

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПТЕРИГИУМА- ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД, СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ

Желева В., Войнов Л., Калайджиев А.

Клиника по Офталмология, Военномедицинска Академия-София

Surgical management of pterygium verum-historical review, current approaches

Jeleva V., Voynov L., Kalaydzhev A.

Clinic of Ophthalmology, Military Medical Academy- Sofia

Резюме

Истинският птеригиум, традиционно описван като дегенеративна лезия на конюнктивата, представлява често срещано заболяване на очната повърхност. Представя се като криловидна по форма фиброваскуларна пролиферация на булбовата конюнктива, която инвазира роговицата в посока от корнеосклералния лимб към центъра ѝ и предизвиква деструкция на повърхностните корнеални слоеве. Птеригиумът, подобно на други слънчево-обусловени очни заболявания (т.нар.офталмохелиози), се смята че се развива при продължително въздействие на УВ-лъчи върху очната повърхност. Основен момент в патогенезата на заболяването е локалният дефицит на лимбални стволови клетки в интерпалпебралната зона. Независимо от наличието на многобройни и разнообразни техники за хирургично лечение на птеригиума, все още сериозен проблем представлява високият процент на рецидиви, вероятно дължащ се на все още не напълно изяснената етиопатогенеза на заболяването, поради което търсенето на идеалната хирургична техника все още продължава. Целта на настоящата статия е да се направи кратък преглед на съществуващите в исторически аспект методи за лечение на птеригиума, както и на съвременните подходи за третиране на заболяването.

Ключови думи: птеригиум, лимбални стволови клетки, автоконюнктивопластика, трансплантация на амниотична мембрана.

Abstract

Pterygium verum, traditionally described as a degenerative disorder of the conjunctiva, is a common disease of the ocular surface. It is a wing-shaped fibrovascular proliferation of the bulbar conjunctiva, which encroaches onto the adjacent cornea in direction from the corneoscleral limbus to the center of the cornea and leads to destruction of the surface corneal layers. Pterygium, as the other sun-related eye diseases (the ophthalmohelioses), is considered to develop after a long and intensive insolation (influence of sun radiation, mainly UV-B lights) into ocular surface. According to current concepts, the main cause for the development of pterygium is the local deficiency of limbal stem cells in the interpalpebral area. Although, there are a great variety of different techniques and methods for surgical treatment, nowadays the pterygium is still a surgical problem because of the high percent of the recurrences, probably as a result of the incompletely understood etiopathogenesis of the disease and searching for the perfect surgical procedure without recurrences continues. The aim of this article is to summarize the surgical techniques and approaches in historical plan and to reveal the current concepts and methods for surgical treatment of pterygium.

Key words: pterygium, limbal stem cells deficiency, conjunctival autograft, amniotic membrane transplantation.

Птеригиумът (*Pterygium verum*, външно перде) е често срещано заболяване на очната повърхност, широко разпространено в различни части на света. Представлява немалигнено дегенеративно заболяване, което се характеризира с фиброваскуларна пролиферация на булбовата конюнктива, най-често с криловидна форма, която прораства през корнеосклералния лимб в посока към центъра на роговицата с деструкция на повърхностните корнеални слоеве. Наименованието произлиза от гръцката дума *pteros*-крило, описание дадено още от Хипократ и Гален. Честотата му варира в широки граници-около 22 % в екваториалните зони и под 2 % в географските ширини над 40°(1). В 90% от случаите птеригиумът се локализира назално(2), възможно е наличието на назален и темпорален птеригиум в едно и също око, но изолираните темпорални птеригиуми са изключително редки. Двете очи се засягат често, но почти винаги асиметрично. Въпреки, че етиопатогенезата на птеригиума все още е ненапълно изяснена, множество проучвания установяват по-висока честота на заболяването при хора, работещи продължително време на открито, като за основен рисков фактор се смята продължителното въздействие на слънчевата радиация, главно UV-B лъчите. Въпреки доброкачествения си характер, птеригиумът все още представлява терапевтично офталмологично предизвикателство, от една страна поради не напълно изяснената си етиопатогенеза и невъзможността за ефективна профилактика, а от друга поради много високият риск от рецидиви след хирургичното отстраняване.

Крайната цел при лечението на птеригиума е постигането на цялостно анатомично и функционално възстановяване на очната повърхност, осигуряване на добър козметичен резултат и облекчаване на асоциираните със

заболяването субективни оплаквания. Най-честите индикации за хирургично лечение са зрителните нарушения и козметичната неприемливост, по-рядко изразените субективни оплаквания от дразнене, чувство за чуждо тяло, сълзене или често зачервяване на окото. На практика лечението на птеригиума е изцяло хирургично, медикаментозното лечение влиза в съображение като временна мярка при малки птеригиуми, като предупредителна подготовка и като средство за временно облекчение на асоциираните със заболяването субективни оплаквания.

Основен проблем в хирургичното лечение на птеригиума е склонността на заболяването към рецидиви, поради което все още продължава да бъде хирургично офталмологично предизвикателство. В литературата са описани многобройни техники за хирургично третиране, някои от които не е абсолютно идеална с възможност за абсолютна профилактика на рецидивите, така че търсенето на перфектната хирургична процедура с или без допълнение на някаква адювантна терапия все още продължава.

Докато класическата представа за природата на птеригиума е на едно дегенеративно заболяване, според съвременните представи, базирани на многобройни проучвания пролиферативните процеси заемат водещо място в патофизиологията и патогенезата на заболяването. Основна цел на хирургичното лечение е възстановяването на лимбалните стволови клетки, а всяка адювантна терапия има за цел превенция на рецидивите чрез инхибиране на пролиферативните процеси и ангиогенезата.

Исторически преглед

Данни за птеригиума като заболяване и неговото лечение се откриват още в ръкописа на *Susrutha* от 1000 г. пр. н. е.(3). През

1953г. Rosenthal резюмира съществуващите до момента хирургични техники за лечение на птеригиума и докладва, че „птеригиумът е бил инцизиран, отстраняван, разцепван, трансплантиран, ексцизиран, каутеризиран, присаждан, обръщан, галванизирани, изгарян, дисециран, ротиран, коагулиран, репозициониран и облъчван”(4). Прилаганите днес техники в хирургията на птеригиума включват от най-семплите процедури на проста ексцизия с оставяне на оголена склера (bare sclera technique) до разнообразни трансплантационни техники за реконструкция на очната повърхност, включително ламеларна кератопластика и трансплантация на амниотична мембрана. Всичко те имат обща цел да се постигне цялостна ексцизия на птеригиума и да се предотвратят рецидивите, но самият факт, че в литературата са описани многобройни различни техники, навежда на мисълта за наличие на незадоволителни резултати, както и потенциално опасни за зрението усложнения.

През 1948 г. D’Ombraïn предлага т. нар. „техника на оголване на склерата”, която представлява проста резекция без прилагане на присадка (графт) и изисква минимално хирургично време. Процедурата се прилага широко и до днес, но резултатите са незадоволителни поради торпидно протичащия следоперативен период на епителизация на склерата с риск от развитие на некротизиращ склерит, склерално стапяне и перфорация и изключително агресивен модел на рецидив, стигащ до 80 %, затрудняващ значително понататъшното лечение(5).

В следващите няколко години се утвърждава техниката на съчетаване на оголване на склерата с последващо облъчване със стронций-90 (т. нар. бета-терапия), като целта на такъв тип лечение е да се потисне растежа

на незрялата тъкан чрез инхибиране на фибробластната пролиферация и индуциране на облитериращ ендартериит на новосформираните в хирургичното ложе кръвоносни съдове, т.е. опит да се предотвратят рецидивите(6). Резултатите продължават да бъдат незадоволителни поради предизвиканата от бета-терапията незабавна и продължителна исхемия (директно зависеща от дозата) на склерата, водеща до екстремно изтъняване и некроза на склералното ложе, което лесно би могло да бъде инфектирано в ранния или късен следоперативен период, както и години след това.

Техниката на просто (първично) затваряне се състои в резекция на птеригиума с последващо първично затваряне на хирургичното ложе и представлява опит да се следва основния хирургичен принцип на отстраняване на лезията и реконструкция. С тази процедура се преодоляват някои от усложненията на техниката на оголване на склерата като склерално стапяне, инфекции и некротизиращ склерит, и се постига редуциране на честотата на рецидивите до 37%. Тази техника обаче игнорира физиологията на плурипотентните лимбални стволови клетки, така че постигнатите с нея анатомични и функционални резултати са незадоволителни, а процента на рецидиви неприемливо висок според съвременните стандарти(7).

Техника с плъзгащи присадки (графтове) е била използвана в продължение на няколко години. Тя се състои в резекция на птеригиума, последвана от ротиране на горно конюнктивно ламбо на краче, което се ориентира вертикално и се зашива на 2 мм от лимба. Целта на процедурата е да се блокира прогресията на конюнктивни съдове от резекционния ръб, а също да се замести конюнктивния дефект, с което да се редуцират

многобройните компликации на техниката на оголване на склерата. Освен това с тази техника се прави опит да се възстанови перилимбалния кръвоток и да се предотврати формирането на хоризонтално ориентирани кръвоносни съдове, които могат да инвазират роговицата, вместо това съдовете остават ориентирани паралелно на роговицата. В крайна сметка, обаче с това не се постигнато анатомична, нито функционална тъканна реконструкция, поради факта, че не се поставят стволови клетки на лимба в близост до резекционната зона. Като цяло естетичните и функционални резултати са по-добри в сравнение с описаните по-горе процедури, а рискът от компликации по-малък, но техниката се прилага рядко поради високата честота на рецидиви- над 29% (8).

В стремежа да се намали честотата на рецидивите по-късно започва прилагането на антипролиферативни и антиангиогенни средства. Тези медикаменти предотвратяват патологичното тъканно разрастване към лимба и предпазват от рецидиви на птериgium. Предложено е използването на гъбичка напоена с ММС (Mitomycin C) в края на процедурата и капки с ММС в постоперативния период (9). Mitomycin C представлява алкилиращ антинеопластичен агент, който селективно инхибира синтеза на ДНК, клетъчна РНК и протеини. Предизвиква необратимо увреждане на ДНК на клетките и има дълготраен ефект върху клетъчната пролиферация. Системното му прилагане е лимитирано от сериозната му токсичност върху кръвните стволови клетки и редица органи. За първи път ММС се прилага за лечение на птериgium през 1963г. от Kinimito и Mori. Препаратът се прилага в различни концентрации, най-често 0.02 до 0.05 % интраоперативно в ложето на птериgiumа с напоена целулозна гъбичка, с продължителност на експо-

зицията между 2 и 5 минути, след което се промива със стерилен балансиран солеви разтвор или постоперативно под формата на капки 4 пъти дневно през първата седмица от постоперативния период (10). Най-често докладваните нежелани странични ефекти са: продължителна болка и сълзене, фотофобия, повърхностна точковидна епителопатия, ирит, конюнктивно дразнене и забавено заздравяване на конюнктивата и много рядко склерална некроза, склерално или корнеално стапяне. В крайна сметка антипролиферативните средства са едно допълнение на хирургичната процедура и сами по себе си не могат да предотвратят рецидивите на заболяването в случаите, в които хирургичната ексцизия е инсуфициентна, неадекватно е затворено хирургичното ложе или не е приложен лимбално-конюнктивален автографт. В тези случаи лимбалните стволови клетки не са заместени, не е възстановена функционалната бариера и антипролиферативните средства биха имали незначителен локален антивакуларен ефект.

През 1948г. Jose I. Barraquer описва техниката с автоконюнктивен графт (автоконюнктивнопластика) и препоръчва свободни конюнктивни присадки за случаите на рецидивиращ птериgium. Предложената техника се оказва успешна. С напредъка в познанията за структурата на корнеосклералния лимб и концепцията за лимбалните стволови клетки се препоръчва конюнктивният графт да включва около 1 мм от роговицата, където се предполага че се локализира палисадите на Vogt с лимбалните стволови клетки. Проф. Barraquer представя своите насоки за лечение на рецидивиращи птериgiumи с лимбални конюнктивни графтове на World Cornea Congress през 1964г (14). Проф. Benito Strampelli препоръчва това лечение при тежки случаи на симблефарон след хи-

мични и физични изгаряния, инфекции или травматични увреждания. Техниката все още се използва при първични и рецидивиращи птеригиуми и се е утвърдила като „златен стандарт“, осигуряваща ниска честота на рецидиви и усложнения, както и отличен козметичен резултат.

Използването на амниотична мембрана в хирургията на птеригиума датира отпреди 30 години(15), но едва през последното десетилетие, трансплантирането на тази тъкан става популярно за реконструкция на очната повърхност при различни състояния, включително птеригиум(13). Амниотичната мембрана на практика е алогенна тъкан, но при нея не се наблюдава имунологична реакция на отхвърляне на трансплантата поради това, че тя не експресира HLA-A, B, C и DR-антигени. Освен това амниотичната мембрана експресира разнообразни антиангиогенни и антиинфламаторни протеини(16), притежава антибактериални свойства(17), промотира епителизацията и инхибира фиброзата(18). Тези качества на мембраната я правят атрактивна тъкан за покриване на оголената склера след резекцията на птеригиума за намаляване честотата на рецидивите. Все пак е необходимо да се има предвид, че амниотичната мембрана не осигурява епителни клетки и най-често се налага да бъде съчетана с лимбален графт.

Неоваскуларизацията при птеригиума, процес обусловен от повишената експресия на множество проангиогенни растежни фактори и цитокини, както и понижената такава на ангиогенни инхибитори, се предлага в последните години като атрактивна цел при лечението на първични и особено рецидивиращи птеригиуми. Доказана е ролята на VEGF като силен проангиогенен растежен фактор медиращ роговичната неоваскуларизация при липса на възпаление. Нещо повече, уста-

новени са сигнификантно по-високи нива на VEGF при рецидивиращ в сравнение с първичен птеригиум(19).

През 2010 и 2011г. няколко пилотни проучвания докладват резултати от първите опити за прилагането на анти-VEGF медикаменти(Bevacizumab, Ranibizumab, Pegaptanib) в лечението на птеригиума под формата на еднократна интралезионална апликация в края на операцията или под формата на капки в следоперативния период, като резултатите са предварителни, но прилагането на антиангиогенни средства за потискане на съдовата пролиферация след неадекватни изпълнена хирургична техника, вместо опитите да се постигне подходяща такава, прави използването на подобен тип средства безпредметно(11, 12).

Друг възможен подход е атакуването на други звена от каскадата процеси в патогенезата на птеригиума, а именно матриксните металпритеинази с инхибитори от типа на Доксициклин. Установен е инхибиторен ефект на този медикамент върху растежа на култури от човешки птеригиумни клетки, но клинични данни все още не са налични(20).

Въвеждането на фибриновото лепило представлява значително подобрение в хирургичните техники за реконструкция на очната повърхност след ексцизия на птеригиум. Фибринът е биологичен и биодеградируем адхезивен продукт от финалния етап на коагулационната каскада. Използването му за хирургични цели се постига с *in situ* смесване на фибриноген и тромбин, което води до образуване на фибринов матрикс подобен на естествения плазмен съсирек(21). В 90% от случаите фибриновото лепило осигурява стабилна адхезия на конюнктивните графтове след ексцизия на птеригиум с добра позиция на последните по време на следоперативното проследяване, в останалите 10% се

установява известна ретракция на графта с последваща реепителизация на дефекта без последващи компликации(22). Използването на фибриново лепило позволява да се избегнат шевове при трансплантацията на конюнктива, амниотична мембрана или други мукозни мембрани, което опростява хирургичната процедура и скъсява оперативното време(23). Освен това избягването на шевове намалява симптомите на постоперативно дразнене и чувство за чуждо тяло, както и неудобството от необходимостта от тяхното снемане. Освен като средство прилагано в ложето на ексцизирания птериgium, фибриновото лепило е особено удобно в случаите на необходимост от реконструкция на форниксите при големи рецидивиращи птеригии и симблефарон(24). Недостък при използването на фибриново лепило все още е високата му цена и приложението му off-label в офталмологичната практика, но въпреки това редица хирурзи предпочитат използването му поради значително скъсяване на оперативното време и подобряване постоперативния комфорт на пациентите.

При много напреднали форми на птериgium, специално в случаите на билатерално заболяване, най-често е налице недостиг на конюнктивна тъкан необходима за реконструкцията. Тогава влиза в съображение освен използването на други мукозни мембрани или амниотична мембрана, а също прилагането на автоложен култивиран конюнктивен еквивалент получен чрез ex vivo експанзия на конюнктивни епителни клетки върху човешка амниотична мембрана(25). Въпреки, че тази техника е приложима само във високо специализирани центрове, в бъдеще вероятно ще бъде все по-широко прилагана във връзка с напредъка на трансплантацията на стволови клетки и потенциално би могла да отхвърли необходимостта от използването

на конюнктивен автографт.

Книгопис

1. Cameron ME. *Pterygium Throughout the World*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1965:141.

2. Adamis AP, Starck T, Kenyon KR: *The management of pterygium*. *Ophthalmol Clin North Am* 3(4):611, 1990

3. Boyd Samuel, Gutierrez Angela Maria, McCulley James P. *Atlas and Text of Corneal Pathology and Surgery*, 2011.

4. Rosenthal JW: *Chronology of pterygium therapy*. *Am J Ophthalmol*.1953;36:1601

5. D'Ombra A. *The surgical treatment of pterygium*. *Br J Ophthalmol* 1948;32:65-71

6. Shiro Amano, Yuta Motoyama, Tetsuro Oshika et al. *Comparative study of intraoperative MMC and beta-irradiation in pterygium surgery*. *Br J Ophthalmol* 2000;84:618-621

7. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SCG. *Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts and primary closure for pterygium excision*. *Ophthalmology*. 1997;104(6):974-985

8. Nishida Y., Hayashi K., Hayashi F. *Surgical outcome for pterygium by superior conjunctival transposition flap technique*. *Japanese Journal of Clinical Ophthalmology* 2005 VOL.59;NO.6;pg983-989

9. Kunimoto N, Mori *Studies on the pterygium . Part IV. A treatment of the pterygium by mitomycin C instillation . Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1963;67:601.(in Japanese).

10. Cardillo JA, Alves MR, Ambrosio LE, Poterio MB, Jose NK. *Single intraoperative application vs postoperative mitomycin c drops in pterygium surgery*. *Ophthalmology* 1995. 102;1949:-1952

11. Shenasi A, Mousavi F, Shoa-Ahari S, Rahimi-Ardabii B, Fouladi RF. *Subconjunctival*

- bevacizumab immediately after excision of primary pterygium: the first clinical trial. Cornea* 2011 30; 1219-1222
12. Mandalos A, Tsakpinis D, Karayannopoulos G. The effect of subconjunctiva ranibizumab on primary pterygium: a pilot study *Cornea* 2010. 29:1373-1379
13. Solomon A, Pires R, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia *Ophthalmology* 2001. 108:449-460
14. Barraquer JI. Etiology of pterygium. Our procedure in Pterygium Surgery .Preceeding of the First World on the Cornea in Washington 1964, edited by John Harry King and John McTigue. Butterworths. Washington 351-354, published 1965
15. Makeeva GA. Use of the amnion and dura mater for barrier plastic operations in the surgical treatment of pterygium. *Oftalmol Zh.* 1983;38:104-106.
16. Hao Y, Hui-Kang Ma D, Hwang D, Wan-Soo K, Zhang F. Identification of anti-angiogenic and anti-inflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea.* 2000;19:348-352
17. Talmi YP, Sigles L, Inge E, Finkelstein Y, Zohar Y. Anti-bacterial properties of human amniotic membranes. *Placenta.* 1991;12 :285-288
18. Dua HS, Azuara-Blanco A. Amniotic membrane transplantation. *Br j Ophthalmol* 1999;83:748-752
19. Detorakis ET, Zaravinos A, Spandidos DA. Growth factor expression in ophthalmic pterygia and normal conjunctiva. *Int J Mol Med* 2010;25(4):513-6 Epub 2010/03/04
20. Cox CA, Amaral J, Salloum R, et al. Doxycycline's effect on ocular angiogenesis: an in vivo analysis. *Ophthalmology* 2010;117(9):1782-91. Epub 2010/07/08.
21. Chan S, Boisjoly H. Advances in the use of adhesives in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:305-310.
22. Marticorena J, Rodriguez-Ares MT, Touriño R, Mera P, Valladares MJ, Martinez de la Casa JM, Benitez del Castillo JM. Pterygium surgery: conjunctival autograft using a fibrin adhesive. *Cornea* 2006;25:34-36
23. Uy HS, Reyes JM, Flores JD, Lim-Bon-Siong R. Comparison of fibringlue and sutures for attaching conjunctival autografts after pterygium excision. *Ophthalmology.* 2005;112:667-671
24. Mahdy RA, Wagieh MM. Safety and efficacy of fibrin glue versus vicryl sutures in recurrent pterygium with amniotic membrane grafting. *Ophthalmic Res.* 2012;47:23-26
25. Ang LP, Tan DT, Cajucom-Uy H, et al. Autologous cultivated conjunctival transplantation for pterygium surgery. *Am J Ophthalmol* 2005;139(4):611-9. Epub 2005/04/06

Рецензент: Проф. д.р Цветан Марков, д.м.н.