

MODALITĂȚI EVOLUTIVE ÎN DEGENERESCENTA MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ ILUSTRATE ANGIOFLUOROGRAFIC

The progression of age-related macular degeneration – angiographic aspects

Dr. Anca Tomi

Spitalul Clinic de Urgențe Oftalmologice, București

REZUMAT

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) reprezintă principala cauză de orbire la populația de vârstă peste 55 de ani din țările cu civilizație avansată. Această afecțiune evoluează cu deteriorarea progresivă a porțiunii centrale a retinei, manifestându-se sub aspecte multiple și variate, grupate în forme non-exudative și exudative. Deși considerate inițial ca forme distincte ale bolii, aspectele clinice și angiografice întâlnite în DMLV reprezintă stadii diferite ale afectării maculare, ele succedându-se în cursul evoluției bolii. Oftalmoscopia amănunțită poate identifica deseori leziunile caracteristice DMLV, un tablou complet al acestora fiind obținut prin angiografie retiniană (AFG). Prin AFG putem clasifica și urmări în timp leziunile maculare și putem depista formele de DMLV cu prognostic rezervat ce necesită o ajustare a abordului terapeutic, precum și factorii de risc pentru o evoluție nefavorabilă.

Cuvinte cheie: degenerescentă maculară legată de vârstă, forme non-exudative și exudative, angiografie retiniană, neovascularizație coroidiană, factori de risc pentru progresie

ABSTRACT

Age related macular degeneration (AMD) is the most common cause of blindness in the elderly population (over 55 years) in the developed countries. The degenerative changes involve the macular region and appear as a large variety of lesions, including non-exudative and exudative patterns. Although considered initially as distinctive aspects of the disease, most lesions suffer a gradual progression and are in fact different stages of the disease. FA (fluorescein angiography) plays a key role in the diagnostic and follow-up process in AMD, providing the base for its classification and identifying lesions with a well-recognized prognostic value. It helps detecting specific forms of AMD which present a more aggressive natural history and require modification of the therapeutic approach.

Keywords: age-related macular degeneration, non-exudative and exudative forms, fluorescein angiography (FA), choroidal neovascularisation, progression risk factors

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) se referă la procesele degenerative atrofile sau exudative maculare, ce apar la vârste de peste 50 de ani și determină scăderea acuității vizuale, precum și la anumite leziuni pigmentare maculare care predispun la aceste complicații.

Datorită polimorfismului marcat, aspectele oftalmoscopice întâlnite în DMLV au fost considerate inițial ca forme diferite ale bolii; ele sunt de fapt stadii ale afectării maculare și se pot succeda în cursul evoluției bolii.

Gass a fost cel care, în, 1967 a lansat supoziția că drusen, degenerescenta maculară atrofile și degenerescenta maculară disciformă sunt aspecte clinice ale aceleiași boli.

După descrierea aspectelor clinice, au fost studiate modificările morfopatologice ce stau la baza lor. Acestea sunt o accentuare a fenomenelor întâlnite în procesul normal de îmbătrânire a maculei.

Drusen duri, depuneri dense, rotunde, omogene, situate sub membrana bazală a epitelului pigmentar, sunt prezente frecvent la adulți de vârste diferite,

Autor corespondent:

Dr. Anca Tomi, Spitalul Clinic de Urgențe Oftalmologice, Piața Alexandru Lahovari nr. 1A, București
E-mail: ancatomi@yahoo.com

nu produc scăderea acuității vizuale și nu sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare a neovascularizației coroidiene. Sunt de obicei mai numeroase în regiunea parafoveală, în special în zona temporală. Aceste acumulări localizate apar în prezența unei membrane Bruch de aspect normal. (Fig. 1)

Acumularea de lipofuscină în celulele epitelului pigmentar duce la modificarea mărimii și formei

acestora; ele își pierd invaginările bazale, se măresc și își cresc gradul de pigmentare. Depunerile bazale laminare și depunerile membranoase se îngroașă și determină accentuarea separării epitelului pigmentar de membrana bazală. Unele celule pigmentare își pierd pigmentul. La nivelul fundului de ochi apar modificări pigmentare granulare descrise prin termenul de *atrofie non-geografică*. (Fig. 1, 2)

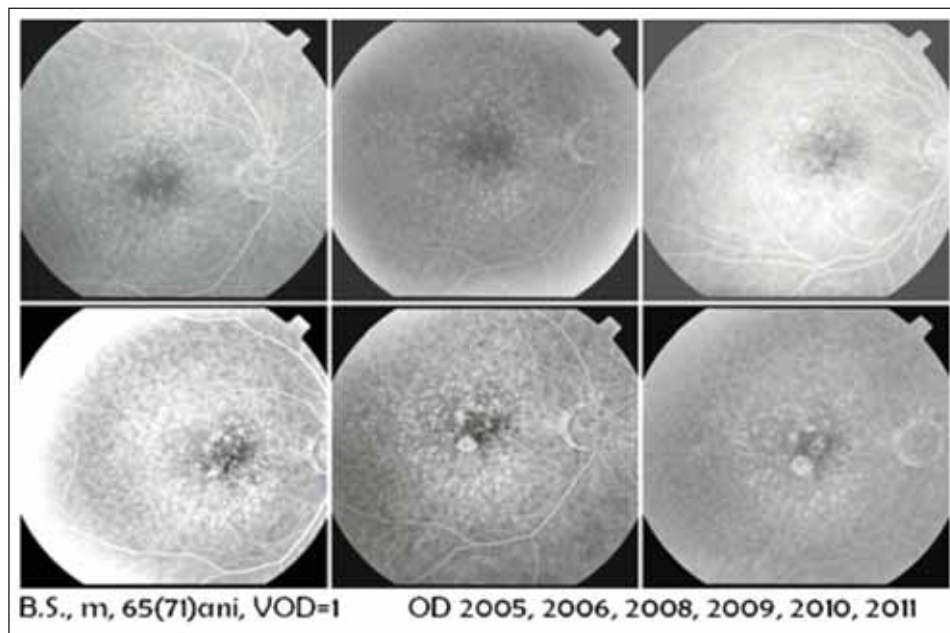


FIGURA 1. Evoluția OD în cazul unui pacient cu drusen dure inițial; ulterior drusen se măresc, apar modificări de epiteliu pigmentar de tip atrofie non-geografică. După 5 ani placardele atrofice perifoveale prezintă tendință la extindere și confluență.

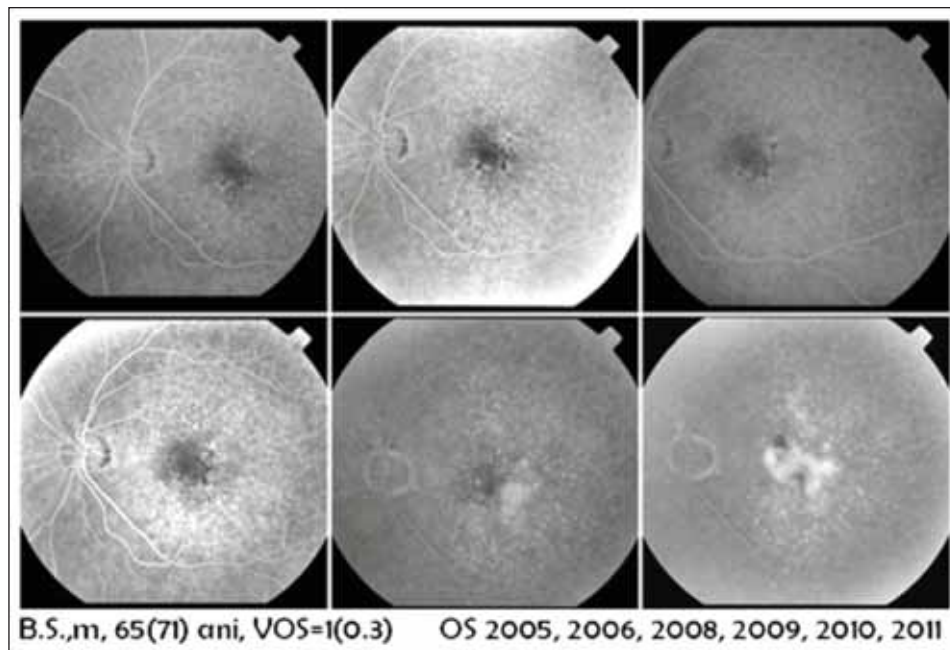


FIGURA 2. La OS drusenacompaniate inițial de modificări atrofice de epiteliu pigmentar favorizează apariția unei leziuni exudative juxtafoveale după 4 ani; ulterior, membrana neovasculară se extinde subfoveal și determină scăderea AV.

Când se produce separarea între straturile interne și externe ale membranei Bruch la nivelul drusenului difuz, se formează **drusen moi**, ce apar ca mici decolări de epiteliu pigmentar retinian; acestea prezintă ulterior tendință la confluație și prezintă risc crescut pentru apariția neovascularizației coroidiene (NVC). (Fig. 3)

Modificările progresive de la nivelul epiteliului pigmentar sunt acompaniate și de dispariții ale fotoreceptorilor, ducând la o reducere a numărului de nuclei în stratul nuclear extern.

Termenul **atrofie geografică** a fost introdus de Gass și se referă la existența uneia sau mai multor zone de epiteliu pigmentar retinian absent sau atenuat, cu o dispoziție areolară. Retina neurosenzorială supraiacentă este subțiată, iar coriocalilara subiacentă atrofiată, ceea ce permite o vizualizare accentuată a vaselor coroidiene mari de la nivelul acestor zone. Un aspect similar întâlnim și ca urmare a altor procese distrofice, degenerative, inflamatorii sau toxice, care afectează epitelium pigmentar retinian, cum ar fi: boala Stargardt, distrofia viteliformă Best, distrofia de conuri, distrofia coroidiană centrală areolară sau retinopatia după tratamentul cu clorochină.

Clinic, atrofia geografică din DMLV se poate constitui prin trei modalități evolutive:

1) Atrofia geografică primară poate fi precedată de modificări pigmentare. Cel mai frecvent debutează în jurul foveei, cu o zonă de atrofie incipientă și pigmentări microreticulare; există tendința să se

extindă „în potcoavă“ în jurul foveei sau să se dezvolte simultan în mai multe zone parafoveale. Zona nazală sau temporală a inelului este afectată ultima, în final dând aspectul de „ochi de bou“ (bull's eye) cu cruțarea fixației, astfel încât acești pacienți păstrează o acuitate vizuală bună timp mai îndelungat. (Fig. 4)

Motivul pentru care atrofia tinde să „cruțe“ centrul de fixație poate fi determinat de modul în care se acumulează lipofuscina la nivelul polului posterior. Acesta este legat de distribuția celulelor cu conuri și bastonașe și de faptul că turnover-ul discurilor celulelor cu bastonașe este mai intens (2 săptămâni) față de turnover-ul celulelor cu conuri (9-12 luni). Astfel, conținutul de lipofuscină al epitelium pigmentar retinian este mai mic în zona centrală lipsită de bastonașe.

2) Confluarea și regresia drusen moi determină apariția unor zone de atrofie focală care tind să se extindă în timp. Atrofia începe și în aceste cazuri parafoveal, întinzându-se în jurul centrului foveal. În final însă este afectată și foveea și se pierde vederea centrală.

3) Atrofia geografică poate apărea și în urma „colapsului“ (resorbției) spontan sau indus prin tratament laser a unei decolări de epitelium pigmentar, mai ales în cazul decolărilor formate prin confluența drusen moi. Acuitatea vizuală se menține bună atâta timp cât EPR supraiacent rămâne intact. Cu timpul însă, EPR este afectat, determină aplatizarea decolării seroase și se dezvoltă rapid zonele de atro-

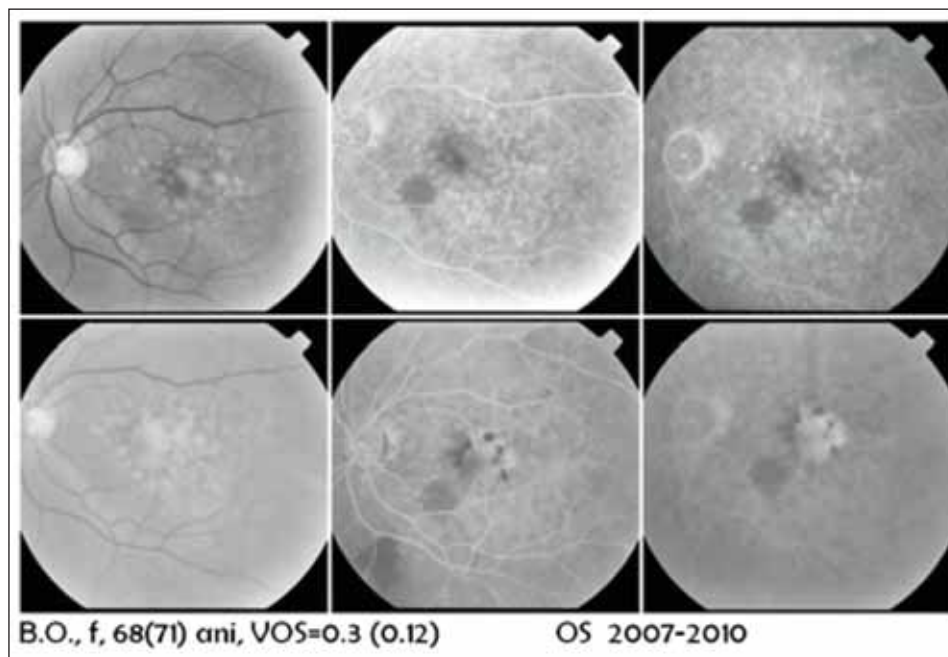


FIGURA 3. La prima prezentare, OS prezintă drusen de tip mixt cu tendință de confluație perifoveală; după 3 ani, aspectul se modifică prin apariția unei decolări drusenoid de epitelium pigmentar, care justifică scăderea.

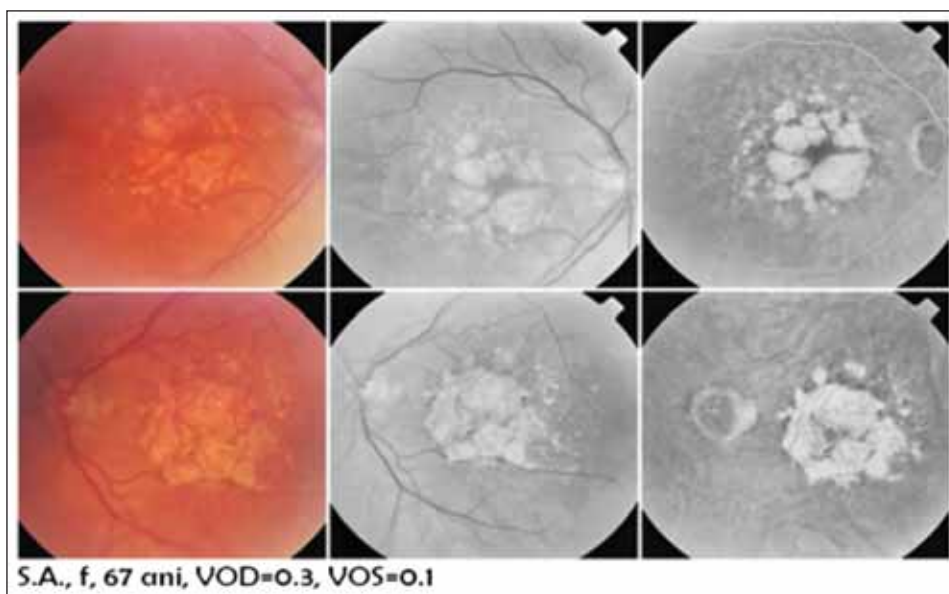


FIGURA 4. Pacient cu atrofie geografică ce se dezvoltă relativ simetric la AO. La OD se mai poate remarca fenomenul de cruțare foveală.

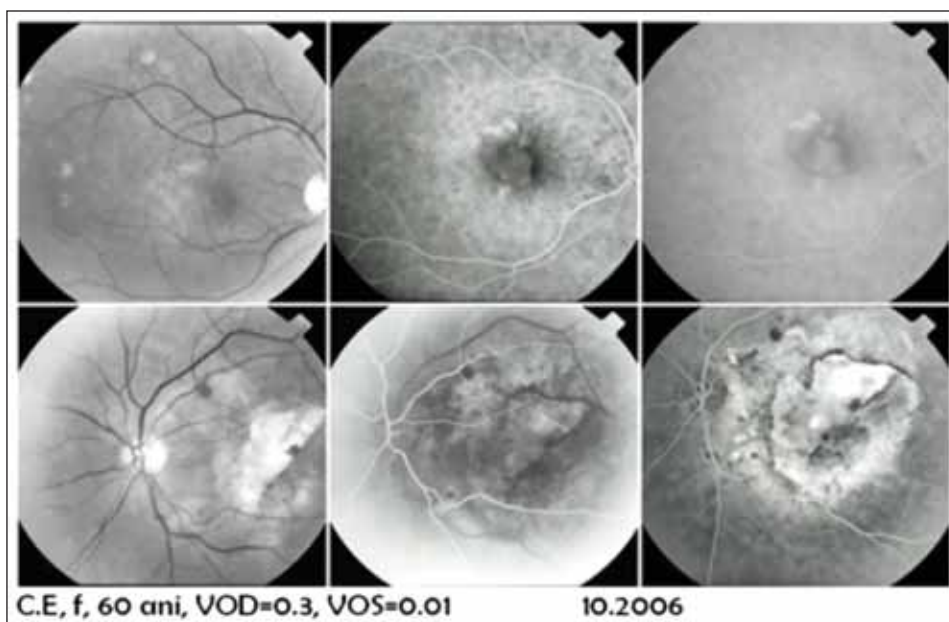


FIGURA 5. Pacientă cu NVC cicatriceal după ruptură de EP la OS, prezintă la OD o NVC subfoveală.

fie. Uneori aspectul rezultat prin ruptura de EPR poate fi confundat cu o zonă de atrofie geografică. (Fig. 5)

Progresia atrofiei geografice este lentă și variabilă (15-375 μ pe an). Deși pot exista diferențe în ceea ce privește debutul și progresia bolii la cei doi ochi ai aceluiași subiect, atrofia geografică are o tendință mare la **bilateralitate și simetrie!**

Atrofia geografică pare să acționeze ca o barieră pentru neovascularizația coroidiană; aceasta nu apare de obicei în ariile atrofice. Uneori, membrana neovasculară se poate dezvolta la marginea zonei

de atrofie, în special dacă există drusen moi în jurul ei. Deoarece procesul neovascular necesită prezența EPR degenerat, neovascularizația coroidiană apare aproape întotdeauna la marginea zonei de atrofie și nu în centrul unei arii atrofice. (Fig. 7)

Membrana Bruch se îngroașă și se hialinizează. Ea devine mai friabilă și pot apărea rupturi ce duc la decolări de epiteliu pigmentar, formare de neovase coroidiene și fibroze. În zona rupturilor se găsesc celule inflamatorii (macrofage și celule gigante), apărute probabil ca răspuns la deșeurile celulare eliberate de celulele pigmentare degenerate.

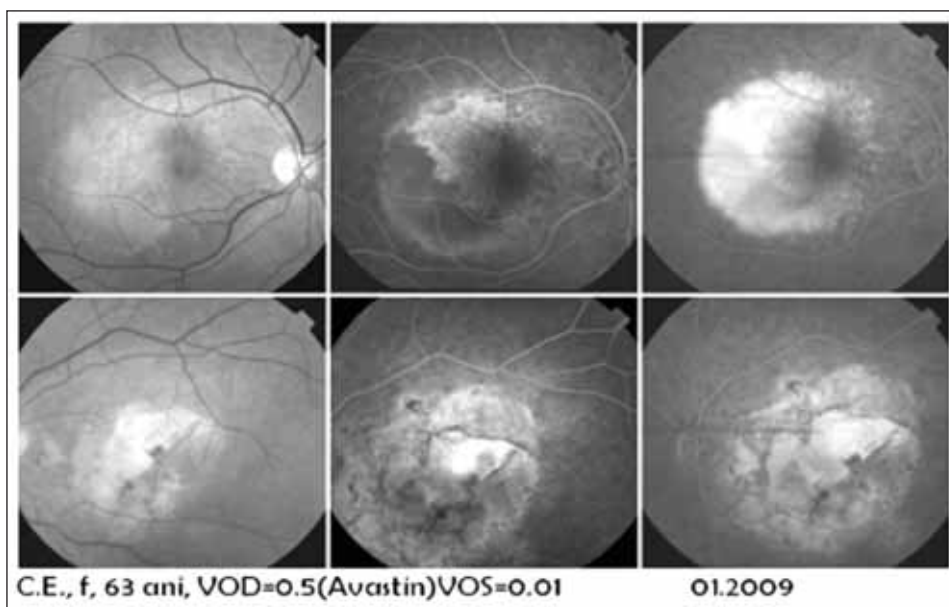


FIGURA 6. După 2 ani, se observă cum evoluția la OD a fost influențată prin tratamentul cu Avastin, AV menținându-se bună în ciuda DEP persistente.

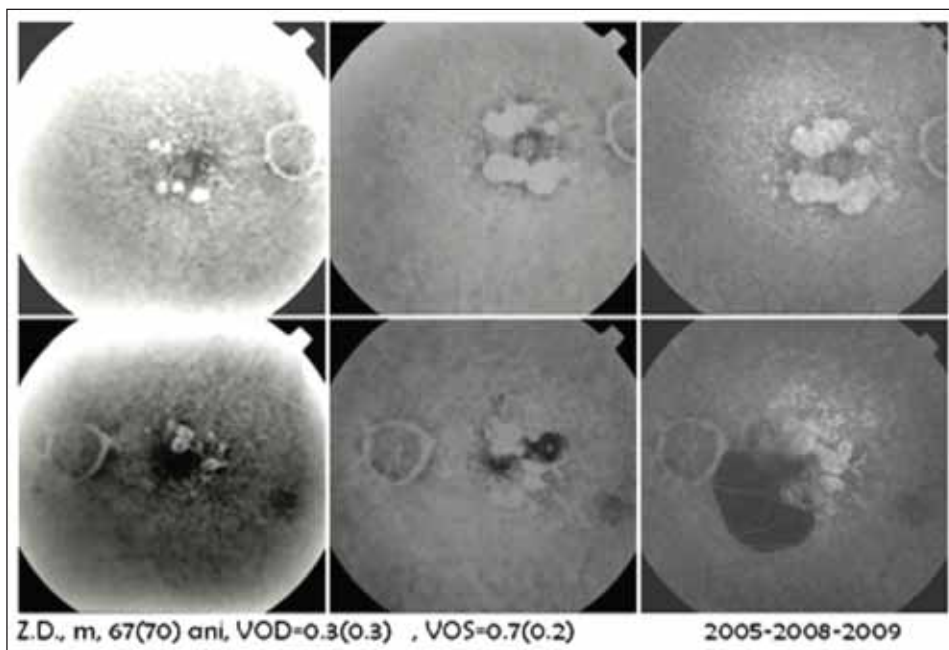


FIGURA 7. Evoluția inițial simetrică OD-OS cu drusen și modificări atrofice de epiteliu pigmentar care evoluează în decurs de 3 ani, cu apariția de placarde atrofice perifoveale cu tendință la confluare; ulterior, hemoragia subretiniană la OS apărută la marginea zonei atrofice indică trecerea la forma exudativă a afecțiunii maculare.

Această reacție inflamatorie cronică, de mică intensitate, precede și acompaniază formarea **neovascularizației coroidiene**.

Neovascularizația ia naștere la nivel coroidian, se extinde printr-o ruptură a membranei Bruch și proliferază subepitelial. Neovascularizația poate traversa EPR și poate prolifera în spațiul subretinian (sub retina neurosenzorială). Noile vase sunt incompetente și prezintă exsudație și hemoragii în spațiul

subretinian sau subepitelial. Uneori, hemoragia subretiniană este masivă, extinzându-se și în afara zonei maculare centrale. (Fig. 9) Acumularea cronică de fluide poate duce la exsudație lipidică. EPR poate fi afectat, ducând la modificări pigmentare sau chiar rupturi la nivelul EPR. Proliferarea neovasului în spațiul subepitelial și subretinian și fibroza consecutivă determină afectarea epiteliului pigmentar retinian și a celulelor fotoreceptoare și duce la scă-

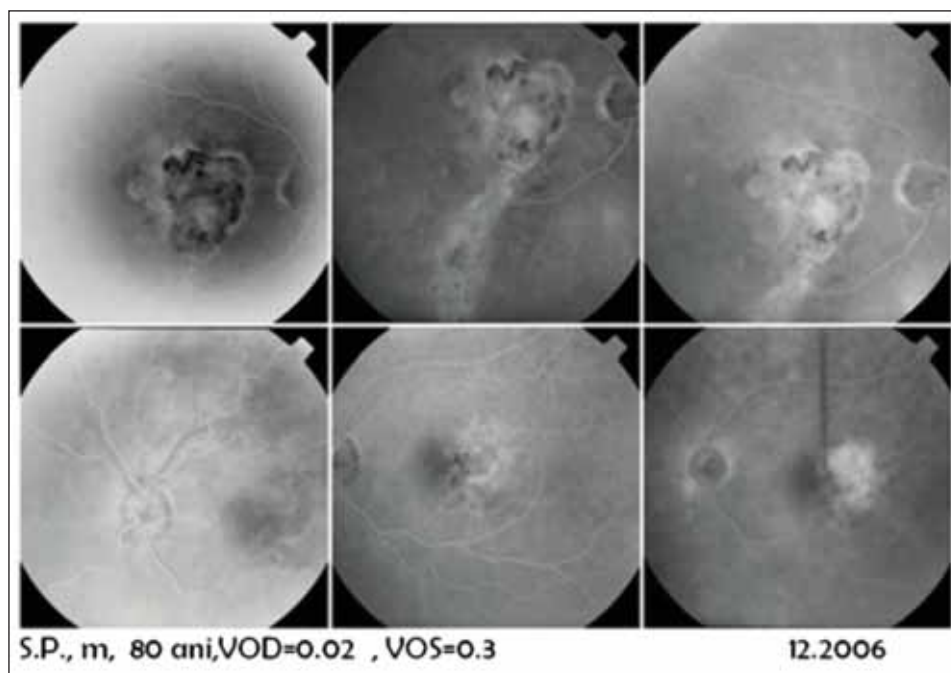


FIGURA 8. Pacient cu cicatrice disciformă la OD, prezintă NVC parafoveal la OS.

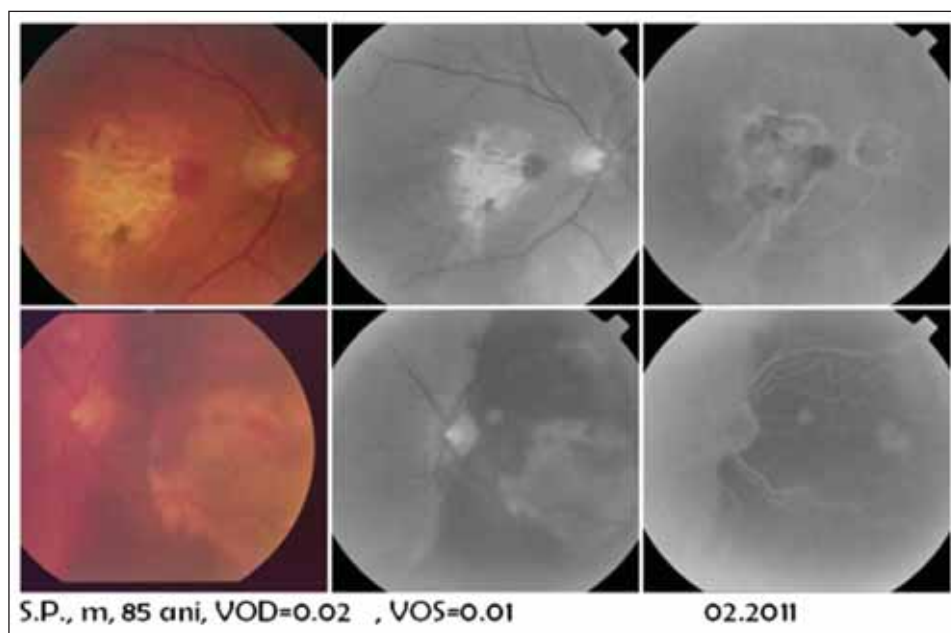


FIGURA 9. Evoluția după 5 ani a aceluiași pacient este nefavorabilă, cu hemoragie subretiniană masivă

derea marcată a acuității vizuale. În stadii mai avansate, apar modificări cicatriceale (**cicatrice disciformă**), aspectul fiind pseudotumoral (Junius-Kuhnt). (Fig. 8)

În ultima perioadă, evoluția naturală a DMLV exudativă a putut fi modificată, prin tratamentele antiangiogenice aplicate pe scară din ce în ce mai largă. Bevacizumab (Avastin), administrat intravitreal, determină la majoritatea pacienților diminuarea activității NVC și limitarea fenomenelor exudative. AV este influențată în mod pozitiv. (Fig. 10 și Fig. 11)

Modalitățile evolutive din cadrul DMLV explică polimorfismul marcat al leziunilor întâlnite în această afecțiune, diversele aspecte fiind, de fapt, stadii evolutive.

DMLV este o afecțiune ce se instalează progresiv, trecând prin mai multe stadii. Modul evolutiv depinde de prezența anumitor factori de risc, precum:

- drusen moi, cu tendință la confluație;
- modificări pigmentare (hipo-, hiperpigmentări, atrofie non-geografică);
- stadiu avansat la ochiul congener.

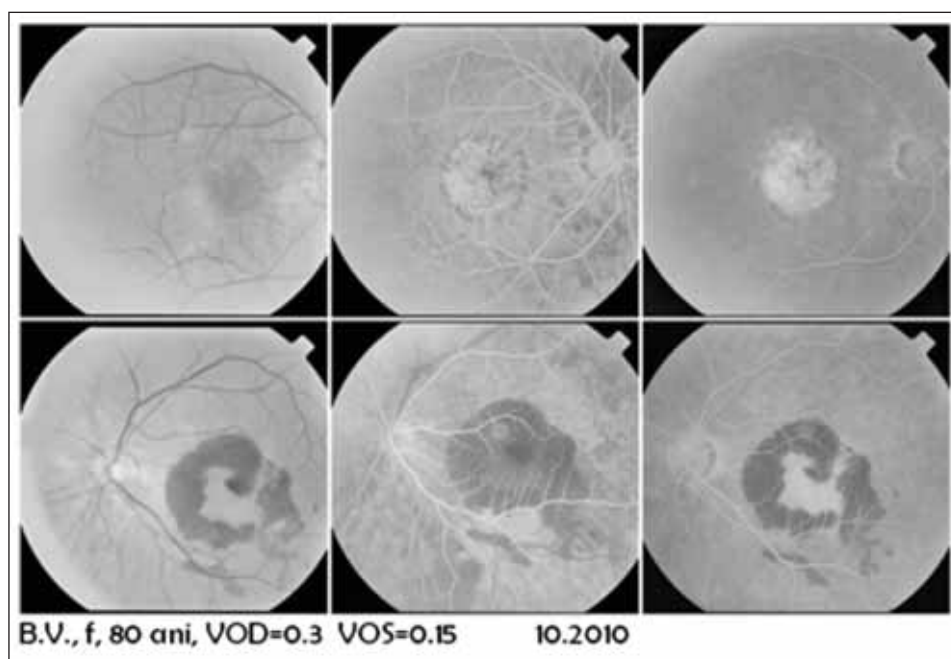
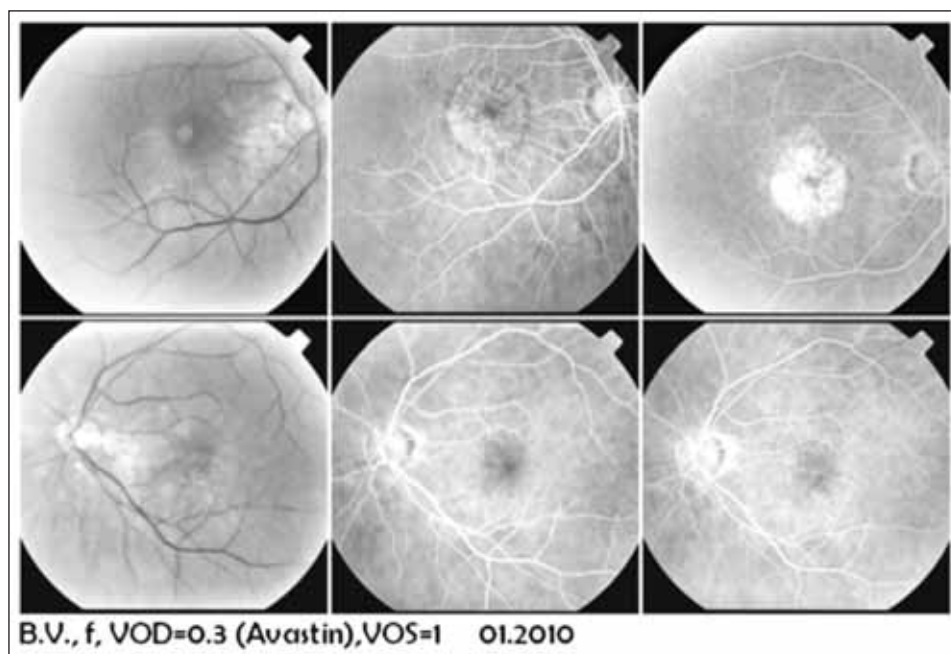


FIGURA 10. Pacientă cu o DEP subfoveală la OD, stabilizată după tratamentul cu Avastin, prezintă în decurs de 9 luni o deteriorare rapidă la OS prin apariția unei leziuni exudativo-hemoragice subfoveale

De obicei, DMLV este o afecțiune bilaterală și simetrică, evoluția celor doi ochi fiind asemănătoare (uneori decalată în timp). Odată cu introducerea tratamentelor antiangiogenice s-au observat modificări în evoluția DMLV prin limitarea proceselor exudative și regresia membranelor neovasculare coroidiene.

Cunoașterea și cercetarea modalităților evolutive din DMLV sunt utile pentru evaluarea prognosticului diferitelor cazuri și informarea pacientului privind modul și gradul în care se va deteriora funcția sa vizuală; de asemenea, prezintă importanță deosebită pentru găsirea de noi opțiuni profilactice și terapeutice pentru această afecțiune.

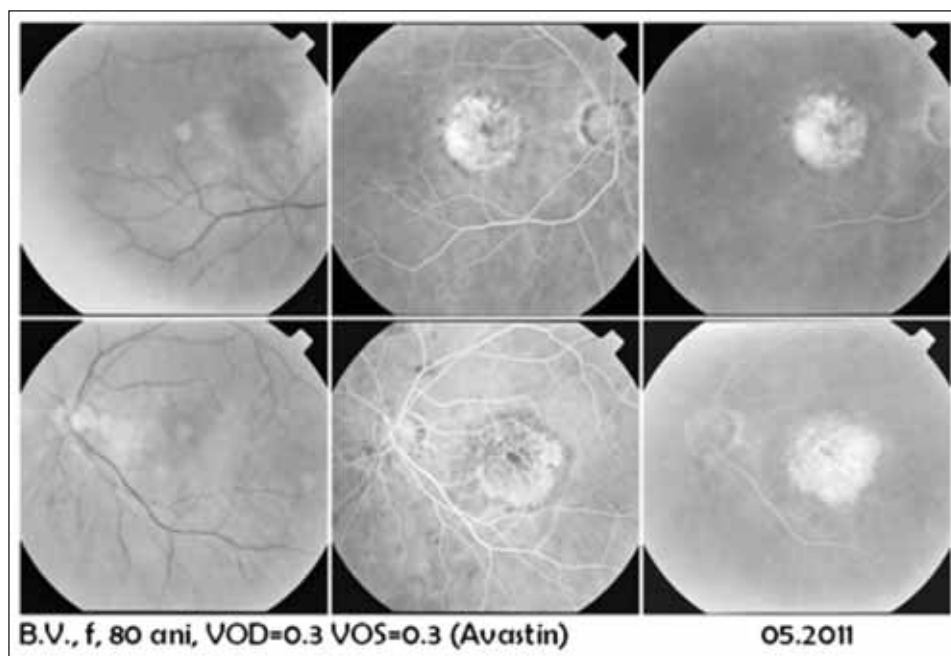


FIGURA 11. Aceeași pacientă, după tratamentul cu Avastin la OS, prezintă după câteva luni o evoluție favorabilă. Aspectul leziunilor la OS devine foarte asemănător cu cel de la OD.

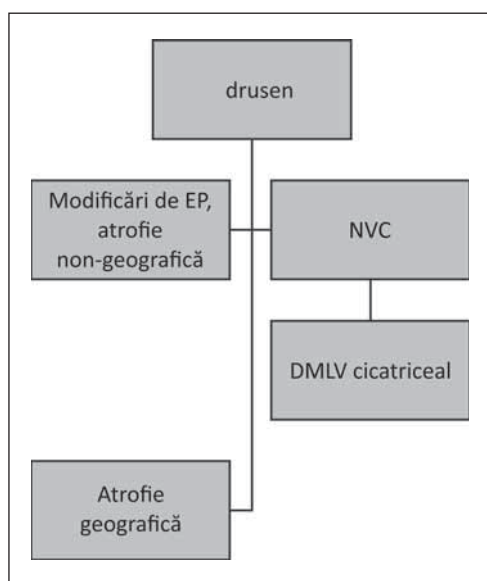


FIGURA 12. Modalități evolutive în DMLV

BIBLIOGRAFIE

1. **Bressler S.B., Maguire M.G., Bressler N.M., Fine S.L.** – The Macular Photocoagulation Group. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1442-1447
2. **Sarks S.H., Penfold P.L., Killingworth M.C., van Driel D.** – Patterns in macular degeneration. In Ryan S.J., Dawson A.K., Little H.L. (eds.): *Retinal diseases*, Orlando 1985, Grune & Stratton, p. 87-93
3. **Bressler N.M., Bressler S.B., Fine S.L.** – Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32:375-413
4. **Boldt C., Bressler N.M., Fine S.L.** – Age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 1990; 1:247-257
5. **Coleman H.R., Chan C.-C., Ferris III F.L., Chew E.Y.** – Age-related macular degeneration. *Lancet* 2008; 372:1835-1845
6. **Fine S.L., Berger J.W., Maguire M.G., Allen C.H.** – Age-related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2000; 342:483-492
7. **Jager R.D., Mieler W.F., Miller J.W.** – Age-Related Macular Degeneration (review). *N Engl J Med* 2008; 358:2606-17
8. **Berger J.W., Fine S.L., Maguire M.G., eds.** – Age-related macular degeneration. St. Louis: Mosby, 1999
9. **Sunness J.S., Bressler N.M., Marsh M.J., et al.** – The development of choroidal neovascularisation in eyes with geographic atrophy from age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(4):S967
10. **Sarks S.H., Sarks J.P.** – Age-related macular degeneration: atrophic form. In Ryan S.J., Schachat A.P., Murphy R.B. (eds.). *Retina*, Vol. 2., Mosby 1994, p.1071-1102
11. **Sarks J.P., Sarks S.H., Killingsworth M.C.** – Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye* 1994;8:269-83
12. **Gass J.D.M.** – Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973; 90:206-217
13. **Schouten J.S., La Heij E.C., Webers C.A., Lundqvist I.J., Hendrikse F.** – A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247:1-11