7 and HLA-DR2 antigens and acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Arch Ophthalmol* 1990 May; 108, 5:698-700. doi: 10.1001/archoph.1990.01070070084040.



# 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



# Dry eye and intraoperative factors following cataract surgery: a review

T. Dobrev, B. Anguelov

Medical Institute, MI, Eye Clinic, Sofia

## Abstract

Dry eye is a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in: ocular discomfort, visual disturbances, and tear instability. Much alike senile cataracts, which are the most common type of cataract, dry eye disease is age-related. Given the overlapping demographics, comorbidity is often present in elderly patients. Purpose of the review is to assess the intra-operative factors in cataract surgery which affect the ocular surface.

**Key words:** dry eye, cataract surgery, ocular surface disease, corneal sensory nerve dysfunction, meibomian gland dysfunction, artificial tears.

## Introduction

Cataract surgery is one of the most frequent and successful interventions currently undertaken in medicine. Modern small-incision cataract surgery offers excellent clinical outcomes and a low risk of complications, thus increasing patient expectations. While research tends to be focused on the prevention of sight-threatening complications, non-sight-threatening events can occur, as these can significantly impact patient quality of life. Such an example is keratoconjunctivitis sicca, also known as dry eye disease (DED).

According to the International Dry Eye WorkShop (DEWS) (2007), dry eye is a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the ocular surface. It is accompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface [1]. Prevalence rates range from 5% to 50%, but can be as high as 75% among adults over age 40, with women most often affected [2]. Severe DED affects the patient's ocular and general health, well-being, and quality of life [3, 4]. The main predisposing factors are summarized in Fig. 1 based on level of evidence [1, 19, 21].

With cataract surgery being one of the most often performed procedures in ophthalmology, numerous studies show correlation between the procedure and DED [3 - 11]. After

successful cataract surgery, dry eye symptoms frequently occur and persist in some patients until effective treatment is adopted [9]. Furthermore, studies report worsening of dry eye symptoms and signs after the procedure [6]. The mechanisms which lead to DED include corneal sensory nerve dysfunction, ocular surface desiccation, meibomian gland dysfunction, glandular apoptosis, ocular surface inflammation, prolonged light exposure from operating microscopes, cumulative dissipated energy (CDE) during phacoemulsification, goblet cell loss and preservative-containing eye drops [5, 13, 14].

In 2007, the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop 2 felt that the triple classification was attractive, but had limited evidence-based referencing. They redefined the classification, also based in three parameters: etiopathogenic, causative mechanisms, and severity [1]. The etiopathogenic classification of DED comprises two subgroups: tear- or aqueous-deficient dry eye (aqueous tear deficiency) is due to a failure of lacrimal function, while evaporative dry eye is due, predominantly but not entirely, to lipid tear deficiency. Around 10% of patients with dry eye have a solely aqueous-deficient disorder, while hyperevaporative disorders account for more than 80% [19, 20]. Either form may cause damage to the interpalpebral ocular surface and is associated with symptoms of ocular discomfort [15].

## Risk factors for dry eye disease

### High level of evidence

- Age
- Female sex
- Postmenopausal estrogen therapy
- Antihistamines
- Collagen vascular disease
- Corneal refractive surgery
- Irradiation
- Hematopoietic stem cell transplantation
- Vitamin A deficiency
- Hepatitis C
- Androgen insufficiency

### Moderate level of evidence

- Medications such as tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, diuretics, beta-blockers
- Diabetes mellitus
- HIV/HTLV1 infection
- Systemic chemotherapy
- Cataract surgery with a large incision
- Keratoplasty
- Isotretinoin
- Low air humidity
- Sarcoidosis
- Ovarian dysfunction

### Low level of evidence

- Smoking
- Hispanic ethnicity
- Anticholinergic drugs such as anxiolytics, antipsychotics
- Alcohol
- Menopause
- Botulinum toxin injection
- Acne
- Gout
- Oral contraceptives
- Pregnancy

Fig. 1. Risk factors divided into three groups, based on level of evidence [1, 19, 21].

Aqueous tear deficiency dry eye has two subclasses: Sjögren syndrome dry eye (SSDE) and non-Sjögren syndrome dry eye (NSSDE). Sjögren syndrome (SS) is an exocrinopathy in which an autoimmune process targets the lacrimal, salivary glands, and also other organs [16]. The ocular dryness in SSDE is due to lacrimal hyposecretion and inflammatory changes in the lacrimal glands, along with the presence of inflammatory mediators in the tears and the conjunctiva [17]. NSSDE is an aqueous-deficient dry eye with decreased tear production and a low value on Schirmer's test (less than 5 mm) without SS. The majority of conditions in this subtype of dry eye have an unknown etiology [18]. The most common form is the age-related dry eye, although primary and secondary lacrimal gland deficiencies, obstruction of the lacrimal gland ducts, reflex hyposecretion, and reflex motor block are other possible causes [1].

Evaporative dry eye is due to excessive tear evaporation from the ocular surface in the presence of normal lacrimal secretory function. These two classes of dry eye disease are not mutually exclusive and may coexist. Aqueous tear deficiency dry eye may lead to events that cause evaporative dry eye and vice-versa. This is part of a vicious circle that increases the severity of the disease [16].

### **Intraoperative factors affecting the ocular surface**

As mentioned above, DED can be induced or aggravated by cataract surgery. Many elements of the procedure can contribute to postoperative dry eye, such as corneal sensory nerve dysfunction, ocular surface desiccation, meibomian gland dysfunction (MGD), ocular surface inflammation, prolonged light exposure from operating microscopes, cumulative dissipated energy (CDE) released during phacoemulsification, goblet cell loss and preservative-containing eye drops.

#### **Corneal sensory nerve dysfunction**

Sensory functions of the corneal nerves induce reflex tear production, blinking, and the release of trophic factors, all of which combined help to maintain the structural and functional integrity of the eye surface [22, 26]. Most corneal surgical procedures disrupt the normal organization of corneal innervation. Lyne reports that the loss of corneal sensitivity after cataract surgery often persists for more than 2 years and can be permanent [25]. Denervation of the cornea result in impaired epithelial wound healing, decreased epithelial metabolic activity, increased epithelial permeability and loss of cytoskeletal structures associated with cellular adhesion [23, 24]. Reduction in corneal sensitivity after ocular surface surgery is thought to be dependent on the extent of the corneal incision [9]. Cho and Kim conducted a study in 2009 which showed that there is no difference in postoperative dry eye test values between the superior and temporal incision sub-groups in either the dry or the non-dry eye group. They also noted the effect of incision shape on dry eye symptoms and diagnostic test results and concluded that in the non-dry eye group, a significant aggravation of dry eye symptoms in patients with grooved incisions over single plane incisions were observed. In the dry eye group, incision shape did not have an effect on the test variables [6].

#### **Prolonged microscopic light exposure and phototoxicity**

Research revealed that disturbances in corneal sensitivity and tear physiology were observed immediately after phacoemulsification [27]. Another study show that the duration of

cataract surgery was also highly correlated with ocular surface damage such as goblet cell loss and tear film instability [9]. This led Hwang and Kim to assume that exposure to the light of the operating microscope during cataract surgery might induce injury to the ocular surface and damage the tear film. They conducted an in vivo experiment using sixty eyes of 30 New Zealand male rabbits, to evaluate light exposure-induced dry eye syndrome by investigating the phototoxic effects of an operating microscope on the ocular surface and tear film. Results disclose potential damage to the ocular surface and tear film in the light-exposed groups as evidenced by decreased aqueous tear production, devitalized corneal and conjunctival epithelial cells, squamous metaplasia of conjunctival epithelial cells, decreased conjunctival goblet cell density, decreased expression of mucin 5AC, ultrastructural cellular damage to corneal and conjunctival tissues, and increased interleukin 1-beta expression in tears. These changes seemed to intensify as the intensity of the light increased. Therefore, excessive light exposure during ophthalmic procedures could be a pathogenic factor in dry eye syndrome after a surgery is performed [28].

#### **Cumulative dissipated energy during phacoemulsification**

There have been contradictory findings about the correlation of DED with cumulative dissipated energy (CDE) during phacoemulsification [29]. On one hand, Mencucci et al. reported that the phacoemulsification energy can aggravate dry eye due to free radical formation, which may cause damage to corneal structures such as the epithelium, stroma, keratocyte, endothelium and nerve plexuses [30]. On the other hand, Sahu et al. found no significant correlation between dry eye test values and CDE [31].

#### **Meibomian gland dysfunction**

The Meibomian glands, numbering 15 to 25 per lid, are sebaceous glands located within the tarsus parallel to each other and perpendicular to the lid margin. They open onto the lid margin at the skin-mucosal junction. They produce meibum, which constitutes the lipid layer of the tear film and is spread by the upper lid over the ocular surface. Meibum has a surfactant role and impedes evaporation of the aqueous component of the mucous-aqueous layer of the tear film [35, 36].

According to the International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction (IWMGD), MGD is a chronic, diffuse abnormality of the meibomian glands, commonly characterized by terminal duct obstruction and/or qualitative/quantitative changes in the glandular secretion. This may result in alteration of the tear film, symptoms of eye irritation, clinically apparent inflammation, and ocular surface disease [32]. Terminal duct obstruction occurs due to hyperkeratinization of the ductal epithelium and increased viscosity of meibum, and can lead to gland dropout, atrophy, and decreased secretion [33]. MGD is the main cause of evaporative dry eye syndrome but also plays a role in dryness due to hyposecretion [34, 38] (Fig. 2).

Studies have shown that cataract surgery worsens eyelid margin abnormalities and meibomian gland function, including meibum quality and quantity [37]. There have been several reports of increased tear inflammatory cytokines in tear dysfunctional syndrome with MGD, and their results demonstrate that ocular surface inflammation may serve as a key role in the pathophysiology of MGD [39 - 41]. Thus, preoperative MGD and ocular surface status should be carefully evaluated.

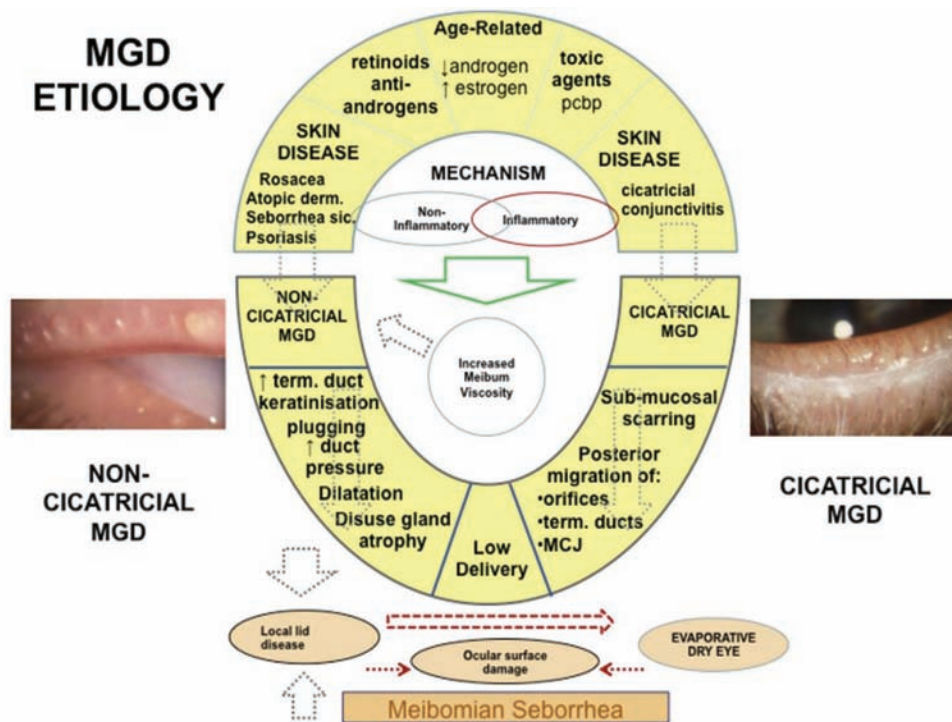


Fig 2. Etiology of Meibomian gland dysfunction proposed by TFOS DEWS II.

### Preservative-containing eye drops

Eye drops often contain additives other than active pharmaceutical ingredients, such as preservatives. When the ocular surface is exposed to eyedrops, the active pharmaceutical ingredients and additives can cause corneal epithelial disorder. The use of preservatives extends the shelf-life of medications considerably. Patients would be able to administer their drops in a convenient and cost-effective way by allowing one large bottle of drops to last for a whole month [42]. The most frequently used preservative is benzalkonium chloride (BAC). BAC is a nitrogenous cationic surface-acting agent belonging to the quaternary ammonium group. The mechanism of the microbiocidal action of BAC is thought to be due to disruption of the cell membranes of microorganisms [43]. Several newer proprietary preservation systems such as Polyquad, Purite, and SofZia have been developed to mitigate undesirable attributes of BAK. These are particularly useful in glaucoma medications given the chronic polytherapy nature of glaucoma and the resulting extensive preservative exposure [44].

The underlying mechanism(s) by which BAK damages cells of the ocular tissues has not been fully elucidated. In both tissue culture and in animal models, BAC has been shown to reduce the survival of corneal, conjunctival, trabecular meshwork and ciliary epithelial cells [45, 46]. The total BAC "dose" (number of medications, number of drops per day, duration of therapy, etc.) correlates with ocular surface disease prevalence and severity in glaucoma patients. Manifestations of chronic BAC exposure in eyes with glaucoma include conjunctival subepithelial inflammation and fibrosis, which can reduce the success of subsequent filtering surgery, as well as a higher rate of cataract surgery in eyes on long-term glaucoma therapy compared to those without such exposure, potentially related to the known actions of BAC in increasing expression of inflammatory and apoptotic mediators in lens epithelial cells.

### Conclusion

Cataract surgery and DED have a complex relationship, which needs to be acknowledged, understood, and properly managed, as suggested by daily clinical experience and growing scientific evidence. Development or exacerbation of DED symptoms after cataract surgery is multifactorial: a combination of direct damage from the corneal incision and ocular surface manipulation, and indirect injury caused by inflammation. Ophthalmologists should be aware of the possibility for postoperative dry eye occurrence and should carefully monitor whether their patients have subjective symptoms, objective findings, and risk factors for dry eye before cataract surgery.

### References:

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye WorkShop 2007. *Ocul Surf* 2007 Apr; 5, 2:75-92. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2. PMID: 17508116.
2. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, Viso E, Vitale S, Jones L. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf* 2017 Jul; 15, 3:334-365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736337.
3. Kasetsuwan N, Satitpitakul V, Changul T, Jariyakosol S. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery. *PLoS One* 2013 Nov 12; 8, 11:e78657. doi: 10.1371/journal.pone.0078657. PMID: 24265705; PMCID: PMC3827040.
4. Naderi K, Gormley J, O'Barr D. Cataract surgery and dry eye disease: A review. *Eur J Ophthalmol* 2020 Sep; 30, 5:840-855. doi: 10.1177/1120672120929958. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32515220; PMCID: PMC7549290.
5. Sutu C, Fukuoka H, Afshari NA. Mechanisms and management of dry eye in cataract surgery patients. *Curr Opin Ophthalmol* 2016 Jan; 27, 1:24-30. doi: 10.1097/ICU.0000000000000227. PMID: 26569526.
6. Cho YK, Kim MS. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. *Korean J Ophthalmol* 2009 Jun; 23, 2:65-73. doi: 10.3341/kjo.2009.23.2.65. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19568353; PMCID: PMC2694295.

7. Kato K, Miyake K, Hirano K, Kondo M. Management of postoperative inflammation and dry eye after cataract surgery. *Cornea* 2019 Nov; 38 Suppl 1:S25-S33. doi: 10.1097/ICO.0000000000002125. PMID: 31498249.
8. Qiu JJ, Sun T, Fu SH, Yu YF, You ZP, Zhang Q, Liu F, Huang JQ, Wang ZH. A study of dry eye after cataract surgery in MGD patients. *Int Ophthalmol* 2020 May; 40, 5:1277-1284. doi: 10.1007/s10792-020-01294-8. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31981000.
9. Oh T, Jung Y, Chang D, Kim J, Kim H. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery. *Jpn J Ophthalmol* 2012 Mar; 56, 2:113-8. doi: 10.1007/s10384-012-0117-8. PMID: 22298313.
10. Biela K, Winiarczyk M, Borowicz D, Mackiewicz J. Dry eye disease as a cause of refractive errors after cataract surgery - a systematic review. *Clin Ophthalmol* 2023 Jun 6; 17:1629-1638. doi: 10.2147/OPHT.S406530. PMID: 37304333; PMCID: PMC10257420.
11. Clayton JA. Dry Eye. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7; 378, 23:2212-2223. doi: 10.1056/NEJMr1407936. PMID: 29874529.
12. Sharma B, Soni D, Saxena H, Stevenson LJ, Karkhur S, Takkar B, Vajpayee RB. Impact of corneal refractive surgery on the precorneal tear film. *Indian J Ophthalmol* 2020 Dec; 68, 12:2804-2812. doi: 10.4103/ijo. IJO\_2296\_19. PMID: 33229655; PMCID: PMC7856956.
13. Sahu PK, Das GK, Malik A, Biakthangi L. Dry eye following phacoemulsification surgery and its relation to associated intraoperative risk factors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015 Oct-Dec; 22, 4:472-7. doi: 10.4103/0974-9233.151871. PMID: 26692720; PMCID: PMC4660535.
14. Igarashi T, Takahashi H, Kobayashi M, Kunishige T, Arima T, Fujimoto C, Suzuki H, Okuda T, Takahashi H. Changes in tear osmolarity after cataract surgery. *J Nippon Med Sch* 2021; 88, 3:204-208. doi: 10.1272/jnms.2021\_88-405. PMID: 34193743.
15. Kaercher T, Bron AJ. Classification and diagnosis of dry eye. *Dev Ophthalmol* 2008; 41:36-53. doi: 10.1159/000131069. PMID: 18453760.
16. Tavares FP, Fernandes RS, Bernardes TF, Bonfili AA, Soares EJ. Dry eye disease. *Semin Ophthalmol* 2010 May; 25, 3:84-93. doi: 10.3109/08820538.2010.488568. PMID: 20590418.
17. Jones DT, Monroy D, Ji Z, Atherton SS, Pflugfelder SC. Sjögren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994 Aug; 35, 9:3493-504. PMID: 8056525.
18. Ogawa Y. Sjögren's Syndrome, non-Sjögren's Syndrome, and graft-versus-host disease related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018 Nov 1; 59, 14:DES71-DES79. doi: 10.1167/iov.17-23750. PMID: 30481809.
19. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015 Jan 30; 112, 5:71-81; quiz 82. doi: 10.3238/arztebl.2015.0071. PMID: 25686388; PMCID: PMC4335585.
20. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012 May; 31, 5:472-8. doi: 10.1097/ICO.0b013e318225415a. PMID: 22378109.
21. Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, Nichols KK, Lemp MA. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. *Ocul Surf* 2014 Apr; 12, 2 Suppl:S1-31. doi: 10.1016/j.jtos.2014.02.002. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24725379.
22. Yang AY, Chow J, Liu J. Corneal Innervation and Sensation: The Eye and Beyond. *Yale J Biol Med* 2018 Mar 28; 91, 1:13-21. PMID: 29599653; PMCID: PMC5872636.
23. Kohlhaas M. Corneal sensation after cataract and refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998 Oct; 24, 10:1399-409. doi: 10.1016/s0886-3350(98)80237-x. PMID: 9795860.
24. Donnenfeld ED, Solomon K, Perry HD et al. The effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after LASIK. *Ophthalmology* 2003; 110:1023-9.
25. Lyne A. Corneal sensitivity after surgery. *Trans Ophthalmol Soc* 1982 Jul; 102, 2:302-5. PMID: 6963523.
26. Ram J, Gupta A, Brar G, Kaushik S, Gupta A. Outcomes of phacoemulsification in patients with dry eye. *J Cataract Refract Surg* 2002 Aug; 28, 8:1386-9. doi: 10.1016/s0886-3350(02)01387-1. PMID: 12160808.
27. Khanal S, Tomlinson A, Esakowitz L, Bhatt P, Jones D, Nabili S, Mukerji S. Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008 Mar; 28, 2:127-34. doi: 10.1111/j.1475-1313.2008.00539.x. PMID: 18339043.
28. Hwang HB, Kim HS. Phototoxic effects of an operating microscope on the ocular surface and tear film. *Cornea* 2014 Jan; 33, 1:82-90. doi: 10.1097/ICO.0000000000000001. PMID: 24310622.
29. Kohli P, Arya SK, Raj A, Handa U. Changes in ocular surface status after phacoemulsification in patients with senile cataract. *Int Ophthalmol* 2019 Jun; 39, 6:1345-1353. doi: 10.1007/s10792-018-0953-8. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29926365.
30. Mencucci R, Ambrosini S, Ponchiotti C, Marini M, Vannelli GB, Menchini U. Ultrasound thermal damage to rabbit corneas after simulated phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2005 Nov; 31, 11:2180-6. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.04.043. PMID: 16412936.
31. Sahu PK, Das GK, Malik A, Biakthangi L. Dry eye following phacoemulsification surgery and its relation to associated intraoperative risk factors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015 Oct-Dec; 22, 4:472-7. doi: 10.4103/0974-9233.151871. PMID: 26692720; PMCID: PMC4660535.
32. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, Foulks GN. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Mar 30; 52, 4:1930-7. doi: 10.1167/iov.10-6997b. PMID: 21450914; PMCID: PMC3072158.
33. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, Lemp MA, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Mar 30; 52, 4:1922-9. doi: 10.1167/iov.10-6997a. PMID: 21450913; PMCID: PMC3072157.
34. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf* 2003 Jul; 1, 3:107-26. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70139-8. PMID: 17075643.
35. El Ameen A, Majzoub S, Vandermeer G, Pisella PJ. Influence of cataract surgery on Meibomian gland dysfunction. *J Fr Ophtalmol* 2018 May; 41, 5:e173-e180. doi: 10.1016/j.jfo.2018.03.001. Epub 2018 May 16. PMID: 29778280.
36. Lozato PA, Pisella PJ, Baudouin C. The lipid layer of the lacrimal tear film: physiology and pathology. *J Fr Ophtalmol* 2001 Jun; 24, 6:643-58. PMID: 11460063.
37. Eom Y, Na KS, Hwang HS, Cho KJ, Chung TY, Jun RM, Ko BY, Chun YS, Kim HS, Song JS. Clinical efficacy of eyelid hygiene in blepharitis and meibomian gland dysfunction after cataract surgery: a randomized controlled pilot trial. *Sci Rep* 2020 Jul 16; 10, 1:11796. doi: 10.1038/s41598-020-67888-5. PMID: 32678131; PMCID: PMC7366917.
38. Han KE, Yoon SC, Ahn JM, Nam SM, Stulting RD, Kim EK, Seo KY. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction after cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2014 Jun; 157, 6:1144-1150.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.036. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24561172.
39. Jung JW, Han SJ, Nam SM, Kim TI, Kim EK, Seo KY. Meibomian gland dysfunction and tear cytokines after cataract surgery according to preoperative meibomian gland status. *Clin Exp Ophthalmol* 2016 Sep; 44, 7:555-562. doi: 10.1111/ceo.12744. Epub 2016 May 1. PMID: 26989003.
40. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009 Feb; 147, 2:198-205. e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.08.032. Epub 2008 Nov 7. PMID: 18992869; PMCID: PMC3582020.
41. Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Durán JA. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res* 2008 Oct; 40, 6:315-21. doi: 10.1159/000150445. Epub 2008 Aug 7. PMID: 18688174.
42. Steven DW, Alaghband P, Lim KS. Preservatives in glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2018 Nov; 102, 11:1497-1503. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311544. Epub 2018 Jul 4. PMID: 29973365; PMCID: PMC6241623.
43. Ye J, Wu H, Zhang H, Wu Y, Yang J, Jin X, Shi X. Role of benzalkonium chloride in DNA strand breaks in human corneal epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 Nov; 249, 11:1681-7. doi: 10.1007/s00417-011-1755-0. Epub 2011 Aug 13. PMID: 21842132.
44. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, Tran T, Vantipalli S. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye* 2022 Feb; 36, 2:361-368. doi: 10.1038/s41433-021-01668-x. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34262161; PMCID: PMC8277985.
45. Ammar DA, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride- or polyquad-preserved fixed combination glaucoma medications on human trabecular meshwork cells. *Mol Vis* 2011; 17:1806-13. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21750606; PMCID: PMC3133848.
46. Ammar DA, Kahook MY. Effects of glaucoma medications and preservatives on cultured human trabecular meshwork and non-pigmented ciliary epithelial cell lines. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1466-9.

# Офталмологични индикации за приложение на anti-VEGF

Д. Митова

Очна клиника „Света Петка“, Варна

Тракийски Университет, Ст. Загора

## Ophthalmological indications for anti-VEGF treatment

D. Mitova

St. Petka, Eye Clinic, Varna

Tracian University, Stara Zagora

### Резюме

**Цел:** Да се извърши обзор на офталмологичните индикации за приложение на anti-VEGF медикаменти.

**Материали и методи:** Използван е литературен обзор, както и клиничен опит от повече от 20 години практика.

**Изводи:** Изведени са препоръки за добра клинична практика.

**Ключови думи:** anti-VEGF, CNV, NVE, NVD, ROP, роговична васкуларизация, филтрационна възглавничка.

### Abstract

**Purpose:** Revue of the ophthalmological indications for anti-VEGF treatment.

**Materials and methods:** Revue of the literature and personal experience of more than 20 years.

**Conclusions:** Recommendations for preferred practice patterns are proposed.

**Key words:** anti-VEGF, CNV, NVE, NVD, ROP, Corneal vascularization, bleb.

### Въведение

Vascular endothelial growth factor (VEGF) е основен медиатор във физиологичната и патологична ангиогенеза. Редица заболявания - МДСВ, диабетна ретинопатия, ДМЕ, венозни оклузии се свързват с абнормна ангиогенеза и повишена съдова пропускливост. VEGF е 40 kDa димерен гликопротеин, произвеждан в резултат на хипоксичен, или инфламаторен стимул от различни клетки в ретината (съдов ендотел, ретинален пигментен епител, Мюлерови клетки). В семейството на VEGF има седем фактора (A-F и placental growth factor) и четири изоформи, които играят ключова роля в човешкото око: VEGF-121, VEGF-165, VEGF-189 и VEGF-206.

Приложението на моноклонални антитела в офталмологията започва с приложението на bevacizumab (AVASTIN®, Genentech, Inc.) през 2005 г. [1]. Медикаментът е регистриран през 2004 г. и одобрен за лечение на метастазирал колоректален, овариален, дребноклетъчен белодробен карцином. Днес той се използва off-label в офталмологията. Медикаментите одобрени за очна употреба са aflibercept, ranibizumab, brolucizumab, faricimab. Те се различават по молекулярната си структура и ефективност. Aflibercept е хуманизиран фузионен протеин (115 kDa) с два домейна за VEGFR1 и VEGFR2. Свързва се с различните изоформи VEGF-A, VEGF-B и с плаценталния растежен фактор (placental growth factor). Има полуживот около 8 седмици. По предварителни данни по-високата концентрация 8 мг води до удължен период на действие. Одобрените индикации са

ДМЕ, МДСВ, СМЕ резултат от клонова и стволова венозна оклузия, миопично CNV и ретинопатия на недоносеното (ROP). Ranibizumab и bevacizumab се свързват с всички изоформи на VEGF-A. Bevacizumab е пълноверижно анти-тяло (149 kDa) създадено за онкологичната практика. Ranibizumab е фрагмент (48 kDa) създаден за очна употреба. Плазмените нива на VEGF са най-ниски при приложение на bevacizumab и aflibercept в сравнение с ranibizumab. Ниските плазмени нива се свързват с повишена ефективност но и с увеличен риск от системни усложнения [2]. Brolucizumab е моноклонално анти-тяло срещу основите изоформи на VEGF-A с малко молекулярно тегло (26 kDa), което позволява по-висока концентрация в единица обем и по-добра тъканна пенетрация. Това прави ефекта му мощен и продължителен. Негатив е по-високият процент вътреочни възпаления и васкуло-оклузивни инциденти (оклузивен васкулит, венозни и артериални оклузии). Anti-brolucizumab антитела се установяват в 53% до 76% от третираните очи. При 6% от пациентите с антитела срещу brolucizumab се наблюдава вътреочно възпаление. Одобрените индикации са ДМЕ и МДСВ. Faricimab е би-специфично анти-тяло срещу изоформите на VEGF-A и срещу ангиопоетин-2 (Ang-2). Антитела срещу faricimab се наблюдават в 9.6% до 13.8% от третираните пациенти. Одобрените индикации са ДМЕ, МДСВ.

### Хориоидална неоваскуларизация (CNV)

Тя е една от основните индикации за приложение на anti-VEGF. Етиологията може да бъде:

- Дегенеративни заболявания - МДСВ, дегенеративна миопия, ангиоидни стрии

- Наследствено-дегенеративни заболявания - вителIFORMNA дегенерация, фундус флавимакулатус, фамилни друзи, друзи на папилата

- Възпалителни заболявания - хистоплазмоза, мултифокален и серпигиозен хороидит, токсоплазмоза, токсокароза, рубеола, сифилис

- Тумори - хороидален невус, хороидален хемангиом, метастатични тумори, хамартом на пигментния епител

- Травми - травматична руптура на хороидеята, екстензивна лазер-фотокоагулация, операции за отлепване на ретината

- Идиопатична форма

Причина за хороидалната неоваскуларизация е дефект в Бруховата мембрана и/или исхемия в хороикапиляриса с последваща каскада от биохимични процеси (HIF, VEGF, TNF $\alpha$ ). Интравитреалното приложение на anti-VEGF показва ефективност и е доказана в редица рандомизирани клинични проучвания за МДСВ (VIEW, CATT, HAWK, HARRIER, TENAYA & LUCERNE) и миопично CNV (MYRROR Study).

#### Диабетен макулен оток

Диабетната ретинопатия е една от основните индикации за приложение на anti-VEGF. Тук основна индикация е диабетният макулен едем (ДМЕ). Патогенезата на ДМЕ е комплексна: повишен съдов пермеабилитет, невродегенерация, ретинална исхемия, възпаление, витреална тракция. Поради комплексния характер на състоянието голям процент (30 - 65%) от пациентите са резистентни на anti-VEGF терапия. Нивата на HbgA1c също имат отношение към терапевтичния отговор (препоръчително < 8). Множество рандомизирани проучвания доказват ефективността на anti-VEGF при ДМЕ (RIDE, RISE, VIVID, VISTA, DA VINCI, Protocol T KESTREL & KITE, YOSEMITE & RHINE).

#### PDR

Protocol S, Clarity Study сравняват приложението на anti-VEGF и панретинална фотокоагулация при пролиферативна ретинопатия като установяват еквивалентност на терапията. Персистиращата ретинална исхемия обаче налага доживотно приложение на anti-VEGF. Комплексният подход е добрият избор.

#### Хемофталам

Хемофталамът в резултат на ретинална неоваскуларизация при пролиферативна диабетна ретинопатия (PDR), исхемична венозна оклузия или васкулит е off-label. Много публикации както и практиката доказват ефективността на anti-VEGF приложението в тези случаи. Преустановява се кръвенето и се благоприятства резорбцията на кръвта в стъкловидното тяло. При липса на резорбция е индицирана витректомия, като приложението на anti-VEGF предоперативно намалява интраоперативното кръвене. Абсолютна контраиндикация е интравитреалното приложение на anti-VEGF при неясна причина за хемофталам. Често причината в тези случаи е ретинална руптура. Интравитреалната апликация увеличава риска за отлепване на ретината.

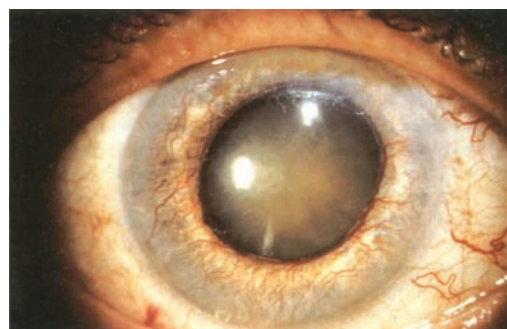
#### Кистоиден макулен едем при клонови и стволкови венозни оклузии

Това е една от одобрените индикации за aflibercept (Eylea). (GALILEO, VIBRANT, COPERNICUS). Според една публикация честотата на венозните оклузии като индикация

за приложение на anti-VEGF е 32.11%, ДМЕ - 22.63%, PDR - 22.11%, МДСВ - 13.68%, неоваскуларна глаукома - 4.74%, хемофталам - 1.58%, Миопично CNV - 1.58% [2].

#### Неоваскуларна глаукома

Основна патогенетична причина за развитие на неоваскуларна глаукома е масивната ретинална исхемия. Повишават се нивата на VEGF, което стимулира неангиогенезата. Развива се интравитреална неоваскуларизация (NVE) и/или неоваскуларизация в камерния ъгъл и ириса (NVI/NVA). Особеност на ирисовата неоваскуларизация е, че при диабетна ретинопатия тя започва по зеничния ръб и напредва към камерния ъгъл за разлика от тази след венозни оклузии, която започва от камерния ъгъл и напредва към ирисовата строма. Сред най-честите причини за ретинална исхемия са диабетната ретинопатия, исхемичните венозни оклузии, очен исхемичен синдром, старо отлепване на ретината. Други по-редки причини са увеитите. Най-често се касае за оклузивни васкулити, които водят до генерализирана ретинална исхемия. Лечението на неоваскуларните глаукоми е предизвикателство. То включва интравитреално приложение на anti-VEGF, хипотензивна терапия, антиглаукомна хирургия и панретинална фотокоагулация [3, 4].



Фиг. 1. Рубеола.

#### ROP

Ретинопатия на недоносеното ROP е индикация одобрена за aflibercept (Eylea). Ефикасността и безопасността на Eylea 0.4 mg при лечение на ROP се базира на данните от 6 месечно мултицентрово проучване FIREFLYE сравняващо приложението на Eylea 0.4 mg приложена интравитреално и лазер. Инклузионните критерии се базират на данни за ROP в поне едното око според International Classification for Retinopathy of Prematurity както следва:

- ROP Зона I Стадий 1+, 2+, 3 or 3+ или
- ROP Зона II Стадий 2+ or 3+ или
- AP-ROP (aggressive posterior ROP)

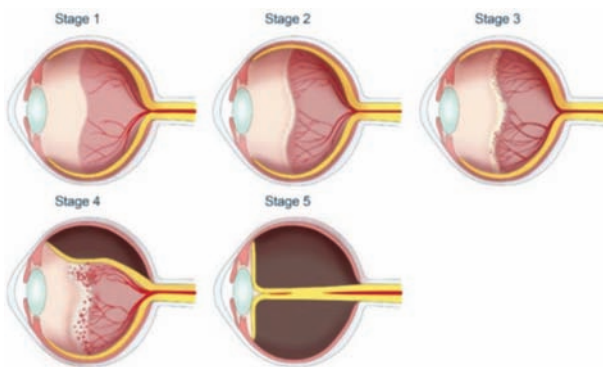
Гестационна възраст при раждане до 32 седмица и тегло до 1500 g.

Ретинопатията на недоносеното се дължи на инсуфициенция в ретиналната васкуларизация поради незрялост на плода. Преминава през две фази: първата е непосредствено след раждането и се дължи на хипероксия - нарича се още „кислородна токсичност“. Хипероксията води до вазоспазъм и стоп в развитието на ретиналната васкуларизация. Втората фаза е свързана с неоваскуларизация на ретината в резултат на исхемия. Исхемията води до повишаване нивата на VEGF и erythropoietin. Фиброгенеза и тракция в напредналите стадии са причина за тракционно отлепване на ретината.



Термините прагова (threshold) и предпрагова (pre-threshold) са въведени през 1980 г. от проучването Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) с цел дефиниране времето за започване на лечение. Threshold ROP се дефинира като състояние което носи 50% риск от отлепване на ретината, ако не се третира, което включва ангажиране на 5 до 8 часа при стадий 3, плюс болест в зони 1 и 2. Prethreshold ROP се дефинира като ангажиране на зона едно за всеки стадий ROP; зона 2, стадий 2 ROP и плюс болест; зона 2 стадий 3 ROP без плюс болест; Prethreshold ROP трябва да се следи. Threshold ROP изисква незабавно лечение.

VEGF играе роля в органогенезата. Интравитреалното приложение на anti-VEGF поставя въпрос за потенциалния риск относно неврологичното развитие на недоносените деца. Обичайната доза при недоносените е 1/2 от дозата за възрастни. Серумните нива на bevacizumab се установяват 9кратно завишени [5].



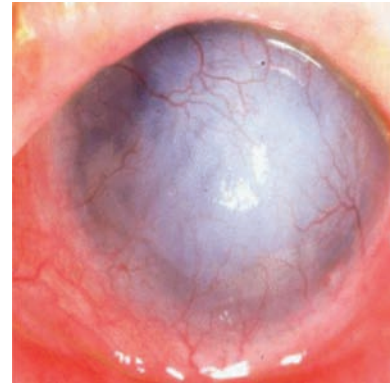
Фиг. 2. Стадии на ROP.

### Роговична васкуларизация

Основна бариерна функция срещу прорастването на съдове от конюнктивата към роговицата има роговичния лимб. В базалния епителен слой в тази зона са разположени роговичните стволови клетки - недиференцирани клетки с висок митотичен потенциал, участващи в регенераторните процеси на епитела. Те възпрепятстват миграцията на конюнктивните стволови клетки към роговицата. Доказано е, че 25 - 33% интактен лимб осигурява интегритета на цялата роговична повърхност. При вроден дефицит, травма, деструкция или възпаление на роговичните стволови клетки, върху очната повърхност мигрират конюнктивни стволови клетки, често придружени от съдове. Повърхностната стромална неоваскуларизация започва като капилярни туфи от съдовите аркади на лимба на нивото на палисадите на Vogt. Неоваскуларизацията може да засегне роговицата и на по-дълбоко ниво в зависимост от разположението на възпалителния стимул. По правило всеки неосъд показва тенденция да расте в една и съща плоскост освен в случаите на изразена дезорганизация на стромата. Възможно е и прорастването на лимфни съдове, като е трудно клиничното им разграничаване от кръвоносните. Всички състояния, водещи до недостатъчност на лимба могат да доведат до роговична неоваскуларизация. Те могат да бъдат Първични (вродена аниридия, ектодермална дисплазия, склерокорнея, вродена еритрокератодермия) и Вторични (химични и термични изгаряния, контактни лещи, хирургични интервенции върху окото, хроничен цика-

трициален конюнктивит (пемфигоид, трахома, Stevens-Johnson), птеригийум, дисплазии и неоплазии на лимб, язви, сифилис).

Точният механизъм за развитие на роговична неоваскуларизация остава неизяснен. Участват редица цитокини: VEGF-A, VEGF-C, matrix metalloproteinases (MMP-2,9), galectin-8, neuropilin-2.



Фиг. 3. Роговична неоваскуларизация.

Лечението на недостатъчността на лимба - лубриканти, терапевтични контактни лещи, оклузия на пунктите, тарзорафия, топикално приложение на КС и имуномодулатори, лазерна аблация, фотодинамична терапия (PDT), диатермия, често не постига желан резултат.

Топикалното приложение на Bevacizumab - 10mg/ml (1%) в 0.01% бензалкониев хлорид четирикратно дневно за 25 дни, както и субконюнктивалното приложение на Bevacizumab 25 mg/ml 0.1 ml през 4 седмици показват добра ефективност по отношение регресиването на роговичната неоваскуларизация. Това от своя страна води до частично опрозряване на роговицата и в някои случаи подобрене на зрителната острота. В други случаи е подготовка за пенетрираща кератопластика (PKP) с цел подобряване на прогнозата за преживяване на трансплантата. Относително краткото действие на медикамента може да наложи продължителен курс на лечение. Ефектът на медикамента е ограничен при невротрофична кератопатия - риск от епителни дефекти [6, 7].

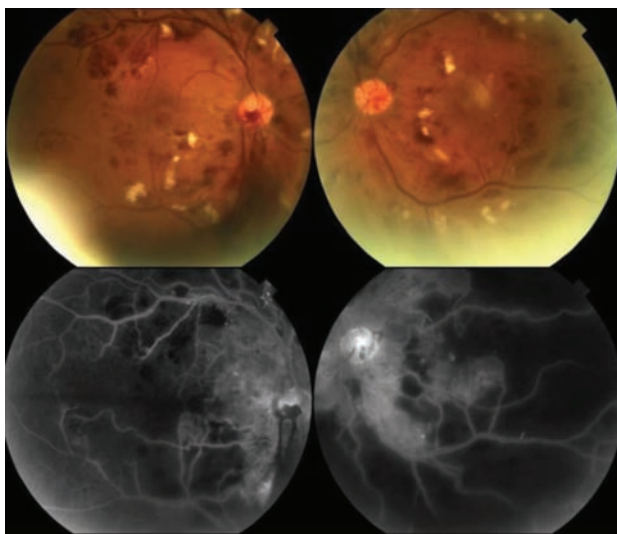
### Централна серозна хориоретинопатия

Заболяване с неясна етиология и предполагаема асоциация с пахихороидна болест. Задебелената, хиперемична хориоидея развива стаза с вазоконстрикция и последваща трансудация на серозна течност. Приложението на anti-VEGF при това заболяване е донякъде емпирично с недоказана патогенетична роля и достатъчна ефективност. Предполага се, че приложението на anti-VEGF намалява застоя в хориоидеята, като води до редукция в дебелината и [8, 9].

### Радиационна ретинопатия

Патогенезата прилича на диабетната ретинопатия. До 80% от пациентите получили > 45 Gy развиват радиационна ретинопатия. Едно от усложненията е кистиден макулен едем, а другото е ретинална исхемия с неоваскуларизация и витреални хеморагии. Описани са 4 стадия на заболяването. Лечението включва панретинална фотокоагулация, периокуларни кортикостероиди и anti-VEGF.

Приложението на anti-VEGF е off-label. Трябва да започне до три месеца след протонна или брахитерапия и да продължи поне 2 години [10].



Фиг. 4. Радиационна ретинопатия.

### Изводи

Индикациите за приложение на anti-VEGF включват както одобрени - ДМЕ, МДСВ, миопично CNV, СМЕ при клонова и стволова венозна оклузия, ROP, така и off-label индикации като хемофталам, неоваскуларна глаукома, роговична неоваскуларизация, CNV при травматична макулопатия, след хориоретинит и ангиоидни стрии, перипапилерно CNV, радиационна ретинопатия, централна серозна хориоретинопатия. Правилното и дозирано използване на тези медикаменти подобрява в редица случаи прогнозата от лечението. Не трябва да се забравят възможните рискове от инвазивната интравитреална терапия - ендофталмит, вътреочно възпаление, оклузивни инциденти, системни странични реакции.

### Литература:

1. Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: off-label use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol* 2007 Nov-Dec; 55, 6:417-20. doi: 10.4103/0301-4738.36474. PMID: 17951896; PMCID: PMC2635984. Bassey Fiebai1, Victor Odogu. Intravitreal anti vascular endothelial growth factor agents in the management of retinal diseases: an audit, *The Open Ophthalmology Journal* 2017; 11, 315-321.
2. Lai SC, Loh EW, Chiou DI, Hong CT. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor agents on corneal neovascularization: A meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2023 Oct 26; 11, 30:7337-7349. doi: 10.12998/wjcc.v11.i30.7337. PMID: 37969435; PMCID: PMC10643059.
3. Elwehidy AS, Bayoumi NHL, Badawi AE, Hagrass SM, Abdelkader A. Intravitreal ranibizumab with panretinal photocoagulation followed by trabeculectomy versus visco-trabeculectomy in management of neovascular glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019 Jul-Aug; 8, 4:308-313. doi: 10.1097/APO.0000000000000248. PMID: 31369406; PMCID: PMC6727917.
4. Митова Д. Неоваскуларна глаукома - правилният избор. *Български Форум Глаукома* 2022; 11, 1, 24-29.
5. Hong EH, Shin YU, Cho H. Retinopathy of prematurity: a review of epidemiology and current treatment strategies. *Clin Exp Pediatr* 2022 Mar; 65, 3:115-126. doi: 10.3345/cep.2021.00773. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34645255; PMCID: PMC8898617.
6. Yu H, Sun L, Cui J, Li Y, Yan Y, Wei X, Wang C, Song F, Jiang W, Liu Y, Ge H, Qian H, Li X, Tang X, Liu P. Three kinds of corneal host cells contribute differently to corneal neovascularization. *EBioMedicine* 2019 Jun; 44:542-553. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.026. Epub 2019 May 22. PMID: 31126890; PMCID: PMC6604366.
7. Peng WY, He LW, Yin XF, Zhou BB, Zhou T, Zhou SY. Successful regression of newly formed corneal neovascularization by subconjunctival injection of bevacizumab in patients with chemical burns. *Front Med (Lausanne)* 2023 Jun 22; 10:1210765. doi: 10.3389/fmed.2023.1210765. PMID: 37425330; PMCID: PMC10324651.
8. Chung YR, Seo EJ, Lew HM & Lee KH, Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta-analysis and review. *Eye* 2013; 27: 1339-1346.
9. Tekin K, Sekeroglu MA, Cankaya AB, Teke MY, Doguizi S, Yilmazbas P. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab in the treatment of acute central serous chorioretinopathy: A single center retrospective study. *Semin Ophthalmol* 2018; 33, 2:265-270. doi: 10.1080/08820538.2016.1228985. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27841949.
10. Sahoo NK, Ranjan R, Tyagi M, Agrawal H, Reddy S. Radiation retinopathy: detection and management strategies. *Clin Ophthalmol* 2021 Sep 8; 15:3797-3809. doi: 10.2147/OPHTH.S219268. PMID: 34526764; PMCID: PMC8436254.

# Съвременни клиничко-генетични аспекти на болестта на Щаргард-1

А. Попова

УМБАЛ „Александровска“, МФ, София

## Current clinical-genetic aspects of Stargardt-1 disease

A. Popova

University Hospital “Alexandrovska”, Sofia

### Резюме

По данни на чуждестранни автори болестта на Щаргард-1 се счита за най-честата наследствена форма на дегенерация на макулите в юношеска възраст. Тя е причина за прогресивна двустранна необратима загуба на централната зрителна острота. Касае се за клиничко-генетична група от фенотипно сходни моногенни заболявания на ретината в централната ѝ зона (макула), причинени от различни мутации в различни гени. Най-чести са спорадичните случаи. Типът на унаследяване на отделните субтипове обичайно е автозомно-рецесивен, но са описани и случаи с автозомно-доминантно унаследяване.

В статията се представя литературен обзор на болестта на Щаргард в клиничен и в клиничко-генетичен аспект.

**Ключови думи:** болест на Щаргард, фенотип-генотип корелации, детска възраст.

### Abstract

According to data of foreign authors Stargardt’s-1 disease is the most common hereditary form of macular degeneration in adolescence. It causes progressive bilateral irreversible loss of central visual acuity. It refers to a clinical-genetic group of phenotypically similar monogenic retinal diseases in its central zone (the macula), caused by different mutations in different genes sporadic cases are most common. The type of inheritance of individual subtypes is usually autosomal recessive, but cases with autosomal dominant inheritance have also been described.

The article presents literature review of Stargardt’s disease in a clinical and clinical-genetic aspect.

**Key words:** Stargardt’s disease, phenotype-genotype correlations, childhood.

### Въведение

Болестта на Щаргард е рядко срещана в ежедневната практика на офталмолога. Тя обединява три фенотипно сходни наследствени заболявания на ретината в централната ѝ зона (макула), причинени от различни гени, поради което днес се обсъждат болест на Щаргард-1, болест на Щаргард-2 и болест на Щаргард-3. Типът на унаследяване е различен за всяка от трите болести. По данни на чуждестранни автори днес болестта на Щаргард-1 е най-честата автозомно-рецесивна (АР) наследствена форма на дегенерация на макулите. В клиничен план и трите болести се характеризират с липса на субективни оплаквания, липса на видима без специална оптика очна или системна патология, но с двустранно засягане на централните зони на ретината (макулата) и прогресиращ ход, което води до двустранна необратима тежка загуба на централните зрителни функции. Двустранно ниските зрителни функции са причина за инвалидност на зрението от детска възраст, което прави болестта на Щаргард, независимо от клиничко-генетичната ѝ форма, значима в медико-социален аспект.

Въвеждането на оптичната кохерентна томография (ОСТ) през 1991 г., а по-късно на ОСТ-ангиография (ОСТА) през 2015 г., дава възможност за неинвазивна по-добра визуализация на структурите в ретината и позволява предклинична диагноза на болестта на Щаргард-1.

Въвеждането на по-висок клас секвениране на човешкия геном (NGS-технологии) през 2015 г. даде възможност да се докаже, че болестта на Щаргард-1 се отличава с широк клиничко-генетичен полиморфизъм и на молекулярно-генетично ниво, което позволява персонализирана диагноза.

### Цел

Да се проведе преглед на очните прояви на болестта на Щаргард в клиничко-генетична насока с оглед за съвременна оценка на заболяването и възможността за ранна клиничко-генетична диагноза у нас.

### Материал

Извършен е преглед на достъпната литература за болестта на Щаргард у нас и в чужбина.

### Литературен обзор

**Първи клинични проучвания на пациенти с болестта на Щаргард**

#### Първо описание

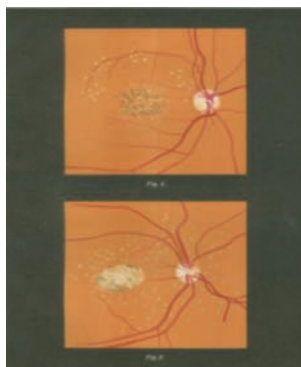
През 60-те години на XIX-ти век, с изобретяването на първия офталмоскоп (Хелмхолц, 1851), на индиректната офталмоскопия (Рюте, 1852), на първия електрически офталмоскоп (1885), се поставя началото за обективна диагностика на очното дъно и започва нова ера за офталмолозите [36, 41].

През 1909 година немският офталмолог Карл Бруно Щаргард публикува в списанието von Graefes Archiv (Bd. LXXI) своите резултати от клинично проучване на 5 деца, на здрави родители от две неродствени фамилии. Той прави извода, че се касае за очно заболяване, което засяга изолирано и двустранно ретината в централните ѝ зони, а офталмоскопичните промени са симетрични и ги нарича „флавимакулатни промени“, поради бронзовожълтеникавия им цвят. Щаргард отбелязва вътрефамилното и междуфамилното индивидуално разнообразие на тези промени, както и динамиката им във времето. Към офталмоскопичната находка авторът добавя прогресираща загуба на централната зрителна острота в двете очи, централни периметрични промени, нарушения в цветоусещането и липсата на други извъночни или общи увреждания. Децата не са имали субективни оплаквания. Повод за първичния им преглед е бил забелязваният от родителите проблем със зрението на децата им. Щаргард предполага наследствена етиология, а не възпалителна и споделя, че в достъпната тогава литература не е срещал описание на такава фамилно проявена офталмологична клинична находка, затова нарича заболяването „Фамилна прогресивна дегенерация на макулите“. Статията на Щаргард е вече достъпна онлайн. На Фиг. 1 е представена фотодокументираната офталмоскопична находка само на лявото око при две от децата в едната фамилия. Щаргард отбелязва, че патологичните промени в макулните зони са симетрични за всяко от децата, но обръща внимание на различията в оцветката, плътността на образуванията, разпространението на флавимакулатните точковидни петна в ретината при всяко от децата [36].

Това са първите сведения за клиничния полиморфизъм и за наличието както на междуфамилна корелация, така също и за вътрефамилна, както и за междучочна дискорелация по отношение на фенотипа при тази очна патология.

#### Клинични проучвания в периода 1909 - 1943 г.

Различни офталмолози в отделни страни употребяват различни термини за описаната от Щаргард офталмоскопична находка: „Очно дъно на Щаргард“, Дегенерация на макулите при деца, Fundus flavimaculatus (FFM), [36, 37, 41]. За първи път описаната от Щаргард фамилната макулна дегенерация в юношеска възраст се утвърждава като самостоятелна нозологична очна единица през 60-те години на XX-ти век и в негова чест е наречена болест на Щаргард. До днес тя остава класика и при диференциално-диагностичното обсъждане на заболяванията, засягащи макулата в детска възраст.



Фиг.1. Промени в очното дъно на пациенти, изследвани от Щаргард (1909), [36].

У нас първото описание на макулна дегенерация в юношеска възраст дава Константин Пашев (по-късно академик) през 1943 г., при момче на 10 години - нефамилен случай [1].

#### Клинични и офталмогенетични проучвания в периода 1944 - 1984 г.

В периода 50-те - 80-те години на XX-ти век сведения за болестта на Щаргард дават някои чуждестранни офталмолози в своите енциклопедични учебници и научни статии в специализираните списания. Мащабни са проучванията на Walsh FB (1957), François (1958; 1968), Ford FR (1961), Franceschetti AJ (1961; 1963), Sorsby A (1970), [18, 36, 41]. Тези офталмолози прилагат генеалогичния анализ в своите изследвания, с което поставят основите на офталмогенетиката, като считат, че болестта на Щаргард е моногенна изолирана очна патология с автосомно-рецесивен (AR) начин на унаследяване [18]. През 1958 г. Jul Francois включва болестта на Щаргард в своя Каталог на описаните до тогава в света 246 менделиращи наследствени заболявания на очите: 125 - автосомно-доминантни (АД), 91 - AR и 30 - свързани с X-хромозомата. Това е първият в света Каталог за моногенната наследствена очна патология. През 1983 г. американският интернист и медицински генетик Victor Mc Kussick издава Каталог на наследствените заболявания при човека (MIM), който включва 197 наследствени заболявания на очите, изолирани или комбинирани с други очни или общи увреждания (АД, AR, свързани с X хромозомата), [29]. По-късно каталогът - MIM продължава да е надграждан от различни автори в света, а днес е достъпен он лайн - OMIM (last updated 17<sup>th</sup> July, 2023), [32]. Според Francois (1958) болестта на Щаргард протича в три клинични форми: 1. Чиста форма; 2. Болест с перимакуларна флавимакулатна корона; 3. Болест с флавимакулатна по-периферна корона. Въвеждането от Харолд Новотни и Дейвис Алвис на флуоресцеиновата ангиография (ФА) през 1962 година е ново революционно въвеждане в офталмологията на XX-ти век, след изобретението на офталмоскопа, което позволи визуализация на патологичните структурни промени в слоевете на ретината [12]. През 1963 г. Franceschetti A, Babel B и Francois J обособяват нозологичната единица Fundus flavimaculatus (FFM) [41]. Не случайно през 1976 г. Мирей Боне казва, че ако не е направена ФА на пациент със заболяване на ретината той не е прегледан [14]. През 1976 г. Fishman GA предлага класификация на FFM, която включва 4 стадия и е общоприета за международно ползване, с акцент към резултатите от ФА.

През 70-те години на XX-ти век медицинският генетик Николай Павлович Бочков отбелязва, че изучаването на наследствения полиморфизъм при човека е едно от актуалните направления в Медицинската генетика. Последва период на създаване на Центрове по Медицинска генетика и навлизане на генетичните познания в медицинската клинична практика в редица страни по света. Създаването на Катедрите по медицинска генетика у нас през 70-те - 80-те години на XX-ти век (Варна, София, Пловдив), както и утвърждаването на Медицинската генетика като самостоятелна медицинска специалност, позволи по-широкото навлизане на генетичните знания в клиничната практика на офталмолозите и съвпада с развитието на най-значимите постижения на геномиката в медицината [5]. Фили-

пов Е (1979) провежда популационно-генетичен анализ на заболяванията, водещи до слепота и представя в своя дисертационен труд резултатите от интра и интердисциплинарни проучвания на наследствените и вродените заболявания на окоото в етиологията на детската слепота (1062 слепи деца и 474 срепи възрастни), като отбелязва, че с болестта на Щаргард са 3.3% от децата с АР заболявания, но не обсъжда фенотипното многообразие [6].

#### Фенотип-генотип корелации 1985 - 1999 г.

В този период основен метод за обективна клинична диагностика за доказване на болестта на Щаргард, освен офталмоскопа, продължава да е ФА в болшинството страни на света, включително у нас. Поради инвазивността на този метод той не е провеждан при деца под 10 години, най-често поради отказ на родителите. През 1991 г. в клиничната практика на офталмолога се появява оптичната кохерентна томография (ОСТ) - по-висш клас образна диагностика за визуализация и диагностика на ретината, хориоидеята, зрителния нерв, неинвазивен метод (Huang D и съавтори 1991) [12, 22]. Освен ФА различни автори допълват данните от проучванията с ERG, EOG, нов клас периметри [2, 4, 12, 14, 18, 36, 41].

През 1997 г. Anderson KL и съавтори демонстрират, че причина за болестта на Щаргард са мутации (варианти) в ABCA4 гена (АТФ-свързващ касетен транспортер, алфа 4 субединица). ABCA4 транскриптът е открит за първи път в пръчицевите фоторецептори и след това в конусчетата [9]. Следват проучванията на молекулярно-генетично ниво на пациенти с болестта на Щаргард и в редица страни на света [10, 15, 18, 32, 33].

Проучването на фенотип-генотип корелациите при болестта на Щаргард, от 50-те - 70-те години на ХХ-ти век чрез клинично-генеалогично проучване [2, 36, 41], преминава на молекулярно-генетично ниво, като започват да се дискутират генотип-фенотип корелациите [9, 10, 32, 33].

У нас през 1985 г. Танев В и колектив първи въвеждат ФА и отбелязват значението ѝ както за ранната клинична диагноза, така и за диференциалната диагноза на заболяванията на ретината, включително за болестта на Щаргард [4]. Доминиращ ФА симптом за болестта на Щаргард е т.н. „прозоречният ефект“, а заболяването преминава в 3 стадия: 1. Начален стадий; 2. Развит стадий; 3. Напреднал стадий. Във всички стадии могат да бъдат наблюдавани перимакуларни дребнопетнисти изменения. В. Танев, Е. Илиева (1985) проучват 92 болни (184 очи) с болестта на Щаргард - възрастни и деца, като първи установяват няколко ФА симптома, неописвани в достъпната литература до тогава [4]. Клинично-генеалогични данни за болестта на Щаргард/Ювенилна макулна дегенерация у нас (с АР унаследяване) в този период са представени от Никова М, и от Попова А. В дисертационния си труд Никова М (1988) отбелязва, че от изследваните 572 слепи деца и възрастни 12.6% са с ювенилна макулна дегенерация (АР), но не обсъжда клиничния фенотип. В дисертационния си труд Попова А (1994) отбелязва, че с болестта на Щаргард/Ювенилна макулна дегенерация са 19 деца (38 очи) - 7.0% от представените 257 деца с различни АР очни заболявания и отбелязва клинично-генетичен полиморфизъм на органно ниво [2].

#### Клинична и клинично-генетична характеристика на болестта на Щаргард от 2000 г. до днес

С въвеждането на ОСТ диагностика в края на 90-те години на ХХ-ти век, а по-късно и на по-висшия ѝ технологичен клас - ОСТ-ангиография (ОСТА) през 2015 г., се даде възможност за още по-добра и послойна визуализация на структурите в ретината, респективно макулата, а също и на хориоидеята. Това позволява ранна клинична диагноза, а в някои случаи и на предклинична диагноза на болестта на Щаргард-1 [7, 16, 17, 28, 40, 42]. И двата метода са неинвазивни.

С приключването на международния проект VISION 2020, приключването на двата грандиозни проекта за картиране на човешкия геном през 2000 г. и 2003 г., както и с въвеждането на по-висок клас секвениране на човешкия геном (NGS-технологии) през 2015 г., се даде възможност да бъде доказано, че болестта на Щаргард-1 се отличава с широк клинично-генетичен полиморфизъм и на молекулярно-генетично ниво [11, 16, 17, 19, 26, 32]. Синонимните клинични термини, които се прилагат за болестта на Щаргард в ХІХ-ти и ХХ-ти век (FFM; Juvenil macular degeneration; Stargardt macular dystrophy; Stargardt-Fundus flavimaculatus) продължават да се прилагат и в ХХІ-век от различни офталмолози, офталмогенетици, молекулярни генетици, изследователи на причините за слепота и др., в различни аспекти и за различни цели [7, 8, 13, 16, 19 - 21, 23 - 25, 27, 28, 30 - 33, 35, 38 - 40, 42]. С по-нататъшните проучвания на фенотип-генотип корелациите и на генотип-фенотип корелациите с NGS технологии (2015 г.) се доказва, че причина за болестта на Щаргард (STGD), са патологични мутации не само в ABCA4 гена, но и в други гени (ELOVL4 и PROM1). Това промени познанията за етиологията на STGD и обясни причините за фенотипните варианти, които се дължат както на генна хетерогенност, така и на алелен полиморфизъм в съответните гени [8, 11, 26, 30, 32]. Болестта на Щаргард днес се обсъжда на по-високо клинично-генетично ниво, в следните подтипове: Щаргард-1 (STGD1), Щаргард-2 (STGD2) - отпадна, Щаргард-3 (STGD3) и Щаргард -4 (STGD2), [32].

За ранната и точна клинична диагноза STGD и проследяването на пациентите, освен всички съвременни рутинни офталмологични методи и апаратура, задължителни днес са ОСТ (1991 г. - 2023 г.), ОСТА (2015 г.), флуоресцентна автофлуоресценция (FAF), количествената автофлуоресценция (2021 г.), компютърната периметрия, ERG (PERG; ffERG), резултатите и изследването на цветоусещането [8, 17, 19, 23, 28, 31, 34, 35, 40, 42]. Точната клинична диагноза е основа за персонална преценка за избора на метода за генетичното изследване, респективно за уточняването на клинично-генетичната диагноза: STGD1, STGD3 или STGD4 ли се касае, или за псевдо-Щаргард. Мултимодалното проучване (съответния алгоритъм на препоръчителните изследвания) в клиничен и генетичен аспект се налага за клинично-генетичната диагноза и правилното решение на произтичащите от това проследяване, лечебни и профилактични задачи.

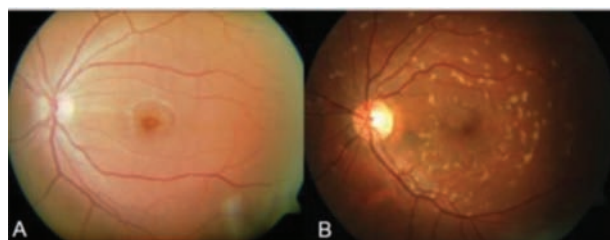
#### 1. Болест на Щаргард-1 (STGD1/ABCA4R)

OMIM: 248200; хромозомна локализация 1p22.1; Автозомно-рецесивно (АР) унаследяване.

Причина за Щаргард-1 (STGD1) са биалелни мутации в ABCA4 гена, на подсемейството на АТФ-свързващия касетен транспортер, 1. Значителна част от пациентите със STGD1 не са носители на два ABCA4 варианта. ABCA4 е голям ген, обхваща 150 kb, включва 50 екзона и кодира протеин от 2273 аминокиселини. Екзоните варират по размер (от 33 bp до 266 bp). Генът ABCA4 кодира трансмембранен flippase протеин, който е локализиран в ръба на дисковите мембрани във външните сегменти на фоторецепторните клетки на пръчици и колбички и играе съществена роля в рециклирането на ретиноиди във зрителния цикъл. В молекулярно-генетичен аспект спектърът на свързаните с ABCA4 ретинопатии (ABCA4R) вече е разширен и освен болест на Щаргард-1, включва дистрофия на конусчетата в ретината, която се появява в детска възраст. Отделът за офталмологично наблюдение (BOSU, 2017) съобщава, че честотата на STGD1 варира между 0.11 и 0.13 на 100000 индивида годишно. Генът ABCA4 има висока алелна хетерогенност, с повече от 1200 болестотворни варианта (към 2020 г.) в различни расови и етнически групи, особено в европейците, африканците-американци и азиатци [32].

STGD1 (ABCA4 ретинопатия) днес е най-широко обсъжданата в чуждестранната литература. Констатира се при 12% от изследваните, отличава се с голяма фенотипна, генотипна и алелна хетерогенност [8, 32]. В чисто клиничен план STGD1 засяга и двата пола, отличава се с клинично разнообразие, по отношение на началото на изява, хода, тежестта, офталмоскопичната картина, симетричността на промените. Зрителните функции в напредналия стадий са в интервала 0.1 - 0.2 (педагогическа слепота), могат да останат без динамика, но могат и да прогресират, и водят до инвалидност по зрение (0.05). Все още не съм намерила данни за стойността на зрителната острота при пациенти в предклиничния стадий на със STGD-1. Касае се за изолирана очна патология (липсват патологични стигми от очен или лицев дисморфизъм, или системни увреждания), без субективни оплаквания в началните стадии, но с двустранно ниски зрителни функции. По системата за клинично-генетична оценка (STGD Fundus Grading System, 2015) офталмоскопичната находка се оценява в четири възможни степени от нормална находка (степен 1) до множество обширни атрофични промени на ретинения пигментен епител (RPE), простиращи се отвъд съдовите аркади (степен 4), [8, 13]. В началните стадии на заболяването офталмоскопичната находка може да е нормална, но да има OCT данни за промяна в макулата. В напредналия или развития стадий офталмоскопичната находка може да прилича на находката, описана първоначално от Щаргард (1909 г.) и представена на Фиг. 1 [37], а също и от редица други офталмолози по-късно, до днес. На Фиг. 2 е представена офталмоскопичната находка на едното око при двама пациента със STGD-1, на една и съща възраст. И при двамата находката е симетрична, пациентите са спорадични случаи в родословията си [8].

Офталмоскопичният фенотип при пациенти със STGD-1 е вариабилен, но има три характерни черти: наличие на петна, атрофия на макулата и запазване на перипапиларната област, които, ако се видят заедно, са показателни за нарушение на ретината, свързано с варианти в гена ABCA4 [8]. Според възрастта на пациентите, на която може да се визуализират офталмоскопичните промени при STGD-1, периодите са три: I. Начало в детството; II. Ранно начало в



Фиг. 2. А. Фовеална атрофия, с минимално количество флавиумакулатни петна;  
 В. Флавиумакулатен фундус [по Al-Khuzaei, 2021].

зряла възраст; III. Късно начало в зряла възраст [8]. STGD1/ABCA4R е една от най-често срещаните наследствени ретинни заболявания (IRD). Прогресията на STGD1 също е променлива, но пациентите с ранно начало в детска възраст обикновено имат по-тежък фенотип и по-бърза прогресия на заболяването. Мултимодално изобразяване на STGD1 с късно начало (след 20 годишна възраст) често може да бъде погрешно диагностицирано като свързана с възрастта макулна дегенерация (AMD). Броят на описаните варианти в ABCA4 непрекъснато расте в литературата и вече е над 2000, към юни 2021 г.

В диференциално-диагностичен и клинично-генетичен план при изследване на STGD1 пациентите трябва да се имат в предвид следните моногенни заболявания на ретината [8, 11, 13, 32]:

- Pattern dystrophy, в чийто фенотип офталмоскопичните промени са като при STGD1, но мутациите са в друг ген - PRPH2, а не в ABCA4).
- BEST1, в чийто фенотип офталмоскопични промени са като при STGD1, но заболяването е с АД, а не с AP унаследяване.

Вариантите на ABCA4-гена са различни (missense, nonsense, splicing, structural). Сложността на генетичното изследване при ABCA4 се дължи на големия брой типове варианти които присъстват в големия ABCA4 ген и липсата на специфични мутационни „горещи точки“ които могат да бъдат насочващи.

Понастоящем няма налично в търговската мрежа повсеместно етиологично лечение за пациенти със STGD1. От офталмолозите се препоръчват специални помощни оптични средства (лупи, хиперокуляри, телескопични очила, четци за зрително увредени, ползването на защитни тъмни стъкла при ярка светлина, за намаляване на въздействието на късовълновия светлинен спектър, достигащ до ретината и по този начин намаляването на риска от светлинна токсичност. Лечението, което в момента се изследва в света по няколко глобални проекта, включва фармакологични средства, ген терапия и терапевтичен подход, базиран на стволови клетки. Фармакологичното лечение на STGD1/ABCA4R е насочено основно за функционалното повлияване на зрителния цикъл, с цел за да се намали натрупването на липофусцинови отлагания в ретинения пигментен епител и към забавянето на прогресията на заболяването. Провежда се при подбрани пациенти със STGD1. Основното предимство на фармакологичното лечение е, че лекарствата се приемат през устата, не са инвазивни [8, 13, 19, 23, 32, 35, 38].

Пренатална диагноза на пациенти със STGD1 е възможна. Такава се препоръчва когато клиничната диагноза

е уточнена и е известно носителството на конкретния патологичен ген (ABCA4) в единия от родителите, създаващ риска за предаване в потомството [32].

## 2. Болест на Щаргард тип 2 (STGD2)

Този OMIM-код вече не се използва [32].

## 3. Болест на Щаргард тип 3 (STGD3)

OMIM: 600110; хромозомна локализация 6q14.1. AP унаследяване.

Касае се за рядка АД форма, подтип на STGD1, която се дължи на мутации в гена ELOVL4. Началото на този подтип най-често е през второто десетилетие от живота. Фенотипната офталмоскопична находка разкрива макулни пигментни промени и флавимакулатни жълти петна, сходни с тези при пациенти със STGD1. Флуоресцеиновата ангиография показва дефекти на пигментния епител в ретината (RPE). Zhang K и колектив (2001 г.) идентифицират хетерозиготност за делеция от 5 bp в гена ELOVL4 (605512.0001) [32].

## 4. Болест на Щаргард тип 4 (STGD4)

OMIM:603786; хромозомна локализация 4p. АД унаследяване.

STGD4 се дължи на хетерозиготна мутация в *prominin-1* gene (PROM1; 604365). Lee et al. (2019) констатира хетерозиготност за миссенс мутация в гена PROM1 [26, 32].

Фенотипни разлики в офталмоскопичната картина липсват при болшинството от децата в началния стадия на заболяването, независимо от клинично-генетичния подтип на STGD. Прогресивно и дефинитивно двустранно намаление на централна зрителна острота (от 20/50 до 20/200) се констатира в развития и в напредналия стадий. Ниски зрителни функции двустранно, микропсии, нарушения в цветоусещането, затруднена адаптация към по-слаба светлина в детска възраст могат да се срещнат и при други заболявания на ретината, с различна етиология [26].

## Заклучение

В своята 114 годишна история до днес болестта на Щаргард е непрестанно описвана и надградена изолирана очна патология, от различни офталмоози, офталмогенетици и молекулярни генетици, в различни страни на света. Поставянето на съвременната и клинично-генетичната диагноза - Щаргард-1 (STGD1/ABCA4) е многоетапен, сложен и продължителен интра и интердисциплинарен процес. Днес това вече не е във възможностите и компетентността на един офталмолог, на един офталмогенетик, на едно NGS изследване. Генната и алелната хетерогенност на ABCA4 гена (> 2000 варианти) са причина за широк клинично-генетичен полиморфизъм на STGD1 на молекулярно ниво. Базирано на NGS секвениране за откриване на варианти във фенотипни гени STGD1/ABCA4 се оказва най-честата дегенерация на макулите в групата на наследствените заболявания на ретината (ABCA4R).

Ранната клинична диагноза на болестта на Щаргард изисква да се мисли за това рядко, но социално значимо очно заболяване с фенотипна изява вече не само в детска възраст, но и при възрастни. Спазването на съответните диагностични мултимодални алгоритми (офталмологичен; генетичен; клинично-генетичен) ще позволи да се избегне

диагнозата псевдо-Щаргард и своевременно да се уточни клинично-генетичната диагноза Щаргард-1. Това е с бъдещата цел за ефективно персонализирано стопиране или забавяне на процеса, водещ до слепота при пациентите с Щаргард-1 чрез фармакологично повлияване или генно лечение.

У нас липсват данни за реалната честота на пациентите с клинична диагноза болест на Щаргард, но има възможност за поставянето на ранна клинична диагноза както и на клинично-генетична диагноза чрез NGS-типизиране.

Клинично-генетичното надграждане на заболяването на Щаргард-1 в глобален аспект продължава.

## Литература:

1. Пашев К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София 1943.
2. Попова А. Клинично-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис. 1994, София.
3. Попова А. Дисморфични синдроми в офталмологията. Централна медицинска библиотека - Медицински университет 2018 София. Електронно издание 330 с.
4. Танев В, Илиева Е, Вълков Й, Николова Н, Холевич М. Флуоресцеинова ангиография на очното дъно. МФ, София 1990, 89.
5. Тончева Д. Начало и развитие на медицинската генетика и геномика в България. 40 години Катедра по медицинска генетика, МУ София (1971 - 2011). Пет години Национален геномен център за социално значими заболявания (2006 - 2011). „Симелпрес“, София 2011. ISBN 978-954-2918-14-1.
6. Филипов Е. Наследствените и вродените заболявания на окото в етиологията на детската слепота и тяхната профилактика. Канд. Дис. София, 1979, част I, 161 стр. и част II, 230 приложения.
7. Шандурков И, Средкова М. Атлас по оптична кохерентна томография ангиография (Ангио-ОСТ). Издателство Мединформ 2016. ISBN: 978-619-7164-07-7.
8. Al-Khuzaei S et al. The role of multimodal imaging and vision function testing in ABCA4-related retinopathies and their relevance to future therapeutic interventions. *Ther Adv Ophthalmol* 2021.
9. Anderson KL, Lewis RA, Nathans J et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nature Genet* 1997; 15:236-246.
10. Armstrong JD, Meyer D, Xu S, Elfervig JL. Long-term follow-up of Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Ophthalmology* 1998; 105:448-458.
11. Bauwens M, Garanto A, Sangermano R et al. ABCA4-associated disease 2019 as a model for missing heritability in autosomal recessive disorders: novel noncoding splice, cis-regulatory, structural, and recurrent hypomorphic variants. *Genet Med* 2019; 21, 8:1761-1771. Published online 2019 Jan 23. doi: 10.1038/s41436-018-0420-y.
12. Blacharski PA. Twenty-five years of fluorescein angiography. *Arch Ophthalmol* 1985; 103, 9:1301-1302.
13. Blueprint Genetics - for Stargardt disease testing. Last updated 11 November 2022.
14. Bonnet M. Bull's-eye disease. *Klin Monbl Augenheilkd* 1976 Mar; 168, 3:297-302.
15. Delori FC, Staurenghi G, Arend O et al. In vivo measurement of lipofuscin in Stargardt's disease-fundus flavimaculatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:2327-2331.
16. Falfoul Y, Habibi I, Turki A et al. Phenotypic progression of Stargardt disease in a large consanguineous tunisian family harboring new ABCA4 Mutations. *J Ophthalmol* 2018; 173-184.
17. Fishman GA. Historical evolution in the understanding of Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet* 2010; 31:183-189.
18. François J. Importance of electrophysiology in ophthalmogenetics. *Ophthalmologica* 1984; 188, 1.
19. Fujinami K, Zernant J, Chana, RK et al. Clinical and molecular characteristics of childhood-onset Stargardt disease. *Ophthalmology* 2015; 122:326-334.

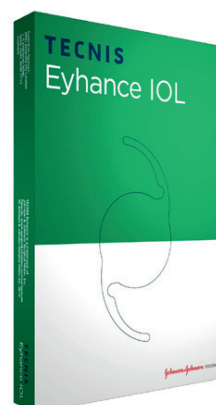
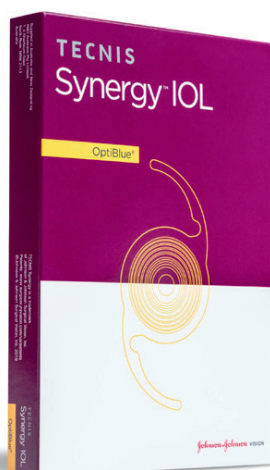
20. Glazer LC, Dryja TP. Understanding the etiology of Stargardt's disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2002 Mar; 15, 1:93-100.
21. Haji S, Hirose T. Stargardt-Fundus flavimaculatus: recent advancements and treatment. *Semin Ophthalmol* 2013; 28:372-6.
22. Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991 Nov 22; 254, 5035:1178-81.
23. Huang D, Heath JRC, Aung-Htut MT et al. Stargardt disease and progress in therapeutic strategies. *Ophthalmic Genet* 2022 Feb; 43, 1:1-26.
24. Kocur I, Kuchynka P, Rodný S et al. Causes of severe visual impairment and blindness in children attending schools for the visually handicapped in the Czech Republic. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:1149-1152.
25. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M et al. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *J AAPOS* 2012; 16:501-507.
26. Lee W, Paavo M, Zernant J, Strong N et al. Modification of the PROM1 disease phenotype by a mutation in ABCA4. *Ophthalmic Genet* 2019; 40:369-375.
27. Lim HW, Pershing H, Moshfeghi DM et al. Causes of childhood blindness in the United States using the IRIS® Registry. *Ophthalmology* 2023; April 8.
28. Mastropasqua R, Senatore A, Di Antonio L et al. Correlation between choriocapillaris density and retinal sensitivity in stargardt disease. *J Clin Med* 2019 Sep 10; 8, 9:1432.
29. Mc Kussick VA. Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal recessive and autosomal dominant and X-linked phenotype. 1962; 6-th ed., Baltimore, London, Johns Hopkins Univers Press, 975.
30. Molday RS, Zhang K. Defective lipid transport and biosynthesis in recessive and dominant Stargardt macular degeneration. *Prog Lipid Res* 2010 Oct; 49, 4:476-92.
31. Müller PL et al. Gliem M, McGuinness M et al. Quantitative fundus autofluorescence in ABCA4-related retinopathy-functional relevance and genotype-phenotype correlation. *Am J Ophthalmol* 2021; 222:340-350.
32. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last updated July 17th, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
33. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 - Last updated: 2020. ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)).
34. Schroeder M, Kjellström U. Full-field ERG as a predictor of the natural course of ABCA4-associated retinal degenerations. *Mol Vis* 2018; 24:1-16.
35. Schönbach EM, Rupert W, Strauss RW, Beatriz Muñoz B et al.; ProgStar Study Group. Longitudinal microperimetric changes of macular sensitivity in Stargardt disease after 12 months: ProgStar Report No. 13. *JAMA Ophthalmol* 2020 Jul 1; 138, 7:772-779.
36. Sorsby A. *Ophthalmic genetics*, 2nd ed. Appleton-Century Crofts, 1970.
37. Stargardt K. *Über familiäre, progressive Degeneration in der Maculagegend des Auges*. Von Graefe's Archiv, Bd. LXXI, 1909.
38. Stargardt Disease. In *Hereditary Ocular Disease. A DATABASE of Hereditary Ocular Disease* 2023.
39. Traboulsi EI. *Genetic Diseases of the Eye*. Second Edition, Oxford 2011, 994, December 28, 2011. ISBN-13: 978-0195326147.
40. Voigt M, Querques G, Atmani K. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using high-definition spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2010 Sep; 150, 3:330-7.
41. Waardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. *Genetics and ophthalmology, I-II*. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
42. Yang J, Liu L, Campbell JP, Huang D, Liu G. Handheld optical coherence tomography angiography. *Biomed Opt Express* 2017 Mar 22; 8, 4:2287-2300.



# 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

# НАДЕЖНО ЛЕКАРСТВО ОТ ВСИЧКИ ГЛЕДНИ ТОЧКИ

## БЕЗ КОНСЕРВАНТИ



**Nettacin**  
3 mg/ml

**Nettacin** е антибиотик с 0.3% Netilmicin



**NetilDex**  
3 mg/ml + 1 mg/ml

**NetilDex** е фиксирана комбинация 0.1% Dexamethasone + 0.3% Netilmicin

**Терапевтични показания:**  
**NETTACIN (Aminoglycoside)** е показан за локално лечение на външни и други очни инфекции, причинени от патогени, чувствителни към netilmicin, включително такива, които произвеждат аденилиращи и фосфорилиращи ензими

**Терапевтични показания:**  
**NETILDEX (Aminoglycoside)** е показан при възрастни пациенти, засегнати от възпалителни процеси на предния очен сегмент, следоперативни или не, когато има бактериална инфекция или риск от такава

Немацин 3 mg/ml капки за очи, разтвор в еднородова опаковка (нетилмицин)  
КХП: 61284/23.12.2022. По лекарско предписание!  
Моля, прочетете Кратката характеристика на продукта преди да предпишете.  
Уведомление на ИАЛ: ИАЛ-31583/24.07.2023



Нетилдекс 3 mg/ml + 1 mg/ml капки за очи, разтвор в еднородова опаковка  
КХП: 61343/17.01.2023. По лекарско предписание!  
Моля, прочетете Кратката характеристика на продукта преди да предпишете.  
Уведомление на ИАЛ: ИАЛ-31583/24.07.2023



# СИЛА, ДЕЛИКАТНА КЪМ ПАЦИЕНТИТЕ<sup>1</sup>

- **МОЩНО  
ПОНИЖАВАНЕ  
НА ВЪТРЕОЧНОТО  
НАЛЯГАНЕ<sup>1,2</sup>**

спрямо латанопрост,  
биматопрост и травопрост

- **ДЕЛИКАТНОСТ, КОЯТО  
СЕ ПРЕДПОЧИТА ОТ  
ПАЦИЕНТИТЕ<sup>2</sup>**

без консерванти и без MGHS40

**taflotan**<sup>®</sup>  
tafluprost 15 µg/ml, капки за очи, разтвор

Намаляване на повишеното вътреочно налягане при откритоъгълна глаукома и очна хипертензия. Като монотерапия при пациенти, които биха имали полза от капки за очи без консерванти; недостатъчно повлияващи се от първоначалното лечение; проявяващи непоносимост към първоначалното лечение или намиращи се в състояние, при което първоначалното лечение е противопоказано. Като допълнение при лечение с бета блокери. Дозира се по 1 капка вечер. Лекарствен продукт по лекарско предписание. Моля прочетете КХП на продукта, преди да предпишете Taflotan.

1. Hommer A and Kimmich F. Clin Ophthalmol 2011; 5: 623-31. Non-interventional, prospective, multi-centre observational open label 12-week study, n = 118. Patients had latanoprost, travoprost or bimatoprost prior to the study. 2. Uusitalo H et al. Clin Ophthalmol 2016; 10: 445-54. Метаанализ, основан на две независими, отворени, многоцентрови клинични проучвания от фаза IIIb, n = 339. Пациентите преди това са използвали латанопрост с консервант.



TAFL-BG-230003

**Santen**

София 1784

Европейски търговски център  
бул. „Цариградско шосе“ 115М  
сграда Д, ет. 1  
[www.santen.bg](http://www.santen.bg)



VEGF-A



ANG-2



# Където се срещат два свята

Променете парадигмата в лечението на pAMD и DME с двойния път на инхибиране

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамин Груев“ №8, 1303 София, тел. +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg). Нежеланите реакции следва да се докладват и на отговорника по лекарствена безопасност на Рош България ЕООД на тел. +359 2 818 44 44, факс: +359 2 8591199, гореща линия: 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор), e-mail: [bulgaria.drugsafety@roche.com](mailto:bulgaria.drugsafety@roche.com)  
Лекарствен продукт по лекарско предписание за лечение на възрастни пациенти. Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/ema/>  
Референтен номер: M-BG-00001337 Уведомление до ИАЛ-6736-13.2.2024 г. Материалът е одобрен до февруари 2025 г.  
РОШ България ЕООД София 1766, ул. „Рачо Петков Казанджийта“ №2, тел.: (02) 818 44 44, факс: (02) 859 11 99. Гореща линия: 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор).

