

(14)

Zastosowanie bewacyzumabu w leczeniu torbielowatego obrzęku plamki w przebiegu zespołu Irvina-Gassa

Treatment of cystoid macular edema with bevacizumab in course of Irvine-Gass Syndrome

Bartosz Izdebski¹, Zofia Michalewska^{1,2}, Krzysztof Dzięgielewski², Jerzy Nawrocki^{1,2}, Dominik Odrobina^{1,2}

¹ Oddział Okulistyki III Szpitala Miejskiego im. Karola Jonschera w Łodzi

² Klinika Okulistyczna „Jasne Błonia” w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Nawrocki

Streszczenie:

Cel: ocena skuteczności leczenia zespołu Irvina-Gassa preparatem anti-VEGF.

Materiał i metody: 4 oczu 4 pacjentów leczonych doszkliskowymi iniekcjami 1,25 mg bewacyzumabu (Avastinu). W 3 przypadkach torbielowaty obrzęk plamki utrzymywał się krócej niż 4 miesiące, w jednym przypadku był przewlekły (utrzymywał się dłużej niż 4 miesiące po operacji). Wynik leczenia kontrolowano za pomocą badania spektralnej optycznej koherentnej tomografii, mierząc grubość siatkówki i oceniając jej morfologię, oraz badania ostrości wzroku przed iniekcją doszkliskową preparatu Avastin i po niej.

Wyniki: ostrość wzroku poprawiła się u 3 spośród 4 pacjentów. U pacjentów z zespołem Irvina-Gassa trwającym krócej niż 4 miesiące uzyskano ostrość wzroku 0,8 i 0,9, u pacjenta z zespołem Irvina-Gassa trwającym dłużej niż 4 miesiące uzyskano poprawę z 0,05 do 0,2. Miesiąc po iniekcji doszkliskowej preparatu Avastin wykonano badanie spektralnej optycznej koherentnej tomografii – morfologia dołka była prawidłowa, a grubość centralna siatkówki zmniejszyła się u 3 spośród 4 pacjentów. U pacjenta, u którego terapia nie przyniosła poprawy, w badaniu spektralnej optycznej koherentnej tomografii wykryto obecność błony nasiatkówkowej.

Wnioski: w większości przypadków iniekcje anti-VEGF mogą być skutecznym sposobem leczenia zespołu Irvina-Gassa. Jednym z kryteriów wykluczających z leczenia Avastinem są uwidocznione w badaniu spektralnej optycznej koherentnej tomografii trącje – pozioma (błona nasiatkówkowa) oraz pionowa.

Słowa kluczowe:

torbielowaty obrzęk plamki – CME, zespół Irvina-Gassa – IGS, bewacyzumab, spektralna optyczna koherentna tomografia – SOCT, błona nasiatkówkowa.

Summary:

Purpose: To determine clinical effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with cystoid macular edema after cataract surgery.

Material and methods: Four eyes of four patients treated with 1 intravitreal injection of 1.25 mg Avastin. In three cases duration of cystoid macular edema was less than 4 months, in one eye cystoid macular edema was chronic (more than 4 months). Visual acuity and clinical effect in spectral optical coherence tomography (central retinal thickness and fovea anatomy) was examined before and after intravitreal injection.

Results: Visual acuity improved in 3 of 4 patients. In acute cystoid macular edema final visual acuity was 0.8–0.9, in chronic cystoid macular edema patient visual acuity improved from 0.05 to 0.2. In 3 of 4 patients central retinal thickness decreased and fovea anatomy was normalized. In patient with no clinical and anatomical improvement spectral optical coherence tomography examination revealed epiretinal membrane.

Conclusions: Intravitreal Avastin may be successful treatment in most Irvine-Gass syndrome cases. The condition that exclude patients from bevacizumab treatment is horizontal (epiretinal membrane), and vertical traction revealed in spectral optical coherence tomography.

Key words:

pseudophakic cystoid macular edema, Irvine-Gass syndrome, bevacizumab, spectral optical coherent tomography, epiretinal membrane.

Zespół Irvina-Gassa (Irvine-Gass syndrome – IGS) to torbielowaty obrzęk plamki (cystoid macular edema – CME) związany z pogorszeniem ostrości widzenia, powstający w następstwie operacji zaćmy. Występowaniu zespołu sprzyjają powikłania występujące podczas operacji, takie jak przerwanie torby tylnej,

obecność ciała szklistego w ranie czy upływ ciała szklistego (1). Udoskonalenie technik usuwania zaćmy wpłynęło na zmniejszenie częstości występowania IGS do 1% w przypadku niepowikłanej operacji metodą fakoemulsyfikacji (2). Torbielowaty obrzęk plamki stwierdzony w badaniu angiografii fluoresceinowej po

niepowikłanej operacji usunięcia zaćmy, któremu nie towarzyszą objawy kliniczne, może według różnych autorów występować w przedziale od 3% do 70% przypadków (3), natomiast w badaniu spektralnej optycznej koherentnej tomografii (spectral optical coherent tomography – SOCT) stwierdzono go tylko w 3% przypadków, czyli w znacznie mniejszym odsetku w porównaniu z odsetkiem w badaniu angiografii fluoresceinowej (4). Wydaje się więc, że dostępna obecnie nowoczesna technika obrazowania SOCT może być bezinwazyjnym badaniem pierwszego rzutu w rozpoznaniu IGS i monitorowaniu jego leczenia.

W standardowej terapii stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy oraz inhibitory anhidazy węglanowej. W przypadku przewlekłego CME, niepoddającego się standardowemu leczeniu, można zastosować leczenie operacyjne – wtrektomię (5, 6). Od kilku lat nowym możliwym sposobem leczenia stały się inhibitory VEGF (7).

Cel

Celem naszej pracy jest ocena skuteczności leczenia zespołu Irvina-Gassa preparatem anti-VEGF – trzech przypadków ostrych (trwających krócej niż 4 miesiące) oraz jednego przewlekłego (trwającego dłużej niż 4 miesiące).

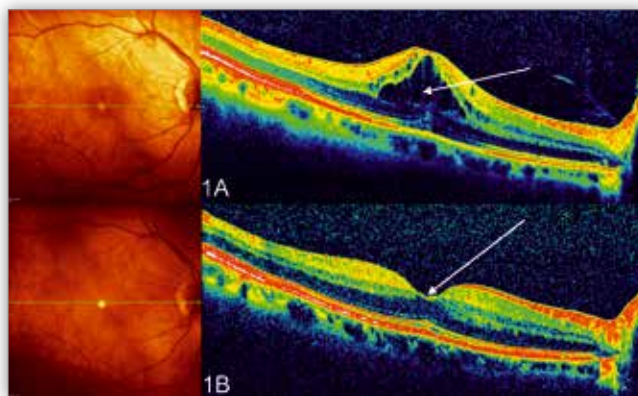
Materiał i metody

Analizie poddano 4 oczu 4 pacjentów leczonych doszkliskowymi iniekcjami 1,25 mg bevacyzumabu (Avastin, Genetech) z powodu zespołu Irvina-Gassa. W trzech przypadkach CME utrzymywał się krócej niż 4 miesiące, w jednym przypadku był przewlekły (utrzymywał się dłużej niż 4 miesiące po operacji). Wynik leczenia kontrolowano za pomocą badania SOCT (Spectralis, Heidelberg, Germany) oraz badania ostrości wzroku przed iniekcją doszkliskową preparatu Avastin i po niej. W badaniu SOCT mierzono grubość siatkówki i oceniano jej morfologię. Okres obserwacji wynosił około 5 miesięcy.

Kryteriami wyłączenia pacjentów z badania były choroby współistniejące, takie jak: postać wysiękowa zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (age-related macular degeneration – AMD), zapalenie naczyńówki, cukrzyca, zakrzep centralnej żyły siatkówki (central retinal vein occlusion – CRVO), oraz inne czynniki takie jak uraz oka czy toksyczne działanie leków. Kryteria włączenia do badania to: IGS niereagujący na standardowe leczenie (na niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy, inhibitory anhidazy węglanowej) oraz niepowikłana operacja usunięcia zaćmy metodą fakoemulsyfikacji.

Pacjentka 1.

Kobieta 61-letnia zgłosiła się na badanie z powodu pogorszenia widzenia 5 tygodni po niepowikłanym zabiegu usunięcia zaćmy metodą fakoemulsyfikacji. Badanie SOCT ukazało torbielowaty obrzęk plamki – grubość siatkówki w dołeczku wynosiła 541 μm (ryc. 1a), ostrość wzroku – 0,4. Z powodu dalszego spadku ostrości wzroku (do 0,3) po 10 dniach wykonano iniekcję doszkliskową preparatu Avastin. Dwa tygodnie po iniekcji grubość siatkówki zmniejszyła się do 250 μm , kontur dołeczka był prawidłowy, ostrość wzroku wynosiła 0,6. Podczas wizyty kontrolnej (4 miesiące po iniekcji) ostrość wzroku wynosiła 0,8 – badanie SOCT potwierdziło trwałość uzyskanego wyniku (ryc. 1b).



Ryc. 1. Stan w dniu iniekcji bevacyzumabu (a.) – widoczny obrzęk torbielowaty siatkówki (strzałka), grubość siatkówki 540 μm , ostrość wzroku 0,3. Stan 4 miesiące po iniekcji bevacyzumabu (b.) – struktura dołeczka prawidłowa (strzałka), grubość siatkówki 240 μm , ostrość wzroku 0,8.

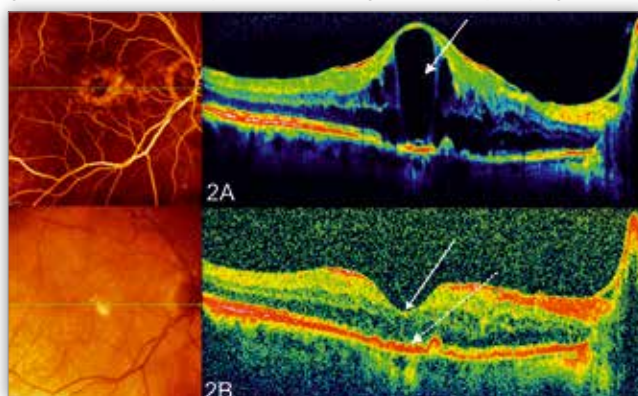
Fig. 1. Status on a day of bevacizumab injection (a.) – cystoid macular edema (arrow), macular thickness 540 μm , visual acuity 0,3. Status 4 months after injection of bevacizumab (b.) – normal foveal contour (arrow), macular thickness 240 μm , visual acuity 0,8.

Pacjent 2.

Mężczyzna 59-letni zgłosił się na badanie z powodu pogorszenia widzenia 3 tygodnie po niepowikłanym zabiegu usunięcia zaćmy metodą fakoemulsyfikacji. Badanie SOCT ukazało torbielowaty obrzęk plamki – grubość siatkówki w dołeczku wynosiła 678 μm , ostrość wzroku – 0,3. Tydzień po badaniu podano Avastin. Trzy tygodnie po iniekcji grubość siatkówki wynosiła 284 μm , kontur dołeczka był prawidłowy. Podczas kolejnej wizyty kontrolnej (4 miesiące po iniekcji) wykonano badanie, które potwierdziło, że wynik leczenia utrzymał się, końcowa ostrość wzroku zaś wynosiła 0,9.

Pacjent 3.

Mężczyzna 89-letni zgłosił się na badanie 2 lata po zabiegu usunięcia zaćmy. Powodem zgłoszenia było pogorszenie



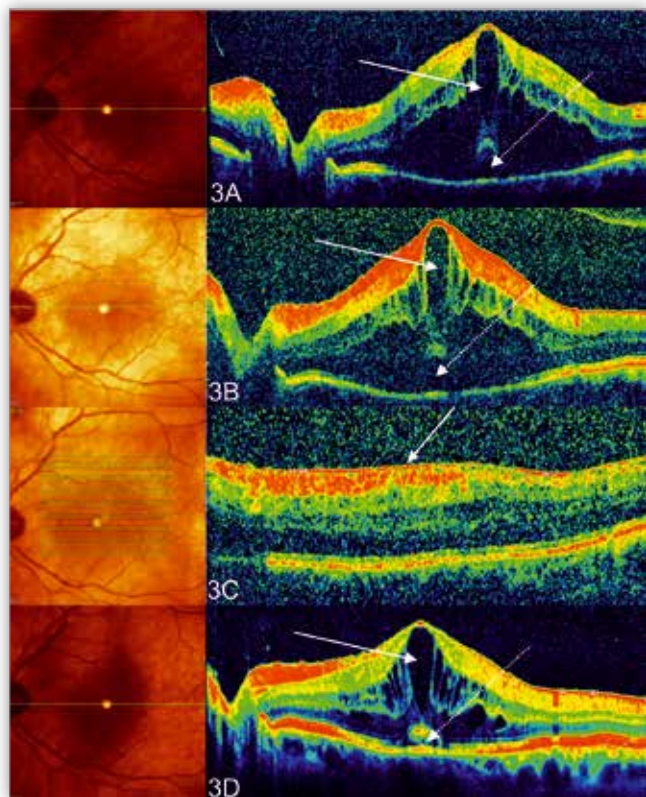
Ryc. 2. Stan w dniu iniekcji bevacyzumabu (a.) – widoczny obrzęk torbielowaty siatkówki (strzałka), grubość siatkówki 750 μm , ostrość wzroku 0,05. Stan 5 miesięcy po iniekcji bevacyzumabu (b.) – struktura dołeczka prawidłowa (strzałka), uszkodzenie fotoreceptorów (strzałka przerywana), grubość siatkówki 230 μm , ostrość wzroku 0,2.

Fig. 2. Status on a day of bevacizumab injection (a.) – cystoid macular edema (arrow), macular thickness 750 μm , visual acuity 0,05. Status 4 months after injection of bevacizumab (b.) – normal foveal contour (arrow), photoreceptor defect (dashed arrow) macular thickness 230 μm , visual acuity 0,2.

widzenia trwające 18 miesięcy. Badanie SOCT ukazało torbielowaty obrzęk siatkówki – grubość siatkówki w dołeczku wynosiła 754 μm (ryc. 2a), ostrość wzroku – 0,05. Miesiąc po iniekcji bewacyzumabu grubość siatkówki wynosiła 220 μm , kontur dołeczka był prawidłowy. Badanie kontrolne wykonane 5 miesięcy później potwierdziło, że stan ten utrzymał się (ryc. 2b). Uzyskano poprawę ostrości wzroku do 0,2.

Pacjent 4.

Mężczyzna 78-letni zgłosił się na badanie z powodu pogorszenia widzenia 5 tygodni po zabiegu usunięcia zaćmy. Badanie SOCT ukazało torbielowaty obrzęk siatkówki – grubość siatkówki w dołeczku wynosiła 916 μm (ryc. 3a), ostrość wzroku – 0,2. Badanie kontrolne po miesiącu od podania bewacyzumabu ukazało utrzymujący się w centrum dołeczka obrzęk siatkówki o grubości 911 μm (ryc. 3b). Analizując szczegółowo pojedyncze skany SOCT, stwierdzono obecność błony nasiatkówkowej (ryc. 3c) powyżej centrum dołeczka, która najprawdopodobniej



Ryc. 3. Stan w dniu podania bewacyzumabu – widoczny obrzęk torbielowaty siatkówki (strzałka) oraz płyn podsiatkówkowy (strzałka przerywana), grubość siatkówki 916 μm , ostrość wzroku 0,2 (a.). Badanie kontrolne miesiąc później – obraz bez istotnych zmian (b.). Skan SOCT wykonany powyżej dołeczka, widoczna błona nasiatkówkowa (strzałka) (c.). Obraz SOCT 5 miesięcy po podaniu bewacyzumabu, widoczny obrzęk torbielowaty siatkówki (strzałka) oraz płyn podsiatkówkowy (strzałka przerywana), grubość siatkówki 691 μm , ostrość wzroku 0,2 (d.).

Fig. 3. Status on a day of bevacizumab injection – cystoid macular edema (arrow), subretinal fluid (dashed arrow), macular thickness 916 μm , visual acuity 0,2 (a.). Follow up one month later – no significant changes (b.). SOCT scan over macula shows epiretinal membrane (arrow) (c.). SOCT scan 5 months after injection of bevacizumab, cystoid macular edema (arrow), subretinal fluid (dashed arrow), macular thickness 691 μm , visual acuity 0,2 (d.).

zajmuje cały obszar plamkowy, natomiast na obszarze największego obrzęku jest bardzo trudna do uwidocznienia w badaniu SOCT. Badanie kontrolne wykonane 5 miesięcy po podaniu Avastinu wykazało, że grubość siatkówki wynosiła 691 μm (ryc. 3d), ostrość wzroku – 0,2.

Dyskusja

Zespół Irvina-Gassa jest najczęstszą przyczyną obniżonej ostrości wzroku u pacjentów po operacji usunięcia zaćmy. Podłoże występowania IGS pozostaje wciąż niewyjaśnione. Dotychczas istniały dwie główne hipotezy starające się wyjaśnić patogenezę występowania IGS. Pierwsza z nich to teoria zapalna – na jej podstawie stosuje się terapię lekami przeciwzapalnymi zarówno niesteroidowymi, jak i steroidowymi. Przyczyn powstania IGS upatruje się również w bezpośredniej trakcji w okolicy plamki – zarówno przednio-tylnej, jak i stycznej (poziomej) powodowanej przez błonę nasiatkówkową.

Skuteczność terapii antyangiogennej w leczeniu AMD oraz CRVO – chorób, którym również może towarzyszyć obrzęk siatkówki – przyczyniła się do podjęcia prób leczenia pacjentów z CME w przebiegu zespołu Irvina-Gassa lekami anti-VEGF. Wyniki potwierdzające skuteczność tej terapii mogą sugerować udział czynników angiogennych w rozwoju IGS. Analizując przypadki naszych pacjentów (wszyscy byli leczeni przeciwzapalnie, lecz nie osiągnięto poprawy), możemy częściowo wykluczyć teorię zapalną jako jedyną, która powoduje IGS. Ciekawe wydaje się natomiast to, że po jednorazowej iniekcji doszkliskowej preparatu anti-VEGF u 3 spośród 4 pacjentów doszło do szybkiego i bezpowrotnego cofnięcia się obrzęku. Wyniki naszych badań są podobne do wyników, które uzyskali Arevalo i wsp. oraz Barone i wsp. – stwierdzili oni, że u pacjentów poddanych leczeniu doszkliskowymi iniekcjami bewacyzumabu IGS się cofa (7, 8). Pozwala to podejrzewać, że przyczyną powstawania IGS w trakcie zabiegu niepowikłanej fakoemulsyfikacji mogą być czynniki angiogenne. U większości pacjentów CME ulega samowyleczeniu w ciągu 6 miesięcy, tak więc u naszych 2 pacjentów leczonych bewacyzumabem także mogłoby dojść do samowyleczenia. Przykładem potwierdzającym, że anti-VEGF działa, jest pacjent z przewlekłym CME, który zanikł po jednej iniekcji.

Oczywiście, jeżeli obrzęk jest świeży, możemy czekać, aż dojdzie do samowyleczenia, ale kiedy wiemy, że podanie preparatu anti-VEGF może być skuteczne i może pozwolić na uzyskanie dobrej ostrości wzroku, należy się zastanowić, czy nie warto od razu podjąć próby takiego leczenia. Jeśli natomiast zbyt długo czekamy, przewlekły CME może doprowadzić do trwałego uszkodzenia fotoreceptorów (9) oraz pogorszenia widzenia (jak w przypadku 3. pacjenta).

Poza czynnikami zapalnymi i angiogennymi IGS może powodować również czynnik mechaniczny, jakim jest błona nasiatkówkowa. Podawanie leków w takich przypadkach nie jest celowe. Przykładem może być pacjent 4., u którego nie pomogły ani leczenie przeciwzapalne, ani iniekcja anti-VEGF. Naszym zdaniem powtórne iniekcje nie spowodują cofnięcia się obrzęku, ponieważ jeśli występuje czynnik angiogeny, jednorazowe podanie leku do ciała szklistego powinno obrzęk zmniejszyć lub spowodować jego cofnięcie się. Natomiast przypadki, kiedy powtórne iniekcje spowodowały cofnięcie się obrzęku – jak donoszą Arevalo i wsp. (7) – mogły być przykładem samowyleczenia.

Reasumując, do końca nie wiemy, jaki jest czynnik sprawczy w poszczególnych przypadkach, ale analizując przypadki naszych pacjentów, możemy potwierdzić wpływ naczyniowych czynników wzrostu oraz czynników mechanicznych, do których należy błona nasiatkówkowa. U każdego pacjenta z IGS powinniśmy wykonać badanie SOCT i po wykluczeniu czynnika mechanicznego rozważyć stosunkowo wczesne wprowadzenie leczenia anty-VEGF. Konieczna jest dalsza analiza większej liczby przypadków IGS, która pozwoli na wybranie optymalnej strategii leczenia dostosowanej konkretnie do danego pacjenta.

Piśmiennictwo:

1. Baltazis S., Theodossiadis G., Velissaropoulos P.: *Irvine-Gass syndrome. Statistical and angiographic study.* Arch. Ophthalmol. (Paris) 1976 Jan; 36(1): 21–32.
2. Ray S., D'Amico D.J.: *Pseudophakic cystoid macular edema.* Semin. Ophthalmol. 2002 Sep-Dec; 17(3–4): 167–180.
3. Benitah N.R., Arroyo J.G.: *Pseudophakic Cystoid Macular Edema.* International Ophthalmology Clinics Winter 2010; Vol. 50, Issue 1, pp 139–153.
4. Jurecka T., Bátková Z., Ventruba J.: *Macular edema after an uncomplicated cataract surgery.* Cesk. Slov. Oftalmol. 2007 Jul; 63(4): 262–273.
5. Fung W.E.: *Vitrectomy for chronic aphakic cystoid macular edema. Results of a national, collaborative, prospective, randomized investigation.* Ophthalmology 1985 Aug; 92(8): 1102–11.
6. Harbour J.W., Smiddy W.E., Rubsamen P.E., Murray T.G., Davis J.L., Flynn H.W. Jr.: *Pars plana vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema.* Am. J. Ophthalmol. 1995 Sep; 120(3): 302–307.
7. Arevalo J.F., Maia M., Garcia-Amaris R.A.: *Intravitreal bevacizumab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group results.* Ophthalmology 2009 Aug; 116(8): 1481–1487, 1487.e1. Epub 2009 Jul 9.
8. Barone A., Russo V., Prascina F., Delle Noci N.: *Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema.* Retina 2009 Jan; 29(1): 33–37.
9. Reis A., Birnbaum F., Hansen L.L.: *Reinhard T. Successful treatment of cystoid macular edema with valdecoxib.* J. Cataract Refract. Surg. 2007 Apr; 33(4): 682–685.

Praca wpłynęła do Redakcji 04.02.2011 r. (1273)
Zakwalifikowano do druku 30.09.2012 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. Bartosz Izdebski
Oddział okulistyczny III Szpitala Miejskiego
im. dr. Karola Jonschera w Łodzi
ul. Milionowa 14
93-113 Łódź
e-mail: bartek635@wp.pl

Zapraszamy na naszą stronę internetową

www.okulistyka.com.pl