

(08)

Idiopatyczna neowaskularyzacja podsiatkówkowa – opis przypadku

Idiopathic choroidal neovascularization – case report

Ewelina Lachowicz, Katarzyna Kubasik-Kładna, Katarzyna Mozolewska-Piotrowska, Wojciech Lubiński

Katedra i Klinika Okulistyki, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński, prof. PUM, FEBO

Abstrakt:	<p>Cel: przedstawienie pacjenta z idiopatyczną neowaskularyzacją podsiatkówkową okołotarczową, którego leczono preparatami anti-VEGF (anti-vascular endothelial growth factor) podczas 9-miesięcznej obserwacji.</p> <p>Pacjent i metody: mężczyzna, lat 29, został skierowany w celu diagnostyki i leczenia z powodu jednostronnego obniżenia ostrości wzroku w oku prawym VOP – 0,1 (tablica Snellena) oraz metamorfopsji. Przeprowadzono rutynowe badanie okulistyczne, w którym zaobserwowano obrzęk płamki oraz obrzęk otaczający tarczę nerwu wzrokowego z wylewami przed- i śródsiatkówkowymi na jego granicy. Wykonano optyczną koherentną tomografię, angiografię fluoresceinową oraz testy laboratoryjne w kierunku chorób zapalnych błony naczyniowej. Z uwagi na trudności diagnostyczne wykonano dodatkowo angiografię indocyjaninową. Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych postawiono rozpoznanie idiopatycznej neowaskularyzacji podsiatkówkowej. Pacjenta zakwalifikowano do terapii anti-VEGF. Chory otrzymał trzy iniekcje doszkliskowe 1,25 mg bewacyzumabu w odstępach miesięcznych.</p> <p>Wyniki: po trzeciej iniekcji bewacyzumabu osiągnięto znaczącą poprawę ostrości wzroku (VOP – 1,0) oraz ustąpienie obrzęku okołotarczowego, któremu towarzyszyły krwotoki na dnie oka. Po 6 miesiącach stwierdzono bliznowacenie okołotarczowe w rzucie zmian pierwotnych.</p> <p>Wnioski: terapia anti-VEGF okazała się skuteczną metodą leczenia idiopatycznej neowaskularyzacji podsiatkówkowej u opisywanego pacjenta. Zastosowanie bewacyzumabu spowodowało poprawę ostrości wzroku i szybszą regresję zmian na dnie oka.</p>
Słowa kluczowe:	idiopatyczna neowaskularyzacja podsiatkówkowa, optyczna koherentna tomografia, angiografia fluoresceinowa, angiografia indocyjaninowa, terapia anti-VEGF.
Abstract:	<p>Purpose: To report a patient with peripapillary idiopathic choroidal neovascularization treated with an anti-VEGF (anti-vascular endothelial growth factor) agent (bevacizumab) observed during for 9 months.</p> <p>Patient and methods: Twenty nine years old man was referred to the Department for diagnosis and treatment because of unilateral visual acuity decrease in the right eye (VA RE – 0.1) and metamorphopsias. The routine ophthalmic examination revealed macular edema and peripapillary edema with epiretinal and intraretinal hemorrhages. The optical coherence tomography, fluorescein angiography, as well as laboratory tests were performed in order to exclude uveitis. Due to the difficulties in the diagnosis indocyanine green angiography was also performed. Based on clinical symptoms and the findings of the additional diagnostic procedures, the patient was diagnosed with idiopathic choroidal neovascularization. The patient was qualified for anti-VEGF therapy and received three intravitreal injections of bevacizumab at the dose of 1.25 mg, at monthly intervals.</p> <p>Results: Significant improvement of visual acuity (VA RE – 1.0) and regression of the peripapillary edema with hemorrhages were achieved after the third injection of 1.25 mg bevacizumab. At 6 months, peripapillary scarring was observed in the area involved by the primary lesions.</p> <p>Conclusions: Anti-VEGF therapy is the effective treatment of idiopathic choroidal neovascularization in the described case. The visual acuity improvement and rapid regression of posterior segment lesions after bevacizumab administration were observed.</p>
Key words:	idiopathic choroidal neovascularization, optical coherence tomography, fluorescein angiography, indocyanine angiography, anti-VEGF therapy.

Wstęp

Idiopatyczna neowaskularyzacja podsiatkówkowa (idiopathic choroidal neovascularization – ICNV) została po raz pierwszy opisana przez Juniusa w 1923 r. jako młodzieńcze wysiękowe zapalenie siatkówki w okolicy płamki. Występuje u 17% osób z neowaskularyzacją podsiatkówkową, które nie ukończyły 50 lat (1).

Neowaskularyzację podsiatkówkową u osób młodych można zaobserwować w przebiegu wielu schorzeń takich jak: wysoka

krótkowzroczność (62%), zapalenia błony naczyniowej (histoplazmoza oczna 12%, toksoplazmoza, toksokaroza oraz sarkoidoza), pasma naczyniaste (5%), teleangiektazje okołodołkowe, pęknięcia naczyńki, dysgenezyja nabłonka barwnikowego, dystrofie siatkówki (choroby Besta oraz Stargardta), anomalie nerwu wzrokowego (n. II) (druzy tarczy, dołek rozwojowy i szczelina tarczy), oraz po urazach gałki ocznej (2–5). W diagnostyce różnicowej należy rozważyć także polipoidalną neowaskularyzację naczyń-

kową (polypoidal choroidal vasculopathy – PCV). U 15% pacjentów obserwujemy CNV bez ustalonej przyczyny, u osób ogólnie zdrowych nie współistnieją z nią choroby narządu wzroku (1–6).

ICNV może występować w różnych lokalizacjach: poddołkowej, przydołkowej i pozadołkowej. Najlepiej opisane dotychczas są zmiany poddołkowe. Naturalny przebieg ICNV poddołkowej nie jest zawsze związany z pogorszeniem ostrości wzroku. CNV przebiega z gromadzeniem się płynu wysiękowego i/lub krwi w przestrzeni śródsiatkówkowej oraz następowym włóknieniem. Z nielicznych opisanych wyników badań wynika, że ostrość wzroku wynosi średnio 0,2 (zakres: od l.p.o. do 0,5). W 95% przypadków następują samoistna stabilizacja lub poprawa ostrości wzroku, natomiast u 5% obserwuje się trwałe obniżenie ostrości wzroku (6, 7). Wynik badania angiografii fluoresceinowej (fluorescein angiography – FA) ma znaczenie rokownicze z uwagi na umiejscowienie CNV i jej średnicę. Zmiany wielkości 1 tarczy n. II (1 dd) i mniejsze rokują lepiej – końcowa ostrość wzroku wynosi $> 0,3$. Niekorzystny przebieg choroby wiąże się z neowaskularyzacją poddołkową (7).

Przydatnym badaniem, które pozwala określić stan zaawansowania choroby oraz skuteczność leczenia, jest optyczna koherentna tomografia (optical coherent tomography – OCT). Patologiczne naczynia można uwidocznić w badaniu AF. W przypadkach niejasnych diagnostycznie w ocenie krążenia naczyniówkowego szczególną wartość ma angiografia indocyjaninowa (indocyanine green angiography – ICGA) (2, 4, 6, 8).

W terapii neowaskularyzacji naczyniówkowej w zależności od wyjściowej ostrości wzroku, naturalnego przebiegu choroby, wielkości zmian i ich umiejscowienia stosuje się terapię laserem argonowym, terapię fotodynamiczną, a także iniekcje dożłkistkowe Triamcinolonu. Obecnie jedyną skuteczną metodą leczenia CNV jest terapia dożłkistkowa z użyciem leków anti-VEGF (1, 9–11).

Opis przypadku

Pacjent (29 lat) był diagnozowany w Klinice Okulistyki PUM z powodu bezbolesnego obniżenia ostrości wzroku w oku prawym (OP) z towarzyszącymi metamorfopsjami, trwającymi od kilku tygodni. Ostrość wzroku do dali podczas pierwszej oceny z korekcją i bez korekcji wynosiła VOP – 0,1 (tablice Snellena). Przedni segment OP i ciśnienie wewnątrzgałkowe (tonometr Goldmanna) były w granicach normy. W badaniu stereoskopowym dna OP (soczewka VOLK) obserwowano obrzęk płamki oraz wylewy przed- i śródsiatkówkowe na granicy obrzęku otaczającego tarczę n. II (ryc. 1.). W badaniu OCT płamki uwidoczono zwiększenie grubości siatkówki (334 μm), odłączenie nabłonka barwnikowego i hiporefleksyjną przestrzeń podsiatkówkową zawierającą płyn (ryc. 2.) oraz – w obszarze okołotarczowym – zwiększenie grubości siatkówki z obecnością prawdopodobnie płynu z hiporefleksyjnymi ogniskami w przestrzeni śród- i przedsiatkówkowej w rzucie wynaczynionej krwi.

W badaniu AF uwidoczono ogniska hiperfluorescencji odpowiadające przeciekowi z patologicznego unaczynienia, mogące wskazywać na CNV (ryc. 3.). Uzyskany wynik nie pozwalał jednoznacznie ustalić rozpoznania. Z uwagi na trudności diagnostyczne w celu dokładnej oceny naczyniówki wykonano badanie uzupełniające ICGA, w którym wykazano obecność okołotarczowej CNV (Ryc. 4).

W diagnostyce różnicowej ICNV wykluczono inne przyczyny neowaskularyzacji. Wykonano badania dodatkowe (USG, AF, ICGA, ERG) ukierunkowane na choroby gałki ocznej i laboratoryjne (histoplazmoza, toksoplazmoza, toksokaroza i sarkoidoza) ukierunkowane na choroby zapalne błony naczyniowej, nie stwierdzono odchyień od normy.

Na podstawie obrazu klinicznego i badań dodatkowych wykluczono możliwe przyczyny CNV oraz postawiono rozpoznanie idiopatycznej neowaskularnej błony naczyniowej (ICNV) okołotarczowej.

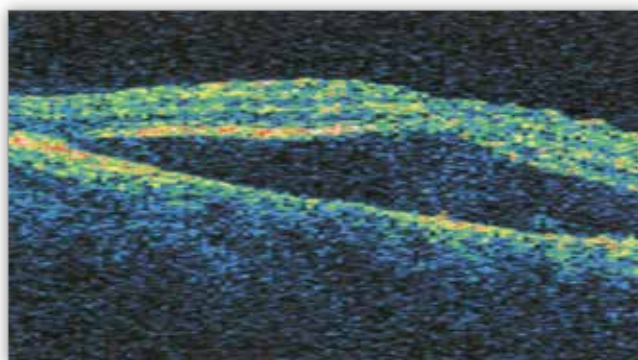
Na podstawie wyników badań opublikowanych w piśmiennictwie, które wskazują na korzystny wpływ preparatów anti-VEGF w leczeniu ICNV, podjęto decyzję o zakwalifikowaniu pacjenta do terapii. Podano 3 iniekcje dożłkistkowe bewacyzumabu w dawce 1,25 mg z zachowaniem odstępów miesięcznych.

Podczas wizyty kontrolnej po 6 miesiącach od ostatniej iniekcji stwierdzono znaczną poprawę ostrości wzroku (VOP –



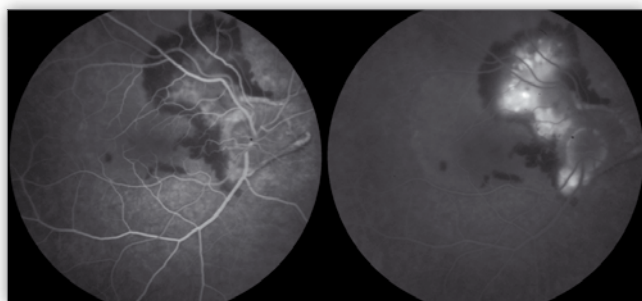
Ryc. 1. Obraz dna OP w dniu, w którym przyjęto pacjenta do kliniki – wylew przedsiatkówkowy przesłaniający tylny biegun, wylew podsiatkówkowy oraz wysięki twarde i obrzęk.

Fig. 1. Right fundus on admission – preretinal hemorrhage obscuring the view of the posterior pole, subretinal hemorrhage, hard exudates and edema.



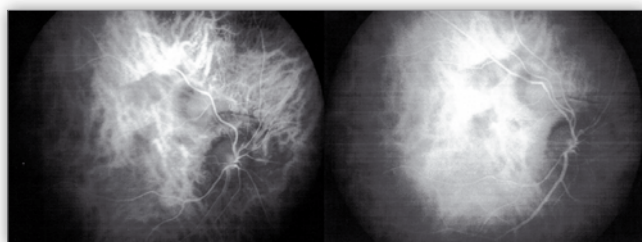
Ryc. 2. Obraz OCT OP w dniu badania – hiporefleksyjna przestrzeń płynowa podsiatkówkowa i pojedyncze cysty śródsiatkówkowe.

Fig. 2. OCT image of the RE during the first examination – hyporeflexive area of subretinal fluid and single intraretinal cysts.



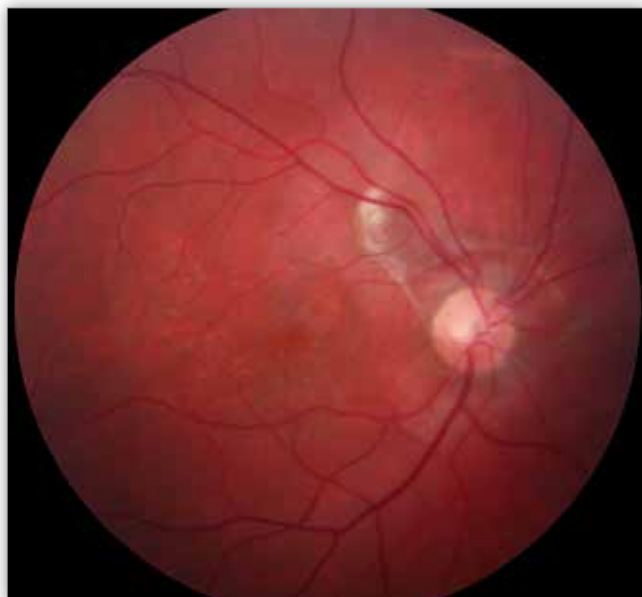
Ryc. 3. Badanie FA OP podczas pierwszej wizyty – obszar hyperfluorescencji w rzucie nowotwórstwa naczyniowego.

Fig. 3. FA image of RE on the first visit – hyperfluorescence area corresponding to choroidal neovascularization.



Ryc. 4. Badanie ICGA OP – obszary hyperfluorescencji odpowiadające włóknieniu oraz ognisko słabej hyperfluorescencji nad tarczą n. II odpowiadające okołotarczowej CNV.

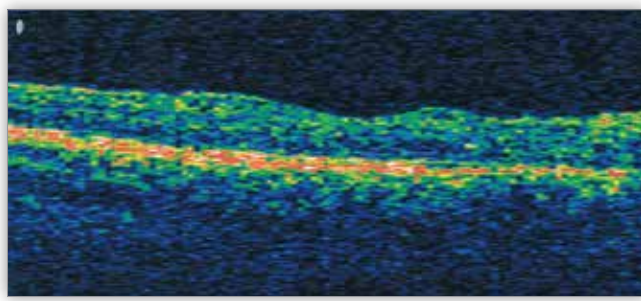
Fig. 4. ICGA image of RE – hyperfluorescence areas corresponding to fibrosis and a small focal area of hyperfluorescence below the optic disc corresponding to CNV.



Ryc. 5. Obraz dna OP po 3 iniekcjach doszkliskowych po 6 miesiącach od ostatniej iniekcji – bliznowacenie w rzucie zmian pierwotnych.

Fig. 5. Right fundus after three intravitreal injections at six months following the last injection – scarring in the region previously involved by the primary lesions.

0,1 k.n.p. przed leczeniem, VOP – 1,0 cc – 3,0 Dsph// +2,5 Dcyl ax 170° po terapii). Na dzień OP zaobserwowano ustąpienie obrzęku siatkówki, wchłonięcie krwotoków i bliznowacenie okołotarczowe (ryc. 5.). W badaniu OCT płamki stwierdzono zmniejszenie się grubości siatkówki (286 μ m) w wyniku wchłonięcia się płynu podsiatkówkowego (ryc. 6.), w badaniu FA nie



Ryc. 6. Badanie kontrolne OCT OP wykonane po 6 miesiącach od ostatniej iniekcji doszkliskowej – całkowicie przyłożona siatkówka w płamce i bliznowacenie.

Fig. 6. Follow-up OCT of the RE at six months following the last intravitreal injection – complete retinal re-attachment and flattening within the macula as well as retinal scarring.

uwidoczono przecieku. Nie odnotowano również miejscowych powikłań po zastosowanej terapii.

Omówienie

Idiopatyczna neowaskularyzacja podsiatkówkowa stanowi odrębną kliniczną jednostkę, której patogeneza pozostaje niejasna. Do czynników ryzyka należą płeć żeńska i wiek poniżej 50., roku życia (3, 8, 12). Zaobserwowano, że ICNV wiąże się z upośledzeniem funkcji krążących hematopoetycznych komórek macierzystych, a podwyższone stężenie VEGF i IgE w surowicy krwi może odgrywać istotną rolę w patogenezie tego schorzenia (13).

Wyjściowa ostrość wzroku, możliwość samoistnej poprawy oraz ustalenie na podstawie badań AF, OCT i/lub ICGA, gdzie umiejscowione są pierwotne zmiany i jaka jest ich wielkość, wpływają na decyzję odnośnie do wyboru odpowiedniej metody leczenia.

W leczeniu ICNV zastosowanie znalazły różne metody. Laseroterapia z zastosowaniem lasera argonowego jest stosowana w przypadku zmian o lokalizacji pozadołkowej i postępującego przebiegu choroby (3, 4). Terapia fotodynamiczna (PDT) ma zastosowanie w przypadku neowaskularyzacji podsiatkówkowych umiejscowionych poddołkowo, wymaga jednak powtórzeń, a warunkiem podjęcia terapii jest zdiagnozowanie jawnego przecieku w badaniu FA (8, 14). Inną opisywaną metodą terapii CNV poddołkowej jest chirurgia płamki, jednak ze względu na ryzyko powikłań technika pozostaje leczeniem kontrowersyjnym (5). Ze względu na występowanie znaczącej komponenty zapalnej w etiopatogenezie ICNV alternatywnym sposobem postępowania mogą być iniekcje Triamcinolonu pod torebkę Tenona lub doszkliskowo, łączone również z laseroterapią lub PDT (8, 15).

Efektywne i korzystne dla chorych na ICNV okazały się doszkliskowe iniekcje preparatów anti-VEGF, wskazane przede wszystkim w leczeniu zmian pierwotnych umiejscowionych poddołkowo i okołodołkowo. Bewacyzumab w dawce 1,25 mg stabilizuje proces chorobowy już po 8 tygodniach od pierwszego podania, a trzykrotna iniekcja w 1-miesięcznych odstępach znacznie poprawia ostrość wzroku i powoduje szybsze wchłonięcie się płynu podsiatkówkowego oraz skrócenie czasu trwania choroby. Terapia jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjenta (1, 9–11). Uzyskanie dobrych parametrów funkcjonalnych i morfometrycznych po leczeniu w omawianym przypadku może potwierdzać korzystny wpływ inhibitorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu na leczenie pozadołkowej ICNV.

Wnioski

U osób poniżej 50. roku życia ze zmianami krwotoczno-obrzękowymi w okolicy siatkówki i tarczy n. II o niejasnej etiologii należy rozważyć możliwość ICNV. Ponieważ terapię anty-VEGF uważa się za najbardziej skuteczną metodę leczenia neowaskularyzacji naczyniówkowej, u opisywanego pacjenta zastosowano leczenie bevacizumabem, zaowocowało ono znaczną funkcjonalną poprawą narządu wzroku i przyspieszyło regresję zmian na dnie oka.

Piśmiennictwo

- Cheema RA, Mushtaq J, Cheema MA: *Intravitreal bevacizumab as a primary treatment for idiopathic choroidal neovascularization*. Middle East Afr J Ophthalmol. 2011; 18 (3): 220–223.
- Bernardczyk-Meller J, Klosowska-Zawadka A, Wasiewicz-Rager J: *Choroidal neovascularization in children—prevalence, diagnostics and treatment*. Klin Oczna. 2005; 107(1–3): 115–117.
- Krzyżanowska-Berkowska P, Agopsowicz-Splawska K, Barć A: *Idiopathic choroidal neovascularization in children*. Klin Oczna. 2010; 112 (7–9): 236–239.
- Lindblom B, Andersson T: *The prognosis of idiopathic choroidal neovascularization in persons younger than 50 years of age*. Ophthalmology 1998; 105: 1816–1820.
- Bass EB, Gilson MM, Mangione CM, Hawkins BS, Miskala PH, Mann AL, et al.: *Surgical removal vs observation for idiopathic or ocular histoplasmosis syndrome-associated subfoveal choroidal neovascularization: Vision Preference Value Scale findings from the randomized SST Group H Trial: SST Report No. 17*. Arch Ophthalmol. 2008; 126 (12): 1626–1632.
- Wang WQ, Liu HY, Lu FQ, Hu WT, Gong YY, Wu Y, et al.: *Evaluation of Visual functional and morphology change in Young patients with idiopathic choroidal neovascularization*. Chin Med J. 2011; 124 (11): 1647–1652.
- Ho AC, Yannuzzi LA, Pisicano K, de Rosa J: *The natural history of idiopathic subfoveal choroidal neovascularization*. Ophthalmology. 1995; 102(5): 782–789.
- Otto A, Paćkowska A: *Idiopatyczne nowotwórstwo podsiatkówkowe u młodych dorosłych- współczesne poglądy na etiologię, diagnostykę i leczenie*. Okulistyka 2004; 4: 102–105.
- Inoue M, Kadonosono K, Watanabe Y, Sato S, Kobayashi S, Yamane S, et al.: *Results of 1-year follow-up examinations after intravitreal bevacizumab administration for idiopathic choroidal neovascularization*. Retina 2010; 30 (5): 733–738.
- Cakir M, Cekić O, Yilmaz OF: *Intravitreal bevacizumab for idiopathic choroidal neovascularization*. J AAPOS. 2009; 13(3): 296–298.
- Qi HJ, Li XX, Tao Y: *Outcome of intravitreal bevacizumab for idiopathic choroidal neovascularization in the Chinese population*. Can J Ophthalmol. 2010; 45 (4): 381–385.
- Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas G: *Etiology of choroidal neovascularization in young patients*. Ophthalmology 1996; 103: 1241–1244.
- Yang F, Dou HL, Ma Z, Li YL, Lu XR, Wang X, et al.: *Serum inflammatory factors in patients with idiopathic choroidal neovascularization*. Ocul Immunol Inflamm. 2010; 18(5): 390–394.
- Li XX, Tao Y: *Small laser spot versus standard laser spot photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization: a randomized controlled study*. Chin Med J. 2012; 125(24): 4424–4428.
- Chan WM, Lai TY, Lau TT, Lee VY, Liu DT, Lam DS: *Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy or of idiopathic origin: one-year results of a prospective series*. Retina 2008; 28 (1): 71–80.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.09.2013 r. (889755)
Zakwalifikowano do druku 24.02.2014 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

Ewelina Lachowicz
Katedra i Klinika Okulistyki, Samodzielny Publiczny
Szpital Kliniczny nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu
Medycznego
al. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
e-mail: ewelinalachowicz@wp.pl