

Pregledni prispevek/Review article

ZGODNJE ODKRIVANJE IN ZDRAVLJENJE HOROIDALNE NEOVASKULARIZACIJE PRI STAROSTNI DEGENERACIJI MAKULE

VLOGA SPLOŠNEGA ZDRAVNIKA IN OFTALMOLOGA

EARLY DETECTION AND MANAGEMENT OF CHOROIDAL NEOVASCULARISATION IN
AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION
THE ROLE OF PRIMARY CARE PHYSICIAN AND OPHTHALMOLOGIST

Aleksandra Kraut

Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 29/a, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-12-17, sprejeto 2004-04-19; ZDRAV VESTN 2004; 73: 371-4

Ključne besede: starostna degeneracija makule; horoidalna neovaskularizacija; fotodinamično zdravljenje

Key words: age-related macular degeneration; choroidal neovascularisation; photodynamic therapy

Izvleček – Izhodišča. Horoidalna neovaskularizacija (choroidal neovascularisation = CNV) pri starostni degeneraciji makule (SDM) je nevaren zaplet bolezni, ki lahko pripelje, če je nerazpoznan in nezdravljen, v nenadno poslabšanje vida. Zgodnje odkritje in takojšnja napotitev k oftalmologu in nato k specialistu za boleznice mrežnice lahko zniža visoko tveganje za hudo izgubo vida.

Abstract – Background. Choroidal neovascularisation (CNV) secondary to age-related macular degeneration (ARMD) is a serious condition which, if unrecognised and untreated, can result in the rapid deterioration of vision. Early detection and prompt referral to ophthalmologist and then to retinal specialist may reduce the high risk of severe vision loss.

Zaključki. Splošni zdravnik naj bolnike, starejše od 65 let, ki iščejo pomoč zaradi nenadoma nastalega motnega centralnega vida ali popačene slike pri bližinskem gledanju, takoj napoti k oftalmologu.

Conclusions. Patients over 65 years who present to a primary care physician with a sudden blurred central vision or distorted near vision should be referred to an ophthalmologist as soon as possible. ARMD patients with clinical picture of CNV would be sent forward to urgent fluorescein angiography, to provide the information about location, size and composition of CNV, and to present treatment possibilities.

Bolnike s klinično sliko sveže CNV pri SDM napotimo na nujno fluoresceinsko angiografijo, ki prikaže lokacijo, velikost in sestavo CNV in nakaže možnosti zdravljenja.

Laser photocoagulation or photodynamic therapy (PDT) with verteporfin may prevent further severe visual loss.

Laserska fotokoagulacija ali fotodinamično zdravljenje (photodynamic therapy = PDT) lahko preprečita nadaljnjo hudo izgubo vida.

Uvod

Starostna degeneracija makule se prvič omenja kot bolezen 1885 v opisu Otta Haaba (1), ko opisuje pigmentne in atrofične spremembe v rumeni pegi po 50. letu starosti, ki vodijo v napredujoče propadanje centralnega vida. Klinično se degeneracija rumene pege kaže v zelo različnih slikah, zato je bilo v zgodovini v uporabi veliko imen in razlag. Vzroki za bolezen so mnogovrstni. Najpomembnejši je dedna nagnjenost in arterijska hipertenzija oziroma srčno-žilne bolezni (2). Napredek pri razumevanju bolezni je napravil Donald Gass 1967, ki je pojasnil pojav druž in je senilno degeneracijo makule, senilno disciformno degeneracijo makule in še druge slike opredelil kot različne slike iste bolezni (3). V zadnjem času se uporablja v anglosaksonskem jezikovnem področju ime age-related maculopathy oziroma age-related macular degeneration, ki se je udomačil po vsem svetu, ker so strokovni članki v večini pisani v angleščini. Vse mednarodne študije in raz-

iskave ohranjajo Haabov originalni opis bolezni za definicijo starostne degeneracije makule, to je za pojav degenerativnih sprememb pri ljudeh po 50. letu starosti. Na podlagi te definicije so izdelane tudi razvrstitve bolezni po klinični sliki in stopnji obolenja (4).

Degenerativne spremembe v makuli razvrstimo v dve klinični obliki, v suho in vlažno, obe pa lahko vodita v izgubo centralnega vida. »Suha« oblika SDM ali neneovaskularna oblika degeneracije zajema pojav druž ali nepravilnosti v pigmentnem epitelu mrežnice (RPE = retinal pigment epithelium), kot so hiperpigmentacije in hipopigmentacije ter atrofične lise. Spremembe se odvijajo postopoma, končajo se lahko z geografsko atrofijo makule in izgubo centralnega vida.

Druga oblika je »vlažna«, neovaskularna ali eksudativna oblika SDM in se kaže s pojavom CNV pod mrežnico. Neovaskularna proliferacija vzbrsti iz horiokapilarisa žilnice, vdira skozi Bruhovo membrano v prostor pod pigmentni sloj mrežnice in propušča serozno tekočino, lipide in kri. Normalno



Sl. 1. *SDM s klinično sliko sveže CNV; rumeno spremenjeni dvignjeni RPE obdaja krvavitve.*

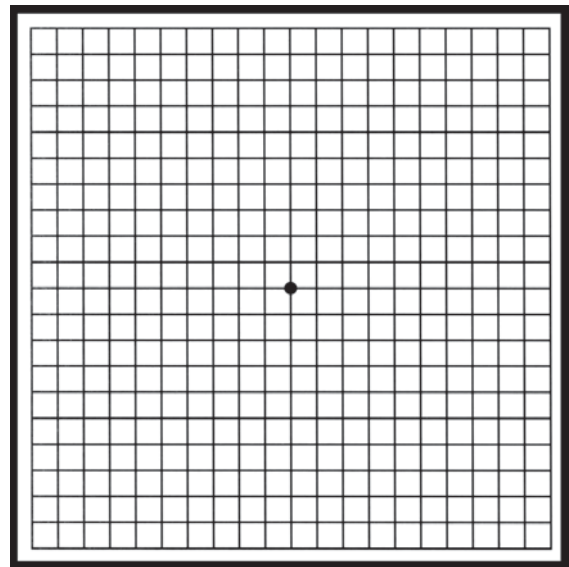
Figure 1. *ARMD with clinical picture of CNV; yellowish elevated RPE is surrounded by bleeding.*

zgradbo mrežnice s časom nadomesti brazgotinsko tkivo, kar spremlja težka in nepopravljiva izguba centralnega vida (5). Vlažna oblika degeneracije makule ima tudi več podtipov, kot so npr. serozni odstop mrežnice oziroma eksudativni odstop RPE, ki se lahko pojavita pred CNV. Pomembno je, da degenerativne spremembe čimprej pravilno opredelimo kot suho oziroma vlažno obliko SDM. Bolniki z vlažno obliko degeneracije so namreč ogroženi zaradi možnosti nenadnih sprememb stanja, uspešna pomoč pri njih pa je zaenkrat omejena le na kratek čas zgodnjih in svežih sprememb. Pri suhi obliki SDM napreduje bolezen veliko bolj enakomerno in počasi.

Prevalenca starostne degeneracije makule se ocenjuje na 2% do preko 10%, odvisno od definicije in epidemiološke študije. Po mednarodno sprejeti definiciji se kot starostna degeneracija opredelijo spremembe, ki nastanejo po 50. letu; prevalenca narašča po 65. letu starosti, po 85. letu pa ima degenerativne spremembe v makuli praktično vsak človek. Najbolj znana je ameriška študija Beaver Dam, ki je dokazala napredujočo naravo SDM (mehkih druž, pigmentnih sprememb, eksudativne degeneracije makule in čiste geografske atrofije) (6). Stopnja SDM izrazito narašča s starostjo, saj ima 7,1% ljudi starih 75 let in več neko končno pozno obliko SDM. Podobne izsledke so ugotovili v velikih študijah tudi v Evropi in Avstraliji (7-9). Predvidevajo, da bo z naraščanjem števila starostnikov med prebivalstvom v prihodnjih desetletjih dobila SDM razsežnosti epidemije.

SDM je tudi vodilni vzrok slepote v razvitem svetu, saj je po presečnih populacijskih študijah v 50% vzrok nepopravljive slepote. Sledijo ji glavkom, diabetična retinopatija, miopična makulopatija in atrofija optičnega živca (9-11). Suha oblika SDM je mnogo pogostejša od vlažne oblike; približno 85% vseh SDM je suhe oblike. Čeprav je vlažne oblike SDM statistično manj ko 20% vseh degeneracij, je kar v 90% krivec za težko izgubo centralnega vida (12). Neovaskularna SDM je lahko tudi obojestranska bolezen; tveganje za pojav CNV na drugem očesu v petih letih je več kot 40% (13).

Nezdravljena CNV pri SDM vodi navadno v hudo izgubo centralnega vida. Zelo pomembna je zgodnja razpoznava tega zapleta bolezni, ki bolniku omogoči koriščenje novih načinov zdravljenja. Namen prispevka je opozoriti splošne zdravnike in oftalmologe na zgodnje simptome in znake bolezni in kako ukrepati v primeru klinično verjetne sveže neovaskularizacije pri SDM.



Sl. 2. *Amslerjeva mreža.*

Figure 2. *Amsler grid.*

Simptomi in znaki vlažne oblike starostne degeneracije rumene pege

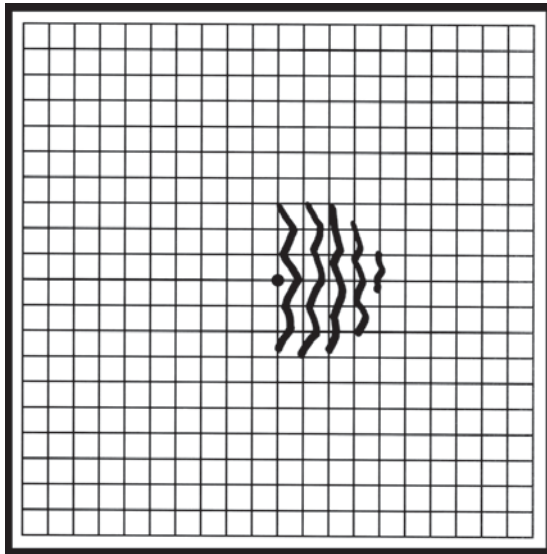
Prvi simptom je navadno zamegljena ali popačena slika pri bližinskem vidu. Zgodnji simptomi SDM so še zverženost centralnega vida (metamorfopsija), ravne linije, kot npr. okvir vrat ali drog, izgledajo lomljeni, velikost ali barve predmetov so lahko različni na eno ali drugo oko. Poslabšanje vida je različno, značilno pa pri vlažni obliki nastane na hitro. Težave so izrazitejšje pri bližinskem vidu kot pri gledanju na daljavo. Te simptome navadno povzroči nabiranje tekočine ali krvi v slojih mrežnice ali pod njo. V zelo redkih primerih bolnik zazna plaz motnjav ali zamegljenost celotnega vidnega polja zaradi krvavitve v steklovino.

Oftalmoskopsko ali bolje z lečo 90 D na biomikroskopu se lahko vidi CNV kot sivkasta gmota v globini, vse pa obdaja serozno dvignjena mrežnica. Najbolj sumljiv znak za CNV je krvavitev v globini mrežnice, ki obdaja dvignjen in rumeno spremenjen RPE (Sl. 1). Spremembe so lahko tudi zelo diskretne, zato se priporoča pazljivo spremljanje in opazovanje.

Z napredovanjem bolezni, ko se ustvari v mrežnici makule brazgotina, je izguba vida dokončna in na mestu spremembe nastane centralni skotom. S časom ima bolnik vse hujše težave pri vsakodnevnih opravilih, kot so vožnja avtomobila, branje, razločevanje barv ali razpoznavanje obrazov. Zaradi okvarjenega vida pa so pogoste tudi poškodbe zaradi padca. Vse bolj motena vsakodnevna osnovna opravila bolnika begajo in skrbijo, zato postane hudo potr in depresiven. Kakovost življenja slepega oziroma slabovidnega človeka je neprijemno nižja od človeka z neprizadetim vidom (14).

Zgodnje odkrivanje CNV pri SDM

Ko se pojavi horoidalna neovaskularizacija pod makulo, se ta navadno širi zelo hitro. Za uspešno zdravljenje so primerne le sveže in majhne CNV, zato je potrebna takojšnja napotitev bolnika z nenadnim poslabšanjem vida ali naenkrat nastalo spačeno sliko k oftalmologu. Oftalmolog lahko bolnika s klinično sumljivo sliko za svežo CNV pošlje kot nujni primer v nadaljno obravnavo, saj je zaželeno obravnavati bolnika v okviru enega meseca po nastanku sprememb (15, 16).



Sl. 3. Zvite črte na Amslerjevi mreži pri začetni vlažni obliki SDM.

Figure 3. Bent lines on Amsler grid with initial wet ARMD form.

Ameriška akademija za oftalmologijo priporoča pregled pri oftalmologu enkrat letno ali vsaj na dve leti pri ljudeh po 65. letu, tudi če nimajo težav (17). Preventivni pregledi so priporočljivi tudi pri ljudeh po 50. letu starosti, če imajo dejavnike tveganja za bolezen. Da bi čim prej odkrili pojav neovaskularizacije pri SDM, se svetuje pri ljudeh s tveganjem za tak zaplet poleg oftalmološkega pregleda na nekaj mesecev tudi samoopazovanje z Amslerjevo mrežo. Okvara mrežnice pri bolniku z začetno vlažno obliko SDM povzroči zvito sliko črt, ko preiskovanec strmi v piko na sredini mreže (Sl. 3, Sl. 4).

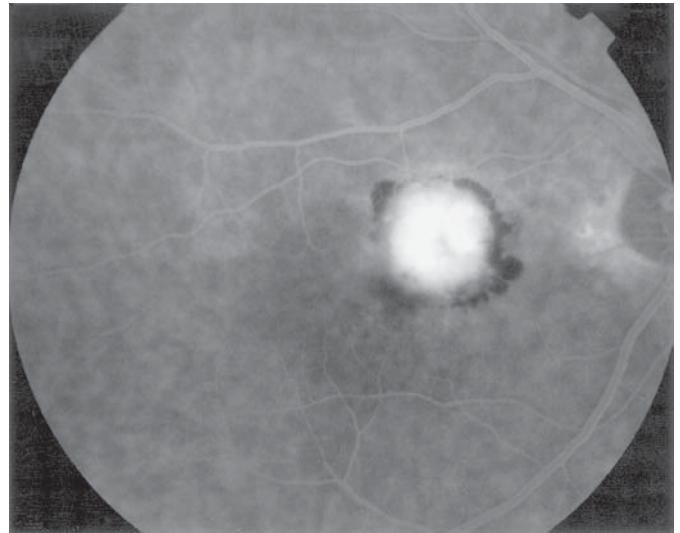
Diagnoza

Najpomembnejša preiskava je *fluoresceinska angiografija*, ki potrdi diagnozo neovaskularne degeneracije in prikaže umeščenost, velikost in sestavo CNV. Ta podatek je podlaga za odločitev o zdravljenju, ali je sploh potrebno ali je možno in kakšno je primerno. Vsa navodila in mednarodni protokoli za zdravljenje degeneracije makule so standardizirani na fluoresceinsko angiografijo.

Umeščenost CNV se razvrsti kot ektrafovealna, jukstafovealna ali subfovealna, pač glede na bližino spremembe geometrijskega centra makule oziroma angiografskega pojma fovealne avaskularne zone (FAZ). *Ektrafovealne* so več kot 200 μm od centra FAZ, *jukstafovealne* ležijo med 1–199 μm iz centra in *subfovealne* ležijo pod centrom FAZ.

Sestava CNV na fluoresceinski angiografiji se razvrsti v klasično ali v okultno horoidalno neovaskularizacijo. *Klasična CNV* je jasno zamejena hiperfluorescenca v zgodnjih fazah angiografije, ki jo obdaja temen rob. Hiperfluorescenca narašča s časom v intenziteti in preko meja spremembe v srednjih in poznih fazah angiografije (Sl. 4). *Okultna CNV* nima jasnih mej na fluoresceinski angiografiji in se deli v dva tipa. Tip I okultne CNV predstavlja fibrovaskularni odstop retinalnega pigmentnega epitela in se kaže kot pikaste hiperfluorescenice med 1 in 2 minuti angiograma, ki se v poznih fazah navadno spremeni v izdatnejše prepuščanje kontrasta. Tip II se kaže kot prepuščanje kontrasta iz nejasnega vira v ravnini RPE malo kasneje in ne ustreza sliki klasične oziroma okultne CNV s fibrovaskularnim odstopom RPE.

Druge preiskovalne tehnike se uporabljajo kot dopolnilo fluoresceinski angiografiji. *Indocianinska angiografija* je vča-



Sl. 4. Fluoresceinska angiografija ozadja pri bolniku s slike 1 pokaže klasično CNV v središču makule.

Figure 4. Background fluorescein angiography in patient from Figure 1 reveals a classical CNV in the macula center.

sih uporabna za prikaz meja okultne neovaskularizacije, ker je ta kontrast viden tudi skozi gost eksudat, kri ali spremenjen RPE, ki skriva CNV.

Optična koherentna tomografija se vse več uporablja za spremljanje aktivnosti CNV in vsebnosti tekočine v spremembi, saj na enostaven način prikaže biološko tkivo v prerezu.

Zdravljenje

Zdravljenje SDM je zaenkrat še zelo omejeno. Za suho obliko degeneracije prejetanje antioksidantov in vitaminov v 25% zniža tveganje za nastanek usodnih sprememb na drugem očesu (18). Za vlažno obliko degeneracije je danes še vedno edino in z velikimi mednarodnimi dvojno slepimi študijami dokazano učinkovito zdravljenje laserska fotokoagulacija oziroma fotodinamično zdravljenje z verteporfinom. Druge možnosti so še razne kirurške tehnike (npr. translokacija RPE makule), obsevanje, termoterapija skozi pupilo in uporaba antiangiogenih substanc.

Laserska fotokoagulacija se uporablja že dolgo let za ektrafovealne in deloma jukstafovealne CNV klasične sestave (19). Na mestu je le pri majhnem deležu bolnikov (v 5–10% in po novejših ocenah v 13–26%) za CNV zunaj središča makule (20). *Fotodinamično zdravljenje z verteporfinom* je izbirno zdravljenje za sveže subfoveolarne in deloma jukstafoveolarne membrane od leta 2000 po večjih središčih v svetu; v Sloveniji jo izvajamo od julija 2002. Fotodinamično zdravljenje (photodynamic therapy = PDT) je dvostopenjski proces; intravenosko vbrizgamo na svetlobo občutljivo sredstvo (verteporfin) in ga aktiviramo s specifično svetlobo valovne dolžine 689 nm z ne-termalnim diodnim laserjem. Aktivirano zdravilo ob prisotnosti kisika povzroči tvorbo posameznih kisikovih molekul in prostih radikalov, ki pa so toksični za celice v bližini. Verteporfin se selektivno nabira na novonastalih nezrelah žilicah, zato pride do selektivne okvare CNV, to je dočasne tromboze teh žilic, medtem ko se normalne žile v okolici, tudi v horiokapilarisu, RPE in nevrosenzorna mrežnica ne poškodujejo (21).

PDT je danes zdravljenje izbire za starostno degeneracijo makule s predominantno klasično CNV (klasična CNV zavzema več kot 50% velikosti celotne CNV), ki leži pod geometričnim središčem makule (22). Dokaz v podporo učinkovitosti me-

tode izhaja iz več poročil študije »TAP«, ki se je začela 1998 (23). Analize kažejo, da so rezultati glede vidne ostrine, kontrastne občutljivosti in fluoresceinske angiografije dosti boljši pri zdravljenih bolnikih kot skupini s placebom (24). Rezultati drugih podobnih študij kažejo, da je PDT učinkovita tudi za majhne okultne CNV in pri slabem vidu (25). Metoda je uporabna tudi za zdravljenje subfovealnih CNV pri visoki kratkovidnosti (26) ali po raznih vnetjih na ozadju (27).

Zaključki

SDM je bolezen, ki postaja s staranjem prebivalstva vse bolj pogosta, zdravljenje pa je zelo omejeno in malo učinkovito. Poleg vitaminov in antioksidantov lahko priporočimo le zniževanje dejavnikov tveganja za bolezen, kot je zdravljenje arterijske hipertenzije, opustitev kajenja, gibanje v naravi. Uvedba PDT v klinično prakso je nov pristop k obravnavi bolnikov z neovaskularnim zapletom SDM. Metoda je varna in bolniku stabilizira vid oziroma preprečuje hudo poslabšanje, ne more pa izboljšati vida. Za uspešno zdravljenje s tem načinom je izjemno pomembno zgodnje odkrivanje CNV in nato takojšnje zdravljenje v primerih, ki izpolnjujejo merila za PDT.

Za splošnega zdravnika je pomembno, da bolnika nemudoma napoti k oftalmologu, če mu ta potoži, da opaža v zadnjih dneh ali tednih zmalčeno sliko ali da ima naenkrat na sredini očesa moten vid pri bližinskem gledanju.

Dolžnost oftalmologa je, da zna klinično prepoznati znake za svežo CNV pri degeneraciji makule in da takega bolnika pošlje takoj na fluoresceinsko angiografijo, kjer se ugotovi primernost za PDT ali drugo zdravljenje.

Zaključna faza obravnave bolnika s SDM je dostikrat rehabilitacija slepih in slabovidnih, vključno s posebnimi pripomočki, učenjem ekscentričnega gledanja in kako uporabljati preostali vid. Vloga splošnih zdravnikov in oftalmologov pa je tudi, da tem bolnikom stojimo ob strani, saj bolniki z degeneracijo makule praviloma ne oslepijo popolnoma. To jim moramo večkrat povedati in jih spodbujati, da ohranijo čim bolj samostojno in neodvisno življenje.

Literatura

- Haab O. Erkrankungen der Macula Lutea. *Centralblatt Augenheilkd* 1885; 9: 384-91.
- Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC for Age-Related Macular Degeneration Study Group. Hypertension, cardio-vascular disease, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 351-8.
- Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium (part I and III). *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 573-711.
- Bird AC, Bressler NB, Bressler SB, Chisholm IH et al. The International ARM Epidemiological Study Group: An International classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 367-74.
- Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Neovascular (exudative) age-related macular degeneration. In: Ryan SJ. *Retina*. 3rd ed. Vol 2. St. Louis: Mosby, 2001: 1100-35.
- Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 1997; 104: 7-21.
- Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205-10.
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains eye study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1450-60.
- Foran S, Wang JJ, Mitchell P. Causes of visual impairment in two older population cross-sections: the Blue Mountains eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2003; 10: 215-25.
- Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 115-21.
- Farber MD. National registry for the blind in Israel: estimation of prevalence and incidence rates and causes of blindness. *Ophthalmic Epidemiol* 2003; 10: 267-77.
- Ferris FL, III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1640-2.
- Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularisation in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 741-7.
- Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 514-20.
- Haddad WM, Coscas G, Soubrane G. Eligibility for treatment and angiographic features at the early stage of exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 663-9.
- Sickenberg M. Early detection, diagnosis and management of choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: the role of ophthalmologists. *Ophthalmologica* 2001; 215: 247-53.
- American Academy of Ophthalmology. Frequency of ocular examinations. Policy Statement N° 808. American Academy of Ophthalmology, 1990.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss. AREDS report N°9. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1439-52.
- Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesion in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1220-31.
- Ciulla TA, Danis RP, Harris A. Age-related macular degeneration; a review of experimental treatments. *Surv Ophthalmol* 1998; 43: 134-46.
- Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992; 55: 145-57.
- Verteporfin roundtable 2000 and 2001 participants. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002; 22: 6-18.
- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1329-45.
- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.
- Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 541-60.
- Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin: 1-year results of a randomized clinical trial - VIP report No. 1. *Ophthalmology* 2001; 108: 841-52.
- Spaide RF, Martin ML, Slakter J, Yannuzzi LA et al. Treatment of idiopathic subfoveal choroidal neovascular lesions using photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol* 2002; 98: 62-8.