

# Patogeneza i obraz kliniczny zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)

Prof. dr hab. Jakub J. Kałużny



Katedra Badania Narządów Zmysłów, Collegium Medicum, UMK

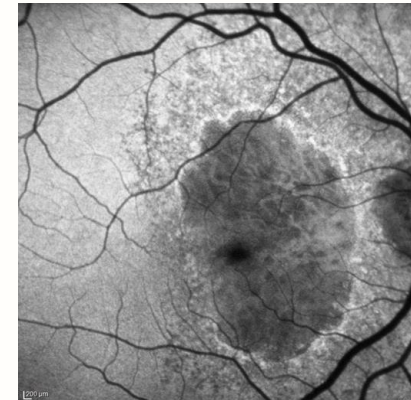
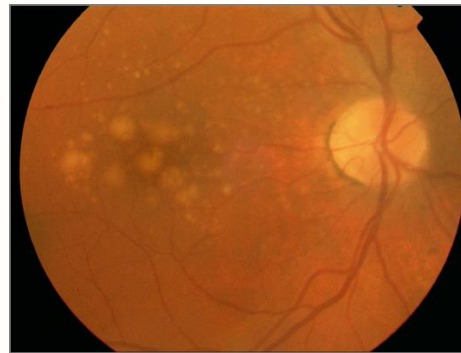
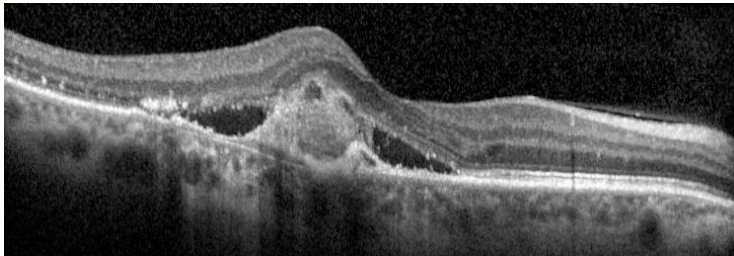


OFTALMIKA

Prywatna Klinika Okulistyczna „Oftalmika”, Bydgoszcz

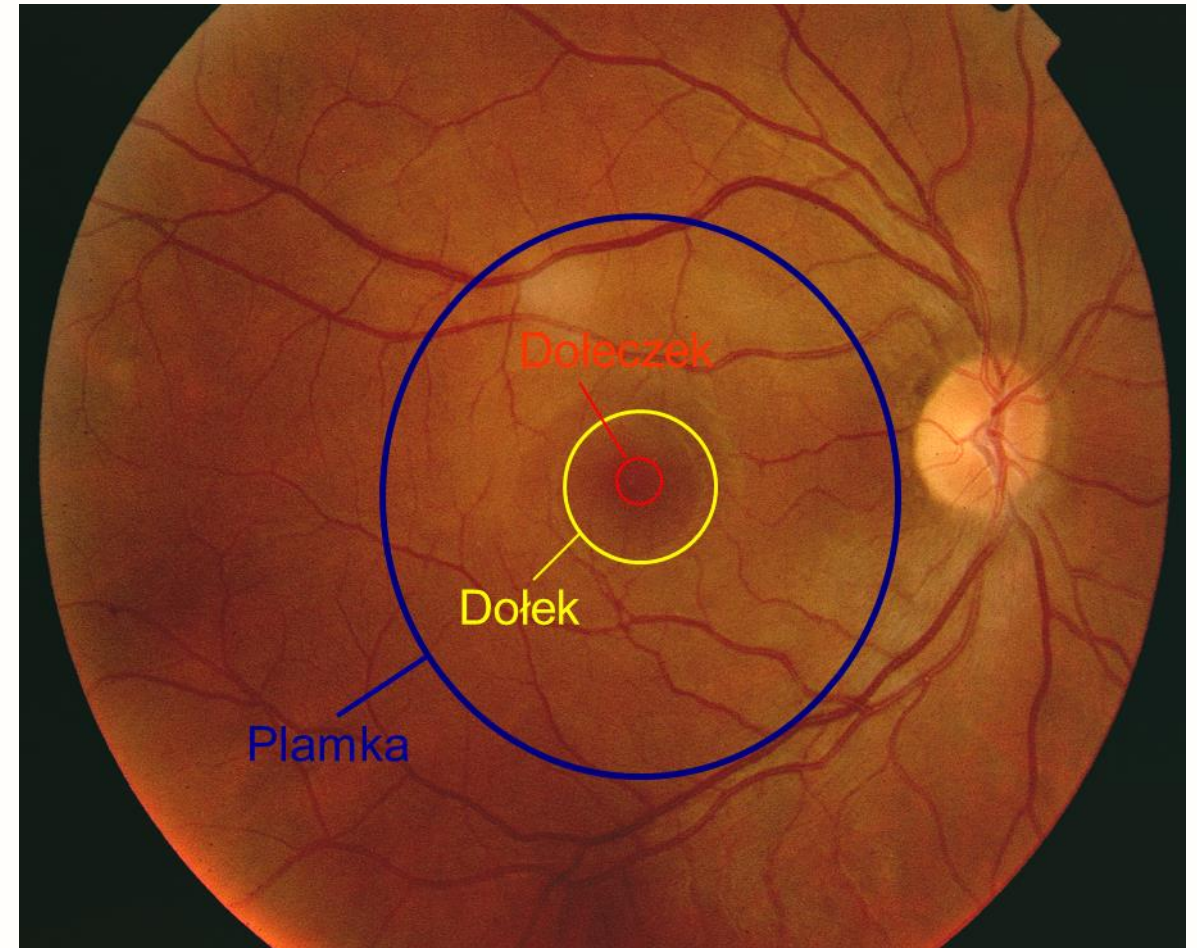
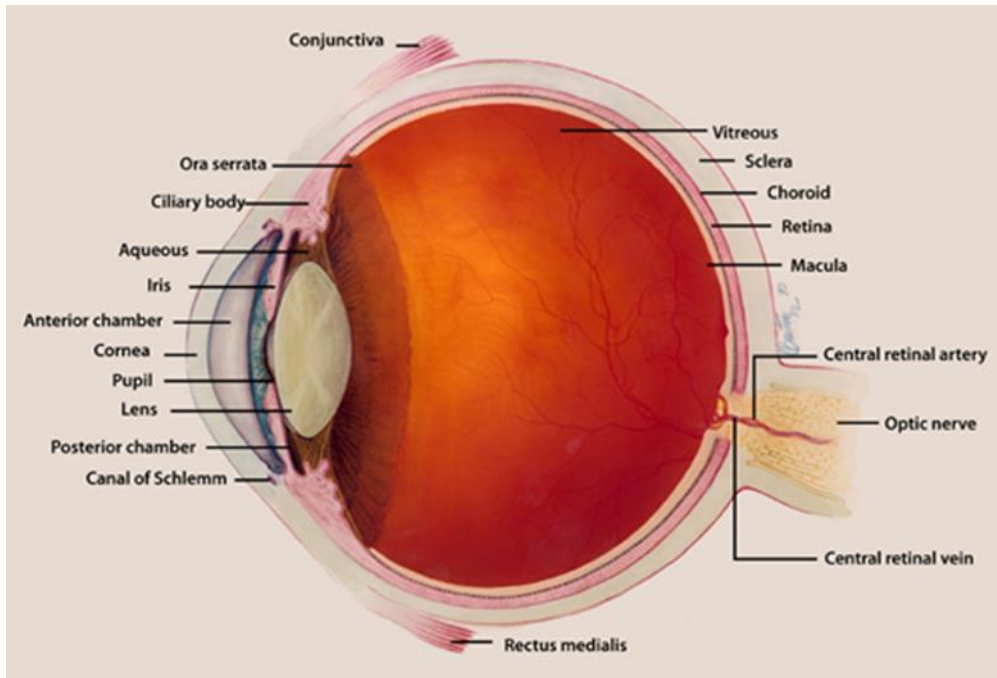
# Plan

- 1. Wprowadzenie – sposoby badania siatkówki**
- 2. Patogeneza i epidemiologia AMD**
- 3. Obraz kliniczny AMD**
- 4. Profilaktyka AMD**



# Wprowadzenie

**Siatkówka oka** – tkanka nerwowa o właściwościach światłoczułych wyścielająca wewnętrzną część gałki ocznej. Topograficznie można wyróżnić w obrębie siatkówki następujące elementy topograficzne: Plamka, Dołek i Dołeczek



**Plamka** – obszar o średnicy 5,5 mm (3,5 DD lub 18 stopni kąta widzenia) położona 4,0 mm skroniowo i 0,8 mm ku dołowi w stosunku do środka tarczy n. II.

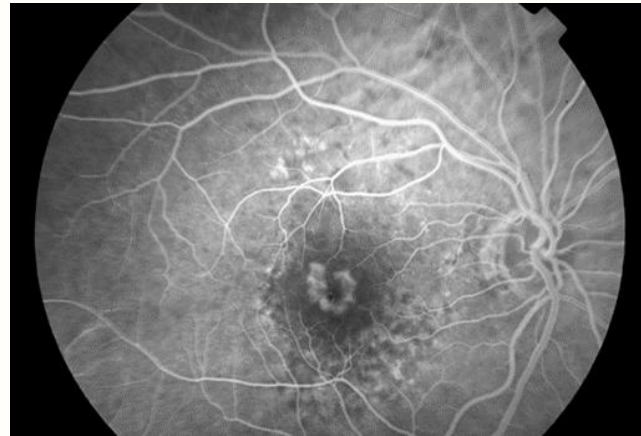


# Wprowadzenie - Metody badania plamki

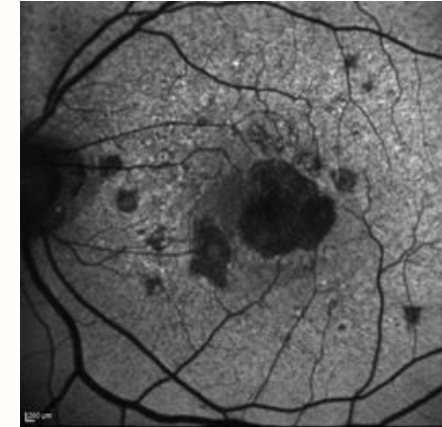
Kolorowe zdjęcie dna oka (FP)



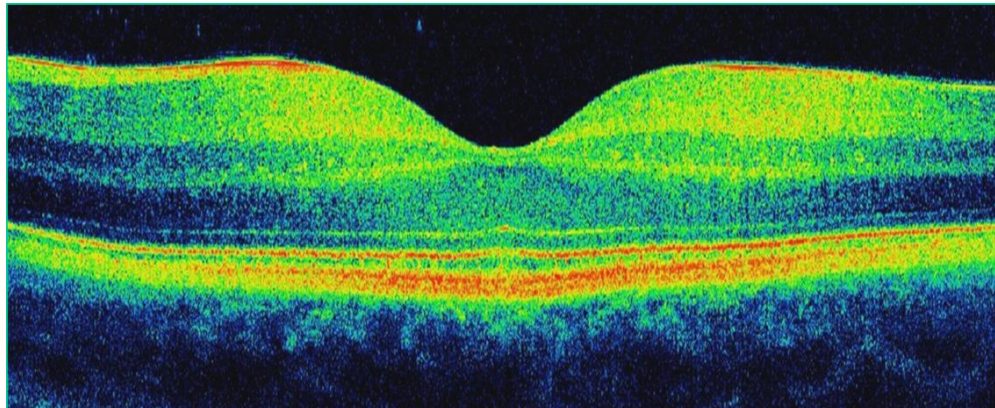
Angiografia fluoresceinowa (FA)



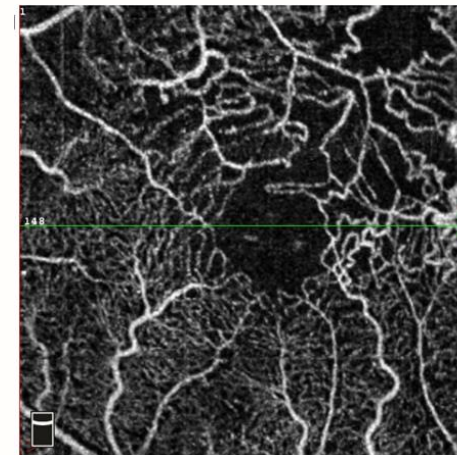
Autofluorescencja dna oka (FAF)



Optyczna koherentna tomografia (OCT)



Angiografia OCT (OCTA)

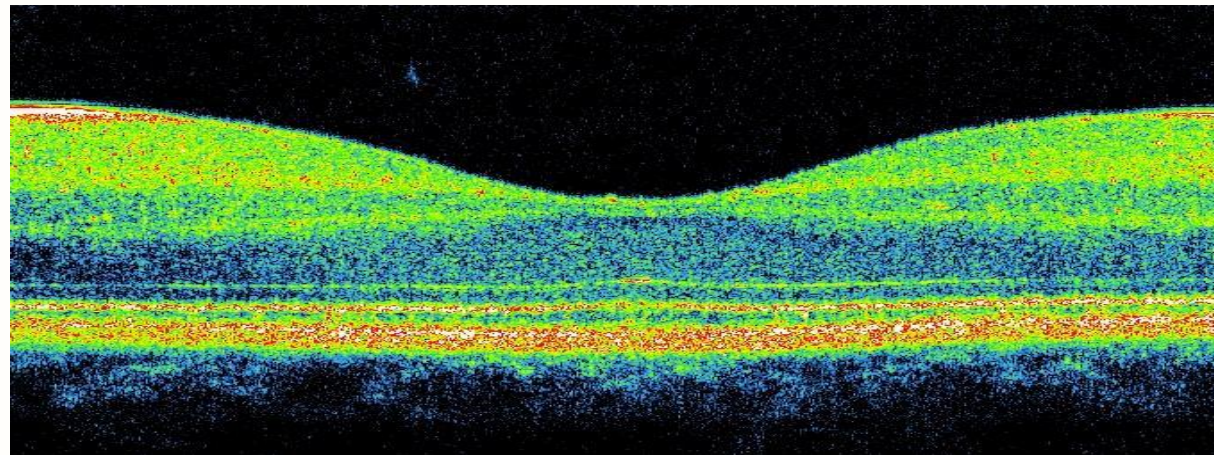




## Optyczna Koherentna Tomografia – porównanie z obrazem mikroskopowym

Plamka

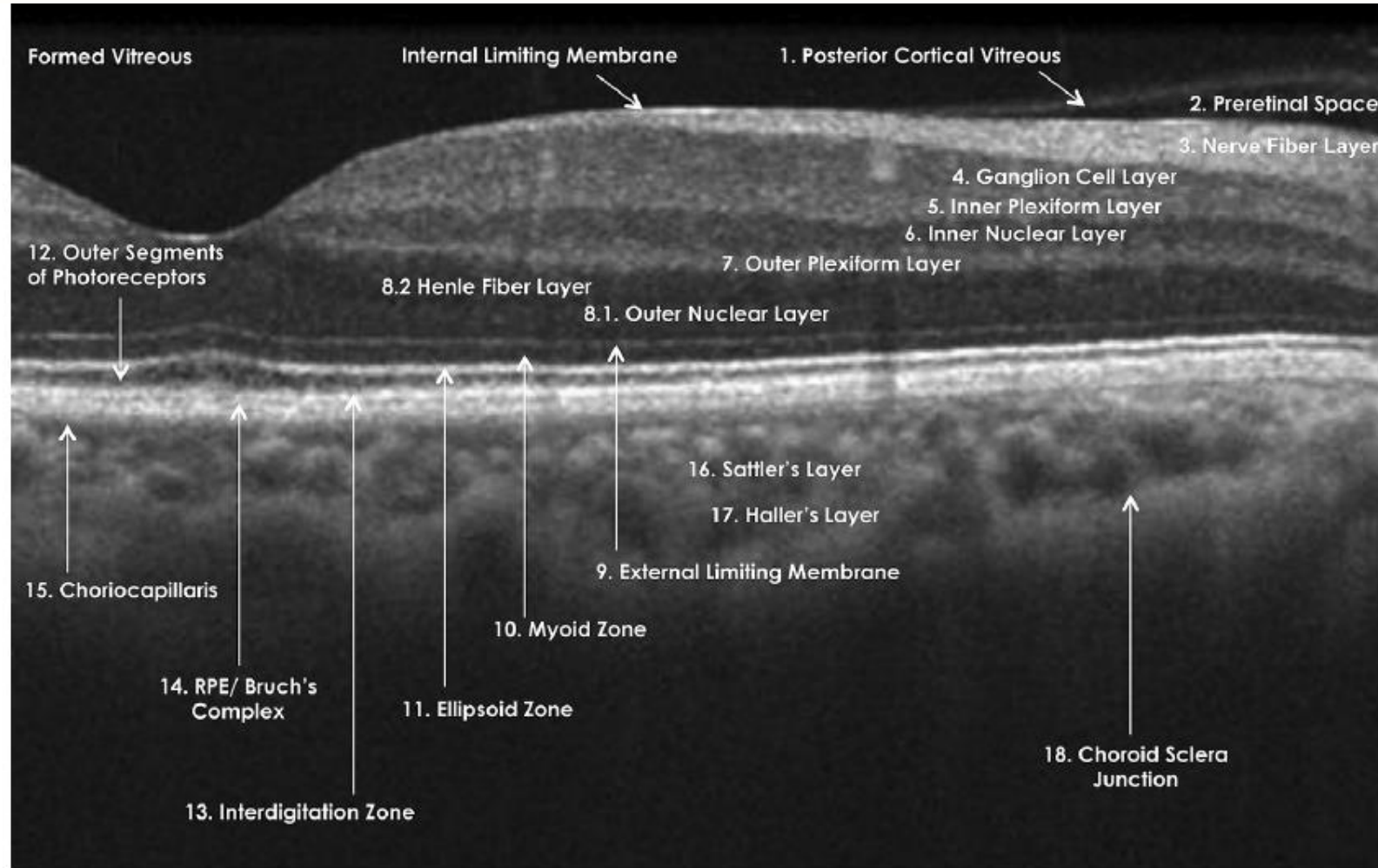
SOCT



Przekrój  
mikroskopowy



# Wprowadzenie: Aktualne nazewnictwo warstw siatkówki w badaniu OCT



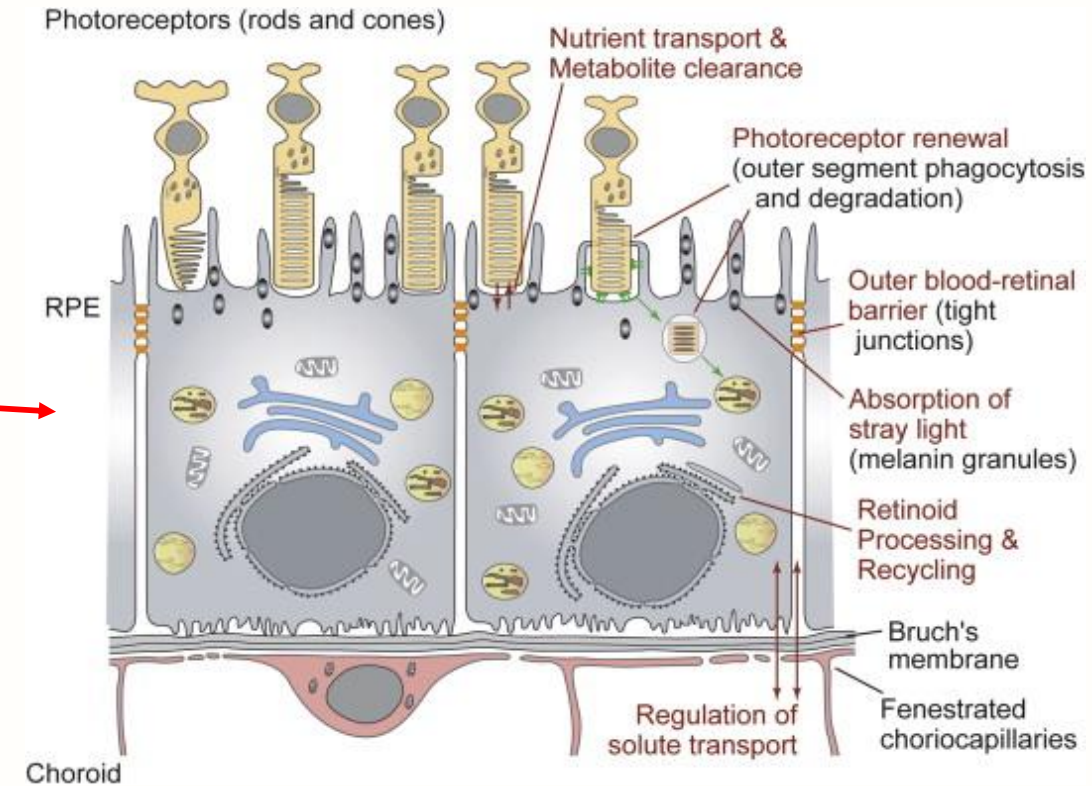
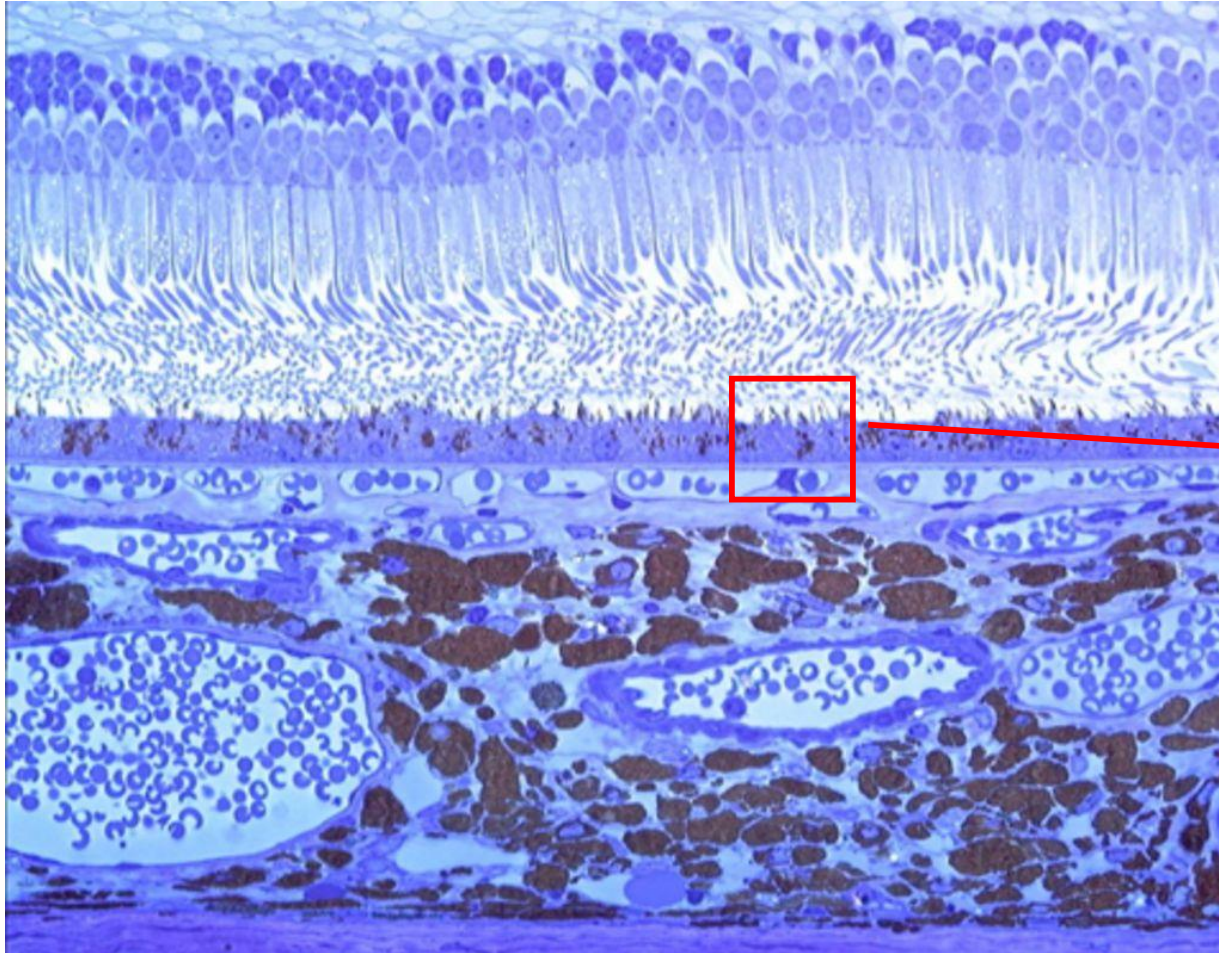
Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF: International Nomenclature for Optical Coherence Tomography Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014 Aug;121(8):1572-8.

# **Patogeneza i epidemiologia AMD**



# Budowa zewnętrznych warstw siatkówki

Zewnętrzna siatkówka – kompleks fotoreceptory + nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE) + błona Brucha

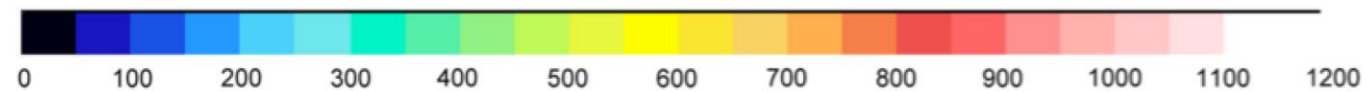
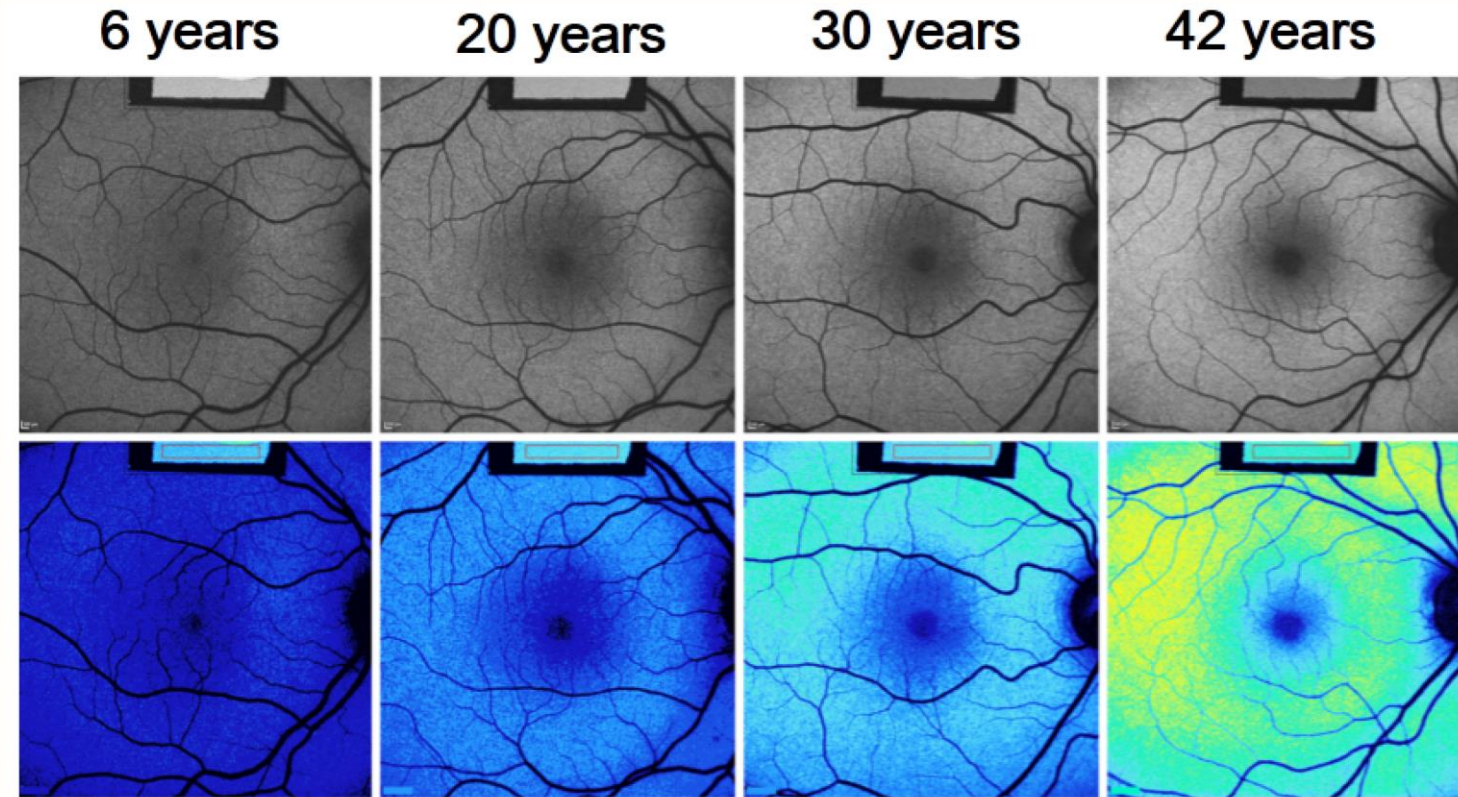
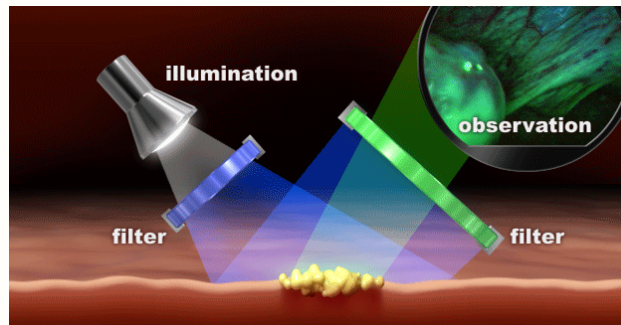
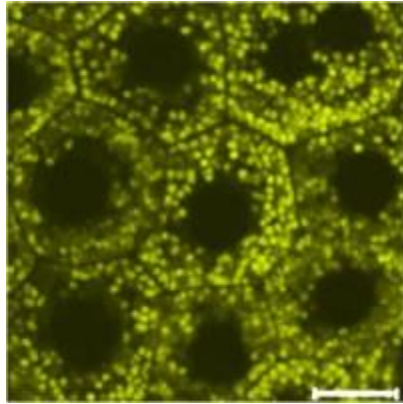


Retinal Pigment Epithelium (RPE)



# Gromadzenie lipofuscyny w obrębie RPE

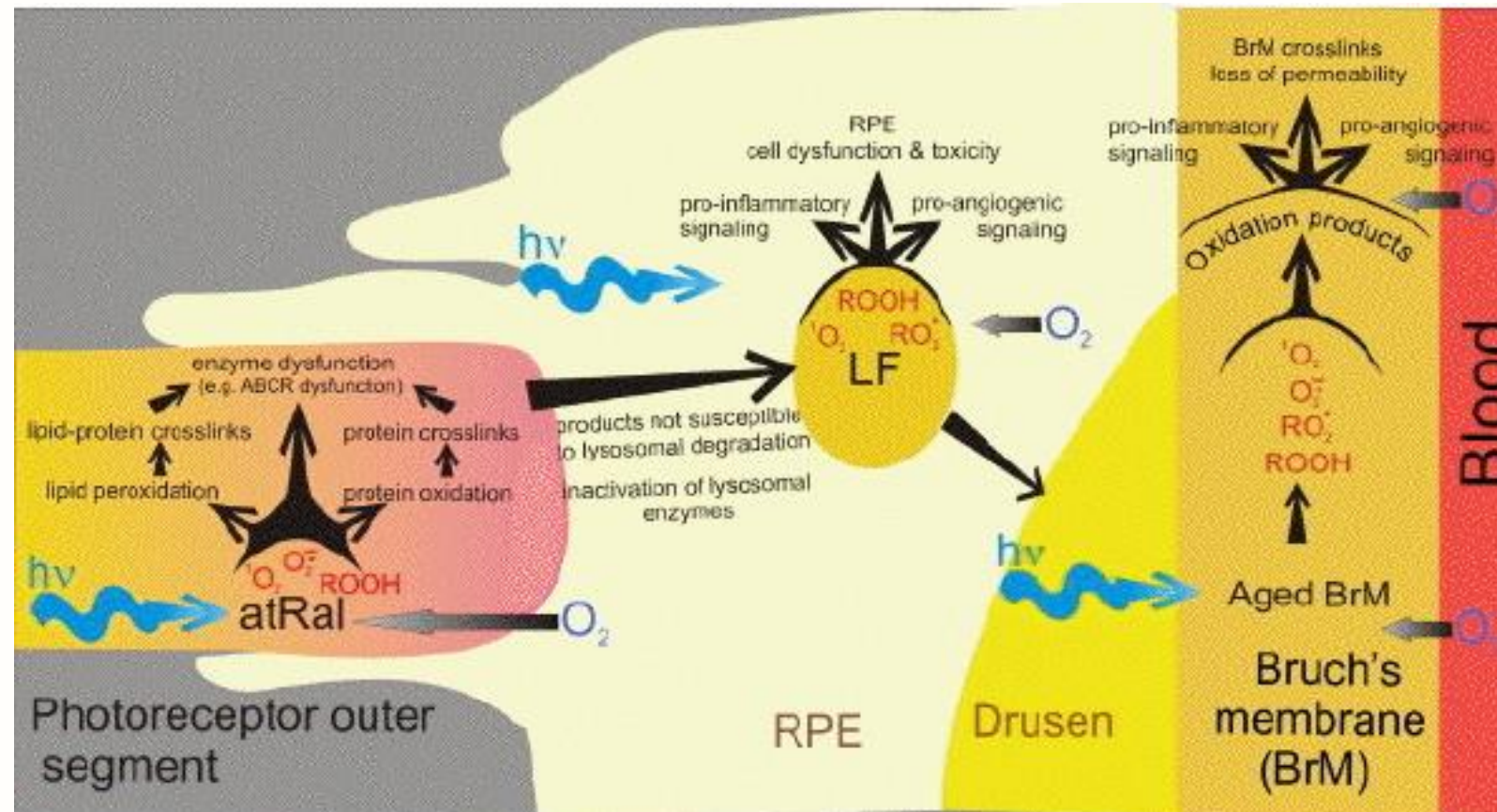
Lipofuscyna składa się z nienasyconych kwasów tłuszczowych będących niekompletnie strawionymi fragmenty błon komórkowych fotoreceptorów. Ma postać żółtych wewnątrzkomórkowych ziarnistości mających zdolność autofluorescencji.



qAF-Units (→)

# Aktywacja stanu zapalnego

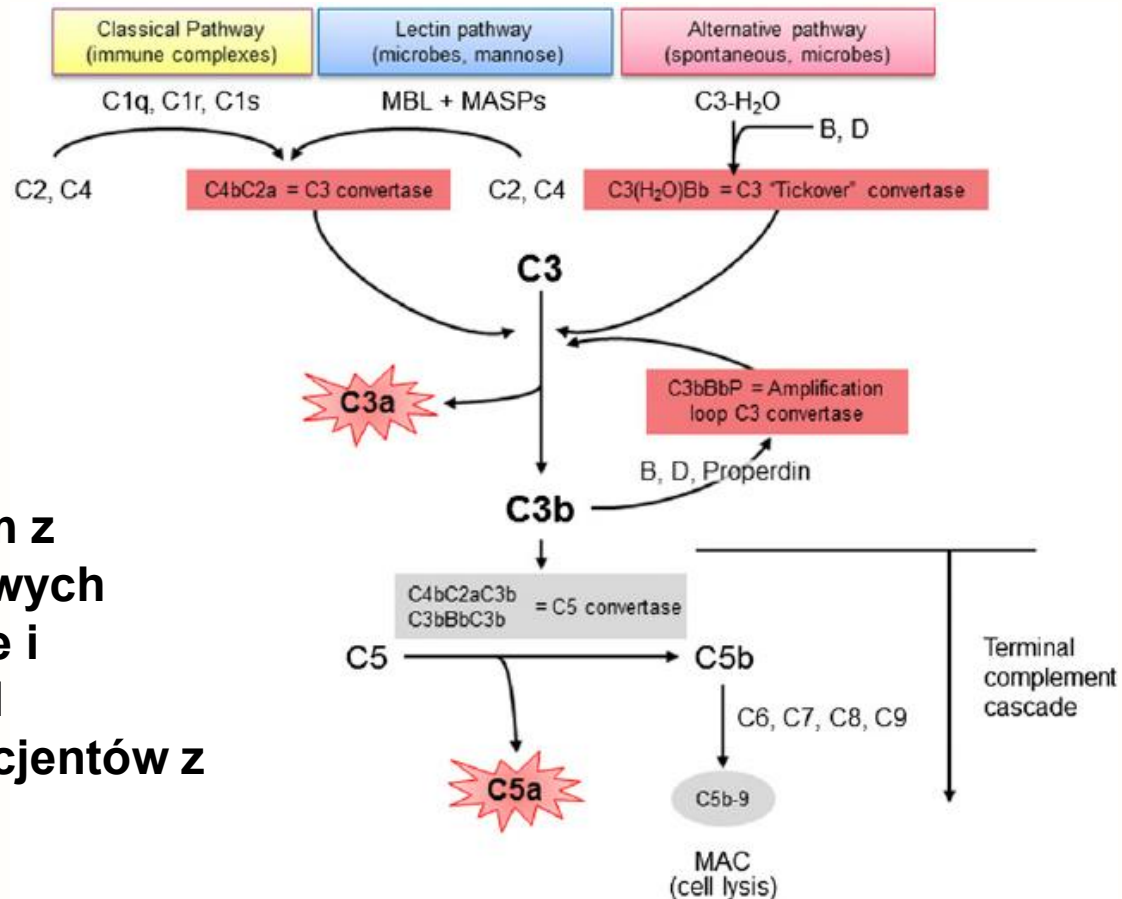
Lipofuscyna oraz jej pochodne powstające w warunkach ekspozycji na wolne rodniki tlenowe stymulują RPE do produkcji cytokin zapalnych, aktywują układ dopełniacza oraz uruchamiają procesy prowadzące do apoptozy RPE





# Rola układu dopełniacza w patogenezie AMD

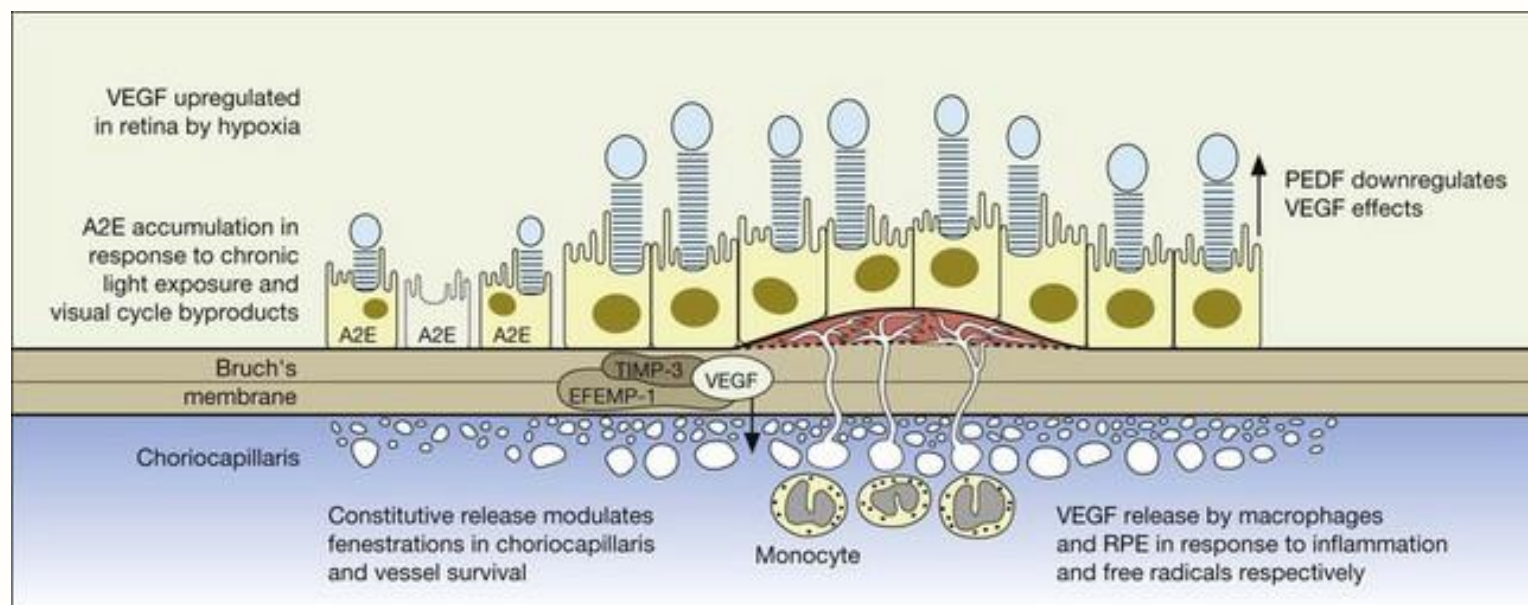
Układ dopełniacza to grupa około 40 białek, które poprzez wspomaganie procesów fagocytozy i nasilenie toczącej się reakcji zapalnej, uczestniczy w obronie organizmu gospodarza przed różnorodnymi czynnikami, np. drobnoustrojami. Wyróżniamy trzy drogi aktywacji układu dopełniacza: klasyczną, alternatywną oraz lektynową. Aktywacja układu dopełniacza prowadzi do powstania kompleksu atakującego błonę (MAC) śmierci litycznej komórki docelowej.



Czynnik H (CFH) jest jednym z głównych białek regulatorowych układu dopełniacza. Mutacje i zmiany w obrębie genu CFH występują u ponad 50 % pacjentów z AMD.

# Neowaskularyzacja naczyniówkowa (CNV) w AMD

Neowaskularyzacja naczyniówkowa (Choroidal neovascularization – CNV) – Nowo powstałe, nieprawidłowe naczynia pochodzenia naczyniówkowego, które przebijają błonę Brucha i przechodzą pod nabłonek barwnikowy siatkówki, a później pod siatkówkę zmysłową

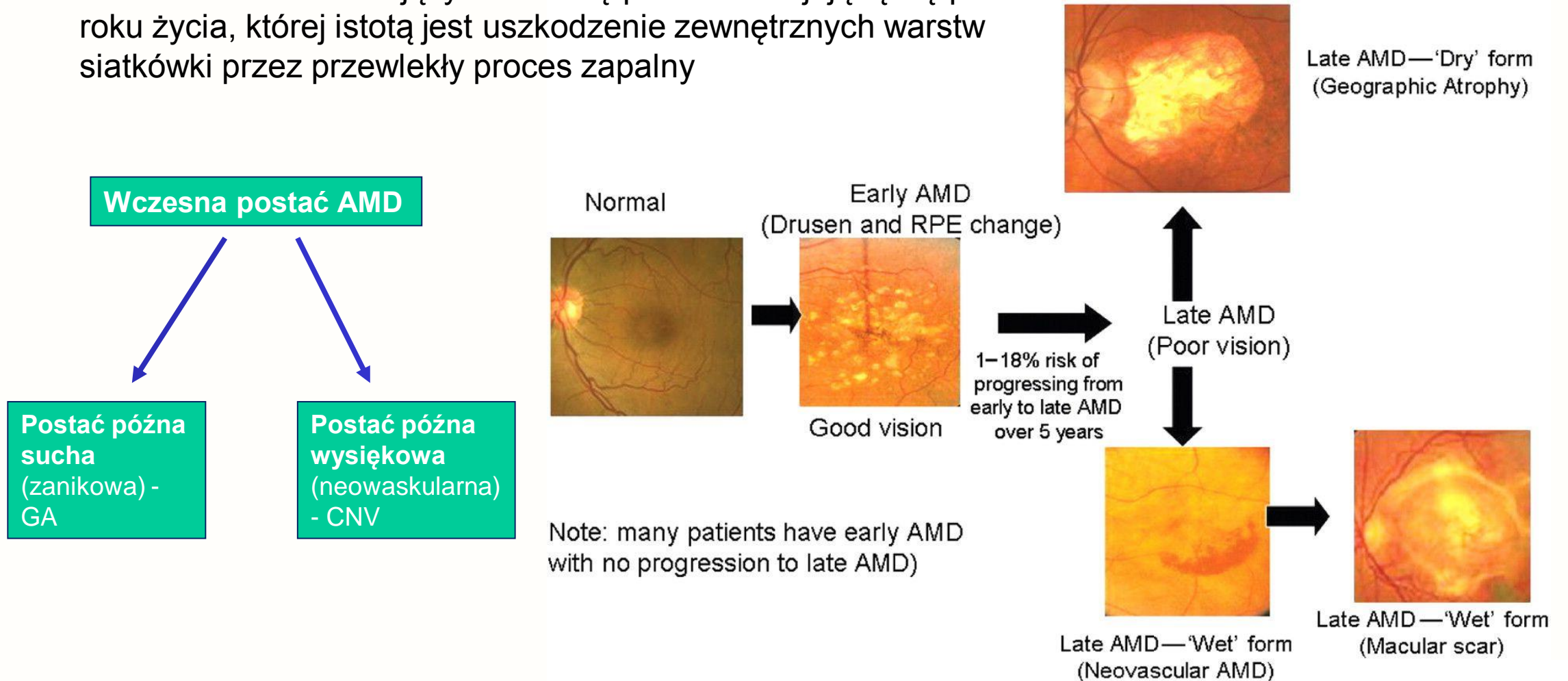


Powstawanie nowych naczyń związane jest ze zwiększonym stężeniem czynnika wzrostu śródbłonek naczyń (VEGF), który wytwarzany jest przez RPE pod wpływem zapalenia

# Podział AMD

## Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (Age Related Macular Degeneration - AMD)

Jest terminem określającym chorobę plamki rozwijającą się po 55 roku życia, której istotą jest uszkodzenie zewnętrznych warstw siatkówki przez przewlekły proces zapalny





# Epidemiologia AMD



AMERICAN ACADEMY  
OF OPHTHALMOLOGY



CrossM



CrossMark

## Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe

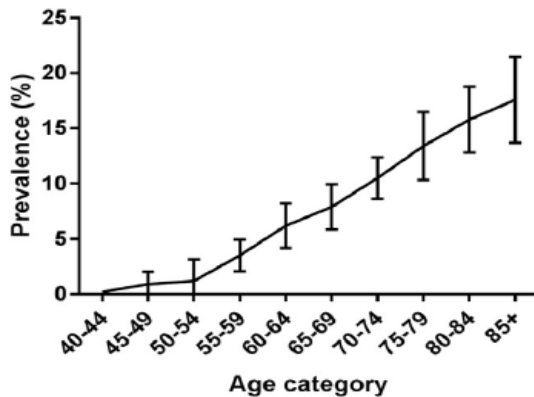
*The Past and the Future*

Johanna M. Colijn, MD, MSc,<sup>1,2,\*</sup> Gabriëlle H.S. Buitendijk, MD, MSc,<sup>1,2,\*</sup> Elena Prokofyeva, MD, PhD,<sup>3,4</sup> Dalila Alves, MSc,<sup>7</sup> Maria L. Cachulo, MD,<sup>5,6,7</sup> Anthony P. Khawaja, PhD,<sup>8,9</sup> Audrey Cougnard-Gregoire, PhD,<sup>10</sup> Bénédicte M.J. Merle, PhD,<sup>10</sup> Christina Korb, MD, PhD,<sup>11</sup> Maja G. Erke, MD, PhD,<sup>13</sup> Alain Bron, MD, PhD,<sup>14</sup> Eleftherios Anastasopoulos, MD,<sup>15</sup> Magda A. Meester-Smoor, PhD,<sup>1,2</sup> Tatiana Segato, MD, PhD,<sup>18</sup> Stefano Piermarocchi, MD, PhD,<sup>18</sup> Paulus T.V.M. de Jong, MD, PhD,<sup>2,19</sup> Johannes R. Vingerling, MD, PhD,<sup>1</sup> Fotis Topouzis, MD, PhD,<sup>15</sup> Catherine Creuzot-Garcher, MD, PhD,<sup>14</sup> Geir Bertelsen, MD, PhD,<sup>12</sup> Norbert Pfeiffer, MD, PhD,<sup>11</sup> Astrid E. Fletcher, PhD,<sup>20</sup> Paul J. Foster, MD, PhD,<sup>9,16</sup> Rufino Silva, MD, PhD,<sup>5,6,7</sup> Jean-François Korobelnik, MD, PhD,<sup>10,17</sup> Cécile Delcourt, PhD,<sup>10</sup> Caroline C.W. Klaver, MD, PhD,<sup>1,2,21</sup> for the EYE-RISK consortium,<sup>‡</sup> and the European Eye Epidemiology (E3) consortium<sup>§</sup>

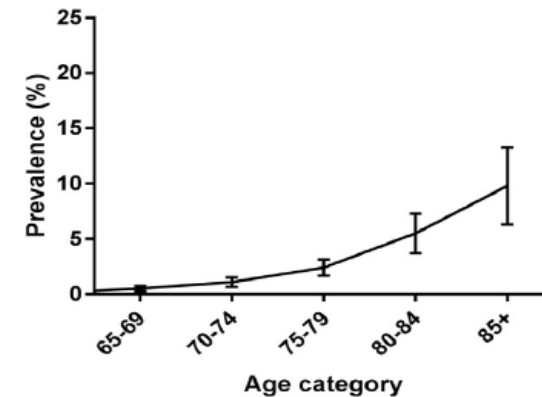
## Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis

ALICJA R. RUDNICKA, VENEDIKTOS V. KAPETANAKIS, ZAKARIYA JARRAR, ANDREA K. WATHERN, RICHARD WORMALD, ASTRID E. FLETCHER, DEREK G. COOK, AND CHRISTOPHER G. OWEN

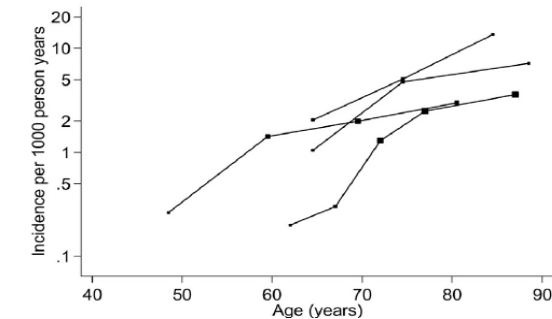
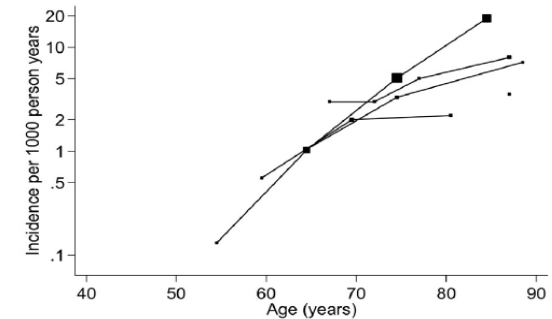
**A** Prevalence of Early AMD



**B** Prevalence of Late AMD



≥ 70 r.ż. Wczesne AMD: 13 %, Późne: 3 %

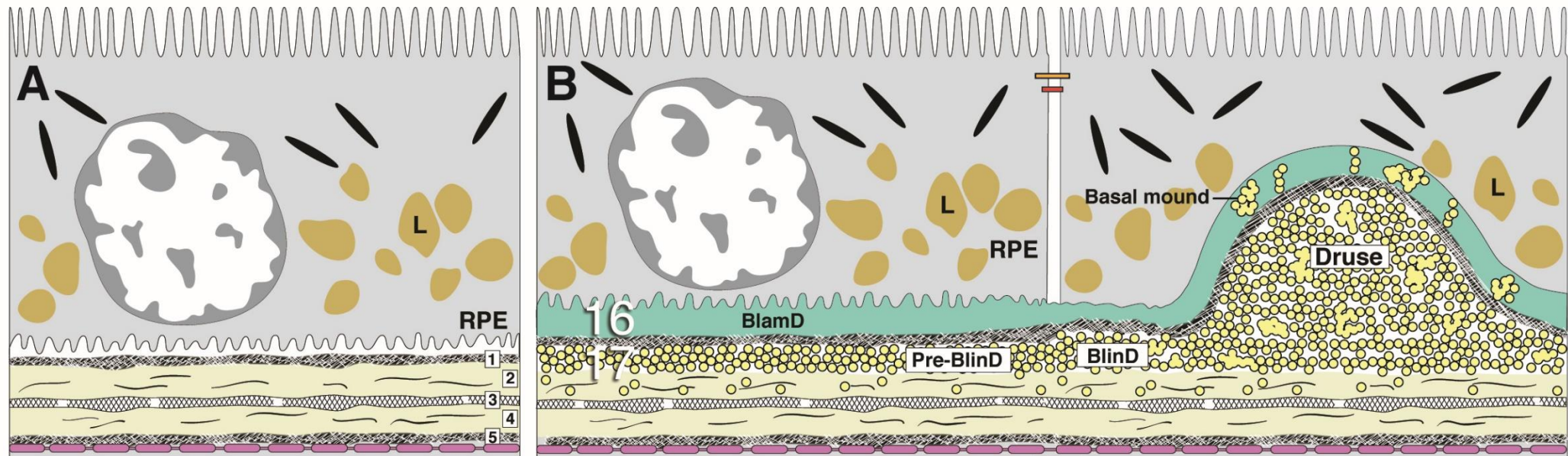


Roczna zapadalność: GA: 1,9/1000, CNV: 1,8/1000

# Obraz kliniczny AMD

# Powstawanie druzów

Druzy – zewnątrzkomórkowe złogi zawierające resztkowe produkty metabolizmu RPE oraz białka zapalne. W skład druzów wchodzi: lipidy, cholesterol, fragmenty immunoglobulin, białka układu dopełniacza, amyloid B.

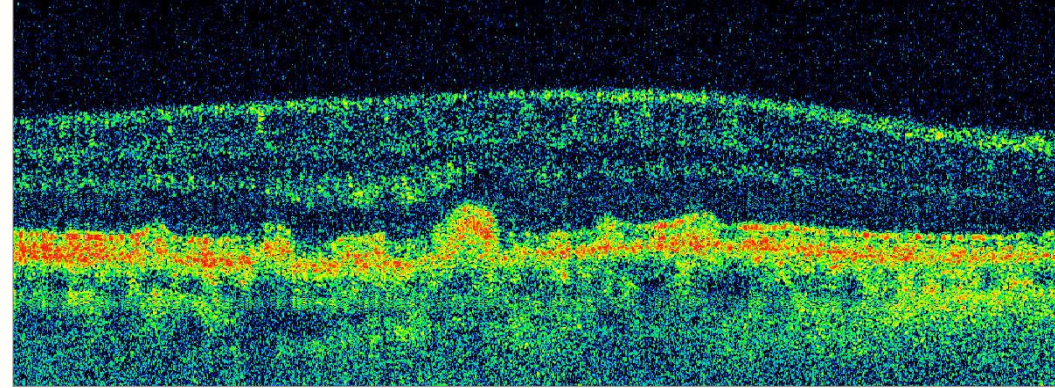
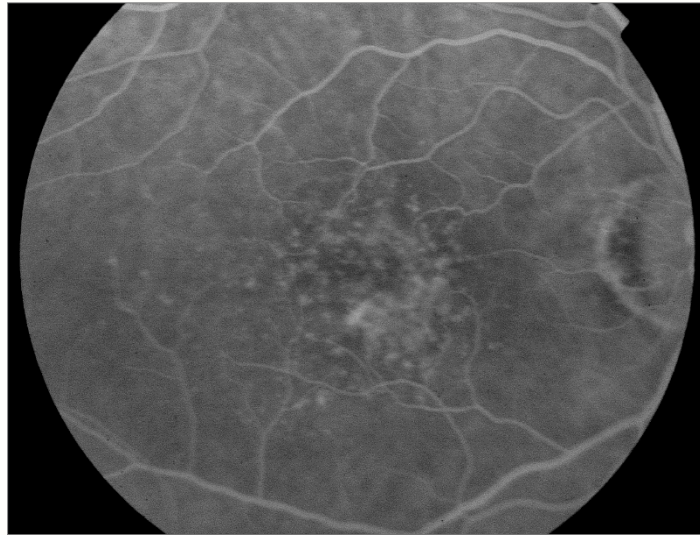
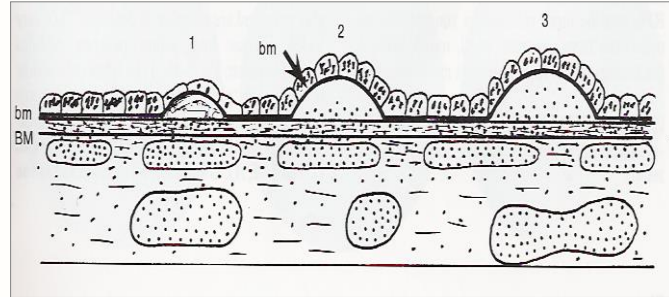


BlamD – Basal laminar deposits: złogi między błoną komórkową a błoną podstawną RPE

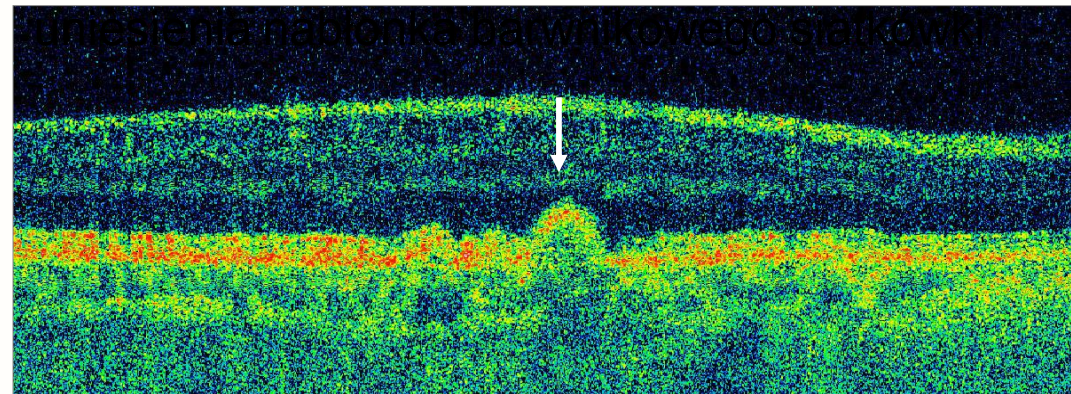
BlinD – Basal linear deposits: złogi położone w obrębie wewnętrznej kolagenowej warstwy błony Brucha



# Postać wczesna AMD: Druzy twarde



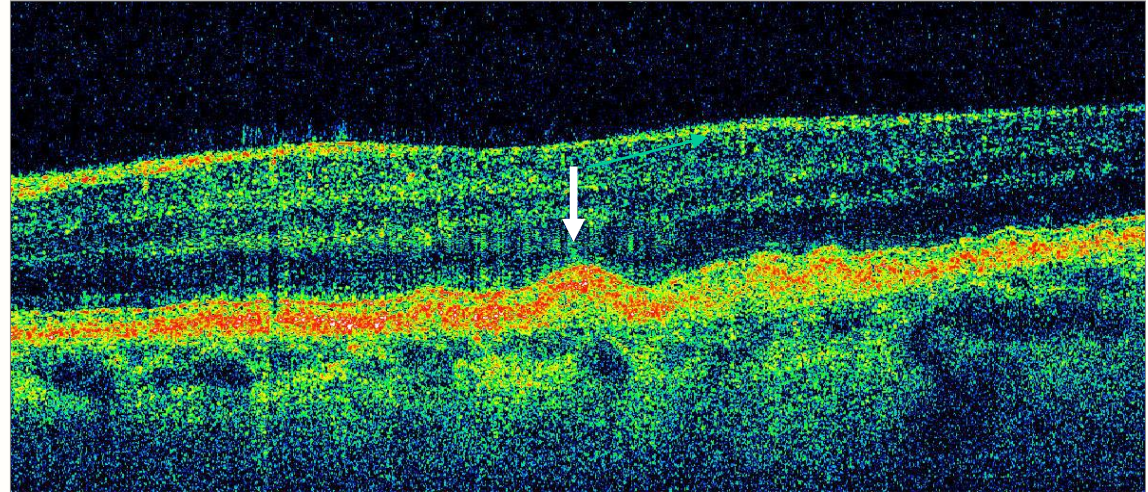
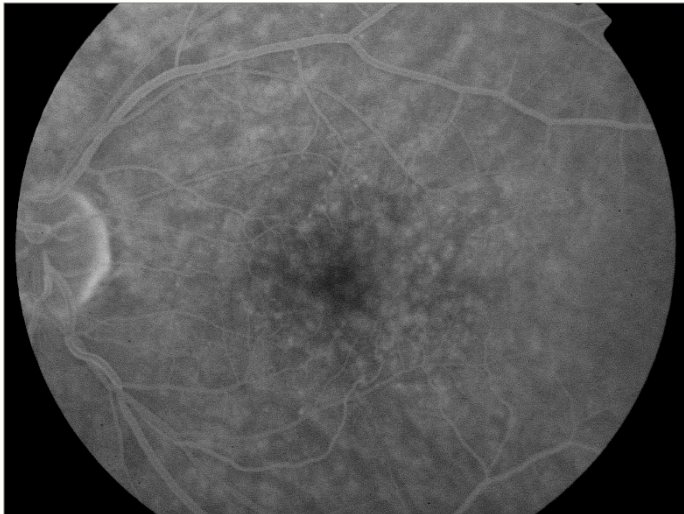
Drobne (wielkość < 63  $\mu\text{m}$ ), ostro ograniczone



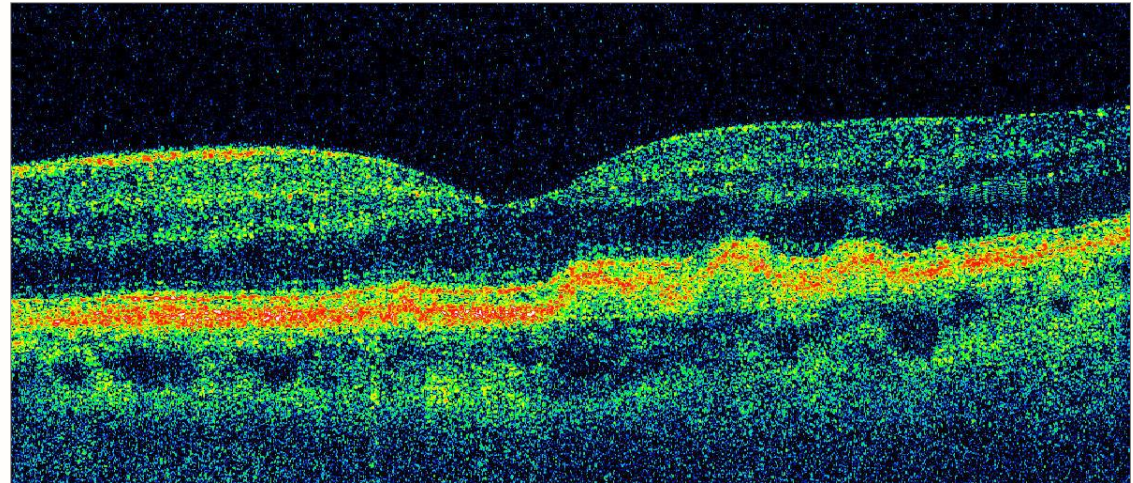
SdOCT – ostra granica uniesienia RPE



# Postać wczesna AMD: Druzy miękkie



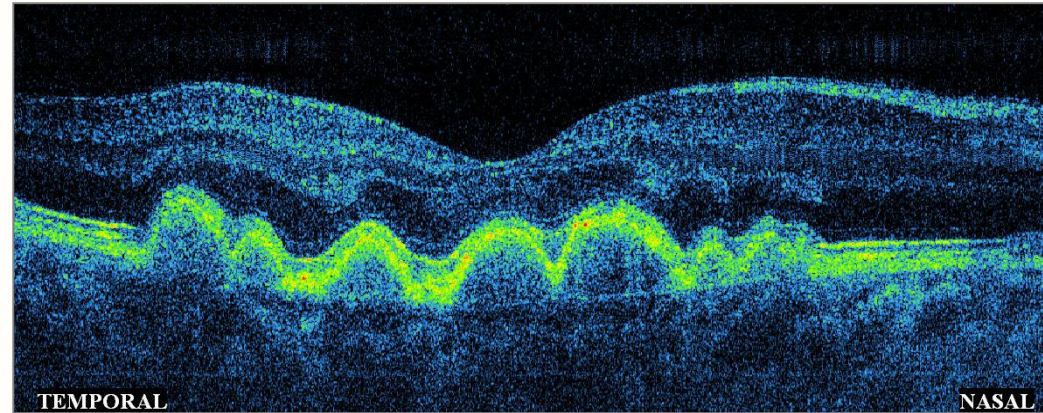
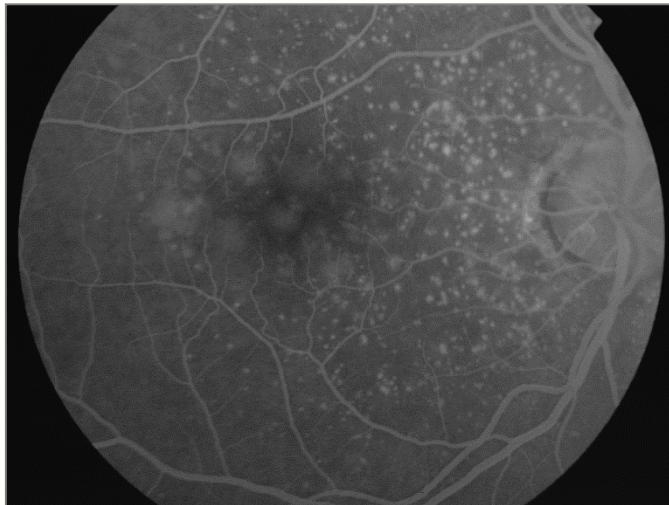
Duże (>63  $\mu\text{m}$ ) uniesienia RPE o nieostrych granicach



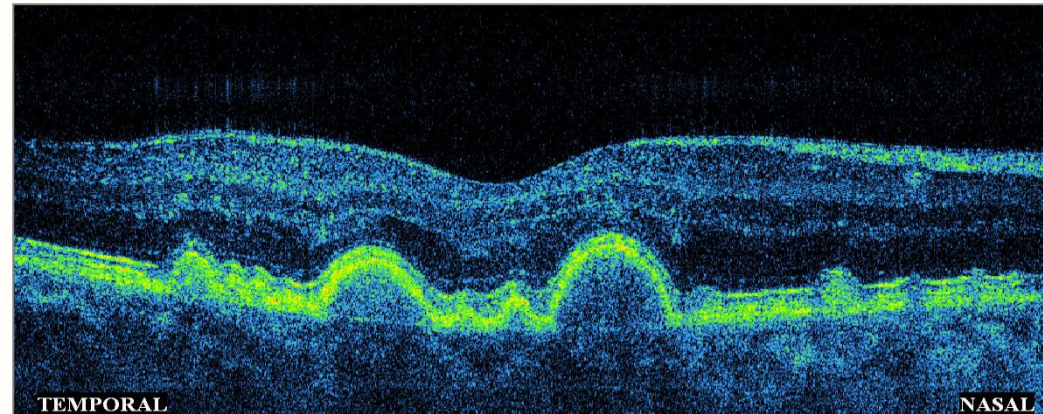
SdOCT: Regularny, kopulasty kształt



# Postać wczesna AMD: Druzy miękkie

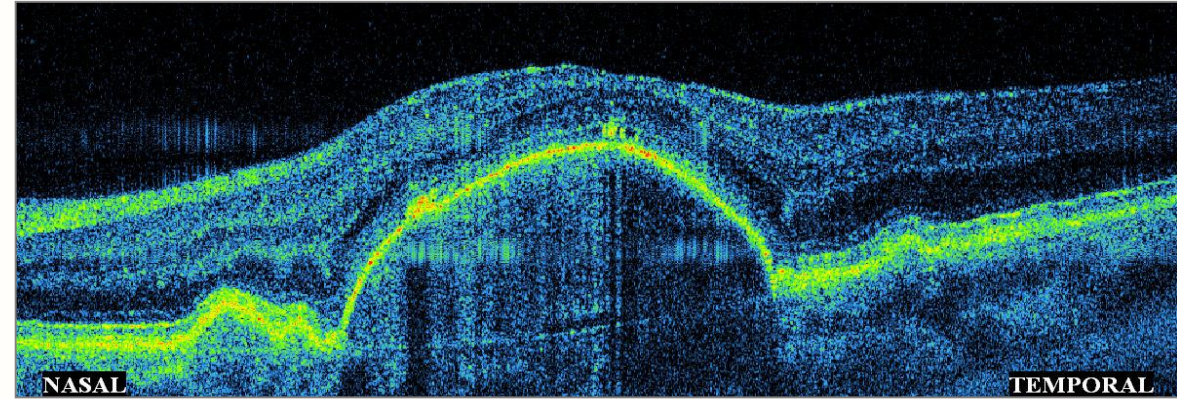
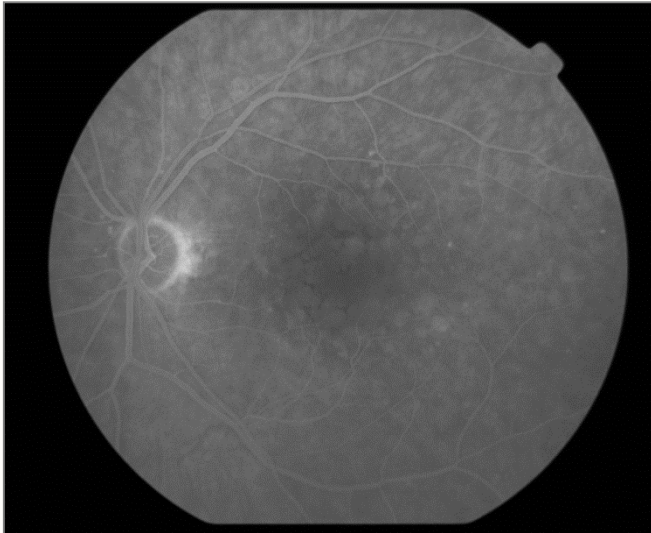
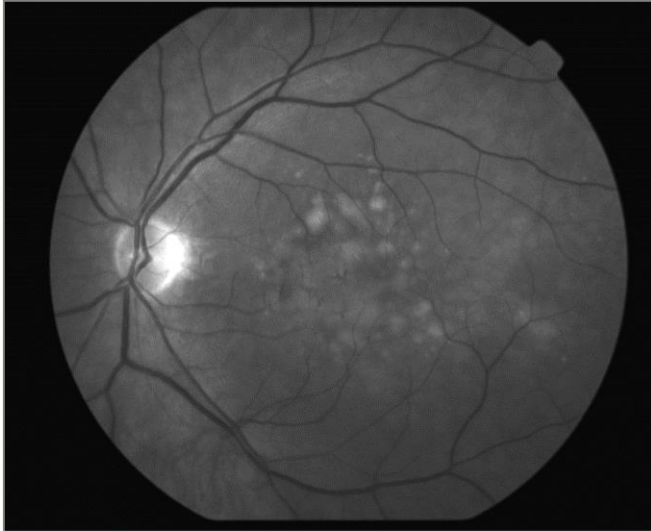


SdOCT: Regularne, kopulaste uniesienia RPE przez materiał o średnim stopniu refleksyjności

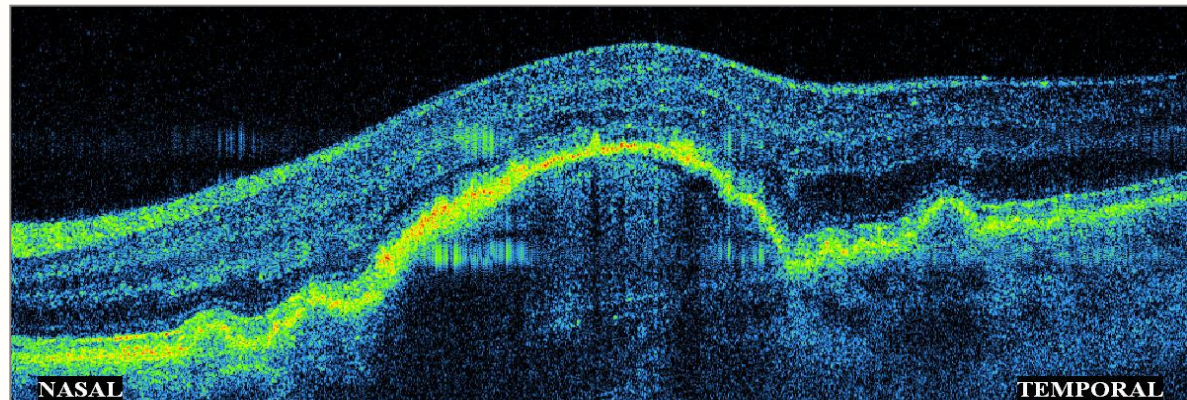




# Postać wczesna AMD: Druzoidalne odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki

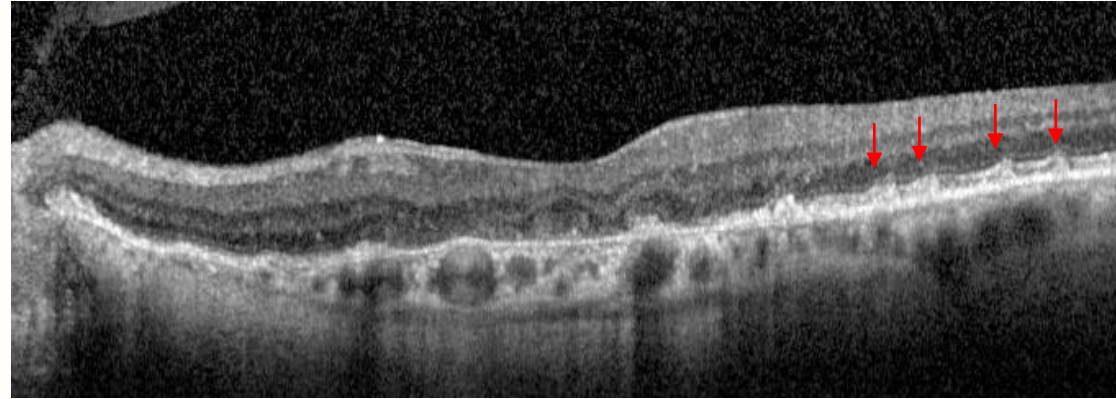
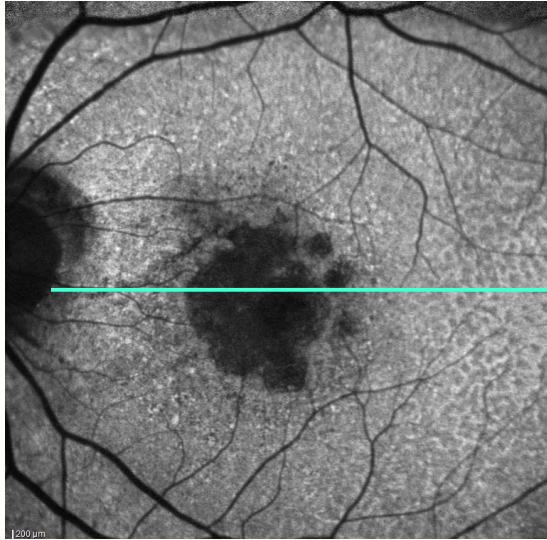


SOCT: Ogromne uniesienie RPE o regularnym, kopulastym kształcie przez materiał o średnim stopniu refleksyjności

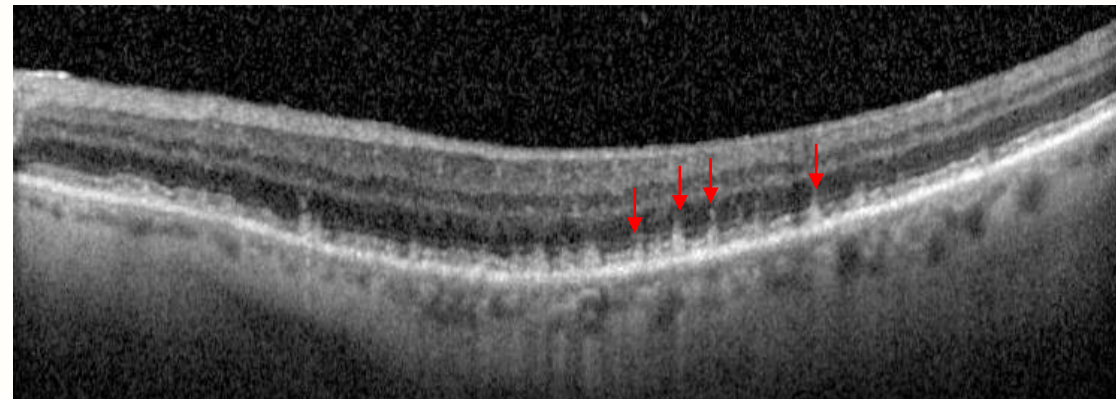
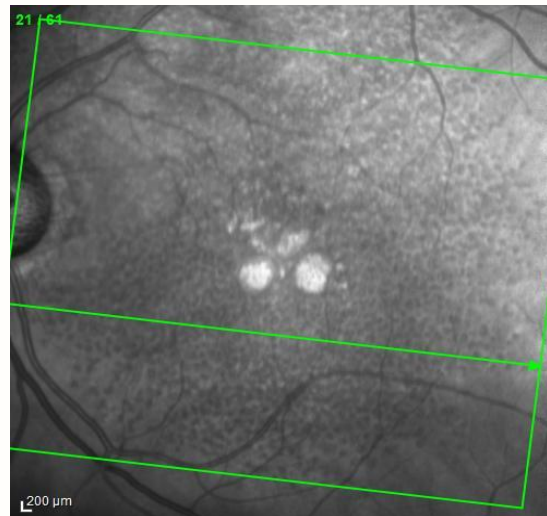




# Postać wczesna AMD: Pseudodruzy (druzy rzekome, reticular drusen)



Drobne złogi położone na przedniej powierzchni RPE o składzie podobnym do druzów miękkich



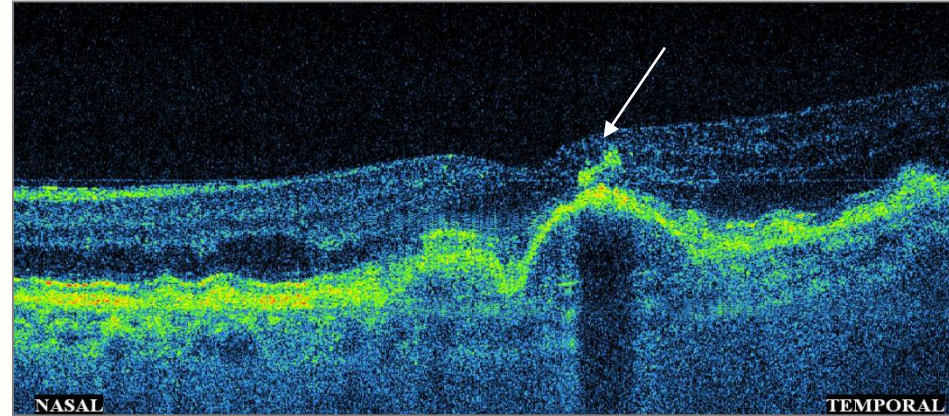
Pseudodruzy są niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zaniku geograficznego



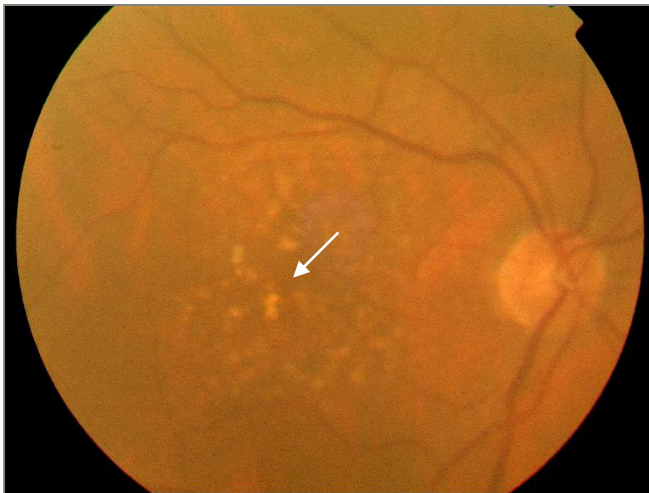
# Postać wczesna AMD: Druzy miękkie i towarzyszące zmiany barwnikowe lub zwapnienia



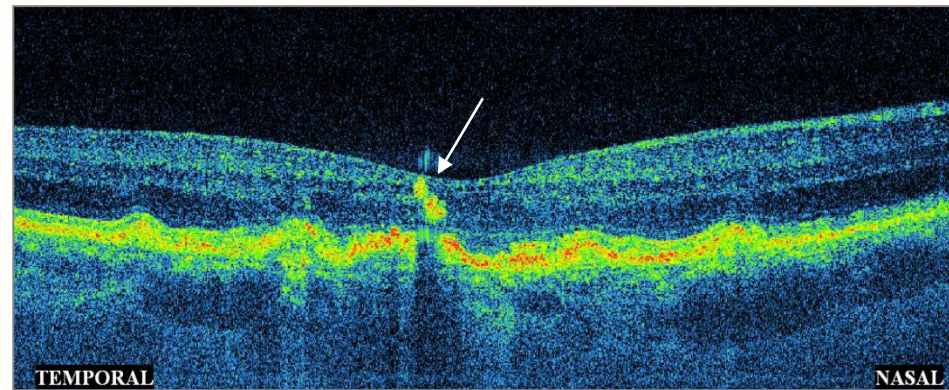
Zdjęcie kolorowe: zmiana barwnikowa



SdOCT: hiperrefleksyjny punkt powyżej druzów



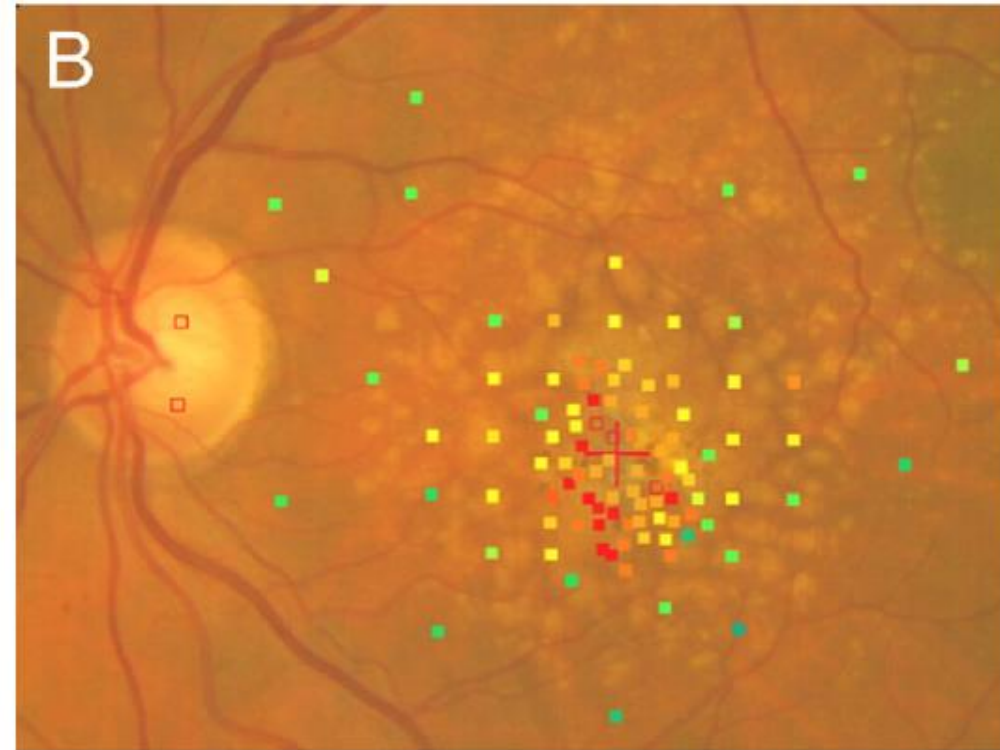
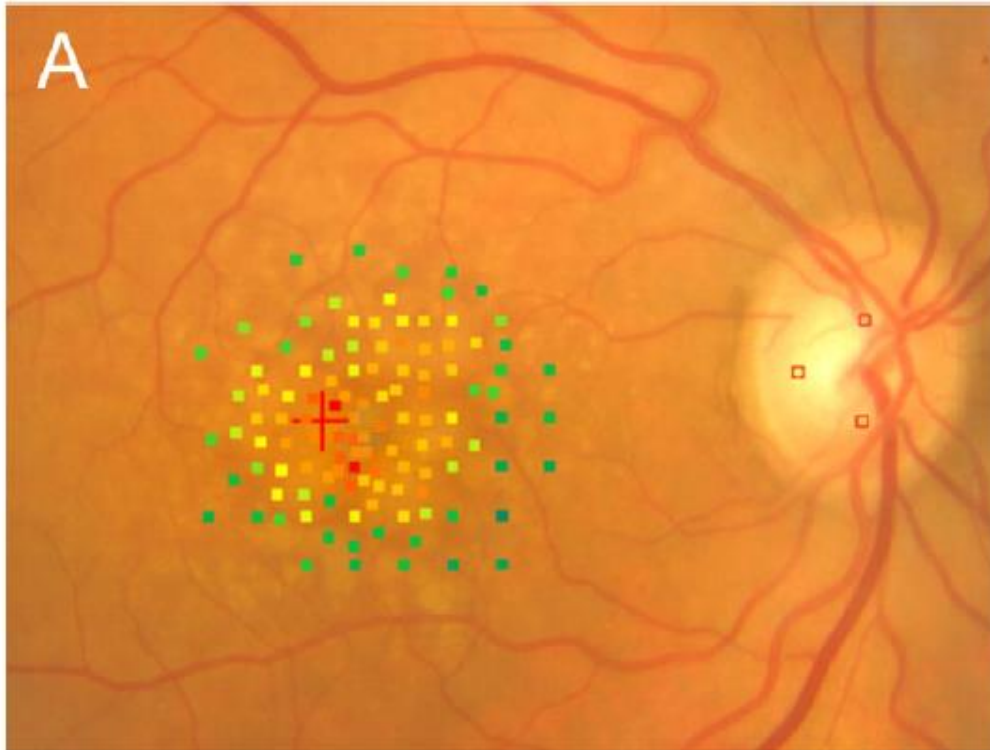
Zdjęcie kolorowe: zwapnienia




SOCT: hiperrefleksyjny punkt powyżej druzów



# Zaburzenia czułości siatkówki na powierzchni druzów



Attenuation scale (dB) 

□ Not seen at ... dB    ■ Seen at ... dB

Sikorski B.L., Bukowska D., Kaluzny J.J., Szkulmowski M., Kowalczyk A., Wojtkowski M.  
Drusen with accompanying fluid underneath the sensory retina. *Ophthalmology* 2011, 118; 82-92.

## 1. Druzy:

- Twarde
- Miękkie
- Zlewne
- Druzoidalne PED
- Pseudodruzy

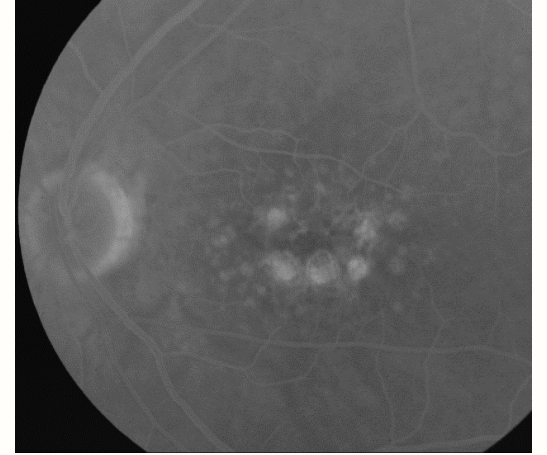
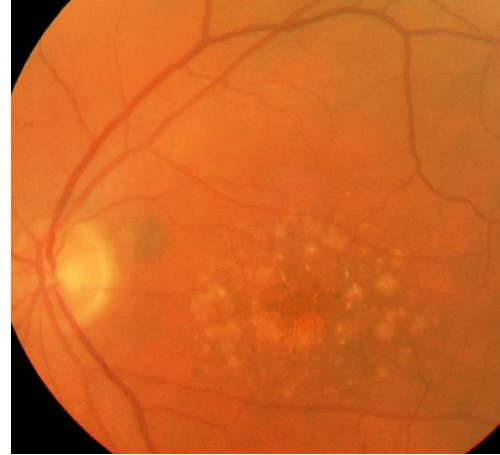
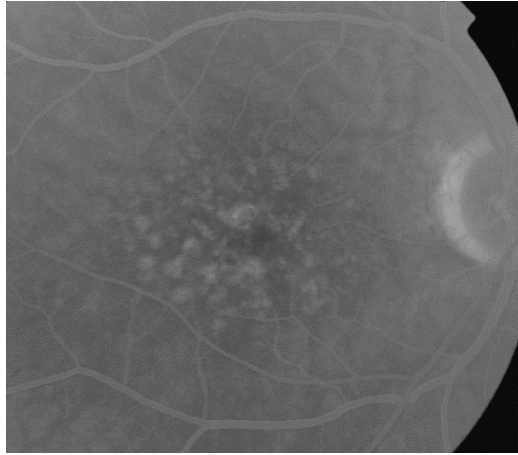
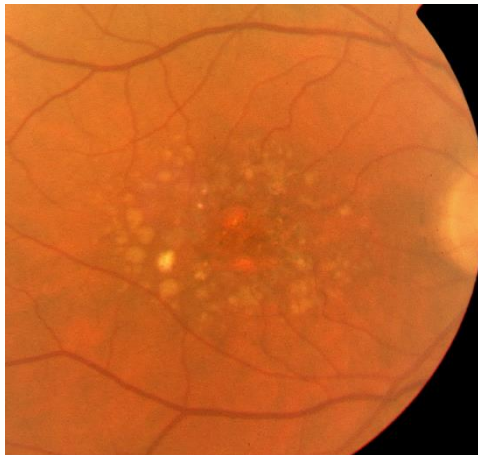
## 2. Obszary hiper i hipopigmentacji RPE

**Obecność druzów miękkich z towarzyszącymi zmianami barwnikowymi w obrębie RPE jest czynnikiem ryzyka rozwoju neowaskularyzacji naczyniówkowej i zaniku geograficznego RPE**

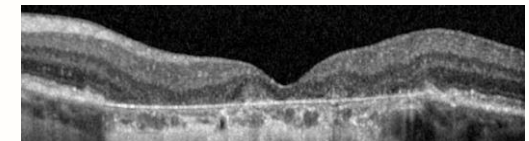
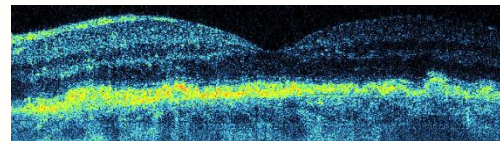
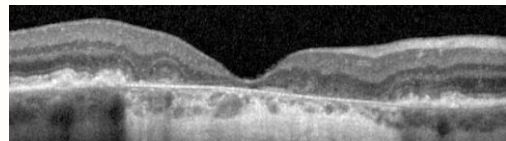
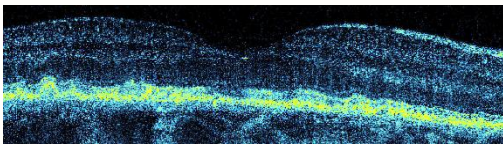
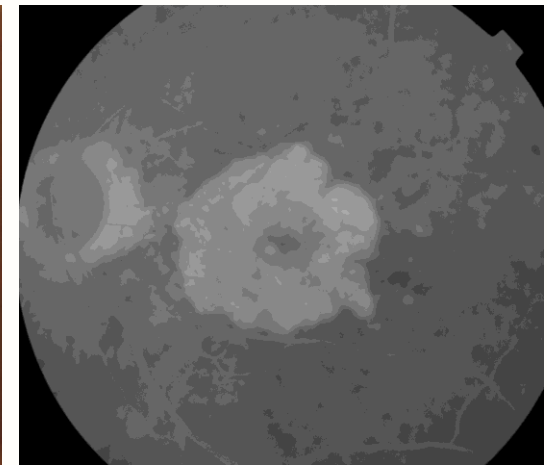
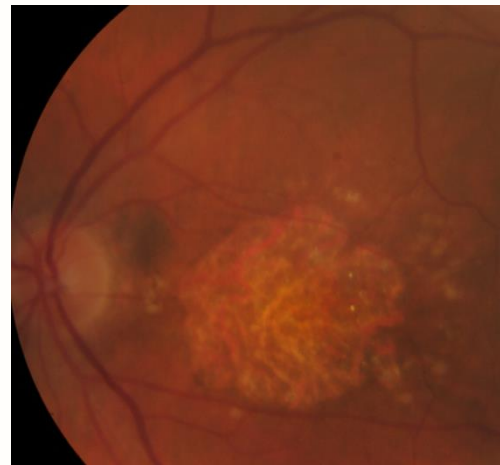
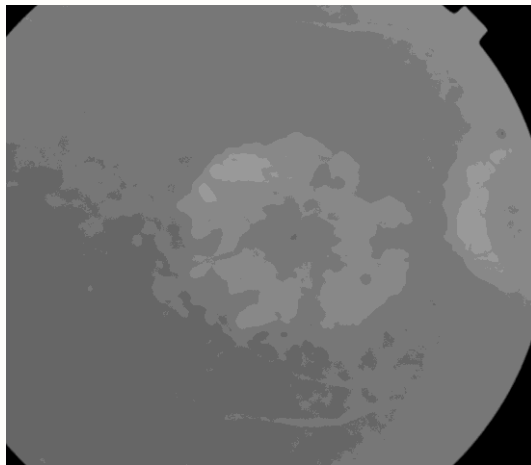
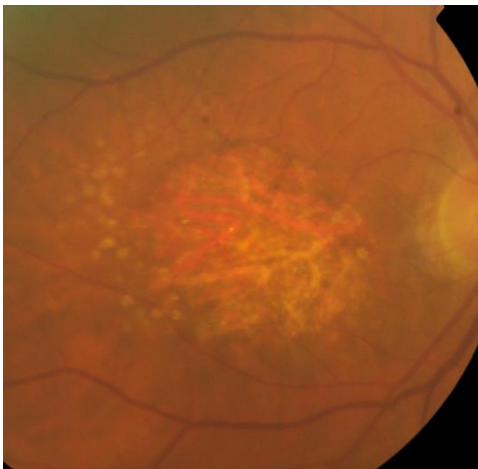
# Naturalna progresja AMD

Druzy miękkie są czynnikiem ryzyka rozwoju zaniku geograficznego i neowaskularyzacji naczyńwkowej

**2006**



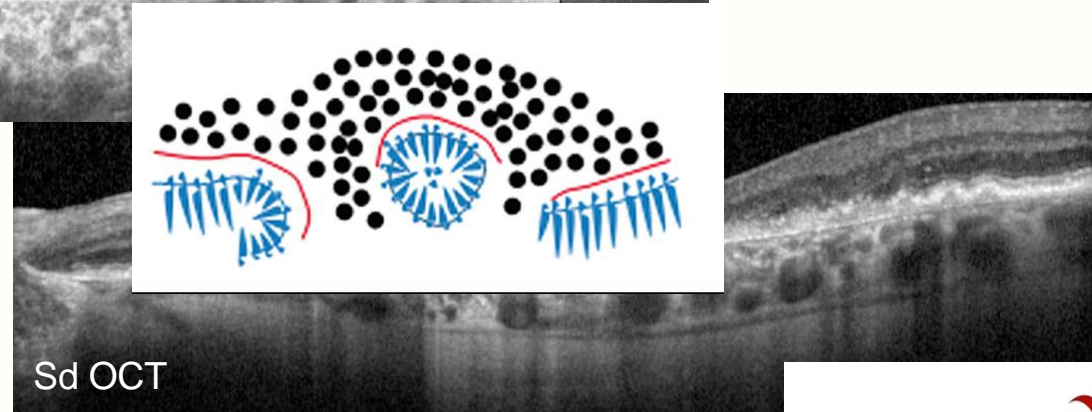
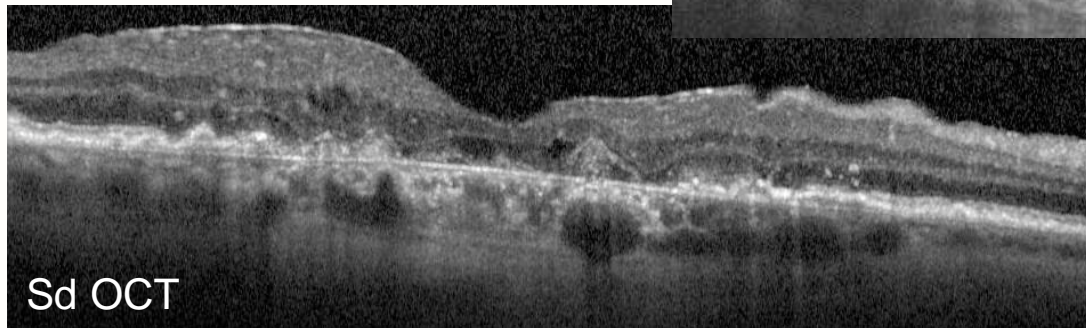
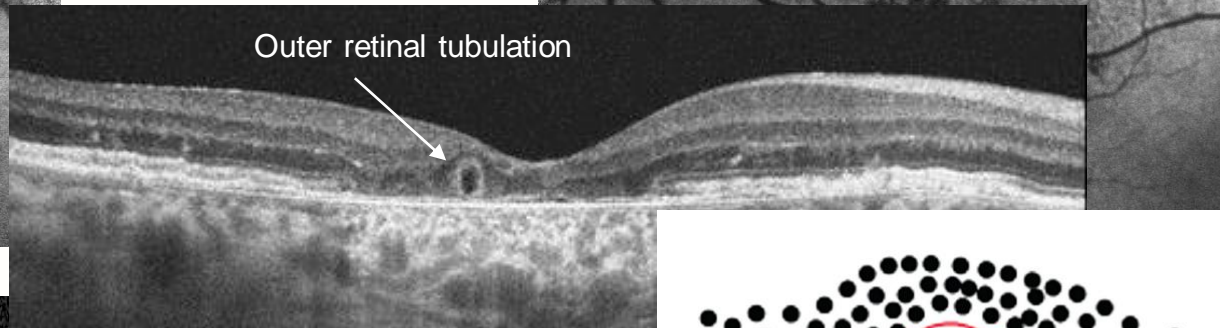
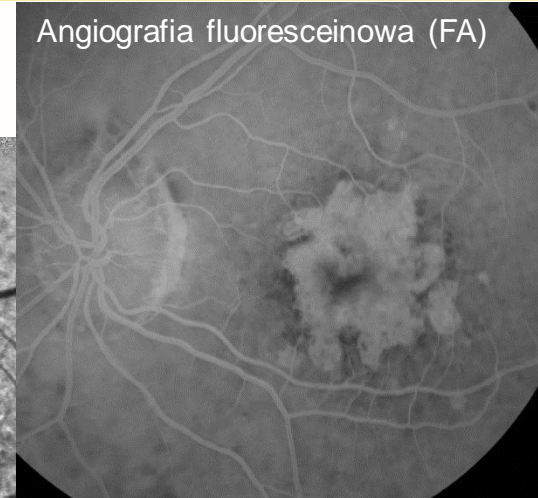
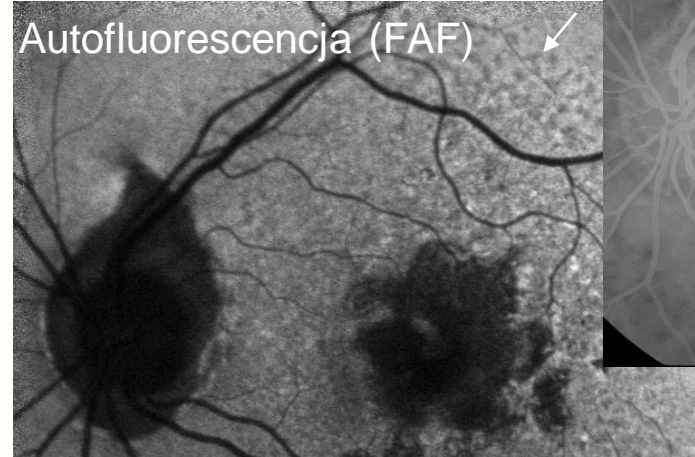
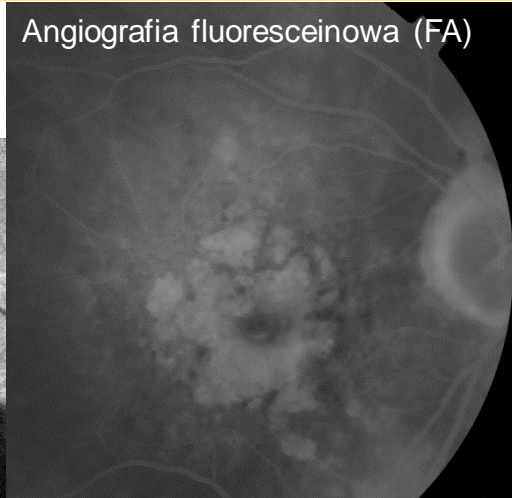
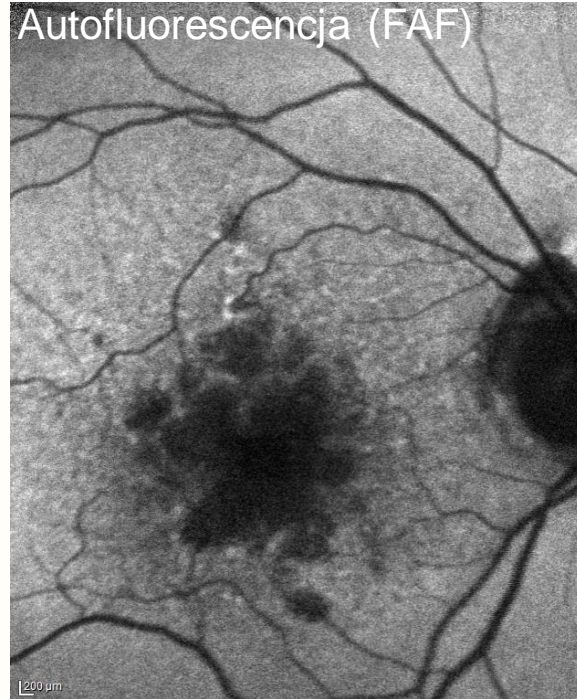
**2015**



# **Postać późna zanikowa AMD Zanik geograficzny (GA)**

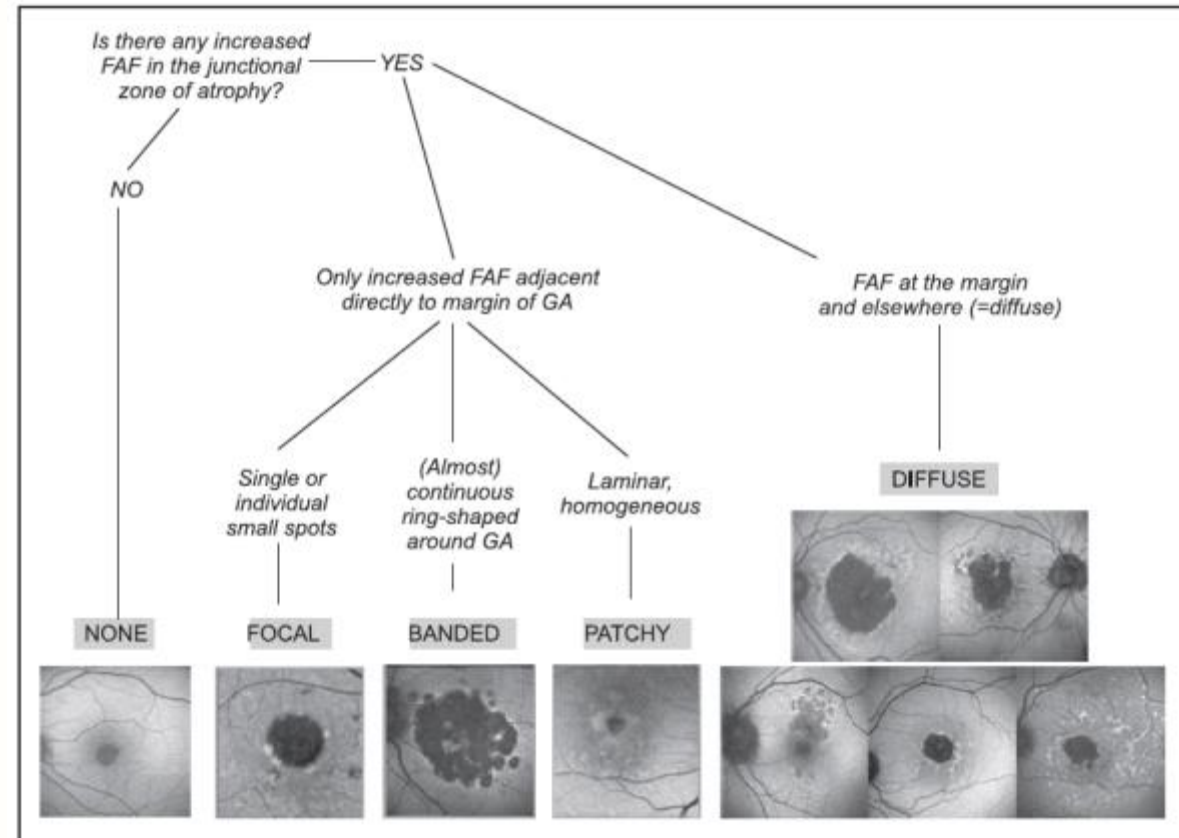
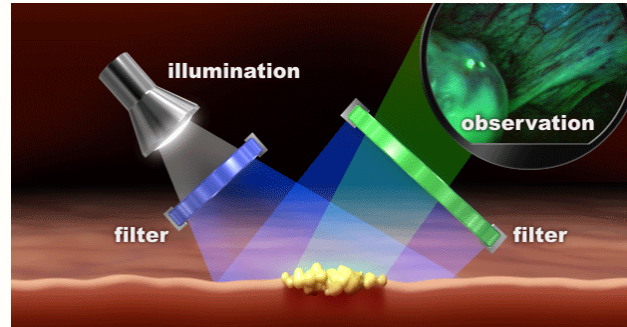


# Późna zanikowa postać AMD – Zanik geograficzny (GA)



# Późna zanikowa postać AMD: Autofluorescencja (FAF) i ryzyko progresji GA

## Istnieje związek między obrazem FAF a ryzykiem progresji<sup>1</sup>

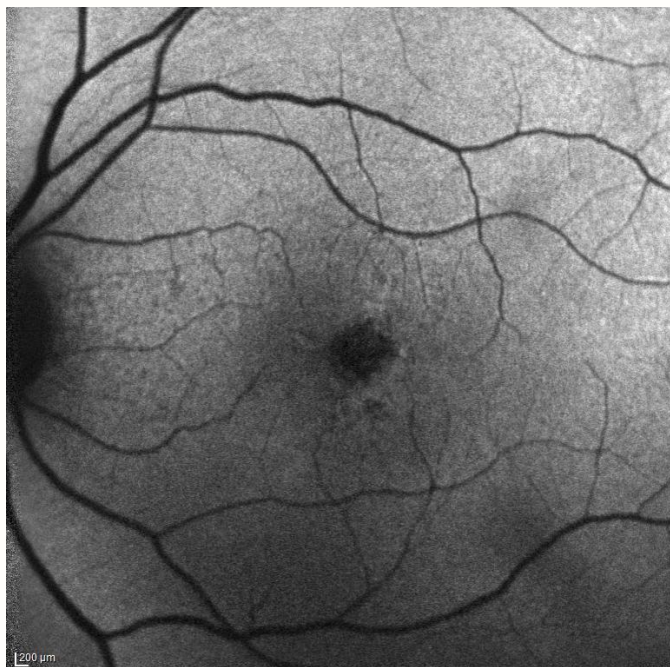


1. F.G. Holz, A. Bindewald-wittich, M. Fleckenstein, J. Dreyhaupt, H. P. N. Scholl, S. Schmitz-Valckenberg, in collaboration with the Fam-study Group: Progression of Geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2007;143: 463–472.



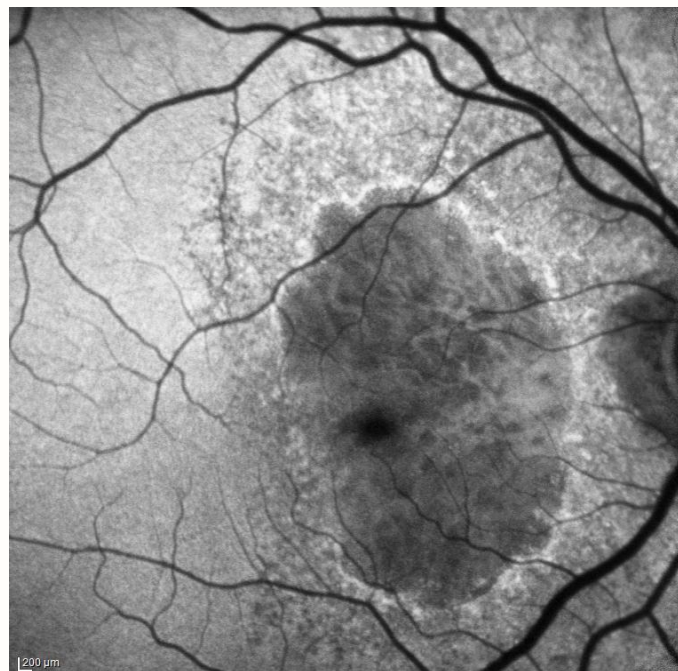
# Późna zanikowa postać AMD: Autofluorescencja (FAF) i ryzyko progresji GA

**Brak wzmożonej autofluorescencji w obrazie FAF**



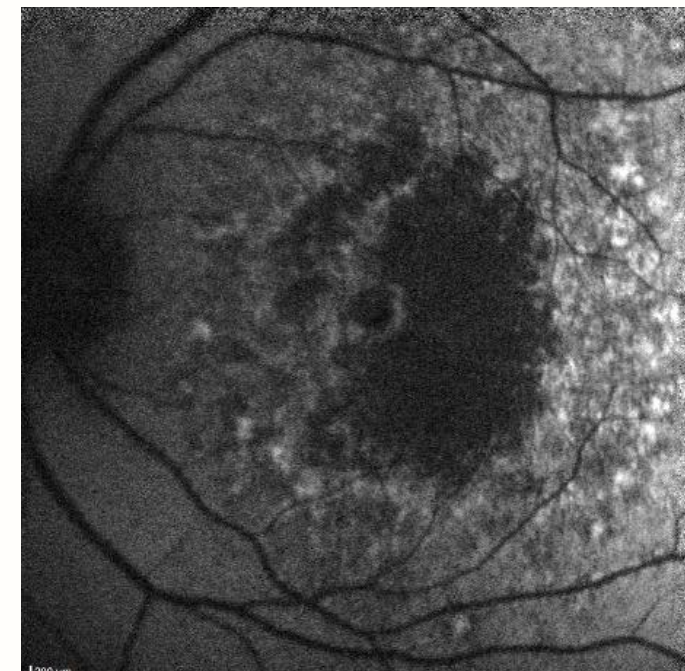
Średnie tempo progresji 0,38 mm<sup>2</sup> na rok

**Pierścień wzmożonej autofluorescencji wzdłuż krawędzi zmiany**



Średnie tempo progresji 1,81 mm<sup>2</sup> na rok

**Rozsiane ogniska autofluorescencji zarówno przy granicy GA jak i w oddaleniu od jego brzegu**

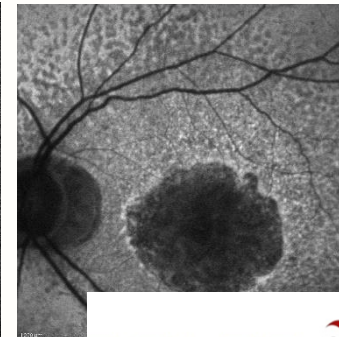
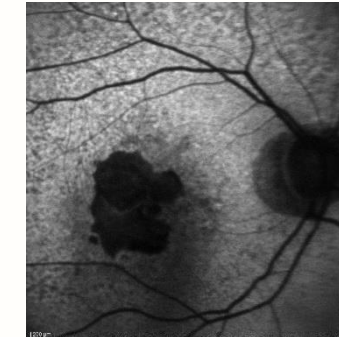
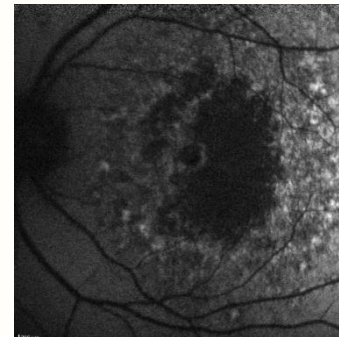
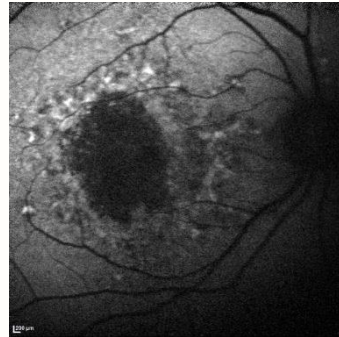
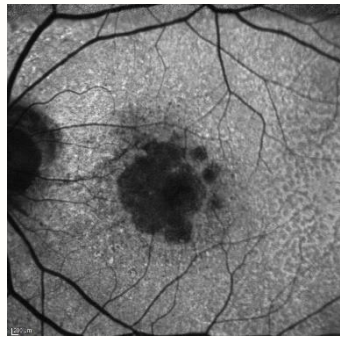
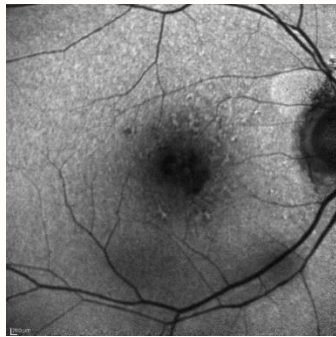
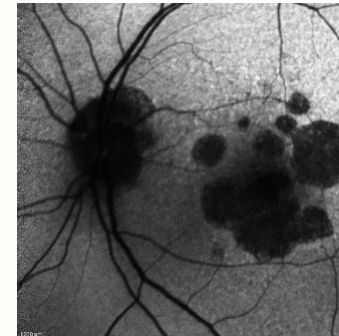
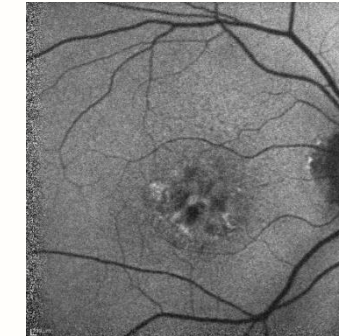
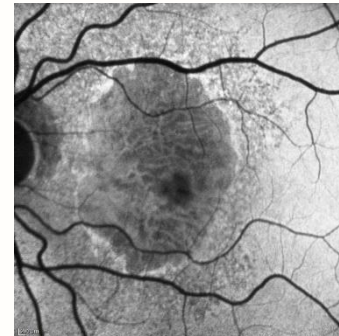
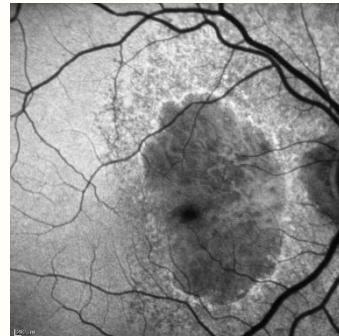
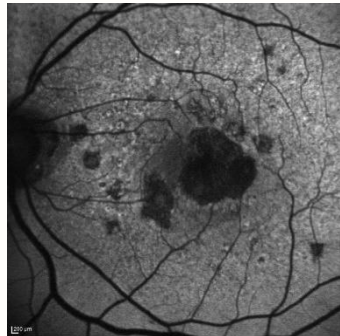
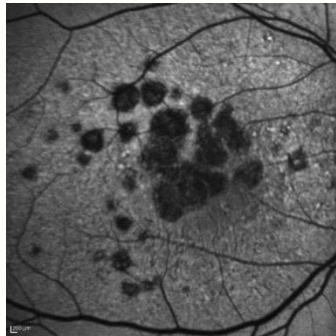
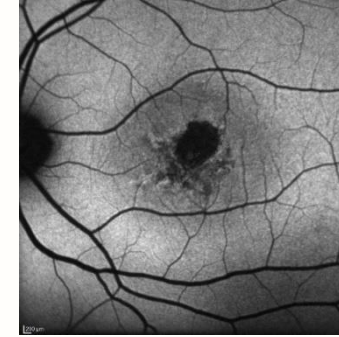
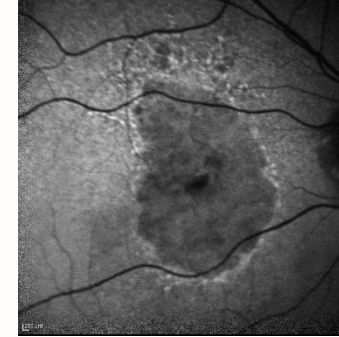
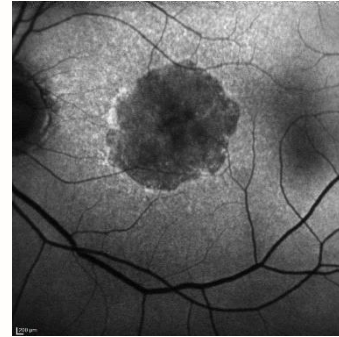
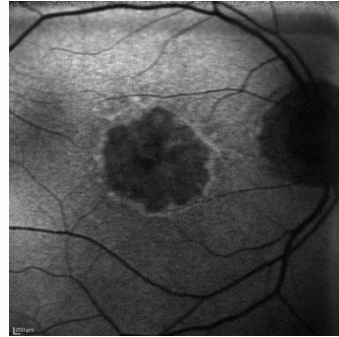
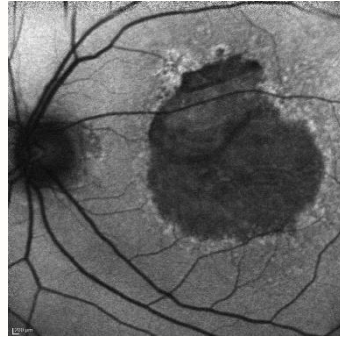
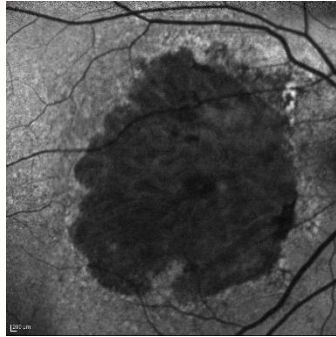


Średnie tempo progresji 1,77 mm<sup>2</sup> na rok

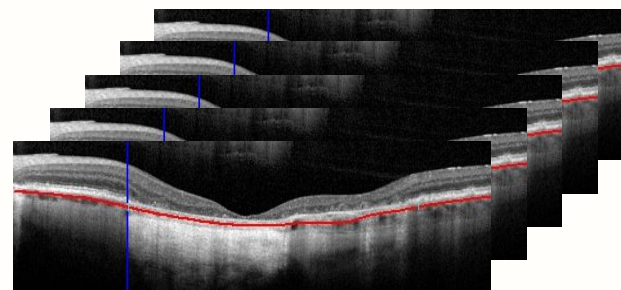
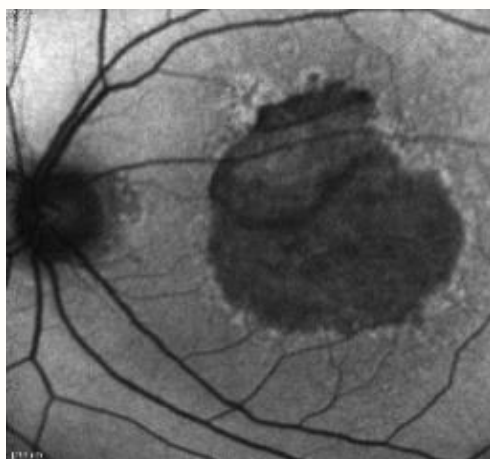
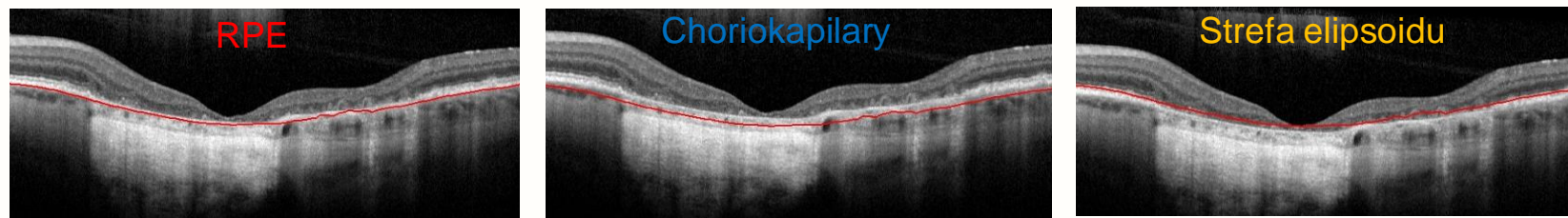
**Zanik geograficzny (Geographic atrophy GA) – Zanik RPE, fotoreceptorów i naczyń włosowatych w plamce**



## Różne formy GA w badaniu FAF



# Późna zanikowa postać AMD: En face OCT w obrazowaniu GA



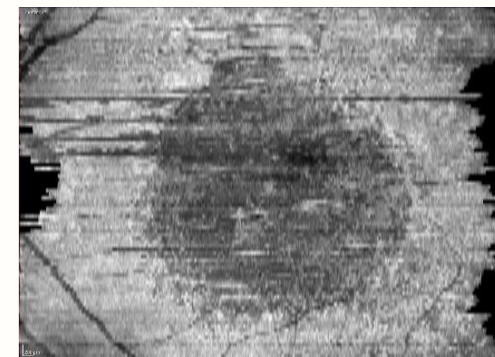
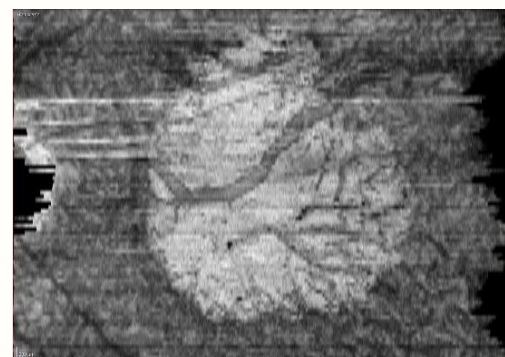
Istnieje korelacja między powierzchnią GA w badaniu FAF i En face OCT



RPE

Choriokapillary

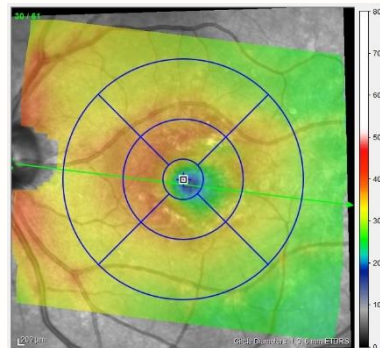
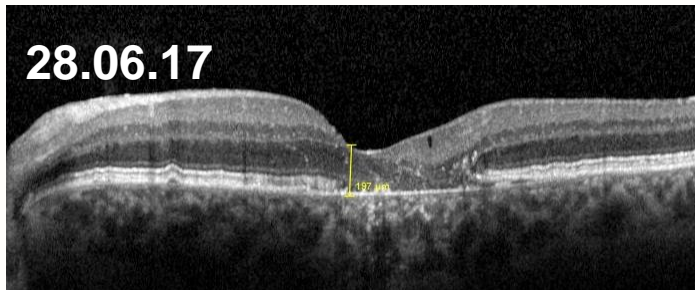
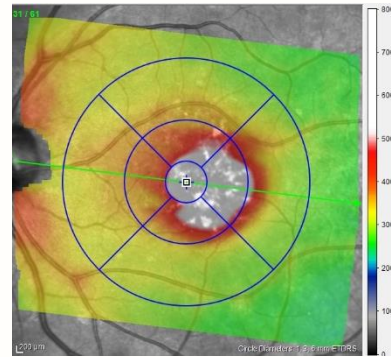
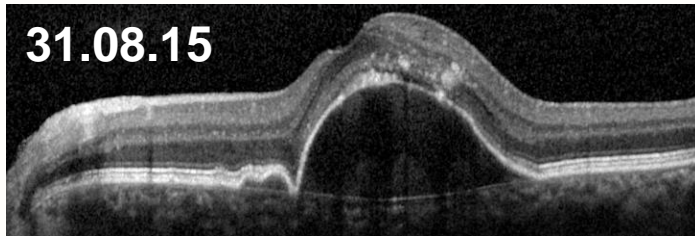
Strefa elipsoidu



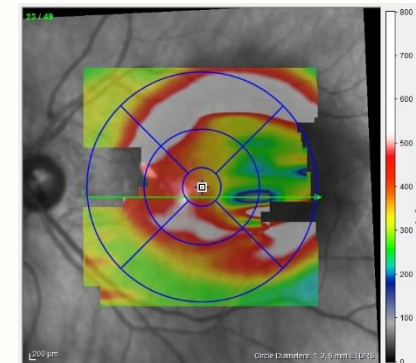
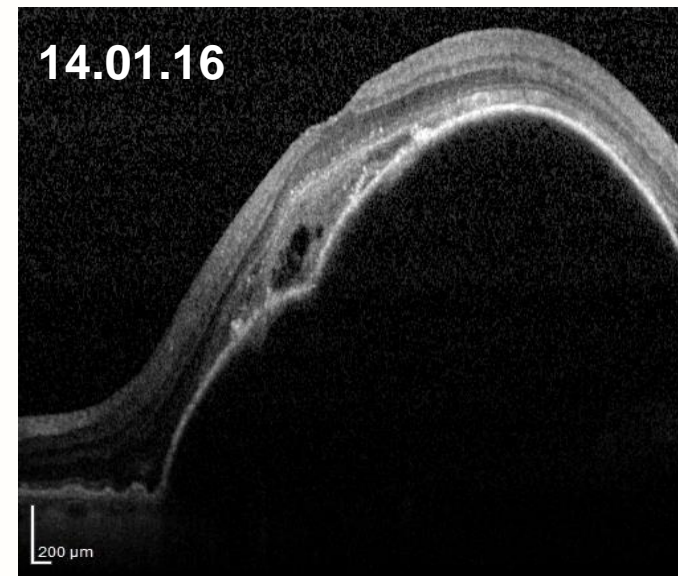
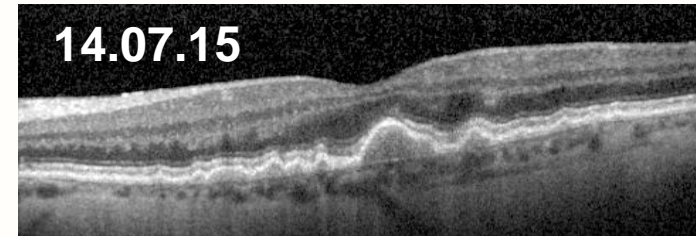


# Naturalna progresja AMD

## Zanik geograficzny



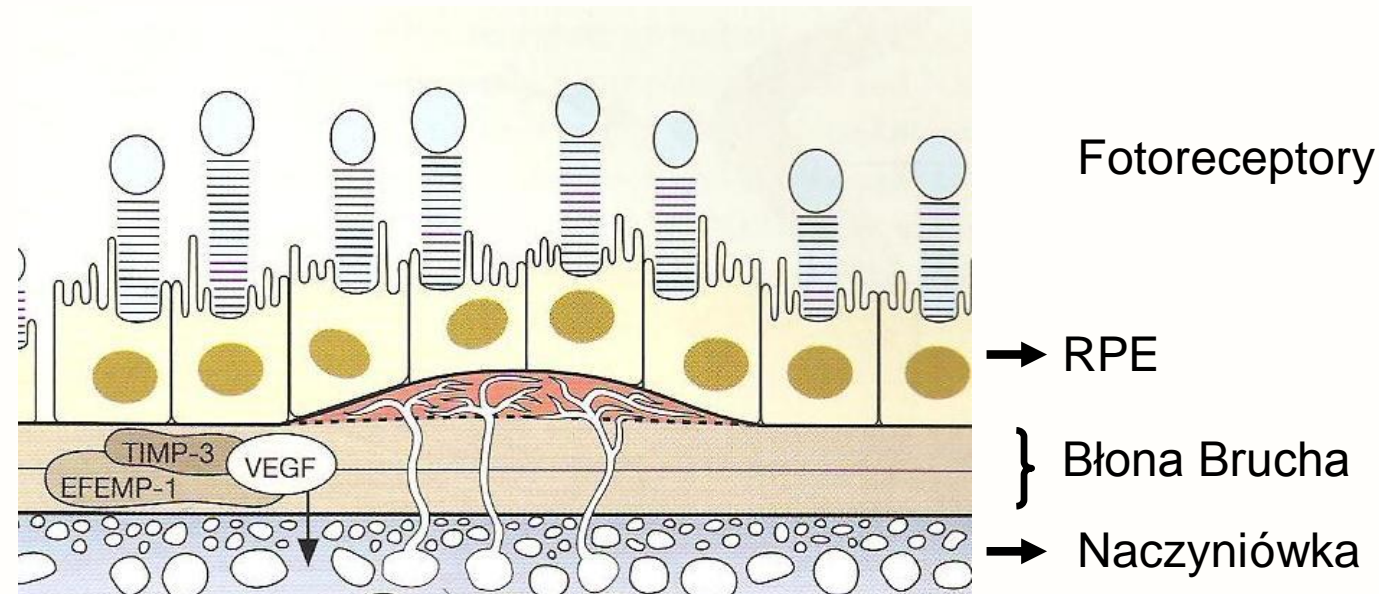
## Neowaskularyzacja naczyniówkowa



# Postać późna wysiękowa AMD

## Neowaskularne AMD

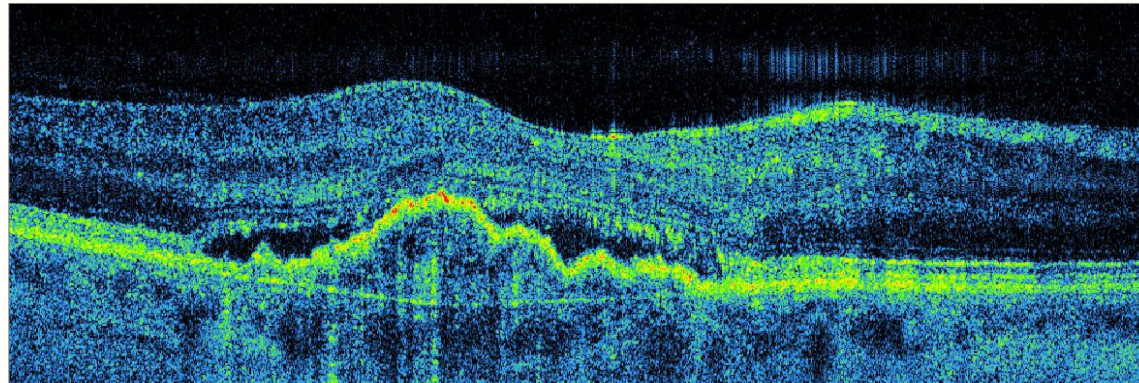
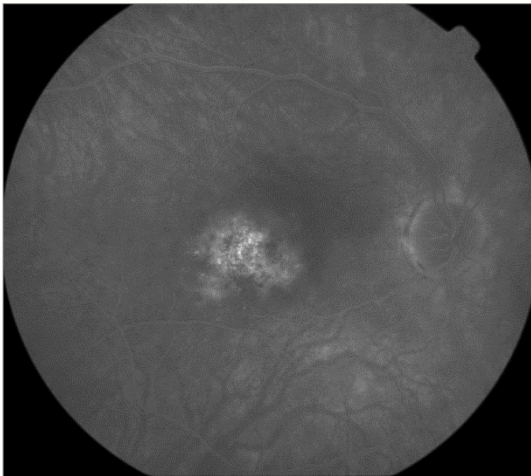
### Neowaskularyzacja naczyniówkowa (CNV)





# Wysiękowe AMD: Ukryta CNV w badaniu SdOCT

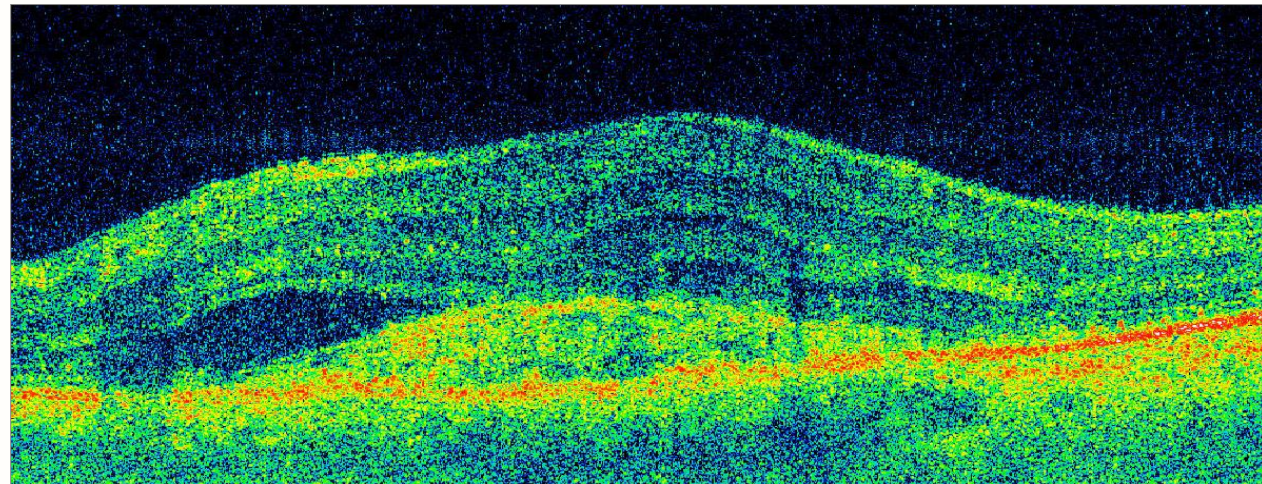
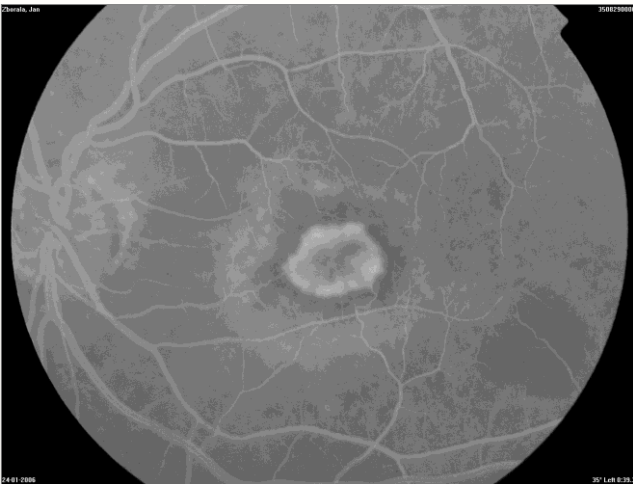
1. CNV pod RPE
2. Brak obecności CNV pod siatkówką zmysłową
3. Płyn położony pod siatkówką zmysłową lub RPE



**Typ I CNV**

# Wysiękowe AMD: Klasyczna CNV w badaniu SdOCT

1. CNV pod siatkówką zmysłową (nad RPE)
2. Płynu stosunkowo niewiele zwykle pod lub śródsiatkówkowo
3. Brak surowiczego PED

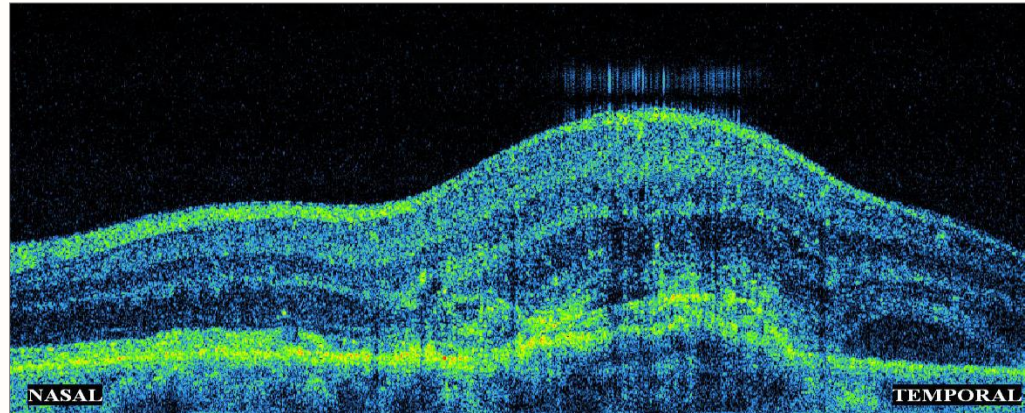
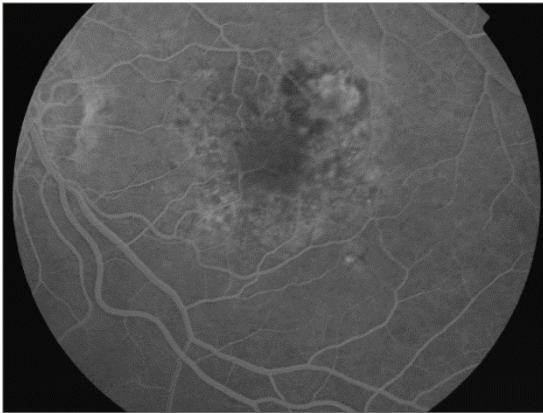


**Typ II CNV**



# Minimalnie klasyczna CNV w badaniu SdOCT

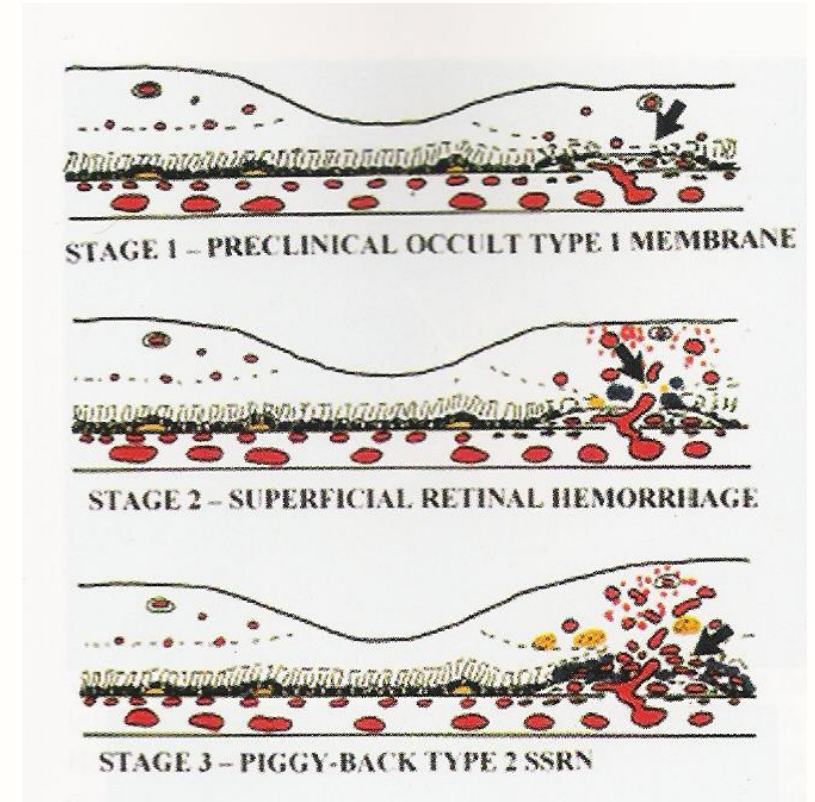
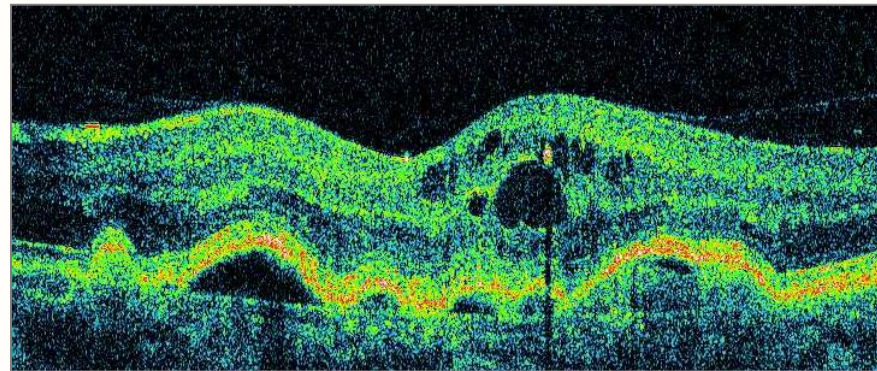
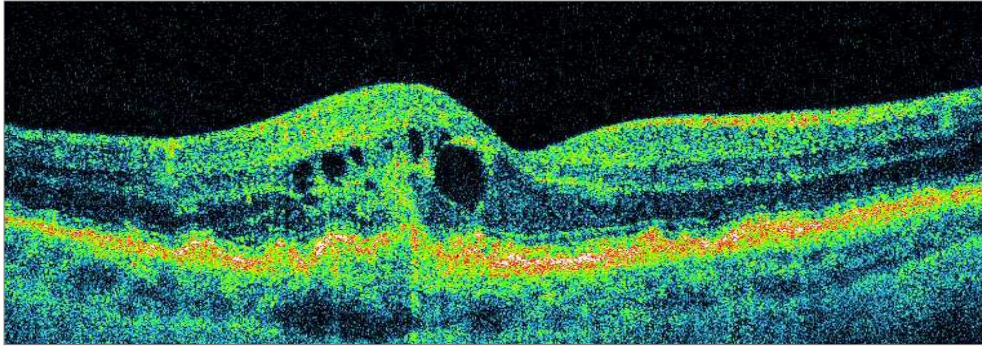
1. CNV pod RPE
2. CNV pod siatkówką obejmujące mniej niż połowę zmiany
3. Płyn przeważnie pod siatkówką zmysłową



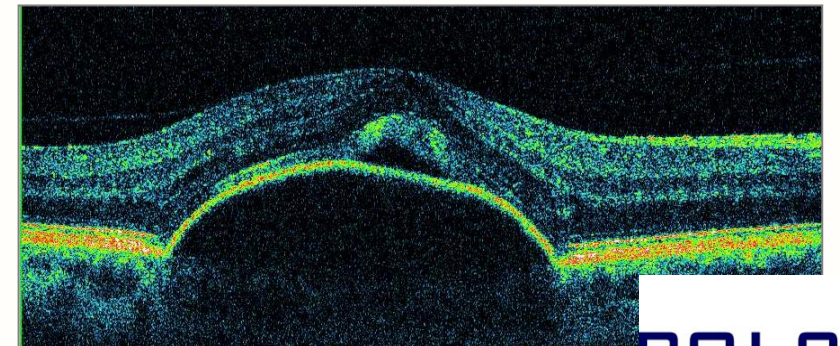
**Typ I + II CNV**



# Wysiękowe AMD: Naczyniowe proliferacje siatkówki (RAP)

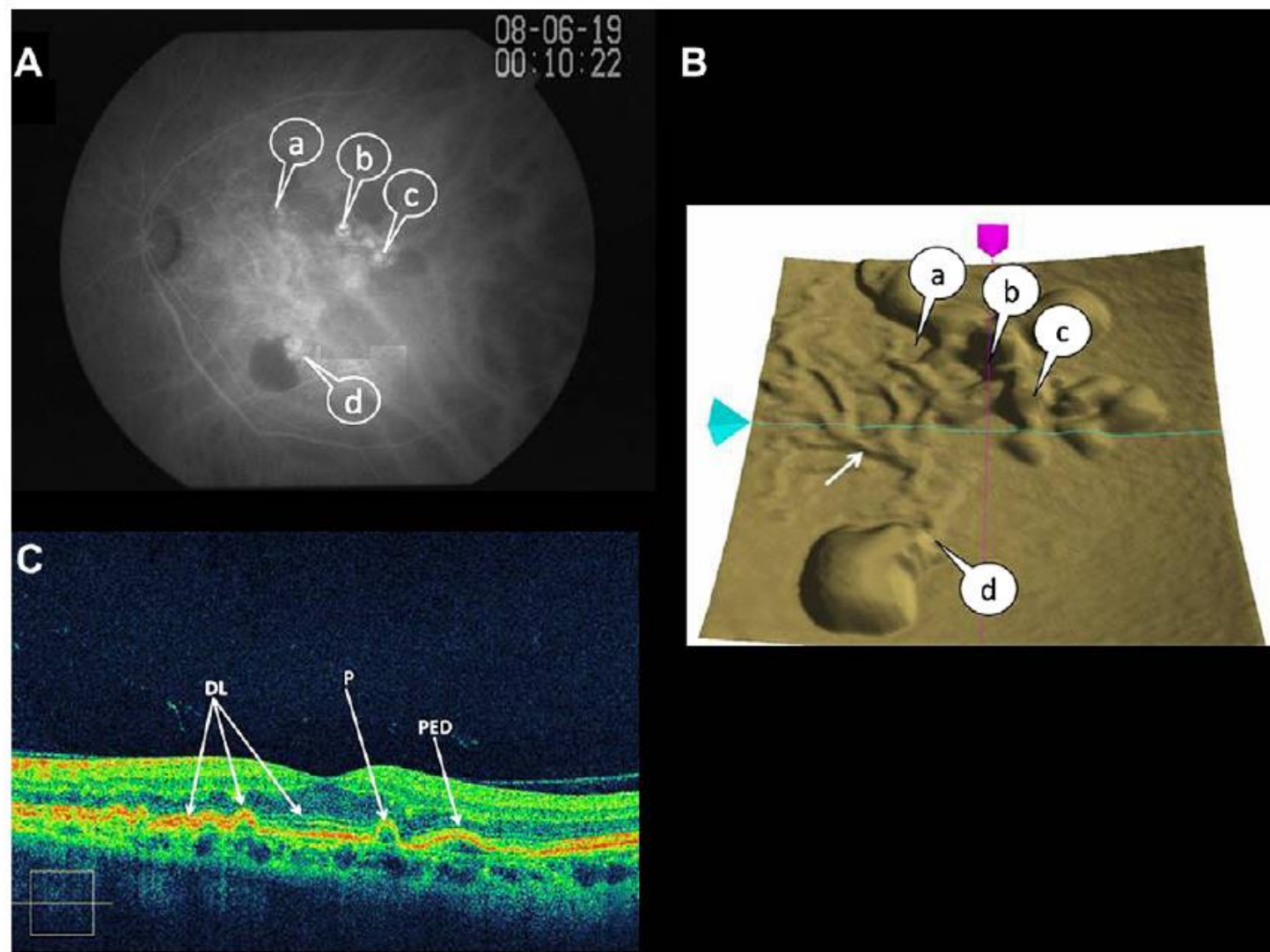


**Typ III CNV**





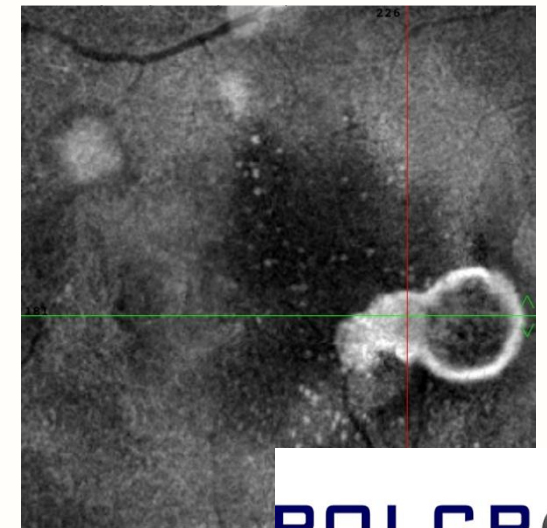
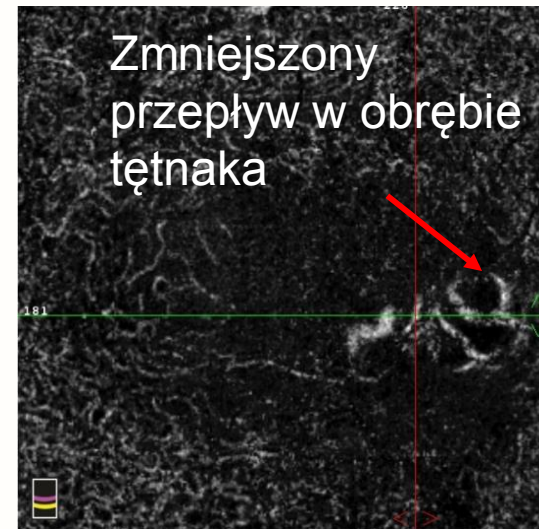
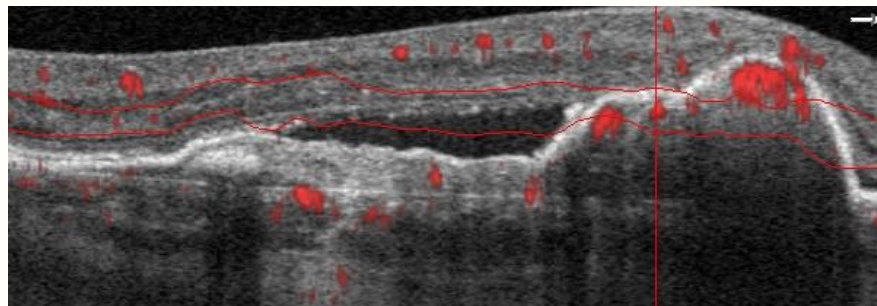
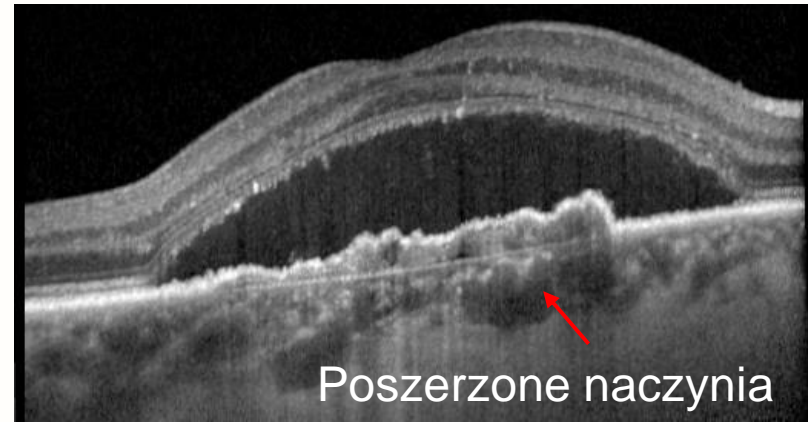
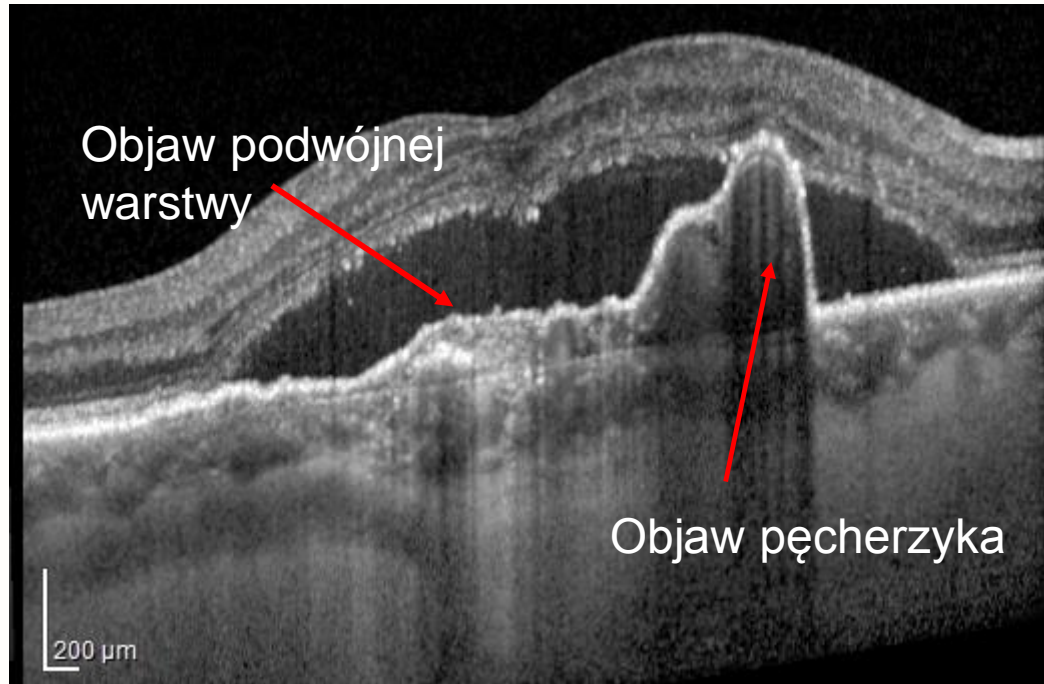
# Wysiękowe CNV: Idiopatyczna polipoidalna choroidopatia (IPC)



Y. Imamura et al. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A review. *Sur Ophthalmol* 2010; 55: 501-515

# Polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa (PCV)

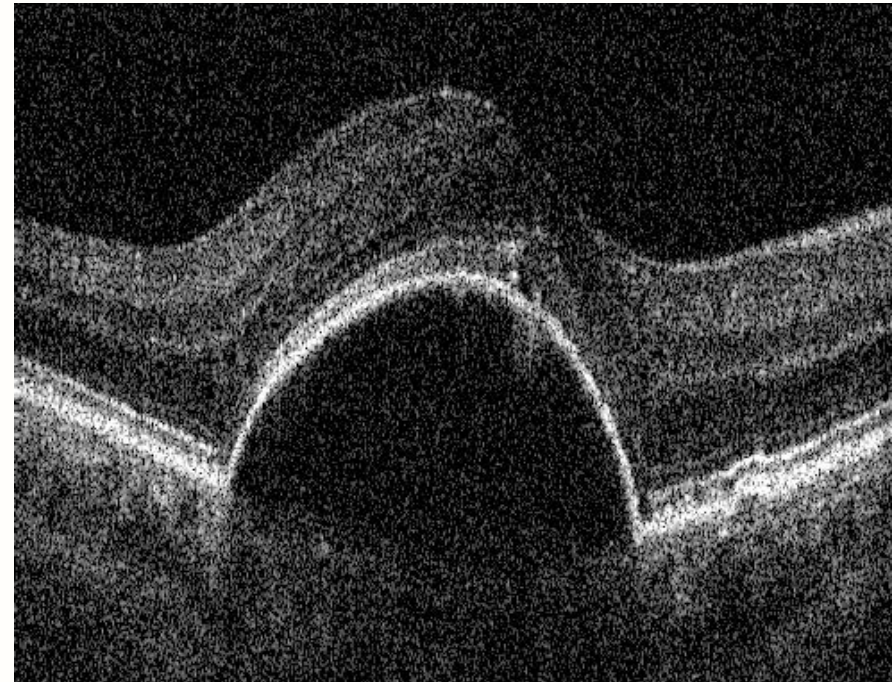
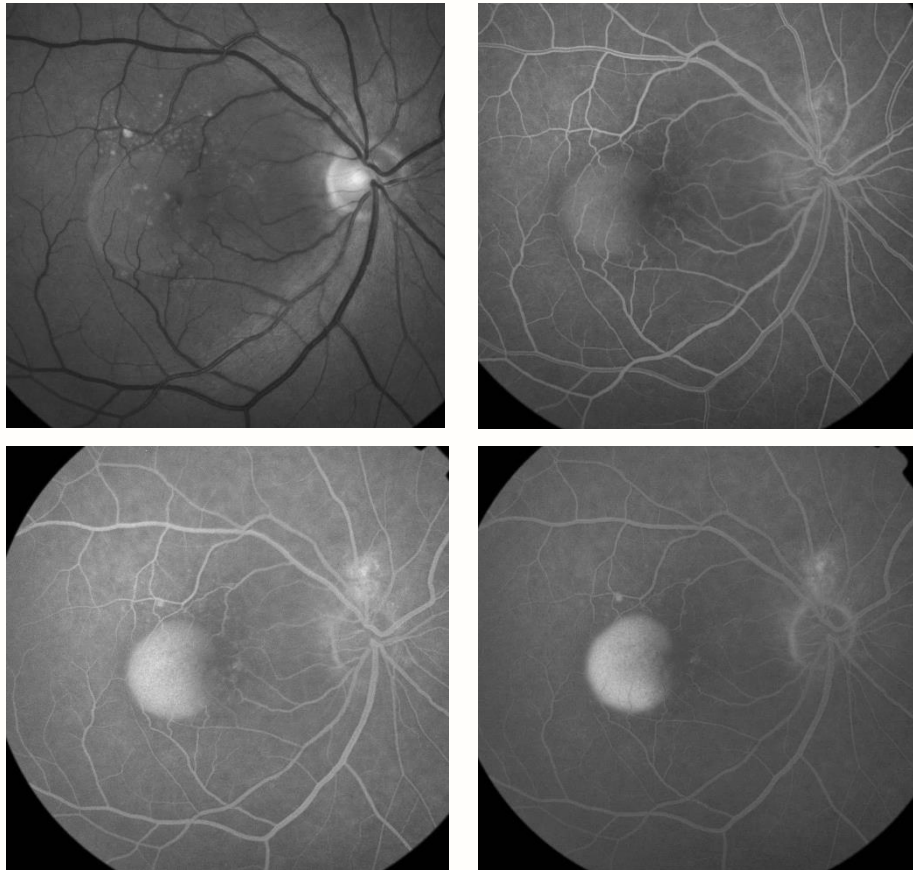
Pacjentka I. 58. leczona od 2 lat iniekcjami doszklistkowymi antyVEGF do OP





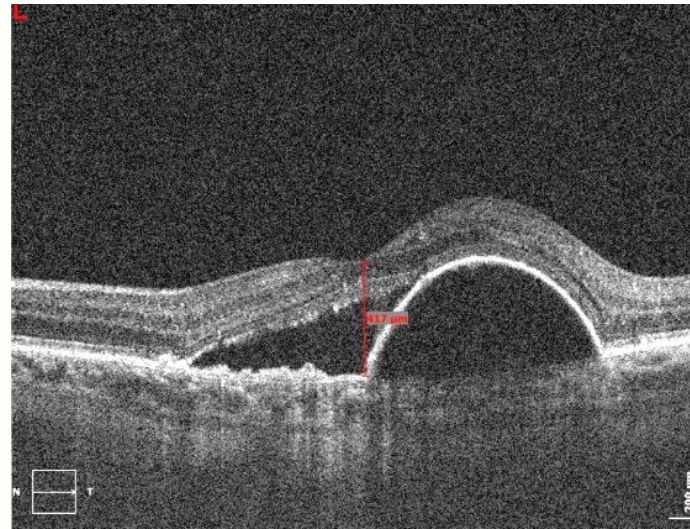
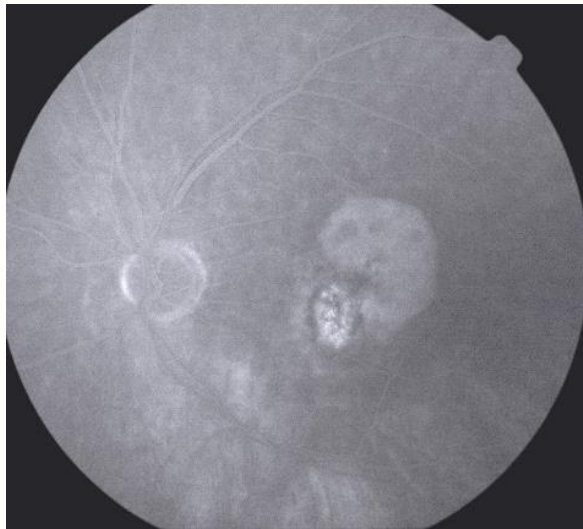
# Surowicze PED w AMD

**Surowicze PED w AMD – kopulaste, ostro odgraniczone  
uniesienie RPE często odgraniczone obszarem płynu  
podsiatkówkowego**



# Surowicze PED w AMD

Surowicze PED związane z obecnością neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV) typu 1

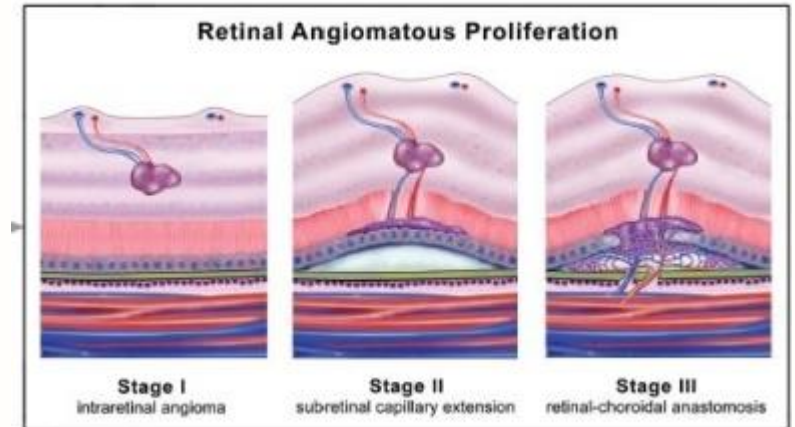
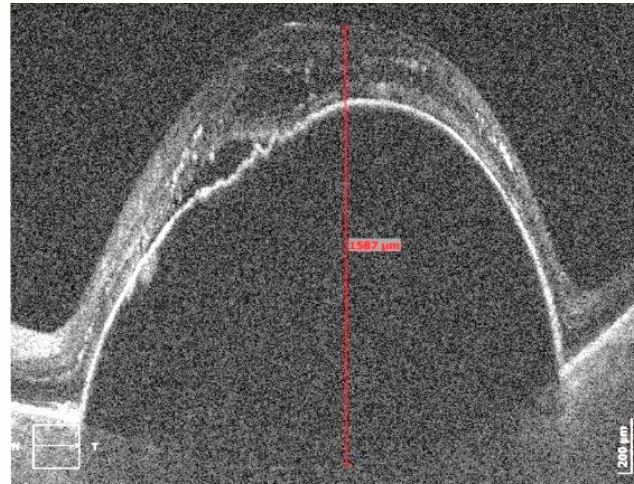
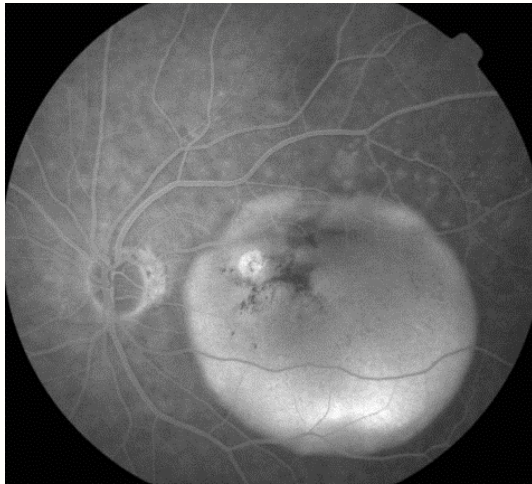


Nieregularny kształt surowiczego PED oraz cechy CNV w AF i SdOCT



# Surowicze PED w AMD

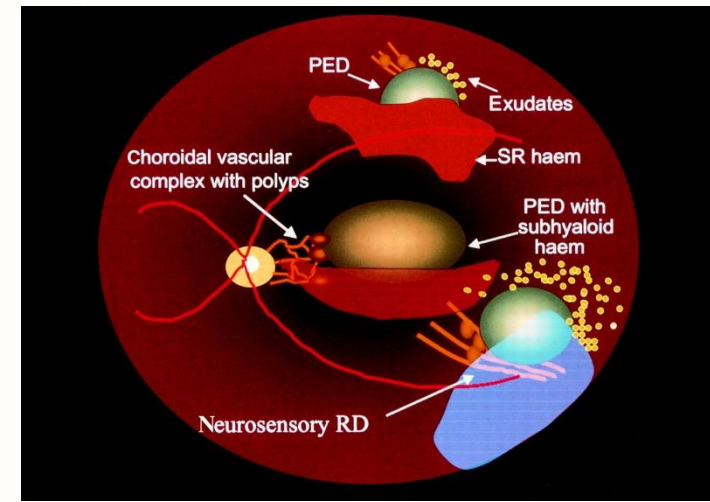
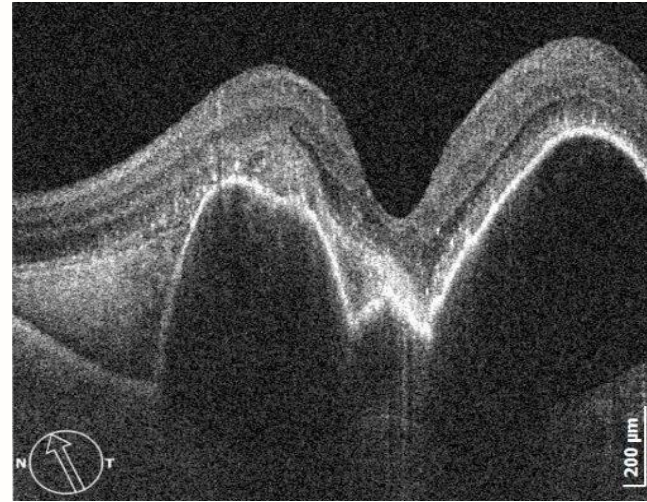
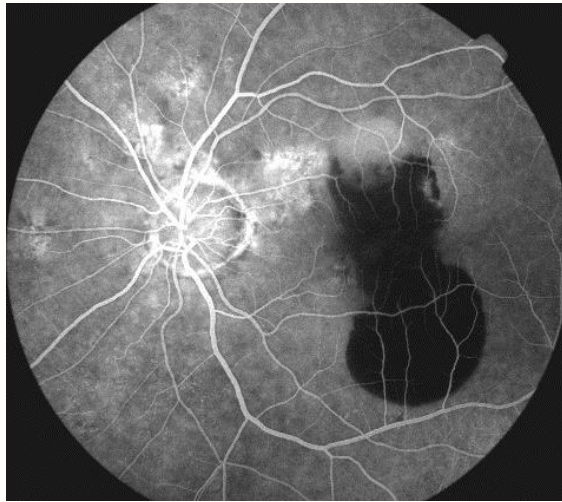
## Surowicze PED towarzyszące zmianie o typie RAP (typ 3)



Objawy nasuwające podejrzenie RAP: wylewy śródsiatkówkowe, torbielowaty obrzęk plamki, surowicze PED z ogniskiem typu „hot spot” w angiografii indocyjaninowej, anastomozy siatkówkowo-naczyniówkowe, symetria zmian

# Surowicze PED w AMD

## Surowicze PED towarzyszące polipoidalnej waskulopatii naczyniówkowej (PCV)

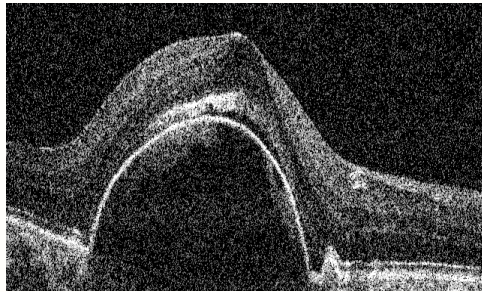


PCV – polipoidalne rozdęcia naczyń naczyniówki przez wielu autorów uważane za wariant neowaskularnej AMD. Charakteryzuje się nawracającymi epizodami surowiczego lub krwotocznego PED. Do postawienia pełnej diagnozy konieczne jest wykonanie angiografii indocyjaninowej

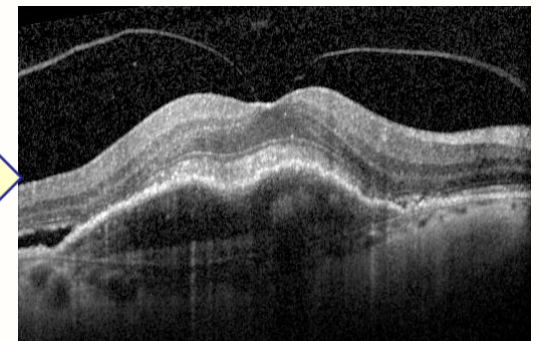
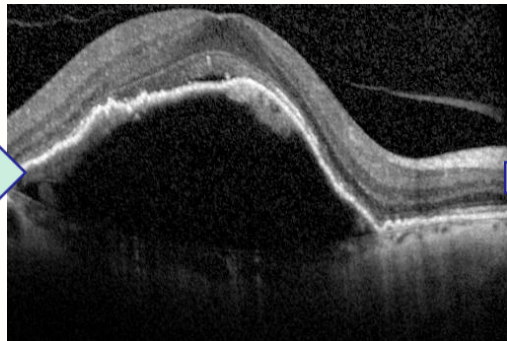
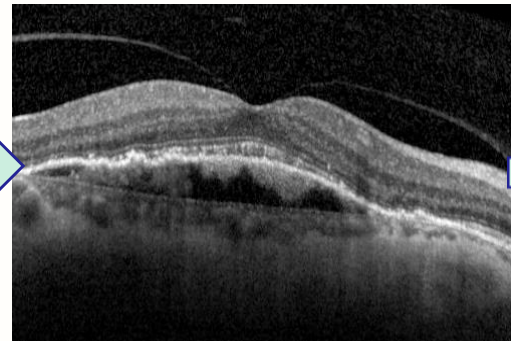
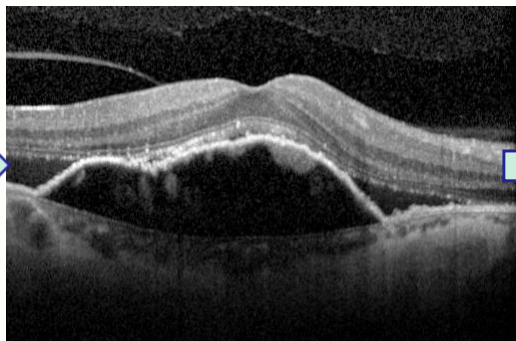
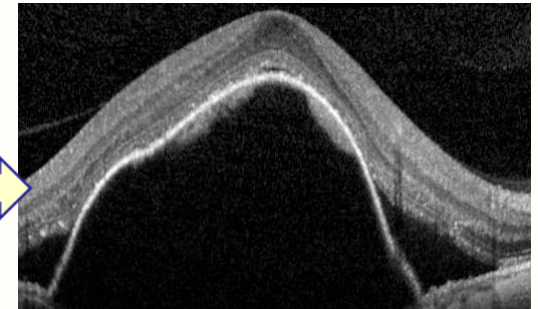
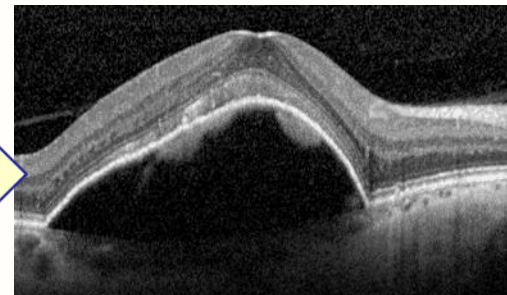
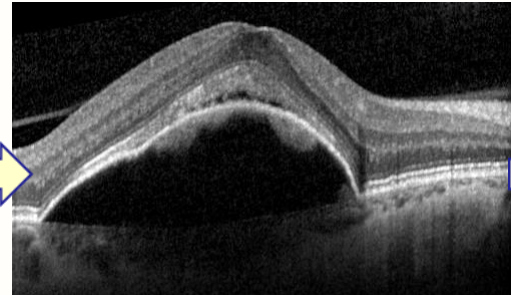
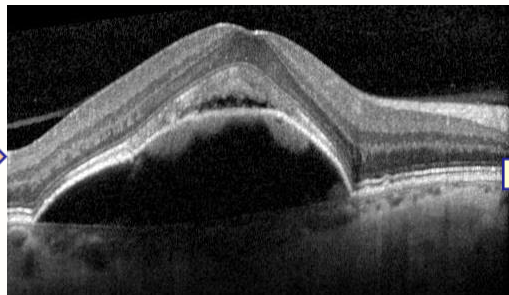
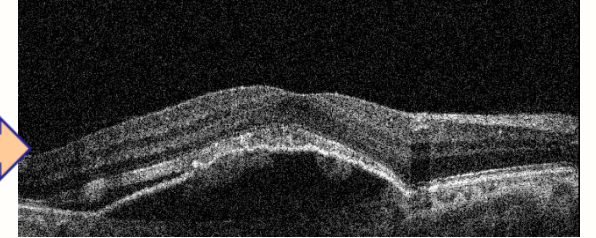
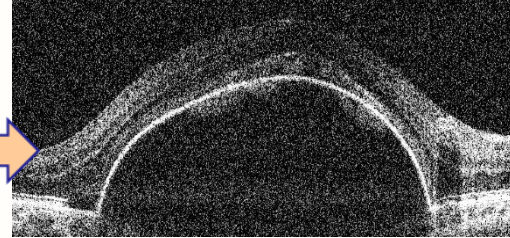
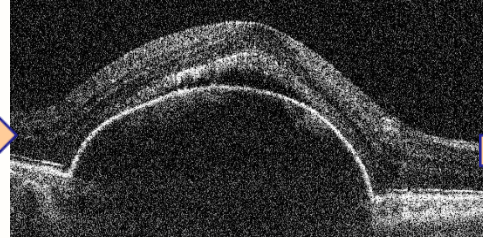


# Surowicze PED w AMD

Kobieta I. 57



27.06.2012 BCVA = 0,4

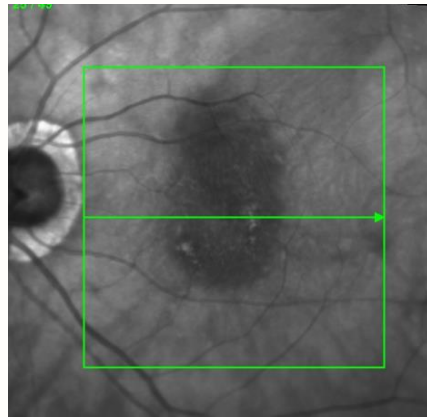


Ranibizumab ↑ : 4, Bevacizumab ↑ : 10, Aflibercept ↑ : 8

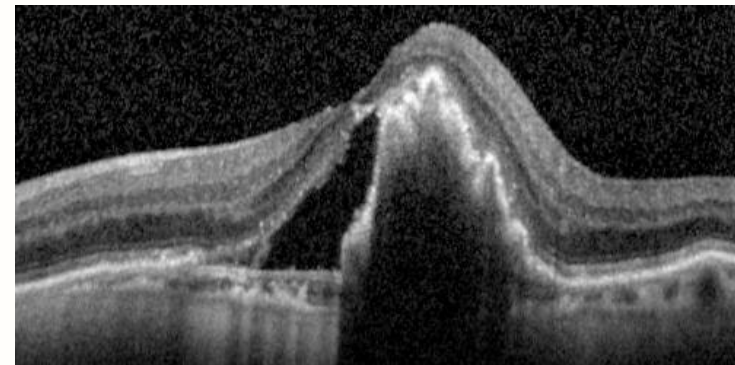
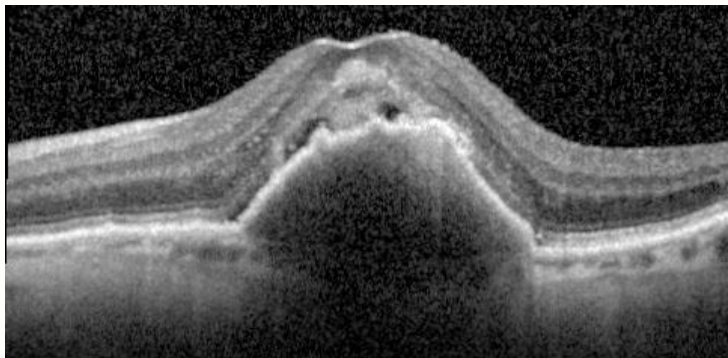
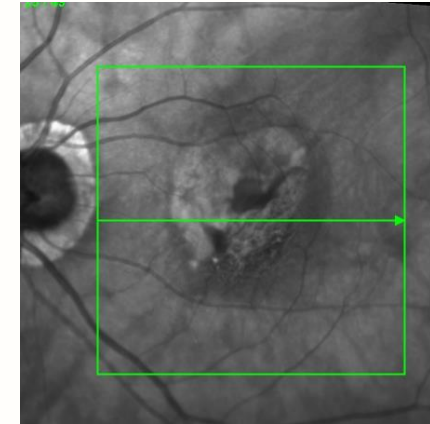
14.11.2014 BCVA = 0,9

# Pęknięcie RPE jako powikłanie leczenia anty VEGF u pacjentów z Surowicznym PED

Pęknięcie RPE jest obserwowane od 12 do 17 % oczu z Surowicznym PED poddanych leczeniu antyVEGF. Średni czas wystąpienia tego powikłania to 56 dni od pierwszej iniekcji<sup>1</sup>.



3 tygodnie po  
pierwszej iniekcji  
afliberceptu

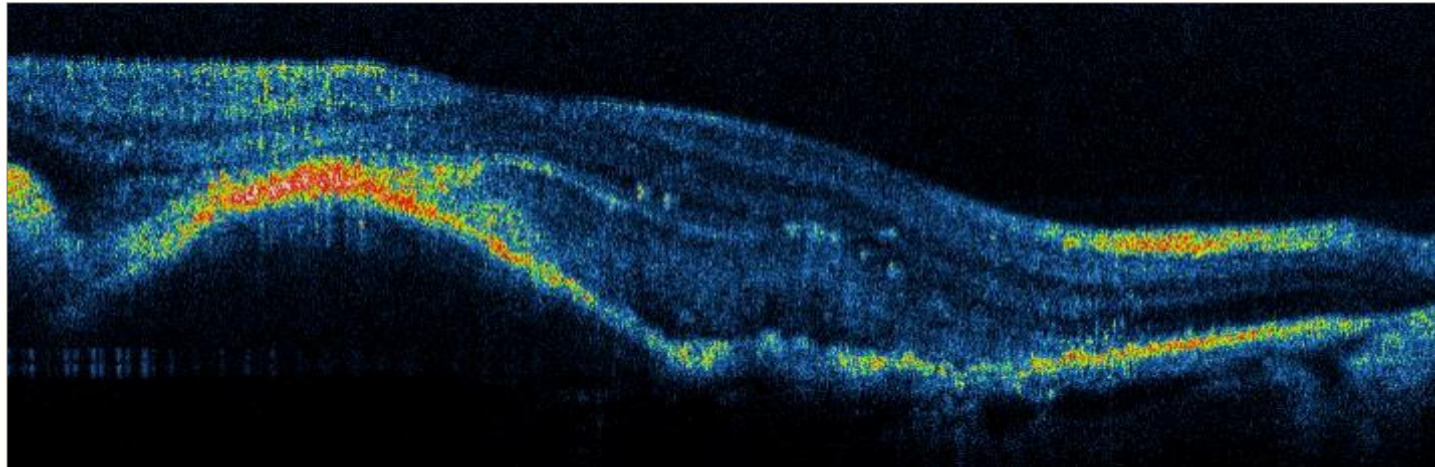
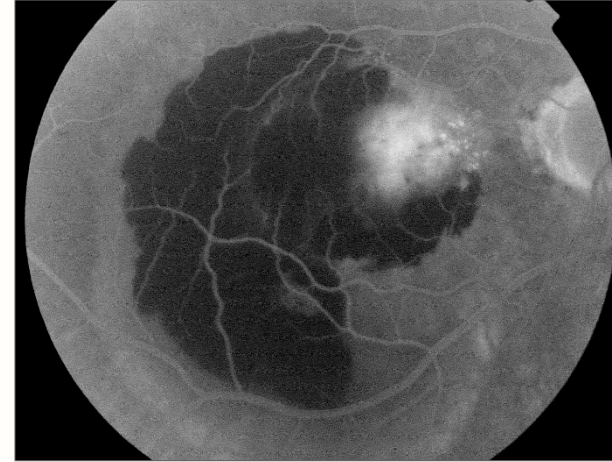


1. M Gutfleisch, B Heimes, M Schumacher, M Dietzel, A Lommatzsch, A Bird and D Pauleikhoff: Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD. Eye (2011) 25, 1181–1186.



# Krwotoczne PED w AMD

Wylew krwi pod nabłonek barwnikowy siatkówki na skutek pęknięcia naczynia CNV

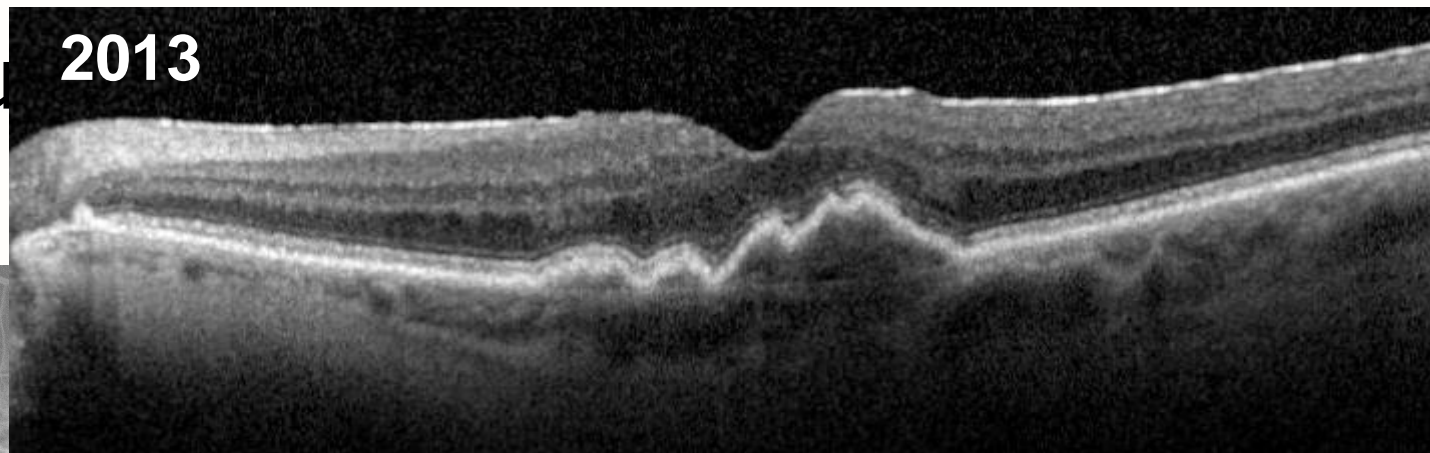
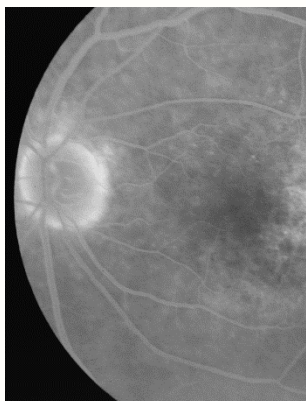


# Nieaktywna CNV

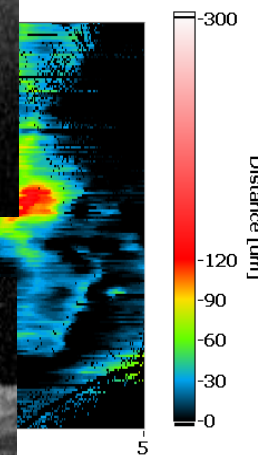
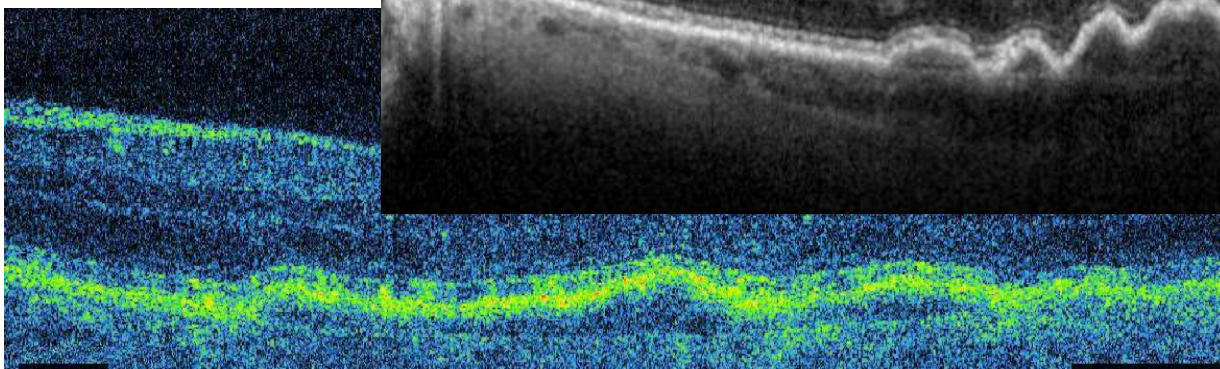
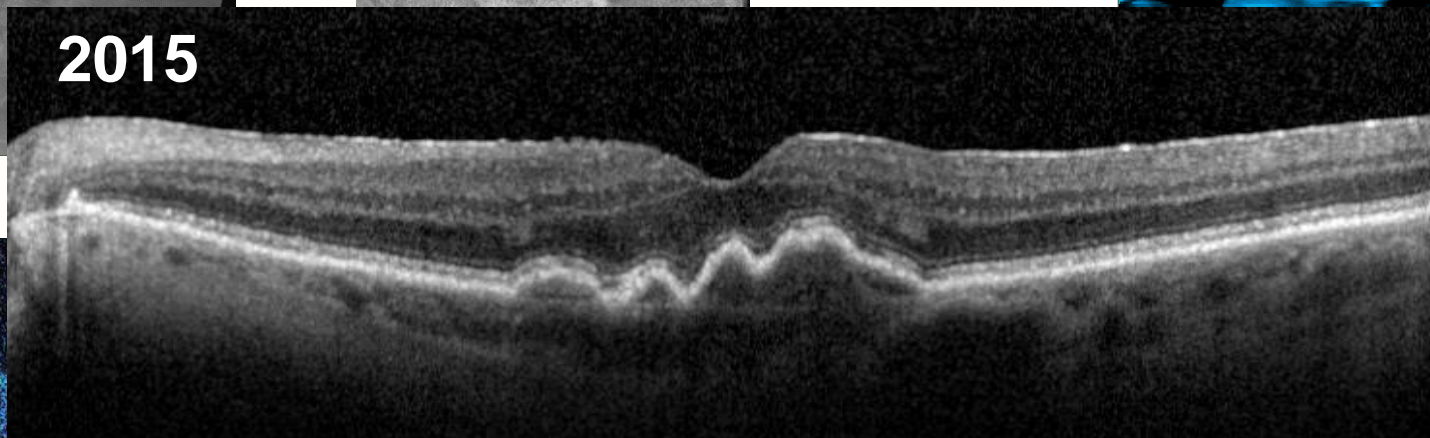
Nieregularności

2013

kości płynu i



2015

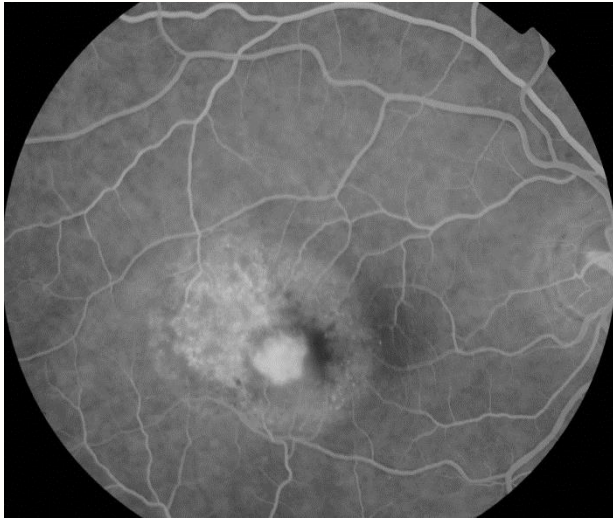


any:  
T

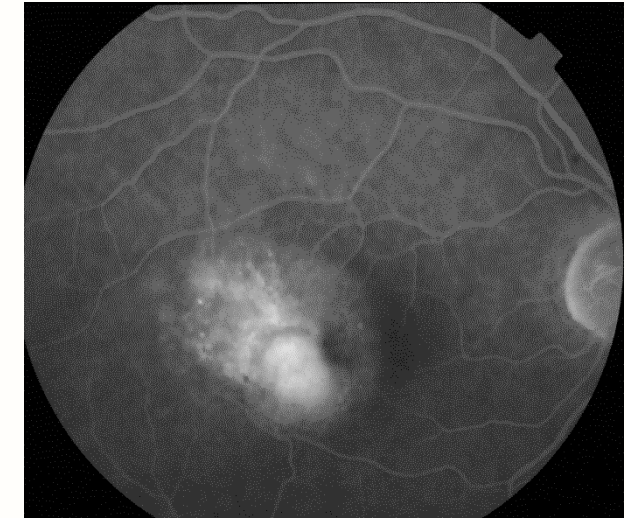
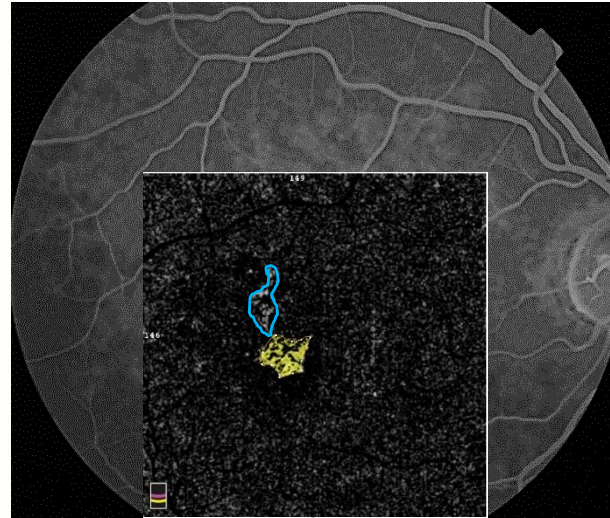
3. Wybroczyny na dnie oka
4. Znaczne pogorszenie ostrości wzroku



# Angiografia OCT (OCTA) w diagnostyce CNV

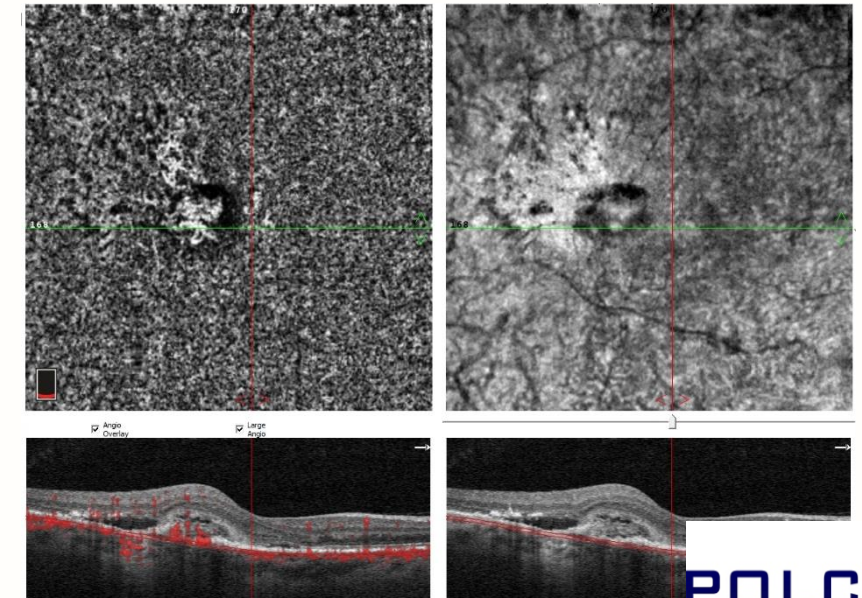
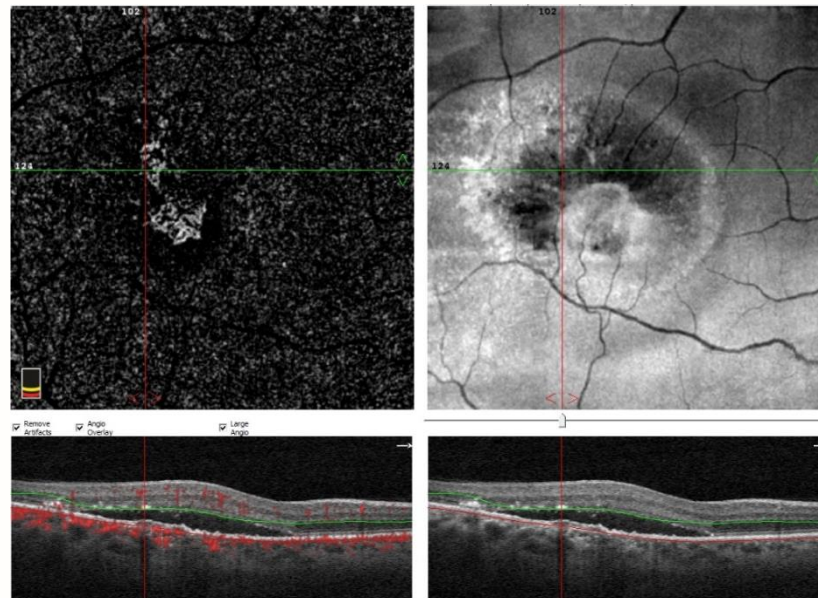
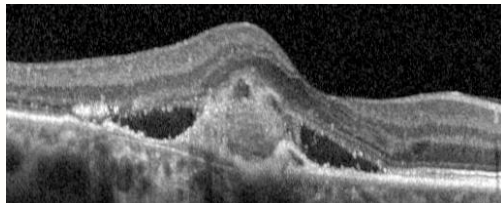


Zewnętrzne warstwy siatkówki (6x6 mm)



Choriokapilary (6x6 mm)

**Wyraźne przepływy naczyniowe w szerokich naczyniach często o układzie koła szprychowego**



# Postać późna wysiękowa AMD

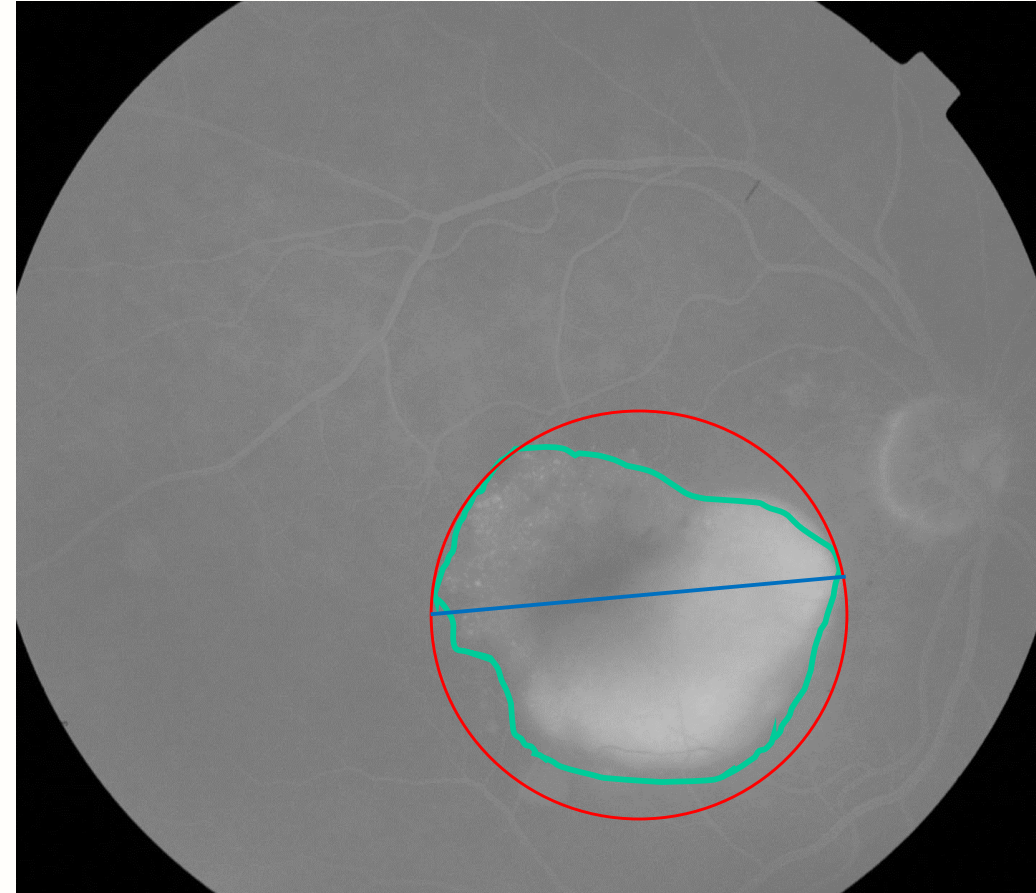
1. Typ I CNV (Ukryta CNV)
2. Typ II CNV (Klasyczna CNV)
3. Typ I i typ II CNV (Dominująco klasyczna, minimalnie klasyczna)
4. Typ III CNV (Naczyniowe proliferacje siatkówki, RAP)
5. Idiopatyczna polipoidalna choroidopatia (IPC)

**Wszystkim tym postaciom może towarzyszyć obecność surowiczego PED, krwi, zmian bliznowatych, ognisk zaniku RPE, zmian barwnikowych**



# Postać późna wysiękowa AMD

**Ognisko neowaskularyzacji  
naczyniówkowej  
obejmuje zarówno CNV  
jak i wszystkie zmiany  
towarzyszące takie jak:  
Surowicze PED, krew,  
bliznowacenie**

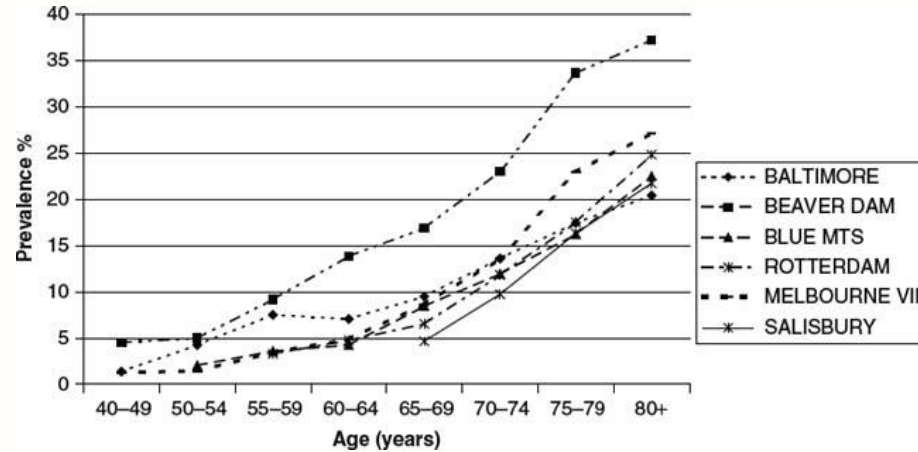


$$1 \text{ DA} = 2,54 \text{ mm}^2$$

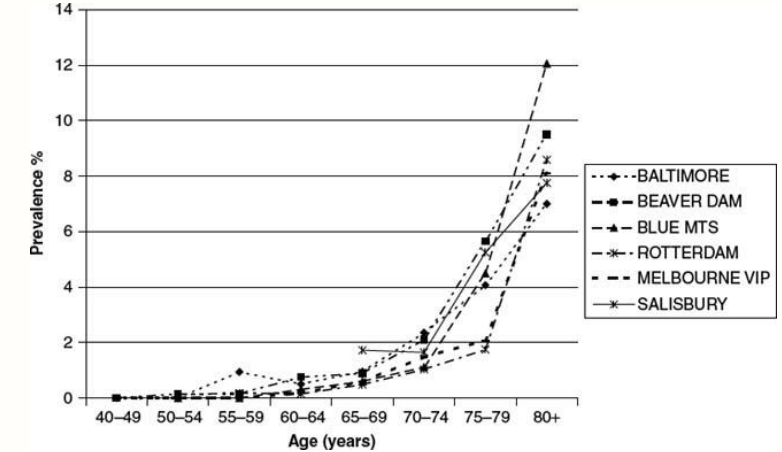
# Czynniki ryzyka AMD

1. Wiek
2. Rasa

Postać wczesna AMD

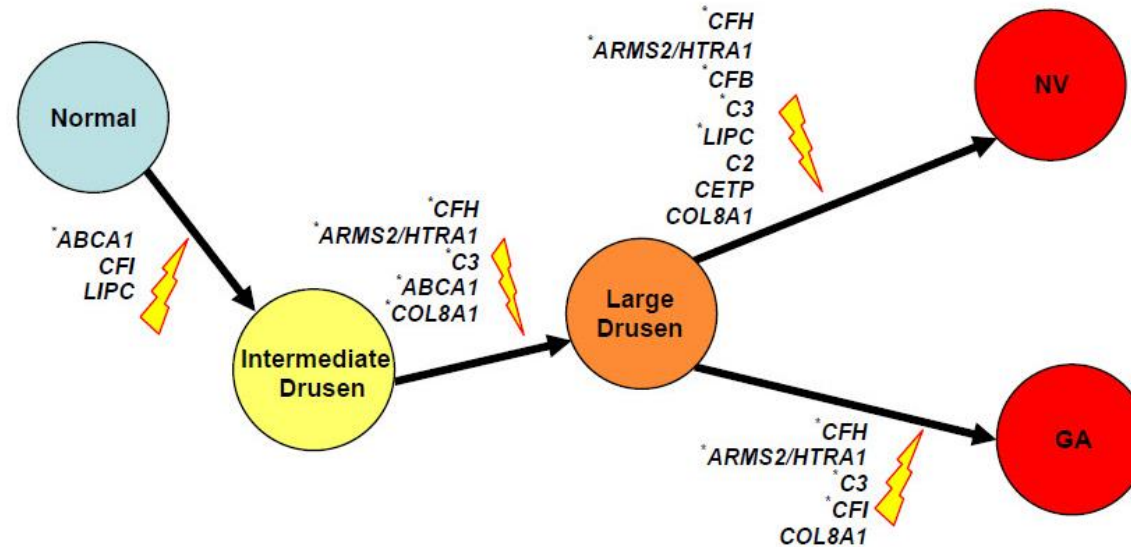


Postać późna AMD



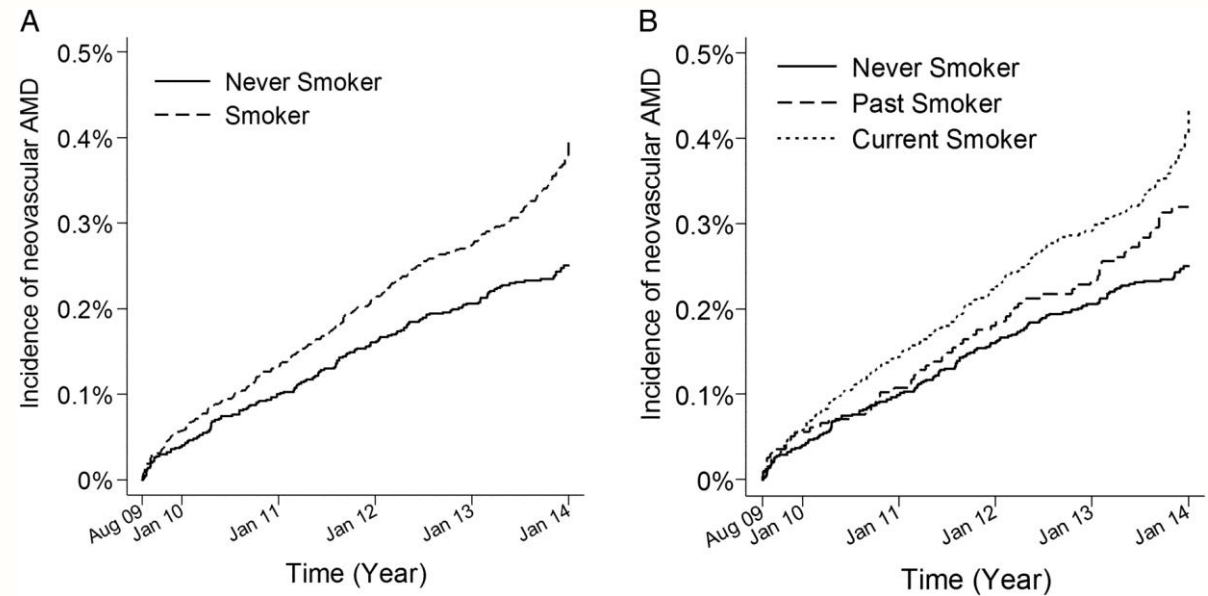
## 3. Rodzinne występowanie

34 geny: CFH, ARMS2, CFB, LIPC





## 4. Palenie papierosów



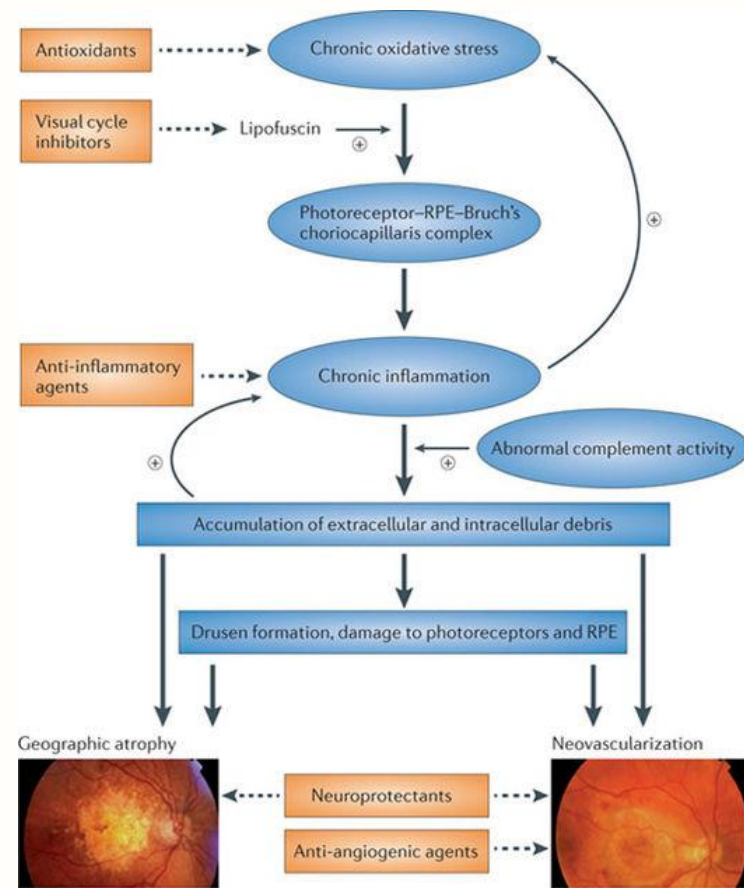
**5. Dieta bogata w tłuszcze nasycone, kwasy omega 6 tłuszczowe**

**6. Inne: - otyłość**

- hiperlipidemia
- nadciśnienie tętnicze, choroby układu krążenia
- mała aktywność fizyczna
- jasne tęczówki
- przebyta operacja usunięcia zaćmy
- ekspozycja na UV

## Najlepszym sposobem profilaktyki AMD jest:

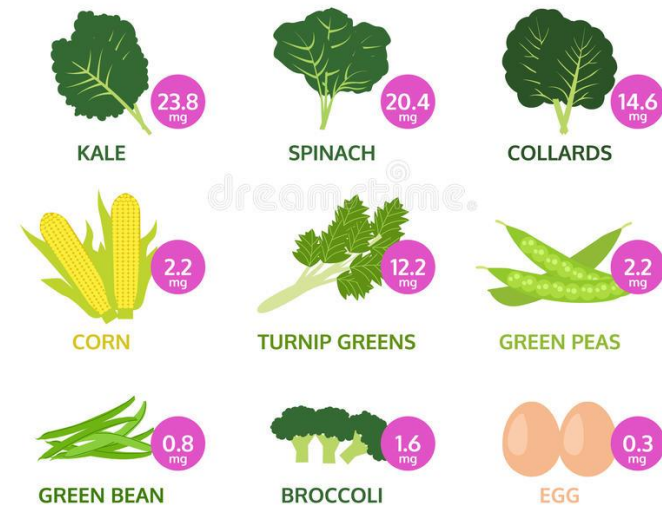
- Niepalenie papierosów
- Dieta zawierające rośliny zielone: (szpinak, brokuły, jarmuż)
- Utrzymywanie prawidłowej masy ciała
- Aktywność fizyczna



### LUTEIN AND ZEAXANTHIN FOODS

Lutein and zeaxanthin are reducing the risk of Age-Related Macular Degeneration

mg : 1 CUP, cook or canned



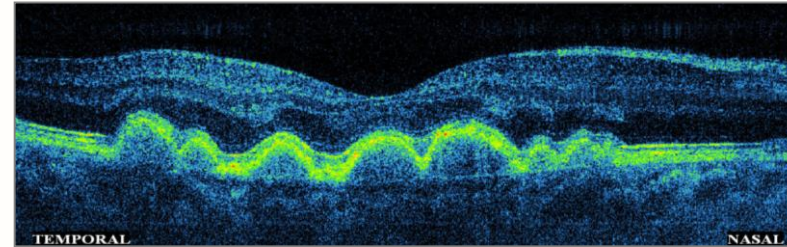
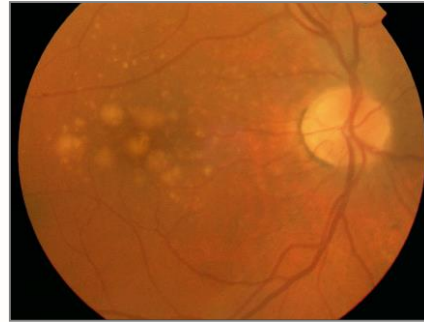


# Podsumowanie

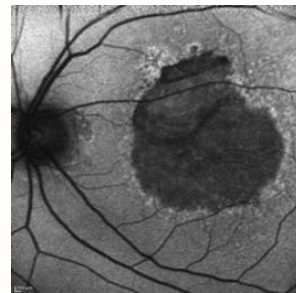
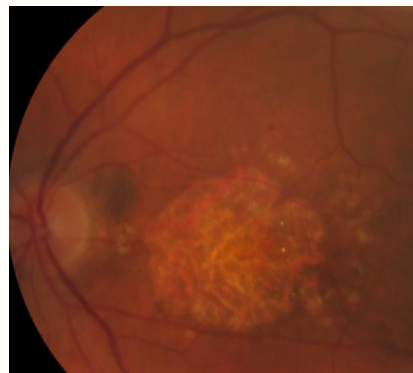
## Wczesne AMD

### Druzy:

- Twarde
- Miękkie
- Zlewne
- Druzoidalne PED
- Pseudodruzy



## Postać późna zanikowa Zanik Geograficzny (GA)



## Postać późna wysiękowa Neowaskularyzacja Naczyniówkowa (CNV) Typ 1, Typ. 2, Typ 3

