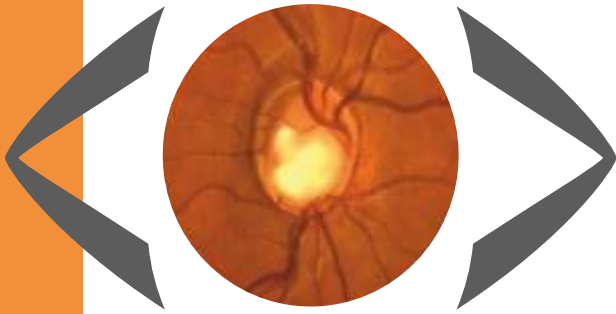


ISSN 1314-5800

2018 | VOL. 8 | № 2
2018 | ТОМ 8 | БР. 2



BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

БЪЛГАРСКИ ФОРУМ
ГЛАУКОМА



Publication of the "National Academy Glaucoma" Foundation

BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

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

СЪДЪРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

1. Рядък случай на орбитален шваном
Е. Мермеклиева, Ж. Леон-Росен

ТРАВМАТИЧНА ГЛАУКОМА

2. Травматична глаукома
Д. Дъбов, Е. Янкова, Г. Иванова

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ

3. Закритоъгълни глаукоми и място на медикаментозната терапия след хирургично лечение
С. Белчева

КЛИНИЧНА ГЕНЕТИКА

4. Предноsegmentна дисгенеза и глаукома
А. Попова
5. Глаукома и WAGR синдром
А. Попова

РЕТИНА

6. Патерната електроретинография като обективен метод за изследване функцията на зрителния анализатор при пациенти със захарен диабет с напреднала диабетна ретинопатия
Е. Мермеклиева

CONTENTS

CASE REPORT

- 40 1. A rare case of orbital schwannoma
E. Mermeklieva, J. Leon-Rosen

TRAUMATIC GLAUCOMA

- 43 2. Traumatic glaucoma
D. Dabov, E. Yankova, G. Ivanova

MEDICAL THERAPY

- 48 3. Angle closure glaucoma and role of topical and medical therapy after surgical treatment
S. Belcheva

CLINICAL GENETIC

- 52 4. Anterior segment dysgenesis and glaucoma
A. Popova
- 58 5. Glaucoma and WAGR syndrome
A. Popova

RETINA

- 61 6. Pattern electroretinography as an objective method for study the visual analyzer function in patients with diabetes mellitus with advanced diabetic retinopathy
E. Mermeklieva

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:

Проф. г-р Ботьо Ангелов, г.м.
 Медицински институт, Очна клиника
 Министерство на Вътрешните работи, София, България

EDITOR-IN-CHIEF:

Prof. Botio Anguelov, MD, PhD
 Medical Institute, Eye Clinic
 Ministry of Interior, 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 „Семелweis“, 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 „Мандрыка“
 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 „Шилеи“, 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 Мелаамед, г.м.
 Глаукомен център „Сам Ротберг“
 Медицински център „Шеба“, Тел Хашомер, Израел

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Д-р Боряна Цветкова
 Страсбург, Франция

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

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

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

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

Prof. Antonio 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Boriana Tzvetkova, MD
 Strasbourg, France



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

SESSIONS: GLAUCOMA & RETINA

Sofia, 6 April 2019, Hotel “Forum”

Фондация „Национална Академия Глаукома”

Уважаеми колеги,

Имаме честта да Ви поканим на XII Международен Симпозиум на Фондация „Национална Академия Глаукома”, който ще се състои в гр. София на 6 Април 2019 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 2019 г. на електронната поща на фондацията.

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

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

A rare case of orbital schwannoma

¹E. Mermeklieva, ²J. Leon-Rosen

¹"Alexandrovska" University Hospital, Sofia, Bulgaria

²New York Eye & Ear Infirmary, New York, USA

Abstract

Schwannomas are benign tumors that arise from Schwann cells that surround the cranial and peripheral nerves and sympathetic plexus. Primary orbital schwannomas are rare. In general they are benign and grow slowly but untreated they can cause serious complications and loss of vision. Orbital schwannomas should be considered in the differential diagnosis of slow-growing orbital masses.

Key words: schwannoma, orbit.

Introduction

Schwannomas (neurilenomas) are first described by Verocay in 1908. They are benign tumors that arise from Schwann cells that surround the cranial and peripheral nerves and sympathetic plexus [1, 15]. The tumor typically originates from a single bundle (fascicle) within the main nerve and displaces the rest of the nerve. When schwannoma grows larger, more fascicles are affected, making removal more difficult [7]. It can occur anywhere in the human body. Primary orbital schwannomas are rare, accounting for about 1% of orbital tumors. In the orbit schwannomas are usually unilateral. The specific origins of tumors often cannot be identified owing to the great complexity of the orbital structures. It is difficult to diagnose schwannoma accurately because of the variety of presentations and similarity of the orbital masses to other lesions. However, most of schwannomas originate from branches of oculomotor, trochlear, trigeminal, infraorbital, supratrochlear, ciliary, oculomotor, abducens nerves as well as from sympathetic and parasympathetic fibers. The variable presentation and location of this tumor can certainly make the diagnosis difficult, which, usually is confirmed by histopathological examination [2, 4, 9]. Schwannomas have been described in the globe with infiltration of the ciliary body, choroid, iris, sclera, posterior ciliary nerve and the optic nerve [10, 14, 22]. They are more common in females. Most of these tumors occur in the middle age. They are located behind the globe and in general grow slowly. Schwannomas are mostly benign and less than 1% become malignant. Schwannomas can be associated with neurofibromatosis type II, which is a genetic disease. People with these disorders usually have more than one schwannoma [11, 12]. After surgical removal schwannomas can recur.

Material, methods and results

We present a 60-year old male with a five-year history of slowly progressive protrusion of the left eye, pain and loss of vision. During the last one year the protrusion was increased more rapidly. This was his first contact with ophthalmologist. The results of the systemic examinations were normal and there was no family history of neurofibromatosis. No nodes were felt in the neck or head. Thyroid studies showed no dysfunction.

The patient had normal right eye with BCVA=20/20, IOP=16 mmHg. The axial proptosis of the left eye was 15 mm more than the right eye, with total ophthalmoplegia. Eyelid lag and retraction, severe injection and chemosis of the conjunctiva

and exposure keratopathy with loss of epithelium and corneal opacity were presented. It was impossible to examine the other structures of the globe. VA = 0 (Fig. 1).



Fig. 1. The patient before the operation.

Computer tomography (CT) showed a well-demarcated mass in the lateral left orbit, 25/30 mm in size, which enhanced with contrast. It was located outside the muscle cone. Within the mass cystic spaces were noted (Fig. 2).

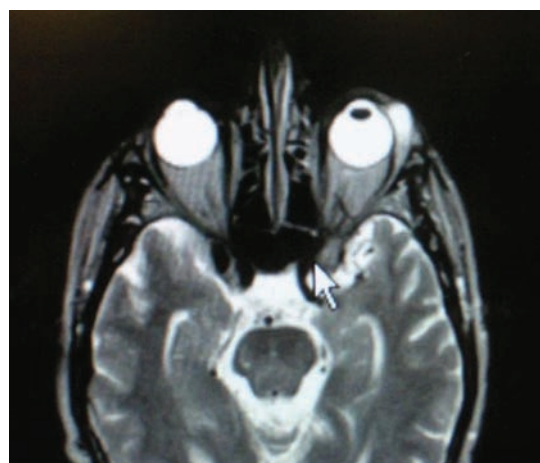


Fig. 2. CT of the patient.

The orbital mass was removed through anterior orbitotomy via the eyelid crease under general anesthesia. It was poorly encapsulated yellow-orange firm mass measuring 22/28/18 mm with few cystic spaces filled with fluid (Fig. 3).

Microscopically it revealed typical features of schwannoma

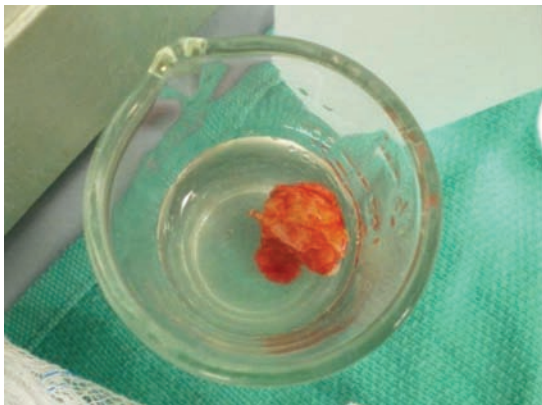


Fig. 3. Macroscopical appearance of the tumor.

Antony A-type. Because of the uncertain total removal the patient underwent following radiotherapy. His appearance became cosmetically acceptable with significant resolution of proptosis, no eyelid lag and retraction. The globe movement was improved satisfactory. The eye was blind (Fig. 4).



Fig. 4. The patient after the operation.

We continue to monitor this patient as complete surgical excision was not histologically confirmed.

Discussion

Most of the orbital schwannomas originate from sensory nerves and do not affect extraocular movements or vision, unless the tumor is located at the orbital apex or is large enough to compress the optic nerve [18]. Identifying the nerve origin is difficult because of the great number of nerve fibers traversing the orbit as well as the volume of the fat tissue located in the space of orbit. Orbital schwannoma is usually asymptomatic when the tumor is small. The main symptoms of orbital schwannomas are slow progressive painless ocular proptosis due to the indolent nature of the tumor growth. Lid swelling is also observed [19]. A majority of these tumors infiltrate the superior quadrant, causing inferiorly displaced proptosis. In late presentations, tumor growth may cause diplopia, eye movement limitation, diminished visual acuity, and symptoms of optic nerve compression including scotomas, dyschromatopsia and impaired contrast sensitivity. Depending on which nerve is affected, patients may have pain or paresthesia in the area of nerve distribution [14]. Schwannomas rarely have bilateral orbital involvement, with only few cases reported [17].

CT has been considered as a useful diagnostic tool to determine whether the tumor is within the orbit or extends into periorbital tissues or paranasal sinuses [1]. Schwannomas share

similar radiographic features with cavernous hemangiomas, fibrous histiocytomas, and hemangiopericytomas. Recently, MRI has become the method of choice for examining patients with suspected orbital schwannomas because of its high sensitivity, especially with the use of contrast agents. The MRI studies are appropriate in cases with small tumors. In our patient we performed CT because the tumor was large and it was important to know if there was an extension to another structures. B-scan ultrasonography can be used for rapid evaluation, follow up, or progression of schwannomas [5, 20].

Macroscopically schwannomas usually have the appearance of a smooth, elongated encapsulated mass. Areas with cyst-like spaces and hemorrhages can also be found [21]. A diagnosis of schwannoma can be confirmed by histopathological examination. There are two patterns of cell morphology found in schwannomas: Antoni type A and type B. The Antoni type A is characterized by closely packed spindle cells having fusiform nuclei and eosinophilic cytoplasm. Schwannomas of type B pattern is characterized by haphazardly distributed cells with distinct cytoplasmic margins [13]. Nuclei of type A cells palisade to create a picket fence type structure with interdigital cytoplasmic processes, forming a pattern known as Verocay bodies [13, 21]. Immunohistochemical analysis of schwannoma cells show positive staining for S-100 and vimentin, both of which are known to be present in Schwann cells [13]. In our case staining for vimentin and S-100 was not performed.

The differential diagnosis includes other slow-growing orbital tumors like cavernous haemangioma, meningioma and haemangiopericytoma, lymphangioma, leiomyoma, fibrosarcoma, leiomyosarcoma, fibrous histiocytoma, solitary fibrous tumor, optic nerve glioma and orbital metastases. At times, schwannoma presents with cystic degeneration, which can resemble dermoid cysts, mucocele, pyocele, meningoencephalocele, hemocele, epidermal inclusion cyst and teratoma [16].

The therapy is surgical removal. The goal should be completely excision of the intact tumor at the earliest possible stage to prevent optic nerve compression [4]. Incomplete tumor excision can lead to recurrence or intracranial extension. Highly cellular tumors have a greater chance of recurrence and malignant transformation. In our patient, the tumor was large and the vision was affected because of the patient negligence.

The surgical approach dependent on tumor location. A subciliary approach is the most preferred method for masses inferior and medial to the optic nerve. This incision provides a good operative field of view and results in good postoperative cosmetics [15]. If the tumor is present in both within and outside of the orbital cone, anterior orbitotomy may be useful. If a wide operative field is necessary for sufficient dissection, lateral orbitotomy should also be considered [4].

Radiotherapy is performed in cases of subtotal excision or for smaller tumors treating. Possible complication is optic neuropathy. Recently, gamma knife stereotactic therapy has been used. Single gamma knife treatment is not recommended for apex schwannomas because of the likelihood of optic nerve damage and associated visual field defects and visual acuity loss. Multisession gamma knife therapy is indicated for orbital schwannomas. This technique can be used in treatment of smaller, unreachable or post-surgical schwannomas. It is an alternative to extraction but indications vary and are not well established [3, 6, 8].

Conclusion

In conclusion, orbital schwannomas are relatively rare tumors. Preoperative diagnosis is difficult because of its variable presentation and location. Appropriate early assessment of orbital tumors by CT or MRI and prompt management is warranted to prevent the development of severe complications. Therefore, orbital schwannomas should be considered in the differential diagnosis of slow-growing orbital masses.

References:

1. Brucoli M, Giarda M, Arcuri F, Benech A. A benign isolated schwannoma of the orbit. *J Craniofac Surg* 2011; 22, 2372-2374.
2. Garg R, Dhawan A, Gupta N, D'Souza P. A rare case of benign isolated schwannoma in the inferior orbit. *Indian J Ophthalmol* 2008; 56, 514-515.
3. Hayashi M, Tamura N, Maruyama T, Nakaya K, Ochiai T, Chernov M. et al. Current treatment strategy of Gamma knife surgery for vestibular schwannoma: Image-guided and robotized microradiosurgery. *Radiosurgery* 2010; 175-188.
4. Karcioğlu ZA. *Orbital tumors: Diagnosis and treatment*. Springer 2014; 516-517.
5. Khan SN, Sepahdari AR. Orbital masses: CT and MRI of common vascular lesions, benign tumors, and malignancies. *Saudi J Ophthalmol* 2012; 26, 4, 373-383.
6. Kim BS, Im Y-S, Woo KI, Kim Y-D, Lee J-I. Multisession Gamma Knife Radiosurgery for Orbital Apex Tumors. *World Neurosurg* 2015; 84, 4, 1005-1013.
7. Kim D-S, Choi J-U, Yang K-H, Jung J-M. Optic sheath schwannomas: report of two cases. *Childs Nerv Syst* 2002; 18, 12, 684-689.
8. Kim M-S, Park K, Kim JH, Kim Y-D, Lee J-I. Gamma knife radiosurgery for orbital tumors. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110, 10, 1003-1007.
9. Kron M, Bohnsack BL, Archer SM, McHugh JB, Kahana A. Recurrent orbital schwannomas: clinical course and histopathologic correlation. *BMC Ophthalmol* 2012; 31, 12-44.
10. Lerez S, Gohier P, Menei P, Milea D. Optic nerve schwannoma. *J Fr Ophthalmol* 2013; 36, 3, e49-53.
11. McLaughlin ME, Pepin SM, Maccollin M, Choopong P, Lessell S. Ocular pathologic findings of neurofibromatosis type 2. *Arch Ophthalmol* 2007; 125, 3, 389-394.
12. Mora-Rios LE, Rios Y, Flores-Estrada JJ, Rodriguez-Reyes AA. Infraorbital schwannoma: case report. *Cir Cir* 2014; 82, 76-80.
13. Pekmezci M, Reuss DE, Hirbe AC, Dahiya S, Gutmann DH, von Deimling A, et al. Morphologic and immunohistochemical features of malignant peripheral nerve sheath tumors and cellular schwannomas. *Mod Pathol* 2015; 28, 2, 187-200.
14. Ramey WL, Arnold SJ, Chiu A, Lemole M. A rare case of optic nerve schwannoma: Case report and review of the literature. *Cureus* 2015; 7, 4, e265.
15. Rootman J. *Diseases of the orbit: A multidisciplinary approach*. Lippincott Williams & Wilkins 2003; 579-580.
16. Rootman J, Goldberg C, Robertson W. Primary orbital schwannomas. *Br J Ophthalmol* 1982; 66, 3, 194-204.
17. Sales-Sanz M, Sanz-Lopez A, Romero JAC. Bilateral simultaneous ancient schwannomas of the orbit. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2007; 23, 1, 68-69.
18. Scheller C, Rachinger JC, Prell J, Alfieri A, Rampp S, Sel S, et al. Intraorbital oculomotor nerve schwannoma affecting only the parasympathetic fibers. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2013; 74, 2, 120-123.
19. Tezer MS, Ozcan M, Han O, Unal A, Ozlugedik S. Schwannoma originating from the infraorbital nerve: a case report. *Auris Nasus Larynx* 2006; 33, 343-345.
20. Wang Y, Xiao LH. Orbital schwannomas: findings from magnetic resonance imaging in 62 cases. *Eye* 2007; 22, 8, 1034-1039.
21. Wippold FJ, Lubner M, Perrin RJ, Lamme M, Perry A. neuropathology for the neuroradiologist: Antoni A and Antoni B tissue patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28, 9, 1633-1638.
22. You JY, Finger PT, Iacob C, McCormick SA, Milman T. Intraocular schwannoma. *Surv Ophthalmol* 2013; 58, 1, 77-85.

Травматична глаукома

^{1,2}Д. Дъбов, ²Е. Янкова, ²Г. Иванова

¹Катедра по офталмология, Медицински университет, София

²Клиника по очни болести, УМБАЛ „Александровска“, София

Traumatic glaucoma

^{1,2}D. Dabov, ²E. Yankova, ²G. Ivanova

¹Medical University Sofia, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology

²University Hospital "Alexandrovska", Sofia

Резюме

Вторичното повишаване на вътреочното налягане е честа компликация след тежко очно нараняване. Очното налягане при травми често се пропуска. Също така е възможно да се развие порочен кръг: травмата на окото да причини глаукома, която от своя страна увеличава риска от травмиране на другото око. Множество фактори си взаимодействат при настъпване на травматично увреждане и определят дали то ще бъде непроникващо, пенетриращо, перфоративно, с или без наличие на чуждо тяло. Множество са и патогенетичните механизми, по които се развива в последствие глаукома. Усложненията в резултат от повишено вътреочно налягане могат да бъдат избегнати при правилна оценка от страна на лекуващия лекар и адекватна терапия. Ето защо е важно да се познават различните етапи и разновидности на посттравматичното глаукомно увреждане. Травматичната глаукома се дефинира като повишение на вътреочното налягане след травма, достатъчно високо или продължително, за да причини загуба на функции.

Ключови думи: травматична глаукома, травматично увреждане, ВОН, възпалителен процес.

Abstract

Secondary elevation of the intraocular pressure is a frequent complication after a severe eye injury. Relatively often increased eye pressure in injuries is omitted. It is also possible to develop a vicious circle: eye trauma causes glaucoma, which in turn increases the risk of trauma to the other eye. Multiple factors interact to determine if an injury will produce blunt, penetrating or perforating trauma with or without presence of intraocular foreign body. There are multiple pathogenic factors of glaucoma development as well. Complications from elevated intraocular pressure are preventable with correct assessment of the condition and proper management. That is why it is essential for clinicians to recognize different types and stages of trauma-related glaucoma damage. Traumatic glaucoma is defined as an increase in intraocular pressure, high enough or prolonged enough to cause loss of function.

Key words: traumatic glaucoma, traumatic injury, trauma, IOP, inflammatory process.

Въведение

Извънредно богатото разнообразие от източници и механизми на увреждане при травматичната глаукома, я определят като хетерогенна група от състояния, обединени от наличието на очна травма и повишено очно налягане.

Повечето налични епидемиологични проучвания не отделят особено внимание на травматичната глаукома, което води до слабата ни информираност по отношение на разпространението ѝ.

Травматичната глаукома се отнася до случаи, при които прякото травматично увреждане на окото е довело до развитие на глаукома. В световната литература състоянието се нарича още посттравматична глаукома [1, 4].

Тъпа или проникваща травма може да предизвика повишаване на очното налягане. Това повишаване на налягането може да причини глаукома. Удар в областта на окото,

автомобилна катастрофа или нараняване на главата, може да причини увреждане на механизма за оттичане на вътреочната течност. Това може да се прояви като кървене или възпаление на окото, може да има директно увреждане на дренажния път на ВОТ или на самия оптичен нерв.

Необходимо е прецизно изследване с биомикроскоп за наличие на всички рискови фактори за повишаване на вътреочното налягане след травма. Измерването на вътреочното налягане с тонометър често е невъзможно или неефективно поради тежко увреждане на роговицата. Палпаторното измерване на вътреочното налягане от опитен офталмолог се предпочита, като се използва другото око за контрола [8, 10].

За прилагане на успешно лечение, офталмологът трябва да умее прецизно да диагностицира някои специфични състояния, които систематизирано ще представиме.

Когато е на лице механична травма - контузия, трябва да се имат в предвид както ранните, така и късните пост-травматични глаукоми.

Механична травма - контузия

При контузия се наблюдава следният механизъм, водещ до посттравматична глаукома: тъп обект, който е с недостатъчна сила за предизвикване на руптура, първоначално компресира окото в предно-задна посока. Това се последва от ребаунд ефект и осцилации с намаляваща честота и сила. Последствия от такова нараняване могат да доведат до повишаване на вътреочното налягане [9, 18]. Около 3.4% от контузиите причиняват глаукома. Независимите рискови фактори са [2, 8]:

- хифема
- нараняване на лещата, луксация
- начална зрителна острота по-малко от 0.1
- рецесия на ъгъла
- нараняване на ириса
- напреднала възраст

Ранни травматични глаукоми

Измежду ранните травматични глаукоми от особена важност са следните състояния: възпалителната обструкция на трабекулума, хифема, оток на лещата/факоморфична глаукома, поствъзпалителна глаукома.

Възпалителна обструкция на трабекулума

Оттокът на вътреочна течност е блокиран от възпалителни клетки и едем на трабекуларния апарат. Елевацията на вътреочното налягане е самолимитирана. Препоръчителната терапия е с локални кортикостероиди без антиглаукомни препарати.

Нараняване на трабекуларния апарат

Руптура на трабекуларния апарат често се съпровожда с кръв в Шлемовия канал и циклодиализа. Посредством UBM могат да бъдат визуализирани томографските характеристики на трабекуларния апарат. Гониоскопията позволява оценка на травмата. Установено е, че между обема на личната травма на трабекуларния апарат и промяната на вътреочното налягане, съществува правопрпорционална зависимост. Прилагат се антиглаукомни препарати и/или филтрираща хирургия [4].

Хифема

Кръв в предната камера може да предизвика обструкция на трабекулума подобно на възпалителни клетки. Може да имаме паралелно хифема и нараняване на трабекулума. Рискът от глаукома е правопрпорционален на големината на хифемата - при хифема една четвърт от предната камера - 14%, при хифема с големина една втора от предната камера - 27%, тотална хифема - 52%. Тоталната хифема и рецидивиращата хифема повишават риска от глаукома до 67% [2, 6, 17] (Фиг. 1).

Оток на лещата/факоморфична глаукома

Това състояние се случва по-често при деца отколкото при възрастни и е кратковременно. Течност навлиза в лещата през малки руптури на капсулата и лещата изведнъж се увеличава до пространство заемаща лезия,



Фиг. 1. Травматична хифема.

предизвикваща пупиларен блок, или избутва ириса напред, което спира достъпа на вътреочна течност до камерния ъгъл. Лечение: при наличие на катаракта се предприема нейната екстракция, ако е налице ирис бомбата - периферна иридектомия. Често се налага добавяне и на консервативно лечение.

Поствъзпалителна глаукома

Увеитите след травма често водят до повишаване на вътреочното налягане [11], най-често чрез обструкция на трабекулума. Клетки на възпалението навлизат в предната камера и затрудняват оттичането на вътреочната течност. В случая травматичната глаукома, появила се вторично на фона на посттравматичен увеит, може да се дължи не само на чисто механичната обструкция от страна на клетките на възпаление и повишаване на вътреочното налягане, но и на произведените от тях цитотоксични вещества, които могат да увредят ендотелните клетки при Шлемовия канал. В резултат на това е възможна появата на неоваскуларизации в зоната на предната камера, които да влошат обструкцията. Лечението в случая са и кортикостероиди, циклоплегия. Основната цел е да се облекчат симптомите на пациента, да се опази от увреда зрителния нерв, да се предотврати образуването на синехии. Т-клетъчни супресори и цитотоксични агенти могат също да бъдат добавени към терапията.

Късни травматични глаукоми

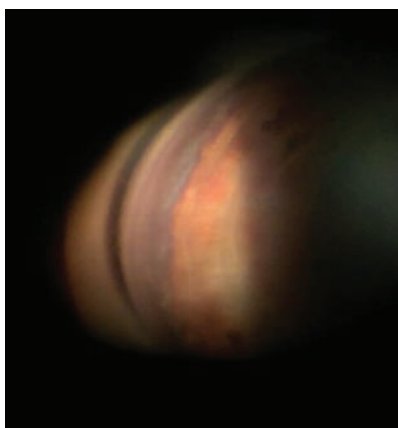
Наличието на късни травматични глаукоми е една от причините при пациенти, претърпели очна травма да бъдат извършвани контролни прегледи дори и след като е изминало значително по-дълго време от травмата. Такива са следните състояния: рецесия на ъгъла, хемолитична глаукома, хемосидероза, Гост клетки.

Рецесия на ъгъла

Цилиарното тяло се разширява между лонгитудиналните и циркуферентни влакна на цилиарния мускул. Ирисът се премества назад и цилиарните израстъци могат да станат видими [3]. Често се съчетава с иридо и циклодиализа. Повишаване на вътреочното налягане се получава когато имаме най-малко 180° сепарация и дори тогава може да се отложи във времето с години до образуването на cicatrization. По този начин се получава хронична обструкция (Фиг. 3). По-малко от 10% от очите с рецесия на ъгъла развиват глаукома, въпреки че при хифема наблюдаваме 70 до 100% рецесия на ъгъла [2, 4, 15, 19] (Фиг. 2).



Фиг. 2. Иридодиализа, демонстрираща периферен дефект на ириса в зоната на корена му.



Фиг. 3. Гониоскопски излед на разширена цилиарна панделка, показващ рецесия на ъгъла.

Хемолитична глаукома

През 1963 г. Фентон и Цимерман описват за първи път появата на глаукома три седмици след поява на витреална хеморагия в пострадалото око. Хистопатологичното изследване доказва наличието на макрофаги и фрагменти от хемолизирани кръвни телца в трабекулума. При наличие на кръв в предната камера е възможна появата на остър глаукомен пристъп с отворен ъгъл. Продукти от разпада на кръвта и макрофаги, които ги фагоцитират предизвикват обструкция на трабекулума. Поведението е лаваж на предната камера, ако консервативната терапия е неуспешна в рамките на 8 дни [6, 17].

Хемосидероза

Ендотелните клетки в трабекуларния апарат са отговорни за фагоцитозата на хемоглобина от кръвта. Освобождава се желязо и предизвиква сидероза, която обхваща и други тъкани от очната ябълка. Среца се и при железни чужди тела (виж Металоза). Терапията включва антиглаукомни препарати, а при неповлияване - филтрираща операция.

Гост клетки

При витреални хеморагии, еритроцитите могат да претърпят дегенеративен процес, при който стената на клетката се нарушава и те стават ригидни и овални. Ако предната хиалонидна мембрана е нарушена, тези клетки преминават в предната камера, но не могат да преминат през трабекуларния апарат и го запушват. Този процес може

да настъпи след затворена и отворена очна травма [3, 7, 12]. Лечение: в тези случаи се преминава към витректомия за отстраняване на гост клетките и лаваж на предната камера. Само иригация на предната камера няма да понижи вътреочното налягане постоянно, поради наличието на такива клетки в стъкловидното тяло.

Глаукоми свързани с лещата

Състояния, свързани с лещата на окото и наличието на глаукома, на които обръщаме внимание са: сублуксация и луксация, факолитична глаукома, факоанафилактична глаукома.

Сублуксация и луксация

Луксираната леща може да причини пупиларен блок или затваряне на камерния ъгъл, което става видно на гониоскопия или UBM [5]. В такива случаи може да се наблюдава бомбиран ирис. Терапията в тези случаи е периферна иридектомия - лазерна или хирургична, както и отстраняване на лещата.

Факолитична глаукома

Лещените протеини преминават през капсулата и се разпознават от окото като чужд материал. Осъществява се фагоцитоза и фагоцитите запушват трабекуларния апарат. Може да се наблюдава много високо вътреочно налягане. В тези случаи се предприема екстракция на лещата, последвана от антихипертензивна терапия (Фиг. 4).



Фиг. 4. Факолитична глаукома, в следствие на травма.

Факоанафилактична глаукома

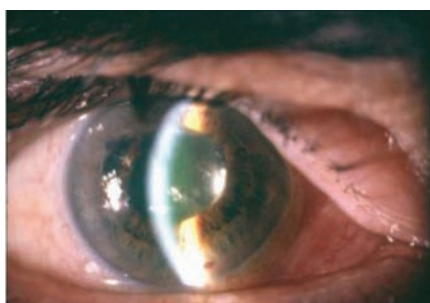
Подобна по патофизиология на факолитичната, но преобладават факторите на възпаление и може да се наблюдава хипопион или псевдохипопион [7]. Отново терапията е свързана с премахване на лещата и противовъзпалително лечение.

Малигнена глаукома

Описаната за пръв път през 1869 г. от Албрехт фон Грефе малигнена глаукома, която днес наричаме и глаукома с пълен цилиарен блок, има много форми, всички от които за кратко време могат да доведат до пълна слепота.

Това състояние се наблюдава обикновено след хирургия, но може да се случи и след контузия на очната ябълка [20]. Вътреочната течност се пренасочва назад вместо към преднокамерния ъгъл и преминава зад стъкловидното тяло. Повишеният обем на течност в стъкловидното тяло избутва иридо-лещения комплекс напред и се получава много плитка предна камера (Фиг. 5).

Локалната терапия се състои в циклоплегия, антиглаукомни препарати, YAG хиалодотомия. Най-подхо-



Фиг. 5. Малигна глаукома.

дясната терапия е комплексна хирургия - витректомия, предна хиалоидектомия, зонулоидектомия, иридектомия и екстракция на лещата. Тя освобождава и осигурява нормален отток на вътреочната течност. Радикалната комбинирана хирургия на преден и заден сегмент е най-ефективното лечение при малигна глаукома. Консервативният подход е с по-малък успех [18].

Открита очна травма

При наличие на открита очна травма, състоянията, които трябва да имаме в предвид са: предни синехии, задни синехии, епителна инвазия и тъканна фиброза, металоза и химично изгаряне. Редно е и след излекуване, пациентите да бъдат наблюдавани амбулаторно по-продължително време, за да се наблюдават засегнатите структури и проследят дългосрочно стойностите на вътреочното налягане. Честотата на вторичната глаукома при открита очна травма е 2.7 % [10].

Рискови фактори:

- възпаление
- нараняване на лещата
- начална зрителна острота под 0.1
- напреднала възраст

В допълнение на състоянията, описани при контузии се добавят и последствията от открита очна травма, които могат да доведат до повишено вътреочно налягане.

Предни синехии

Адхезии между ириса и роговицата, вследствие изтичане на вътреочна течност през раната и плитката предна камера, или възпаление. Нарушен е достъпът на вътреочната течност до предно камерния ъгъл. В зависимост от етиологията се преценява подходът за лечение - хирургично затваряне на раната, прекъсване на синехиите и кортикостероиди.

Задни синехии

Характеризират се като адхезии между ириса и предна лещена капсула, вследствие възпаление. Зеницата е частично или тотално неподвижна, с неправилна форма. Комуникацията между задната и предната камера е нарушена, ако имаме тотален блок се получава ирис бомбата. Избор на лечение е иридектомия или синехиолиза, кортикостероиди при продължаващо възпаление.

Епителна инвазия и тъканна фиброза

Състоянието може да настъпи в резултат на отворена травма или хирургия. Епителна или цикатрициална тъкан закриват трабекуларния апарат. Вътреочното налягане

е много високо и трудно се лекува. Превенцията е много важна с избягване на шевове в цяла дълбочина, при обработка на лимба и позициониране на парацентезите централно от лимба. Лечение: предприема се отстраняване на епителните кисти и цикатрикси, криопексия и ендодиатермия. Отстраняването на цикатриксите трябва да е много внимателно за да се избегне руптура на тъканите и кръвене [16].

Металоза

И железните, и медните чужди тела - сидероза и халкоза могат да доведат до повишаване на вътреочното налягане. Превенцията и терапията се състои в ранна диагностика и отстраняване на вътреочните чужди тела. Това води до нормализиране на вътреочното налягане. Ако не се отстранят, се преминава към антиглаукомни препарати и дори филтрираща хирургия. С времето се получава деструкция на цилиарното тяло, което помага за намаляване на вътреочното налягане (Фиг. 6).



Фиг. 6. Металоза.

Химично изгаряне

Докато при изгаряне с киселинни агенти, вътреочното налягане първоначално рязко се повишава и след нормализиране относително запазва стойностите си, то под въздействие на алкални вещества ВОН първоначално рязко се повишава, след това настъпва период с нормално и субнормално налягане, последван от фаза на бавно, но прогресивно увеличаващо се очно налягане.

Първоначално се наблюдава скок на вътреочното налягане, вследствие на тъканно свиване и повишен увеален отток на кръвта. В последствие вътреочното налягане се нормализира или дори понижава, ако е налице увреждане на цилиарното тяло. Накрая се получава хронично повишаване на вътреочното налягане, вследствие възпаление и цикатризация на предно-камерния ъгъл [1, 11].

Към специфичното лечение за химично изгаряне се добавят подходящи антиглаукомни препарати, съвместно с противовъзпалително лечение и циклоплегия. При невъзможност за контрол на вътреочното налягане медикаментозно, се прибегва до хирургия (Фиг. 7).

Орбитална хипертензия

Причинява се от ретробулбарна хеморагия, предизвикана от травма, или ретро или парабулбарна инжекция. Рисков фактор са системни антикоагулантни препарати. В тежки случаи може да се изгуби и перцепция на светлина [6, 12]. Избор на лечение е вътрешна латерална канотомия,



Фиг. 7. Глаукома след химично изгаряне.

ако вътреочното налягане е толкова високо, че да притисне централната ретинална артерия.

Ятрогенно, след затваряне на циклодиализа

След операция за отлепено цилиарно тяло, ниското вътреочно налягане може изведнъж да се повиши рязко. Предприема се профилактично лечение с бета блокери, или инхибитори на карбоанхидразата р.ос [13].

Офталмия симпатика

Повишено вътреочно налягане може да се развие след травма и като част от тежък увеит [14]. При това, вторичната глаукома е едно от сериозните усложнения на дифузна билатерален грануломатозен пануеит. Терапията в такива случаи е противовъзпалително лечение заедно с антиглаукомни препарати.

Заклучение

Глаукомата е много по-честа компликация на затворени и отворени очни травми отколкото мислим. Травматичната глаукома представлява едно от най-тежките усложнения на очното нараняване. Независимо дали е в резултат на директно увреждане на структурите на окото или обструкция на трабекуларния апарат, травматичната глаукома е заболяване с мултифокална етиология. За клинициста е важно да бъде добре запознат с възможните ранни и късни усложнения на травматичното увреждане за навременна диагностика и лечение на този вид глаукома. Тя може да се развие десетилетия след травматата, необходимо е пациентите да бъдат внимателно проследявани за да се предотврати загубата на зрение.

Литература:

1. Ангелов Б, Гагова Б. Посттравматична глаукома - механизми на развитие и клинична картина. Български форум глаукома 2013; 3, 3:163-168.
2. Blanton FM. Anterior chamber angle recession and secondary glaucoma. A study of the effects of traumatic hyphemas. Arch Ophthalmol 1964; 72:39-43.
3. Campbell DG. Ghost cell glaucoma following trauma. Ophthalmology 1981; 88:1151-1158.
4. Canavan YM, Archer DB. Anterior segment consequences of blunt ocular injury. Br J Ophthalmol 1982; 66:549-555.
5. Chandra M, Sharma V, Ghose S, Kashyap S, Pushker N. Phthisis bulbi with a large protruding foreign body: a rare complication of penetrating injuries. Orbit 2003; 22:145-149.
6. Chorich LJ, Derick RJ, Chambers RB, Cahill KV, Quartetti EJ, Fry JA, Bush CA. Hemorrhagic ocular complications associated with the use of systemic thrombolytic agents. Ophthalmology 1998; 105:428-431.
7. DeBry PW, Perkins TW, Heatley G, Kaufman P, Brumback LC. Incidence of late-onset bleb-related complications following trabeculectomy with mitomycin. Arch Ophthalmol 2002; 120: 297-300.
8. Kuhn F. Ocular Traumatology 2008; 451-464
9. Girkin CA, McGwin G Jr, Long C, Morris R, Kuhn F. Glaucoma after ocular contusion: a cohort study of the United States Eye Injury Registry. J Glaucoma 2005; 14:470-473.
10. Girkin CA, McGwin G Jr, Morris R, Kuhn F. Glaucoma following penetrating ocular trauma: a cohort study of the United States Eye Injury Registry. Am J Ophthalmol 2005; 139:100-105.
11. Goldsmith AJ. Indications for surgery in glaucoma. Secondary glaucoma. Trans Ophthalmol Soc UK 1963; 83:233-244.
12. Haymes SA, Leblanc RP, Nicolela MT, Chiasson LA, Chauhan BC. Risk of falls and motor vehicle collisions in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48:1149-1155.
13. Kronfeld PC. Fluid exchange in the successfully cyclodialyzed eye. Trans Am Ophthalmol Soc 1954; 52:249-263.
14. Makley TA, Azar A. Sympathetic ophthalmia. A long-term follow-up. Arch Ophthalmol 1978; 96:257-262.
15. Mooney D. Angle recession and secondary glaucoma. Br J Ophthalmol 1973; 57:608-612.
16. Peyman GA, Peralta E, Ganiban GJ, Kraut R. Endoresection of the iris and ciliary body in epithelial downgrowth. J Cataract Refract Surg 1998; 24:130-133.
17. Read J. Traumatic hyphema: surgical vs medical management. Ann Ophthalmol 1975; 7:659-670.
18. Sharma A, Sii F, Shah P, Kirkby GR. Vitrectomy-phacoemulsification for the management of aqueous misdirection syndromes in phakic eyes. Ophthalmology 2006; 113:1968-1973.
19. Tonjum AM. Intraocular pressure and facility of outflow after ocular contusion. Acta Ophthalmol 1968; 46:886-908.
20. Theelen T, Klevering BJ. Malignant glaucoma following blunt trauma of the eye. Ophthalmologie 2005; 102:77-81 [in German].

Закритоъгълни глаукоми и място на медикаментозната терапия след хирургично лечение

С. Белчева

Частна практика, Сент Етиен дю Рувре, Франция

Angle closure glaucoma and role of topical and medical therapy after surgical treatment

S. Belcheva

Private practice, Saint Etienne-du-Rouvray, France

Резюме

Персистирането на повишено вътреочно налягане остава често след лазерна или друг вид хирургична интервенция, проведена с цел преодоляване на зеничния блок. Това налага в много случаи допълнително продължаване на медикаментозната терапия. Проучванията показват, че всички терапевтични класове са приложими при закритоъгълна глаукома за постигане на таргетно налягане, позволяващо да се избегне еволюцията на глаукомната невропатия.

Ключови думи: закритоъгълна глаукома, трабекулум, зеничен блок, иридотомия, иридопластика, медикаментозна терапия.

Abstract

The persistence of elevated intraocular pressure remains frequent after a laser or other surgical intervention to overcome the pupillary block. This in many cases necessitates further continuation of drug therapy. Studies have shown that all therapeutic classes are applicable to angle closure glaucoma to achieve target pressure in the purpose of preventing the evolution of glaucoma neuropathy.

Key words: angle closure glaucoma, trabecular meshwork, pupillary bloc, iridotomy, iridoplasty, medical therapy.

Епидемиология

Епидемиологични проучвания показват, че в световен аспект между една трета и една четвърт от засегнатите от глаукома лица са със закритоъгълни глаукоми, които по-често водят до слепота. Тази форма на глаукома е по-тежка от откритоъгълните глаукоми, защото по-често и по-рано води до загуба на зрението. Относителният зеничен блок е най-честият механизъм за затваряне на иридокорнейния ъгъл. Лечението на избор най-често е лазерната иридотомия. Понякога иридотомията не позволява достатъчно отваряне на ъгъла, когато processi ciliaři са обемни и/или аномално позиционирани. Тогава може да се има в предвид иридопластиката (техника, реализирана с аргон лазер в периферията на ириса с цел ретракция на корена на ириса, така че да се получи отваряне на останалия затворен след иридотомия ъгъл). Като алтернатива на лазерната иридотомия в някои случаи е подходящо да се предложи екстракция на лещата за преодоляване на зеничния блок. Персистирането на повишено вътреочно налягане остава все пак често и това налага да се прибегне и до медикаментозна терапия.

Многобройни проучвания са насочени към честотата и разпространението на закритоъгълните глаукоми. В световен аспект се счита, че засегнатите от първична закритоъгълна глаукома са между 15 и 20 милиона, от които

4 - 5 милиона са с двучна слепота. Около 50 до 80 милиона са засегнати от хронична откритоъгълна, но само 3 - 4 милиона са с двучна слепота, потвърждавайки една много различна прогноза за двете форми. В Европа и САЩ, около 80 - 90% от случаите с глаукома са първична откритоъгълна глаукома и 10 - 20% са закритоъгълните глаукоми. Обратно, в юго-източна Азия (Китай), около 70 - 80% от глаукомите са закритоъгълни, а 20 - 30% откритоъгълни глаукоми.

Във всички популации (азиатски, но също кавказки), изследванията показват, че острите и симптоматични форми (пристъп на закритоъгълна глаукома с болезнена хипертензия) са редки и хроничните форми доминират (продължително и често безсимптомно повишено ВОН, което води до прогресираща глаукомна невропатия). Проучване, направено в Хонг Конг, където честотата на закритоъгълната глаукома е много висока и е около 5%, броят на нови случаи с кризи годишно е само 10.4 случая на 100000 население на година [1]. Въпреки че всички страни не разполагат с точни епидемиологични данни, може да се счита, че хроничните форми на закритоъгълна глаукома са 5 до 10 пъти по-чести от острите асимптоматични форми.

Патогенетични аспекти

Вътреочната хипертензия персистира често след лазерно или друг вид хирургично преодоляване на зе-

ничия блок. В случаи на периферни предни синехии, реализирането на акт, предназначен да преодолеем зеничния блок (лазерна иридотомия и др.) остава практически без ефект и дори препятства достигането на вътреочната течност до трабекулума. Счита се, че риск от хипертензия се появява, ако синехиите обхващат поне една четвърт от трабекулума, чест е, ако половината е със синехии и почти винаги съществува при синехии, ангажиращи две трети.

При липса на видими при гониоскопия предни синехии, хистологични проучвания са показали наличие на промени в тъканната архитектура на трабекулума, вероятно свързани с епизоди на апозиция на ириса към трабекулума и които биха могли да намалят пермеабилитета на трабекулума по отношение вътреочната течност. При хирургия на катарактата, реализирана, за да отстрани блокажа, в някои случаи се практикува механична гонио-синехиолиза (с шпатула и/или инжектиране на виско-еластичен продукт в ъгъла). И тук също можем да предположим, че е засегната дълбоката структура на трабекулума, поради което той отново няма да възстанови нормалната си функция [2].

Поради тези две причини, персистирането на хипертензия, изискваща медикаментозна терапия, остава често след преодоляване на зеничния блок. Така проучването EAGLE, проведено при пациенти, засегнати от затваряна на ъгъла или закритоъгълна глаукома, показва, че лазерната иридотомия не позволява, в рамките на тригодишен период, да се намали броя на антиглаукомните колири [3]. Само 21.3% от пациентите не са имали повече медикаментозна терапия 3 години след иридотомията. При пациенти от същото проучване, претърпели хирургия на катарактата, средният брой на антиглаукомните колири на третата година е бил намален (1.0 към 0.8 на 3-та година), но повече от 25% от тях все още са имали медикаментозна терапия три години по-късно.

Избор на медикаментозна терапия

Каква е ефикасността на медикаментозната терапия в случай на закритоъгълна глаукома? Лечението на избор при закритоъгълна глаукома е почти винаги лазерно или хирургично, имащо за цел да отстрани зеничния блок (иридотомия, екстракция на лещата) и евентуално да улесни достъпа на вътреочна течност до трабекулума (иридопластика). В случаи на персистираща хипертензия, алгоритъмът на избор на медикаментозна терапия е по същество сходен с този на откритоъгълната глаукома. Средството на избор обикновено е монотерапията и простагландиновите аналози често са за предпочитане поради значителната си ефикасност. Когато таргетното налягане не се постига, може да се прибегне до втори медикамент, по възможност с фиксирана комбинация, за да се оптимизират толерантността и клиничното проследяване. Ритъмът и начините на проследяване също са доста подобни с тези при откритоъгълните глаукоми. Закритоъгълните глаукоми обаче често еволюират по-бързо и затова трябва да се проследяват по-често, например 3 пъти в годината през първите две години, после на шест месеца при липса на еволюция [4-6].

Средства, намаляващи цилиарната секреция

Средствата, намаляващи цилиарната секреция (бета-блокери, алфа-агонисти и карбо-анхидразни инхибитори)

намаляват вътреочното налягане в случаи на затворен иридо-корнеен ъгъл. Ефикасността е подобна или малко по-слаба от тази, наблюдавана при пациенти, засегнати от откритоъгълна глаукома (20 до 30% от намалението на вътреочното налягане). Дозировката и правилата за употреба са същите.

Преди иридотомия или трабекулопластика може да се приложи апраклонидин (алфа-агонист) 1% една капка един час преди интервенцията и също за няколко дни след нея (например: апраклонидин 1% три пъти дневно 2 дни).

Средства, увеличаващи евакуацията по увеосклерален път

Многобройни проучвания са оценявали ефикасността на простагландиновите аналози при закритоъгълна глаукома. Всички тези проучвания показват съществен хипотензивен ефект на различните познати засега молекули (30 до 35% намаляване на вътреочното налягане). Случаите на резистентност са относително малко. Интересно е, че този ефект е установен дори в случаи на предни синехии, заемащи 360°. Сравнителни проучвания показват, че в случаи на затворен ъгъл и закритоъгълна глаукома простагландиновите аналози остават най-ефикасният терапевтичен клас за понижаване на вътреочното налягане [7-8].

Парасимпатомиметици

Парасимпатомиметиците като пилокарпина или изопто-пилокарпина могат да се използват за предизвикване на миоза и за да отворят частично иридокорнейния ъгъл в очакване на лазерна или хирургична интервенция. Тези средства са особено ползвани за второто око при криза преди реализиране на лазерна иридотомия. Когато отварянето на ъгъла е непълно след отстраняване на зеничния блок (ирис плато), парасимпатомиметиците понякога се използват дългосрочно, но това пък може да бъде причина за сериозни странични ефекти (миопизация поради спазъм на цилиарното тяло, стесняване на зрителното поле, влошаване на нощното зрение и т.н.). Трябва да се отбележи, че полуживотът на тези средства е кратък и поради това дозировката обикновено е три пъти дневно.

Схеми на лечение

Топикален простагландинов аналог и/или бета-блокери и/или топикален алфа-2 агонист.

- Apraclonidine ophthalmic (0.5%) 1 капка в засегнатото око 3 пъти дневно
- Betaxolol ophthalmic (0.5%) 1 капка в засегнатото око 2 пъти дневно
- Bimatoprost ophthalmic (0.03%) 1 капка в засегнатото око 1 път вечер
- Latanoprost ophthalmic (0.005%) 1 капка в засегнатото око 1 път вечер
- Levobunolol ophthalmic (0.25%) 1 капка в засегнатото око 2 пъти дневно; (0.5%) 1 капка в засегнатото око 1 път дневно
- Travoprost ophthalmic (0.004%) 1 капка в засегнатото око 1 път вечер
- Brimonidine ophthalmic (0.1 до 0.2%) 1 капка в засегнатото око 3 пъти дневно
- Timolol ophthalmic (0.25 % или 0.5%) 1 капка в засегнатото око 2 пъти дневно; (0.5% гел) 1 капка в засегнатото око 1 път дневно

Карбоанхидразни инхибитори

- Brinzolamide ophthalmic (1%) 1 капка в засегнатото око 2 или 3 пъти дневно
- Dorzolamide ophthalmic (2%) 1 капка в засегнатото око 2 или 3 пъти дневно
- Acetazolamide 125 - 250 mg перорално (непосредствено освобождаване) до 4 пъти дневно, максимум 1000 mg на ден; 250 - 500 mg интравенозно на всеки 2 - 4 часа, максимум 1000 mg на ден
- Methazolamide 50 - 100 mg перорално 2 или 3 пъти дневно

Нови средства за понижаване на вътреочното налягане

През 1974 г. се заражда идеята за приложението на инхибитори на ROCK (Rho-kinase-associated protein) за топикално лечение на глаукомата. Тогава е докладвано, че цитохалазин В увеличава оттока на вътреочната течност при маймуни. Интересът към ROCK инхибиторите нараства през 2001 г. с публикуването на проучване за ефекта на ROCK инхибитор Y-27632 върху вътреочното налягане и оттока на вътреочна течност.

По-късно следва публикация на фаза I на клинично проучване върху селективния ROCK инхибитор K-115 (рипазудил), който показва добър хипотонизиращ ефект при пациенти с глаукома и при здрави доброволци. Тези резултати намират подкрепа в последващи рандомизирани клинични проучвания и след получаване на одобрение в Япония през 2014 г. Японският лекар д-р Ину посочва, че продължават да се натрупват данни за безопасността и ефикасността на рипазудила.

Рандомизирани клинични проучвания показват аддитивния ефект на рипазудила по отношение понижаване на вътреочното налягане в комбинация с тимолол и латанопрол. Обещаващи са резултатите от пилотно проучване, в рамките на което рипазудил е ползван като средство на втори избор заедно с простагландинов аналог при пациенти с псевдоексфолиативна глаукома.

Основният страничен ефект на рипазудила е преходната конюнктивна хиперемия. Тя се наблюдава при 60% от пациентите, но без дразнене, секреция или болка. Страничните ефекти продължават около час и повечето пациенти ги намират за приемливи. При 10% от пациентите се наблюдава хроничен блефарит, който обикновено персистира, докато не се спре терапията [9].

Други пътища за въздействие включват модулиране на ролята на TGF beta патофизиологичните пътища и на ефекта на интерлевкин-6 (IL-6) при понижаване на фибринолизата. TGF beta активира ROCK сигнализацията в клетките на трабекулама, което на свой ред води до полимеризация на актина и формиране на огнищни адхезии. Доктор Ину казва: „Добре известна е ролята на този фактор в патофизиологията на глаукомата. Вътреочната течност при пациенти с глаукома съдържа повече TGF beta. TGF beta 2 може също да увеличи продукцията на екстрацелуларен матрикс, както и да увеличи фибринолитичната активност на клетките на трабекулама.“ При все че ROCK инхибирането намалява някои от ефектите на TGF beta, не ги потиска напълно. Не води до потискане на TGF beta-индуцираното активиране на молекулата на генната трансдукция SMAD 2/3 в клетките на трабекулама. Там се намесва интерлевкин-6

трансигнализацията. Според все още непубликувани проучвания активирането на трансигнализацията на интерлевкин-6 потиска SMAD сигнализацията в клетките на трабекулама.

Миниатюрни наночастици могат да допринесат за решаването на един от основните проблеми в лечението на глаукомата - недостатъчното сътрудничество с пациента. Наночастици се включват в контактни лещи и анти-глаукомната субстанция се освобождава при контакт със слъзния филм. Засега комбинацията е предимно с тимолол малеат.

Все по-широкото навлизане на ОСТ-А в клиничната практика демонстрира понижаваната гъстота на съдовата мрежа на невро-ретинния пръстен и вътрешните слоеве на ретината, пропорционално на тежестта на глаукомата. Това вероятно ще позволи по-точна оценка на евентуалната роля на съдовите фактори в развитието ѝ, както и потенциалния интерес от нови терапевтични класове, действащи върху очния кръвоток.

Особени случаи

Острота форма налага непосредствено лечение, което има за цел да понижи бързо вътреочното налягане. Могат да се комбинират локална терапия с хипотонизиращи колири (асоциация на 3 или 4 терапевтични класа, аналози на простагландините също могат да се използват) и евентуално перорални и/или парентерални средства (ацетезоламид - перорален или интравенозен 5 - 10 mg/kg, манитол 20% IV 1 - 2 g/kg). След понижаване на налягането редовно се поставя миотик (пилокарпин или изоптопикарпин), така че да се получи миоза и да се възстанови циркулацията на вътреочна течност в предната камера и три пъти на ден в другото око в случаите на идентична анатомична предиспозиция. Стероидни или нестероидни противовъзпалителни средства могат да се използват в случаи на възпаление в предната камера, както и за подготовка на окото за третиране с лазер [10-13].

Превенция на остро покачване на вътреочното налягане след иридотомия/ иридопластика/ трабекулопластика

Апраклонидинът (алфа-агонист) може да бъде поставян преди иридотомия, иридопластика или трабекулопластика, за да понижи риска от пик на налягането (апраклонидин 1% 1 капка един час преди интервенцията) и също няколко дни след това (например апраклонидин 1% 3 пъти дневно за 2 дни).

Заклучение

Закритоъгълните глаукоми са чести. Хроничните форми често са безсимптомни и се характеризират с продължителна хипертензия. Те са много по-чести от острите и симптоматични форми. Почти винаги лечението започва с лазер или друга хирургична интервенция и има за цел да премахне зеничния блокаж (иридотомия, екстракция на лещата) и евентуално да улесни достъпа на вътреочната течност до трабекулама (иридопластика). Дори когато лечението е добре проведено, вътреочното налягане често остава повишено поради различни причини (синехии, промени в трабекулама, препятстващи неговия пермеабилитет). Това налага медикаментозна терапия и

проучванията показват, че всички терапевтични класове позволяват понижение на вътреочното налягане: средства, понижаващи производството на вътреочна течност (бета-блокери, алфа-агонисти и карбоанхидразни инхибитори), но също и тези, улесняващи оттока по увео-склерален път (аналози на простагландините). Целта е същата, както при откритоъгълните глаукоми: с монотерапия или комбинирана терапия да се постигне налягане, позволяващо да се избегне еволюцията на глаукомна невротия.

Литература:

1. Lai JS, Liu DT, Tham CC et al. Epidemiology of acute primary angle-closure glaucoma in the Hong Kong Chinese population prospective study. *Hong Kong Med J* 2001; 7, 2:118-23.
2. Hamaoka T, Kasahara K, Takemura T. Histopathology of the trabecular meshwork and Schlemm's canal in primary angle-closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52, 12:8849-61.
3. Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C et al. EAGLE study group. Effectiveness of early extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388 (10052):1389-97.
4. Aung T, Chan YH, Chew PT; EXACT Study Group. Degree of angle closure and the intraocular pressure-lowering effect of latanoprost in subjects with chronic angle closure glaucoma. *Ophthalmology* 2005; 112, 2:267-71.
5. Chew PT, Aung T, Aquino MV et al. EXACT Study Group. Intra-ocular pressure-reducing effects and safety of latanoprost versus timolol in patients with chronic angle closure glaucoma. *Ophthalmology* 2004; 111:427-34.
6. Sihota R, Saxena R, Agarwal HC et al. Crossover comparison of timolol and latanoprost in chronic primary angle closure glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004; 122, 2:185-9.
7. Aptel F. Quelle place pour le traitement medical? *Les cahiers d'Ophthalmologie* 2017; 40-42
8. Aptel F. Glaucome *Les cahiers d'ophtalmologie* 2017; 35-38.
9. Inoue Toshihiro. Reducing pressure. *Eurotimes* 2017; 34.
10. Bron A. Prise en charge du glaucome aigu par fermeture de l'angle. *J Fr Ophtalmol* 2003; 26, 1:110-1.
11. Lachkar Y. Le glaucome chronique par fermeture de l'angle. *J Fr Ophtalmol* 2003; 26 (HS2):49-52
12. Renard JP, Giraud JM, Oubaaz A. Traitement actuel des glaucomes aigus par fermeture de l'angle. *J Fr Ophtalmol* 2004; 27, 6:701-5.
13. Quigley HA. Angle closure glaucoma-simpler answers to complex mechanisms: LXVI Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:657-69.

Предносегментна дисгенеза и глаукома

А. Попова

УМБАЛ „Александровска“, МФ, София

Anterior segment dysgenesis and glaucoma

A. Popova

University Hospital "Alexandrovska", Sofia

Резюме

Предносегментната дисгенеза е вродена структурна очна патология. Терминът е съвременен и обединява симптоматиката от някои отделни нозологични единици, включени в предносегментния и лицев дисморфизъм. От 60-те години на ХХ-ти век до днес конкретните клинични форми на предносегментния дисморфизъм са непрекъснато дискутирани и надграждани интердисциплинарен проблем в клиничен и етиологичен (клинико-генетичен) аспект. В значителен процент (37 - 70%) от случаите, независимо от фенотипната форма и възрастта на индивида се развива глаукома, респективно увреждане на зрителните функции. Известно е, че глаукомата продължава да е актуална многоаспектна и значима медико-социална очна патология. В статията се представя кратък обзор на предносегментната дисгенеза с оглед унифициране на терминологията и възможностите за своевременна клинична, респективно клинико-генетична диагноза.

Ключови думи: предносегментна дисгенеза, ранна диагноза, генетика, глаукома.

Abstract

Anterior segment dysgenesis is a congenital structural ocular pathology. The term is modern and combines the symptoms of some separate nosological units, involved in the anterior segmental and facial dysmorphism. From the 1960s to the present day, specific clinical forms of anterior segment dysmorphism have been continuously discussed and developed as interdisciplinary problem in the clinical and etiological (clinical-genetic) aspect. A significant percentage (37 - 70%) of the cases, regardless of the phenotypic form and the age of the individual, develop glaucoma or impairment of the visual function respectively. It is known that glaucoma continues to be topical multi-dimensional and significant medical-social eye pathology. The article presents a brief overview of the anterior segment dysgenesis in order to unify the terminology and the possibilities for a timely clinical-genetic diagnosis.

Key words: anterior segment dysgenesis, early diagnosis, genetics, glaucoma.

Въведение

Предносегментната дисгенеза (ПД) е вродена структурна очна патология. Терминът е съвременен и обединява симптоматиката от някои отделни нозологични единици, валидни до днес, включени в предносегментния и лицев дисморфизъм.

Глаукомата е една от основните клинични прояви при предносегментната дисгенеза, а също при болшинството от фенотипно сходните ѝ вроденотерминирани очни увреждания [1, 3 - 8, 10 - 12, 18, 20, 21, 23, 24, 26 - 34]. Ранната клинична диагноза на глаукомата, особено в детска възраст, понякога е предизвикателство дори за опитния офталмолог. Детските глаукоми са рядка патология и имат своите характерни особености, в сравнение с глаукомите при възрастни. В редица случаи вродените структурни увреждания остават невидими без специална оптика, а глаукомата трябва насочено да се търси и доказва във времето [7, 10, 17, 18 - 21, 23, 26].

Обобщени проучвания и статистики на СЗО (2018) сочат, че глаукомата продължава да е един от приоритетните

очни здравни проблеми от гледна точка на слепотата в глобален мащаб. Вече 4.5 милиона души (деца и възрастни) в света са слепи поради глаукома. Очакваният брой на глаукомните пациенти през 2020 г. е да достигне 70.6 милиона [22]. Всичко това определя изучаването на глаукомата - във всеки един от многобройните ѝ аспекти като актуален медикосоциален проблем, включително и у нас [7, 10, 18, 20 - 23, 31, 32].

Клинико-генетичните и молекулярно-генетичните проучвания след приключването на Проектите за картиране на човешкия геном (2003 г.), включително с новите (NGS) технологии, доказаха, че предносегментния дисморфизъм се дължи на мутации в различни гени. Изучаването на корелациите фенотип-генотип, като актуално направление в офталмогенетиката, при индивиди с различни предносегментни увреждания спомогна да се изучи по-детайлно клинико-генетичния полиморфизъм на вродената предносегментна патология, включително на ПД [1, 3 - 6, 8, 11, 15, 18, 23, 26]. Информацията непрекъснато се допълва и надгражда.

Цел

Да се направи обзор на предносегментната дисгенеза с оглед унифициране на терминологията и възможностите за своевременна клинична, респективно съвременна клинично-генетична диагноза на отделните нозологични единици.

Материал

Проведен е преглед на достъпната литература. Споделен е личен опит от проучването на индивиди с предносегментна дисгенеза.

Методи

Приложени са всички прилагани у нас известни методи за изследване и доказване на глаукомна патология, съгласно стандарта по очни болести (2010) и справочника на европейския глаукомен консорциум (2014), [20, 21].

Резултати и обсъждане

Предносегментна дисгенеза - кратък исторически преглед

От началото до 60-те години на ХХ-ти век конкретни вродени патологични структурни очни промени в роговицата (проминираща линия на Швалбе или заден ембриотоксон), иридо-корнеалния ъгъл (мезенхималните структурни промени), ириса (хипоплазия, поликория, предни синехии), зеницата (ектопия, коректопия) и др., описани първоначално от Петерс (Peters, 1906), Аксенфелд (Axenfeld, 1920) и Ригер (Rieger, 1930; 1935) са обособени от други автори в отделни, самостоятелни нозологични единици - заден ембриотоксон, аномалия на Аксенфелд, синдром на Аксенфелд, аномалия на Ригер, синдром на Ригер, синдром на Петерс (Ваарденбург 1960; 1961), валидни до днес. Очната хипертензия и/или глаукомата са част от основната фенотипна проява при болшинството от тези нозологични единици, с изключение на задния ембриотоксон, аномалията на Аксенфелд, аномалията и синдрома на Ригер. Следват проучвания на различни автори, някои от които добавят към класическия фенотип на тези нозологични единици и други различни очни и извъночни прояви, с което диференциалната диагноза на всяка от гореизброените се разширява [7, 11, 12, 16, 17, 19].

През 70-те години на ХХ-ти век Reese и Ellsworth (1966 г.) първи въвеждат термина „Синдром на неправилното разцепване на предната камера“ (Faulty Cleavage Chamber Syndrome). Терминът обединява симптоматиката (в симптомокомплекс) на отделните гореописани нозологични единици [14, 23, 25], но идентичността на самостоятелни нозологични единици при някои се запазва до днес [7, 11, 12, 17, 18, 20, 23, 26]. Фамилните и офталмо-генетичните (първоначално клинично-генеалогични) проучвания доказват, че унаследяването на отделните клинични форми на предносегментната вродена структурна патология е по автозомно-доминантен (АД) начин (основно) и/или по автозомно-рецесивен начин (АР), [19, 25]. В описанията на болшинството от авторите преобладават спорадичните случаи. Клиничното разнообразие и спорадичността при по-голямата част от засегнатите индивиди затруднява ранната клинично-генетична диагноза, поставяна чрез методите на клинично-генеалогичния анализ [23].

От 70-те години на ХХ-ти век до днес конкретните кли-

нични форми на предносегментната вродендетерминирана структурна патология са непрекъснато дискутиран и надграждан интердисциплинарен проблем в клиничен и клинично-генетичен аспект, в съответствие с достиженията от насоченото изучаване на глаукомната патология и достиженията на медицинската генетика [1 - 9, 11 - 13, 15, 17, 23, 24, 26].

Предносегментна дисгенеза в постгеномната ера

Терминът Предносегментна дисгенеза [Anterior segment dysgenesis (ASGD)] е съвременен. В достъпната литература се срещат следните синоними на ПД: синдром на неправилното разцепване на предната камера [Anterior Chamber Cleavage Syndrome (ACCS)], синдром на неправилното разцепване [Faulty cleavage syndrome (FCS)], предносегментна мезенхимална дисгенеза [Anterior segment mesenchymal dysgenesis (ASMD)], Hagedoom syndrome [11].

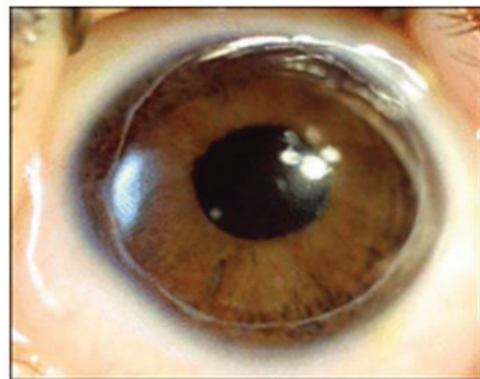
ПД е доказано генетично-детерминирана моногенна патология, като са описани осем клинично-генетични форми [11, 12].

Основният очен симптомокомплекс на отделните клинично-генетични форми (тип) ПД е представен на Табл. 1.

От Табл. 1 се вижда, че очният симптомокомплекс на ПД е голям. Клиничните прояви са разнообразни и зависят от това в кой етап е нарушена очната морфогенеза, коя очна структура от предния сегмент е първично засегната и какъв е генетичният ѝ произход, в каква степен е засегната, включени ли са други очни структури в патологичната находка, едностранни или двустранни са проявите, съществуват ли извъночни патологични промени.

Всяка една от клиничните находки, отбелязани в Табл. 1, могат да се наблюдават самостоятелно (изолирано) или в различни комбинации при други предносегментни нозологични единици, с екзогенна или генетична етиология. Клинично-генетичните фамилни проучвания на индивиди с ПД доказаха, че всяка една от находките от симптомокомплекса на ПД може да е с различна степен на клинична изява, което затруднява точната ранна клинична диагноза. На Фиг. 1 е представена една от типичните роговични промени при индивид с манифестна ПД - заден ембриотоксон.

Задният ембриотоксон, известен още като задна ембриогенеза (Posterior dysgenesis), е основна находка при всяка една от нозологичните единици на предносегментния



Фиг. 1. Типични роговични промени при индивид с манифестна предносегментна дисгенеза (Cheong et al., 2016).

Табл. 1. Спектър от основните вродени очни находки - симптомокомплекс на Предносегментната дисгенеза.

ОЧЕН СИМПТОМОКОМПЛЕКС	ПД:							
	Тип 1	2	3	4	5	6	7	8
1. Широка и предно разположена линия на Швалбе (задан ембриотоксон)	+	+	+	+	+	+	+	+
2. Структурни промени в иридокорнеалния ъгъл	+	+	+	+	+	+	+	+
3. Повишено вътреочно налягане (37 - 70%)	+	+	+	+	+	+	+	+
4. Вродени промени в размерите на роговицата: микрокорнея (често) или буфтальм (като усложнение)	+	+	-	+	+	+	+	+
5. Вродени роговични мътнини (макули, левкоми) с или без дефекти на десцеметовата мембрана	+	+	-	+	+	+	+	+
6. Хипоплазия на мезенхималния слой в ириса	+	+	-	-	+	+	+	+
7. Вродени предни синехии	+	+	-	+	+	+	+	+
8. Вродена коректопия	+	+	-	+	+	+	+	-
9. Вродена поликория	+	+	-	+	+	-	-	+
10. Вродени цепковидни зеници	+	+	-	+	+	-	-	-
11. Рефрактивни грешки:								
а) хиперметропия (висока степен), с или без астигматизъм > 1.5 дсфе.	±	±	±	±	±	±	±	±
б) миопия (от детска възраст), с или без астигматизъм > 1.5 дсфе.	±	±	±	±	±	±	±	±

дисморфизъм. Изолираната форма на задния ембриотоксон се характеризира с широка и предно разположена линия на Швалбе. Чрез биомикроскопия се вижда като циркулярно разположена на роговичния лимб проминараща мътнина, с различна интензивност при отделните индивиди и размер 0.5 - 2.0 mm. В атенюираните случаи задният ембриотоксон може да се констатира само чрез гониоскопия. Засяга се едното или двете очи.

Вътреочното налягане (ВОН) при изолираната форма на задния ембриотоксон е нормално, но при останалите форми на предносегментен дисморфизъм, включително при ПД, то може да е повишено в различна степен, независимо от възрастта. Важно е да се отбележи, че задният ембриотоксон се среща в 8% - 30% като изолирана очна находка в здрави очи. Типът на унаследяване е АД [11, 12, 23].

В значителен процент от случаите (37 - 70%), независимо от фенотипната форма и възрастта на пациента, при ПД се развива повишено ВОН, което трябва да се търси насочено от детска възраст. Липсва корелационна зависимост между броя и степента на структурните предносегментни промени и степента на глаукомните промени. Вече е известно, че за ранното доказване на глаукомна патология не е достатъчен еднократен преглед и изследвания, поради много и различни причини [7, 10, 20, 21, 23, 26]. Диференциалната диагноза на някои от предносегментните дисморфични прояви (в роговицата, предната камера, ириса, лещата) с идентични прояви, които се дължат на тератогенни увреждания, е много широка и сложна, което затруднява ранната клинична диагноза. Разнообразните клинични прояви, спорадичността, хетерогенността и алелния полиморфизъм са основни фактори за затруднения за ранната клинично-генетична диагноза на ПД. Окончателната диагноза на ПД е чрез молекулярно-генетично изследване. Гените, причиняващи различните клинично-генетични форми на ПД са вече известни [11, 12].

На Табл. 2 обобщено са представени (в хронологичен ред на описанието им във времето) нозологичните единици със сходен на ПД фенотип, кодовия им номер, според международната класификация на наследствените заболявания при човека (OMIM), съответните мутантни гени, отговорни за възникването им, хромозомната локализация на тези гени и типа на унаследяването.

Съвременните клинично-генетични проучвания на предносегментната патология доказват богатият и клиничен, кли-

нико-генетичен, генен и алелен полиморфизъм. В клинично-генетичен аспект, на базата на клинично-генетични и молекулярно-генетични проучвания, в достъпната литература за сега са включени следните осем клинично-генетични форми (типове) на предносегментната дисгенеза (ПД), [11, 12]:

• ПД *mun 1*

Очният симптомокомплекс ПД тип 1 [Anterior segment dysgenesis type 1, multiple subtypes (ASGD1)] е представен на Табл. 1. Той се дължи на патологични мутации в гена PITX3 (602669), картиран върху дългото рамо на хромозома 10 (10q24.32). Типът на унаследяване е АД, виж Табл. 2.

• ПД *mun 2*

Очният симптомокомплекс на ПД тип 2 [Anterior segment dysgenesis 2, multiple subtypes (ASGD2)] е представен на Табл. 1. Той е идентичен с този при ASGD1 и се дължи на хомозиготна или хетерозиготна патологична мутация в гена FOXE3 [forkhead-related transcription factor 8 (FREAC-8, (OMIM: 601094)]. Транскрипционният фактор 8 (FREAC-8) участва в нормалната морфогенеза на лещата, а постнатално е отговорен за лещения епител. Този ген е картиран върху късото рамо на хромозома 1 1p33. Типът на унаследяване е АР, виж Табл. 2.

• ПД *mun 3*

Синоними: Iridogoniodysgenesis type 1 (IRID1); IGDA iris hypoplasia with glaucoma; Iridogoniodysgenesis anomaly autosomal dominant; Glaucoma iridogoniodysplasia familial;

Очният симптомокомплекс на ПД тип 3 [Anterior segment dysgenesis 3, multiple subtypes (ASGD3)] е представен на Табл. 1. Той е сходен с този на ASGD1 и ASGD2.

Причина за очните поражения при ASGD3 са патологични мутации в гена FOXC1, картиран върху късото рамо на хромозома 6 (6p25.3). Типът на унаследяване е АД, виж Табл. 2.

• ПД *mun 4*

Синоними: Iridogoniodysgenesis type 2 (IRID2); Iridogoniodysgenesis (IGDS); Iris hypoplasia with early-onset glaucoma autosomal dominant (INGHA);

Очният симптомокомплекс на ПД тип 4 [Anterior segment dysgenesis 4 (ASGD4)] е представен на Табл. 1. Той е почти идентичен с този при ASGD1 и ASGD2.

Причина за очните поражения при ASGD4 са патологични мутации в гена PITX2, картиран върху дългото рамо на хромозома 4 (4q25). Типът на унаследяване е АД, виж Табл. 2.

Табл. 2. Предносегментна дисгенеза и фенотипно сходни нозологични единици [11, 12].

№	Нозология	№ OMIM	Гени	Хромозомен локус	Унаследяване	ПВОН %
1.	Заден ембриотоксон	-	-	-	-	-
2.	Аномалия на Аксенфелд	601631; 602482	FOXC1	6p25	АД	-
3.	Синдром на Аксенфелд (виж СА-Р 1-3)	-	-	-	-	+
4.	Аномалия на Ригер	601631; 602482 137600	FOXC1 PITX2	6p25 4q25	АД АД	- -
5.	Синдром на Ригер (виж СА-Р 1-3)	-	-	-	-	+
6.	Синдром на Аксенфелд-Ригер (СА-Р) - тип 1	180500	PITX2 FOXC1 RIEG2	4q25 6p25 13q14 и 16q24	АД АД АД	50 + 50
7.	СА-Р тип 2	601499	FOXC1A	13q14	АД	+
8.	СА-Р тип 3	602482	FOXC1	6p25.3	АД	+
9.	СА-Р в асоциация (частична липса на очни мускули, лицев дисморфизъм, хидроцефалия и скелетни аномалии)	109120	-	-	-	+
10.	Аномалия на Петерс <i>Синоними:</i> Irido-corneo-trabecular dysgenesis; Peters congenital glaucoma	107250	PITX3 FOXC1; PAX6; PITX2 CYP1B1	10q24.32	АД АД АД АР	30 - 79
11.	Петерс плюс синдром <i>Синоними:</i> Krause-Kivlin syndrome; Krause-van Schooneveld-Kivlin syndrome	261540	B3GLCT	13q12.3	АР	+
12.	Peters anomaly with short-limb dwarfism		B3GLCT	13q12.3	АР	+
13.	Предносегментна дисгенеза тип 1	107250	PITX3	10q24.32	АД	+
14.	Предносегментна дисгенеза тип 2	610256	FOXE3	1p33	АР	+
15.	Предносегментна дисгенеза тип 3 <i>Синоними:</i> Iridogoniodysgenesis type 1; Iris hypoplasia with glaucoma; Iridogoniodysgenesis anomaly; Glaucoma iridogoniodysplasia familial	610256	FOXC1	6p25.3	АД	+
16.	Предносегментна дисгенеза тип 4 <i>Синоними:</i> Iridogoniodysgenesis type 2; Iridogoniodysgenesis (IGDS); Iris hypoplasia with early-onset glaucoma (INGHA)	137600	PITX2	4q25	АД	+
17.	Предносегментна дисгенеза тип 5	604229	PAX6	11p13	?	+
18.	Предносегментна дисгенеза тип 6	617315	CYP1B1	2p22.2	?	+
19.	Предносегментна дисгенеза тип 7	269400	PXDN	2p25.3	АР	+
20.	Предносегментна дисгенеза тип 8	617319	CPAMD8	19p13.11	АР	+

OMIM - международна класификация на наследствените заболявания при човека

ПВОН - % на пациентите с повишено вътреочно налягане

АД - автозомно-доминантно

АР - автозомно-рецесивно

• **ПД тип 5**

Очният симптомокомплекс на ПД тип 5 [Anterior segment dysgenesis type 5 (ASGD5)] е представен на Табл. 1. Той е идентичен с този при ASGD1 и ASGD2.

Причина за очните поражения при ASGD5 са патологични мутации в гена PAX6 (607108), картиран върху късото рамо на хромозома 11 (11p13). Типът на унаследяване не е известен, виж Табл. 2.

• **ДП тип 6**

Очният симптомокомплекс на ПД тип 6 [Anterior segment dysgenesis type 6 (ASGD6)] е представен на Табл. 1. Той е сходен с този при ASGD1 и ASGD2.

Причина за очните поражения при ASGD6 са патологични мутации в гена CYP1B1 (601771), картиран върху късото рамо на хромозома 2 (2p22.2). Типът на унаследяване не е известен, виж Табл. 2.

• **ДП mun 7**

Синоними: Corneal opacification with other ocular anomalies; COPOA; Sclerocornea with other ocular anomalies.

Очният симптомокомплекс на ПД тип 7 [Anterior segment dysgenesis type 7 (ASGD7)] е представен на Табл. 1. Той е сходен с този при ASGD1 и ASGD2.

Причина за очните поражения при ASGD6 са патологични мутации в гена PXDN (605158), картиран върху късото рамо на хромозома 2 (2p25.3). Типът на унаследяване е АР, виж Табл. 2.

• **ПД mun 8**

Очният симптомокомплекс на ПД тип 8 [Anterior segment dysgenesis type 8 (ASGD8)] е представен на Табл. 1. Той е идентичен с този при ASGD1 и ASGD2.

Причина за очните поражения при ASGD8 са патологични мутации в гена SPAMD8 (608841). Този ген е картиран върху късото рамо на хромозома 19 (19p13.11). Типът на унаследяване е АР.

В чисто клиничен аспект ПД трябва да се отидиференцира от иридо-корнеалната дисгенеза, трабекулодисгенезата, екзогенно обусловените промени в някои от преднокамерните структури. При изследването на деца със заден ембриотоксон, вродени роговични мътнини, вродени предни синехии, съчетани или не с промени в размера на роговицата, промени в ириса и положението на зеницата, висока степен на хиперметропия с или без астигматизъм над 1.5 диоптъра или миопия, очна хипертензия, да се има предвид и ПД.

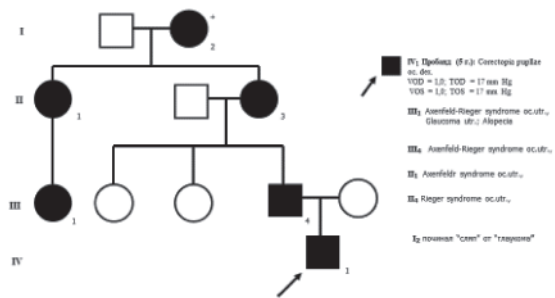
Въз основа на пълен екзомен секвенционен анализ на пробанди от три фамилии с индивиди с предносегментна дисгенеза Cheong и сътр. (2016) констатират хомозиготни и комбинирани хетерозиготни мутации в гена SPAMD8. Този ген принадлежи към complement component-3/alpha-2-macroglobulin протеина от фамилията протеини, отговорни за вродения имунитет и антенаталната защита от нарушения на морфогенезата [3].

За окончателната клинично-генетична диагноза на ПД е необходимо, освен рутинните очни изследвания по системния ход и специализираните изследвания за глаукома, изследването и на кръвните родственици на пробандите с прилагането на генеалогичния анализ, и молекулярно-генетични изследвания.

Глаукома и предносегментна дисгенеза у нас

У нас първите клинични и клинично-генеалогични описания на пациенти с предносегментна вродена структурна патология и повишено ВОН провежда К. Пашев (1943) [27]. Следват публикации на други автори, които представят случаи на пациенти с различни клинични и клинично-генетични форми на предносегментен дисморфизъм, включително на ПД [28 - 34]. Изучавайки етиологията на очните заболявания в причините за слепота, с комплексна клинично-генетична методика, Е. Филипов (1979) пръв у нас представя типа на унаследяване на някои моногенни предносегментни заболявания на окото и тяхната популационна честота. Той не дискутира клиничния, както и клинично-генетичния полиморфизъм на конкретните нозологични единици. По данни на А. Попова (1994) предносегментна (мезенхимална) дисгенеза е констатирана при 2.17% в контингент на зрительно увредените деца [28]. Описани са пациенти с аномалията на Аксенфелд, синдрома на Аксенфелд,

аномалията на Ригер, синдрома на Ригер, синдрома на Аксенфелд-Ригер, синдром на Петерс, Петерс (+) синдром, а също и пациенти с неописвани в достъпната литература прояви (Синдром на Аксенфелд-Ригер, съчетан с високостепенна хиперметропия, анизометропия и амблиопия; Аномалия на Аксенфелд-Ригер, асоцииран с детски захарен диабет; Синдром на Аксенфелд-Ригер и алопеция; Синдром на Петерс и витилиго, както и синдром на Петерс и ДЦП. При дългосрочно наше клинично-генетично проучване (1984 - 2012 г.) на общо 27 изследвани пациенти (на възраст от 2 месеца до 68 години) с различни клинични форми на ПД, се доказва, че 37% са били с повишено ВОН, независимо от клиничната форма и степента на проявените патологични очни стигми. Всички от пациентите в зряла възраст и някои от децата са били с дефинитивни зрителни увреждания в различна степен. Патологията е най-често изолирана (85.2%), предимно двустранна (96.3%), преобладават междуочните дискорелации (85.2%), [29, 30, 32]. На Фиг. 2 е представен фрагмент от родословие с предносегментен дисморфизъм и вътрефамилна дискорелация по отношение на спектъра от фенотипни промени при отделните членове [32].



Фиг. 2. Фрагмент от родословие с предносегментен дисморфизъм.

У нас са провеждани клинично-генетични проучвания на индивиди с предносегментни вродени структурни аномалии с приложение на екзомен секвениране (Д. Тончева и кол. 2014), [32]. Липсват реални данни за честотата на ПД.

Заклучение

В диагностичен и диференциалнодиагностичен план предносегментната дисгенеза (ПД) е аспект на преднокамерния дисморфизъм, чиято симптоматика е богата. Преднокамерният дисморфизъм е рядка патология в ежедневно практиката на офталмолога, но познаването и изучаването му е от съществено значение, както от гледна точка на причините за слепота, така също и на клинично-генетичния полиморфизъм.

Клинично-генетичното изучаване на ПД подпомага детайлното изучаване на вродената структурна предносегментна патология в клиничен и етиологичен аспект. За ранната диагноза на ПД и диференциалната му диагноза с останалите фенотипно сходни предносегментни увреждания, са необходими познаването и насоченото търсене на конкретните очни симптоми или симптомокомплекси от най-ранна детска възраст, рутинна и високотехнологична офталмологична апаратура. Насоченото изследване и

оценката на всяка една от структурите на предния очен сегмент при деца, както и динамичната оценка на ВОН при suspectните за ПД индивиди, са от съществено значение за своевременната и точна клинична диагноза, а оттам за съответната профилактика на слепотата от глаукома в детска възраст.

Литература:

1. Allingham RR, Damji KF, Freedman SF, Moroi SE, Rhee DJ. Shields' Textbook of Glaucoma, 6th edition. Philadelphia: Walters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins 2011; 610.
2. Alward WL, Semina EV, Kalenak JW, and all. Autosomal dominant iris hypoplasia is caused by a mutation in the Rieger syndrome (RIEG/PITX2) gene. *Am J Ophthalmol* 1998; 125, 98-100.
3. Cheong SS, Hentschel L, Davidson AE et al. Mutations in CPAMD8 cause a unique form of autosomal-recessive anterior segment dysgenesis. *Am J Hum Genet* 2016; 99:1338-1352.
4. Espinoza HM, Cox CJ, Semina EV, Amendt BA. A molecular basis for differential developmental anomalies in Axenfeld-Rieger syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; 11, 7:743-753.
5. Hittner HM, Kretzer FL, Antoszyk JH, Ferrell RE and Mehta RS. Variable expressivity of autosomal dominant anterior segment mesenchymal dysgenesis in six generations. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:57-70.
6. Honkanen RW, Alward A, Cossari A. Progressive Iris Changes in a Case of Axenfeld-Rieger Syndrome. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1793.
7. Kanski J, Bowling B. *Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach*. 7th Edition 2011; Elsevier/Saunders. ISBN-13: 978-0702040931; ISBN-10: 0702040932.
8. Kawase C, Kawase K, Taniguchi T., at all Screening for mutations of Axenfeld-Rieger syndrome caused by FOXC1 gene in Japanese patients. *J Glaucoma* 2001; 10, 477-482.
9. Kupfer C, Kaiser-Kupfer M. New hypothesis of developmental anomalies of the anterior chamber associated with glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978; 98: 213-5.
10. NICE guideline. Glaucoma: diagnosis and management. NICE 2018. (<https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>).
11. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last updated July 13th, 2018 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).
12. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 - Last updated: 2017; 02:12 (www.orpha.net).
13. Phillips JC, Del Bono EA, Haines et al. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 613-619.
14. Reese A, Ellsworth R. The anterior chamber cleavage syndrome. *Arch Ophthalmol* 1966, 75: 307-318.
15. Reis LM, Semina EV. Genetics of anterior segment dysgenesis disorders. *Curr Opin Ophthalmol* 2011 September; 22, 5: 314-324. doi:10.1097/ICU.0b013e328349412b.
16. Rieger, H. Beitrage zur kenntnis seltener missbildungen der iris. II. Uber hypoplasie der irisvorderblattes mit verlagerung und entrundung der pupille. *Graefe Arch Klin Exp Ophthalmol* 1935; 133, 602-635.
17. Shields MB. Axenfeld-Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; 81, 736-784.
18. Smith JEH, Traboulsi EI. Malformations of the anterior segment of the eye. In: Traboulsi, E. (ed.): *Genetic Disease of the Eye*. 2nd ed. New York: Oxford University Press 2012; 94.
19. Sorsby A. *Ophthalmic Genetics*. Second Edition, London 1970.
20. Terminology and Guidelines for Glaucoma. European Glaucoma Society (EGS), 4-th Edition 2014.
21. The International Council of Ophthalmology (ICO) Guidelines for Glaucoma Eye Care. First Ed. February 2016 [www.icoph.org/ICO-GlaucomaGuidelines.pdf].
22. The International Agency for the Prevention of Blindness. Glaucoma. WHO has estimated that 4.5 million people are blind due to glaucoma: <https://www.iapb.org/knowledge/what-is-avoidable-blindness/glaucoma/>.
23. Traboulsi EI. Malformations of the anterior segment of the eye. In: Traboulsi EI. (ed.): *Genetic Diseases of the Eye*. New York: Oxford Univ Press 1998; 81-88.
24. Traboulsi EI. *A Compendium of Inherited Disorders and the Eye*. New York, NY: Oxford University Press, Inc; 2006: 22-25.
25. Waardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. *Genetics and ophthalmology*, I-II. Blackwell Scientific Publication. Ltd. Oxford Royal van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
26. Wright KW, Spiegel P. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Second Edition 2013, 1087, Springer Science & Business Media. ISBN 0387217533, 9780387217536.
27. Пашев К. Офтальмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София 1943.
28. Попова А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд дис 1994, София.
29. Попова А. Фенотипна вариабилност при пациенти с Фолти кливидж синдром. *Български форум глаукома*, Издание на Фондация "Национална Академия Глаукома" 2012; 2, 3, 33-36.
30. Попова А. Генотипна вариабилност при пациенти с Фолти кливидж синдром. *Български форум глаукома*, Издание на Фондация "Национална Академия Глаукома" 2012; 2, 4, 48-51.
31. Попова А. Промени в предния очен сегмент при деца с глаукома, съпътстваща някои наследствени общи заболявания. *Български форум глаукома*, Издание на Фондация "Национална Академия Глаукома" 2013; 3, 5, 272-280.
32. Попова А. Дисморфични синдроми в офталмологията. Централна медицинска библиотека - Медицински университет София, 2018 г. (nt-cmb.mu_sofia.bg:8080/jspui/bitstream/10861/14313/porova-1-30.pdf).
33. Филипов Е. Наследствените и вродените заболявания на окото в етиологията на детската слепота и тяхната профилактика. Канд Дис София 1979, част I, 161 и част II 230 приложения.
34. Христова Р. Синдром на Аксенфелд-Ригер - клиника, диагноза, лечение. *Medical News* 2015; 25, 03.

Глаукома и WAGR синдром

А. Попова

УМБАЛ „Александровска“, София

Glaucoma and WAGR syndrome

A. Popova

University Hospital "Alexandrovska", Sofia

Резюме

Глаукомата е една от находките в симптомокомплекса WAGR синдром. Класическият фенотип на този синдром включва вродена аниридия, бъбречни увреждания, изоставяне в психомоторното развитие.

Представя се случай на дете с WAGR синдром. Разглеждат се съвременните аспекти на глаукомата при този синдром.

Ключови думи: глаукома, WAGR синдром, детска възраст.

Abstract

Glaucoma is one of the findings in the symptom complex WAGR syndrome. The classical phenotype of this syndrome includes congenital aniridia, renal impairment, retardation in psychomotor development.

A case of a child with WAGR syndrome is presented. Modern aspects of glaucoma are discussed in this syndrome.

Key words: glaucoma, WAGR syndrome, childhood.

Въведение

Глаукомата е очна патология, която продължава да заема съществено място в причините за слепота и ниско зрение, както при възрастните, така и при децата. Това определя интереса към нейното непрестанно изучаване и надграждане [3, 9, 11].

WAGR синдром е мултисистемно заболяване, характерно за детската възраст. При него вродената липса на ирис (аниридия), съпътствана с очна хипертензия или глаукома (6 - 75%), може да се окаже първа клинична проява [2, 4, 7, 10].

Цел

Да се представят очните промени при дете с двустранна аниридия, при което в последствие се доказва WAGR синдром.

Материал

Момиче, с двустранна аниридия. Детето е изследвано в Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска“ - София (2011 г.) и проследявано от нас (2013 - 2014 г.).

Методи

Известни и прилагани у нас офталмологични методи - рутинни и специализирани за доказване на очна патология в детска възраст. Бяха проведени и необходимите консултации с педиатър, клиничен генетик и осъществени съответните изследвания. Окончателната диагноза е доказана чрез клинично и молекулярногенетично тестване с NGS технологии (Department of Health & Human services, USA, 2013).

Резултати и обсъждане

От анамнезата

По данни на майката и наличната документация от други лечебни заведения, детето е родено от първа нормално протекла бременност и раждане, с тегло 2300 гр., с аномалия на палеца на десния крак. На 4 м. възраст е забелязано често мигане и дразнене от светлина. След преглед от офталмолог е констатирана двустранна аниридия. На 7 м. възраст е проведено хирургично лечение (вискоканалостомия) на лявото око заради повишено вътреочно налягане (ВОН). Две години по-късно на същото око е проведено хирургично отстраняване на помътнената леща (ЕССЕ). От 2005 г. детето е с ТЕЛК решение (100% инвалидност с чужда помощ). През 2011 г. е оперирано и дясното око, като е имплантирана вътреочна леща с артефициален ирис, комбинирано с имплант на Молтено 3. Въз основа на доказана хромозомна аберация (46, XX, дел. 11p13), изоставане в нервнопсихичното развитие и наднормено тегло се доказва (2012 г.), че аниридията и съпътстващите я очни увреждания (аниридия синдром) са част от фенотипа на WAGR синдром (Comparative Genomic Hybridization of Chromosome 11p; Test Result: Chromosome 11p14.3 - p12 single copy deletion spanning Chr. 11: 23,952,397 to Chr11: 37,862,266), т.е. касае се за аниридия+синдром. Генеалогичният анализ доказва спорадичен случай.

Обективно състояние при последния контролен преглед

Затруднено ориентиране в непозната обстановка. Фини нистагмични потрепвания на дясната очна ябълка. ДО: Видимо спокоен булб. Микрокорнея. Роговицата е с

вторични посткератитни хронични промени, фино намалена оптична прозрачност. Два постоперативни корнеосклерални успоредно поставени конеца на 9 ч. В предната камера се виждат темпорално и горе-назално две пеленообразни васкуларизирани мътнини, без данни за възпалителен процес. Артефициална ИОЛ-ирис имплант. Частично се просветлява и задния сегмент не се оглежда екзактно; ЛО: Булб в субатрофия, видимо спокоен. Роговица и булб с намалени размери. Нехомогенно помътнена роговица. В предната камера се виждат остатъци от лещени маси, закриващи изцяло зеничния план и не позволяват да се огледа задния очен сегмент.

VOD = брой пръсти с нагаждане, непосредствено пред очото; VOS = Ø;

TOD = Нормотонус /14 мм ж.ст./; TOS = Хипотонус.

Общ статус

Затруднено ориентиране в непозната обстановка поради практическата слепота. Лека степен на изоставане в психомоторното развитие и наднормено за възрастта тегло.

WAGR синдром

Обща информация

Абревиатурата WAGR включва тумора на Wilms (W), аниридия (A), генитоуринарни аномалии (G) и изоставяне в психомоторното развитие (R). WAGR синдром е генетично детерминирано заболяване. При болшинството от пациентите с този синдром първа клинична проява е вродената двустранна аниридия [1, 2, 4 - 8, 10]. Около 50 - 60% от пациентите развиват нефробластом, предимно едностранен, известен още като тумор на Wilms, най-често към 5 - 7 годишна възраст или по-късно, при възрастни. В едно от първите и мащабни проучвания на 440 деца с тумора на Wilms, проведено от Miller и съавтори (1964), се отбелязва, че с вродена аниридия са само шест деца. Същите автори отбелязват, че наличието на различни вродени структурни аномалии при изследваните 440 деца са повече от очакваното [7]. При момчетата с WAGR синдром често се наблюдава крипторхизъм, а момчетата са с функционални нарушения в яйчиците. Изоставането в психомоторното развитие се изяснява към пубертета и се съчетава в някои случаи с депресия, хиперактивност, аутизъм [2, 4, 6].

Алтернативни наименования

- 11p deletion syndrome
- 11p partial monosomy syndrome
- WAGR complex
- WAGR contiguous gene syndrome
- Wilms tumor-aniridia-genital anomalies-retardation syndrome
 - Wilms tumor-aniridia-genitourinary anomalies-MR syndrome
 - Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation syndrome

Честота

Честотата на WAGR синдром е 1:500 000 - 1 000 000 индивиди. Приблизително 7 от 1000 деца с тумора на Wilms развиват WAGR синдром. При около 1/3 от децата с вродена аниридия се диагностицира WAGR синдром [2].

Етиология

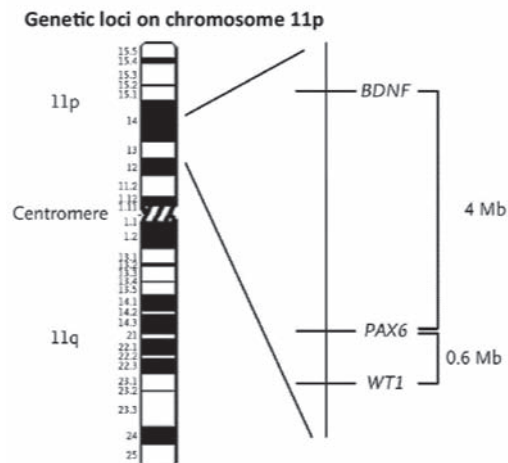
Причината за WAGR синдром е микроделеция в късото рамо на 11-та хромозома, ивица 13 (del. 11p13) и загуба на функция на гените PAX6 (paired box 6) и WT1 (Wilms tumour suppressor gene1), [2, 4 - 6].

Диагноза

Диагнозата се поставя въз основа на клиничната находка, подкрепена с генетично изследване и констатиране на „de novo“ микроделеция в късото рамо на 11-та хромозома ивица 13 (del. 11p13). Генетичният тест fluorescence in situ hybridization (FISH) е метод на избор за констатиране на специфичната делеция [2, 6].

Диференциална диагноза

В диференциално-диагностичен план най-близък до WAGR синдром е WAGRO синдром. При пациентите с WAGRO синдром, освен описания по-горе фенотип, се наблюдава затлъстяване и неврологичната симптоматика е по-тежка. Това се дължи на микроделеция в късото рамо на 11-та хромозома, която засяга по-широк участък (del. 11p13-14.1), включващ загуба на функцията, освен на PAX6 и WT1 гените, но и на гена BDNF (brain derived neurotrophic factor), Фиг. 1, [2, 4 - 6].



Фиг. 1. Схематично представяне на хромозома 11 и генни локуси на гените BDNF, PAX6 и WT1 [2].

Очни промени при WAGR синдром

Най-често описваната в достъпната литература патологична очна находка при някои индивиди с WAGR синдром е вродената аниридия [1, 2, 4 - 8, 10]. Вродената аниридия - била тя изолирана (спорадична или фамилна) или асоциирана със системни увреждания, включително при WAGR синдром, винаги е асоциирана с други вродени структурни аномалии - микрофталм, микрокорнеи, роговични мътнини, глаукома, катаракта, нистагъм, хипоплазия на макулите и ниско зрение, страбизъм, атрофия на зрителните нерви, различни рефракционни аномалии (миопия, хиперметропия, анизометропия, абнормен астигматизъм (> 1d; кос, инверзен). Всяка една от тези очни находки е с различна степен на клинична изява във времето (деца, възрастни) при конкретните индивиди, което би могло да се обясни със степента на делетирания хромозомен сегмент. Наличието на междуочни дискорелации също е честа находка [11].

Глаукомата при индивиди с аниридия и WAGR синдром (6 - 75%) е вторична закритоъгълна с предноиздърпващ механизъм, без зеничен блок, поради анатомичната липса на ириса [1 - 3, 9]. Основните рискови фактори за блокирането на преднокамерния ъгъл и развитието на закритоъгълна глаукома са свързани с абнормните анатомични очни взаимоотношения, диспропорции и биометричните характеристики на структурите, които изграждат предния очен сегмент. При аниридията очните диспропорции са вродени. Микрокорнеята, микрофталмът, по-късата аксиална ос на окото при децата (по-често те са с хиперметропична рефракция), при лещи с по-голям преднозадан размер (сферофакия), при сублуксация на лещата рискът от закриване на преднокамерния ъгъл, респективно от повишаване на ВОН и развитие на глаукома е по-висок. Необходимо е да се прави разлика между термините „закритоъгълна глаукома“ и „закрит камерен ъгъл“. В достъпната литература съществуват най-различни класификации на вторичните закритоъгълни глаукоми. Според Ritch и съавтори (Ritch, R., et al. 1982; 1996) механизмите, които водят до блокиране на преднокамерния ъгъл са на нивото на ириса, на нивото на цилиарното тяло, на нивото на лещата и заднолещения механизъм [3]. Доказването на глаукомна патология при вродена аниридия е свързано с опитността на офталмолога, прецизираната оценка на параметрите и техните вариации, които изграждат предния очен сегмент, клиничната находка (активно проследяване на състоянието на ВОН). Лечението на глаукомата при аниридия е хирургично. От решаващо значение за функционалния изход е то да е патогенетично и своевременно проведено [2, 3, 9].

Изводи

Въз основа на представените резултати и литературната справка:

1. Вродената аниридия е първият клиничен симптом (но не и задължителен) при болшинството от индивидите с WAGR синдром.
2. Вродената аниридия винаги се съпътства от други очни структурни промени, включително от очна хипертензия, независимо от клинично-генетичната ѝ форма (изолирана - аниридия синдром или асоциирана със системни увреждания - аниридия+синдром).
3. Насоченото и активно наблюдение на децата с

вродена аниридия, независимо от клинично-генетичната ѝ форма, е от съществено значение за предотвратяване на очните усложнения и загубата на формено зрение от глаукома.

Заклучение

Вродената аниридия (аниридия синдром) е рядка патология в ежедневната практика на офталмолога, но е възможно тя да е първата клинична проява при индивиди с WAGR синдром, както и при всички останали синдромни аниридии (аниридия+синдроми). WAGR синдром е рядка патология и в ежедневната практика на педиатъра.

Ранната диагностика, както и своевременната профилактика на слепотата от глаукома при индивидите с WAGR синдром налага своевременно и продължително интердисциплинарно сътрудничество между офталмолога и педиатъра при всеки индивид, роден с аниридия.

Литература:

1. Breslow NE, Norris R, Norkool P, et al. Characteristics and outcomes of children with Wilms tumor-aniridia syndrome: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Onco* 2003; 24:4579-85.
2. Clerehuzio CL. WAGR Syndrome. *Management of Genetic Syndromes*, 2nd Ed. Cassidy SB, Allanson JE eds. 2005 Wiley-Liss, Inc.
3. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition 2014.
4. Fischbach BV, et al. WAGR Syndrome: A Clinical Review of 54 Cases. *Pediatrics* 2005; 116:994-988.
5. Gray J, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes* 2006; 55:3366-3371.
6. Han JC, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haploinsufficiency with lower adaptive behaviour and reduced cognitive functioning in WAGR/11p13 deletion syndrome. *Cortex* 2013; 49, 10:2700-10.
7. Mackintosh TF, Girdwood TG, Parker DJ, Strachan LM. Aniridia and Wilms's tumor (NEPHROBLASTOMA). *Brit J Ophthal* 1968; 52, 846.
8. Miller RW, Fraumeni JF, Manning Jr Association of Wilms tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *N Engl J Med* 1964, 270, 922-927.
9. Ritch R, Shields MB, Krupin T. *The Glaucomas: Clinical science* 1996; C.V. Mosby 1834.
10. Starcevic M, Matalija M. WAGR syndrome - a case report. *Acta Clin Croat* 2009; 48, 4:455-459.
11. Попова А. Дисморфични синдроми в офталмологията. Централна медицинска библиотека - Медицински университет София 2018, 330, ISBN 978-954-9318-95-1.

Патерната електроретинография като обективен метод за изследване функцията на зрителния анализатор при пациенти със захарен диабет с напреднала диабетна ретинопатия

Е. Мермеклиева

Клиника по офталмология, УМБАЛ „Александровска“, София

Pattern electroretinography as an objective method for study the visual analyzer function in patients with diabetes mellitus with advanced diabetic retinopathy

E. Mermeklieva

Clinic of ophthalmology, "Aleksandrovska" University hospital, Sofia

Резюме

Цел: Нашето проучване си постави за цел да се изследва обективно функцията на зрителния анализатор чрез патерна електроретинография (ПЕРГ) при пациенти със захарен диабет (ЗД) с напреднала диабетна ретинопатия (ДР) и получените резултати да се сравнят с контролната група, както и според типа на диабета.

Материал и методика: Изследвана е група от 79 човека (158 очи), от които 47 здрави лица (контроли) - 94 очи. Пациентите със ЗД са 32 (64 очи), от които със ЗД тип 1 са 14 и 18 са с тип 2 ЗД. Извършена е ПЕРГ. Основните показатели, които са отчетени при анализа на резултатите са латентни времена и амплитуди, отразяващи се на конфигурацията на вълновите форми.

Резултати: При сравнителния анализ на стойностите на компонентите на ПЕРГ с контролната група, както и според типа на диабета, се установиха значителни различия. При сравнителния анализ на стойностите на компонентите на ПЕРГ между пациенти със ЗД с ДР и контроли се установи, че двете групи статистически се различават по амплитудите на всички компоненти на ПЕРГ при всички отвеждания при 15° и 30°. При латентностите сигнификантни различия се установиха при компоненти N35 и P50 при всички отвеждания при 15° и 30°. Пациентите със ЗД имат сигнификантно по-удължени латентности и по-ниски амплитуди, в сравнение с контролната група. При сравнителния анализ според типа ЗД се установи, че стойностите на компонентите на ПЕРГ са статистически неразличими при двата типа ЗД.

Заключение: ПЕРГ може да се използва като обективен метод за регистриране на ранни изменения във функцията на зрителния анализатор (ЗА) като усложнение на ЗД. Също така и за проследяване на промените в динамика, тъй като изследването е неинвазивно, безвредно, бързо, повторяемо и обективно, по-евтино в сравнение с флуоресцеиновата ангиография (ФА), оптичната кохерентна томография (ОСТ) и ангио-ОСТ.

Ключови думи: патерна електроретинография, захарен диабет, диабетна ретинопатия.

Abstract

Aim: The aim of the study was to explore objectively the visual analyzer function by pattern electroretinography (PERG) in patients with diabetes mellitus (DM) with advanced diabetic retinopathy (DR) and to compare the results with the control group as well as according to the type of diabetes.

Material and methods: A group of 79 people (158 eyes) were studied. Patients with DM were 32 (64 eyes), 14 patients with type 1 DM and 18 with type 2 DM. The control group consisted of 47 healthy individuals (94 eyes). PERG was performed. The main variables that were considered in the results analysis were the latency and amplitudes, reflecting the configuration of the wave forms.

Results: The comparative analysis of PERG components between patients with DM with DR and controls, as well as according to the type of diabetes, demonstrated significant differences. All amplitude components in the group of patients with DR significantly differed from controls. In latencies, significant differences were found in components N35 and P50 at all electrode positions at 15° and 30°. Patients with DM had significantly longer latencies and lower amplitudes compared to the control group. In the comparative analysis according to the type of DM it was found that the PERG components values were statistically undistinguished in the two types of DM.

Conclusion: PERG could be used as an objective method for registration of early changes in the visual analyzer function as a DM complication. Also, to monitor the changes in dynamics as it is non-invasive, harmless, faster, and less expensive than fluorescein angiography (FA), OCT and angio-OCT.

Key words: pattern electroretinography, diabetes mellitus, diabetic retinopathy.

Въведение

Захарният диабет е социално-значимо заболяване, засягащо милиони хора по света.

Според СЗО към 2015 г. най-малко 415 милиона души по света (8.5% от възрастното население) страдат от ЗД и се очаква този брой да се увеличава. Понастоящем в България има около 500 хил. души с това заболяване, от които 9.6% са с тип 1 ЗД и около 90.4% с тип 2 ЗД [1].

Според последното определение на Международния експертен комитет захарният диабет (ЗД) е група от метаболитни заболявания, характеризиращи се с хипергликемия, която е резултат на нарушена инсулинова секреция, нарушено инсулиново действие или на двете заедно [13].

У нас е прието за засягане на зрението от ЗД да говорим тогава, когато установим офталмоскопски или ангиофлуорографски видими промени в ретината т. нар. диабетна ретинопатия (ДР). Тя е проява на микроангиопатия. Но ако погледнем функционално, ретината е васкуляризирана невронална тъкан, поради което съвременното схващане за ретинопатията включва ретинална невродегенерация и микровакуларни усложнения [3].

С развитието на медицинската наука и технологиите се внедряват нови, все по-усъвършенствани методи за ранна диагностика на заболяванията, което дава възможност за своевременно започнато лечение и профилактика на усложненията. Съществуват проучвания, доказващи ролята на електрофизиологичните (ЕФ) методи за ранното откриване и проследяване в динамика на функционалните промени в зрителния анализатор (ЗА) при пациенти със ЗД. За обективно изследване на функцията на ЗА се използват - електроретинографията (ЕРГ) и зрителните евокирани потенциали (ЗЕП). ЕРГ се използва за диагностика и проследяване на редица заболявания на ретината, а ЗЕП зависи от функционалната цялост на целия зрителен път от ретината, през очния нерв, зрителния тракт, оптичната радиация до зрителната кора [10].

Цел

Нашето проучване си постави за цел, да се изследва обективно функцията на зрителния анализатор чрез патерна електроретинография (ПЕРГ) при пациенти със захарен диабет с напреднала диабетна ретинопатия и получените резултати да се сравнят с контролната група, както и според типа на диабета.

клиничната класификация на Американската академия по офталмология, както и начална пролиферативна ДР, според същата класификация) [2]. Лицата със ЗД са с най-добре коригирана зрителната острота не по-малка от 0.1, тъй като при по-ниско зрение това изследване става неинформативно и трябва да се приложи флеш стимулация. На тези пациенти не е провеждана лазертерапия, тъй като е известно, че площта коагулирана ретина оказва влияние върху биоелектричния сигнал [12, 16].

Контроли са 47 здрави индивиди (94 очи) с нормална зрителна острота и без наличие на известно очно или неврологично заболяване, както и друго системно заболяване. Контролната група е със средна възраст 38.57 ± 12.37 г. От тях 21 мъже и 26 жени. Болните са изследвани клинично чрез пълен офталмологичен преглед, електрофизиологично чрез ПЕРГ и лабораторно (стойност на кръвна захар, HgA1c, холестерол, триглицериди).

Включващи критерии: Пациенти със ЗД тип 1 и тип 2 с напреднала ДР с най-добре коригирана зрителната острота не по-ниска от 0.1.

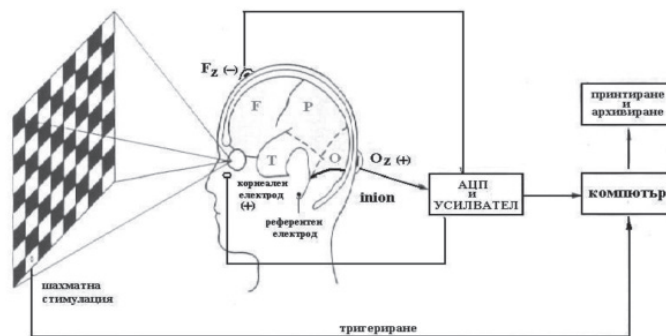
Исключващи критерии: Наличие на глаукома, сенилна макулна дегенерация, напреднала катаракта, съдови заболявания на очите, прекаран неврит на зрителния нерв, амблиопия, множествена склероза, паркинсонова болест, епилепсия, деменция, мозъчни туморни заболявания.

Методика на транзиторна реверзибилна ПЕРГ

Всички изследвания на ПЕРГ са извършени в специално оборудвана електрофизиологична лаборатория (затъмнена и звуково изолирана). За изследванията е използван стандартизиран четириканален апарат "Neuro-MEP 4" на фирмата Neurosoft. Изследванията са извършени с триканален монтаж с апаратни настройки, съобразени с последните публикувани стандарти на ISCEV за ПЕРГ от 2013 г. [5] (Фиг. 1). Използвали сме стимулиращо поле от 15° за централна стимулация и стимулиращо поле от 30° за по-периферна стимулация.

Основните показатели, които са отчетени при анализа на ПЕРГ в настоящата работа, са латентни времена (ЛВ) и амплитуди (А), отразяващи се на конфигурацията на вълновите форми.

Изследването е бинокулярно. Активният електрод (Cornea) е поставен в контакт с булба, след локална топикална анестезия. Референтният електрод е поставен на ухото,

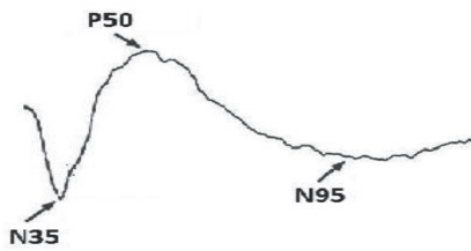


Фиг. 1. Блок-схема на методите на стимулация, отвеждане и усредняване.

Материал и методи

Изследвана е група от 79 човека (158 очи). Групата със ЗД се състои от 32 лица на средна възраст 56.05 ± 16.54 г. От тях 13 са мъже и 19 жени, 14 пациенти са със ЗД тип 1 и 18 - с тип 2 ЗД. Всички пациенти със ЗД са с офталмоскопски, ангиофлуорографски и ОСТ данни за напреднала ДР (съответстваща на трета степен НПДР според

а заземяващият - на дясната китка. Генерираният сигнал преминава през стандартизиран усилвател, дигитализира се и се записва. Направени са най-малко два записа от всеки стимул, за да се потвърди репродуктивността на получените криви. При анализ на резултатите са отчетени латентните времена и амплитудите на компоненти N35, P50 и N95 (Фиг. 2).



Фиг. 2. Компоненти на ПЕРГ.

Резултати

При извършване на сравнителния анализ между пациенти със ЗД с напреднала ДР и контроли по изследваните показатели на ПЕРГ предварително бяха отстранени екстремните стойности, за да могат групите да се изравнят статистически по известните замъгляващи фактори пол и възраст. В извадката на контролите останаха 25 пациенти, а при тези със ЗД с напреднала ДР - 27.

На Табл. 1 са представени резултатите от сравнителния анализ на стойностите на ЛВ на изследваните компоненти на ПЕРГ. Установи се сигнификантна разлика при латентностите на компоненти N35 и P50 при 15° и 30° при всички отвеждания. ЛВ на компонентите на ПЕРГ са значимо по-удължени в групата на пациентите със ЗД.

начална ДР има сигнификантна разлика в показателите на компонентите на ПЕРГ, по-тежки са промените при тип 2 ЗД. В най-тежко засегнатата от ЗД група - с напреднала ДР се стига до статистически неразличими показатели на ПЕРГ при двата типа ЗД.

Обсъждане

При ПЕРГ сигнификантни различия между групата с напреднала ДР и контролите се установиха при всички амплитудни компоненти при 15° и 30° при всички отвеждания. Амплитудите са по-ниски при лицата със ЗД. Латентностите на компоненти N35 и P50 при 15° и 30° при всички отвеждания също са със статистически значими различия спрямо контролите - ЛВ на компонентите на ПЕРГ са значимо по-удължени в групата на пациентите със ЗД. Прието е, че промените в ПЕРГ отразяват активността на ретинните ганглийни клетки [5]. В България такъв род изследвания не са провеждани, но в литературата има проучвания, които доказват ранните ЕФ изменения дори при ЗД без данни за ДР [8, 13]. При прегледа на достъпната литература се установява, че резултатите не са еднозначни. Някои автори, считат, че промени се наблюдават и преди наличието на ДР, като стават по-тежки с напредване на прогресията на ДР [7]. Те установяват строга зависимост между резултатите от ПЕРГ и степента на ретинно засягане. Авторите съобщават за чувствително засягане на ПЕРГ при болни с начална ДР, като удължаването на ЛВ и намаляването на А е толкова

Табл. 1. Сравнителен анализ между пациенти със ЗД с напреднала ДР и контроли по ЛВ на компонентите на ПЕРГ.

Отвеждане	Компонент	Стр. стим	Сти- мул	Контроли (n=25)		ЗД с напр. ДР (n=27)		P
				\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Left Cornea - A1	N35	двете	15°	30,49	4,94	42,57	18,26	0,002
	P50			52,26	3,84	66,52	18,71	0,001
	N95			98,94	4,48	102,83	18,86	0,308
Right Cornea - A2	N35	двете	15°	31,07	5,48	38,92	14,97	0,016
	P50			53,15	4,12	66,09	16,13	<0,001
	N95			99,08	3,17	104,16	18,86	0,086
Left Cornea - A1	N35	двете	30°	28,75	4,98	36,62	14,79	0,015
	P50			50,91	3,97	60,22	12,66	0,002
	N95			95,29	4,79	94,94	15,81	0,914
Right Cornea - A2	N35	двете	30°	28,25	4,60	35,28	13,95	0,021
	P50			51,82	3,48	61,60	9,74	<0,001
	N95			96,23	4,37	93,83	14,88	0,429

На Табл. 2 са представени резултатите от сравнителния анализ, при А - сигнификантна разлика се установи при компонентите N35-P50 и P50-N95 при 15° и 30° при всички отвеждания (p<0,001). Амплитудите на пациентите със ЗД са значимо по-ниски, в сравнение с контролите.

В тази група се появяват сигнификантни различия в А на всички компоненти при всички отвеждания при ПЕРГ в сравнение с контролите, както и при латентностите на почти всички компоненти на ПЕРГ (с изключение на N95) при всички отвеждания при 15° и 30°.

При сравнителния анализ според типа ЗД в групата пациенти с напреднала ДР предварително бяха отстранени екстремните стойности. Сравнителният анализ на двата типа ЗД по изследваните показатели на ПЕРГ установи, че няма сигнификантна разлика между двата типа ЗД в тази група. При пациенти без ДР, както и пациенти с

по-тежко, колкото по-увредена е ретината, най-тежко при ПДР. Ewing FM и колектив (1998) също смятат, че ПЕРГ са най-променени при ПДР и наличие на лазертерапия и предлагат ПЕРГ да се използва като скрининг за пациенти, при които се налага по-стриктен офталмологичен контрол. Caputo S и колектив (1990), изследвайки ПЕРГ установяват големи различия в степента на засягане на ПЕРГ, в зависимост от тежестта на ДР, Arden и съавт. (1986) от друга страна, в свое проучване установяват, че промени в ЕРГ не се наблюдават при начална ДР с микроаневризми и единични хеморагии. Такива те установяват при появата на меки ексудати. Авторите също предлагат ПЕРГ като скрининг тест за прогресия на ДР Kim SJ и сътр. (2007) установяват сигнификантни промени в А на ЕРГ само при пациенти с напреднала ДР.

Ние приемаме, че хипергликемията и активирането

Табл. 2. Сравнителен анализ между пациенти със ЗД с напреднала ДР и контроли по амплитуди на компонентите на ПЕРГ.

Отвеждане	Компонент	Стр. стим	Сти- мул	Контроли (n=25)		ЗД с напр. ДР (n=27)		P
				\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Left Cornea - A1	N35-P50	двете	15°	2,04	0,90	1,08	0,62	<0,001
	P50-N95			3,97	2,06	1,87	1,00	<0,001
Right Cornea - A2	N35-P50	двете	15°	2,00	0,60	1,13	0,68	<0,001
	P50-N95			4,24	1,83	1,92	0,98	<0,001
Left Cornea - A1	N35-P50	двете	30°	2,06	0,92	1,55	1,17	0,009
	P50-N95			4,29	1,66	2,25	1,36	<0,001
Right Cornea - A2	N35-P50	двете	30°	2,29	0,63	1,59	0,99	0,006
	P50-N95			4,70	1,67	2,36	1,21	<0,001

на алтернативния полиолов път на обмяна на глюкозата, освен че предизвикват преки изменения в съдовете на ретината, водят и до настъпване на структурни промени в невроните - аксонална дегенерация, нарушен аксонален транспорт, последвани от нервна дисфункция. Натрупаните около невроните крайни продукти на гликирането водят до нарушен аксонален транспорт и забавена нервна проводимост. Съдовите промени допълнително повишават оксидативния стрес за нервните клетки.

При сравнителния анализ според типа ЗД установихме, че в най-тежко засегнатата от ЗД група показателите на компонентите на ПЕРГ са статистически неразличими при двата типа ЗД. При изследване на пациенти със ЗД без ДР или с начална ДР по-тежко засегнати са пациентите с тип 2 ЗД. До същото заключение при своето проучване са достигнали и други автори [7]. Но има и проучвания, според които амплитудата на компонент P50 от ПЕРГ при пациентите със ЗД тип 1 са по-ниски от тези при тип 2 ЗД [6]. За промени в ЕФ показатели при двата типа ЗД споменават и Pescosolido N и колеktiv (2015) в своето проучване. В много от изследванията в литературата не се уточнява типа на ЗД или резултатите не се тълкуват поотделно.

В обобщение бихме могли да заключим че, ПЕРГ биха могли да се използват за проследяване на прогресията при пациентите с вече установени промени в ретината.

Заключение

ПЕРГ може да се използва като обективен метод за регистриране на ранни изменения във функцията на зрителния анализатор като усложнение на ЗД. Промени в ПЕРГ се наблюдават още в стадия, преди да са се визуализирали характерните изменения в ретината, които е общоприето да се следят при пациентите със ЗД.

Освен за откриване на ранни промени, ПЕРГ може да се използва и за проследяване в динамика на промените в ретината в резултат на ЗД [4].

ПЕРГ е неинвазивен метод, безвреден, по-бърз и по-евтин в сравнение с ФА, ОСТ и ангио-ОСТ, повторяем и обективен.

Най-големият недостатък на тази методика е слабото и използване в клиничната практика, поради ограничения брой специалисти, занимаващи се с тази материя и недостатъчното обучение на младите лекари за ефективността и в практиката за диагностицирането и проследяването на редица очни и неврологични заболявания, както и някои системни заболявания като захарния диабет.

Литература:

1. Танкова Цв. Захарен диабет. Парадигма 2013; 56-99.
2. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course 2017-2018, Section 12 Retina and vitreous, chapter 5 2017; 89-111.
3. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006; 55, 9, 2401-2411.
4. Arden GB, Hamilton AM, Wilson-Holt J et al. Pattern electroretinograms become abnormal when background diabetic retinopathy deteriorates to a preproliferative stage: possible use as a screening test. *Br J Ophthalmol* 1986; 70, 5, 330-335.
5. Bach M, Brigell MG, Hawlina M et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG) (2012 update). *Doc Ophthalmol* 2013; 126, 1-7.
6. Boschi MC, Frosini R, Mencucci R et al. The influence of early diabetes on the pattern electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 1989; 71, 369-374.
7. Bresnick GH, Palta M. Temporal aspects of the electroretinogram in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105, 5, 660-664.
8. Caputo S, Di Leo MA, Falsini B. Evidence for early impairment of macular function with pattern ERG in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1990; 13, 4, 412-418.
9. Ewing FM, Deary IJ, Strachan MW et al. Seeing beyond retinopathy in diabetes: electrophysiological and psychophysical abnormalities and alterations in vision. *Endocr Rev* 1998; 19, 4, 462-476.
10. Fishman GA, Birch DG, Holder GE et al. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway. 2nd ed., The Foundation of The American Academy of Ophthalmology Ophthalmology monographs 2001; 87-111.
11. Kim SJ, Song SJ, Yu HG. Multifocal electroretinogram responses of the clinically normal retinal areas in diabetes. *Ophthalmic Res* 2007; 39, 5, 282-288.
12. Lawwill T, O'Connor PR. ERG and EOG in diabetes pre and post photocoagulation. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1972; 2, 17-23.
13. Pescosolido N, Barbato A, Stefanucci A et al. Role of electrophysiology in the early diagnosis and follow-up of diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes Research* 2015; Article ID319692, 8.
14. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26, 5-20.
15. Sivakumar R, Ravindran G, Muthayya M et al. Diabetic retinopathy analysis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2005; 1, 20-27.
16. Wepman B, Sokol S, Price J. The effects of photocoagulation on the electroretinogram and dark adaptation in diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1977; 13, 139-147.