

## Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem ang. Age-related Macular Degeneration (AMD)



**Prof. dr hab. med. Jerzy Szaflik**  
Kierownik Katedry i Kliniki Okulistyki  
II Wydziału Lekarskiego WUM 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) ślepota. Choroba zaczyna się w naczyniówce, ale w części przypadków prowadzi do uszkodzenia okolicy plamkowej siatkówki i wówczas dochodzi do spadku ostrości wzroku.

### Etiologia i występowanie

- uwarunkowania genetyczne
  - ✓ płeć (częściej chorują kobiety),
  - ✓ rasa (częściej u rasy białej);
- czynniki środowiskowe (dotyczy zwłaszcza społeczeństwa 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 może prowadzić do:

- zmian zanikowych (prawidłowy lub obniżony poziom czynników proangiogennych) → postać sucha AMD lub
- zmian wytwórczych (podwyższony poziom czynników proangiogennych) → postać wysiękowa AMD.

Sekwencja zjawisk w postaci wysiękowej AMD:

- wzrost oddziaływania czynników proangiogennych → „pączkowanie” prawidłowych naczyń naczyniówki,
- niekontrolowany rozwój naczyń patologicznych = neowaskularyzacja (nowotworzenie) naczyniówkowa → przenikanie osocza i elementów morfotycznych krwi do otaczających je tkanek,
- uszkodzenie nabłonka barwnikowego, fotoreceptorów i innych warstw siatkówki → powstanie blizny.

## Rozpoznanie

### Objawy podmiotowe

#### Wczesne stadia postaci suchej:

- bezobjawowe,
- bardzo rzadko (przy obecności zlewnych druz) może występować dyskretne pogorszenie widzenia z metamorfopsjami.

#### Zaawansowane stadium postaci suchej:

- powolne pogarszanie się ostrości wzroku (na przestrzeni wielu lat),
- mroczek centralny.

#### Postać wysiękowa:

- dość nagle (zwykle kilka tygodni) pogorszenie widzenia,
- wyraźne krzywienie się obrazów, zaburzenia widzenia barwnego i odczuwania kontrastu, w końcu mroczek centralny.

### Obraz kliniczny

Ocena opiera się na badaniu klinicznym oraz optycznej koherentnej tomografii (OCT), a w niektórych przypadkach na wyniku angiografii fluoresceinowej:

- postać sucha – dominująca (80–90% przypadków), ale o łagodnym przebiegu, ze złogami nieprawidłowych substancji (tzw. druzami) i drobnymi zanikami nabłonka barwnikowego. Ma przebieg powolny (kilku-, a nawet kilkunastoletni), może jednak sporadycznie doprowadzić do praktycznej ślepoty, jeśli dojdzie do zaawansowanego zaniku nabłonka barwnikowego (tzw. zaniku geograficznego);
- postać wysiękowa – dość rzadka (10–20% przypadków), ale będąca główną (90%) przyczyną praktycznej ślepoty z powodu AMD, z rozwojem patologicznych naczyń krwionośnych pod siatkówką, które prowadzą do rozwoju w niej wtórnych zmian.

W zależności od lokalizacji naczyń patologicznych rozróżnia się:

- ✓ tzw. postać ukrytą CNV (zlokalizowane pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki),
- ✓ tzw. postać klasyczną (przechodzące przez nabłonek barwnikowy pod siatkówkę neurosensoryczną) z podziałem na:
  - minimalnie klasyczną (>50% naczyń „ukryte” pod nabłonkiem barwnikowym),
  - dominująco klasyczną (<50% naczyń 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 szklistego (bardzo rzadko).

### Diagnostyka

Do stwierdzenia początkowych zmian wystarczają podstawowe badania okulistyczne (badanie ostrości wzroku, test Amslera, badanie dna oczu) oraz OCT, nie ma więc potrzeby kierowania pacjenta do pracowni angiograficznej. W przypadku podejrzenia postaci wysiękowej niezbędna jest pilna diagnostyka (OCT i angiografia).

## Testy diagnostyczne

- 1. Badanie ostrości wzroku** – obniżenie ostrości wzroku do dali i bliży (nie jest równoznaczne z obecnością AMD, ale sugeruje konieczność dokładnej diagnostyki).
- 2. Badanie poczuca kontrastu** (np. na tablicach Pelli-Robson).
- 3. Test Amslera** – badanie plamki w zakresie 10° od punktu fiksacji. Może być przeprowadzony przez pacjenta samodzielnie, dowolnie często. Oryginalny test składa się z 7 tablic, ale w badaniach przesiewowych oraz w celu samokontroli można go uprościć do jednej. Jest to kwadratowa kartka papieru w kratkę (linie pionowe i poziome rozmieszczone są w odległości 5 mm jedna od drugiej), z wyraźnie zaznaczonym pośrodku punktem fiksacji.

Test jest bardzo przydatny do celów przesiewowych, jednak nie różnicuje przyczyny metamorfozy. 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. Ryc. 1 przedstawia test Amslera do badań przesiewowych chorób plamki.
- 4. 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. r.ż. powinien poddawać się okresowym badaniom okulistycznym – początkowo co 2 lata, a później co rok.
- 5. Badanie OCT (optyczna koherentna tomografia)** – bardzo dokładna metoda pozwalająca zobrazować poszczególne warstwy siatkówki i ocenić jej grubość.

Obecnie jest to podstawowe badanie w monitorowaniu zarówno postępu suchej postaci, jak i wskazań oraz wyników leczenia postaci wysiękowej.
- 6. Kolorowa fotografia dna oka** (stanowi ona dokumentację badania dna oka).
- 7. Zdjęcie w świetle bezczerwienym** (umożliwia ocenę niektórych szczegółów niewidocznych na kolorowym zdjęciu).
- 8. Angiografia fluoresceinowa** pozwalająca zobrazować sieć naczyń patologicznych i ocenić ich aktywność (intensywność przecieku).
- 9. W niektórych przypadkach angiografia indocjaninowa** (umożliwia lepszą ocenę głębszych warstw – głównie naczyńki w przypadkach, w których angiografia fluoresceinowa nie daje jednoznacznego rozpoznania).
- 10. Ultrasonografia oraz tomografia komputerowa** (badania wykonywane w bardzo zaawansowanych przypadkach przy różnicowaniu z guzami, głównie w przypadku 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

#### ● 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 barwników wzrokowych z grupy karotenoidów (luteina, zeaksantyna, mezozeaksantyna i in.), które wykazują 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) hamuje rozwój AMD. Nie wiadomo jednak, czy każdy pacjent z wczesnymi zmianami lub z rodzin, w których występują przypadki wysiękowej AMD wymaga tej substytucji. Pewne nadzieje wiąże się z prowadzonymi obecnie badaniami genetycznymi, które być może pozwolą wyselekcjonować grupy ryzyka pacjentów z wczesną postacią AMD, zagrożonych rozwojem zaawansowanego schorzenia (zaniku geograficznego siatkówki lub postaci wysiękowej).

## Postać wysiękowa

(metody leczenia omówione są w kolejności chronologicznej ich wprowadzania w okulistyce)

### • Fotokoagulacje laserowe

Zabieg polega na zniszczeniu całej błony neowaskularnej z marginesem zdrowej tkanki przy użyciu lasera termicznego. Daje to 50% szansy na trwałe zniszczenie naczyń patologicznych. Ujemnym skutkiem zabiegów – w przypadku zmian centralnych (poddokowych) – jest jednak obniżenie ostrości wzroku o około 3 rzędy wskutek nieodwracalnego zniszczenia zdrowej siatkówki wokół zmiany, stąd obecnie leczenie to stosuje się wyłącznie w przypadku, gdy błona neowaskularna oddalona jest od dołeczka o minimum 200  $\mu\text{m}$ , co dotyczy najwyżej kilkunastu procent pacjentów.

### • 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 – translokacja (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 translokacji plamki, odwarstwienie siatkówki z obecnością błon nasiatkówkowych.

### • Terapia fotodynamiczna (PDT – ang. Photodynamic therapy)

Jest to metoda polegająca na podawaniu substancji fotouczulającej (werteporfina – syntetyczna porfiryra), a następnie – na naświetlaniu chorej tkanki laserem o odpowiedniej (kompatybilnej z fotouczulaczem) długości fali, dzięki czemu wewnątrz patologicznych naczyń krwionośnych powstaje tlen singletowy oraz wolne rodniki tlenowe, co doprowadza do zakrzepów i zamknięcia tych naczyń bez szkody dla zdrowych tkanek. Zniszczenie patologicznych naczyń umożliwia zatrzymanie wtórnego uszkodzenia siatkówki i stabilizację ostrości wzroku. Zabiegi wymagają powtarzania: w pierwszym roku średnio 3,4 raza, w kolejnych latach – rzadziej. Ich skuteczność u pacjentów z dominującą klasyczną postacią CNV sięga 70%, co oznacza, że takim odsetku pacjentów nie dojdzie do spadku ostrości wzroku przekraczającej 3 linie. Nie udowodniono natomiast korzyści stosowania tej metody w innych postaciach CNV. Metoda ta jest obecnie zarezerwowana do leczenia pacjentów z postacią dominującą klasyczną CNV, u których istnieją przeciwwskazania do doszkliskowego podawania leków hamujących angiogenezę.

### • Przeźreniczna termoterapia (TTT – ang. Transpupillary thermotherapy)

Do zabiegu wykorzystuje się laser o odpowiedniej długości fali. Mechanizm działania polega na podniesieniu temperatury chorej tkanki o 4–10°C, co prowadzi do zatrzymania rozrostu patologicznych naczyń poprzez termiczny zakrzep w CNV, zahamowanie angiogenezy i apoptozę. Parametry techniczne powodują, że możliwe jest leczenie stosunkowo dużych zmian i głębiej położonych. Skuteczność zabiegu zależy od wielu czynników miejscowych i zewnętrznych i jest trudna do przewidzenia, co powoduje, że metoda ma dziś marginalne zastosowanie.

### • 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 zapalenia. Niestety dotychczas przebadane leki nie potwierdziły wyższości tego typu

terapii nad dotychczas stosowanymi, a zwłaszcza nad najnowszą metodą – doszkliskowym podawaniem leków hamujących angiogenezę.

- **Stosowanie inhibitorów angiogenezy – jest to obecnie najskuteczniejsza metoda leczenia wysiękowej postaci AMD**

Inhibitory angiogenezy są związkami chemicznymi hamującymi powstawanie patologicznych naczyń na drodze blokowania śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (ang. VEGF – vessel endothelial growth factor). Ideą ich stosowania jest przywrócenie równowagi pomiędzy procesami prowadzącymi do stymulacji i do hamowania neowaskularyzacji naczyniówkowej.

Pierwszym, zarejestrowanym w 2006 roku, lekiem był pegaptanib sodu (Macugen), będący aptamerem VEGF. Lek ten okazał się skuteczny we wszystkich postaciach CNV, ale jego efekt nie przekraczał wyników terapii PDT u pacjentów z postacią dominująco klasyczną CNV, więc obecnie nie jest stosowany w AMD, chociaż trwają badania nad jego zastosowaniem w innych wskazaniach.

Kilka miesięcy później zarejestrowano drugi lek anty-VEGF – ranibizumab (Lucentis). Jest to fragment przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko VEGF. Zastosowanie tego leku przyniosło przełom w leczeniu AMD, gdyż jest to pierwszy lek dający szansę uzyskania poprawy widzenia, a nie tylko stabilizacji ostrości wzroku rozumianej jako wynik nie gorszy niż spadek o 3 rzędy. Wypracowany na podstawie licznych badań klinicznych schemat podawania Lucentisu przewiduje dwufazowość leczenia. W fazie nasycającej podaje się 3 iniekcje w odstępach miesiąca. Faza podtrzymująca prowadzona jest indywidualnie u każdego pacjenta w zależności od stabilności ostrości wzroku i grubości siatkówki w OCT. Trwają badania kliniczne mające na celu zwiększenie bezpieczeństwa stosowania leku (podawanie doszkliskowe obarczone jest ryzykiem – na szczęście znikomym – działań niepożądanych zarówno miejscowych jak i ogólnoustrojowych), zwiększenia skuteczności poprzez terapię skojarzoną z PDT oraz zastosowanie leku w innych wskazaniach.

**Ryc. 1. Test Amslera do badań przesiewowych chorób plamki**

