

(24)

Metody leczenia zmian ocznych w przebiegu zespołu von Hippel-Lindau

Treatment Modalities of Ocular Lesions in von Hippel-Lindau Syndrome

Maria Siedlińska¹, Agnieszka Kubicka-Trzaska^{1,2}, Krzysztof Morawski¹, Bożena Romanowska-Dixon^{1,2}

¹ Oddział Kliniczny Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

² Katedra Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Abstrakt:

Wstęp: Zespół von Hippel-Lindaua jest rzadką chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, w której mutacja genu VHL skutkuje powstawaniem guzów w licznych narządach wewnętrznych, w tym naczynek siatkówki. Wybór metody leczenia zależy głównie od lokalizacji, liczby i rozmiarów naczynek siatkówki.

Cel: Celem pracy jest przedstawienie wyników leczenia naczynek siatkówki w przebiegu zespołu von Hippel-Lindaua, ocena stanu anatomicznego oraz funkcji leczonego oka.

Materiał i metodyka: Analizą objęto 12 pacjentów (18 oczu) Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, leczonych w latach 1990-2015, u których rozpoznano zmiany oczne w przebiegu zespołu von Hippel-Lindaua. U chorych zastosowano następujące metody leczenia: laserokoagulację, krioplikację, pars plana witrektomię, przezrzęniczną termoterapię, terapię fotodynamiczną, brachyterapię oraz doszkliskowe iniekcje czynnika anty-VEGF.

Wyniki: W badanej grupie pacjentów w 11 przypadkach (16 oczu) przeprowadzono leczenie złożone, w jednym oku wyłącznie laserokoagulację naczyniaka obwodowej siatkówki oraz w jednym przypadku (jedno oko) krioplikację pojedynczego guza naczyniowego siatkówki.

U jednego chorego, u którego wcześniej zastosowano zabiegi krioplikacji i przezrzęnicznej termoterapii naczynek siatkówki, po których nie stwierdzono regresji zmian, przeprowadzono dodatkowo brachyterapię aplikatorem 106Ru. W 5 przypadkach, pomimo zastosowanego leczenia, ze względu na pojawienie się trakcyjnego i/lub otworopochodnego odwarstwienia siatkówki, wykonano pars plana witrektomię z endotamponadą olejem silikonowym. W 1 przypadku, po przeprowadzonym w innym ośrodku leczeniu doszkliskowymi iniekcjami czynnika anty-VEGF, terapię uzupełniono dodatkowo o przezrzęniczną termoterapię, krioplikację, laserokoagulację i ostatecznie przeprowadzono pars plana witrektomię.

W okresie prowadzonej obserwacji w badanej grupie chorych pomimo stosowania wielu różnych i uzupełniających się metod leczenia, stwierdzono dalszą progresję zmian w siatkówce i rozwój poważnych powikłań miejscowych.

Wnioski: Wyniki naszych obserwacji wskazują, iż skuteczność leczenia chorych z naczyniakami siatkówki towarzyszącymi chorobie von Hippel-Lindaua jest niepewna i zależy od lokalizacji, liczby, wielkości zmian oraz dynamiki procesu chorobowego. Rokowanie dotyczące funkcji leczonego oka pogarszają dodatkowo powikłania rozwijające się wtórnie do zastosowanego leczenia.

Słowa kluczowe:

zespół von Hippel-Lindau, naczyniaki siatkówki, odwarstwienie siatkówki.

Abstract:

Introduction: Von Hippel-Lindau (vH-L) syndrome is a rare autosomal dominant inherited disease, in which mutation of the VHL gene leads to formation of tumors in various different parts of the body, as well as hemangioblastomas in the retina.

Purpose: The aim of the study is to present the various methods of treatment of retinal hemangioblastomas associated with vH-L syndrome and the results of these therapies, their effects on anatomical status as well as the function of the treated eyes.

Material and Methods: Twelve patients (18 eyes) with retinal hemangioblastomas were treated in years 1990-2015 in Ophthalmology and Ocular Oncology Clinic in Cracow. The following therapies were applied: laserocoagulation, cryoapplication, pars plana vitrectomy (ppV), transpupillary thermotherapy, photodynamic therapy, brachytherapy and intravitreal injections of anti-VEGF.

Results: Among our patients in 11 cases (16 eyes) multiple treatment modalities were performed, one eye underwent only laserocoagulation and one patient (one eye) underwent only cryoapplication of a single retinal hemangioblastoma. Another patient, after insufficient cryoapplication and TTT, underwent additional 106Ru brachytherapy.

Despite of multiple therapies, five patients developed tractional and/or rhegmatogenous retinal detachment and pars plana vitrectomy with silicone oil endotamponade was performed. In one eye after application of intravitreal injections of anti-VEGF factor, the additional therapy, including TTT, cryotherapy, laserocoagulation and ppV were performed. In a follow-up period in spite of application of many different and complementary treatments, the progression of ocular lesions and development of serious local complications were observed.

Conclusions: Our results show that treatment efficacy of vH-L hemangiomas is uncertain and depends on localization, number, size of the retinal lesions and dynamics of the disease. The development of posttreatment complications, deteriorate the prognosis of the visual acuity of the treated eye.

Key words:

von Hippel-Lindau syndrome, haemangioblastoma of the retina, retinal detachment.

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą/ The authors declare no conflict of interest

Wstęp

Zespół von Hippel-Lindau (VHL) jest rzadką chorobą dziedziczną autosomalnie dominująco z częstością występowania 1:40 000-1:56 000 żywych urodzeń (1, 2). Charakteryzuje się występowaniem zmian naczyniakowatych o typie haemangioblastoma w centralnym układzie nerwowym, siatkówce, oraz torbieli, guzów naczyniowych i raków w narządach wewnętrznych, takich jak: nerki, trzustka, nadnercza, najądrza, narząd słuchu i równowagi (1-3). Naczyniaki siatkówki są najczęstszymi i często najwcześniejszym objawem choroby (1), występują u 45%-60% pacjentów z chorobą VHL, w tym u dwóch trzecich zmiany są liczne, w 26% obustronne (1, 2).

Mutacja w genie *VHL* (ang. von Hippel-Lindau tumor suppressor gene), zlokalizowanym na krótkim ramieniu chromosomu 3, prowadzi do niedostatecznej produkcji białka pVHL, co skutkuje zaburzoną degradacją czynnika transkrypcyjnego indukowanego hypoksją (ang. Hypoxia-Inducible Factor – HIF). W warunkach zmniejszonego stężenia tlenu HIF stymuluje angiogenezę, glikolizę i apoptozę, co prowadzi m.in. do powstawania guzów charakterystycznych dla zespołu *von Hippel-Lindau*, poprzez aktywację transkrypcji wielu genów, m. in. czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. Platelet-Derived Growth Factor – PDGF), transformującego czynnika wzrostu α (ang. Transforming Growth Factor α – TGF- α), erythropoetyny.

Objawy haemangioblastoma to w początkowym stadium małe zmiany wielkości mikrotętniaków, które stopniowo powiększając się dają typowy obraz czerwonych okrągłych guzków z towarzyszącą parą naczyń odżywczych (ryc. 1.) (1-3). Najczęściej zmiany zlokalizowane są w obwodowej siatkówce (częściej skroniowo), tylnym biegunie, na tarczy nerwu wzrokowego (1). Wybór metody leczenia zależy głównie od lokalizacji, liczby i rozmiarów naczyniaków siatkówki. Stosowane terapie to: obserwacja, laseroterapia, krioterapia, przezręczna termoterapia (ang. Transpupillary Thermotherapy – TTT), brachyterapia Ru¹⁰⁶, terapia protonowa, terapia fotodynamiczna, pars plana witrektomia (PPV), doszkliskowe iniekcje czynnika anty-VEGF, endoresekcja guza naczyniowego (1, 4). Ostatnie doniesienie mówi o iniekcji doszkliskowej propranololu (5).



Ryc. 1. Naczyniak siatkówki.
Fig. 1. Retinal hemangioblastoma.

Material i metody

Analizie poddano grupę 12 pacjentów (18 oczu) Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, w wieku od 20-go do 64-go roku życia (z czego 5 pacjentów w wieku między 20 a 30 r.ż.), u których rozpoznano zmiany oczne w przebiegu zespołu von Hippel-Lindau. Pacjenci byli obserwowani i leczeni w latach 1990-2015, (najkrótszy czas obserwacji wynosił 5 lat, najdłuższy 22 lata). Grupa obejmowała 6 kobiet oraz 6 mężczyzn. Dodatni wywiad rodzinny wystąpił w 3 przypadkach – 1 w kierunku zespołu VHL, 2 pozostałe w kierunku nowotworów piersi i trzustki. U 5 pacjentów stwierdzono współwystępowanie naczyniaków ośrodkowego układu nerwowego, w tym u 1 pacjenta dodatkowo stwierdzono torbiele trzustki i wątroby. U 4 pacjentów ze zmianami ośrodkowego układu nerwowego (OUN) naczyniaki siatkówki zlokalizowane były obustronnie. Lokalizację guzów naczyniowych tylko na obwodzie siatkówki stwierdzono w 5 przypadkach, w 3 guzy występowały wyłącznie w tylnym biegunie. W badanej grupie zastosowano następujące metody leczenia: laserokoagulację, krioplikację, pars plana witrektomię, przezręczną termoterapię, terapię fotodynamiczną, brachyterapię oraz doszkliskowe iniekcje czynnika anty-VEGF (tab. I).

Wyniki

W analizowanej grupie 12 pacjentów (18 oczu) Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej ze zdiagnozowanymi guzami naczyniowymi siatkówki w przebiegu zespołu VHL w 11 przypadkach (16 oczach) przeprowadzono leczenie złożone, w 1 oku wyłącznie laserokoagulację naczyniaka obwodowej siatkówki oraz w 1 przypadku (1 oko) krioplikację pojedynczego guza naczyniowego siatkówki. U 1 chorego z obustronnymi naczyniakami siatkówki, u którego wcześniej zastosowano zabiegi laserokoagulacji, krioplikacji i TTT naczyniaków siatkówki oka prawego, po których nie stwierdzono regresji zmian, przeprowadzono dodatkowo brachyterapię aplikatorem Ru¹⁰⁶. Zmiany w obwodowej siatkówce oka lewego były zabezpieczone jedynie laserokoagulacją. W 5 przypadkach, pomimo zastosowanego leczenia, ze względu na pojawienie się trakcyjnego i/lub otworopochodnego odwarstwienia siatkówki, wykonano PPV z endotamponadą olejem silikonowym. W 1 przypadku, po przeprowadzonym w innym ośrodku leczeniu doszkliskowymi iniekcjami czynnika anty-VEGF, terapię uzupełniono dodatkowo o TTT, krioplikację, laserokoagulację i ostatecznie przeprowadzono PPV (tab. I). W okresie prowadzonej obserwacji w badanej grupie chorych pomimo stosowania wielu różnych i uzupełniających się metod leczenia, stwierdzono dalszą progresję zmian w siatkówce i rozwój poważnych powikłań miejscowych.

Wyniki naszych obserwacji wskazują, iż skuteczność leczenia chorych z naczyniakami siatkówki towarzyszącymi chorobie VHL jest niepewna i zależy od lokalizacji, liczby, wielkości zmian oraz dynamiki procesu chorobowego – obecności nowych, pojawiających się w trakcie leczenia i rosnących naczyniaków. W badanej grupie 12 pacjentów, 5 pacjentów miało guzy zlokalizowane wyłącznie na obwodzie siatkówki. U 2 z nich po zastosowanym leczeniu nastąpiła stabilizacja ostrości wzroku, w pozostałych 3 przypadkach nastąpiło jej pogorszenie. U pacjentów ze zmianami obejmującymi tarczę nerwu wzrokowego doszło do znacznego upośledzenia funkcji wzroku niezależnie od

Pacjenci z zespołem von Hippel-Lindau a/ Patients with von Hippel-Lindau syndrome Płeć / Sex Wiek / Age	Wywiad Rodzinny/ Family history	Ostrość wzroku przed leczeniem/ Distance visual acuity before treatment	Ostrość wzroku po leczeniu/ Distance visual acuity after treatment	Ilość naczynek/ Number of hemangiomas		Położenie naczynek/ Localization of hemangiomas			Naczyniaki w narządach wewnętrznych/ Internal/intracranial hemangiomas	Leczenie/ Treatment						
				OP/ RE	OL/ LE	Tarcza n. II/ Optic disc	Tylny biegun/ Posterior pole	Obwodowa siatkówka/ Peripheral retina		Lasero koagulacja/ laserocoagulation	Krioplikacja/ cryoapplication	TTT	PPV	PDT	Brachyterapia/ brachytherapy	Iniekcje anti-VEGF/ Anti-VEGF therapy
1. M/ M, 36 lat/ years old	ujemny/ negative	OP/ RE 1,0 s.cor OL/ LE 0,7 s.cor	OP/ RE 1,0 s.cor OL/ LE 0,63 s.cor.	1	1		OL/ LE	OP/ RE								
2. M/ M, 27 lat/ years old	ujemny/ negative	OP/ RE 1,0 s.cor OL/ LE 1,0 s.cor	OP/ RE 1,0 s.cor. OL/ LE 0,63 s.cor.	-	1		OL/ LE	OL/ LE		OL/ LE						
3. K/ F, 22 lata/ years old	ujemny/ negative	OP/ RE 0,9 c.cor. OL/ LE 0,8 c.cor.	OP/ RE 0,1 c.cor. OL/ LE 0,8 c.cor.	3	3		OP/ Both eyes			OP/ RE						
4. M/ M, 43 lata/ years old	ujemny/ negative	OP/ RE 0,1 s.cor. OL/ LE b.p.św./ without light perception	OP/ RE r.r.p.o. lok.św. +/-/ hand movements, light perception +/- OL/ LE b.p.św./ without light perception	1	-		OP/ RE – przy tarczy n.II/ near the optic disc						OP/ RE			
5. K/ F, 36 lat/ years old	ujemny/ negative	OP/ RE 1,0 s.cor OL/ LE 0,7 s.cor	OP/ RE 1,0 .cor OL/ LE b.p.św./ without light perception	2	4		OP/ Both eyes					OP/ LE		OP/ both eyes		

6. K/F, 20 lat/ years old	dodatni/ positive	OP/RE 0,4 s.cor. OL/LE I.p.z 4m/ counting fingers from 4 meters	OP/RE poczucie światła (+/-)/ light perception (+/-) OL/LE poczucie światła (+)/light perception(+)	10	11	OPL/ both eyes	OPL/ both eyes	OPL/ both eyes	OPL/ both eyes	OPL/ both eyes	OL/ LE	OP/ RE	OP/ RE	OP/ RE	OP/ RE	
7. M/ M, 25lat/ years old	dodatni/ positive	OP/RE 0,9 s.cor. OL/LE 1,0 s.cor.	OP/RE 0,125 s.cor. OL/LE 1,0 s.cor.	4	2	OP/RE	OL/LE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	
8. K/ F, 54 lata/ years old	ujemny/ negative	OP/RE 0,5 c.cor. OL/LE 1,0 c.cor.	OP/RE I.p.p.o./ counting fingers OL/LE 1,0 c.cor.	1		OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	
9. K/ F, 33 lata/ years old/ years old	ujemny/ negative	OP/RE 0,63 c.cor. OL/LE 0,8 c.cor.	OP/RE 0,5 c.cor. OL/LE 0,8 c.cor.	7	3	OP/RE	Guz mózdzku/ Tumor of the cerebellum	OP/ both eyes	OP/ both eyes	OP/ both eyes	OP/ both eyes	OP/ both eyes	OP/ both eyes	OP/ both eyes	OP/ both eyes	
10. M/ M, 24 lata/ years old	ujemny/ negative	OP/RE b.p.s./ without light perception OL/LE 0,5 s.cor.	OP/RE b.p.s./ without light perception OL/LE 0,05 c.cor.		10	OL/LE		OL/LE	OL/LE	OL/LE	OL/LE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OL/LE	
11. K/ F, 64 lata/ years old	wątpliwy/ questionable	OP/RE 0,2 s.cor OL/LE 1,0 s.cor.	OP/RE 0,3 s.cor. OL/LE 1,0 s.cor.	1		OP/RE		OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	
12. M/ M, 37 lat/ears old	dodatni/ positive	OP/RE 1,0 c.cor. OL/LE 1,0 c.cor.	OP/RE 1,0 c.cor. OL/LE I.p.p.o./counting fingers		1	OL/LE		OL/LE	OL/LE	OL/LE	OL/LE	OP/RE	OP/RE	OP/RE	OL/LE	OL/LE (4x)

Tab. I. Metody leczenia zmian ocznych w przebiegu zespołu von Hippel-Lindau w grupie 12 pacjentów Kliniki Okulistycznej i Onkologii Okulistycznej SU w Krakowie.
Tab. I. Treatment modalities of ocular lesions in von Hippel-Lindau syndrome in group of 12 patients of Clinic of Ophthalmology and Ocular Oncology in Cracow.

rodzaju zastosowanego leczenia operacyjnego. W przypadku 6 pacjentów z guzami naczyniowymi zlokalizowanymi w tylnym biegunie nastąpiło pogorszenie widzenia, jedynie u 1 z nich nastąpiła poprawa ostrości wzroku (tab. I). Rokowanie dotyczące funkcji leczonego oka pogarszają powikłania obecne wtórnie do naczyniaka siatkówki bądź rozwijające się w następstwie zastosowanego leczenia. Do najczęstszych zaobserwowanych powikłań zaliczamy: obrzęk płamki, błonę nasiatkówkową, płyn pod siatkówką neurosensoryczną, wylew krwi do ciała szklistego, trakcje szklistkowo-siatkówkowe, odwarstwienie siatkówki (trakcyjne, otworopochodne, wysiękowe), zaćma wtórna, jaskra wtórna.

Omówienie wyników

W literaturze opisywanych jest wiele różnych i uzupełniających się metod leczenia, brak jednak wskazania co do jednej preferowanej, skutecznej metody (5-7). Obserwacja zalecana jest w przypadku małych naczyniaków (średnicy poniżej 500 mikronów), bezobjawowych, oraz w lokalizacji nosowej, a także jako początkowe postępowanie w przypadku zmian naczyniowych na tarczy nerwu wzrokowego (1). Bardzo rzadko może dojść do spontanicznej regresji (6). Decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna być podjęta w momencie pogorszenia ostrości wzroku oraz w przypadku progresji zmiany (1, 7).

Laserokoagulacją leczone są z powodzeniem małe naczyniaki zlokalizowane w tylnym biegunie u pacjentów z przeziernymi ośrodkami optycznymi. Wielokrotne sesje są skuteczne w przypadku zmian o średnicy do 4,5 mm, jednak największą skuteczność obserwuje się w przypadku mniejszych zmian, o średnicy do 1,5 mm (1). Wiązkę lasera kieruje się bezpośrednio na naczyniaka, lub na naczynia doprowadzające, bądź na obie struktury. Za dobrą reakcję uważane jest wchłonięcie płynu podsiatkówkowego, obkurczenie zmiany, zblednięcie naczyniaka, oraz zwężenie naczyń doprowadzających (1).

Krioterapia jest leczeniem z wyboru zmian o średnicy nie większej niż 4,5 mm, zlokalizowanych najbardziej obwodowo, najczęściej w połączeniu z laserokoagulacją (1). Podjęcie wczesnej terapii zmian daje dobre rokowanie co do utrzymania dobrej ostrości wzroku (8).

W przypadku dużych naczyniaków siatkówki, ze współwystępującymi zmianami wtórnymi, takimi jak płyn podsiatkówkowy, włóknienie przedsiatkówkowe czy trakcyjne odwarstwienie siatkówki, stosuje się wiele różnych, uzupełniających się metod leczenia, zastosowanie których nie gwarantuje jednak utrzymania funkcjonalnej ostrości wzroku (8). Do takich metod zalicza się brachyterapię aplikatorem Ru¹⁰⁶, protonoterapię (1, 6, 8). Prześzreniczna termoterapia oraz terapia fotodynamiczna (ang. Photodynamic Therapy – PDT) są stosowane z niewielkim sukcesem terapeutycznym u dorosłych (1, 8, 9). Opisywano PDT jako bezpieczną i skuteczną metodę leczenia naczyniaków siatkówki u 10-letniego dziecka, w połączeniu z iniekcją steroidu pozagałkowo oraz laserokoagulacją (6). Zastosowanie PDT we wczesnym stadium może ograniczyć pogarszanie się widzenia (10).

W przypadku bardzo zaawansowanych zmian w przebiegu choroby VHL stosuje się PPV z endotamponadą gazem lub olejem silikonowym (8, 9). Krzystolik i wsp. porównali skuteczność PPV z PPV wykonaną z retinotomią, gdzie lepsze rezultaty otrzy-

mano w grupie pacjentów poddanych zabiegowi PPV bez retinotomii. Przyпуска się, że retinotomia może być dodatkowym czynnikiem rozwoju nowych naczyniaków siatkówki oraz progresji istniejących zmian na skutek zaburzenia bariery krew-siatkówka oraz uwolnienia cytokin i czynników wzrostu (8). Endoresekcja guzów naczyniowych w obserwacji długoterminowej nie przynosi dobrych efektów w utrzymaniu funkcjonalnej ostrości wzroku (4, 9). PPV wykonuje się najczęściej w połączeniu z endolaserokoagulacją siatkówki oraz krioterapią (9). Długotrwałe rokowanie dotyczące utrzymania funkcjonalnej ostrości wzroku po zabiegu PPV jest niepewne. Często dochodzi do rozwoju powikłań wtórnych, najczęściej w postaci nowych zmian naczyniowych siatkówki, czy jaskry neowaskularnej, w rezultacie prowadząc do enukleacji (1, 9).

Bazując na molekularnej wiedzy na temat genezy guzów naczyniowych siatkówki, duże nadzieje pokładano w zastosowaniu doszkliskowych iniekcji anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab). Ogólna skuteczność takiej terapii jest jednak niepewna (2, 11). Może to wynikać m.in. z tego, że unaczynienie dużych guzów naczyniowych jest dojrzałe i mniej wrażliwe na czynnik VEGF, efektywna dawka anti-VEGF w przypadku naczyniaków siatkówki w przebiegu VHL może być wyższa niż ta stosowana do leczenia błony neowaskularnej, a także droga podania doszkliskowa może limitować dostępność anti-VEGF do tkanki guza w przypadku dużych, endofitycznych zmian (10, 12).

Podejmowano próby leczenia ogólnoustrojowego anti-VEGF (SU5416, bevacizumab), bez spektakularnych efektów. Należy pamiętać również, że jest to powiązane z licznymi ciężkimi objawami ubocznymi (4, 7).

Najnowsze doniesienia opisują przypadek 26-letniego pacjenta z obuocznymi naczyniakami siatkówki w przebiegu zespołu VHL, któremu w odstępie 6 tygodni podano 2 doszkliskowe iniekcje propranololu do oka lewego, w dawce 50 µg/0,05 ml, otrzymując zmniejszenie przecieku z naczyniaka, regresję guza naczyniowego na skutek włóknienia. Propranolol jest nie-selektywnym β-blokerem, który ma wysoką skuteczność w hamowaniu ekspresji VEGF, indukując apoptozę komórek śródbłona guza naczyniowego siatkówki (5).

Podsumowując, wczesna diagnoza zmian naczyniowych w przebiegu zespołu VHL i podjęcie odpowiedniego leczenia zmniejsza ryzyko utraty widzenia. Najtrudniejsze do leczenia są zmiany zlokalizowane przy tarczy nerwu wzrokowego lub w pęczku tarczowo-płamkowym, wówczas stosowane są najczęściej metody łączone, jak iniekcje anti-VEGF w połączeniu z PDT, jak również PPV. Rokowanie w głównej mierze zależy od czasu rozpoczęcia leczenia, liczby i lokalizacji zmian (2, 4), a także od rozwoju powikłań rozwijających się wtórnie do zastosowanego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Magee MA, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA: *Retinal capillary hemangiomas and von Hippel-Lindau disease*. Semin Ophthalmol. 2006; 21(3): 143–150.
2. Wang Y, Abu-Asab MS, Shen D, Zhuang Z, Chew EY, Chan CC: *Upregulation of hypoxia-inducible factors and autophagy in von Hippel-Lindau-associated retinal hemangioblastoma*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014; 252(8): 1319–1327.

3. Cybulski C, Krzysztofik K, Lubiński J: *Choroba Hippel-Lindau*. Neur Neurochir Pol. 1998; 32 (XLVIII).
4. Yeh S, Wilson D: *Pars plana vitrectomy and endoresection of a retinal vasoproliferative tumor*. Arch Ophthalmol. 2010; 128(9): 1196–1199.
5. Karimi S, Nikkha H, Ahmadi H, Safi S: *Intravitreal Injection of Propranolol for the Treatment of Retinal Capillary Hemangioma in a Case of Von Hippel-Lindau*. Retin Cases Brief Rep. 2018.
6. Fortunato M, Di Pietro R, Gravina L, Maggi R, Ubaldi A, Vadalà P: *Photodynamic therapy in von Hippel-Lindau disease in children*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2009; 46(6): 376–379.
7. Saitta A, Nicolai M, Giovannini A, Mariotti C: *Juxtapapillary retinal capillary hemangioma: new therapeutic strategies*. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2014; 3(3): 71–75.
8. Krzysztofik K, Stopa M, Kuprjanowicz L, Drobek-Słowik M, Cybulski C, Jakubowska A, et al.: *Pars Plana Vitrectomy in Advanced Cases of Von Hippel-Lindau Eye Disease*. Retina. 2016; 36(2): 325–334.
9. Gaudric A, Krivosic V, Duguid G, Massin P, Giraud S, Richard S: *Vitreoretinal surgery for severe retinal capillary hemangiomas in von hippel-lindau disease*. Ophthalmology. 2011; 118(1): 142–149.
10. Lazzeri S, Figus M, Di Bartolo E, Rizzo S, Nardi M: *Verteporfin photodynamic therapy for retinal hemangioblastoma associated with Von Hippel-Lindau disease in a 9-year-old child*. Clin Exp Ophthalmol. 2011; 39(2): 179–181.
11. Dahr SS, Cusick M, Rodriguez-Coleman H, Srivastava SK, Thompson DJ, Linehan WM, et al.: *Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with pegaptanib for advanced von Hippel-Lindau disease of the retina*. Retina. 2007; 27(2): 150–158.
12. Wong WT, Liang KJ, Hammel K, Coleman HR, Chew EY: *Intravitreal ranibizumab therapy for retinal capillary hemangioblastoma related to von Hippel-Lindau disease*. Ophthalmology. 2008; 115(11): 1957–1964.

Praca wpłynęła do Redakcji 14.05.2019 (KO-00208-2019)
Zakwalifikowano do druku 21.08.2019

Autor korespondencyjny (Corresponding author):

lek. Maria Siedlińska
Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej UJ CM
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków
e-mail: maria.siedlinska@gmail.com