

Paracentral Acute Middle Maculopathy: a novel clinical finding

Sara Vaz-Pereira^{1,2}¹Department of Ophthalmology, Hospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal²Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Portugal

The advent of retinal multimodal imaging and the rapid advances in high-resolution imaging systems have not only improved the understanding of the health and diseased retina, but also allowed for the recognition of new clinical findings, such as paracentral acute middle maculopathy (PAMM)¹⁻³.

PAMM was first described in 2013 by Sarraf et al² as a new variant of acute macular neuroretinopathy (AMN) associated with retinal capillary ischemia. In the original report, all patients presented with the typical findings of AMN such as an acute paracentral scotoma associated with a gray wedge-shaped paracentral lesion in near-infrared imaging (NIR). The differentiating features were the spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) findings. While some patients showed hyperreflective bands in the outer plexiform layer (OPL)/ inner nuclear layer (INL) region with subsequent INL thinning and sparring of the outer retina - a novel finding - and were classified as having type 1 AMN, also referred as PAMM, others had hyperreflective bands in the OPL/ outer nuclear layer (ONL) region with subsequent ONL thinning and ellipsoid disruption, and thus were termed type 2 AMN (classic AMN). These two different tomographic presentations (above or below the ONL), were hypothesized to be related to the occlusion of the superficial capillary plexus in type 1 AMN/ PAMM or deep capillary plexus in type 2 AMN². The PAMM variant was also noted to occur more frequently in older male patients with vasculopathic risk factors^{2,3}.

However, after the recent description of PAMM as a subtype of AMN characterized by a hyperreflective band-like SD-OCT lesion affecting the middle layers of the retina at the level of the INL because of superficial capillary plexus ischemia,^{2,4} it has now been recognized that the lesion instead relates to ischemia of the intermediate and deep retinal capillary plexuses (deep capillary ischemia), anatomically located at the inner and outer zones of the INL, respectively, and represents a nonspecific finding of retinal ischemia⁵⁻⁸.

Indeed, it has been shown that PAMM can also occur in the setting of various retinal vascular diseases, such as diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, retinal artery occlusion, sickle cell retinopathy and Purtscher's retinopathy^{3,5,7-11}.

In this context, SD-OCT is an invaluable tool as it improves the in vivo visualization of the retinal microcirculation and allows for a more precise location of the retinal ischemia^{5,6}. It also permits the differentiation between the "cotton-wool spot", a lesion of superficial capillary plexus ischemia,^{3,7} and PAMM, consequence of intermediate and deep retinal capillary plexuses ischemia^{3,5-7}. This latter assumption has been recently confirmed by Sarraf and associates using OCT angiography¹¹. Nevertheless, the exact physiopathological mechanism underlying PAMM lesions is still not completely understood. It could be that the deep capillary plexus is located in an oxygen supply watershed zone and therefore more vulnerable to ischemia or that the paucity of superficial capillaries in the perifovea is responsible^{3,5,7}.

As the clinical manifestations of PAMM can be subtle, the diagnosis should be made by NIR reflectance and SD-OCT^{5,6}. Fundus autofluorescence can also be helpful (Fig. 1A, D and G)². NIR allows for the visualization of a sharply demarcated dark wedge-shaped lesion, that fades with serial follow-up imaging (Fig. 1B, E and H). SD-OCT demonstrates the typical hyperreflective lesion in the acute phase that resolves with thinning of the INL (Fig. 1 C, F and I). This thinning is usually accompanied by persistent scotomas. It should be noted that conventional fluorescein angiography is usually unremarkable, as it cannot properly assess the intermediate and deep capillary plexus⁵. There is no current treatment for PAMM, except for the recognition and treatment of possible associated vasculopathic risk factors⁵.

In conclusion, although just recently described, PAMM is now widely accepted to be a novel SD-OCT sign of retinal deep capillary plexus ischemia, which may occur in isolation (?novel variant of AMN) or complicating an

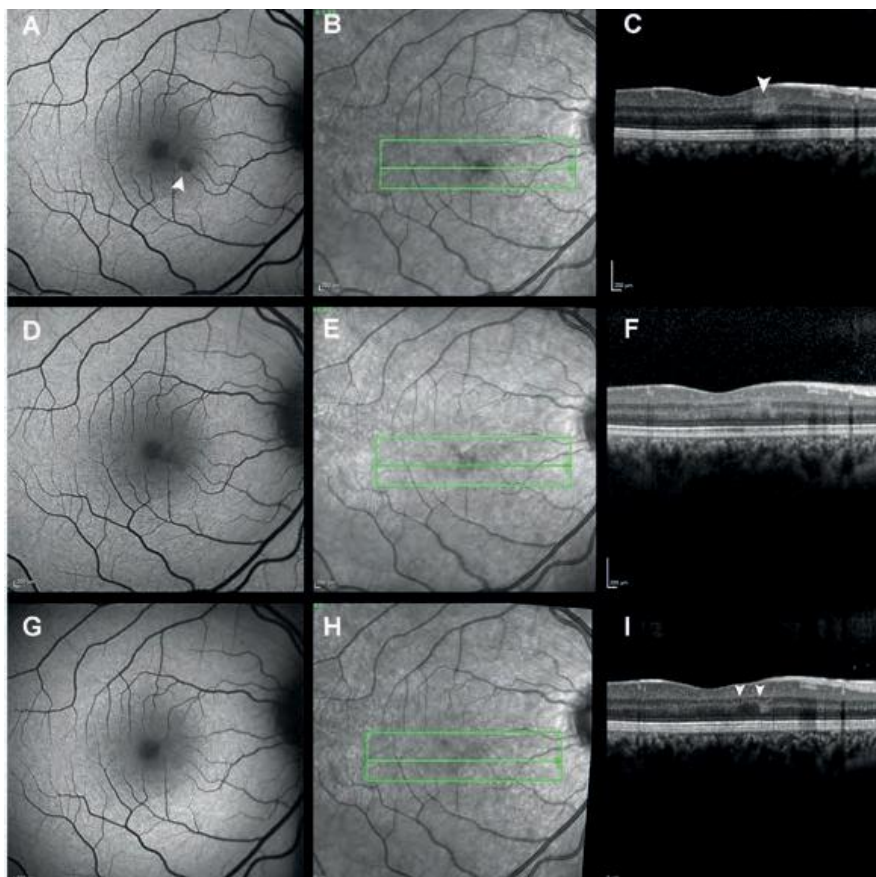


Fig. 1 | Patient with an isolated paracentral acute middle maculopathy (PAMM) lesion in the right eye. Baseline autofluorescence (AF) and near infra-red (NIR) reflectance images showed a paracentral dark wedge-shaped lesion (arrowhead), respectively (A) and (B). Same visit spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) revealed a characteristic hyperreflective lesion (arrowhead) at the level of the inner nuclear layer (C), consistent with PAMM. Follow-up imaging at 1 month demonstrated attenuation of the lesion in both AF and NIR, respectively (D) and (E), with subsequent resolution at 3 months, (G) and (H). SD-OCT at 1 and 3 months, showed gradual resolution of the PAMM lesion (F) with following severe INL thinning (I) (between arrowheads).

underlying retinal vascular disorder. Ophthalmologists should be aware of PAMM as it is more common than previously believed and may be responsible for non-specific visual complaints, especially when the examination is unremarkable.

REFERÊNCIAS

1. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:18-31.
2. Sarraf D, Rahimy E, Fawzi AA, et al. Paracentral acute middle maculopathy: a new variant of acute macular neuroretinopathy associated with retinal capillary ischemia. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:1275–1287.
3. Dansingani KK, Freund KB. Paracentral Acute Middle Maculopathy and Acute Macular Neuroretinopathy: Related and Distinct Entities. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:1-3.e2.
4. Tsui I, Sarraf D. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2013;44:S33–35.
5. Rahimy E, Sarraf D. Paracentral acute middle maculopathy spectral-domain optical coherence tomography feature of deep capillary ischemia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25:207–212.
6. Yu S, Wang F, Pang CE, Yannuzzi LA, Freund KB. Multimodal imaging findings in retinal deep capillary ischemia. *Retina.* 2014;34:636-46.
7. Yu S, Pang CE, Gong Y, et al. The spectrum of

- superficial and deep capillary ischemia in retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2015;159:53-63.e1-2.
8. Rahimy E, Sarraf D, Dollin ML, Pitcher JD, Ho AC. Paracentral acute middle maculopathy in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:372-380.e1.
 9. Chen X, Rahimy E, Sergott RC, et al. Spectrum of retinal vascular diseases associated with paracentral acute middle maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:26-34.
 10. Ilginis T, Keane PA, Tufail A. Paracentral acute middle maculopathy in sickle cell disease. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:614-6.
 11. Christenbury JG, Klufas MA, Sauer TC, Sarraf D. OCT Angiography of Paracentral Acute Middle

Maculopathy Associated With Central Retinal Artery Occlusion and Deep Capillary Ischemia. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46:579-81.

The author received no financial support and has no proprietary interest in the subject or materials discussed in this manuscript.

CONTACTO

Sara Vaz-Pereira

Department of Ophthalmology, Hosp. de Santa Maria,
Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisbon, Portugal

Email: saravazpereira@gmail.com

Telephone: (+351) 217 805 252

Fax: (+351) 217 805 610

LIB3RDADADE

DE INJEÇÕES FREQUENTES NO TRATAMENTO DO EMD CRÓNICO^{1,2}

Quando a resposta às injeções de anti-VEGF é insuficiente...^{1,2}



e liberte os seus doentes com EMD crónico do peso de múltiplas injeções^{1,2}

a escolha seguinte é simples



proporcionar uma melhoria na acuidade visual até 3 anos com uma única injeção^{1,2*}

* Em média, doentes com EMD crónico receberam 1,3 implantes no período de 3 anos.³

1. NOME DO MEDICAMENTO ILUVIEN 190 microgramas implante intravítreo em aplicador. 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Cada implante contém 190 microgramas de acetato de fluocinolona. 3. FORMA FARMACÉUTICA Implante intravítreo em aplicador. Cilindro castanho claro com aproximadamente 3,5 mm x 0,37 mm. Aplicador de implante com agulha de 25 gauge. 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS 4.1 Indicações terapêuticas ILUVIEN é indicado para o tratamento de problemas de visão associados ao edema macular diabético crónico, que não respondam suficientemente às terapêuticas disponíveis. 4.2 Posologia e modo de administração **Posologia:** A dose recomendada é um implante ILUVIEN no olho afetado. Não é recomendada a administração concomitante nos dois olhos. Um implante adicional pode ser administrado passados 12 meses, se o doente sentir uma redução da visão ou um aumento na espessura da retina, associados à recidiva ou agravamento do edema macular diabético. Não se deve proceder a reimplantações, a não ser que os potenciais benefícios justifiquem os possíveis riscos. Se os doentes que tiveram uma resposta insuficiente ao tratamento anterior com fotocoagulação a laser ou outras terapêuticas disponíveis para o edema macular diabético é que devem ser tratados com ILUVIEN. **Modo de administração:** APENAS PARA USO INTRAVÍTREO. O tratamento com ILUVIEN visa apenas o uso intravítreo e deve ser administrado por um oftalmologista com experiência na aplicação de injeções intravítreas. Após a implantação intravítrea, deve ser feita uma observação através da técnica de oftalmoscopia indireta no quadrante do implante com vista a confirmar a correta colocação. A medição imediata da pressão intraocular (PIO) pode ser feita de acordo com as indicações do oftalmologista. Após a implantação, os doentes devem ser vigiados devido a potenciais complicações, como endoftalmite, aumento da tensão intraocular, descolamento da retina e hemorragias ou descolamentos vítreos. 4.3 Contraindicações Um implante intravítreo com ILUVIEN é contraindicado na presença de glaucoma proximal ou infeção penocular ou ocular suspeita ou ativa,

incluindo a maioria das doenças virais da córnea e da conjuntiva, incluindo querite por herpes simplex epitelial ativo (querite dendrítica), vaccinia, varicela, infeções micobacterianas e doenças fúngicas. ILUVIEN é contraindicado em doentes com

hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. 4.8 Efeitos indesejáveis As reações adversas mais frequentemente relatadas incluem opacidade das cataratas, cataratas e aumento da pressão intraocular. Nos estudos clínicos FAME, os dados de 3 anos demonstram que os acontecimentos, como cataratas, aumento da pressão intraocular e flutuações, só ocorreram ligeiramente com mais frequência em indivíduos que receberam 2 ou mais implantes. Isto é considerado um resultado da exposição acrescida ao fármaco e não um efeito do implante em si. Os seguintes efeitos indesejáveis foram avaliados como relacionados com o tratamento e estão classificados de acordo com a seguinte convenção: **Infeções e infeções:** Pouco frequentes (≥1/1.000, < 1/100) endoftalmite; **Doenças do sistema nervoso:** Pouco frequentes (≥1/1.000, < 1/100), osteíte; **Aleções oculares:** Muito frequentes (≥ 1/10) opacidade das cataratas, cataratas, aumento da pressão intraocular, moscas volantes (miodesopsia); Frequentes (≥1/100, < 1/10) glaucoma, trabeculosectomia, dor ocular, hemorragia no vítreo, hemorragia da conjuntiva, visão turva, intervenção cirúrgica de glaucoma, acuidade visual diminuída, vitrectomia, trabeculoplastia; Pouco frequentes (≥1/1.000, < 1/100) oclusão vascular da retina, anomalia do nervo ótico, maculopatia, atrofia do nervo ótico, úlcera conjuntival, neovascularização da íris, exsudados retinianos, degenerescência do vítreo, descolamento do vítreo, opacificação da capsula posterior, aderências da íris, hiperemia ocular, adelgaçamento escleral, remoção do implante expulso da esclera, comento ocular, prurido do olho. **Complicações de intervenções relacionadas com lesões e injeções:** Pouco frequentes (≥1/1.000, < 1/100) expulsão do implante, implante na linha de visão, complicações na intervenção, dor relacionada com intervenção. **Descrição das reações adversas selecionadas:** A utilização de corticosteróides a longo prazo pode causar cataratas e aumentar a pressão intraocular. As frequências abaixo indicadas refletem os resultados obtidos com todos os doentes nos estudos FAME. As frequências observadas nos doentes com edema macular diabético (EMD) crónico não foram significativamente diferentes das observadas na população geral. A incidência de cataratas em indivíduos fagueiros foi aproximadamente 82% nos indivíduos tratados com ILUVIEN e 50% nos indivíduos tratados do grupo de controlo nos ensaios clínicos de Fase 3. As cataratas subcapsulares posteriores são o tipo mais frequente de cataratas relacionadas com os corticosteróides. A cirurgia deste tipo de cataratas é mais difícil e pode estar associada a um risco mais elevado de complicações cirúrgicas. A incidência de aumento da pressão intraocular foi 37% e 38% dos indivíduos necessitaram de medicação para baixar a tensão, sendo que metade destes precisou de pelo menos duas medicações para controlar a PIO. A utilização de medicação para baixar a PIO foi similar em indivíduos que receberam um tratamento com um implante adicional durante o estudo. Adicionalmente, 5,6% (21/375) dos indivíduos que receberam um implante necessitaram de uma intervenção cirúrgica ou com laser para controlar a PIO [trabeculoplastia 5 (1,3%), trabeculotomia 16 (2,7%), endocicloablação 2 (0,5%) e outros procedimentos cirúrgicos 6 (1,6%)]. No subgrupo de indivíduos com uma PIO superior à mediana no ponto basal (≥15 mm Hg), 47% necessitaram de medicação para baixar a pressão intraocular e a proporção de intervenções cirúrgicas ou com laser aumentou para 7,1%. Neste subgrupo, houve 5 (2,2%) indivíduos tratados com trabeculoplastia, 7 (3,1%) com trabeculotomia, 2 (0,9%) com endocicloablação e 4 (1,8%) com outros procedimentos cirúrgicos adequados ao glaucoma. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Alimera Sciences Limited, Centaur House, Anzells Business Park, Fleet, Hampshire, GU51 2JU, Reino Unido. **NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** 5436613 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO 31 maio 2012. MSRM restrita - Alimera a) do Artigo 118.º do D.L. 176/2006. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado.

Referências: 1. ILUVIEN®, Resumo das Características do Medicamento. Maio de 2012. 2. Campochiaro PA, et al. Ophthalmology 2012; 119: 2125-2132. 3. Data on File. Alimera Sciences.

© 2015 Alimera Sciences Limited Portugal
Data de preparação: novembro 2015
ILV-PT-021

ILUVIEN®
Acetonido de Fluocinolona
190 microgramas
Implante intravítreo em aplicador

