

Eksfoliatsiooni sündroom ja eksfoliatiivne glaukoom. Ülevaade ja esinemine Eestis

Kuldar Kaljurand¹

Eesti Arst 2012;
91(10):552–555

Saabunud toimetusse:
07.06.2012
Avaldamiseks vastu võetud:
03.09.2012
Avaldatud internetis:
30.11.2012

¹ TÜ Kliinikumi silmakliinik

Korrespondeeriv autor:
Kuldar Kaljurand
kuldar.kaljurand@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
eksfoliatsiooni sündroom,
glaukoom, eksfoliatiivne
glaukoom

Nägemispuude põhjustajana on glaukoom silmahaigustes teisel kohal maailmas, olles põhjustanud pimeduse üle 200 miljonile inimesele. Eksfoliatsiooni sündroom on peamiselt silmas esinev, aga siiski generaliseerunud elastoosi vorm, millele on iseloomulik valkja helbelise materjali moodustumine ning selle materjali sadenemine silmas läätse, vikerkesta ja trabekulaarvõrgustiku pinnale. Eksfoliatsiooni sündroomi koosesinemine koos avatud nurgaga glaukoomiga muudab viimase kulu märgatavalt agressiivsemaks ja ravile raskemini alluvaks.

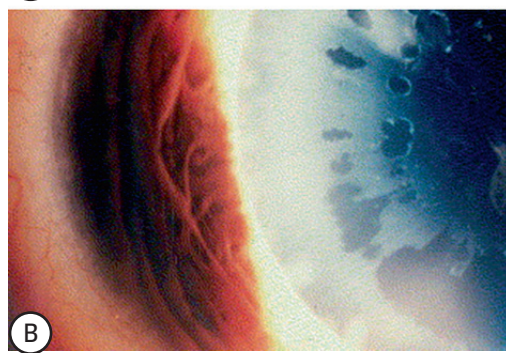
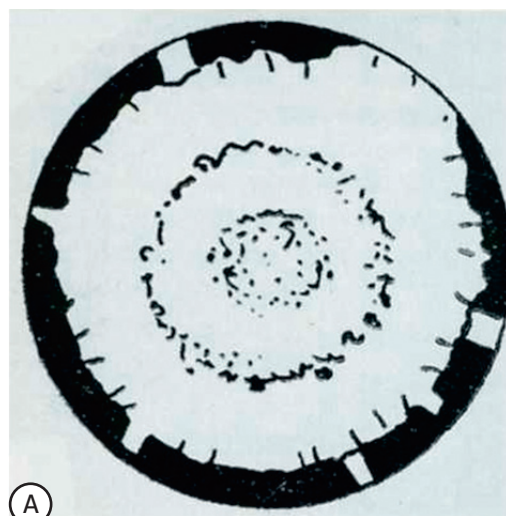
Glaukoom on silma haiguslikest seisunditest katarakti järel teisel kohal maailmas nägemispuude ja pimeduse põhjusena. Hinnanguliselt on üle ilma suurusjärgus 200 miljonit glaukoomi tõttu pimedat inimest. Taas hinnanguliselt umbes pooled glaukoomi põdevad isikud ei ole teadlikud oma haigusest, ja seda Euroopas ning Põhja-Ameerikas. Arenevate maade kohta täpsemad andmed ja hinnangud paraku puuduvad üldse (1). Tuleb tunnistada, et ka Eestis puudub siiani glaukoomiregister.

Glaukoom jaguneb eeskambri nurga avatuse järgi avatud nurgaga (OAG) ja kinnise nurgaga glaukoomiks. Kaukaasia rassil, seega ka eestlastel, on ehituslikult avarad silma eeskambri nurgad ning seega esineb neil peaaesjalikult primaarne avatud nurgaga glaukoom (POAG).

Mõlemad glaukoomivormid võivad olla primaarsed või sekundaarsed. Sekundaarsel OAG-l on mitu alatüüpi. Üks nendest on eksfoliatiivne avatud nurgaga glaukoom.

Eksfoliatsiooni (ka pseudoeksfoliatsiooni) sündroom (EXS) on eest sõltuv krooniline haigusseisund, mida iseloomustab fibrillaarse ekstratsellulaarse materjali produktsioon ja progresseeruv kuhjumine silmamuna eesmises segmendis. Silma vaatlusel on nähtav miniatuurset kõõma meenutav materjal, mis tüüpiliselt sadeneb läätse eesmisele pinnale, pupillaaräärisele ja eeskambri nurka. Kirjeldatud leid on vaadeldav vaid pilulambiga. Esimesena kirjeldas seda fenomeni ja käsitles teaduslikel

alustel Soome oftalmoloog John G. Lindberg, kes kaitses sel teemal 1917. aastal Helsingis doktoritöö (2). Tema käsitsi tehtud joonised näivad väga nüüdisaegsed (vt joonis 1)



Joonis 1. A. John G. Lindbergi joonis.
B. Eksfoliatsiooni sündroom läätse eeskapslil.

ja tema morfoloogiline käsitlus kõnealusest sündroomist on pädev ka tänapäeval.

Praegusajal seob kõiki glaukoomispetsialiste, kes tegelevad keskendumalt EXSiga, kuulumine Lindbergi ühingusse.

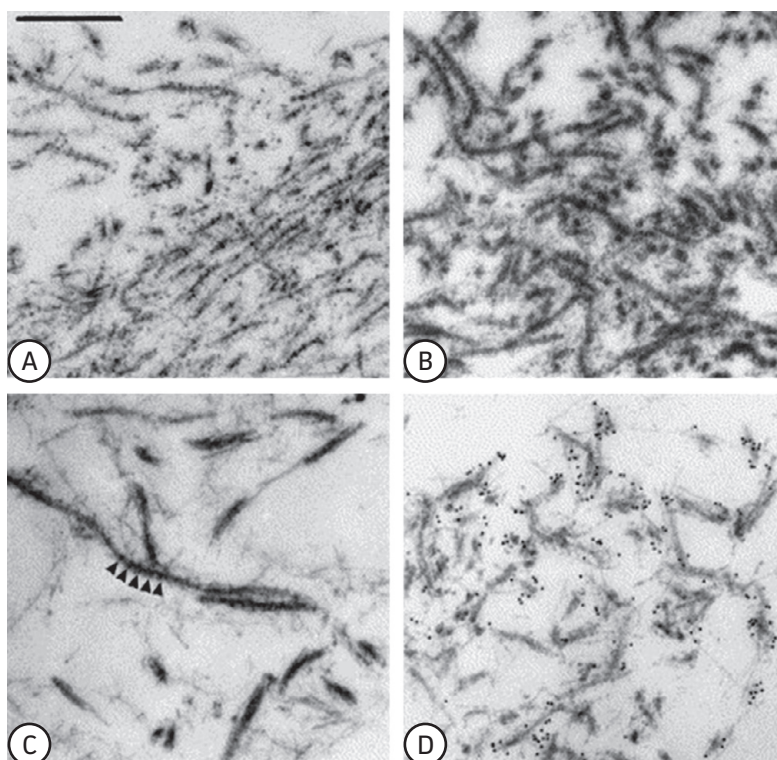
Huvitava faktina tuleb mainida tõsiasi, et peamise osa oma teadustööst tegi dr Lindberg Peterburis prof Ernst Blessigi juhendamisel. Prof Blessig lahkus Venemaalt varsti pärast oktoobrirevolutsiooni ning asus elama ja töötama Tartusse, kus ta oli silmahaiguste professoriks ja eriala edendajaks aastatel 1921–1929. Professor Blessig on maetud Tartusse Raadi surnuaiale.

Immunohistokeemilised andmed viitavad, et silma ladestuv eksfoliatiivne materjal on glükoproteiini-proteoglykaani kompleks, mille täpne moodustumiskoht ei ole teada (3, 4). Selle kompleksi valgulises koostises on nii mitte-kollageense baas-membraani komponente nagu laminiin ja fibronektiin kui ka elastse koe elemente nagu elastiin, amüloid P ja vitronektiin ning eriti elastseid mikrofibrille (5, 6). Need andmed koos valkude fibrilliin-1 ja LTBP-1/2 nRNA geenide liigse väljendumusega (7) annavad kinnitust elastsete mikrofibrillide patogeneesi teooriale, mille järgi on EXS elastoosi alatüüp, mille käigus kahjustuvad elastse koe mikrofibrillid (8).

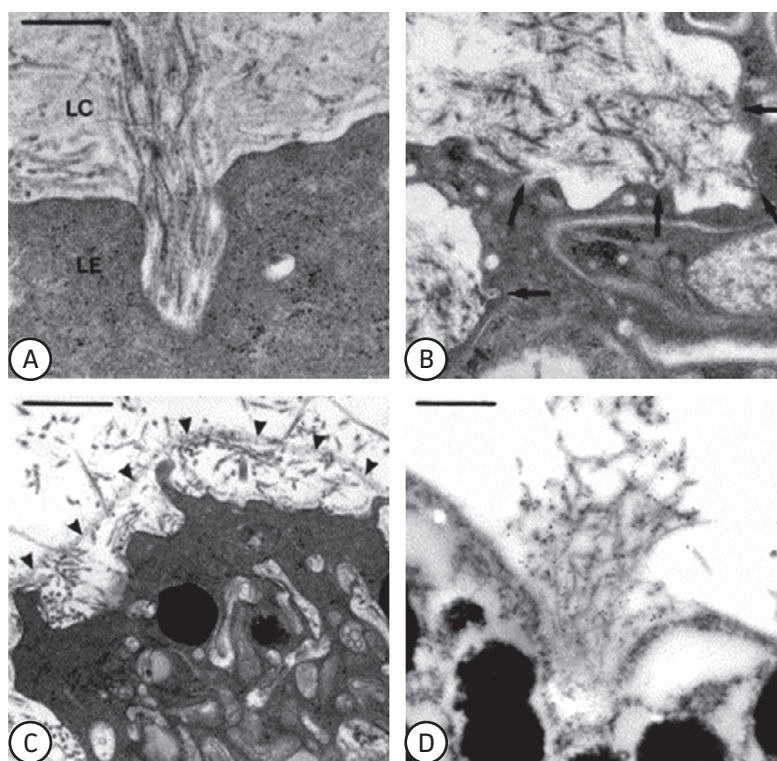
Kui eksfoliatiivsest materjalist on haaratud vikerkesta veresooneid, lääts, siis esineb kogu silmamuna eesmise segmendi hüpoksia, krooniline hemato-okulaarse barjääri kahjustus, verevarustuse häired silma eesmises segmendis, aga ka hallkae kiirem moodustumine silma läätsses (4).

EXSile iseloomulikud fibrillid (vt joonis 2) näivad olevat multifokaalsed, toodetud intraokulaarsete rakkude poolt: pre-ekvatoriaalne läätse ja mittepigmenteeritud ripslihase epiteel, trabekulaarvõrgustiku, sarvkesta ja veresoonte endoteel ning peaaegu kõik rakutüübid vikerkestas (vt joonis 3). Seega on EXSi esinemisel haaratud ning vähemal või rohkemal määral kahjustatud enamik silmamuna eesmise segmendi kudetest ning see annabki sündroomile iseloomuliku komplikatsioonide spektri glaukoomi, aga ka teiste silmahaiguste korral.

Eksfoliatiivse materjali teket on tuvas-tatud ka teistes elundites peale silmamuna, näiteks nahas, siseelundites, sile- ja vöötlihashkiududes ning südame lihaskiududes (9, 10). EXSi seotust süsteemsete, peamiselt



Joonis 2. Elektronmikroskoopiaal on sedastatavad peenemad nn A-tüüpi fibrillid (A) ja paksemad B-tüüpi fibrillid (B), mikrofibrillide agregatsioon küpseteks eksfoliatsiooni fibrillideks (C) ning fibrilliin-1 vastaste antikehadega märgistatud eksfoliatiivsed fibrillid (D).



Joonis 3. Elektronmikroskoopiaal nähtavad eksfoliatiivsed fibrillid läätse epiteelis (A) (LE – läätse epiteel, LC – läätse kapsel); ripslihase epiteelis (B) ning vikerkesta pigmentepiteelis (C, D).

vaskulaarsete haigustega ei ole mitmetes nii immunohistokeemilistes kui ka rahvastiku-uuringutes õnnestunud kindlalt välja tuua. Näiteks leiti Saksamaal meditsiiniliste andmebaaside analüüsi tulemusel EXSi esinemise ja abdominaalaordi aneurüsmi vahel selge, statistiliselt oluline seos (11), samas Soomes korraldatud samalaadne uuring sellist seost ei kinnitanud (12).

Oluliseks verstepostiks EXSi uuringutel on olnud lüsüüloksüdaasi produktsiooni avastamine kromosoomis 15q24. Lüsüüloksüdaas katalüüsib aldehüüdide moodustumist kollageenist ja elastiinist. Islandi Reykjavíki silmauurimisrühm avastas selge seose lüsüüloksüdaasi produktsiooni ja EXSi ning ekfoliatiivse OAG vahel (13).

Glaukoom on nägemisnärviga neuroopaatia, mida iseloomustab neuroretinaalse ääriõhenemine ja nägemisnärviga papilliekskavatsiooni suurenemine. Haigusliku protsessi käigus kahjustuvad (praeguste teadmiste järgi apoptoosi kaudu) reetina ganglionirakkudest lähtuvad pikad aksonid. Kliiniliselt ei ole haigus oma algusfaasis patsiendile oluliste vaeguste põhjustajaks. Närvikiudude kahjustumise korral kahjustub esmalt perifeerne nägemine. Vaatevälja ahenemine toimub järk-järgult ning võib jääda patsiendile märkamatuks kuni küllaltki ulatuslike kahjustuste tekkimiseni. Salakavalaks teeb haiguse veel see, et nägemisnärviga kahjustuse teke ja süvenemine on valutu. Silma siserõhu tõus mängib olulist rolli (teatud juhtumitel on ka peamine tegur) nägemisnärviga kahjustuse tekkel. Haiguse olemasolu ja võimaliku progresseerumise üle saab otsustada vaid regulaarselt nägemisnärviga seisundit hinnates, vaatevälja testides ning silma siserõhku mõõtes. Ekfoliatiivset glaukoomi iseloomustavad silma siserõhu kõrged näitajad, väga sageli juba haiguse algusfaasis. Mitmed uuringud on näidanud, et EXSi esinemine ka silma kõrgeenenud siserõhuta suurendab glaukoomi haigestumise riski 5–9,8 korda (14, 15). Ekfoliatiivset materjali on avastatud ka silma tagumiste ripsarterite ja keerise veenide seintes. See võib olla nägemisnärviga verevarustust häiriv ning seda kaudu glaukoomi tekke riskiteguriks (16). Seda kinnitab, küll kaudselt, Puska Soomes tehtud uuring, mis näitas, et kümne jälgimisaasta jooksul arenes 32%-l EXS-positiivsetest patsientidest välja ekfoliatiivne glaukoom (17).

EXSi levimus on maailma eri paigus küllaltki erinev. Jaapanis, Mongoolias ja Hiinas on EXS üsna harv leid, esinedes 0,2–1,3%-l ja puududes praktiliselt inuiitidel (18). Ka Euroopas on levimus ebahütlane. EXS on sage Kreekas ja Põhjamaades, ulatudes Soomes kuni 22,1%-ni (19), Islandil 10,7%-ni (20) Rootsis 17,4%-ni (21) 50aastastel ja vanematel isikutel. Suur osa selle valdkonna arvamused on seisukohal, et vägagi mitmed maailmas korraldatud rahvastiku-uuringud ei ole olnud meetoodiliselt lõpuni korrektsed või on uuritud mingit rahvastiku alarühma, aga tulemusi sealjuures laiendatud kogu rahvastikule. Eestis tehtud rahvastiku-uuring (juhuslik uuritavate isikute valik rahvastikuregistrist) andis EXSi levimuseks 50aastastel ja vanematel isikutel 25,5% (22). Samade autorite varem tehtud uuringus katarakti operatsiooniks saabunud patsientidel oli EXSi levimusprotsendiks 35,4% (23). EXSi levimus on Eestis suur, vähemalt samal tasemel või kõrgem võrreldes Põhjamaadega. Sellest tingitult on Eestis ka suur ekfoliatiivse glaukoomi esinemissagedus – pooltel avatud nurgaga glaukoomi haigetest esineb EXS. 35,7%-l EXS-positiivsetest esines glaukoom haigestunud silmas.

Kokkuvõtvalt võib konstateerida, et EXS on üle maailma esinev, kuid ebahütlaselt levinud sündroom. Sellisele ebahütlase leviku üheks tõenäoliseks seletuseks on juba viidatud asjaolu, et oftalmoskoopilisel uuringul ilma pupilli laiendamata võib EXS jääda avastamata. Oluline on ka tõdeda, et oftalmoloogid ei pööra paraku piisavat tähelepanu EXSi esinemisele ning sellest lähtuvate muutuste tõlgendamisele. Viimased molekulaar-bioloogilised uuringud viitavad tõesti ka asjaolule, et LOXL1-geen, mis on peamine sündroomi olemasolu eest vastutav geen, on maailma eri piirkondades siiski erinevalt väljendunud. Eesti jääb sarnaselt Soome ja Rootsiga suure väljendumusega piirkonda. Teistes Balti riikides teadaolevalt EXSi levimuse kohta uuringuid tehtud ei ole. Tõsist uurimist väärisksid EXSi kui ühe elastoosi vormi korral erinevad muutused teistes elundites, ning seda just suure esinemissagedusega kogukonnas, nagu see Eestis on.

Ekfoliatiivne glaukoom (EXG) on primaarsest avatud nurgaga glaukoomist märksa agressiivsema kuluga ja raskemini ravile alluva sekundaarse glaukoomi vorm, mis

nagu uuringud näitavad, haarab peaaegu pooli avatud nurgaga glaukoomi haigetest Eestis (22). Eksfoliatiivne glaukoom on võrreldes primaarse avatud nurgaga glaukoomiga silma siserõhu oluliselt kõrgemate näitajatega ja uuringud viitavad, et samade siserõhu näitajate juures kujuneb glaukoom kaks korda sagedamini EXSi esinemise korral (24). Eksfoliatiivse glaukoomi adekvaatseks raviks on vaja märksa individuaalsemat ja peaaegu alati ka agressiivsemat ravi. On leitud, et kuni 80% kõikidest operatiivselt ravitud glaukoomidest on olnud eksfoliatiivsed glaukoomid (4). Usun, et Eesti silmaarstide ringkonnas on EXSi olemus ja tähtsus hästi teadvustatud. Eesti Oftalmoloogide Seltsi ja mitmete toetajate abil on toimunud süstemaatiliselt väga mitmeid glaukoomi, ka EXG diagnostikat ja ravi puudutavaid seminare. Õigel ajal avastatud glaukoom ei ole tänapäevaste diagnostika- ja ravivõimaluste juures tingimata patsiendi pimedusega lõppev haigus.

SUMMARY

Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. Overview and incidence in Estonia

Kuldar Kaljurand¹

Exfoliation syndrome (EXS) is an age-related generalized disorder characterized by the production and accumulation of a fibrillar extracellular material in the ocular and other tissues. The EXS and exfoliative glaucoma (EXG) are common ocular conditions with significant repercussions for the health of the eye. Prevalence of EXS varies widely in different parts of the world. It is a common condition in the Nordic countries. According to a study conducted in Tartu, the prevalence of EXS in Estonia is 25.5%.

Ocular degenerative changes arising due to the synthesis and accumulation of exfoliative material within ocular tissues significantly increase the incidence of glaucoma. Exfoliative glaucoma (common in Estonia, accounting for up to 50% of all open-angle glaucomas) is a sight-threatening

condition whose clinical characteristics, course and prognosis are different from those of primary open-angle glaucoma.

KIRJANDUS/REFERENCES:

1. www.worldglaucoma.org/World Glaucoma Association.
2. Lindberg JG. Kliniska Undersökningar över Depigmentation av Pupillarrandes och Genomlysbarheten av Iris vid Fall av Äldersstarr samt Normala Ögon hos Gamla Personer. Thesis, Helsingfors Universitet. Helsingfors 1917.
3. Ritch R. EXS: the most common identifiable cause of POAG. *J Glaucoma* 1994;3:176–8.
4. Ritch R. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;45:265–315.
5. Schlötzer-Schrehardt U, von der Mark K, Sakai LY, Naumann GOH. Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:970–84.
6. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kühle M, Sakai LY, Naumann GOH. Role of transforming growth factor-β1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp Eye Res* 2001;73:765–80.
7. Zenkel M, Pöschl E, von der Mark K, Hofmann-Rummelt C, Naumann GOH, Kruse EE, Schlötzer-Schrehardt U. Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3742–52.
8. Streeten BW. Aberrant synthesis and aggregation of elastic tissue components in pseudoexfoliative fibrillogenesis: a unifying concept. *New Trends Ophthalmol* 1993;8:187–96.
9. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RCJ, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrillogenesis in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1757–62.
10. Schlötzer-Schrehardt U, Koca M, Naumann GOH, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome: ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol* 1992;110:1752–6.
11. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GOH. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet* 2001;357:359–60.
12. Hietanen J, Soisalon-Soininen S, Kivelä T, Tarkkanen A. Evaluation of the clinical association between exfoliation syndrome and abdominal aortic aneurysm. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:617–9.
13. Jonasson E. From epidemiology to lysyl oxidase like one (LOXL1) polymorphisms discovery: phenotyping and genotyping exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma in Iceland. *Acta Ophthalmol* 2009;87:478–87.
14. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. Relationship between glaucoma and pseudoexfoliation. The Blue Mountain Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1319–24.
15. Ekström C. Elevated intraocular pressure and pseudoexfoliation of the lens capsule as risk factors for chronic open-angle glaucoma. A population-based five-year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand* 1993;71:189–95.
16. Schlötzer-Schrehardt U, Kühle M, Naumann GOH. Electron-microscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulbar tissue. *Arch Ophthalmol* 1991;109:565–70.
17. Puska P. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and glaucoma: a prospective 10-year follow-up study. *J Glaucoma* 2002;11:517–24.
18. Foster PJ, Seah SKL. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Chinese people: the Tanjong Pagar Survey. *Br J Ophthalmol* 2005;89:239–40.
19. Krause U, Alanko H, Miettinen R, Larmi T, Jaanio E, Ollila O-I, Takala J. Prevalence of exfoliation syndrome in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 1988;66:120–2.
20. Arnarsson A, Damji KF, Sverrisson T, Sasaki H, Jonasson F. Pseudoexfoliation in the Reykjavik Eye Study: prevalence and related ophthalmological variables. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:822–7.
21. Ekström C, Alm A. Pseudoexfoliation as a risk factor for prevalent open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008;86:741–6.
22. Kaljurand K, Teesalu P. Prevalence of exfoliation syndrome in Estonia. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:1012–7.
23. Kaljurand K, Teesalu P. Exfoliation syndrome as a risk factor for corneal endothelial cell loss in cataract surgery. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2007;39:327–33.
24. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without pseudoexfoliation. *Ophthalmology* 2005;112:386–90.

¹ Eye Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Kuldar Kaljurand
kuldar.kaljurand@kliinikum.ee

Key words:
exfoliation syndrome,
glaucoma, exfoliative
glaucoma