



## SISTEMSKE MANIFESTACIJE PSEUDOEKSFOLIJACIJA

Tatjana Šarenac Vulović<sup>1,2</sup>, Sunčica Srečković<sup>1,2</sup>, Nenad Petrović<sup>1,2</sup>,  
Dušan Todorović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za oftalmologiju, KC Kragujevac

<sup>2</sup>Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

Pseudoeksfolijativni sindrom (PEX) karakteriše se prekomernim stvaranjem i nakupljanjem pseudoeksfolijativnog materijala u raznim tkivima u organizmu (pluća, jetra, srce, bubreg, žučna kesa, krvni sudovi, moždanice, oko, ekstraokularni mišići). Pretpostavlja se da oko 70 miliona ljudi u svetu ima PEX. Od toga 0,25% ima povišen intraokularni pritisak, od čega trećina ima razvijenu formu glaukoma. Veliki broj studija je pokazao da postoji izvesna povezanost pseudoeksfolijacija sa različitim sistemskim oboljenjima. Među oboljenjima koje se dovode u neposrednu povezanost sa PEX, najveći broj je vaskularnih: kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih. Pregled bolesnika sa PEX predstavlja izazov za svakog oftalmologa, uključujući i timski pristup (inetrnista, vaskularni hirurk, otorinolaringolog, neurolog) otkivanju i lečenju sistemskih manifestacija PEX. *Acta Ophthalmologica* 2016;42(2):5-9.

**Ključne reči:** pseudoeksfolijacije, kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti, senzoneuralni gubitak sluha, Alchajmerova bolest

### Uvod

Pseudoeksfolijativni sindrom (PEX) karakteriše se prekomernim stvaranjem i nakupljanjem pseudo-eksfolijativnog materijala u raznim tkivima u organizmu (pluća, jetra, srce, bubreg, žučna kesa, krvni sudovi, moždanice, oko, ekstraokularni mišići)(1,2).

Lindberg i saradnici prvi put su opisali postojanje pseudoeksfolijacija, davne 1917. god. u oku i zapazili da postoji izvesna povezanost sa nastankom glaukoma (3).

Pretpostavlja se da oko 70 miliona ljudi u svetu ima PEX (1). Od toga 0,25% ima povišen intraokularni pritisak, od čega trećina ima razvijenu formu glaukoma (4,5,6). Veliki broj pacijenata ima nedijagnostikovani PEX ili pogrešno dijagnostikovani, tako da se pretpostavlja da je broj osoba sa PEX znatno veći (6). Zapostavljanje dijagnoze je neophodan detaljan pregled bolesnika u midrijazi, pregledom na biomikroskopu.

Pseudoeksfolijacije se retko sreću kod osoba mlađih od 40 godina, a najčešće se sreću kod osoba preko 60 godina starosti (7).

Pseudoeksfolijativni sindrom je značajan i zbog sistemske manifestacije, koju karakterišu cerebrovaskularne i kardiovaskularne promene (8).

### Sistemske manifestacije

Postojanja PEX nije vezano samo za okularne strukture, jer one mogu da se nađu u koži, plućima, srčanom mišiću, jetri, bubrezima, žučnoj kesi, moždanim ovojnicama (1,9). Veliki broj studija je pokazao da postoji izvesna povezanost pseudo-eksfolijacija sa različitim sistemskim oboljenjima (10,7). Među oboljenjima koje se dovode u neposrednu povezanost sa PEX, najveći broj je vaskularnih, i to: kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih (7).

Smrtnost nije povećana kod bolesnika sa PEX (11,12). Postoji statistički značajna zastupljenost PEX kod osoba sa Alchajmerovom

bolešću (13), cerebrovaskularnom demencijom (13), sa abdominalnom aneurizmom aorte (14); kod bolesnika sa senzoneuralnim oštećenjem sluha (15), kod bolesnika sa homocisteinemijom (16).

Najčešće se opisuje povezanost ishemijske bolesti sa pseudoeksfolijacijama (1). Pacijenti sa pseudoeksfolijacijama imaju smanjenu kapilarnu perfuziju na vrhovima prstiju, kao i produženo vreme vraćanja telesne temperature nakon hladnoćom izazvane redukcije protoka krvi u odnosu na pacijente bez pseudoeksfolijacija (18,19).

Blue Mountain study je pokazala da postoji povezanost između angine pektoris i sistemske hipertenzije, kao i infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog insulta (20). Brojne druge studije su pokazale da postoji povećan otpor protoku krvi u karotidnim arterijama (21), izmenjena simpatička vaskularna kontrola (22), smanjena kardiovagusna regulacija (23), ektazija koronarnih arterija (24), aneurizmatička proširenja aorte (25), kao i asimptomatska disfunkcija leve komore srca (26). Takođe, postoje brojne studije koje su pokazale da ne postoji povezanost između pseudoeksfolijacija i hipertenzije, šećerne bolesti, kardiovaskularnih oboljenja, ishemijske bolesti srca i dr. (27,28,29).

Gonen i saradnici su pokazali da postoji povezanost između stenoze obe bubrežne arterije i aneurizme aorte sa prisustvom pseudoeksfolijacija (30). Među interesantnijim podacima vezano za sistemske manifestacije pseudoeksfolijativnog sindroma je i pojava erektilne disfunkcije (31).

Neke studije su pokazale i da je incidenca šećerne bolesti smanjena kod pacijenata sa pseudoeksfolijacijama, što objašnjavaju zaštitnom ulogom šećerne bolesti u razvoju pseudoeksfolijativnog sindroma (32,33).

U prkos postojanju brojnih studija koje su pokazale evidentnu povezanost PEX sa sistemskim oboljenjima, neke druge studije su pokazale da ne postoji povećana smrtnost bolesnika sa PEX (11,7,34).

U očnoj vodici bolesnika sa PEX pokazano je da postoji povišen nivo vazoaktivnog peptida endotelina-1, koji ima snažnu vazokonstriktornu funkciju, što doprinosi povećanu lokalne ishemije (35). Takođe je pokazano da je nivo azotno-noksida u očnoj vodici bolesnika sa PEX bio snižen (36), dok je kod pacijenata sa razvijenim pseudo-eksfolijativnim glaukomom (XFG) bio povišen (37), što ukazuje na borbu vaskularnih struktura za popravku lokalne cirkulacije.

Pokazano je da nivo homocisteina u krvi povezan sa dužinom postojanja PEX i smanjenom baroreceptorskom senzitivnošću, kao i sa povećanom incidencom kardiovaskularnih oboljenja (38).

Alchajmerova bolest se često povezuje sa prisustvom PEX u oku (13,39,40). Pokazano je da nivo liziloksidaza (LOH), koji je u neposrednoj povezanosti sa ispoljavanjem PEX, prisutan u mozgu kod osoba sa Alchajmerovom bolesti (41). Takođe, jedna japanska studija je pokazala visok nivo apolipoproteina A1, C3, kao i apolipoproteina E, koji se povezuju sa Alchajmerovom bolesti, u očnoj vodici bolesnika sa PEX(42).

Povišen nivo antifosfolipidnih antitela, koja su faktor rizika za kardiovaskularna i cerebrovaskularna oboljenja, su češće prisutna i kod bolesnika sa PEX (43). Snimak magnetnom rezonancom mozga osoba sa PEX ukazuje na periventrikularne promene u beloj masi (44). Iako postoje brojne studije kojima se ukazuje na veću učestalost cerebrovaskularnih oboljenja kod bolesnika sa PEX, ne može se sa sigurnošću to i potvrditi sa obzirom da neke studije nisu imale dobar dizajn ili nisu dovedene do kraja (29).

Kod bolesnika sa PEX zabeležen je i senzoneuralni gubitak sluha (45). Sa obzirom da nije moguće uraditi patohistološko ispitivanje zahvaćenih struktura, ne može se u potpunosti objasniti njegov nastanak. Takođe, ne može se ni utvrditi da li se PEX stvaraju u unutrašnjem u huali, postoje podaci koji ukazuju da osobe koje imaju XFG imaju češće oboljenja retrokohleranog dela (46).

Homocistein je visokocitotoksična aminoskiselina koja se dobija metabolizmom metionina. Umereno povišen nivo homocisteina u krvi je faktor rizika za brojna kardiovaskularna oboljenja (47). Najčešće uzorkuje disfunkciju endotela, moždani udar, infarkt miokarda, ali je i u vezi sa Alchajmerovom bolesti (48). Takođe, utvrđen je visok nivo homocisteina kod osoba sa PEX, tako da ukazuje na sličan poremećaj u metabolizmu metionina (49,38). Međutim, nivo homocisteina može da se snizi unošenjem folata i vitamina B1, B6 i B12 (50). Nivo navedenih vitamina je snižen kod osoba sa PEX, tako da autori predlažu njihovo unošenje kako bi se preventivno delovalo na regulaciju nivoa homocisteina u krvi osoba sa PEX (51). Time bi se smanjio rizik za razvoj brojnih kardiovaskularnih oboljenja.

Liziloksidaza je u vaskularnom endotelu inhibirana visokim koncentracijama homocisteina (52). Visok nivo TNF- $\alpha$ , prouzrokovan endotelijanom disfunkcijom, izaziva smanjenu aktivnost liziloksidaze. TGF- $\beta$ 1 i 2, koji kao regulatorni citokini učestvuju u procesu stvaranja fibroznog tkiva, menjaju aktivnost liziloksidaze (53). Kao rezultat navedenih disregulacija, poremećaja je funkcija liziloksidaze i dolazi do prekomernog stvaranja fibroznog tkiva, tj, PEX. Kako se navedena merenja odnose na merenja u serumu, može se reći da se radi o sistemskom oboljenju.

Pseudoeksfolijacije su okularna manifestacija sistemske bolesti. Imajući na umu napred navedene činjenice, pred jednog oftalmologa se postavlja ozbiljan i veliki zadatak: pomoći pacijentu sa PEX da spozna sistemske manifestacije ovog složenog sindroma. Takođe, vrlo je značajno, uputiti bolesnika na različita

laboratorijska, internistička, otorinolaringološka, vaskularna i neurološka ispitivanja. Ovakvim pristupom ne samo da bi se popravilo opšte stanje bolesnika, već bi se znatno uticalo i na eventualni razvoj ili progresiju glaukomne bolesti.

## References

1. Aasved H. Mass screening for fibrilloglione epitheliocapsularis, so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of the anterior lens capsule. *Acta Ophthalmol* 1971;49:334-43.
2. Kozart DM, Yanoff M. Intraocular pressure status in 100 consecutive patients with exfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1982;89:214-8.
3. Tarkkanen A, Kivelä T, John G, Lindberg and the discovery of exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80:151-4.
4. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U, Konstas AGP. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Ret Eye Res* 2003; 22: 253-5.
5. Aasved H. Intraocular pressure in eyes with and without fibrilloglione epitheliocapsularis. *Acta Ophthalmol* 1971;49: 334-43.
6. Ringvold A. Epidemiology of glaucoma in Northern Europe. *Eur J Ophthalmol* 1996;6:26-9.
7. Shrum K, Hattenhauer MG, Hodge D. Cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol* 2000;129:83-6.
8. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Perspective-ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome nema casopisa 2006;141:921-37.
9. Schlotzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H: Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol* 1992;110:1752-6.
10. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC Jr, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrilloglione in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1757-62.
11. Ringvold A, Blika S, Sandvik L. Pseudoexfoliation and mortality. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75:255-6.
12. Grodum K, Hejl A, Bengtsson B. Glaucoma and mortality. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004 242:397-401.
13. Linner E, Popovic V, Gottfries CG, Jonsson M, Sjogren M, Wallin A. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:283-5.
14. Hietanen J, Soisalon-Soininen S, Kivela T, Tarkkanen A. Evaluation of the clinical association between exfoliation syndrome and abdominal aortic aneurysm. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80:617-9.
15. Cahill M, Early A, Stack S, Blayney AW, Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye* 2002;16:261-6.
16. Leibovitch I, Kurtz S, Shemesh G. et al. Hyperhomocysteinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12:36-9.
17. Repo LP, Suhonen MT, Teräsvirta ME, et al. Color Doppler imaging of the ophthalmic artery blood flow spectra of patients who have had a transient ischemic attack. Correlations with generalized iris transillumination and pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1995; 102(8):1199-205.
18. Hollo G, Jozsa A, Kempler P, Bansagi B, Vargha P. Altered regulation of systemic circulation in capsular glaucoma. *Ophthalmologica Hungarica* 1998;135:51-4.
19. Hollo G, Lakatos P, Farkas K. Cold pressor test and plasma endothelin-1 concentration in primary open angle glaucoma and capsular glaucoma. *J Glaucoma* 1998;7: 105-10.
20. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997;124:685-687.
21. Irkec M. Exfoliation and carotid stiffness. *Br J Ophthalmol* 2006;90:529-30.
22. Visontai Z, Merisch B, Kollai M, Hollo G. Increase of carotid artery stiffness and decrease of baroreflex sensitivity in exfoliation syndrome and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2006;90:563-7.
23. Visontai Z, Horváth T, Kollai M, et al. Decreased cardiovascular regulation in exfoliation syndrome. *J Glaucoma* 2008;17:133-138.
24. Akdemir MO, Sayin MR, Armut M, et al. Pseudoexfoliation syndrome and coronary artery ectasia. *Eye (Lond)*. 2014;28:594-599.
25. Alpaslan M, Karalezli A, Borazan M, et al. Decreased aortic root elasticity as a novel systemic manifestation of the pseudoexfoliation syndrome: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012;12:483-487.
26. Bojic I, Ermacora R, Polic S, et al. Pseudoexfoliation syndrome and asymptomatic myocardial dysfunction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:446-9.
27. Emiroglu MY, Coskun E, Karapinar H, et al. Is pseudoexfoliation syndrome associated with coronary artery disease? *Nam J Med Sci*. 2010;2:487-490.
28. Anastasopoulos E, Topouzis F, Wilson MR, et al. Characteristics of pseudoexfoliation in the Thessaloniki Eye Study. *J Glaucoma*. 2011;20:160-166.
29. Wang W, He M, Zhou M, et al. Ocular pseudoexfoliation syndrome and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9:e92767.
30. Gonen KA, Gonen T, Gumus B. Renal artery stenosis and abdominal aorta aneurysm in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Eye (Lond)*. 2013;27:735-41.

31. Gokce SE, Gokce MI. Relationship between pseudoexfoliation syndrome and erectile dysfunction: a possible cause of endothelial dysfunction for development of erectile dysfunction. *Int Braz J Urol* 2015;41:547–1.
32. Psilas KG, Stefaniotou MJ, Aspiotis MB. Pseudoexfoliation syndrome and diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69:664–6.
33. Tarkkanen A, Reunanen A, Kivelä T. Frequency of systemic vascular diseases in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008;86:598–602.
34. Astrom S, Linden C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliation and open angle glaucoma in northern Sweden. Baseline report. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85:828-31.
35. Koliakos GG, Konstas AGP, Schlotzer-Schrehardt U et al. Endothelin-1 concentration is increased in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2004;88:523-7.
36. Kotikoski H, Moilanen E, Vapaatalo H, et al. Biochemical markers of the L-arginine-nitric oxide pathway in the aqueous humor in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:191–5.
37. Šarenac Vulović TS, Pavlović SM, Jakovljević VLj, Janičević KB, Zdravković NS. Nitric oxide and tumour necrosis factor alpha in the process of pseudoexfoliation glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2016 Aug 18;9(8):1138-42.
38. Puustjarvi T, Blomster H, Kontkanen M, Punnonen K, Terasvurta M. Plasma and aqueous humor levels of homocysteine in exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242:749- 54.
39. Hagadus RJ, Wandel T, Ritch R, et al. Pseudoexfoliation in patients with Hagadus RJ, Wandel T, Ritch R, et al. Pseudoexfoliation in patients with Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:27.
40. Cumurcu T, Dorak F, Cumurcu BE, et al. Is there any relation between pseudoexfoliation syndrome and Alzheimer's type dementia? *Semin Ophthalmol* 2013;28:224–9.
41. Gilad GM, Kagan HM, Gilad VH. Evidence for increased lysyl oxidase, the extracellular matrix-forming enzyme, in Alzheimer's disease brain. *Neurosci Lett* 2005;376:210–4.
42. Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Elevated levels of multiple biomarkers of Alzheimer's disease in the aqueous humor of eyes with open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:5353–8.
43. Altintas O, Yuksel N, Sonmez GT, et al. Serum antiphospholipid antibody levels in pseudoexfoliation. *J Glaucoma* 2012;21:326–30.
44. Yüksel N, Anik Y, Altintas O, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Ophthalmologica*. 2006;220:125–130.
45. Samarai V, Samarei R, Haghighi N, et al. Sensory-neural hearing loss in pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol* 2012;5:393–396.
46. Detorakis ET, Chrysochoou F, Paliobeiv, et al. Evaluation of the acoustic patients with exfoliative and primary open-angle glaucoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:125–30.
47. Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 2006;136:1726S–1730S.
48. Starcher B, Hill CH. Elastin defects in the lungs of avian and murine models of homocysteinemia. *Exp Lung Res*. 2005;31:873–885.
49. Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, et al. Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16:234–9.
50. Lobo A, Naso A, Arheart K, et al. Reduction of homocysteine levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with vitamins B6 and B12. *Am J Cardiol* 1999;83:821–5.
51. Vessani RM, Ritch R, Liebmann JM, et al. Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136:41–6.
52. Raposo B, Rodriguez C, Martínez-González J, et al. High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and downregulate LOX expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2004;177:1–8.
53. Kottler UB, Jünemann AG, Aigner T, et al. Comparative effects of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 on extracellular matrix production, proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open-l. *Exp Eye Res* 2005;80:121-34.

## SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF PSEUDOEXFOLIATION

**Tatjana Šarenac Vulović<sup>1,2</sup>, Sunčica Srećković<sup>1,2</sup>, Nenad Petrović<sup>1,2</sup>,  
Dušan Todorović<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ophthalmology Clinic, Clinical Center Kragujevac

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Kragujevac

Pseudoexfoliative syndrome is characterized by abnormal production and accumulation of pseudoexfoliative material in different tissues in the body (lung, liver, heart, kidney, gall bladder, blood vessels, meninges, eye, extraocular muscles). It is

supposed that about 70 million people in the world have PEX. High intraocular pressure is detected in 0.25% of them, and one third have developed pseudoexfoliative glaucoma. Some studies indicated that there is tight connection between pseudoexfoliation and systemic diseases. Cardiovascular and cerebrovascular diseases are most common. Examination of the patients with PEX is a huge challenge for the ophthalmologist, and includes team approach for early detection and treatment of its systemic manifestation (internist, vascular surgeon, otolaryngologist, and neurologist). *Acta Ophthalmologica 2016;42(2):5-9.*

**Key words:** pseudoexfoliation, cardiovascular, cerebrovascular, sensorineural hearing loss, Alzheimer