

(34) Zastosowanie afliberceptu (leku Eylea) w leczeniu polipoidalnej waskulopatii naczyniówkowej – opis przypadku

The use of aflibercept (Eylea) in the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy – case report

Paulina Glasner, Dorota Raczyńska, Leopold Glasner

Klinika Okulistyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krystyna Raczyńska

Streszczenie:	W pracy przedstawiono przypadek 25-letniej pacjentki, skierowanej do Poradni Okulistycznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku, z nagłym jednostronnym spadkiem ostrości wzroku w oku prawym. Na podstawie obrazu klinicznego i przeprowadzonych badań dodatkowych wysunięto podejrzenie polipoidalnej waskulopatii naczyniówkowej. Ta choroba jest rodzajem neowaskularyzacji naczyniówkowej, często mylonym ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem. Do metod jej leczenia należą terapia fotodynamiczna oraz iniekcje doszkliskowe preparatami skierowanymi przeciwko śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń. W krótkim czasie leczenie za pomocą iniekcji 2,0 mg afliberceptu do komory ciała szklistego przyniosło znaczącą poprawę ostrości wzroku i zobrazowaną badaniem optycznej koherentnej tomografii poprawę struktury anatomicznej plamki.
Słowa kluczowe:	Eylea, aflibercept, polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa.
Summary:	The paper presents a case of a 25-year-old woman referred to the Outpatient Clinic at the Department of Ophthalmology, University Clinical Centre in Gdańsk, with sudden vision impairment in her right eye. Clinical manifestation and diagnostic tests gave a basis for the preliminary diagnosis of polypoidal choroidal vasculopathy. Polypoidal choroidal vasculopathy is a type of choroidal neovascularisation, frequently confused with age-related macular degeneration. Standard treatment includes photodynamic therapy and intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. 2.0 milligrams of aflibercept was administered as an intravitreal injection, causing a rapid, significant improvement of visual function and proper anatomical relationships within the retina.
Key words:	Eylea, aflibercept, polypoidal choroidal vasculopathy.

Wstęp

Polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa (Polypoidal Choroidal Vasculopathy – PCV) jest rodzajem neowaskularyzacji naczyniówkowej – nazwali ją i po raz pierwszy opisali Yannuzzi i wsp. w 1990 roku. Wcześniej podobne zespoły objawów nazywano syndromem tylnego naczyniówkowego krwawienia (Posterior Uveal Bleeding Syndrome) lub mnogimi nawracającymi surowiczo-krwistymi odwarstwieniami nabłonka barwnikowego siatkówki (Multiple Recurrent Serosanguinous Retinal Pigment Epithelial Detachment) (1).

Uważa się, że nawet do 55% pacjentów w populacji azjatyckiej i 4–9,8% w populacji euro-amerykańskiej z rozpoznaniem zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (ang. Aged-related Macular Degeneration – AMD) może faktycznie cierpieć na PCV (2).

Wyniki badań genetycznych sugerują, że terapia anty-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – śródbłonkowy czynnik wzrostu) stosowana w AMD może znacząco poprawić ostrość widzenia.

Niektóre wyniki badań sugerują, że kombinacja terapii fotodynamicznej ze środkami anty-VEGF powinna być leczeniem z wyboru (3).

Wiek chorujących na PCV jest niższy od wieku chorujących na AMD – mediana wieku chorych na PCV to 68 lat. W populacji azjatyckiej i afroamerykańskiej na PCV częściej chorują mężczyźni, w populacji kaukaskiej zaś kobiety.

Patologiczne zmiany tego schorzenia występują głównie w obszarze okołoplamkowym dna oka, jednakże u przedstawicieli rasy kaukaskiej nawet 75% zmian może występować wokół tarczy nerwu wzrokowego (n. II).

Aż 41% chorych na PCV cierpi na nadciśnienie tętnicze oraz ma podwyższone stężenie białka c-reaktywnego (C-reactive Protein – CRP) w surowicy krwi.

Do innych czynników ryzyka zachorowania na PCV zaliczamy przebytą w drugim oku centralną surowiczą retinopatię (Central Serous Chorioretinopathy – CSR) oraz palenie tytoniu. Choroba zazwyczaj zajmuje jedno oko (4–7).

Do typowych zmian stwierdzanych w badaniu klinicznym dna oka u chorych na PCV należą: polipoidalne czerwonopomarańczowe owalne zmiany naczyniowe, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (Pigment Epithelial Detachment – PED), a czasem surowicze odwarstwienie siatkówki (Serosus Retinal Detachment – SRD), krwotoki i włóknienie podsiatkówkowe. Wy-

sięki twarde i druzy występują rzadko. Często natomiast badania uwidaczniają nieprawidłowości nabłonka barwnikowego siatkówki (Retinal Pigment Epithelium – RPE) oraz jego przerwanie. Wyniki badań ostrości wzroku u chorych na PCV, przeprowadzonych podczas pierwszej wizyty okulistycznej, wskazują, że zależy ona od stopnia zaawansowania zmian wysiękowych, niemniej jednak jest statystycznie lepsza od ostrości wzroku u chorych na AMD (4).

W badaniu angiografii fluoresceinowej (Fluorescein Angiography – FA) można zaobserwować atrofię RPE (tzw. ubytek okienkowy – „window defect”) oraz leżące pod nim hyperfluorescencyjne zmiany polipowate. Włóknikowe zmiany podsiatkówkowe uwidocznione w angiografii jako przeciek mogą imitować zmiany typowe dla AMD.

Zmiany charakterystyczne dla PCV zobrazowane badaniem optycznej koherentnej tomografii komputerowej (Optical Coherence Tomography – OCT) to: uniesiony PED, zmiany polipowate przylegające do tylnej powierzchni PED oraz sieć rozgałęzionych naczyń (Branching Vascular Networks – BVN). W przebiegu PCV PED jest opisywane jako objaw podwójnej warstwy („double layer sign”). Średnia grubość naczyniówki jest zazwyczaj znacznie większa od średniej grubości naczyniówki w zdrowym oku.

Za złoty standard w procesie rozpoznania PCV uznano angiografię indocyjaninową (Indocyanine Green Angiography – ICGA), to badanie uwidacznia charakterystyczne polipowate zmiany, którym często współtowarzyszą rozgałęziające się sieci naczyń naczyniówki. Zmiany polipowate najczęściej umiejscawiają się wewnątrz PED – to jest opisywane jako „objaw rowka” („notch sign”). Unikalne dla PCV jest również występowanie, w niektórych przypadkach, pulsowania zmian polipowatych we wczesnej fazie angiografii indocyjaninowej (4, 8). W naturalnym przebiegu choroby może dojść do jej spontanicznej regresji, niemniej jednak często powoduje ona poważne wysiękowe i krwotoczne zmiany, które są złym rokowaniem w odniesieniu do końcowej ostrości wzroku. Złym czynnikiem rokowniczym dla końcowej ostrości wzroku jest obecność surowiczego PED, obecność włóknienia podsiatkówkowego natomiast rokuje dobrze.

Metodami leczenia PCV są iniekcje anti-VEGF i PDT lub ich połączenie. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują, że w przypadkach nieskuteczności leczenia PDT i innymi preparatami anti-VEGF najlepsze rezultaty przynosi doszklistkowe podanie afliberceptu (9–12).

Opis pacjenta

Do Poradni Przyklinicznej Kliniki Okulistyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego zgłosiła się 25-letnia kobieta z trwającymi od około miesiąca objawami pogorszenia ostrości wzroku i metamorfopsjami oka prawego (OP). Rok wcześniej pacjentka była leczona z powodu CSR oka lewego (OL). Obciążenia ogólne: zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy (*Helicobacter pylori*), matka chora na stwardnienie rozsiane. W badaniu okulistycznym: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (Best Corrected Visual Acuity – BCVA) OP = 0,32, OL = 1,0, ciśnienie wewnątrzgałkowe (Intraocular Pressure – IOP) w obojgu oczach – 19 mmHg. W badaniu oftalmoskopowym OP uwidoczniono w plamce niebieskawo ubarwioną zmianę wielkości 0,5 DD (średnicy tarczy), która wykraczała poza siatkówkę i miała ostre granice, od zmiany w kierunku skroni widoczna krew śródsiatkówkowa. W plamce OL były widoczne zmiany odbarwieniowe.

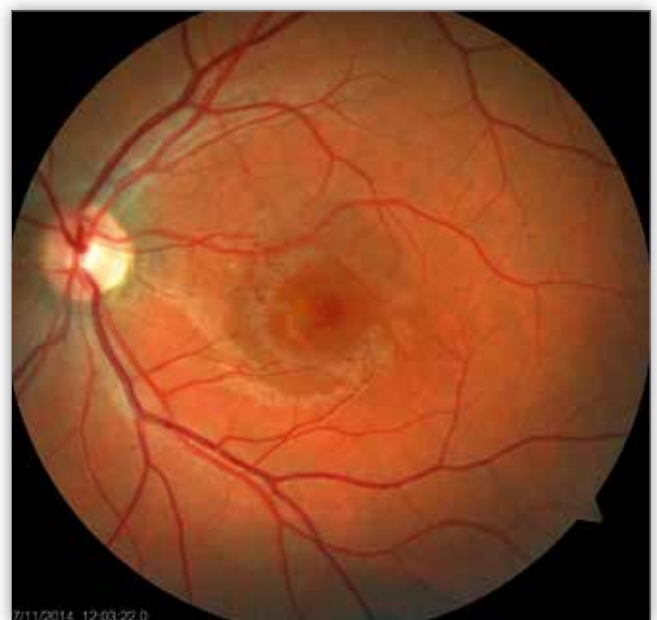
Pozostałe części gałek ocznych pozostawały bez istotnych odchyleń od normy. Wykonano fotografię barwną dna oka (ryc. 1. i 2.) oraz badanie OCT obojga oczu (ryc. 3. i 4.).

Badanie OCT OP wykazało obrzęk centralny (do około 500 μm) oraz obecność płynu podsiatkówkowego. U pacjentki stwierdzono obecność neowaskularyzacji naczyniówkowej (Choroidal Neovascularization – CNV). Badanie OCT OL uwidocznilo płyn śródsiatkówkowy oraz przerwanie ciągłości RPE.

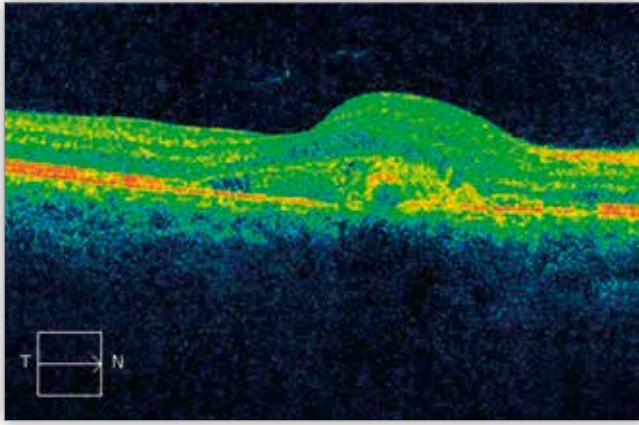
Zalecono konsultacje: u laryngologa i stomatologa oraz u lekarza chorób zakaźnych (morfologię krwi, przeciwciała przeciwko *Toxoplasma* i *Toxocara*). Włączono Prednizon w dawce 40 mg, Etamsylat, kwas askorbinowy, dobessylan wapnia, Acyklovir 5 x 400 mg/d.



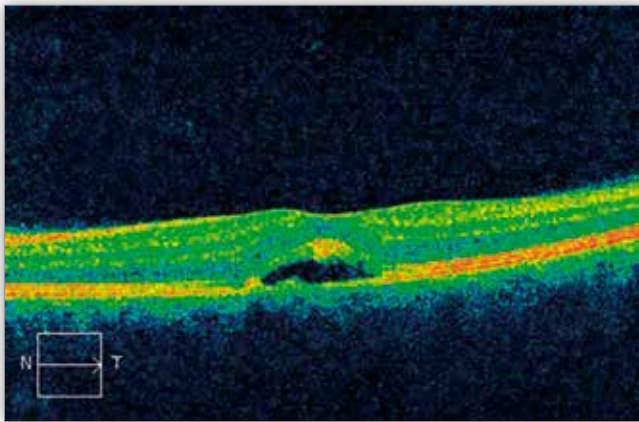
Ryc. 1. Zdjęcie dna oka prawego wykonane podczas pierwszej wizyty.
Fig. 1. Right eye fundus on the initial visit.



Ryc. 2. Zdjęcie dna oka lewego wykonane podczas pierwszej wizyty.
Fig. 2. Left eye fundus on the initial visit.



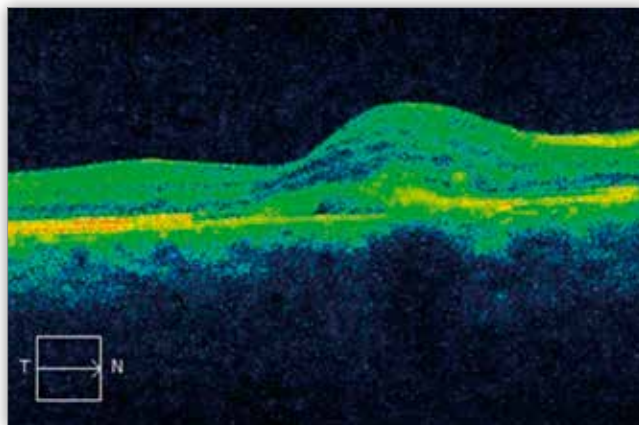
Ryc. 3. Badanie OCT oka prawego wykonane podczas pierwszej wizyty.
Fig. 3. OCT scan of the right eye on the initial visit.



Ryc. 4. Badanie OCT oka lewego wykonane podczas pierwszej wizyty.
Fig. 4. OCT scan of the left eye on the initial visit.

Po dwóch tygodniach od wdrożenia terapii: BCVA OP = 0,25, OL = 1,0, TOD = 16 mmHg, TOS = 19 mmHg. Ponownie wykonano badanie OCT OP (ryc. 5.), które uwidoczniło zmiany typowe dla PCV: ostro uniesiony PED i powiązane z nim drugie odwarstwienie PED poniżej („objaw węzła”), zmiany polipowate dotykające dolnej powierzchni wyższego PED oraz BVN obecna w dolnym PED (objaw „podwójnej warstwy”). Pogrubiała naczyńka oraz włóknienie sugerowały podejrzenie PCV.

Kolejna 2-tygodniowa obserwacja dowiodła, że doszło do dalszego obniżenia ostrości wzroku OP (do 0,2 cc wł).



Ryc. 5. Badanie OCT oka prawego wykonane podczas kolejnej wizyty.
Fig. 5. OCT scan of the right eye on the next visit.

Konsultacje laryngologiczna i stomatologiczna nie wykazały patologii. Wyniki badań krwi nie wykazały odstępstw od normy.

Utrzymano leczenie prednizonem w dawce 10,0 mg. Zlecono wykonanie badań OCT oraz FA.

W badaniu FA OP (ryc. 6. i 7.) uwidoczniło intensywną hyperfluorescencję narastającą w czasie (przeciek). W rzucie krwi blok fluorescencji. Istniało uzasadnione podejrzenie CNV w przebiegu PCV. W OL obraz typowy dla przebytego CSR.

Do ciała szklanego OP podano terapeutyczną dawkę leku Eylea – 2,0 mg/0,05 ml. Zabieg przeprowadzono w warunkach sali zabiegowej.

Podczas wizyty kontrolnej, po 8 tygodniach od wdrożenia leczenia, zaobserwowano poprawę ostrości wzroku: BCVA OP = 0,3, OL = 1,0, TOD = 15 mmHg, TOS = 22 mmHg, kontrolne

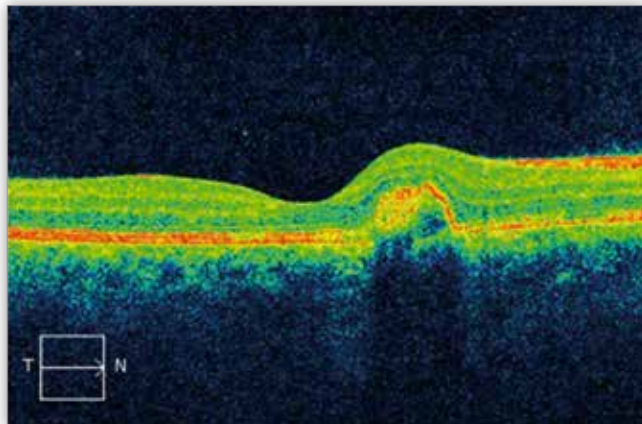


Ryc. 6. Badanie FA oka prawego wykonane przed leczeniem.
Fig. 6. FA – right eye before treatment.



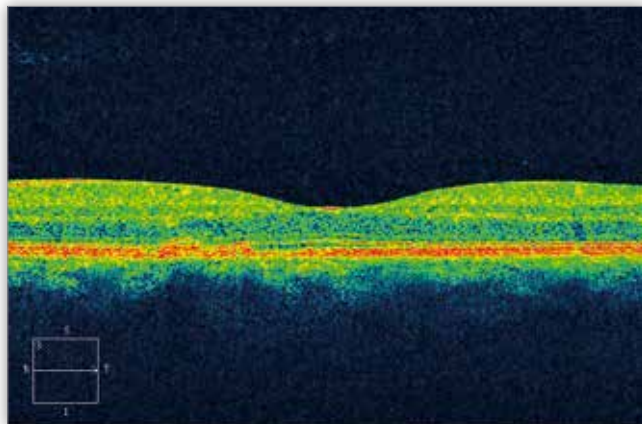
Ryc. 7. Badanie FA oka lewego wykonane przed leczeniem.
Fig. 7. FA – left eye before treatment.

badanie OCT uwidocznilo resorpcję wylewu krwi w plamce oraz cofnięcie się obrzęku plamki i rozwarstwienia RPE. Powstały zmiany bliznowate (ryc. 8.). W OL stwierdzono całkowitą resorpcję płynu śródsiatkówkowego (ryc. 9.).



Ryc. 8. Badanie OCT oka prawego po 8 tygodniach od wdrożenia leczenia.

Fig. 8. OCT scan of the right eye 8 weeks following treatment commencement.



Ryc. 9. Badanie OCT oka lewego po 8 tygodniach od wdrożenia leczenia.

Fig. 9. OCT scan of the left eye 8 weeks following treatment commencement.

Omówienie

W leczeniu chorób oczu terapia anti-VEGF jest stosowana powszechnie, przede wszystkim leczy się nią wysiękową postać AMD, cukrzycowy obrzęk plamki oraz zakrzep żyły środkowej siatkówki. Należy rozważyć, czy powinna być stosowana również w leczeniu PCV. W niektórych populacjach na PCV może chorować nawet do 55% pacjentów, u których rozpoznano AMD (2). W przeszłości uważano, że terapią pierwszego rzutu w leczeniu tego schorzenia jest PDT, obecnie w piśmiennictwie coraz obszerniej opisywane jest kojarzenie PDT z leczeniem anti-VEGF. W ostatnim czasie wiodącą metodą staje się monoterapia iniekcjami doszklistkowymi afliberceptu (leku Eylea), a aflibercept lekiem pierwszego rzutu. Złotym standardem w rozpoznaniu PCV jest ICGA. Pomimo charakterystycznego obrazu choroby w badaniach OCT, FA oraz oftalmoskopowym, a także typowego wywiadu (zachorowalność na PCV w młodszym wieku niż na AMD, przebyta CSR, nagłe jednostronne pogorszenie ostrości wzroku) z powodu braku badania ICGA nie można było postawić diagnozy PCV, a jedynie ją podejrzewać. Poprawa ostrości wzroku oraz poprawa zobrazowana

badaniem OCT były znamienne, bardzo szybkie (widoczne już po dwóch tygodniach od iniekcji) i trwale (ostrość wzroku poprawiała się z każdą kolejną wizytą kontrolną – obecnie po 3 miesiącach od iniekcji afliberceptu BCVA OP = 0,8). Przykład naszej pacjentki dowodzi, że w leczeniu chorych na PCV terapię fotodynamiczną można zastąpić terapią preparatami anti-VEGF.

Podsumowanie

Polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa staje się kolejnym wskazaniem do doszklistkowego stosowania preparatów anti-VEGF, a terapia afliberceptem może być rozpatrywana jako leczenie pierwszego rzutu tej jednostki chorobowej.

Piśmiennictwo:

1. Lim TH, Laude A, Tan CSH: *Polypoidal choroidal vasculopathy: an angiographic discussion*. Eye. 2010; 24: 483–490.
2. Davis S, Lauer A, Flaxel C: *Polypoidal choroidal vasculopathy in white patients*. Retina. 2014; 34: 2185–2191.
3. Yannuzzi L, Wong D, Sforzolini B, Goldbaum M, Tang K, Spaide R, et al.: *Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Neovascularized Age-related Macular Degeneration*. Arch Ophthalmol. 1999; 117(11): 1503–1510.
4. Shigeru H, Wataru M, Akira N: *Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Clinical Features and Genetic Predisposition*. Ophthalmologica. 2014; 231: 59–74.
5. Węglarz M, Karska-Basta I, Kubicka-Trząska A, Romanowska-Dixon B: *Polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa – rzadka postać neowaskularyzacji naczyniówkowej*. Klin Oczna. 2009; 4–6: 145–148.
6. Cackett P, Htoon H, Wong D, Yeo I: *Haemorrhagic pigment epithelial detachment as a predictive feature of polypoidal choroidal vasculopathy in a Chinese population*. Eye. 2010; 24: 789–792.
7. Uyama M, Wada M, Nagai Y, Matsubara T, Matsunaga H, Fukushima I, et al.: *Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history*. Am J Ophthalmol. 2002; 133: 639–648.
8. Hwang D, Yang C, Lee L, Hsu W: *Idiopathic Polypoidal Choroidal Vasculopathy*. J Chin Med Assoc. 2007; 70: 84–88.
9. Masahiro M, Takuya I, Hiroshi G: *Intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy after developing ranibizumab tachyphylaxis*. Clinical Ophthalmology. 2013; 7: 1591–1595.
10. Yonekawa Y: *Aflibercept for the treatment of refractory polypoidal choroidal vasculopathy*. Can J Ophthalmol. 2013; 48(3): 59–60.
11. Ijiri S, Kazuhisi S: *Short-term efficacy of intravitreal aflibercept for patient with treatment-naive polypoidal choroidal vasculopathy*. Retina. 2014; 34(11): 2178–2184.
12. Masaaki S, Mariko K, Kanako I, Yasuharu O, Tetsuju S: *Switching to intravitreal Aflibercept injection for polypoidal choroidal vasculopathy refractory to Ranibizumab*. Retina 2014; 11(34): 2192–2201.

Praca wpłynęła do Redakcji 16.03.2015 r. (KO-00003-2015)
Zakwalifikowano do druku 23.06.2015 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. Paulina Glasner
Klinika Okulistyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Smoluchowskiego 17
80-210 Gdańsk
e-mail: paulinaglasner@gumed.edu.pl