

Zwyrrodnienie plamki związane z wiekiem ang. *Age-related Macular Degeneration (AMD)*



Prof. dr hab. med. Jerzy Szaflik
Kierownik Katedry i Kliniki Okulistyki
II Wydziału Lekarskiego AM w Warszawie



dr n. med. Magdalena Ulińska

Definicja

Schorzenie degeneracyjne centralnej części dna oka, prowadzące w części przypadków do poważnej utraty widzenia – określanej jako praktyczna (inaczej społeczna lub prawna) ślepotą. Z nazwy wynika, że schorzenie dotyczy plamki, czyli centralnej części siatkówki. Jednakże choroba rozpoczyna się w naczyniówce, a uszkodzenie plamki występuje tylko w części przypadków (i wówczas dochodzi do pogorszenia ostrości wzroku).

Etiologia i występowanie

Czynniki ryzyka wystąpienia zwyrodnienia plamki

uwarunkowania genetyczne	pleć – częściej chorują kobiety
	rasa – częściej u rasy białej
czynniki środowiskowe	dotyczy zwłaszcza społeczeństw krajów wysoko rozwiniętych
czynniki predysponujące	wiek – częstość w przedziale wiekowym 50–65 lat wynosi <5%, a po 75 roku życia – ponad 30%
	kolor tęczówek – niebieskie słabiej chronią przed szkodliwym wpływem światła, zwłaszcza w zakresie widma niebieskiego i ultrafioletu
	nawyki – palenie tytoniu
	otyłość
	zaburzenia metaboliczne (dyslipidemie, cukrzyca) – uszkodzenie drobnych naczyń krwionośnych, podobnie jak w miażdżycy nadciśnienie tętnicze

Patogeneza

niedokrwienie i niedotlenienie tkanek oka, w tym centralnej części siatkówki o bardzo dużym zapotrzebowaniu na tlen i składniki odżywcze

zmiany zanikowe

postać sucha AMD

zaburzenie równowagi pomiędzy dodatnimi i ujemnymi regulatorami równowagi angiogenezy

zmiany wytwórcze

postać wysiękowa AMD

Przewaga oddziaływania czynników proangiogennych uruchamia patomechanizm prowadzący do „pączkowania” naczyń naczyniówki.

Niekontrolowany rozwój naczyń patologicznych, nazywany neowaskularyzacją naczyniówkową, prowadzi do przenikania osocza i elementów morfotycznych krwi do otaczających je tkanek. Dochodzi wówczas do uszkodzenia nabłonka barwnikowego, fotoreceptorów i innych warstw siatkówki, a w konsekwencji do powstawania blizn.

Rozpoznanie

Czynniki ryzyka wystąpienia zwyrodnienia plamki

Postać sucha AMD:

1. wczesne stadium
 - bezobjawowe,
 - bardzo rzadko (przy obecności zlewnych druz) może występować dyskretne pogorszenie widzenia z metamorfozjami.
2. zaawansowane stadium
 - powolne pogarszanie się ostrości wzroku (na przestrzeni wielu lat),
 - mroczek centralny.

Postać wysiękowa AMD:

- dość nagle (jeden dzień do kilku tygodni) pogorszenie widzenia,
- wyraźne krzywienie się obrazów, mroczek centralny,
- zaburzenia widzenia barwnego i odczuwania kontrastu.

Ocena stopnia zaawansowania choroby oraz jej postaci opiera się na badaniu klinicznym, a w niektórych przypadkach na wyniku angiografii fluoresceinowej.

Charakterystyka

Postać sucha AMD:

- dominująca (80–90% przypadków), ale o łagodnym przebiegu,
- obecność złogów nieprawidłowych substancji (tzw. druzy) i drobnych zaników nabłonka barwnikowego,
- przebieg jest powolny (kilku-, a nawet kilkunastoletni), może jednak sporadycznie doprowadzić do praktycznej ślepoty, jeśli dojdzie do zaawansowanego zaniku nabłonka barwnikowego (tzw. zaniku geograficznego).

Postać wysiękowa AMD:

- dość rzadka (10–20% przypadków), ale będąca główną (90%) przyczyną praktycznej ślepoty z powodu AMD,
- rozwój patologicznych naczyń krwionośnych pod siatkówką, prowadzących do rozwoju jej uszkodzenia.

W zależności od lokalizacji naczyń patologicznych rozróżnia się:

- ❖ postać ukrytą CNV (naczynia zlokalizowane pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki),
- ❖ postać klasyczną (naczynia przechodzą przez nabłonek barwnikowy pod siatkówkę neurosensoryczną) z podziałem na:
 - minimalnie klasyczną (>50% naczyń „ukryte” jest pod nabłonkiem barwnikowym),
 - dominująco klasyczną (<50% naczyń jest ponad nabłonkiem barwnikowym).

Oprócz słabiej lub lepiej widocznej płytki naczyń patologicznych można stwierdzić:

- obrzęk siatkówki,
- twarde przesięki,
- surowicze lub krwotoczne odwarstwienia nabłonka barwnikowego,
- surowicze uniesienie siatkówki sensorycznej,
- wylewy podsiatkówkowe,
- włóknienie podsiatkówkowe,
- skupiska barwnika,
- towarzyszące druzy,
- wylew krwi do ciała szklonego (bardzo rzadko).

Diagnostyka

Do stwierdzenia początkowych zmian wystarczają podstawowe badania okulistyczne (badanie ostrości wzroku, test Amslera, badanie dna oczu), nie ma więc potrzeby kierowania pacjenta do pracowni angiograficznej.

RODZAJ BADANIA	KOMENTARZ
Badanie ostrości wzroku	Obniżenie ostrości wzroku do dali i bliży nie jest równoznaczne z obecnością AMD, ale sugeruje konieczność dokładnej diagnostyki.
Badanie poczucia kontrastu (np. na tablicach Pelli-Robson)	Obniżenie poczucia kontrastu oraz rozpoznawania barw to objawy często zgłaszane przez pacjentów z AMD; są one czasami bardziej dokuczliwe niż zmniejszenie ostrości wzroku.
Test Amslera – badanie plamki w zakresie 10° od punktu fiksacji. Oryginalny test składa się z 7 tablic, ale w badaniach przesiewowych oraz w celu samokontroli (może być przeprowadzony przez pacjenta samodzielnie, dowolnie często) można go uprościć do jednej.	Test jest bardzo przydatny do celów przesiewowych, jednak nie różnicuje przyczyny metamorfopsji. We wczesnych stadiach choroby, kiedy fotoreceptory siatkówki funkcjonują prawidłowo – daje wynik ujemny. Natomiast w każdej chorobie plamki, kiedy dochodzi do zbliżenia, oddalenia lub uszkodzenia fotoreceptorów – wynik jest nieprawidłowy.
Badanie PHP (<i>ang. Preferential Hyperacuity Perimetry</i>) – <i>hyperacuity</i> jest zdolnością do spostrzegania minutowych różnic we względnych przestrzennych lokalizacjach 2 lub więcej bodźców. W czasie badania wyświetlanych jest ok. 100 linii w polu pokrywającym całą plamkę. Odpowiedni algorytm analizuje ilościowo głębokość ubytku pola widzenia i jego wielkość.	Nowa metoda pozwalająca zróżnicować AMD i inne przyczyny zaburzeń centralnego pola widzenia. Czulość wykrywania zmian i ubytków w centralnym polu widzenia jest 10 razy wyższa niż przy zastosowaniu standardowego badania pola widzenia.
Ocena dna oczu w obrazie stereoskopowym z użyciem specjalnych soczewek powiększających obraz.	We wczesnych stadiach AMD zmiany na dnie oka mogą zostać stwierdzone przypadkowo, podczas badania z innej przyczyny. Wynika z tego, że nawet jeżeli pacjent nie odczuwa żadnych dolegliwości, to po 50. rż. powinien poddawać się okresowym badaniom okulistycznym początkowo co 2 lata, a później co rok.
Kolorowa fotografia dna oka	Stanowi dokumentację badania dna oka.
Zdjęcie w świetle bezczerwienym	Umożliwia ocenę niektórych szczegółów niewidocznych na kolorowym zdjęciu.
Angiografia fluoresceinowa	„Złoty standard” w diagnostyce zmian wysiękowych w AMD.
Angiografia indocjaninowa	Umożliwia lepszą ocenę głębszych warstw (głównie naczyńki) przy podejrzeniu ukrytych błon neowaskularnych.
OCT – optyczna koherentna tomografia	Stanowi podstawowe badanie w monitorowaniu efektów leczenia i ocenie konieczności powtarzania zabiegów terapeutycznych. Pozwala ocenić między innymi grubość siatkówki.
Ultrasonografia oraz tomografia komputerowa	Badania wykonywane w bardzo zaawansowanych przypadkach przy różnicowaniu z guzami, głównie w sytuacji słabo przeziernych ośrodków optycznych.

Leczenie

Metody leczenia AMD mają stosunkowo krótką historię. Do końca lat 80-tych XX wieku praktycznie nie istniała żadna skuteczna metoda leczenia.

Postać sucha AMD

● Profilaktyczne przyjmowanie witamin i mikroelementów o działaniu antyoksydacyjnym

Jest to obecnie jedyne proponowane postępowanie zapobiegawczo-lecznicze. U pacjentów z AMD stwierdza się w siatkówce obniżone (do około 70%) wartości tzw. „dobrych” barwników wzrokowych z grupy karotenoidów (luteina, zeaksantyna, mezozeaksantyna i in.). Wykazują one ochronny wpływ na siatkówkę, przeciwdziałając powstawaniu wolnych rodników tlenowych i ich szkodliwemu wpływowi. Udowodniono, że suplementacja związków działających antyoksydacyjnie: witamin, karotenoidów i innych substancji lub spożywanie warzyw bogatych w te związki (szpinak, brokuły, kapusta włoska i inne warzywa o dużych, zielonych liściach) hamują rozwój AMD. Zdaje się to rzucać nowe światło na profilaktykę tej choroby, dając nadzieję pacjentom z rodzin dotkniętych wysokim ryzykiem jej rozwoju.

Postać wysiękowa AMD

● Fotokoagulacje laserowe

Zabieg polega na zniszczeniu całej błony neowaskularnej z marginesem zdrowej tkanki, przy użyciu lasera termicznego. Daje to 50% szansy na trwałe zniszczenie patologicznych naczyń. Ujemnym skutkiem zabiegów – w przypadku zmian centralnych (poddokowych) – jest jednak obniżenie ostrości wzroku o około 3 rzędy, wskutek nieodwracalnego zniszczenia zdrowej siatkówki wokół zmiany. Z tego powodu obecnie leczenie to stosuje się wyłącznie w przypadku, gdy błona neowaskularna oddalona jest od dołeczka o minimum 200 μm , co zdarza się bardzo rzadko.

● Metody chirurgiczne:

- witrektomia przez część płaską ciała rzęskowego z usunięciem błony podsiatkówkowej,
- witrektomia przez część płaską ciała rzęskowego z okrężnym odcięciem siatkówki i jej przesunięciem – transllokacja (inaczej rotacja) plamki.

Oba typy zabiegów wykonuje się obecnie sporadycznie ze względu na wysoką częstość powikłań: nieodwracalne uszkodzenie nabłonka barwnikowego przy usuwaniu ukrytych błon, dwojenie spowodowane zmianą osi widzenia w transllokacji plamki, odwarstwienie siatkówki z obecnością błon nasiatkówkowych.

● Terapia fotodynamiczna PDT (*ang. Photodynamic therapy*)

Metoda polegająca na podawaniu substancji fotouczulającej (w przypadku AMD jest to werteporfina), a następnie na naświetlaniu chorej tkanki laserem o odpowiedniej (kompatybilnej z fotouczulaczem) długości fali. Dzięki temu wewnątrz patologicznych naczyń krwionośnych powstaje tlen singletowy oraz wolne rodniki tlenowe, co doprowadza do powstawania zakrzepów i zamknięcia naczyń, bez szkody dla zdrowych tkanek. Zniszczenie patologicznych naczyń umożliwia zatrzymanie wtórnego uszkodzenia siatkówki i stabilizuje ostrość wzroku. Zabiegi wymagają powtórzenia: w pierwszym roku średnio 3,4 raza, w kolejnych latach – rzadziej. Ich skuteczność u pacjentów z dominującą klasyczną postacią CNV (o najlepszym rokowaniu) sięga 70%. Nie wykazały jednak istotnej skuteczności w pozostałych typach CNV.

● Przeźrenicza termoterapia TTT (*ang. Transpupillary thermotherapy*)

Do zabiegu wykorzystuje się laser o odpowiedniej długości fali, który podnosi temperaturę chorej tkanki o 4–10°C. Prowadzi to do zatrzymania rozrostu patologicznych naczyń poprzez wytworzenie termicznego zakrzepu w CNV, zahamowanie angiogenezy i apoptozę. Parametry techniczne umożliwiają leczenie stosunkowo dużych i głębiej położonych zmian. Skuteczność metody czasami jest trudna do przewidzenia, gdyż zależy od wielu czynników miejscowych i zewnętrznych.

● Podawanie kortykosteroidów

Trwają badania nad zastosowaniem tej grupy leków w postaci depozytów okołogałkowych lub iniekcji do ciała szklistego. Idea ich stosowania opiera się na fakcie, że w procesie powstawania patologicznych naczyń biorą udział mediatory procesu zapalnego. Niestety, dotychczas przebadane leki nie potwierdziły wyższości tego typu terapii nad dotychczas stosowanymi.

• Stosowanie inhibitorów angiogenezy

Jest to najnowsza i zdecydowanie najbardziej skuteczna metoda leczenia wysiękowej postaci AMD. Inhibitory angiogenezy są związkami chemicznymi hamującymi powstawanie patologicznych naczyń poprzez blokowanie śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń VEGF (*ang. Vessel Endothelial Growth Factor*). Idea ich stosowania jest przywrócenie równowagi pomiędzy procesami prowadzącymi do stymulacji i hamowania neowaskularyzacji naczyniówkowej. Zakończone już badania kliniczne III fazy doprowadziły do zarejestrowania 2 leków reprezentujących dwa rodzaje inhibitorów angiogenezy.

Pierwszy – **pegaptanib sodu** – należy do tzw. aptamerów (dwuniciowych cząstek DNA lub jednoniciowych cząstek RNA wiążących się swoiście z docelowym białkiem lub metabolitem) blokujących VEGF, drugi – **ranibizumab** – to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko VEGF. Oba leki są zarejestrowane do stosowania w każdym typie CNV w krajach Unii Europejskiej. Stosowanie inhibitorów angiogenezy przyniosło przełom w leczeniu AMD, gdyż jest to pierwsza metoda dająca szansę uzyskania poprawy widzenia. Nadal są jednak prowadzone badania kliniczne nad bezpieczeństwem i skutecznością tego typu terapii. Obecnie jednym z najważniejszych problemów jest zmniejszenie liczby wstrzyknięć. Na rozwiązanie czeka też odpowiedź na pytanie, czy bardziej skuteczna jest monoterapia (tylko powtarzane wstrzyknięcia doszklistkowe), czy też leczenie skojarzone – np. łączenie PDT i powtarzanych wstrzyknięć.

Test Amslera do badań przesiewowych chorób plamki

