

ZWYRODNIENIE PLAMKI ŻÓLTEJ OKA ZWIĄZANE Z WIEKIEM

AMD-AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Andrzej W. Fryczkowski

Zakład Anatomii Prawidłowej i Funkcjonalnej, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Andrzej Fryczkowski

STRESZCZENIE

Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (AMD) jest ciężkim schorzeniem oka w większości przypadków doprowadzającym do ślepoty lub znacznego pogorszenia widzenia. Przedstawiono ogólną patogenezę tej choroby, krótki przegląd najbardziej znaczących czynników wpływających na rozwój tego schorzenia: czynniki genetyczne, uszkodzenie fotoreceptorów spowodowane światłem (głównie słonecznym), odżywianiem plamki żółtej – w tym niedobory niezbędnych witamin soli mineralnych i pierwiastków śladowych, pogorszeniem stanu krążenia i mikrokrążenia siatkówki i naczyńówki oka związane ze starzeniem się organizmu oraz innych czynników. Na podstawie 20 przypadków AMD (10 w postaci tzw. suchej i 10 w postaci tzw. mokrej) przedstawiono krótką charakterystykę postaci klinicznych tych typów, obecnych zasad ich leczenia, wyników tego leczenia oraz perspektyw leczenia w najbliższej przyszłości¹.

Słowa kluczowe: zwyrodnienie plamki żółtej oka związane z wiekiem.

SUMMARY

Described is very important eye disease – age related macular degeneration, recently increased and created most of the blindness in elder group of the world population. The general pathogenesis, course of the disease and its therapy is briefly reviewed. Present view of the AMD and the concept to treat it include the anti-VEGF (anti Vascular Endothelial Growth Factor) as major progression with the therapy and prophylactic against AMD. Based on 20 cases of patients with the AMD, the author concluded that in specific and selected cases relatively good results are possible to obtain based on the local laser photocoagulation supported by general and local pharmacological therapy (antioxydation, vitamins and mineral support), light prophylactic, better oxygenation and microcirculation support.

Key words: age related macular degeneration.

Definicja zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem określa stan zmian w strukturze plamki połączonej z podsiatkówkowymi wylewami krwi, obecnością różnorodnych twardych i miękkich druz połączonych z uszkodzeniami ściany naczyń krwionośnych, wysiękowymi zmianami oraz z odkładaniem się złogów wapnia w siatkówce oka. Odwarstwienia barwnika siatkówkowego (PED – *Pigment Epithelium Detachment*), często połączone są z jego przedarciem oraz z tworzeniem podsiatkówkowych błon naczyniowo-włóknistych [1, 2]. Rozróżnia się dwie podstawowe postaci AMD – tzw. suchą i mokrą. Postać sucha stanowi ok. 80% wszystkich

zmian tego schorzenia, natomiast postać mokra pozostała 20%. Jednakże to postać mokra w zdecydowanej większości odpowiedzialna jest za znaczące uszkodzenie widzenia ze ślepotą włącznie.

W postaci suchej dochodzi do zwieńczenia i zaniku siatkówki w plamce i często w otaczającej ją centralnej siatkówce. W efekcie tych zmian plamka żółta powoli traci swoją funkcję, a widzenie centralne znacząco się ogranicza. Pacjent często widzi jedną wielką czarną plamę w centrum widzenia.

W postaci mokrej pojawiają się nawrotowe wylewy krwi – najczęściej z naczyń włosowatych naczyńówki

¹ Analizowane przypadki pacjentów z rozpoznaniem AMD pochodzą z okulistycznej prywatnej praktyki autora w Gabinetce okulistycznym „RETI-NA” w Warszawie.

oka związane z zaburzeniem przepuszczalności naczyń. Zgodnie z obecną wiedzą na temat patogenezы AMD, w efekcie wydzielania przez śródbłonek naczyń włosowatych naczyńki oka – naczyniowego czynnika wzrostu tzw. VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) i braku jego czynnika korygującego TGF beta2 (*Transforming Growth Factor*) dochodzi do powstawania patologicznych „przeciekających” naczyń krwionośnych i kolejnych podsiatkówkowych wylewów krwi, w konsekwencji czego powstają podsiatkówkowe błony naczyniowo-włókniste. Błony te w sposób mechaniczny utrudniają utlenianie zewnętrznych warstw siatkówki (fotoreceptorów) odżywianych wyłącznie z naczyń włosowatych naczyńki, powodując ich długotrwałe niedotlenienie, a w efekcie trwałe uszkodzenie. Ta patologiczna angiogeneza z błonami naczyniowo-włóknistymi w rezultacie powoduje nieodwracalne zniszczenie prawidłowej struktury siatkówki i tworzenie obrazu klinicznie określanego jako „tarczowe zwyrodnienie plamki żółtej”. U podłoża tego obrazu klinicznego często leżą błony podsiatkówkowe rozwijające się z naczyńki – określane jako CNV (*Choroidal neo-vascularization*) [1].

Progresja zmian chorobowych powoduje początkowo zniekształcenie widzenia, pojawiają się linie faliste w miejscu, gdzie normalnie są one proste, przedmioty często mogą pojawiać się w innym kształcie i wielkości, zaczynają się trudności z czytaniem, rozpoznawanie kolorów, zarówno w odniesieniu do ich rodzaju, jak i czystości barwy, może być zaburzone. W końcowej fazie pojawia się ciemna plama w centrum widzenia, a ostrość wzroku ograniczać się może do widzenia ruchów ręki przed okiem.

Objawy te rozwijają się najczęściej powoli, stopniowo pogłębiając się, a jeżeli dotyczą tylko jednego oka, mogą być bardzo długo niezauważane przez pacjenta.

Wyżej opisane zmiany strukturalne tkanek w plamce żółtej zaobserwować można klinicznie w obrazie wziernikowym, ale ich dokładna dokumentacja jest obecnie wykonywana za pomocą badań angiograficznych: fluoresceinowych (siatkówki) oraz indocyaninowych (naczyniówki). Badania dokumentujące grubość siatkówki są obecnie wykonywane metodą obrazów OCT – (komputerowych przekrojów siatkówki), pozwalających na dokładną ocenę grubości siatkówki oka oraz jej struktur wewnętrznych. Kolejne badania pozwalają oceniać progresję zmian i ich dynamikę, są one również pomocne w ocenie wyników stosowanych obecnie metod leczenia AMD [1, 2].

W dotychczasowych metodach leczenia dłuższy czas stosowano laserokoagulację zmian za pomocą lasera argonowego oraz diodowego [1, 2]. Dalszy etap to wprowadzenie metody PDT (photodynamic

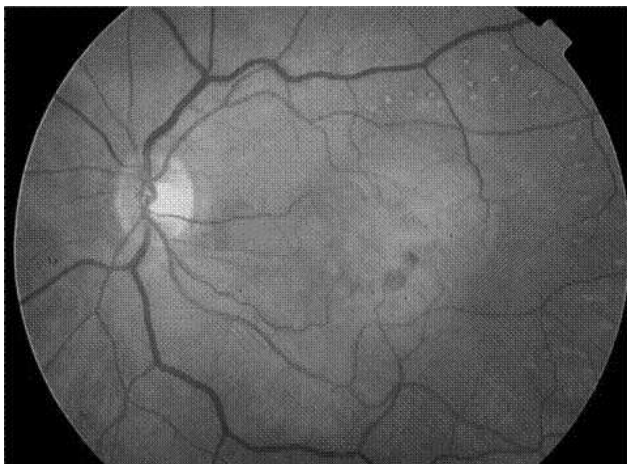
therapy), po wstrzyknięciu dożylnym werteporfiny (photostabilizator) naświetlanie laserem o długiej długości fali, co w efekcie miało na celu obliterację (zamknięcie) patologicznych naczyń [2, 3]. Niestety, metoda ta była nie tylko bardzo kosztowna (koszt 1 ampułki werteporfiny to ok. 6-7000 zł, a zazwyczaj potrzebne jest kilkakrotne powtarzanie tej terapii), ale często obarczona późniejszymi wznowami tworzenia patologicznych naczyń. Podobną do niej rolę (ograniczenia patologicznej podsiatkówkowej angiogenezy) spełniała jedna z ostatnio stosowanych metoda TPT (trans-pupillary termofotokoagulacja), również kosztowna co ta pierwsza [2-5].

Wszystkie te metody **nie eliminowały** z okolicy plamki żółtej przyczyn tworzenia błon podsiatkówkowych i zaburzeń troficznych. Odpowiedzialnością za ten stan obarczano pojawianie się w okolicy plamki czynników wzrostu, angiogenetycznych, a zwłaszcza z grupy VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). To ten czynnik został uznany za podstawowy w patologicznej angiogenezie w okolicy plamki i leżący u podłoża zmian i nowotwórstwa podplamkowego oraz tworzących się w wyniku dalszych zmian błon podsiatkówkowych (*choroidal neo-vascularization* – CNV).

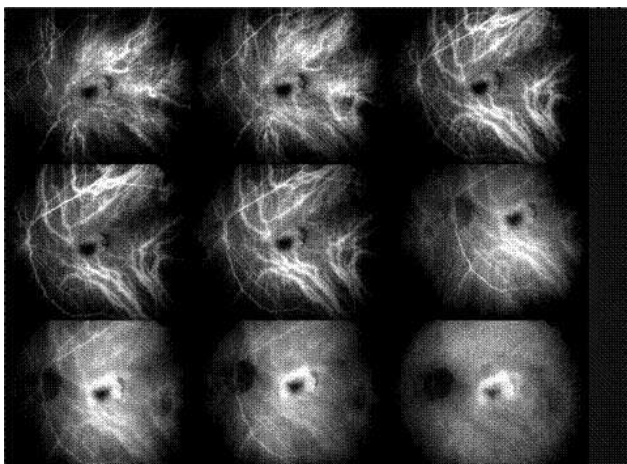
Prawdziwy przełom w leczeniu tzw. mokrej postaci AMD nastąpił dopiero kilka lat temu, kiedy próby kliniczne potwierdziły skuteczność leków blokujących działanie miejscowe czynników VEGF [6].

Pierwszym lekiem dopuszczonym do zastosowania u ludzi w przypadkach AMD postaci mokrej był lek o nazwie Macugen® (Pegaptanib sodu) firmy Pfizer. Jest to zmodyfikowany, syntetyczny oligonukleotyd RNA (zawierający łącznie 28 nukleotydów) z dużym powinowactwem do VEGF, a zwłaszcza do jej postaci zwanej izoforminą VEGF (165). Zablockowanie aktywności zewnętrznych receptorów VEGF powinno skutkować ograniczeniem lub zablockowaniem patologicznej angiogenezy. Stąd oczekiwanie pozytywnego działania w przypadkach AMD o postaci mokrej. Innym lekiem wprowadzonym już do leczenia postaci mokrej AMD jest Ranibizumab (Lucentis®) – część humanizowanego przeciwciała monoklinalnego. Jego działanie, podobnie jak Macugenu® polega na blokowaniu aktywnych izoform VEGF, a zwłaszcza jego czynnika „A” (VEGF-A). Zarówno Macugen, jak i Lucentis są podawane w iniekcjach do ciała szklistego oka w okolicy plamki żółtej. Iniekcje te są powtarzane w razie potrzeby. Oba preparaty są obecnie dostępne w Polsce, lecz koszt ich jest wysoki [7-10].

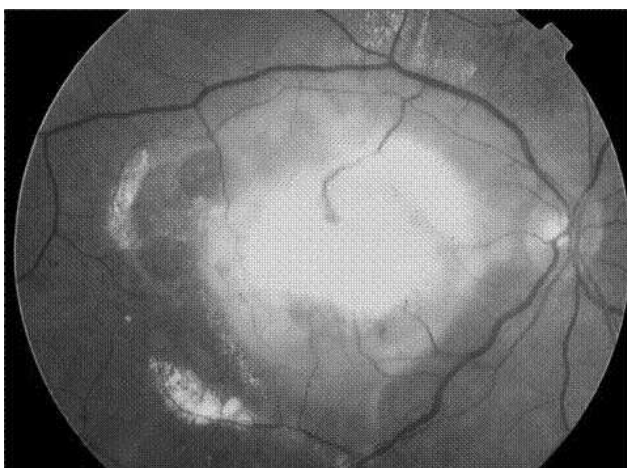
Dotychczasowe obserwacje kliniczne z całego świata są bardzo obiecujące i – pomimo krótkiego czasu od ich zastosowania – mówi się o przełomie w leczeniu postaci mokrej AMD.



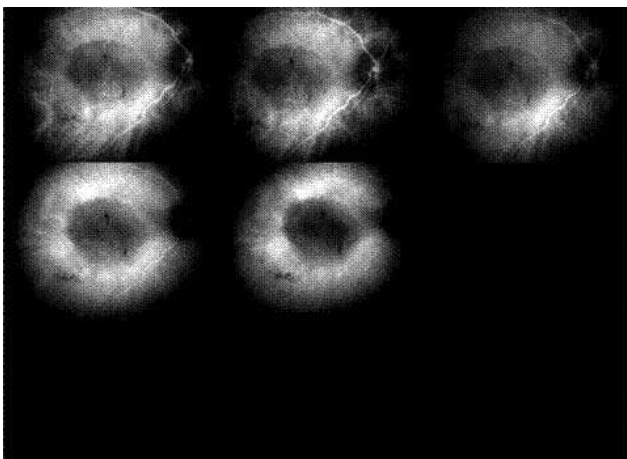
Ryc. 1. Fotografia dna lewego oka pacjenta (R.M.) lat 64, przedstawiająca obraz wczesnej formy AMD (postać mokra). Tarcza n. wzrokowego w granicach normy, tętnice zwężone na całym przebiegu ze zmianami stwardnieniowymi. Widoczne zniesienie anatomicznego obrazu plamki z właściwym jej refleksem, w części centralnej rozległy obrzęk, zatarcie struktur i uniesienie siatkówki w plamce żółtej, wylewy krwi w siatkówce. Między tarczą nerwu wzrokowego a plamką żółtą widoczna od dołu błona przedsiatkówkowa. Obwodowo od plamki, linia białych owalnych i okrągłych plamek to blizny po fotokoagulacjach laserowych.



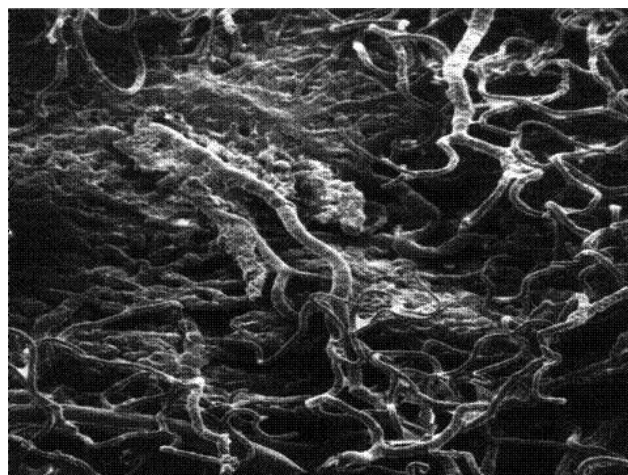
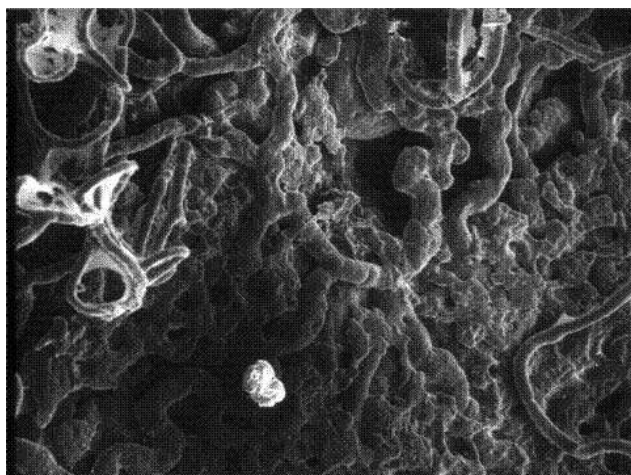
Ryc. 2. Angiografia indocyjanowa (ICG) uwidaczniająca krążenie naczyńówkowe, przedstawia strefy centralnego niedotlenienia okolicy plamki żółtej, z widocznym w późnej fazie obszarem załegania kontrastu w częściowo odwarstwionej błonie barwnikowej siatkówki (PED). Powyżej i skroniowo od obszaru PED wyraźna strefa niedotlenienia naczyńówki.



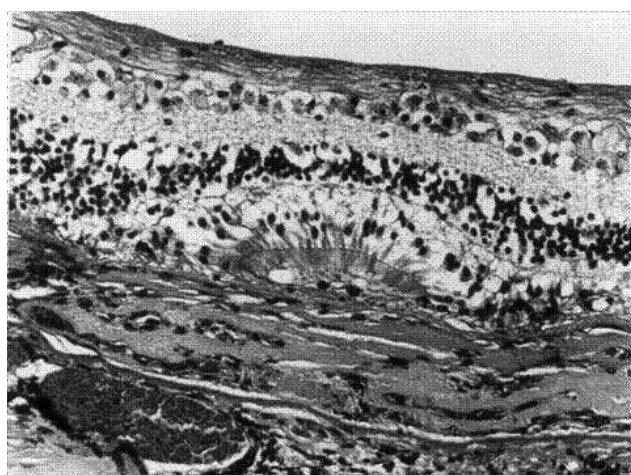
Ryc. 3. Fotografia dna oka pacjenta (L.B.) lat 71 z zaawansowaną postacią AMD (postać mokra). Widoczne rozległe zmiany zwyrodnieniowo-zanikowe w centralnej części dna oka, tworzące obraz tzw. zwyrodnienia tarczowego. Wszelkie struktury plamki żółtej są zniszczone, na obwodzie zmian zwłaszcza od dołu widoczne są błony przedsiatkówkowe. Wybitne, prawie nitkowate, zwężenie tętnic na całym przebiegu.



Ryc. 4. Angiografia ICG pacjenta z ryciny 3. Obraz dna oka ukazuje rozległy centralnie położony obszar patologicznego zmniejszenia – do braku krążenia podplamkowego, wskazujący na rozległe obszary niedotlenienia tego regionu.



Ryc. 5 i 5a. Montaż zdjęć skaningowych w obrazie SEM (mikroskopu skaningowego) z odlewu naczyniowego preparatu błony naczyniowej i siatkówki oka w przypadku AMD postaci mokrej. Widok od przodu, od strony siatkówkowej. Górna część mikroangiogramu przedstawia obraz patologicznych zmian w naczyniach włosowatych naczyniówki oka. Widoczna jest duża redukcja liczby otworków w tych naczyniach (*fenestrae*), uszkodzenie ich regularnego zwykle wyglądu (okrągłe lub owalne) i średnicy 450-600 nanometra. W dolnej części mikroangiogramu widoczne są dwa patologiczne naczynia tworzące zespolenie naczyniówkowo-siatkówkowe. Naczynia te mające początek z warstwy dużych naczyń naczyniówki przechodziły przez pozostałe warstwy naczyniówki od tyłu ku przodowi, a ich rozgałęzienia łączyły się z siecią naczyń okołoplamkowych (Archiwum badań własnych autora, x320).



Ryc. 6. Przypadek AMD (postać mokra). Zdjęcie histopatologiczne przekroju siatkówki oka z okolicy obwodu plamki żółtej. Siatkówka pogrubiała do 400 μm . Od góry widoczna błona graniczna wewnętrzna siatkówki i komórki zwojowe, poniżej warstwa spłotowata zewnętrzna i komórki dwubiegunowe oraz warstwa spłotowata zewnętrzna. Widoczny palczasty układ fotoreceptorów wskazujący na obrzęk w tej okolicy. Poniżej widoczne podsiatkówkowe rozległe błony naczyniowo-włókniste. W lewym dolnym kwadracie duże naczynie naczyniówki oka (x420).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena skuteczności klasycznej laseroterapii (LT) w przypadkach AMD oraz procesu gojenia się siatkówki po LT.

MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Materiał do badań stanowiło 12 mężczyzn w wieku 54 do 82 lat oraz 8 kobiet w wieku 56 do 84 lat. Wszyscy pacjenci mieli rozpoznane AMD w różnych stadiach rozwoju choroby.

Badanie okulistyczne wykazało postać wysiękowo-krwotoczną mokrą u 6 mężczyzn i 4 kobiet. Postać suchą stwierdzono u 4 mężczyzn i 2 kobiety. Postać zanikowa wystąpiła u 3 mężczyzn i 1 kobiety. Druzy mieszane w obrębie plamki u 1 mężczyzny i 1 kobiety.

U wszystkich pacjentów wykonano badania angiograficzne przed i po LT. A., fluoresceinowe, b. ICG.

LECZENIE

Zastosowano fotokoagulację laserem argonowym (LT) w przypadkach postaci mokrej, kierując się grubością siatkówki (obraz i odczyt z OCT) w miejscach stosowanych przypaleń, pod kontrolą obrazu angiograficznego, wyświetlanego na ekranie monitora ustawionego obok lasera. Zastosowano LT o regulowanych parametrach fotokoagulacji (średnica ogniska od 100-200 μm , moc od 0,1-0,2 mW, czas 0,1-0,2 sec). Najczęściej stosowano wzór przypaleń o typie *grid pattern*. W leczeniu postaci suchej stosowano leki z grupy antyoksydantów, rozszerzające naczynia, w tym mikrokrążenia, niesterydowe leki przeciwzapalne, miejscowo

B-blokery, IAC, Vitreoelent i Naclof. Ubogotłuszczowa dieta została zlecona wszystkim pacjentom.

laktyczne działanie ograniczające jeden z ważniejszych czynników uczestniczących w powstawaniu AMD.

WYNIKI

Tabela 1. Obniżenie ostrości wzroku na przestrzeni 3 lat

Ostrość wzroku	Liczba chorych	Płeć/Liczba
0,9-0,5	7	(4M, 3K)
0,8-0,3	4	(2M, 2K)
0,6-0,3	6	(4M, 2K)
0,5-0,1	3	(2M, 1K)

Po leczeniu: okres obserwacji 3 lata. Poprawę lub utrzymanie ostrości wzroku zanotowano w 10 przypadkach (50%), a pogorszenie również w tej samej liczbie, głównie z powodu rozrostu błon podsiatkówkowych.

OMÓWIENIE

Przedstawione wyniki badań wykazują, że w wyselekcjonowanych przypadkach tradycyjne leczenie LT wspomagane farmakologicznym leczeniem miejscowym i ogólnym, umożliwia osiągnięcie wyników mogących być w chwili obecnej uznane, za korzystne dla pacjentów, ekonomicznie jest też bardzo korzystne w porównaniu ze stosowanymi w ostatnich latach metodami PDT i TPT. Należy podkreślić, że dostęp do najnowszych osiągnięć terapeutycznych, pomimo ich bardzo wysokich obecnie kosztów, będzie w najbliższych latach zdecydowanym zaleceniem do leczenia postaci „mokrej” AMD. Co do tego nie ma najmniejszych wątpliwości. Jednakże leczenie „postaci suchej” AMD pozostaje nadal w sferze leczenia farmakologicznego polegającego na: poprawieniu i kontroli układu krążenia oka, w tym odżywiania i utlenienia tkanek oka – głównie siatkówki, w tym plamki żółtej, poprawie mikrokrążenia, a zwłaszcza w okolicy plamki żółtej. Mechaniczne, jak również optyczne ograniczenie szkodliwości światła (głównie słonecznego) wydaje się jednym z głównych kierunków wspomagających profi-

PIŚMIENICTWO

- [1] Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 375-413.
- [2] Macular Photocoagulation Study Group (MPSG): Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization: five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 500-509.
- [3] Treatment of Age-Related Macular Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin (Visudyne) therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two year results of two randomized clinical trials-TAP Raport 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.
- [4] Algrever PV, Seregard S. Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities, *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 136-143.
- [5] Ambiaty J, Ambiaty BK, Yoo SH et al. Age-related macular degeneration etiology, pathogenesis and therapy strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 257-293.
- [6] Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005; 25(2): 111-118.
- [7] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-2816.
- [8] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heter JS et al. Rnibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431.
- [9] Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 56-583.
- [10] Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year one results of the FOCUS Study, *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1532-1542.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Fryczkowski
Zakład Anatomii Prawidłowej i Funkcjonalnej
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: afryczkowski@wp.pl