

(23)

Ogniskowa proliferacja nabłonka barwnikowego siatkówki jako czynnik ryzyka rozwoju utajonej neowaskularyzacji naczyńkowej

Focal retinal pigment epithelium proliferation as a risk factor for occult choroidal neovascularisation

Anna Świąch-Zubilewicz, Joanna Dolar-Szczasny, Tomasz Żarnowski

Z Kliniki Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Tomasz Żarnowski

Summary: Purpose: To evaluate the relationship between isolated focal retinal pigment epithelium (RPE) proliferation and development of occult choroidal neovascularisation.
Material and methods: The natural clinical course of 43 eyes of 39 patients was analyzed. Patients with RPE proliferation as an isolated manifestation of retinal degeneration were included in this study. The mean age of patients was 75.0 (69-94). The mean observation period was 41.4 months (6-63).
Results: In 30 eyes (70%), occult choroidal neovascularisation occurred, in 13 eyes (30%), that complication was not observed. The development of neovascularisation was correlated with the presence of neovascular membrane in the fellow eye.
Conclusions: Based on presented data we can estimate that isolated focal proliferation of retinal pigment epithelium is an important risk factor for the development of occult choroidal neovascularisation.

Słowa kluczowe: zwyrodnienie siatkówki związane z wiekiem, utajona neowaskularyzacja naczyńkowa, nabłonek barwnikowy siatkówki.
Key words: age-related macular degeneration, occult choroidal neovascularisation, retinal pigment epithelium.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (Age-related macular degeneration – AMD) stanowi główną przyczynę upośledzenia centralnego widzenia u osób powyżej 50. roku życia. Kliniczne objawy tego schorzenia dzielimy na dwie główne grupy: a) postać suchą obejmującą różne rodzaje druz oraz zaburzenia dotyczące nabłonka barwnikowego (1) oraz b) postać wysiękową związaną z neowaskularyzacją naczyńkową, zarówno dobrze zdefiniowaną, czyli klasyczną, jak również utajoną. Pomimo stale wzrastającej liczby chorych dotkniętych tym zwyrodnieniem etiologia schorzenia jest wciąż niedostatecznie poznana. W patogenezie AMD niewątpliwie odgrywa rolę wiele różnorodnych czynników, które można podzielić na 4 główne grupy:

1. charakterystyka chorego (wiek, płeć, rasa, występowanie rodzinne),
2. cechy dotyczące gałki ocznej (kolor tęczówki, nadwzroczność),
3. choroby ogólnoustrojowe (nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów),
4. czynniki środowiskowe (ekspozycja na słońce czy kontakt z toksycznymi substancjami chemicznymi).

Wiele czynników spośród wymienionych powyżej analizowano pod kątem ryzyka rozwoju AMD. Badania kliniczne potwierdziły, że obecność druz miękkich oraz ogniskowych zaburzeń w obrębie RPE znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia tzw. późnych objawów AMD, w tym neowaskularyzacji naczyńkowej i zaniku geograficznego (2,3,4,5,6).

Cel

Celem naszej pracy jest określenie związku między występowaniem ogniskowych proliferacji RPE a rozwojem na ich podłożu utajonej neowaskularyzacji naczyńkowej.

Metody

Kryteria włączenia chorych do badań

Do niniejszych badań zakwalifikowano chorych, którzy spełniają określone kryteria – na podstawie biomikroskopowych badań dna oka i wyników angiografii fluoresceinowej wyodrębniono chorych, u których stwierdzono ogniskowe proliferacje RPE jako jedyny objaw wczesnej postaci AMD. Z badań wykluczono chorych z druzami, zmianami zanikowymi dotyczącymi RPE lub innymi zaburzeniami w obrębie siatkówki.

Wszyscy zakwalifikowani chorzy zostali poddani badaniom klinicznym, które rutynowo obejmowały badanie ostrości widzenia do bliży i do dali, tonometrię aplanacyjną, badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej oraz badanie dna oka za pomocą soczewki Super Field (Volk). Ponadto wszystkim chorym wykonano kolorowe zdjęcie dna oka oraz angiografię fluoresceinową. Powyżej wymienione badania były wykonywane podczas pierwszej wizyty i podczas kolejnych wizyt kontrolnych.

Do analizy statystycznej uzyskanych danych wykorzystano test Chi².

Wyniki

Dla celów niniejszej pracy retrospektywnym badaniom poddano 39 chorych, 31 kobiet (80%) oraz 8 mężczyzn (20%). Podczas pierwszej wizyty w klinice okulistycznej 85% chorych miało więcej niż 70 lat (średnio 75 lat, zakres między 65 lat a 94 lata). Początkowa ostrość wzroku wynosiła od 0,3 do 0,5 u 18 chorych (46%) i od 0,6 do 1,0 u 21 chorych (54%). Chorzy byli kontrolowani w klinice średnio przez 41,4 miesiąca (od 6 miesięcy do 63 miesięcy). U większości chorych już na początku obserwacji stwierdzono neowaskularyzację naczyniówkową w oku towarzyszącą. U pozostałych początkowo stwierdzano obustronne zaburzenia dotyczące RPE z podejrzeniem neowaskularyzacji w jednym oku; w niektórych przypadkach pomocne okazały się wyniki angiografii fluoresceinowej wykonanej uprzednio w innych ośrodkach, które nam udostępniono.

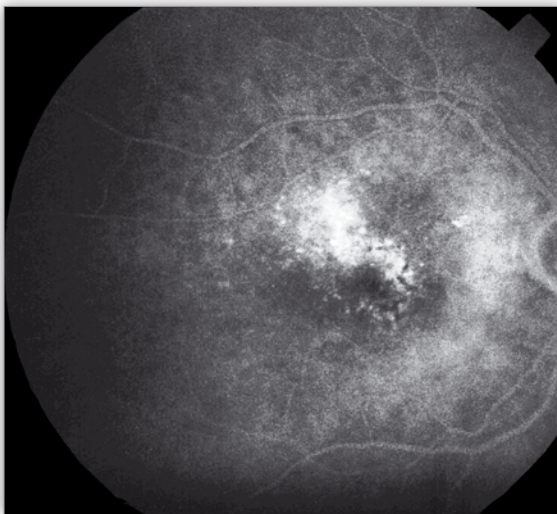
Analizie poddano naturalny przebieg zmian zachodzących w 43 oczach chorych, u których na początku okresu obserwacji stwier-

dzano jedynie zmiany w obrębie RPE. U większości chorych (60%) w początkowym okresie w drugim oku stwierdzano neowaskularyzację naczyniówkową o typach klasycznym (26 przypadków) lub utajonym (3 przypadki). Zaburzenia RPE znajdowały się w obrębie 1500 μm od geometrycznego centrum dołkowej strefy beznaczyniowej. Wyróżniono dwie kliniczne postaci tych zmian: a) „pierścieniową” z ogniskowymi proliferacjami RPE układającymi się wokół strefy beznaczyniowej, b) zaburzenia RPE w formie podkowicy otaczającej centralny obszar dołkowy. Na podstawie podawanych objawów, wyników badania biomikroskopowego oraz wyników angiografii fluoresceinowej w okresie obserwacji (6-63 miesiące) w 30 oczach (70%) stwierdzono progresję zmian siatkówkowych – od ogniskowych proliferacji RPE do rozwoju utajonej neowaskularyzacji naczyniówkowej. W momencie pojawienia się neowaskularyzacji w badaniu stwierdzano obecność surowiczego uniesienia sensorycznej warstwy siatkówki, które we wszystkich przypadkach łączyło się z podsiatkówkowym krwawieniem w 30% oczu. W tym okresie w angiografii fluoresceinowej obserwowano późną, nieregularną



Ryc. 1. Ogniskowe proliferacje nabłonka barwnikowego siatkówki w angiografii fluoresceinowej przedstawiają obszary hiperfluorescencji o charakterze ubytku okienkowego.

Fig. 1. Fluorescein angiography of focal RPE proliferation presents typical „window defect”.



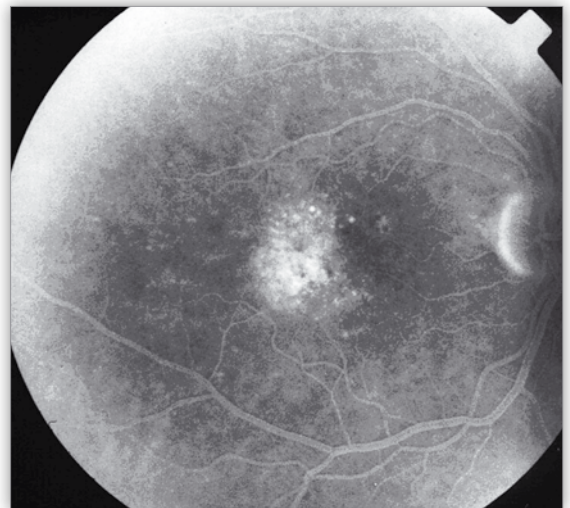
Ryc. 2. Utajona błona neowaskularna na podłożu wcześniejszych zmian przedstawionych na ryc. 1., jej obecność jest potwierdzona typowym obrazem w angiografii fluoresceinowej.

Fig. 2. The presence of occult choroidal neovascularisation, which developed in the site of previously documented RPE alterations on Fig. 1.



Ryc. 3. Ogniskowe proliferacje nabłonka barwnikowego siatkówki w angiografii fluoresceinowej.

Fig. 3. Fluorescein angiography of focal RPE proliferation.



Ryc. 4. Utajona błona neowaskularna w FA na podłożu wcześniejszych zmian przedstawionych na ryc. 3.

Fig. 4. The presence of occult choroidal neovascularisation, which developed in the patient showed on Fig. 3.

hiperfluorescencję z typowymi „pinpoints” na brzegach zmiany. Taki obraz jest typowy dla neowaskularyzacji utajonej (definicja została sprecyzowana przez MPS – Macular Photocoagulation Study Group). W okresie pojawienia się wvv. neowaskularyzacji chorzy zgłaszali metamorfopsje – 27 przypadków (90%) – oraz obniżenie ostrości widzenia – 22 przypadki (75%). Zmiany obserwowane w oczach towarzyszących u tych chorych obejmowały klasyczną neowaskularyzację naczyńiówkową zlokalizowaną poddołkowo – 12 oczu (40%), okołodołkową – 6 oczu (20%), poddołkową utajoną neowaskularyzację – 2 oczu (6,5%), włóknistą bliznę – 4 oczu (13,5%), centralną geograficzną atrofię – 2 oczu (6,5%), niezmienną się zaburzenia RPE – 2 oczu (6,5%), progresję od zaburzeń RPE do rozwoju utajonej neowaskularyzacji – jedno oko.

U 19 chorych (64%) zaburzenia RPE miały kształt podkowki, u pozostałych 11 (36%) – formę pierścienia.

W 13 badanych oczach (30%) nie doszło do rozwoju neowaskularyzacji naczyńiówkowej. W grupie tych pacjentów w 8 oczach obserwowano niezmienną się zaburzenia RPE – w 5 oczach zaburzenia RPE o typie pierścieniowym, w 3 oczach o typie podkowiastym. Drugie oko u chorych z tej grupy prezentowało klasyczną błonę neowaskularną (5), utajoną neowaskularyzację (1), włóknistą bliznę (1) oraz odwarstwienie nabłonka barwnikowego (1).

U 4 chorych obserwowano samoistną progresję zaburzeń RPE w kierunku atrofii. Drugie oko u tych chorych przedstawiało klasyczną błonę neowaskularną (2), utajoną neowaskularyzację (1) oraz włóknistą bliznę (1). Ten rodzaj postępu zmian dotyczył 3 oczu z pierścieniowatymi zaburzeniami RPE oraz jednego przypadku zaburzenia RPE o typie podkowiastym (ryc. 1-4).

Omówienie wyników

Zaburzenia RPE oraz druzi miękkie są dobrze poznanymi czynnikami rozwoju późnych form AMD, w tym neowaskularyzacji naczyńiówkowej oraz atrofii geograficznej. Zarówno druzi, jak i zaburzenia RPE mogą także ulegać regresji i zanikać. Zniknięcie ogniskowej hiperpigmentacji może być skutkiem usunięcia komórek zawierających barwnik przez wielojądrowe komórki olbrzymie w zewnętrznych warstwach siatkówki i/ lub w obrębie RPE. Podobny mechanizm jest prawdopodobnie odpowiedzialny za znikanie druz. Widoczne klinicznie ogniska hiperpigmentacji w obrazie histologicznym odpowiadają skupiskom komórek zawierających barwnik lub samego barwnika w przestrzeni podsiatkówkowej lub w zewnętrznych warstwach siatkówki oraz ogniskowej proliferacji RPE. Inna forma zaburzeń RPE to rodzaj niegeograficznej atrofii, która klinicznie przedstawia się w formie ogniskowych obszarów hipopigmentacji, zwykle związanych z ogniskową hiperpigmentacją. W tych przypadkach w preparatach histologicznych są widoczne obszary hipopigmentacji lub atrofii RPE pokrywające pogrubiałą błonę Brucha (2,4,6).

W porównaniu z badaniami wcześniej przeprowadzonymi badania przedstawione w naszej pracy różnią się w kategorii doboru chorych – analizie poddaliśmy bowiem chorych, u których jedynym wczesnym objawem AMD była ogniskowa proliferacja RPE bez żadnych innych zmian towarzyszących. U 28 chorych (65%) stwierdzono obniżenie ostrości wzroku o co najmniej dwa rzędy, prowadziło ono do końcowej ostrości widzenia poniżej 0,02 (początkowo ostrość wzroku wynosiła 0,5 lub powyżej 0,5 w 24 przypadkach). Osłabienie widzenia było spowodowane wystąpieniem klasycznej błony neowaskularnej tylko w jednym przypadku, we

wszystkich pozostałych przyczyną dolegliwości był rozwój neowaskularyzacji utajonej.

W okresie obserwacji w 70% oczu stwierdzono rozwój neowaskularyzacji utajonej w obszarze wcześniejszych zaburzeń RPE. Ta progresja była istotnie statystycznie związana z obecnością błony neowaskularnej w drugim oku. Podobną obserwację poczynił Pauleikhoff (7). Symetryczne występowanie zmian o podobnym typie w przebiegu AMD wskazuje, że poza procesami starzenia istnieją pewne indywidualne predyspozycje usposabiające do rozwoju AMD (1). W pozostałych 30% oczu zaburzenia RPE pozostawały niezmiennione lub prowadziły do jego zaniku.

Na podstawie własnych obserwacji i danych z literatury można stwierdzić, że izolowane proliferacje RPE będące jedynym objawem suchej postaci AMD są istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju utajonej neowaskularyzacji naczyńiówkowej.

Objaśnienia skrótów zastosowanych w tekście

- AMD – age-related macular degeneration, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
 RPE – retinal pigment epithelium, nabłonek barwnikowy siatkówki
 NVO – occult choroidal neovascularisation, utajona neowaskularyzacja naczyńiówkowa

Piśmiennictwo:

- Bellmann C, Jorzik J, Spital G, Unnebrink K, Pauleikhoff D, Holz F: *Symmetry of bilateral lesions in geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol 2002, 120(5), 579-584.
- Grossniklaus HE, Green WR: *Choroidal neovascularisation*. Am J Ophthalmol 2004, 137, 496-503.
- Klein R, Klein BE, Linton KL: *Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology 1992, 99, 933-943.
- Klein R, Wang Q, Klein BE et al.: *The relationship of age-related maculopathy, cataract and glaucoma to visual acuity*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995, 36, 182-191.
- Soubrane G, Coscas G, Francais C, Koenig F: *Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. Natural History and early laser treatment*. Ophthalmology 1990, 97(5), 649-657.
- Pauleikhoff D: *Neovascular age-related macular degeneration. Natural history and treatment outcomes*. Retina, The Journal of Retinal and Vitreous Diseases 2005, 25(8), 1065-1084
- Pauleikhoff D, Radermacher M, Spital G, Muller C, Brumm G, Lommatzsch A, Bird AC: *Visual prognosis of second eyes in patients with unilateral late exudative age-related macular degeneration*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002, 240(7), 539-542.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.12.2009 r. (1180)
 Zakwalifikowano do druku 20.03.2010 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
 dr n. med. Anna Święch-Zubilewicz
 Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
 Ul. Chmielna 1
 20-079 Lublin