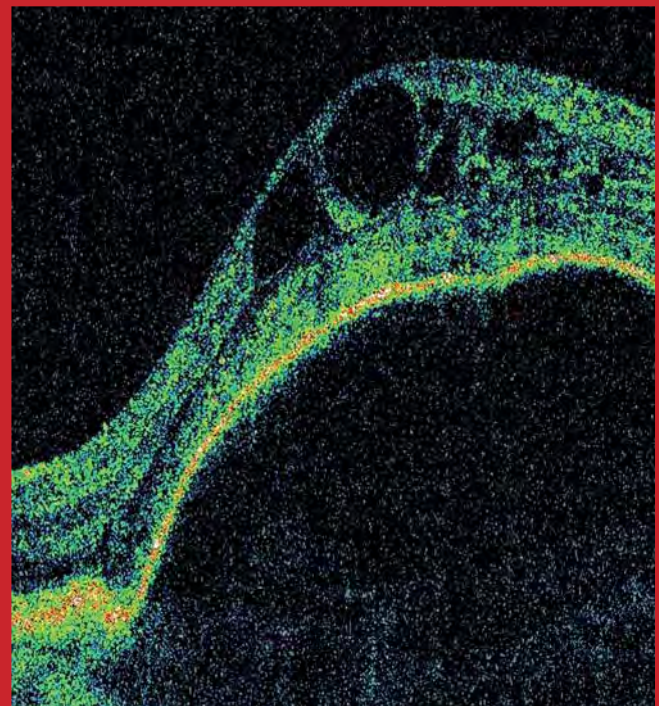
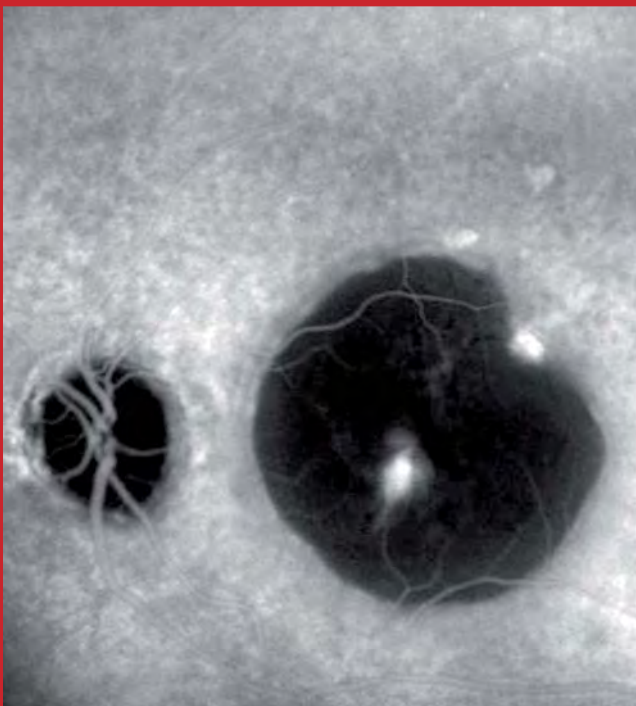
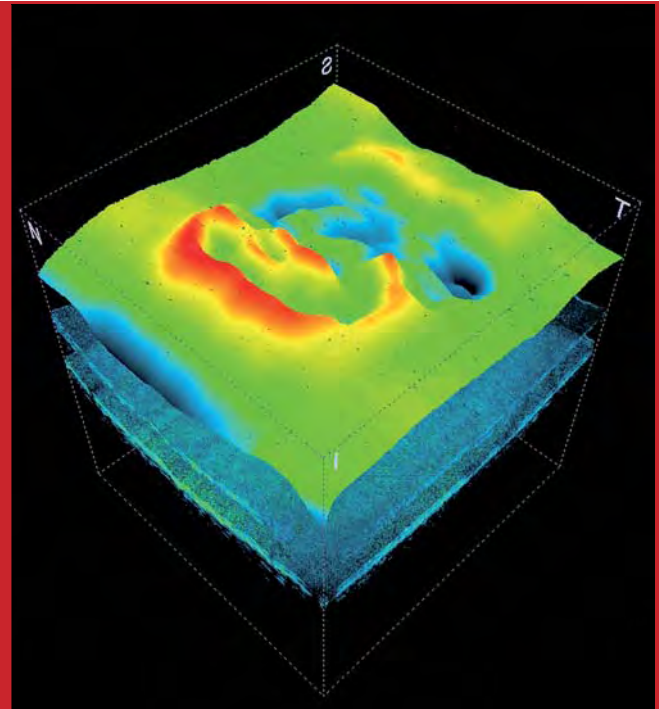
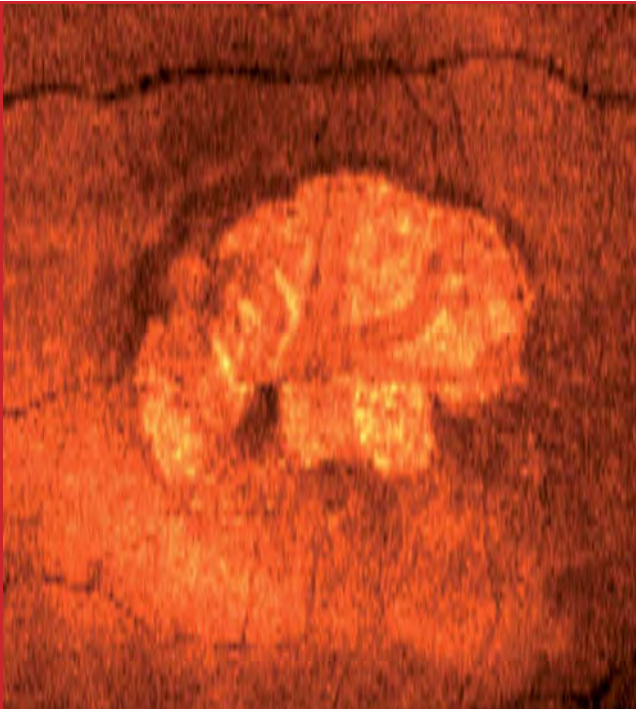


ZWYRODNIENIE PLAMKI ZWIĄZANE Z WIEKIEM

PRZEWODNIK DIAGNOSTYKI I TERAPII

Andrzej Stankiewicz, Małgorzata Figurska



Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem

– przewodnik diagnostyki i terapii

Andrzej Stankiewicz

Małgorzata Figurska

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – przewodnik diagnostyki i terapii

Andrzej Stankiewicz, Małgorzata Figurska

© Copyright by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010



Wszystkie prawa zastrzeżone

Żaden z fragmentów tej książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Termedia Wydawnictwa Medyczne
ul. Wenedów 9/1
61-614 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl
<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne
Poznań 2010
Wydanie I

Materiał ilustracyjny pochodzi ze zbiorów autorów.

Projekt okładki: Olga Reszelska
Skład i łamanie: studio graficzne TERMEDIA
Druk: Zakład Poligraficzny Moś i Łuczak sp.j.

ISBN: 978-83-62138-13-5

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autor nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

Spis treści

Wprowadzenie	7
1. Patogeneza zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	9
Andrzej Stankiewicz	
1.1. Zmiany pogranicza naczyńkowo-siatkówkowego związane z wiekiem	10
1.2. Klasyfikacja zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	10
1.3. Patomechanizm tworzenia się druz	11
1.4. Patogeneza wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	12
1.5. Rola procesu zapalnego w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	14
1.6. Rola czynnika genetycznego w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	15
2. Badania naczyniowe w diagnostyce zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	17
Małgorzata Figurska	
2.1. Angiografia fluoresceinowa	17
2.2. Angiografia indocyjaninowa	18
2.3. Suche zwyrodnienie plamki w obrazowaniu angiograficznym	18
2.4. Wysiękowa postać zwyrodnienia plamki w obrazowaniu angiograficznym	20
2.5. Nowe formy wysiękowych degeneracji plamki	29
2.6. Angiografia indocyjaninowa w diagnostyce zwyrodnienia plamki	30
2.7. Praktyczne wskazówki dla lekarzy kierujących na angiografię	31
3. Optyczna koherentna tomografia w diagnozowaniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	33
Małgorzata Figurska	
3.1. Interpretacja obrazów optycznej koherentnej tomografii	33
3.2. Suche zwyrodnienie plamki w optycznej koherentnej tomografii	33
3.3. Wysiękowe zwyrodnienie plamki w optycznej koherentnej tomografii	35
3.4. Naczyniakowata proliferacja siatkówkowa	36
3.5. Blizna plamki w przebiegu wysiękowego zwyrodnienia	37
3.6. Spektralna optyczna tomografia w obrazowaniu chorób plamki	39
4. Postępowanie w suchym zwyrodnieniu plamki	53
Małgorzata Figurska	
4.1. Badanie AREDS	54
4.2. Karotenoidy	55
4.3. Witaminy	56
4.4. Mikroelementy i pierwiastki śladowe	57
4.5. Glutation	58
4.6. Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe	59
4.7. Próby farmakologicznego leczenia suchej postaci zwyrodnienia plamki	62
4.8. Praktyczne zalecenia żywieniowe dla osób dorosłych	62
5. Terapia fotodynamiczna	63
Małgorzata Figurska	
5.1. Mechanizm terapii fotodynamicznej	63
5.2. Właściwości Visudyne	63
5.3. Etapy terapii fotodynamicznej	64
5.4. Przemiany energetyczne podczas terapii fotodynamicznej	65
5.5. Dobór parametrów podczas terapii fotodynamicznej	67
5.6. Kwalifikacja chorych do terapii fotodynamicznej	68
5.7. Przeciwwskazania do terapii fotodynamicznej	69
5.8. Badania kliniczne z Visudyne	69
5.9. Zalety terapii fotodynamicznej	70
5.10. Terapia fotodynamiczna w praktyce	71

6. Inhibitory naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu w terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	77
Małgorzata Figurska	
6.1. Selektywne inhibitory VEGF-A – pegaptanib sodu (Macugen)	77
6.2. Nieselektywne inhibitory VEGF-A – ranibizumab (Lucentis)	79
6.3. Kwalifikacja do iniekcji ranibizumabu	83
6.4. Wskazania do iniekcji ranibizumabu	83
6.5. Kryteria reiniekcji ranibizumabu	83
6.6. Rozpoczęcie terapii ranibizumabem	85
6.7. Podtrzymanie efektów terapii ranibizumabem	85
6.8. Terapia łączona: terapia fotodynamiczna i ranibizumab	85
6.9. Praktyczne wskazówki wykonywania iniekcji doszklistkowych w leczeniu wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	86
7. Nowe kierunki w leczeniu wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	89
Małgorzata Figurska	
7.1. Blokowanie na poziomie matrycowego kwasu rybonukleinowego	90
7.2. Blokowanie na poziomie kinazy tyrozynowej	90
7.3. Czynniki pochodzący z nabłonka barwnikowego siatkówki	91
7.4. Statyny	91
7.5. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne	91
7.6. Steroidy	91
8. Psychologiczne aspekty utraty widzenia w zwyrodnieniu plamki	93
Andrzej Stankiewicz	
Piśmiennictwo	95

Wprowadzenie

Andrzej Stankiewicz

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*age-related macular degeneration* – AMD) jest chorobą prowadzącą do trwałych zmian w siatkówce i naczyniówce, w wyniku których dochodzi do nieodwracalnej, częściowej lub prawie całkowitej utraty widzenia. Występuje w dwóch postaciach – łagodniejszej o powolnym przebiegu, tzw. postaci suchej (85–90% chorych), i często przebiegającej bardzo szybko – postaci wilgotnej (10–15%). Dotyczy osób po 45.–50. roku życia, kiedy to częstość zachorowania wynosi około 8%, przy czym wraz z wiekiem liczba chorujących wzrasta, w populacji 80-latków osiągając około 40%. Z wiekiem wzrasta również częstość występowania zaawansowanej postaci choroby z 0,1% wśród 50-latków do 7,1% wśród osób po 75. roku życia. Brak dokładnych statystyk uniemożliwia określenie liczby chorych na AMD na świecie. W USA choruje około 9 mln osób, przewiduje się jednak, że do 2020 roku liczba chorych wzrośnie o ponad 50%. W Polsce liczbę chorych szacuje się na około 1,2–1,5 mln osób, z czego u 10–15% występuje bardziej destrukcyjna postać wysiękowa. Obecnie w skali całego globu liczba chorych wynosi co najmniej 30–40 mln osób, a dane statystyczne z wielu krajów wskazują na wzrastającą tendencję zachorowalności na AMD. Dlatego też określenie „epidemia ślepoty” dla tej choroby wydaje się uzasadnione. Już teraz w krajach rozwiniętych, w tym w Polsce, AMD jest główną przyczyną nieodwracalnej ślepoty u osób powyżej 50. roku życia.

Powstaje pytanie – co powoduje, że AMD nie dotyczy wszystkich osób, że atakuje tylko część populacji? Oprócz pewnych predyspozycji genetycznych, niezwykle istotne są czynniki środowiskowe, spośród których wskazuje się na kilka niepodważalnych czynników ryzyka wystąpienia i progresji choroby:

- zaawansowany wiek,
- płeć – kobiety częściej zapadają na AMD,
- rasę – biała choruje częściej niż żółta i czarna, którą ta choroba atakuje najrzadziej,
- kolor tęczówki – osoby z niebieskimi tęczówkami częściej zapadają na AMD,
- nadciśnienie tętnicze, choroby układowe (m.in. cukrzyca), otyłość,
- palenie tytoniu – palacze chorują 6-krotnie częściej niż osoby niepalące.

Ponieważ objawy mogą być bardzo zróżnicowane, niezbędne jest dokładne badanie każdego oka chorego, z zasłonięciem drugiego, niebadanego. Ostrość wzroku i zniekształcenie obrazu ocenia się za pomocą siatki Amslera. Objawy mogą się ujawnić pod postacią przerw, falowania obrazu lub braku części linii siatki. Nie zdajemy sobie sprawy, jak wiele osób nie zauważa u siebie tych niewielkich zaburzeń widzenia, zwłaszcza gdy patrzy obuocznie. Mimo że u większości osób z zaawansowanym AMD nie dochodzi do całkowitej utraty widzenia, jego pogorszenie negatywnie wpływa na jakość życia, prowadząc u 1/3 pacjentów do klinicznie jawnej depresji, nawet jeżeli choroba dotyczy tylko jednego oka. Należy pamiętać, że jeśli zaawansowana postać zwyrodnienia plamki rozwinie się w jednym oku, prawdopodobieństwo, że w ciągu 5 lat obejmie również drugie oko sięga 40%. Ryzyko wystąpienia prawnie zdefiniowanej obuustronnej ślepoty u osoby z jednostronnym pogorszeniem widzenia z powodu wysiękowej postaci AMD może wynosić około 12% w ciągu 5 lat.

Mimo bardzo intensywnych badań w wielu ośrodkach naukowych patogeneza tej choroby nadal jest niejasna. Ustalenie pierwotnych przyczyn AMD utrudnia prawdopodobny złożony, wieloczynnikowy mechanizm inicjujący pojawienie się i progresję choroby. Wpływa to na proces leczenia, który mimo ogromnego postępu poczynionego w ciągu ostatnich kilku lat jest niedoskonały. Najnowsze metody, przede wszystkim terapia dośzklistkowa anty-VEGF, pod warunkiem stałego kontynuowania i monitorowania leczenia pozwalają spowolnić, zatrzymać, a u części chorych poprawić jakość widzenia. Ciągle jednak czekamy na przełom, który pozwoli skutecznie zatrzymać rozprzestrzenianie się tej „epidemii ślepoty” na świecie.

Wykaz skrótów

AF – angiografia fluoresceinowa

AMD (*age-related macular degeneration*) – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem

CNV (*choroidal neovascularization*) – neowaskularyzacja naczyniówkowa

CRT (*central retinal thickness*) – grubość centralnej siatkówki

DHA (*docosahexaenoic acid*) – kwas dokozaheksaenowy

EPA (*eicosapentaenoic acid*) – kwas eikozapentaenowy

FGF (*fibroblast growth factor*) – czynnik wzrostu fibroblastów

HSCs (*haematopoietic stem cells*) – hematopoetyczne komórki pnia

ICG (*indocyanine green*) – angiografia indocyjaninowa

IL-8 – interleukina 8

LCPUFA (*long-chain polyunsaturated fatty acids*) – długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe

MCP (*monocyte chemotactic protein*) – monocyty

MMPs (*tissue inhibitor metalloproteinases*) – metaloproteinaza macierzy mitochondrialnej

MPS – *Macular Photocoagulation Study*

OCT (*optical coherence tomography*) – optyczna koherentna tomografia

OL – oko lewe

OP – oko prawe

PCV (*polypoidal choroidal vasculopathy*) – polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa

PDT (*photodynamic therapy*) – terapia fotodynamiczna

PED (*pigment epithelial detachment*) – odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki

PEDF (*pigment epithelium-derived factor*) – czynnik wywodzący się z nabłonka barwnikowego siatkówki

RAP (*retinal angiomatous proliferation*) – naczyniakowata proliferacja siatkówkowa

RNFL (*retinal nerve fiber layer*) – warstwa włókien nerwowych siatkówki

RPE (*retinal pigment epithelium*) – nabłonek barwnikowy siatkówki

TGF (*transforming growth factor*) – transformujący czynnik wzrostu

TNF- α (*tumor necrosis factor α*) – czynnik martwicy nowotworów α

SLO (*scanning laser ophthalmoscope*) – skaningowa oftalmoskopia laserowa

t.n.II – tarcza nerwu II (wzrokowego)

VEGF (*vascular endothelial growth factor*) – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu

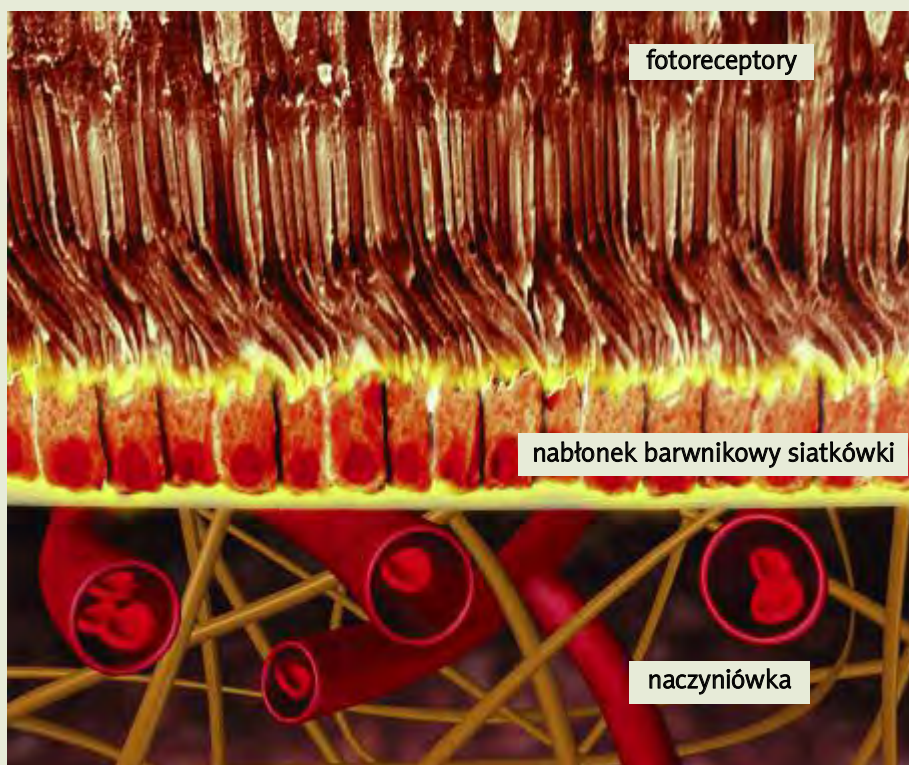
Rozdział 1.

Patogeneza zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Andrzej Stankiewicz

Patogeneza zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (*age-related macular degeneration* – AMD) nadal nie jest do końca poznana. Wiadomo, że zmiany w tej chorobie zachodzą w obrębie kompleksu anatomiczno-czynnościowego, składającego się z fotoreceptorów, nabłonna barwnikowego siatkówki (*retinal pigment epithelium* – RPE), błony Brucha i choriokapilar (ryc. 1.1.). Złożone, wzajemnie prawidłowe oddziaływanie tych struktur zapewnia dobre funkcjonowanie siatkówki, szczególnie w jej najczulszym miejscu, jakim jest plamka żółta. Wszelkie zaburzenia tego procesu szybko prowadzą do upośledzenia widzenia, szczególnie gdy występują w obszarze centralnym.

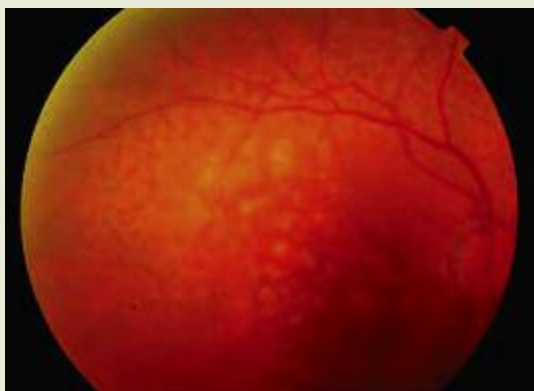
Do rozwoju AMD przyczyniają się następujące procesy pojawiające się w tym kompleksie: lipofuscynogeneza, druzogeneza, proces zapalny i neowaskularyzacja (w postaci wysiękowej). Na samą inicjację choroby i dalszy jej postęp składa się wiele różnych czynników metabolicznych, funkcjonalnych, genetycznych i środowiskowych. Ich mnogość i różnorodność wpływa na zróżnicowanie obrazu klinicznego choroby w poszczególnych jej fazach i w trakcie jej narastania. Wiek, w którym zaczyna się choroba, mniej więcej 50. rok życia, wskazuje niewątpliwie, że początkowym czynnikiem inicjującym kaskadę następowych zmian siatkówkowo-naczyniówkowych może być postępująca z wiekiem



Rycina 1.1. Przekrój warstwowy zdrowej plamki



Rycina 1.2. Kolorowe zdjęcie dna oka – pojedyncze druzy w plamce



Rycina 1.3. Kolorowe zdjęcie dna oka – wczesne stadium A AMD



Rycina 1.4. Kolorowe zdjęcie dna oka – średnio zaawansowane stadium B AMD

niewydolność metaboliczna fotoreceptorów. Jej rozwój i dalszy przebieg choroby zależą od wielu czynników miejscowych, genetycznych i środowiskowych (zewnętrznych).

1.1 Zmiany pogranicza naczyniówkowo-siatkówkowego związane z wiekiem

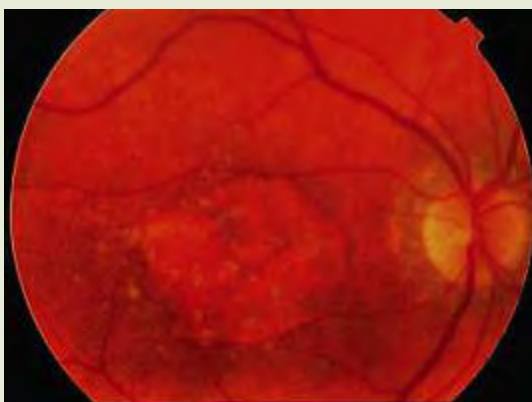
W wielu badaniach wykazano, że jedną ze zmian związanych z wiekiem jest ogniskowe odkładanie się bezkomórkowych, polimorficznych złogów między RPE a błoną Brucha, zwanych druzami. Pojedynczych małych, twardych druz nie uważa się jednak za oznakę choroby, ponieważ występują one powszechnie u osób powyżej 50. roku życia i są uznawane za typowy objaw procesu starzenia się (ryc. 1.2.). Na podstawie badań, w których klasyfikowano nasilenie AMD, druzy dzieli się na małe (średnica < 63 μm), średnie (średnica 64–124 μm) i duże (średnica powyżej 125 μm). Ta ostatnia wartość odpowiada w badaniu dna oka przekrojowi żyły środkowej siatkówki. Druzy dzieli się ponadto na twarde z dobrze odgraniczonymi brzegami i miękkie o słabo odgraniczonych brzegach. Druzy miękkie są z reguły duże i mogą się zlewać.

Występowanie dużej liczby druz, co obserwuje się w początkowym stadium AMD, może prowadzić do uszkodzenia RPE. Jeśli dołącza się do tego przewlekła, nieprawidłowa reakcja zapalna, mogą powstawać duże obszary zaniku (zanik geograficzny), a nawet może dojść do ekspresji cytokin o działaniu angiogennym. U niektórych osób proces ten jest czasami związany z genetycznie uwarunkowanymi nieprawidłowościami kolagenu lub elastyny w błonie Brucha, zewnętrznej warstwie siatkówki lub naczyniówce. Dalszy etap to neowaskularyzacja naczyniówkowa (*choroidal neovascularization* – CNV) i gwałtowny rozwój choroby.

1.2. Klasyfikacja zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Wśród wielu systemów klasyfikowania AMD najbardziej przekonujący wydaje się zaproponowany w badaniu AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*), sponzorowanym przez Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia. I tak:

- wczesne stadium A cechuje się obecnością nielicznych (< 20), średniej wielkości druz lub niewielkimi zaburzeniami pigmentacji siatkówki (ryc. 1.3. – druzy i początkowe zmiany pigmentacji),
- średnio zaawansowane stadium B charakteryzuje się obecnością co najmniej jednej dużej druzy, licznych druz średniej wielkości lub występowaniem zaniku geograficznego, który nie obejmuje centrum plamki żółtej (ryc. 1.4. – liczne druzy),



Rycina 1.5. Zaawansowane AMD
– zanik geograficzny obejmujący centrum plamki



Rycina 1.6. Zaawansowane AMD
– neowaskularna błona podsiatkówkowa

- kolejne dwa stadia – zaawansowane C lub późne D – mogą przebiegać bez neowaskularyzacji (tzw. suche, zanikowe, niewysiękowe AMD) lub z neowaskularyzacją (wilgotne lub wysiękowe AMD); dla pierwszego charakterystyczne są druzy i zanik geograficzny obejmujący środek plamki, podczas gdy w drugim dochodzi do tworzenia nowych naczyń w obrębie naczyńki i następowych procesów wywołanych przez ten stan (ryc. 1.5., 1.6.).

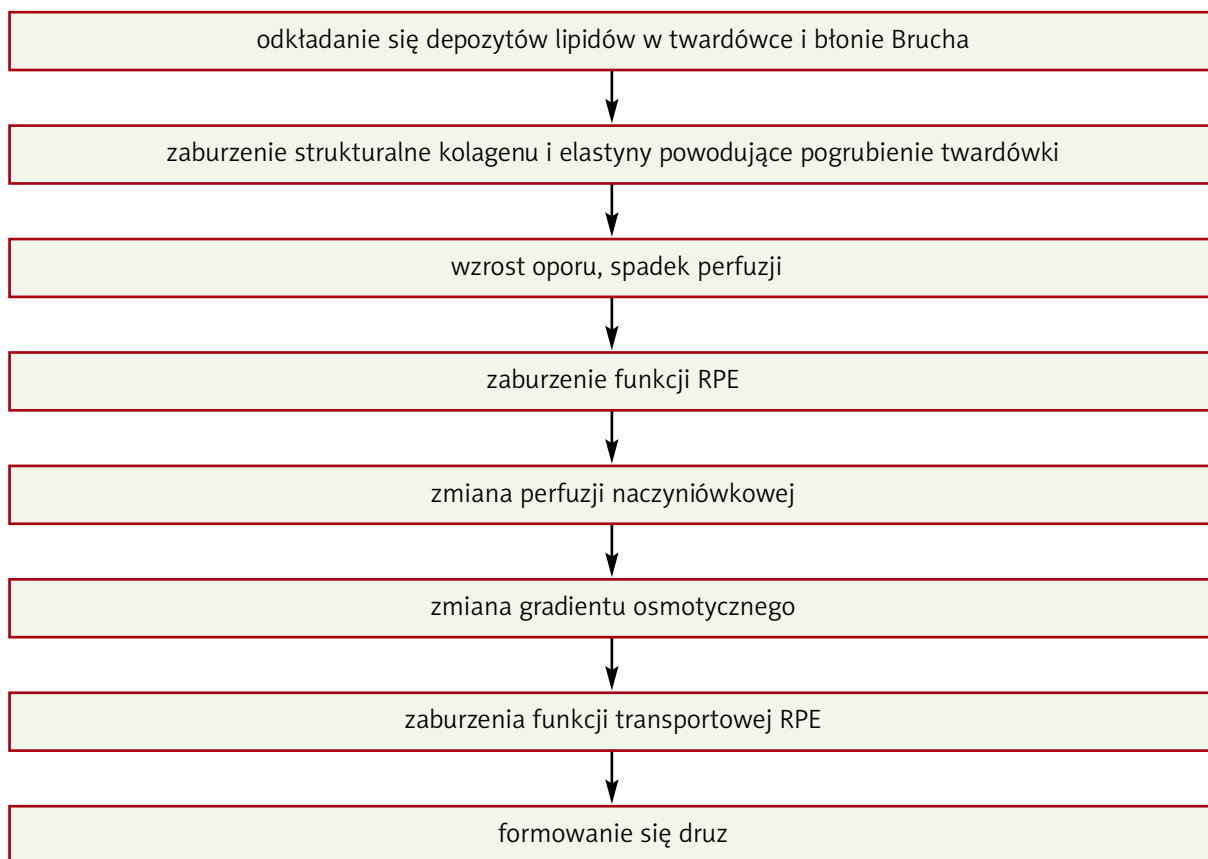
Ten prosty i logiczny podział AMD jasno przedstawia chorobę jako pewien ciągły proces, toczący się latami, prowadzący nieuchronnie do znacznego pogorszenia widzenia (postać sucha stadium C/D) lub praktycznej utraty widzenia (postać wilgotna stadium D). Przyczyna jej wystąpienia pozostaje zagadką.

13. Patomechanizm tworzenia się druz

Najstarsza teoria rozwoju starczych zmian w plamce zakłada odkładanie się produktów przemiany materii RPE i niedostatek sprawnych mechanizmów oczyszczających. Naturalna obecność tlenu oraz jego wytwarzanie w trakcie procesów metabolicznych w otoczeniu komórek RPE powoduje, że są one narażone na stres oksydacyjny, który zakłóca gospodarkę lipidową, remodelowanie zewnątrzkomórkowej macierzy i rekrutację makrofagów. Najbardziej wrażliwe na działanie wolnych rodników tlenowych są jednak obwodowe części czopków, głównie ze względu na wysoką zawartość nienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych. Uszkodzenie tych części czopków powoduje zwiększoną peroksydację lipidów błon komórkowych,

co prowadzi do ich sfagocytowania przez nabłonek barwnikowy. Uwolnione enzymy lizosomalne trawią komórki, dzieląc je na mniejsze części, wydalone następnie na zewnątrz lub ponownie wykorzystywane w procesie syntezy. Wraz z wiekiem ta enzymatyczna, precyzyjna degradacja odbywająca się co kilka dni może ulec zaburzeniu. Przyczyną może być zmiana struktury enzymu lub substratu, wynikająca prawdopodobnie z nieprawidłowego zapisu genetycznego. Substancje przemiany materii zamiast być wydalone lub trawione, gromadzą się w komórkach RPE, tworząc tzw. ziarna lipofuscyny. Na dalszych etapach tego procesu dołącza się rozpad błon komórkowych i wydalenie zawartości poza komórkę, na błonę Brucha. Na dnie oka stwierdza się wtedy klinicznie druzy twarde. Jeżeli jest ich niewiele i są małe, nie wpływają na odżywianie siatkówki. Przy dużej liczbie, wielkości i zlewaniu się powodują zaburzenia odżywiania i utlenowania struktur tej okolicy siatkówki, zwiększając ponadto opór w naczyniach włosowatych naczyńki. Powstające utrudnienie przepływu krwi doprowadza do zaniku RPE.

Dodatkowo, odkładanie się z wiekiem po 50. roku życia lipidów w twardówce wraz z depozytami (druzami) na błonie Brucha deformuje te struktury i powoduje zmiany strukturalne układu żył wirowatych. W efekcie dochodzi do nadmiernego ich rozciągania, wzrostu ciśnienia śródściennego i pojawiania się wysięku z choriokapilar. Stan ten zagraża odłączeniem się części neurosensorycznej siatkówki, a lipidy gromadzące się na błonie Brucha prowadzą do jej uszkodzenia. Może rozpocząć się proces neowaskularyzacji podsiatkówkowej (schemat 1.).



Schemat 1. Zmiany w twardówce

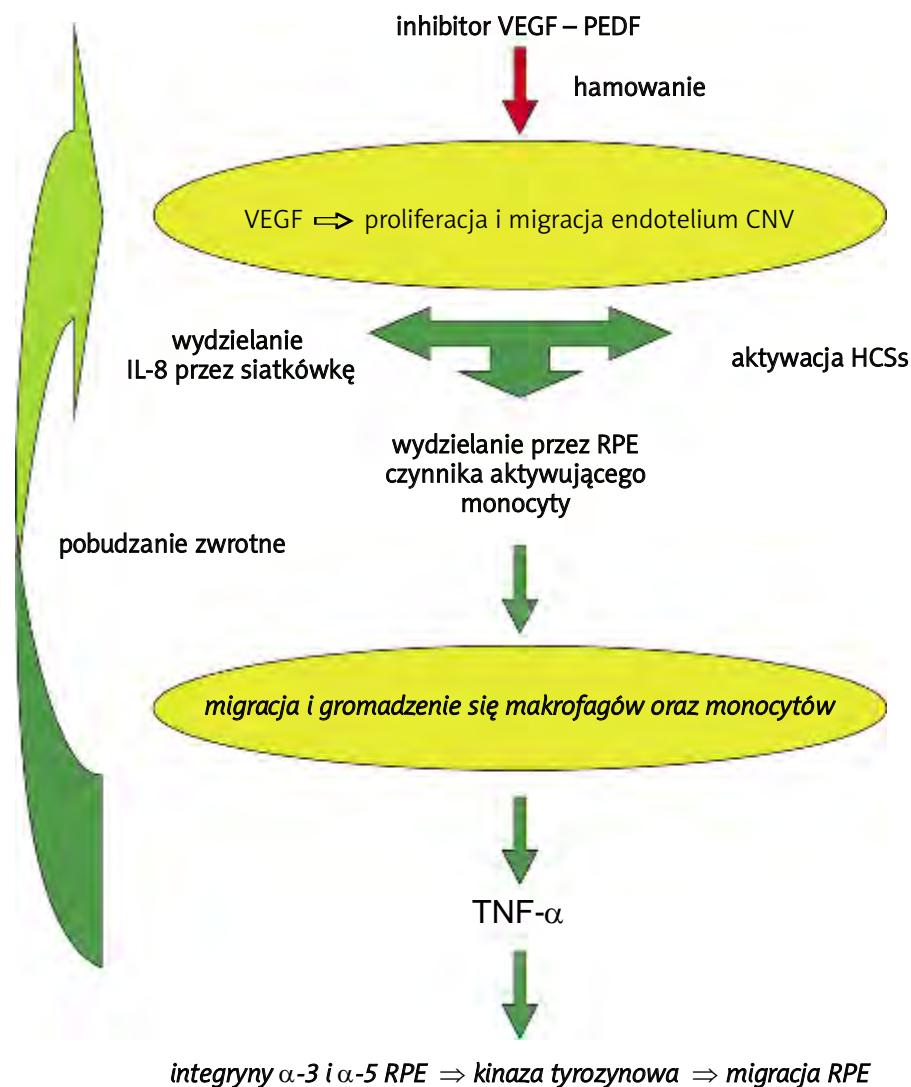
1.4. Patogeneza wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

U podstaw patogenezy tej formy AMD leży neowaskularyzacja pochodzenia naczyniówkowego. Depozyty błony podstawnej RPE i złogi lipidowe błony Brucha sprzyjają niedotlenieniu siatkówki, co stanowi najważniejszy sygnał do produkcji mediatorów nowotwórstwa naczyniowego, na przykład naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) oraz cytokin prozapalnych. Inicjują one proliferację i migrację komórek śródbłonka choriokapilar. Nowe, niepełnowartościowe naczynia przekraczają błonę Brucha dzięki proteazom aktywowanym przez wymienione czynniki i lokalizują się horyzontalnie pod RPE (typ I neowaskularyzacji), w przestrzeni podsiatkówkowej (typ II neowaskularyzacji) lub w obu tych miejscach. Przypominają one kapilary i z biegiem czasu różnicują się do tętniczek i żyłek. Typ I neowaskularyzacji jest zwykle wieloogniskowy. Chorzy podają miernie nasilone objawy kliniczne, a zmiany są trudne do uwidocznienia w angiografii, odpowiadają ukrytej CNV. Typ II neowaskularyzacji z lokalizacją podsiatkówkową może być również jednoogniskowy lub wieloogniskowy. Patolo-

giczne, nieszczelne naczynia przechodzą pod RPE, siatkówkę i wywołują ostre objawy wzrokowe. Ten rodzaj zmian koreluje z klasyczną CNV w obrazie angiograficznym.

W świetle najnowszych doniesień powstawanie CNV jest w znacznym stopniu dynamicznym procesem naprawczym, będącym efektem działania swoistych czynników zapalnych, stymulowanych przez depozyty antygenowe błony Brucha. Dlatego też rozróżnia się następujące fazy tego zjawiska: **inicjację, aktywne zapalenie i nieaktywną inwolucję, czyli bliznowacenie**.

We wczesnym okresie inicjacji neowaskularyzacji dochodzi do zachwiania równowagi między wydzielanym przez RPE i fotoreceptory czynnikiem sprzyjającym angiogenezie – VEGF, a jego inhibitorem – czynnikiem wywodzącym się z nabłonka barwnikowego siatkówki (*pigment epithelium derived factor* – PEDF). Ponadto, RPE produkuje białko odpowiedzialne za migrację i gromadzenie się monocytów (MCP) oraz interleukiny 8 (IL-8) (ryc. 1.7.). Monocyty (makrofagi) migrują od choriokapilar wzdłuż zewnętrznej warstwy błony Brucha i gromadzą się wokół miejsc naczyniowego wzrostu. Przypuszcza się, że uczestniczą one aktywnie w tworzeniu się uszkodzeń błony Brucha przez

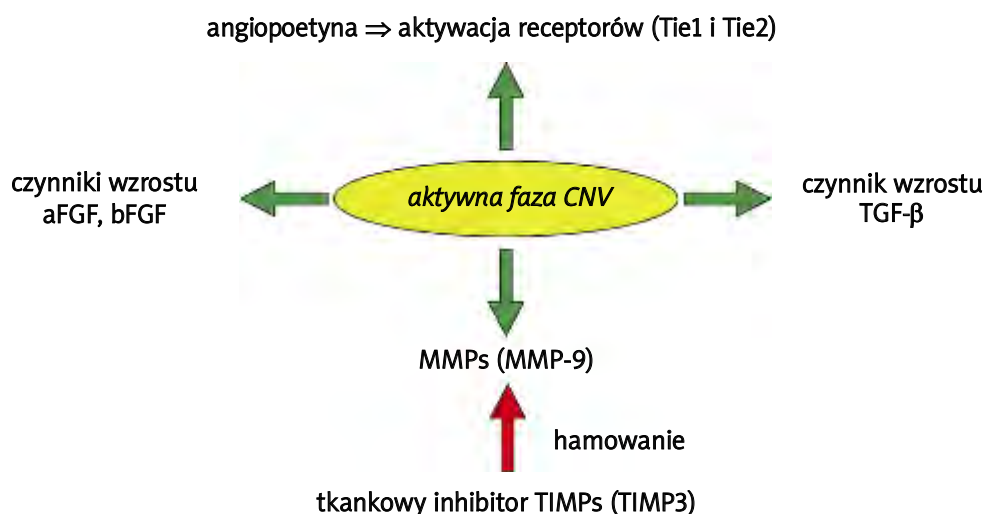


Rycina 17. Początkowa faza neowaskularyzacji naczyniówkowej

produkcję kolagenazy i elastazy. Makrofagi te odpowiedzialne są za ekspresję czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), który stymuluje zwrotną produkcję przez RPE IL-8, MCP oraz VEGF. TNF α pobudza również ekspresję integryn α -3 i α -5 w obrębie RPE, które poprzez kinazę tyrozynową przekazują sygnał do migracji komórek. Skutkiem działania VEGF jest wspomniana już proliferacja endotelium choriokapilar i patologiczna angiogeneza.

Aby doszło do powstania CNV, proces angiogenezy musi zachodzić z jednoczesną waskulogenezą. Osoby dorosłe mają rezerwar hematopoetycznych komórek pnia (*haematopoietic stem cells* – HSCs), które zapewniają cykulację w każdym organie wymagającym regeneracji i partycypują w nowotwórstwie naczyniowym. Funkcjonalny receptor VEGF 1 wykazuje ekspresję w odnowionej populacji HSCs, stąd bardzo ważna rola tych komórek w patobiologii CNV.

Po inicjacji CNV jej rozmiar zwiększa się podczas aktywnej fazy zapalenia (ryc. 1.8.). Kluczową rolę na tym etapie odgrywa produkowana przez endotelium i makrofagi metaloproteinaza macierzy mitochondrialnej (*matrix metalloproteinases* – MMPs), która umożliwia przenikanie CNV przez tkanki. MMPs jest blokowana przez RPE i inne tkankowe inhibitory metaloproteinazy (*tissue inhibitor of metalloproteinases* – TIMPs). Znaczenie mają tu MMP-9 i TIMP-3. Podczas aktywnej fazy angiogenezy wzmacnia się działanie angiopetyny i jej receptorów (Tie1 i Tie2), czynników wzrostu fibroblastów aFGF i bFGF wydzielanych przez RPE i śródbłonek naczyń. Dochodzi także do transformacji czynnika wzrostu β (TGF- β), który odpowiada za ograniczenie nie rozległości i ekspansji CNV. Stabilizacja i powstrzymanie fazy aktywnej CNV wiąże się z osiągnięciem równowagi między antagonistycznie działającymi mediatorami, takimi jak: MMPs i TIMPs, angiopety-



Rycina 1.8. Aktywna faza neowaskularyzacji naczyńwkowej

ną 1 i 2, PEDF i VEGF, plazminogenem i fibryną. Przewaga czynników antygenicznych, antyproteolitycznych i antimigracyjnych, przesunięcie równowagi pomiędzy TGF- β i TIMP, korelują z osłabieniem aktywności procesu zapalnego i jego przejściem w kierunku bliznowacenia CNV.

1.5. Rola procesu zapalnego w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Wiele badań histologicznych gałek ocznych pacjentów z AMD wykazało obecność mediatorów procesu zapalnego, w tym również układu dopełniacza w obrębie druz. Stwierdza się tam obecność składowych C3a i C5a – anafilotoksyn o silnym działaniu prozapalnym, kompleksu C5b-9 oraz licznych białek regulacyjnych. Stało się to podstawą hipotezy, że druzy powstają jako wynik miejscowej odpowiedzi zapalnej związanej z uszkodzeniem RPE. Co ciekawe, skład i morfologia druz siatkówkowych są prawie identyczne jak złogów w kłębuszkach nerkowych występujących w błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu nerek typu 2 (MP6 BII). Choroba ta jest związana z zaburzeniem i dysfunkcją układu dopełniacza, a u jej podstaw leży niedobór lub brak czynnika H. Badania z końca 2005 r. wykazały istotny związek pomiędzy polimorfizmem genu białka H a zachorowalnością na AMD. Udowodniono, że zmiana pozycji par zasad w pozycji 402 genu *Y402H* kilkakrotnie zwiększa ryzyko pojawienia się AMD. W kolejnych badaniach wykazano, że ryzyko wystąpienia AMD zależy również od wariacji genów od-

powiadających innym składowym dopełniacza. I tak, istnieje związek między polimorfizmem genu czynnika B – odpowiedzialnego za składową C2 i białko C3, a genem *SERPING1* – odpowiedzialnym za ekspresję inhibitora czynnika C1-a AMD. Może to świadczyć o aktywacji również klasycznej drogi dopełniacza w patogenezie AMD. Szczególnie ciekawe są niedawne doniesienia, że AMD ma związek nie tylko z miejscowym pobudzeniem układu dopełniacza, ale także z jego systemową aktywacją. Sugeruje to, że choroba ta może stanowić miejscową manifestację choroby uogólnionej o szerszym zasięgu, jaką jest miażdżyca. Zarówno badania kliniczne, jak i epidemiologiczne potwierdzają udział naczyniowych czynników ryzyka w rozwoju AMD. Najważniejsze z nich to wiek i palenie papierosów, choć wielu autorów dodaje tu nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, otyłość, zaburzenia tolerancji glukozy i siedzący tryb życia. Doniesienia o tym, że rozwój AMD może poprzedzać w czasie wystąpienie groźnych dla życia incydentów naczyniowych zdają się ten związek potwierdzać. Zaawansowana postać AMD 10-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zgonu z powodu udaru mózgu i 5-krotnie u osób z chorobą niedokrwinną serca w porównaniu z grupą pacjentów bez zmian na dnie oka. Co więcej, zmiany w obrębie błony wewnętrznej naczyń krwionośnych w miażdżycy są bardzo podobne do patologii obecnej w obrębie błony Brucha w AMD. Coraz silniejsza staje się sugestia, że miażdżyca i AMD stanowią manifestację tej samej choroby o wspólnym mechanizmie patofizjologicznym, w którym podstawowe znaczenie ma przewlekły stan zapalny i towarzysząca mu aktywacja układu dopełniacza.

16. Rola czynnika genetycznego w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Postęp wiedzy umożliwił poznanie szeregu procesów molekularno-metabolicznych toczących się w obrębie kompleksu naczyńkowo-siatkówkowego w AMD. W dalszym ciągu nie wiadomo, co stanowi przyczynę choroby, gdyż nie wszyscy na nią zapadają i nie przebiega ona jednakowo w badanej populacji. Stąd usilne poszukiwania zależności między uwarunkowaniami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi a zmianami patologicznymi w AMD. Liczne badania zidentyfikowały wiele genów, których mutacje występujące prawdopodobnie grupowo mogą być odpowiedzialne za rozwój AMD. Ponadto, w ostatniej dekadzie ukazało się wiele publikacji przedstawiających dowody na dziedziczność AMD. I tak, ponad 20% pacjentów z AMD ma dodatni wywiad rodzinny. W badaniach bliźniąt wykazano cechy kliniczne choroby u 100% bliźniąt monozygotycznych i u 25% bliźniąt dizygotycznych. Uważa się, że dziedziczność w AMD może sięgać nawet 75%.

Wśród genów „kandydatów” o prawdopodobnym związku z AMD wymienia się:

- *ABCA4* – gen zajmujący *locus* 1p21 o bardzo prawdopodobnej roli w zapobieganiu odkładania się lipofuscyny w RPE i fotoreceptorach,
- *ACE* (*angiotensin converting enzyme*) – gen zlokalizowany na chromosomie 17, o sugerowanym związku z procesem patologicznej neowaskularyzacji podsiatkówkowej w przebiegu retinopatii cukrzycowej; związek tego genu z proliferacją w postaci wysiękowej AMD wydaje się być bardzo prawdopodobny,
- *ApoE* (*apolipoprotein E*) – gen o wysokim polimorfizmie, ważny regulator stężenia cholesterolu i lipidów w surowicy; rzadsze występowanie jego niektórych alleli u osób z wysiękową postacią AMD sugeruje silny związek z ryzykiem rozwoju neowaskularyzacji,
- *CX3CR1* (chemokina CX3C) – gen odpowiedzialny za produkcję białka zlokalizowanego na powierzchni makrofagów; makrofagi fagocytują i rozkładają złogi zewnątrzkomórkowe – prekursorzy druz. Dwa główne polimorfizmy tego genu powodują mniejszą zdolność do chemotaksji i w konsekwencji odkładanie się lipofuscyny i druz w okolicy plamki,
- *SOD2* (*superoxide dismutase 2*) – gen występujący na chromosomie 6 wpływający na wychwyt i inaktywację wolnych rodników; polimorfizm tego genu wyraźnie koreluje z wysiękową postacią AMD,
- *PON* (paraoksonaza) – gen zlokalizowany na chromosomie 7; dwa polimorfizmy tego genu, przejawiające się nadaktywnością enzymu regulującego metabolizm

lipidów, wyraźnie korelują z występowaniem AMD w populacji japońskiej.

Szczególnie ciekawe i ważne były badania genomu ludzkiego prowadzone w ostatnich latach. Wykazano w nich wyraźną korelację AMD z *locus* 1q 25-31. W miejscu tym zidentyfikowano zespół genów regulatorów aktywacji układu dopełniacza, wśród których znajduje się gen *CFH* dla czynnika H. Badacze coraz bardziej skłaniają się ku hipotezie, że głównym mechanizmem rozpoczynającym i podtrzymującym rozwój AMD jest nadaktywność układu dopełniacza. Oprócz genu *CFH*, najważniejszego w tym procesie, opisano kolejne geny „zaangażowane” w jego przebieg. Należą tu gen czynnika B (*BF*) oraz gen dla składowej C2, zlokalizowane na chromosomie 6p21. Inne miejsca chromosomowe o związku z AMD to *locus* 10q26 z kompleksem 3 genów, których polimorfizm jednego – *LOC 387715*, jest uznany za potencjalny marker genetyczny AMD. Z kolei polimorfizm innego genu wykazuje związek z regionem promotorowym genu *HTRA1*, odpowiedzialnym za degradację zewnątrzkomórkowej macierzy proteoglikanowej, podczas której uwalniane są enzymy proteolityczne! Zwiększona ekspresja genu dla białka HTRA1 w okolicy plamkowej może więc prowadzić do uszkodzenia błony Brucha, sprzyjając przenikaniu przez nią nowych naczyń od naczyniówki, czyli procesowi CNV. Ryzyko rozwoju wysiękowego AMD określa się jako 10 razy większe dla nosicieli niż dla osób niemających tego polimorfizmu. Tak więc polimorfizmy genów mogą być markerami AMD – geny *CFH* oraz *BF/C2* (układ dopełniacza) postaci suchej, *HTRA1* postaci wysiękowej. Posiadanie alleli wszystkich tych genów daje aż 250 razy większe ryzyko rozwoju AMD niż u osób niemających żadnego z tych alleli.

Podsumowując powyższe rozważania, można stwierdzić, że AMD jest chorobą o istotnych uwarunkowaniach genetycznych. W przeciwieństwie do wielu degeneracyjnych chorób siatkówki za jej rozwój nie odpowiada jednak jeden zmutowany gen, ale wiele różnych genów, których zidentyfikowaną część przedstawiono powyżej. Interakcja genów z czynnikami środowiskowymi leży u podstaw inicjacji i rozwoju choroby. Geny, niezależnie od siebie lub wzajemnie na siebie oddziałując, powodują pojawienie się podatności na określony czynnik środowiskowy. Może to, ale nie musi doprowadzić do zmian patologicznych (fenotypowych), które z kolei mogą przyczynić się do rozwoju poszczególnych postaci AMD. Wielość czynników genetycznych i środowiskowych i zachodzące między nimi złożone interakcje są odpowiedzialne za różnorodność obrazu klinicznego i patologicznego AMD.



Profesor dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz jest autorem ponad 350 publikacji, prawie 200 komunikatów zjazdowych i kilku rozdziałów w podręcznikach okulistyki. W 2006 r. pod jego redakcją został wydany *Podręcznik Okulistyki*, będący tłumaczeniem z języka angielskiego *The Willis Eye Manual*. Od 2002 r. pełni funkcję redaktora naczelnego *Kliniki Ocznej*. Jest członkiem kolegiów redakcyjnych *Okulistyki*, *Optyki i Kontaktologii* oraz komitetów redakcyjnych *Lekarza Wojskowego* i *Polskiego Merkurusza Lekarskiego*. W 1997 r. został powołany na członka Komisji Narządów Zmysłów Komitetu Patofizjologii Klinicznej PAN. Od 2004 r. pełni funkcję prezesa Stowarzyszenia Zwyródnienia Plamki Związanej z Wiekami (AMD). Jest kierownikiem Kliniki Okulistyki w Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie.



Doktor n. med. Małgorzata Figurska pracuje na stanowisku adiunkta w Klinice Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Jest koordynatorem Grupy Naukowo-Klinicznej współpracującej ze Stowarzyszeniem Zwyródnienia Plamki Związanej z Wiekami (AMD), członkiem Komisji Rewizyjnej Stowarzyszenia. Specjalizuje się w zakresie diagnostyki i leczenia chorób tylnego bieguna gałki ocznej. Opublikowała liczne prace o tej tematyce oraz komunikaty na zjazdy krajowe i międzynarodowe. Pełni funkcję sekretarza redakcji *Kliniki Ocznej*. Jest członkiem komitetów organizacyjnych sympozjów pod patronatem Stowarzyszenia AMD. Organizuje i prowadzi kursy diagnostyki i leczenia schorzeń zwyrodnieniowych plamki przeznaczone dla okulistów i lekarzy w trakcie specjalizacji.