

(19)

Zaburzenie funkcji bioelektrycznej siatkówki u pacjentów leczonych wigabatryną

Retinal dysfunction in patients treated with vigabatrin

Karolina Podborczyńska-Jodko¹, Wojciech Lubiński¹, Elżbieta Hampel-Osipowicz²

¹ Z Katedry i Kliniki Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz

² Z Oddziału Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego – Szczecin Zdroje

Kierownik: dr n. med. Elżbieta Hampel-Osipowicz

Summary:

Purpose: To present the current knowledge of vigabatrin influence on the retinal function and to introduce a case report of toxic retinopathy diagnosed in our laboratory, in patient treated with vigabatrin.

Material and methods: A review study based on other authors', concerning the role of diagnostic tests like: perimetry, flash electroretinography (ERG), multifocal electroretinography (mfERG), electrooculography (EOG) in patients treated with vigabatrin and presentation of toxic retinopathy in drug-resistant epileptic patient treated with vigabatrin.

Results: In vigabatrin treated patients a functional or structural retinal changes may occur, what can be measured by electrophysiological and visual field testing. Irreversible abnormalities of visual field and ERG tests results prove the toxic character of retinopathy in presented vigabatrin treated patient.

Conclusions: ERG tests and visual field assessment should be performed in patients treated with vigabatrin. Initial abnormalities occurrence should be a signal for considering the change of therapy.

Słowa kluczowe:

wigabatryna, siatkówka, badania elektrofizjologiczne.

Key words:

wigabatrin, retina, electrophysiological tests.

Wstęp

Padaczka jest najczęstszą chorobą układu nerwowego u dzieci i jedną z najczęstszych u dorosłych. Ocenia się, że wskaźnik rozpowszechnienia choroby wynosi ok. 1%. Padaczkę rozpoznano u 50 milionów ludzi na świecie, w Polsce u około 400 tys. osób dorosłych i około 40 tys. dzieci.

Podstawową metodą leczenia padaczki jest farmakoterapia. Najczęściej stosuje się leki starej generacji, tj. karbamazepina czy kwas walproinowy. Złożona farmakokinetyka tych leków przesądza jednak o ich wielu niekorzystnych właściwościach. Lata 90. XX wieku to prawdziwy przełom w epileptologii związany z wprowadzeniem leków nowej generacji, do których należą wigabatryna, lamotrygina, topiramata i gabapentyna. Leki te wywołują znacznie mniej interakcji lekowych, ich wpływ na szlaki metaboliczne jest niewielki, wydaje się też, że są lepiej tolerowane niż starsze, przy czym mają podobną skuteczność. Wigabatryna jest jednym z leków nowej generacji stosowanym od 1989 r. (również w Polsce). Główne wskazania to: padaczki lekooporne i zespół Westa, który rozpoznaje się u niemowląt i małych dzieci z częstością 4: 10 000 (6: 1000 zdrowych dzieci – padaczka) (1).

Cel pracy

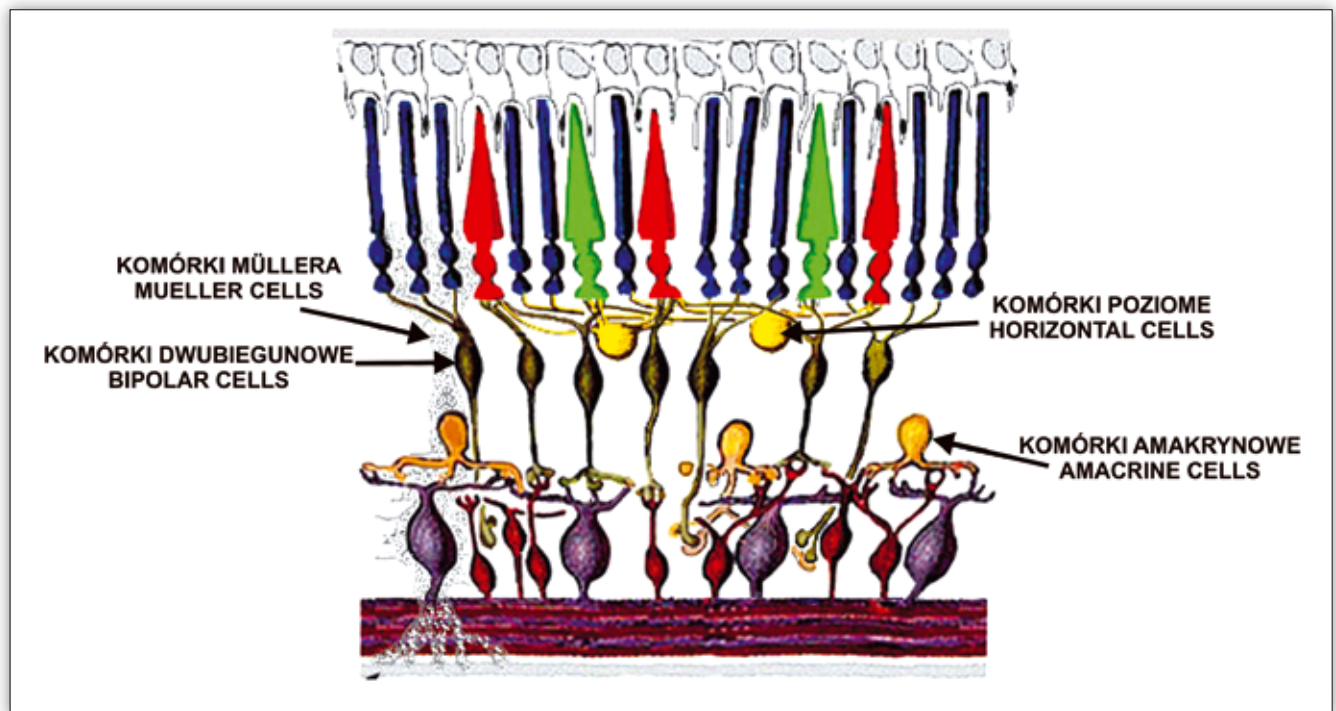
Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu wigabatryny na siatkówkę oraz prezentacja powikłań ocznych u pacjentki leczonej wigabatryną.

Niniejsze doniesienie to praca poglądowa oparta na doświadczeniach innych autorów i dotycząca znaczenia diagnostycznego badania pola widzenia, elektroretinogramu błyskowego (FERG), elektroretinogramu wieloogniskowego (mfERG), elektrookulogramu (EOG) u pacjentów leczonych wigabatryną. Zarazem zostanie przedstawiony przypadek toksycznej retinopatii polekowej na przykładzie pacjentki, u której wykonano rutynowe badanie okulistyczne, perymetrię kinetyczną oraz elektroretinogram błyskowy przeprowadzony zgodnie z zaleceniami ISCEV (2).

Wigabatryna jest selektywnym inhibitorem transaminazy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). GABA jest głównym neuroprzebieżnikiem hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym. Leczenie wigabatryną powoduje podwyższenie stężenia GABA w mózgu i komórkach siatkówki. Uważa się, że stężenie w komórkach siatkówki jest około 5-krotnie wyższe niż w komórkach mózgu (3).

GABA kumuluje się w komórkach Müllera, dwubiegunowych, poziomych oraz amakrynowych (4) (ryc.1).

W trakcie terapii wigabatryną może nastąpić uszkodzenie funkcjonalne lub strukturalne siatkówki, jak również zanik nerwu II. To z kolei może stanowić przyczynę zaburzenia widzenia i/ lub ubytków w polu widzenia. Wyniki pracy Arndt'a i wsp. (5) sugerują możliwość zwiększenia niekorzystnego działania na układ wzrokowy wigabatryny przy równoczesnym zastosowaniu kwasu walproinowego (Depakiny).



Ryc. 1. Schemat komórkowy siatkówki z zaznaczeniem komórek, w których szczególnie kumuluje się wigabatryna.
Fig. 1. Retinal cells structure. Vigabatrin accumulating cells are indicated by arrows.

Od 1997 roku wzrasta liczba doniesień o niekorzystnym wpływie wigabatryny na funkcję siatkówki, co może manifestować się zmianami pola widzenia. Obserwowano je u 30-60% pacjentów. Pierwsze ubytki pola widzenia mogą pojawić się po 3 miesiącach kuracji. Są to najczęściej symetryczne, obwodowe zawężenia pola widzenia – szczególnie widoczne w kwadrantach nosowych. W większości przypadków zmiany mają charakter bezobjawowy oraz nieodwracalny (6,7,8). Wielu autorów – w celu oceny charakteru zmian – zaleca przeprowadzanie badań kontrolnych po 3-6 miesiącach stosowania terapii lub w 3 do 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia (9).

Mechanizm powstawania ubytków pola widzenia nie został dokładnie poznany.

Neal i wsp. (10) wykazali w badaniach przeprowadzonych na szczurach, którym podawano wigabatrynę, iż kwas gamma-aminomasłowy kumuluje się w komórkach Müllera.

Badania Ponjavica i wsp. (11) przeprowadzone na królikach wykazały, że uszkodzeniu ulegają obwodowe komórki gwałtowne Müllera funkcjonujące w systemie czopkowym oraz komórki amakrynowe. Jest to najprawdopodobniej przyczyną zaburzeń obwodowego pola widzenia. Ponadto Ponjavic wykazał, że istnieją znaczne osobnicze różnice w działaniu toksycznym wigabatryny.

Mechanizm powstawania defektów pola widzenia występujących u ludzi najprawdopodobniej jest tożsamy z tym, który występującego u zwierząt. Na potwierdzenie można chociażby przywołać pośmiertne badania histologiczne ludzkiej siatkówki, ukazujące zanik siatkówki obwodowej z zaoszczędzeniem okolicy plamki (12).

Badania pola widzenia nie zawsze są badaniami wiarygodnymi ze względu na duży subiektywizm, dlatego też konieczne jest zastosowanie innych, bardziej obiektywnych metod, które

umożliwiłyby wychwycenie przyczyny podawanych przez pacjentów ubytków pola widzenia.

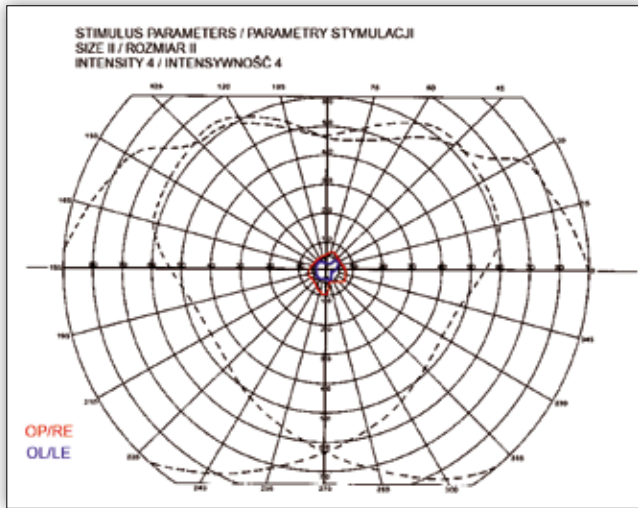
Obiektywną metodą, pozwalającą wykryć miejsca uszkodzenia siatkówki prowadzące do powstawania ubytków pola widzenia, są badania elektrofizjologiczne. Do oceny funkcji siatkówki poddanej działaniu wigabatryny wykorzystuje się następujące badania: FERG, EOG, mfERG. Najbardziej przydatnym testem jest elektroretinogram błyskowy. Umożliwia on ocenę funkcji bioelektrycznej siatkówki – zarówno komórek czopkowych, gwałtownych Müllera oraz amakrynowych, a więc tych, które szczególnie mogą ulec uszkodzeniu w trakcie farmakoterapii wigabatryną.

Najczęściej spotykanymi odchyleniami zapisu FERG, wskazującymi na uszkodzenie siatkówki po leczeniu wigabatryną, są: redukcja amplitudy fali b fotopowej po stymulacji błyskiem pojedynczym i migocącym oraz redukcja potencjałów oscylacyjnych (13,14).

Istnieją doniesienia, iż stosowanie wigabatryny może wywołać redukcję amplitud w mfERG. U około połowy pacjentów stwierdza się uszkodzenie funkcji systemu czopkowego na obszarze pomiędzy 8. a 23. stopniem kątowym od punktu fiksacji. Amplitudy mfERG są prawidłowe po stymulacji siatkówki w okolicy plamki i zredukowane po stymulacji jej części obwodowej (15).

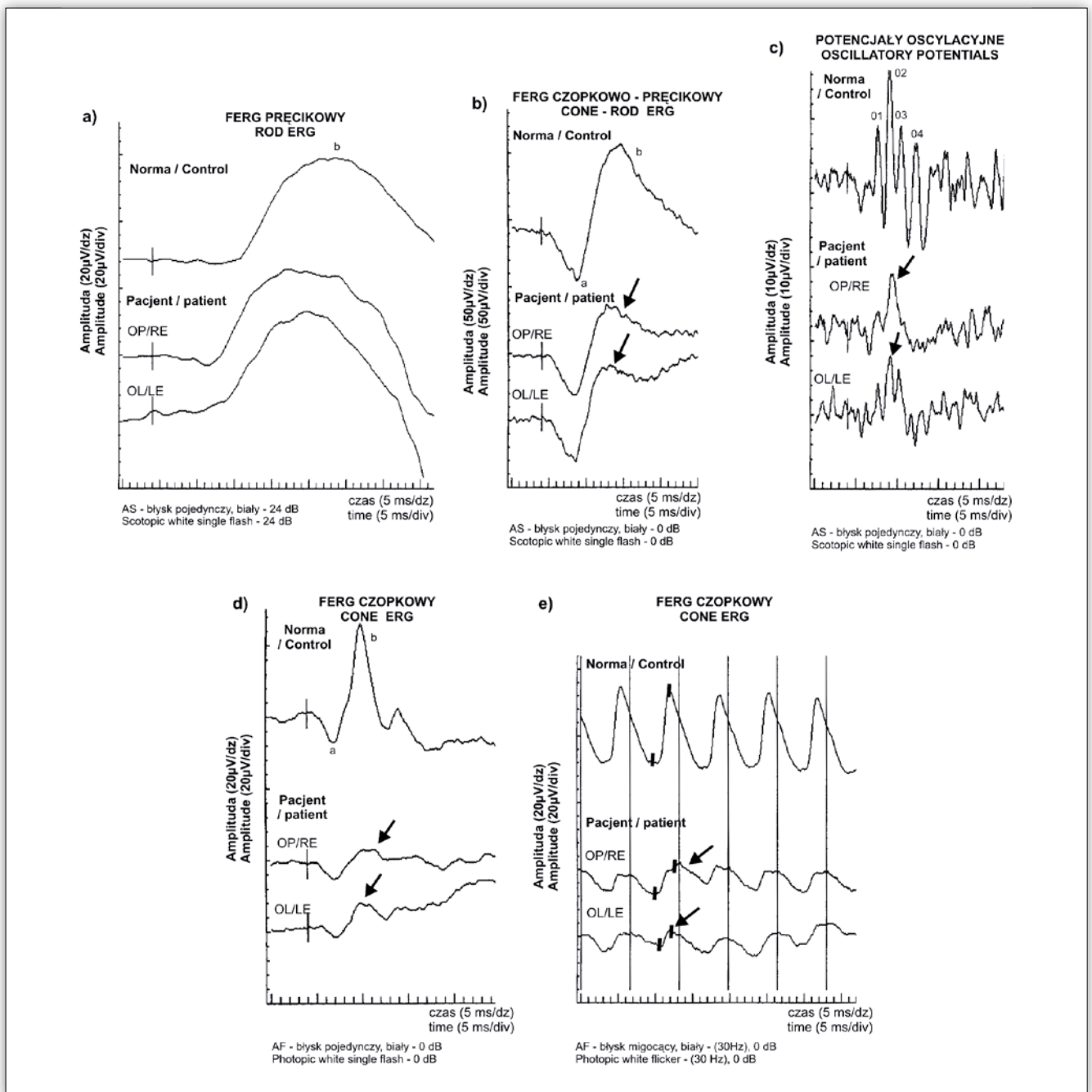
Graniewski-Wijnands i wsp. (16) u pacjentów leczonych wigabatryną wykonywali elektrookulogram. Wyniki ukazały obniżenie wskaźnika Ardena w tej grupie (w następstwie redukcji składowej zależnej od światła). U pacjentów przyjmujących wigabatrynę stwierdzono korelację między wskaźnikiem Ardena a amplitudą fali b w ERG całopolowym.

Przykładem negatywnego wpływu wigabatryny na funkcję siatkówki, zdiagnozowanego w naszej pracowni, jest 13-letnia



Ryc. 2. Lunetowe pole widzenia oka prawego (OP) i oka lewego (OL) zawężone do 5-8 centralnych stopni kątowych.
Fig. 2. Visual field of the right eye (RE) and the left eye (LE) is narrowed to 5-8 central degrees.

Ryc. 3. Przykład nieprawidłowego zapisu FERG u pacjentki leczonej wigabatryną w porównaniu do zapisu prawidłowego – opis w tekście. Najważniejsze nieprawidłowości wskazują strzałki.
Fig. 3. The example of abnormal ERG in patient treated with vigabatrin compared with normal ERG – description in the text. The most important abnormalities are indicated by arrows.



pacjentka z rozpoznaniem padaczki lekoopornej. Dziewczynkę leczono wigabatryną w monoterapii przez 8 lat, stopniowo zwiększającymi się dawkami leku od 2 x 0,5 tabl. (500 mg = 1tabl.) do uzyskania dawki maksymalnej 2 x 2,5 tabl.

W rutynowym badaniu okulistycznym u pacjentki nie stwierdzono odchylenia od stanu prawidłowego. W perymetrii kinetycznej zarejestrowano lunetowe pole widzenia (obuoczne zawężenie do 5-8 centralnych stopni kątowych) (ryc.2).

Elektroretinogram błyskowy ujawnił prawidłową funkcję systemu pręcikowego (ryc. 3a) oraz nieprawidłową funkcję systemu czopkowego: redukcję amplitudy fali b w odpowiedzi skotopowej (ryc. 3b), znaczną redukcję amplitudy fali b w adaptacji fotonowej – po stymulacji błyskiem pojedynczym, białym (ryc. 3d) i po stymulacji błyskiem migocącym (ryc. 3e) oraz redukcję skotopowych potencjałów oscylacyjnych (ryc. 3c).

W badaniu FERG fala b odzwierciedla depolaryzującą komórek glistkowych Müllera w odpowiedzi na wywołany światłem szybki wzrost koncentracji potasu w wewnętrznych warstwach siatkówki i prawdopodobnie pośrednio prezentuje aktywność komórek dwubiegunowych. Głównym źródłem generowania potencjałów oscylacyjnych są komórki wewnętrznej warstwy siatkówki – amakrynowe lub komórki międzysplotowate. Zmiany w skotopowych potencjałach oscylacyjnych sugerują dysfunkcję komórek amakrynowych po stymulacji systemu czopkowego (błysk poprzedzający adaptuje system pręcikowy, który w konsekwencji nie bierze udziału w powstawaniu wywołanych kolejnym błyskiem potencjałów oscylacyjnych).

Przeprowadzone badania wykazały, że u pacjentki, przy prawidłowej odpowiedzi pochodzącej z systemu pręcików, nastąpiło uszkodzenie komórek glistkowych Müllera funkcjonujących w systemie czopkowym – redukcja fali b fotonowej oraz redukcja fali b w odpowiedzi czopkowo-pręcikowej; uszkodzenie komórek amakrynowych – redukcja potencjałów oscylacyjnych po stymulacji systemu czopkowego.

Kontrolne badania wykonane po 3 i 6 miesiącach od odstawienia wigabatryny nie wykazały istotnej różnicy w porównaniu z badaniami pierwszymi, wskazując na toksyczną retinopatię polekową.

Elektroretinogram całopolowy w sposób obiektywny wykazał, że przyczyną ubytków pola widzenia podawaną przez pacjenta jest uszkodzenie toksyczne siatkówki.

Wnioski

Na podstawie danych z piśmiennictwa i prezentowanej pacjentki wysunięto następujące wnioski:

1. U pacjentów leczonych wigabatryną może nastąpić toksyczne uszkodzenie siatkówki manifestujące się zmianami w polu widzenia.
2. ERG błyskowy jest obiektywnym testem, który potwierdza lub wyklucza uszkodzenie siatkówki prowadzące do zmian w polu widzenia.
3. U wszystkich pacjentów leczonych wigabatryną zaleca się wykonanie badań: pola widzenia i elektroretinogramu całopolowego po około 3 miesiącach terapii.
4. Stwierdzenie nieprawidłowości w zapisie elektroretinogramu całopolowego powinno być sygnałem do rozważenia decyzji o zmianie terapii.

Piśmiennictwo:

1. Wilner A., French J., Kanner M.: *Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs*. Neurology, 2004, 62, 1252-73.
2. Marmor M.F., Holder G.E., Seelinger M.W.: *Standard for clinical electroretinography (2004 – update)*. Doc. Ophthalmol., 2004, 108, 107-114.
3. Sills G.J., Patsalos P.N., Butler E.: *Visual field constriction: accumulation of vigabatrin but not tiagabine in the retina*. Neurology, 2001, 57(2), 196-200.
4. Torren K., Graniewski-Wijnands H.: *Visual field and electrophysiological abnormalities due to vigabatrin*. Doc. Ophthalmol., 2002, 104, 181-188.
5. Arndt C.F., Derambure P.: *Outer retinal dysfunction in patients treated with vigabatrin*. Neurology, 1999, 52, 1201-1205.
6. Mrugacz M., Bakunowicz-Lazarczyk A.: *Wpływ wigabatryny na pole widzenia i badania elektrofizjologiczne u chorych na padaczkę*. Klin.Oczna, 2003, 105(5), 326-328.
7. Westall C., Nobile R., Morong S.: *Changes in the electroretinogram resulting from discontinuation of vigabatrin in children*. Doc. Ophthalmol., 2003, 107, 299-309.
8. Pojda-Wilczek D., Emich-Widera E., Herba E., Pojda S.M., Marszał E.: *Funkcja narządu wzroku u dzieci i młodzieży leczonych wigabatryną ze szczególnym uwzględnieniem spostrzeżeń własnych*. Klin. Oczna, 2005, 107(10-12), 654-657.
9. Schmidt T., Jokiel B.: *Is visual field constriction in epilepsy patients treated with vigabatrin reversible?* J. Neurol., 2002, 249, 1066-1071.
10. Neal M.J., Cunningham J.R., Shah M.A.: *Immunocytochemical evidence that vigabatrin in rats causes GABA accumulation in glial cells of the retina*. Neurosci Lett, 1989, 98, 29-32.
11. Ponjavic V., Grane L., Kjellström S.: *Alternations in electroretinograms and retinal morphology in rabbits treated with vigabatrin*. Doc. Ophthalmol., 2004, 108, 125-133.
12. Ravindran J., Blumbergs P., Crompton J.: *Visual field loss associated with vigabatrin: pathological correlations*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2001, 70, 787-789.
13. Hanitzsch R., Küppers L.: *The effects of GABA and vigabatrin on horizontal cell responses to light and the effect of vigabatrin on the electroretinogram*. Doc. Ophthalmol., 2002, 105, 313-326.
14. Morong S., Westall C., Nobile R.: *Longitudinal changes in photopic OPs occurring with vigabatrin treatment*. Doc. Ophthalmol., 2003, 107, 289-297.
15. Ponjavic V., Andreasson S.: *Multifocal ERG and full-field ERG in patients on long-term vigabatrin medication*. Doc. Ophthalmol., 2001, 102, 63-72.
16. Graniewski-Wijnands H., Van Der Torren K.: *Electro-ophthalmological recovery after withdrawal from vigabatrin*. Doc. Ophthalmol., 2002, 104, 189-194.

Praca wpłynęła do Redakcji 07.12.2005 r. (847)
Zakwalifikowano do druku 20.12.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. med. Karolina Podborczyńska-Jodko
ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin