

OTWÓR PLAMKI PO DOSZKLISTKOWYCH INIEKCJACH RANIBIZUMABU U PACJENTA Z WYSIĘKOWYM ZWYRODNIENIEM PLAMKI ZWIĄZANYM Z WIEKIEM - OPIS PRZYPADKU

THE MACULAR HOLE AFTER INTRAVITREAL INJECTIONS OF RANIBIZUMAB IN A PATIENT WITH EXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION – A CASE STUDY

Magdalena Kal¹, Michał Biskup¹, Jerzy Mackiewicz²

¹ Oddział Okulistyki Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

Ordynator: dr n. med. Magdalena Gierada

² Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciąła Szklatego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz

STRESZCZENIE

Wyróżniamy dwie postaci zwyrodnienia plamki związane z wiekiem (AMD): suchą i wysiękową. Postać wysiękowa AMD może być leczona za pomocą powtarzanych iniekcji doszkliskowych z przeciwciał przeciwko naczyniowemu czynnikowi wzrostu naczyń (VEGF).

Optyczna koherentna tomografia siatkówki (OCT) jest standardowym badaniem w monitorowaniu pacjentów leczonych ranibizumabem z powodu wysiękowej postaci AMD.

VEGF ogrywa kluczową rolę w rozwoju naczyniówkowej neowaskularyzacji w wysiękowej postaci AMD.

Przedmiotem naszej obserwacji było przedstawienie rozwoju otworu plamki po leczeniu wysiękowej postaci AMD za pomocą powtarzanych, doszkliskowych iniekcji ranibizumabu.

Ranibizumab jest przeciwciałem przeciwko VEGF. Substancja ta jest zarejestrowana w leczeniu wysiękowej postaci AMD. Ranibizumab może wytwarzać ogniskowe miejsca z siłami trakcyjnymi na powierzchni siatkówki podczas kurczenia się naczyniówkowej błony neowaskularnej. Oba te działania mogą powodować kurczenie się i rozwarstwianie siatkówki, prowadząc do formowania się otworu plamki.

Słowa kluczowe: otwór plamki, neowaskularyzacja naczyniówkowa, ranibizumab.

SUMMARY

There are two forms of age-related macular degeneration (AMD), the dry one and the exudative one. The exudative form of AMD can be treated using repeated intravitreal injections of antibodies against vascular endothelial growth factor (VEGF).

Optical coherence tomography (OCT) of the retina is a standard examination in monitoring patients treated with ranibizumab due to an exudative form of AMD.

VEGF plays a key role in the development of choroidal neovascularization in the exudative form of AMD.

The subject-matter of our observation was to present the development of the macular hole after treatment of the exudative form of AMD through repeated intravitreal injections of ranibizumab.

Ranibizumab is an antibody against VEGF. This substance is registered for the treatment of the exudative form of AMD. Ranibizumab may produce focal sites with traction forces on the surface of the retina during the contraction of the choroidal neovascular membrane. Both of these effects may cause contraction and delamination of the retina causing the macular hole to form.

Key words: macular hole, choroidal neovascularization, ranibizumab.

WSTĘP

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest chorobą przewlekłą, która prowadzi do degeneracji fotoreceptorów, nabłonka barwnikowego

(RPE), błony Brucha, naczyniówki w obrębie tylnego bieguna gałki ocznej. Choroba upośledza widzenie centralne.

Wyróżniamy dwie postaci AMD: suchą i wysiękową.

Postać suchą cechuje obecność w plamce druz, zaników RPE, przegrupowań barwnika, odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki (PED) oraz zaniku geograficznego w stadium końcowym, powodujących zmniejszenie lub nieodwracalną utratę ostrości wzroku.

Postać wysiękowa cechuje się obecnością naczyńkowej błony neowaskularnej (CNV), która jest źródłem przecieku krwi i surowicy pod siatkówkę, w struktury siatkówki oraz pod RPE, dając obraz uniesionej siatkówki centralnej o barwie jasnej lub szarawej z mogącymi towarzyszyć wybroczynami krwotocznymi na powierzchni siatkówki. W stadium końcowym dochodzi do tworzenia się tarczowatej blizny w siatkówce, co skutkuje trwałą utratą widzenia [1].

W leczeniu suchej postaci AMD stosuje się suplementację diety preparatami luteiny. W terapii wysiękowej postaci AMD zarejestrowany jest ranibizumab (Lucentis) podawany jako iniekcja do ciała szklistego gałki ocznej. Lek ten jest humanizowanym fragmentem Fab przeciwciała IgG skierowanym przeciwko cząsteczkom naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF), który odgrywa kluczową rolę w rozwoju CNV. Ranibizumab powinien być podawany w trzech kolejnych dawkach w odstępach około 30 dni w dawce 0,5 mg, a następne dawki uzależnione są od aktywności CNV, którą ocenia się, badając ostrość wzroku oraz grubość siatkówki za pomocą optycznej koherentnej tomografii siatkówki (OCT). Według wytycznych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) do iniekcji Lucentisem kwalifikują się pacjenci z wysiękową postacią AMD, u których ostrość wzroku wynosi od 0,1 do 0,5 na tablicach Snellena do dali [2, 3].

Celem artykułu jest przedstawienie przypadku 78-letniego pacjenta, u którego po przebytych leczeniu ranibizumabem wysiękowej postaci AMD doszło do rozwoju błony nasiatkówkowej plamki oraz otworu warstwowego plamki.

Chory obserwowany był w Oddziale Okulistyki Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach przez 10 miesięcy. Zgłosił się w sierpniu 2011 roku do Oddziału Okulistyki celem diagnostyki i ewentualnego leczenia AMD. Podawał w wywiadzie przebytą operację zaćmy oka lewego (OL) w 2010, jaskrę oka prawego (OP) leczoną dorzolamidem od lutego 2011 roku oraz dwie iniekcje doszkliskowe leku bewacizumab (Avastin) do OL w maju 2011 i czerwcu 2011 roku w innym ośrodku okulistycznym. W wywiadzie ogólnym pacjent podawał leczone nadciśnienie tętnicze.

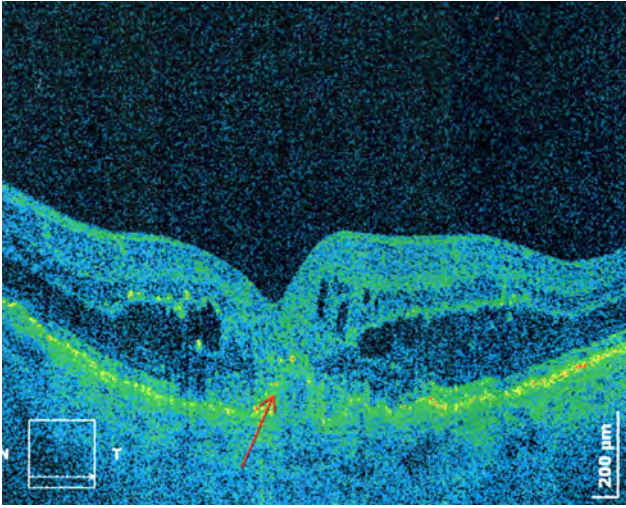
Podczas pierwszej wizyty w sierpniu 2011 roku ostrość wzroku (OP) wynosiła 2/50 s.c. (bez korekcji) oraz OL 0,4 c.c. (z korekcją) $-1,0$ Dsph. Ostrość wzroku OP nie poprawiała żadna korekcja okula-

rowa. Pacjent zgłaszał spadek ostrości widzenia OL oraz metamorfopsje (krzywienie obrazu) OL. Pacjent podawał utrzymujący się spadek ostrości widzenia OP od roku. Na dzień OP stwierdzono w obszarze plamki obecność litej, jasnożółtej, tarczowatej blizny z przegrupowaniami ciemnego barwnika. Na dzień OL w rejonie plamki występowało jasne uniesienie siatkówki przez płyn podsiatkówkowy z towarzyszącymi wybroczynami krwotocznymi przed- i śródsiatkówkowymi, licznymi druzami i wysiękami twardymi.

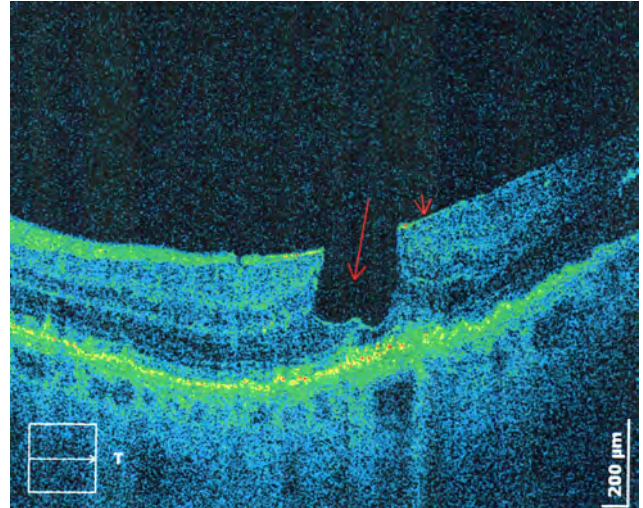
Oko lewe pacjenta poddano leczeniu trzema iniekcjami ranibizumabu w odstępach 30-dniowych od sierpnia 2011 do października 2011 roku po wcześniejszej diagnostyce siatkówki za pomocą angiografii fluoresceinowej (AF) oraz OCT. W badaniu OCT stwierdzono hiperrefleksyjne zniekształcenie i pogrubienie linii RPE/choriicapilary w miejscu neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV) z towarzyszącymi hyporefleksyjnymi, śródsiatkówkowymi przestrzeniami płynowymi powodującymi obrzęk siatkówki. Obraz siatkówki w badaniu OCT świadczył o aktywnej postaci wysiękowej AMD (rysunek 1).

Grubość siatkówki centralnej w tym badaniu wynosiła 365 um.

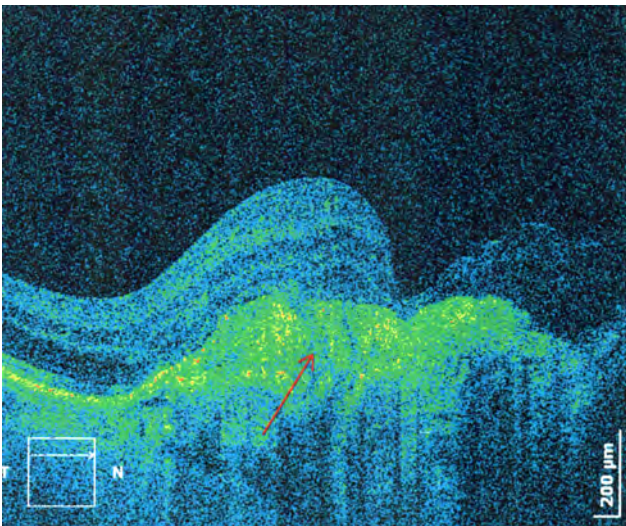
W oku prawym stwierdzono w badaniu OCT obecność litej, hiperrefleksyjnej struktury podsiatkówkowej, unoszącej siatkówkę centralną i zniekształcającej dołek. Zmiana ta odpowiadała bliźnie podsiatkówkowej w końcowym stadium wysiękowej postaci AMD (rysunek 2). Po pierwszej iniekcji doszkliskowej ranibizumabu ostrość wzroku OL wynosiła 0,7 c.c. $-1,0$ Dsph. W badaniu OCT OL stwierdzono zmniejszenie grubości siatkówki centralnej (265 um), zanik przestrzeni płynowych śródsiatkówkowych oraz cienką hiperrefleksyjną strukturę na powierzchni siatkówki o nierównym przebiegu, odpowiadającą błonie przedsiatkówkowej (rysunek 3). Po drugiej iniekcji Lucentisu ostrość wzroku OL wynosiła 0,8 c.c. $-1,0$ Dsph, natomiast w badaniu OCT stwierdzono dalszy spadek grubości siatkówki centralnej (194 um) z zaznaczoną hiperrefleksyjną błoną przedsiatkówkową. Po trzeciej iniekcji Lucentisu ostrość wzroku OL wynosiła 0,8 c.c. $-1,0$ Dsph i w obrazie OCT zaobserwowano obecność paracentralnego otworu rzekomego plamki, hiperrefleksyjnej błony przedsiatkówkowej, bez obecności płynu pod- i śródsiatkówkowego. Powyższe wyniki badania OCT OL utrzymywały się w trzech kolejnych wizytach przeprowadzanych w odstępach 30-dniowych (rysunek 4). W kolejnym badaniu OCT OL przeprowadzonym miesiąc później ponownie zaobserwowano wzrost grubości siatkówki centralnej do 370 um z powodu pojawienia się śródsiatkówkowych, hyporefleksyjnych przestrzeni płynowych, co świadczyło o uaktywnieniu się błony neowaskularnej w przebiegu wysiękowej postaci



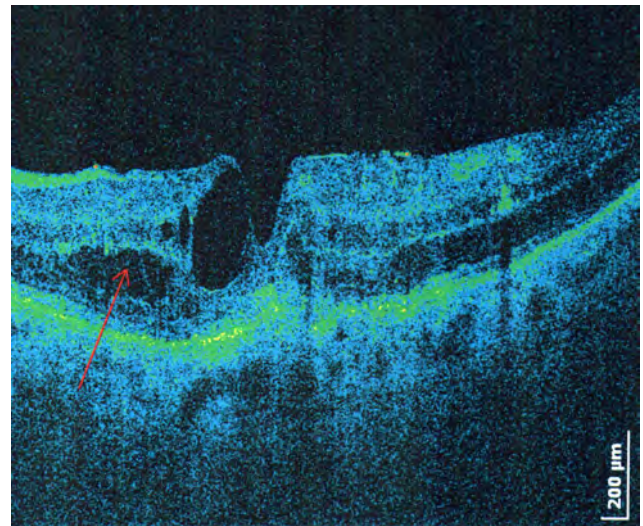
Rys. 1. Obrzęk płamki w OL, płyn śródsiatkówkowy w OL. Strzałka wskazuje na CNV w OL



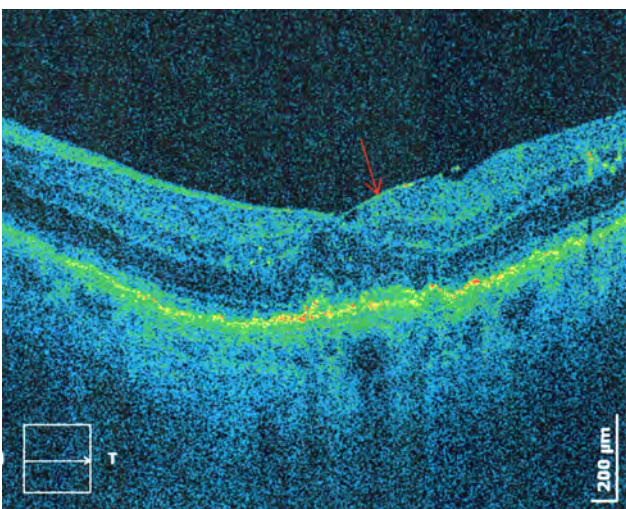
Rys. 2. Blizna podsiatkówkowa w OP



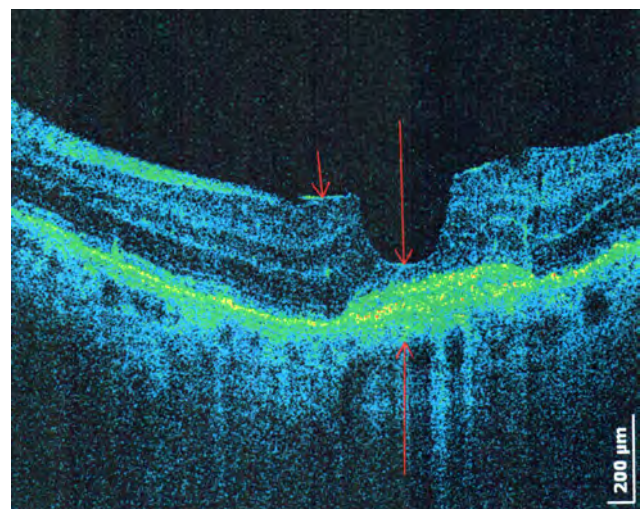
Rys. 3. Zanik przestrzeni płynowych śródsiatkówkowych w OL po leczeniu ranibizumabem. Strzałka wskazuje na błonę przedsiatkówkową w OL



Rys. 4. Strzałka duża wskazuje na otwór rzekomy płamki, strzałka mała na błonę przedsiatkówkową w OL



Rys. 5. Obrzęk płamki, strzałka wskazuje na przestrzenie płynowe śródsiatkówkowe. Zmiany wskazują na uaktywnienie CNV w OL



Rys. 6. Spadek grubości płamki. Strzałka mała wskazuje na błonę przedsiatkówkową, strzałka duża górna na otwór płamki, strzałka duża dolna na bliznę podsiatkówkową. Brak aktywności CNV w OL

AMD (rysunek 5). Podczas tej wizyty ostrość wzroku OL wynosiła 0,6 c.c. $-1,0$ Dsph. Pacjent skarżył się na nasilenie metamorfopsji przed OL. Chorego zakwalifikowano do czwartej iniekcji doszklistkowej ranibizumabu w OL. Na wizycie kontrolnej, która odbyła się po 30 dniach od zabiegu ostrość wzroku OL wynosiła 0,6 c.c. $-1,0$ Dsph. Pacjent nadal skarżył się na metamorfopsje przed OL. W badaniu OCT OL zaobserwowano spadek grubości siatkówki centralnej do 190 μm , obecność otworu rzekomego, hiperrefleksyjnej błony przedsiatkówkowej, brak przestrzeni płynowych oraz wytworzenie się hiperrefleksyjnej blizny na linii RPE/siatkówka w pobliżu otworu rzekomego plamki (rysunek 6).

OMÓWIENIE

Otwór plamki powstaje wskutek odśrodkowego przemieszczania fotoreceptorów znajdujących się w centrum dołeczka. Wyróżniamy następujące otwory: a) idiopatyczny otwór starczy związany z wiekiem, b) pełnościennie otwory plamki w przebiegu wysokiej krótkowzroczności lub po tępym urazie gałki ocznej, c) rzekome otwory plamki. W ostatniej grupie wyróżniamy: 1) otwory w obrębie zwłóknienia przedsiatkówkowego jako wynik dośrodkowego obkurczania się błony, 2) otwory warstwowe w przebiegu długotrwałego, ciężkiego torbielowatego obrzęku plamki, 3) dołek białopunkcikowy – choroba plamki niedająca objawów, 4) mikrootwór w plamce – mały, dobrze ograniczony śródsiatkówkowy ubytek w dołeczku lub okołodołęczkowo, który nie zmienia się w czasie [4].

Otwory warstwowe plamki mogą tworzyć się na skutek długotrwałego, przewlekłego obrzęku centralnej siatkówki. Neowaskularyzacja naczyńkowa w przebiegu wysiękowego AMD może przebiegać z pogrubieniem siatkówki w okolicy dołka i torbielowatym obrzękiem plamki, które są niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi dla przebiegu tej postaci zwyrodnienia siatkówki. Płyn przesiąkający z naczyń neowaskularnych gromadzi się w warstwie spłotowatej zewnętrznej oraz w warstwie jądrzastej wewnętrznej siatkówki dookoła dołeczka, powodując tworzenie się zmian torbielopodobnych siatkówki. W przypadku przewleknięcia się tego stanu może dochodzić do łączenia się tych mikrotorbieli w dużą przestrzeń torbielowatą z następnym tworzeniem się otworu warstwowego w dołku i nieodwracalnym uszkodzeniem widzenia centralnego.

Torbielowaty obrzęk plamki może być również wywołany przez plamkowe błony przedsiatkówkowe wskutek przerwania okołodołkowych naczyń włosowatych. Błony te rozwijają się na granicy

szklistkowo-siatkówkowej i składają się z proliferujących komórek glejowych siatkówki, które docierają do powierzchni siatkówki przez otwory w błonie granicznej wewnętrznej siatkówki. Otwory te tworzą się prawdopodobnie w momencie tylnego odłączania ciała szklistego w rejonie plamki. Obkurczanie się tych błon przedsiatkówkowych może nasilać obrzęk centralnej siatkówki, prowadząc ostatecznie do wytworzenia się otworu plamki [5].

W piśmiennictwie istnieją doniesienia o tworzeniu się otworów plamki u pacjentów z wysiękową postacią AMD leczonych za pomocą doszklistkowych iniekcji ranibizumabu. Clemens, Holz i Meyer przedstawili w swej pracy przypadek 63-letniej pacjentki leczonej iniekcjami doszklistkowymi ranibizumabu z powodu wysiękowego AMD. OCT wykonane po podaniu trzech dawek wysycających ranibizumabu wykazało odłączenie ciała szklistego oraz obecność otworu plamki, powodującego spadek ostrości wzroku [6].

Podobne obserwacje przedstawili w swej pracy Grigoropoulos, Emfietzoglou, Nikolaidis oraz Theodosiadis, opisując przypadek 67-letniej kobiety z wysiękową postacią AMD z towarzyszącym PE-D-em, u której po miesiącu od podania jednej iniekcji doszklistkowej ranibizumabu wytworzył się rzekomy otwór plamki, wtórny do tworzącej się błony przedsiatkówkowej [7].

WNIOSKI

1. OCT jest niezbędnym badaniem do diagnostyki i monitorowania leczenia wysiękowej postaci AMD [8].
2. Iniekcje doszklistkowe ranibizumabu u pacjentów z wysiękową postacią AMD mogą indukować tworzenie się błon przedsiatkówkowych oraz tworzenie się otworu rzekomego plamki.
3. Pacjentów z wysiękową postacią AMD należy ostrożnie kwalifikować do dalszych iniekcji doszklistkowych ranibizumabu, jeśli po podaniu trzech dawek wysycających zaobserwowano tworzenie się błony przedsiatkówkowej i otworu plamki.

PIŚMIENICTWO

- [1] Stankiewicz A, Figurska M. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem. Przewodnik diagnostyki i terapii. Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2010; 9–11.

- [2] Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmology* 2010 Jan; 94(1): 2–13.
- [3] Keane PA, Chang KT, Liakopoulos S et al. Effect of ranibizumab retreatment frequency on neurosensory retinal volume in neovascular AMD. *Retina* 2009 May; 29(5): 592–600.
- [4] Kański J. *Okulistyka Kliniczna*. Wydawnictwo Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009.
- [5] Wylęgała E, Nowińska A, Teper S. *Optyczna koherentna tomografia, t. 2*. Wydawnictwo Górnicki, Wrocław 2010; 55–68.
- [6] Clemens CR, Holz FG, Meyer CH. Macular hole formation in the presence of a pigment epithelial detachment after three consecutive intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *J Ocul Pharmacology Ther* 2010 Jun; 26(3): 297–299.
- [7] Grigoropoulos V, Emfietzoglou J, Nikolaidis P. Full-Thickness macular hole after intravitreal injections of ranibizumab in a patient with retinal pigment epithelium detachment and tear. *Eur J Ophthalmology* 2010 Mar–Apr; 20(2): 469–472.
- [8] Bolz M, Ritter M, Polak K et al. The role of Stratus OCT in anti-VEGF therapy. Qualitative and quantitative assessment of neovascular AMD. *Ophthalmology* 2008 Jul; 115(7): 650–655.

Adres do korespondencji:

lek. med. Magdalena Kal
Oddział Okulistyki
WSzZ w Kielcach
e-mail: kalmagda@gmail.com
tel. 500 290 905