

ВЪВЕДЕНИЕ: Макулените дистрофии са група вродени заболявания с прогресивен ход, които засягат двустранно централното зрение и водят до социална инвалидизация. Понастоящем не съществува реално лечение на тази патология.

ЦЕЛ: Обзор на макулените дистрофии, който включва класификация, клинична характеристика, патогенеза, ДД, възможности за лечение

МЕТОДИ: Използвани са литературен обзор, собствен клиничен опит и първи резултати от алтернативно лечение, приложено в Очна клиника "Св. Петка", гр. Варна. Използвана е комбинирана методика от субтеноново приложение на PRP и наносекунден лазер 2RT при пациенти с дистрофия на макулата. Пациентите са проследени със зрителна острота (Snellen), контрастна чувствителност (FACT 1000), централна периметрия (Ostorpus 10-2), OCT и Ангио-OCT (Optovue Avanti).

РЕЗУЛТАТИ: Резултатите варират от запазване до сигнификантно подобрение на зрението и контраста. Установи се сигнификантно подобрение в съдовата плътност (FD) на ангио-OCT. При всички пациенти се наблюдава стабилизация във функцията и липса на прогресия на атрофията на FAF за период от три години.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Методиката е неинвазивна и лесно приложима, като показва реален потенциал за забавяне хода на дегенеративния процес при дистрофиите на ретината. Повлиява патогенетичния механизъм на тази патология.

ДИСТРОФИИ НА МАКУЛАТА



Въведение

доц. д-р Даниела
Митова, гм
Очна клиника „Света
Петка“, гр. Варна

Хередитарните фундусови дистрофии са група генетично-обусловени заболявания, които засягат предимно пигментния епител (RPE), форецепторния комплекс и хороидеята. Повечето започват в ранна детска възраст, но в зависимост от генетичния дефект пенетрантността и експресивността на конкретната форма, времето на изява и тежестта на клиничното протичане може да варира. Изолираните дистрофии зася-

Ключови думи:
дистрофии,
макула, 2RT, PRP,
генна терапия

гат само зрението, докато синдромалните имат и системни прояви. Съществува генетична хетерогенност – различни генетични мутации водят до една и съща клинична изява и фенотипна хетерогенност – един и същ генетичен дефект може да доведе до различни клинични прояви. Изолирни са мутации в над 260 гена, асоциирани с хередитарни ретинални дистрофии (<https://sph.uth.edu/retnet/>).

Съществуват различни класификации, които ги разделят според раз-

личен белег: генерализирани и централни; rod-cone (rod dominated) или cone-rod (cone dominated) в зависимост от засягането на пръчиците или конусчетата предилекционно. Делят се също на фоторецепторни, пигментно-епителни и хоридални, както и на стационарни и прогресивни. Съществува също фенотипна и генотипна класификация (Фиг. 1). С оглед развиващата се генна терапия се счита за по-правилно използването на генетичната класификация, която обаче е трудно приложима в клиничната практика.

Настоящото изложение разглежда дистрофиите на макулата, които засягат предимно централното зрение. Тук влизат: cone-rod dystrophy (конусчева дистрофия), Morbus Stargardt, Morbus Best, X-свързана ювенилна ретиносколиза, Pattern dystrophy, Sorsby fundus dystrophy, Автозомни доминантни грзуи.

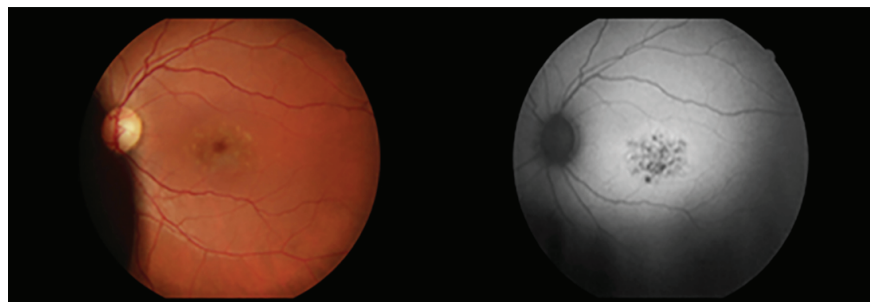
Болест на Stargardt (Фиг. 2) и Fundus Flavimaculatus (Фиг. 3), като вариант на едно и също заболяване е най-често срещаната макулена дистрофия. Изявата най-често е във възрастта между 10 и 20 години, но съществува и вариант с късна изява, който може да бъде приет за възрастова дегенерация на макулата. Клинично се характеризира с двустранно постепенно намаление на централното зрение. Офталмоскопски се наблюдава атрофия в макулата и липофусцинови отложения извън аркадите и назално от папилата (при Fundus Flavimaculatus). Най-често се установява мутация в гена ABCA4, който кодира синтеза на транспортен протеин във външния сегмент на пръчиците, отговорен за рециклирането на хромофорите в зрителния цикъл. Открити са над 900 варианта на мутации в този ген, както и в други гени PRPH1 и PROM1. Дефектът води до отлагане на димери на вит. А в клетките на пигментния епител (РПЕ) след фагоцитоза на външния сегмент на фоторецепторната клетка. Тези димери са токсични и се свързват с натрупване на липофусцин в РПЕ. Той екранира хороидалното състояние по време на флуоресцеинова ангиография и дава характерната „няма хороидея“, която е патогномонична за заболяването. Ранен белег е хипер-автофлуоресценция на FAF (фундусова автофлуоресценция). С времето настъпва атрофия

Classification of retinal disease

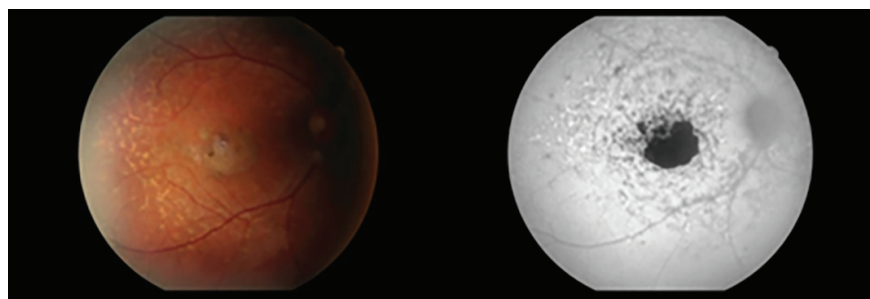
Need for precision medicine

Phenotypic Classification	Genotypic Classification (examples)
Generalised outer retinal dystrophies <ul style="list-style-type: none"> Rod-cone dystrophies (isolated & syndromic) Cone-rod dystrophies (isolated & syndromic) 	ABCA4-related retinopathy (AR) <ul style="list-style-type: none"> Maculopathy Cone dystrophy Cone-rod dystrophy
Stationary retinopathies <ul style="list-style-type: none"> Achromatopsia CSNB 	RPE65-related retinopathy <ul style="list-style-type: none"> AR Leber congenital amaurosis AR EORD AR Rod-cone dystrophy AD Choroideremia (p Asp477Gly)
Macular dystrophies	CNGB3-related retinal disease <ul style="list-style-type: none"> AR Progressive cone dystrophy AR Achromatopsia
Choroideremia	Transretinal dystrophies <ul style="list-style-type: none"> XL retinoschisis
Inner retinal dystrophies or optic neuropathies <ul style="list-style-type: none"> LHON (isolated & syndromic) ADOA (isolated & syndromic) 	CLN3-related retinal dystrophies <ul style="list-style-type: none"> AR Isolated rod-cone dystrophy AR Neuronal ceroid lipofuscinosis

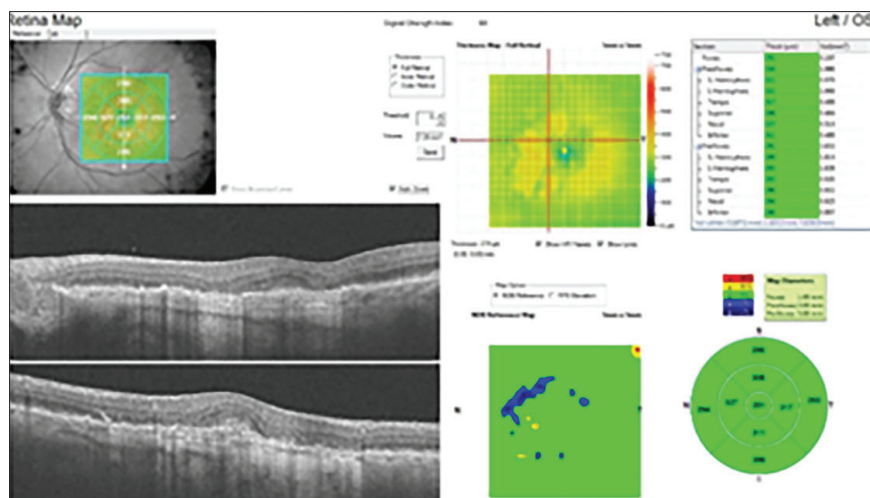
Фигура 1:
Класификация на ретиналните дистрофии



Фигура 2:
(а – нативна, б – ФАФ) Morbus Stargardt

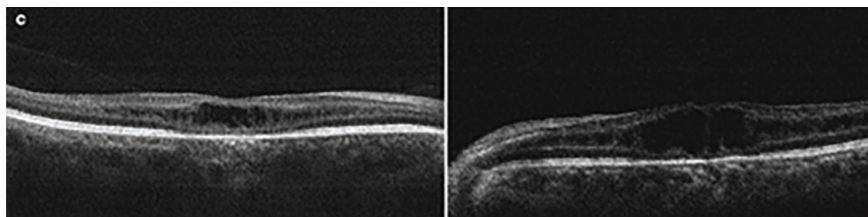


Фигура 3:
(а – нативна, б – ФАФ) Fundus flavimaculatus

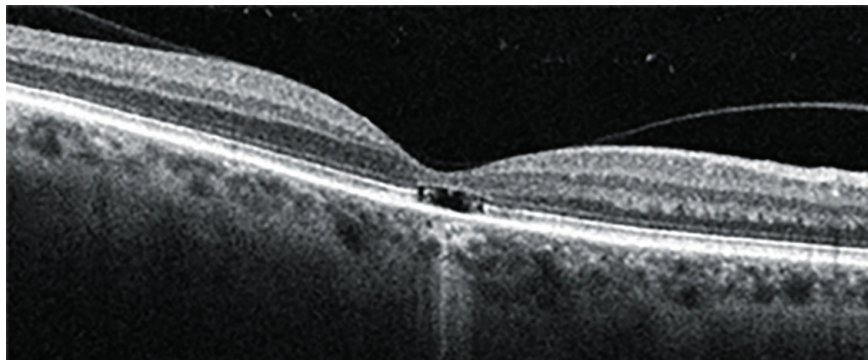


Фигура 4:
ОСТ Напредна Stargardt

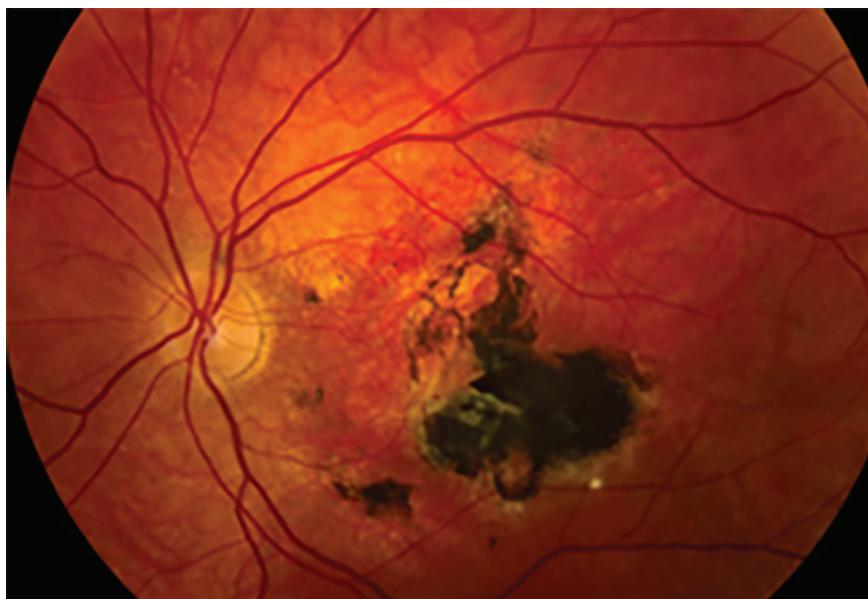
фигура 5



фигура 6



фигура 7



на пигментния епител, което дава хипо-автофлуоресценция и типичната картина на „биволско око“ (bull's eye maculopathy). На OCT се наблюдава задебелена хипер-рефлексивна външна лимитираща мембрана (ELM) и външен нуклеарен слой като ранен белег и намаляване централната макулена дебелина за сметка на външните ретинални слоеве в напредналите стадии (Фиг. 4). Заболя-

ването прогресира, като при достигане до 20/200 или 20/400 обикновено се стабилизира^[1,2,4].

Morbus Best

Може да се изяви като възрастова вителиформна макулена дистрофия, автосомно доминантна витреохороидопатия, автосомно

рецесивна бестрофинопатия и пигментен ретинит. Фундоскопията показва характерни жълтеникави отложения двустранно (вителиформен стадий), при резорбция на които се оформя псевдо-хипопион (стадий 3) и атрофия, т.нар. вителеруптивен стадий (стадий 4). Често има хиперметропична рефракция, а намаленото зрение е резултат от атрофия, субретинална фиброза или хороидална неоваскуларизация (CNV). Диагнозата се поставя с OCT, FAF, EOG. BEST1 ген кодира протеина bestrophin-1, разположен в клетките на пигментния епител и осигуряващ трансмембранный йонен обмен. Дисрегулация във функцията му се свежда до нарушаване адхезията на фоторецепторите към RPE^[1,2,4].

X-свързана ретиносхиза

Изява през първото или второто десетилетие с намаление на зрението. Офталмоскопски се установява схиза в макулата. Често усложнение е отлепването на ретината и витреална хеморагия. Най-честата мутация е RS1, кодиращ повърхностен протеин в биполярните клетки и фоторецепторите retinoschisin-1, отговарящ за клетъчната адхезия. Дефектът обуславя разслояване в слоевете на ретината (Фиг. 5). Повлиява се от ацетазоламид^[1,2,4].

Конусчева дистрофия

Обикновено се изявява в първата декада с необяснимо намаление на зрението. На OCT се наблюдава липса на елипсoidна зона във фовеята

(Фиг. 6). Съществува генетичен и фенотипен полиморфизъм и често един и същ генетичен дефект може да даде клинична изява съвместима с Болест на Stargardt, конусчева дистрофия или пигментен ретинит.

Pattern dystrophy

Характерни пигментни отложения на ниво РПЕ в макулата с късна изява. Често клинично се приема за възрастова дегенерация на макулата. На ФАФ се установява хиперавтомфлуоресценция, а на ОСТ се визуализират субретинални хиперрефлексивни отложения. На ангио-ОСТ се установява повишена съдова плътност в повърхностния и дълбокия капиларен плексус. Унаследява се автосомно доминантно с най-честата мутация в PRPH2. PRPH2 кодира ретинерин-2 структурен протеин, който поддържа интегритета на външния сегмент на авторецепторите^[1,2,4].

Sorsby fundus dystrophy

Унаследява се автосомно доминантно. Изявата е най-често в петата декада. Друзиформени отложения (ретикларни грузи) двустранно по-често темпорално, на ниво Брухова мембрана. В повечето случаи се развива хороидална неоваскуларизация с агресивен ход. Характерна е грубата пигментация в макулата (Фиг. 8). Дистрофията на Sorsby се асоциира с дефект в тъканните инхибитори на металопротеиназите (TIMP3), които играят ключова роля в регулацията на екстрацелуларния матрикс. Дефектният TIMP3 се отлага в Бруховата мембрана, наруша-



фигура 8



фигура 9

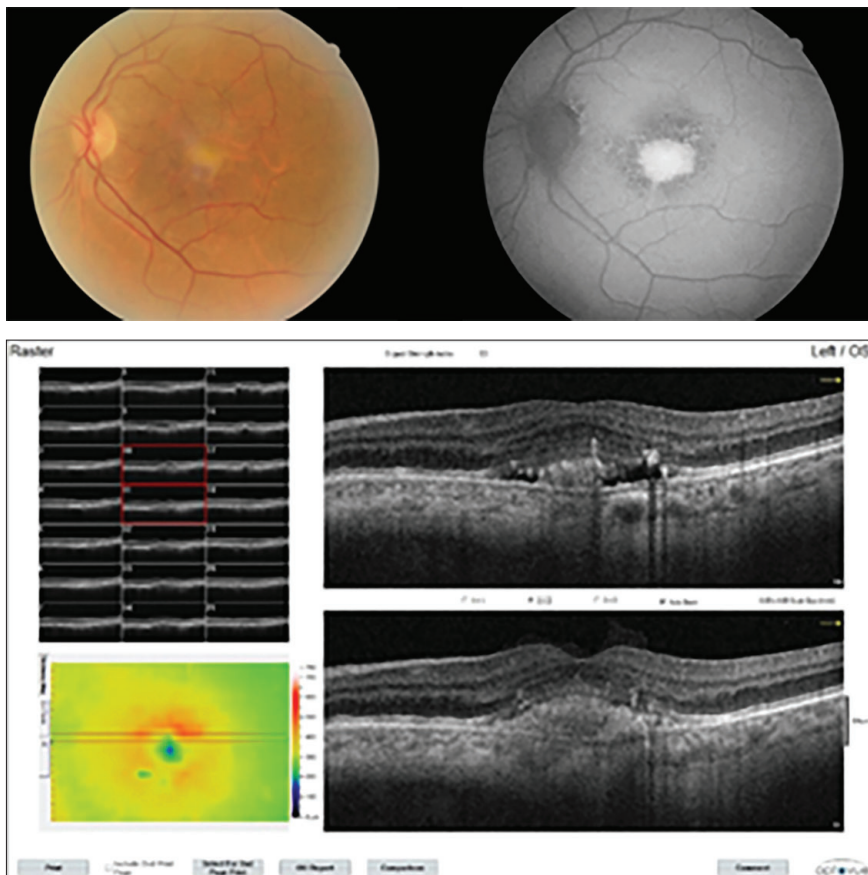
вайки хомеостазата на ниво външна ретинална бариера. Прогнозата зависи от степента на атрофия и развитието на CNV.

Автосомно доминантни грузи

Друзиформени отложения в макулата. Включва Dooney honeycomb retinal

dystrophy и Malattia Leventinese (Фиг. 8). Патогенетичното нарушение е в синтеза екстрацелуларен матриксен протеин – Fibulin-like Extracellular Matrix Protein-1 (EFEMP1), който се натрупва субретинално и вторично активира комплемента. Нарушенията в зрението са резултат от атрофия на РПЕ и по-рядко от CNV. За разлика от грузите при сенилна AMD, депозитите на ФАФ са

фигура 10:
Morbus Best преди
терапия
(а – нативна, б –
ФАФ, в – OCT)



хиперавтофлуоресцентни. При развитие на хороидална неоваскуларизация е показано интравитреално приложение на AntiVEGF^[1,2,4].

ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА

на макулните дистрофии трябва да включва следните заболявания:

1. **Невронална цероидна липофуциноза (Neuronal ceroid lipofuscinosis – MFSD8 gen) и други болести на натрупването.**
2. **Увеит (неинфекциозен – саркоидоза или инфекциозен – лаймска болест, сифилис, ТБЦ).**
3. **Лимфом.**
4. **Възрастова дегенерация на макулата (над 50-55 години).**
5. **Медикаментозна токсичност.**

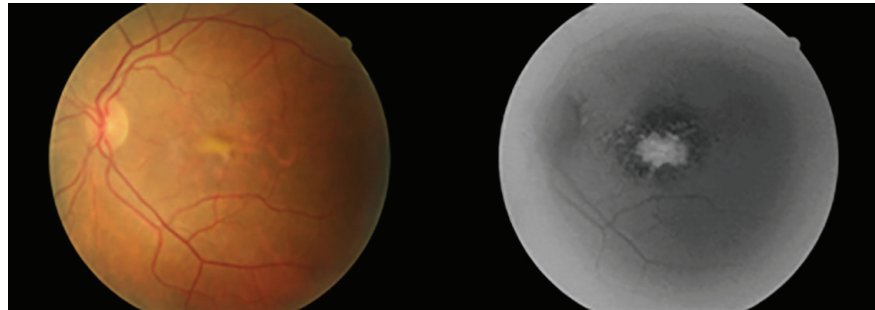
По настоящем не съществува утвърдена терапия за ретиналните дистрофии. Текал редица проучвания върху модулатори на зрителния цикъл, които целят да намалят отлагането на вит. А димер, инхибитори на комплемента, генна терапия и стволови клетки. Опит да се намали отлагането на токсични димери на вит. А чрез конкурентно инхибиране е приложението на молекулата C20-D3-vit.A или ALK-001 (Alkeus Pharmaceuticals) веднъж дневно. Фаза 2 на клинично проучване TEASE study включва 50 пациенти с болест на Stargardt. Резултатите се очакват през декември 2021. Друг опит за повлияване на зрителния цикъл е приложението на Epiqstat HCl (Acucela). Той е дериват на ретиниламин, който инхибира ретиноид изомерохидролаза (RPE65), ка-

мо така намалява конверсията на all-trans-retinyl ester в 11-cis-retinol и предотвратява натрупването на A2E (димер на вит. А). Тече фаза 3 на клинично проучване. Първоначално е разработен за лечение на географска атрофия. Димерите на вит. А водят до инфламаторен отговор с активиране на комплемента. C5 играе ключова роля при формиране на инфлазому (протеинови комплекси, участващи в клетъчната смърт). Avacincaptad pegol (Zimura, Iveric Bio) е C5 комплементен инхибитор, който води до намаляване нивата на инфлазому и мембранно асоциирани комплекси, водещи до апоптоза. Прилага се като интравитреална инжекция. В ход е фаза 2 клинично проучване. Генната терапия е друга алтернатива, която за сега среща значителни трудности. Sanofi разработва ABCA4 ген Star Gen (NCT01367444), който се инжектира субретинално. Друга алтернатива са стволовите клетки, които се използват за трансплантация на пигментен епител в атрофичните зони. Те се добиват от ембрионални стволови клетки (hESCs) или автоложни плурипотентни клетки. Текал предклинични проучвания. Както е видно от изложението, понастоящем не разполагаме с терапевтична алтернатива. Приложението на хранителни добавки трябва да се прецизира внимателно. Вит. А деривати (каротеноиди: бетакаротен, лутеин зеаксантин) са показани при пигментен ретинит, но са противопоказани при болест на Stargardt. При последната акселерират натрупването на липофусцин. Бетакаротен е карциногенен при пушачи (рискът се увеличава с 20%)^[2].

При всички ретинални дистрофии се установява намаляване нивото на растежни фактори, което води

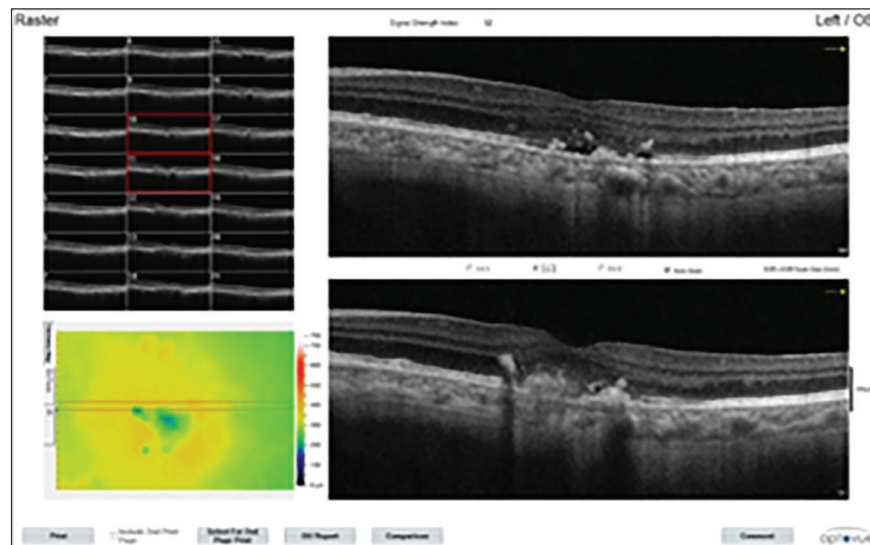
до апоптоза. В периода от намаляване на растежните фактори до настъпването на клетъчната смърт, клетките се намират в състояние на "летаргия" или "клетъчен сън" (dormant cells), в което те все още са жизнеспособни, но не функционират и при подходящи условия могат да бъдат "събудени" или ревитализирани. Автоложната, богата на тромбоцити плазма, е един възможен източник на растежни фактори (basic fibroblast GF, neural GF, ciliary neurotrophic factor, brain derived neurotrophic factor). В животински модели тези растежни фактори значително забавят ретиналната дегенерация и клетъчна смърт (апоптоза).

Цел на настоящото изложение е да представим иновативен неинвазивен терапевтичен подход при пациенти с ретинални дистрофии. Прилагаме комбинация от PRP трикратно субтеноново и/или наносекунден лазер 2RT еднократно при пациенти с ретинални дистрофии. Терапията се повтаря веднъж годишно. Използваме протокола на група от Университета в Анкара, които първи са провели и публикували проспективно проучване върху субтеноново приложение на богата на тромбоцити плазма в очи с пигментен ретинит^[6]. Богатата на тромбоцити плазма е биологичен продукт, който се извлича от центрофузирана автоложна кръв. Под действието на активатор (натриев хлорид или цитрат) тромбоцитите дегранулират и освобождават големи количества растежни фактори. Стандартният оперативен протокол за PRP има следните параметри за центрофузиране на автоложната кръв: Speed – 1600 оборота/min (RCF 821 G); Temperature – 22°C; Run time – 8 min.; Radius – 287 mm; Acceleration – 18; Deceleration – 11; В епруветку-



Фигура 11:

Morbus Best след терапия
(а – нативна, б – ФАФ, в – OCT)



те се образуват три отделни слоя: еритроцити на дъното, богата на тромбоцити плазма в средния слой и бедна на тромбоцити плазма в най-горния слой (Фиг. 9). В спринцовка се набира 1.5-2.0 ml от средния слой. Смесваме с натриев хyaluronат, който увеличава транссклералната пенетрация и инжектираме в субтеноновото пространство с извита канюла. Страничните ефекти се ограничават до локални: хеморагии и хемоза на конюнктивата, които преминават за 3-4 дни. Общи не са установени поради автоложния характер на биологичния продукт. Процедурата се прилага трикратно през три седмици. Пациентите са проследени преди и след терапия със зрителна острота (DBCVA, NBCVA), FAF, периметрични промени (10-2 Octopus), OCT и ангио-OCT

(OptoVue, Avanti).

2RT е наносекунден лазер, патентован от Ellex, за лечение на суха форма на макулена дегенерация и диабетен макулен едем. Представлява YAG наносекунден лазер (532 nm; експозиция 3 ns), като се използват подпрагови стойности на мощността (0.10-0.15 mJ/cm²). Механизмът на действие е на ниво РПЕ. Стимулира се миграция и репопулация на пигментния епител, ремоделиране на екстрацелуларния матрикс. Доказано е повишение нивата на матриксните металопротеинази чрез инактивиране на TIMP. Активира се ретиналната микроглия, която има макрофагилна и противовъзпалителна функция. В зоната на коагулатите се струпват олигодендроцити, които индуцират репаративни процеси.

Активира се абсорбционната функция на пигментния епител и транспортът през Бруховата мембрана. Възстановява се интегритетът на комплекса РПЕ–Брухова мембрана. Натрупаните грузи се резорбират, като това намалява вторичната атрофия^[7]. Лазерът е приложен еднократно преди, по време или след субтеноновите апликации.

периметрия. 2RT води до подобрение в резорбтивната и фагоцитарната функция на пигментния епител, като намалява липофуциновите отложения. Това вторично има потенциала да забави дегенеративния ход и свързаната с това прогресивна атрофия в макулата. Влиянието върху матриксните металопроотеинази се намесва в патогенезата на макулните дистрофии. ■

Резултати

Проследени са 50 пациенти с ретинални дистрофии (предимно Retinitis pigmentosa, Morbus Stargardt, Morbus Vest) за период от 3 години. Част от тях са третирани само с 2RT, друга част – само с PRP, а някои са получили комбинирана терапия. С най-добро повлияване и сигнификантно подобрение в зрението е последната група. При всички пациенти се установи статистически значимо подобрение в зрителната острота (между 1 и 3 реда) и увеличаване на съдовата плътност на ангио-ОСТ (от 37.6 ± 3.4 на 42.50 ± 2.8). Ефектът се задържа, като не се установява намаление на контраста, зрението, съдовата плътност, както и увеличаване на степента на атрофия (ФАФ). На *Фиг. 11 и 12* сме показали пациент с Болест на Vest, преди и след терапия. Вижда се резорбцията на липофуциновото отложение в макулата.

Заклучение

PRP стимулира репаративни процеси в тъканите, намалява апоптозата при дегенеративни заболявания на ретината. Това се доказва с повишение на FD (ангио-ОСТ), подобрение в MD на

книгопис:

1. Kanski – Clinical Ophthalmology - Systematic Approach, 9th edition, 2020.
2. Thomas A. Ciulla, MD, MBA Seeking Therapies for Stargardt Macular Dystrophy, RETINA TODAY, July/August 2019, 26-30.
3. Najiha Rahman, Michalis Georgiou, Kamron N Khan, Michel Michaelides, Macular dystrophies: clinical and imaging features, molecular genetics and therapeutic options, Br J Ophthalmol 2020;104:451–460. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315086.
4. Елена Мермекчиева, Наследствени Ретинални Дистрофии, Изд. Изток-Запад, Юни 2020; ISSN 978-619-01-0682-1.
5. Soosan Jacob, Ms,FRCS,DNB, Retinal Dystrophies, EuroTimes, March 2021, Vol.26, Issue 3:4-5.
6. Umut Arslan, Emin Ozmert, Sibel Demirel, Firdevs Ornek, Figen Sermet, Effect of subtenon- injected autologous platelet-rich plasma on visual function in eyes with Retinitis Pigmentosa: preliminary clinical results, Graefe's archives of Ophthalmology, May 2018, 256:893-908
7. Митова Д., 2RT – Нова терапевтична алтернатива в лечението на възрастната дегенерация на жълтото петно, Медицински преглед, vol. LV 2019, 55.N 3 38-44; ISSN:1312-2193.