

Angiogeneza w rogówce i strategii leczenia antyangiogennej

ŁUKASZ DRZYŻGA^a, EWA MRUKWA-KOMINER^{a,b}

^aSamodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 5 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

^bKlinika Okulistyki Katedry Okulistyki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik Katedry:
Prof. dr hab. n. med.
Wanda Romaniuk

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Łukasz Drzyżga,
e-mail: ldrzyzga@interia.pl



rogówka jest tkanką pozbawioną naczyń, co wyraźnie odróżnia ją od większości tkanek

ludzkiego organizmu. Brak unaczynienia rogówki zapewnia jej przejrzystość i jest w tym wypadku warunkiem koniecznym [1]. Odżywianie rogówki zapewniają film łzowy i ciecz wodnista komory przedniej. Gdy nowe naczynia

zaczynają wrosnąć do tkanki rogówki, może dojść do utraty jej przejrzystości wskutek przesiąkania płynu i lipidów przez nieszczelną ścianę naczyń krwionośnych, co klinicznie objawia się obrzękiem i keratopatią lipidową. Unaczynienie rogówki doprowadza także do utraty jej uprzywilejowania immunologicznego, co ma duże znaczenie rokownicze w późniejszym przeszczepianiu rogówki. Dowiodła tego ostatnia duża metaanaliza, która wykazała, że wraz z większą liczbą kwadrantów objętych neowaskularyzacją wzrasta ryzyko odrzucenia przeszczepu [2].

Używając terminu neowaskularyzacja, mamy na myśli głównie hemangiogenezę, czyli wzrost nowych naczyń krwionośnych. Udowodniono jednak, że zawsze, gdy dochodzi do wzrostu naczyń krwionośnych, równocześnie w rogówce wzrastają naczynia limfatyczne, co określa się mianem limfangiogenezy. Klinicznie są one niewidoczne dla badającego, pełnią jednak istotną funkcję w zmianie stanu immunologicznego rogówki. Prawdopodobnie to właśnie naczynia limfatyczne odpowiadają za uczulenie układu odpornościowego biorcy na antygen rogówki dawcy [2]. Jest to tak zwana aferentna droga odrzucenia przeszczepu. Z kolei aktywacja układu odpornościowego biorcy doprowadza do skierowania odpowiedzi immunologicznej przeciw przeszczepionej rogówce, co odbywa się przez ciecz wodnistą komory przedniej oraz patologiczne naczynia krwionośne rogówki. Te ostatnie tworzą tzw. drogę eferentną odrzucenia przeszczepu.

Czynniki doprowadzające do neowaskularyzacji rogówki

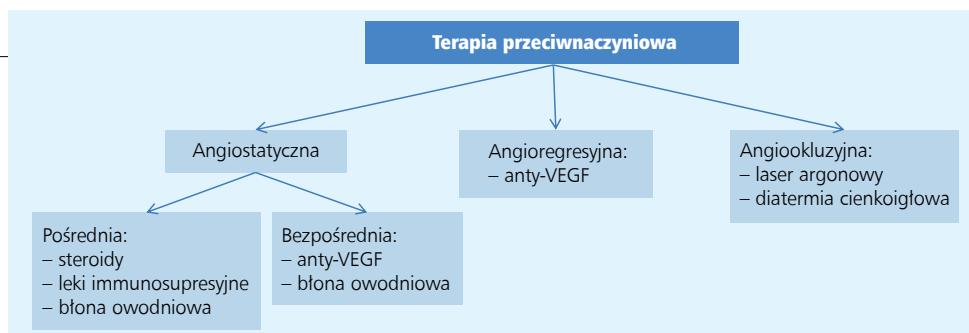
W warunkach prawidłowych w rogówce występuje przewaga czynników przeciwangiogennych nad proangiogennymi, dzięki czemu utrzymuje ona swą beznacyniowość. W sytuacjach patologicznych dochodzi do zaburzenia tego stosunku na korzyść czynników proangiogennych, co doprowadza do przełamania uprzywilejowania naczyniowego rogówki i wzrostu naczyń [3]. Wśród czynników doprowadzających do zaburzenia homeostazy rogówkowej można wyróżnić niedotlenienie, infekcyjne i nieinfekcyjne schorzenia zapalne, defekty rąbkowej bariery przeciwnaczyniowej (niewydolność rąbka rogówki), a także czynniki jatrogenne [4].

Patomechanizm neowaskularyzacji rogówki

Wspólną i najważniejszą ścieżką sygnałową neowaskularyzacji rogówki, niezależnie od czynnika etiologicznego, jest ścieżka zależna od czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF). Wykazano, że izoforma VEGF-A odgrywa główną rolę w hemangiogenezie, podczas gdy VEGF-C i VEGF-D mają większe znaczenie w limfangiogenezie. W stymulacji angiogenezy pośredniczą też inne czynniki, w tym zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor, bFGF), transformujący czynnik wzrostu α i β (transforming growth factor, TGF α i β), płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor, PDGF) i interleukina 1 (IL-1) [4]. Ze względu na swą kluczową rolę, VEGF wydaje się najważniejszym celem terapii przeciwangiogennej w chorobach rogówki, podobnie jak ma to miejsce w leczeniu neowaskularyzacji siatkówkowych.

Uwzględniając patomechanizm prowadzący do nowotworzenia naczyń w rogówce, międzynarodowa grupa ekspertów opublikowała w 2012 r. stanowisko

Rycina 1. Rodzaje terapii przeciwnaczyniowej.



dotyczące terapii antyangiogennej w schorzeniach rogówki związanych z neowaskularyzacją [5]. Publikacja ta zawiera swego rodzaju wytyczne postępowania u chorych z neowaskularyzacją rogówkową i na jej podstawie w dalszej części tego doniesienia zostaną przybliżone zasady postępowania w chorobach rogówki, w których najczęściej spotyka się nowotworzenie naczyń.

Podjęcie terapeutyczne – aspekty ogólne

Ogólnie można wyróżnić trzy rodzaje leczenia antyangiogennego:

1. angiostatyczne/antyangiogenne – zatrzymanie wzrostu nowych naczyń,
2. angioregresyjne – cofnięcie naczyń patologicznych,
3. angiokluzyjne – zamknięcie naczyń patologicznych [6] (ryc. 1).

Leczenie angiostatyczne może mieć charakter pośredni bądź bezpośredni. Obecnie dostępne i zarejestrowane leki działają pośrednio przez hamowanie bodźca zapalnego, który jest silnym stymulatorem angiogenezy. Do tej grupy leków zalicza się steroidy, cyklosporynę A, a także błonę owodniową, która ma udowodnione działanie przeciwzapalne i przeciwnaczyniowe [7]. Działanie przeciwzapalne, wprawdzie w wielu przypadkach skuteczne, odgrywa jednak ograniczoną rolę w zaawansowanych postaciach neowaskularyzacji rogówkowej. Czynnikiem o bezpośrednim, a zatem i najsilniejszym działaniu, są leki hamujące ścieżkę sygnałową zależną od VEGF. Zalicza się do nich ranibizumab (Lucentis), pegaptanib (Macugen), aflibercept (EYLEA) – rozpuszczalny receptor dla VEGF, a także najpowszechniej stosowany bewacyzumab (Avastin). Błona owodniowa, która produkuje czynniki przeciwzapalne i przeciwiangiogenne, działa zarówno w mechanizmie pośrednim, jak i bezpośrednim.

Celem leczenia angioregresyjnego jest cofnięcie się już powstałych naczyń. Podstawą tej terapii są również leki ukierunkowane przeciw VEGF. Należy jednak pamiętać, że działają one najsilniej na naczynia drobne i świeżo powstałe, są natomiast mniej skuteczne w cofaniu naczyń dużego kalibru i naczyń dojrzałych. W przypadku takich naczyń skuteczniejsze jest leczenie angiokluzyjne.

Najpowszechniej wykorzystywanymi metodami angiokluzyjnymi są diatermia igłowa oraz laser argonowy [8]. Postępowanie to jest skuteczne pod warunkiem opanowania i stosowania prawidłowej techniki. Skuteczną technikę diatermii igłowej opisali Pillai i wsp. [9]. Wykorzystują oni zagiętą igłę 3/8 z nicią nylonową 10-0. Igłę należy wbić w rogówkę blisko rąbka równolegle i na tej samej głębokości, na której znajduje się naczynie przeznaczone do zamknięcia. Jeśli naczynie jest duże, można spróbować wprowadzić koniec igły do jego światła, uważając jednak, by nie wycofać igły z naczynia po jego nakłuciu, co może doprowadzić do wynaczynienia krwi w obrębie rogówki. Następnie końcówkę diatermii przykładają się do igły i koaguluje aż do lekkiego zbielenia istoty właściwej rogówki. Zabieg ten powtarza się w innych miejscach objętych neowaskularyzacją. Można go przeprowadzić jednocześnie z przeszczepieniem rogówki, dzięki czemu zmniejsza się ryzyko krwawienia śródoperacyjnego i odrzucenia przeszczepu (ryc. 2).

Sytuacje szczególne

Do tworzenia nowych naczyń w rogówce często doprowadza zapalenie rogówki wywołane wirusem opryszczki pospolitej [8] oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Stanowisko międzynarodowego grona ekspertów dotyczące leczenia zależy od obecności unaczynienia w rogówce [5]. Jeśli zakażeniu nie towarzyszy neowaskularyzacja rogówkowa, nadrzędnym celem jest



Rycina 2. Diatermia cienkoigłowa patologicznych naczyń w rogówce.

leczenie preparatami przeciwwirusowymi skojarzonymi ze steroidami. U chorych z nieleczonym zapaleniem rogówki i unaczynieniem patologicznym leczenie przeciwwirusowe i przeciwzapalne również jest najważniejsze. Leczenie ukierunkowane przeciw naczyniom jest wskazane u chorych z dużymi naczyniami odżywczymi, przeciekiem lipidów lub przygotowywanych do przeszczepienia rogówki.

W przeciwieństwie do zapaleń wirusowych zapalenia bakteryjne, grzybicze i amebowe najczęściej nie mają charakteru nawrotowego i rzadko towarzyszy im nowotworzenie naczyń w rogówce [10]. Jeśli zakażenie postępuje, jest odporne na leczenie, a neowaskularyzacja zagraża widzeniu centralnemu lub chory jest przygotowywany do przeszczepienia rogówki, można rozważyć leczenie przeciwiangiogenne [5].

U chorych wymagających przeszczepienia rogówki wrastanie nowych naczyń powoduje utratę uprzywilejowania immunologicznego i zwiększa ryzyko odrzucenia [11]. Należy rozważyć dwa scenariusze. W pierwszym leczenie anty-VEGF stosuje się jako przygotowanie do przeszczepienia, gdy naczynia wchodzą na obszar, do którego zostanie przyszyty przeszczepiony płatek. W drugim przypadku leczenie antyangiogenne prowadzi się po przeszczepieniu, by zapobiec odrzuceniu, gdy na obszarze przeszczepionego płata występują naczynia, wrastają nowe naczynia, a także w razie odrzucenia immunologicznego lub jeśli przeszczepienie jest obciążone dużym ryzykiem. Podobne postępowanie profilaktyczne można zastosować w ciężkiej niewydolności rąbka rogówki przed przeszczepieniem rąbka oraz kontynuować je po przeszczepieniu po uzyskaniu stabilnego nabłonka.

Podsumowanie

Omówione koncepcje rozwoju i leczenia neowaskularyzacji rogówkowych nie wyczerpują tematu. Pozostaje nadal wiele nieścisłości dotyczących leczenia, przede wszystkim wyboru leku, jego dawki i drogi podania tak, by jego stosowanie przyniosło jak największą korzyść. Wśród dostępnych leków najczęściej wykorzystuje się 1% roztwór bewacyzumabu w postaci kropli oraz wstrzyknięć podspojówkowych. Należy jednak pamiętać, że lek ten, podobnie jak pozostałe preparaty anty-VEGF, nie został zarejestrowany do leczenia neowaskularyzacji rogówkowych. Leczenie chirurgiczne, np. diatermia igłowa, także wydaje się skuteczne, zwłaszcza u chorych z grubymi naczyniami odżywczymi, słabo podatnymi na farmakoterapię. Przedstawione stanowisko grupy ekspertów dotyczące neowaskularyzacji rogówkowych zwraca uwagę na istotny problem kliniczny, który występuje u około 4% chorych leczonych przez okulistów. Dlatego leczenie anty-VEGF stanie się w niedalekiej przyszłości standardową częścią postępowania u osób ze schorzeniami rogówki przebiegającymi z tworzeniem nowych naczyń.

Piśmiennictwo

- 1 Ellenberg D, Azar DT, Hallak JA, et al. Novel aspects of corneal angiogenic and lymphangiogenic privilege. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:208-248.
- 2 Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta-analysis. *Ophthalmology* 2010;117:1300-1305:e7.
- 3 Clements JL, Dana R: Inflammatory corneal neovascularization: etiopathogenesis. *Semin Ophthalmol* 2011;26:235-245.
- 4 Chang JH, Gabison EE, Kato T, et al. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:242-249.
- 5 Cursiefen C, Colin J, Dana R, et al. Consensus statement on indications for anti-angiogenic therapy in the management of corneal diseases associated with neovascularisation: outcome of an expert roundtable. *Br J Ophthalmol* 2012;96:3-9.
- 6 Bock F, Maruyama K, Regenfuss B, et al. Novel anti(lymph)angiogenic treatment strategies for corneal and ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res* 2013;34:89-124.
- 7 Hao Y, Ma DH, Hwang DG, et al. Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea* 2000;19:348-352.
- 8 Gerten G. Bevacizumab (avastin) and argon laser to treat neovascularization in corneal transplant surgery. *Cornea* 2008;27:1195-1199.
- 9 Pillai CT, Dua HS, Hossain P. Fine needle diathermy occlusion of corneal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2148-2153.
- 10 Sack R, Sathe S, Beaton AR, et al. Protein array characterization of bioactive proteins secreted by immortalized human corneal epithelium in response to *Pseudomonas* constituents. *Curr Eye Res* 2009;34:92-98.
- 11 Sellami D, Abid S, Bouatouja G, et al. Epidemiology and risk factors for corneal graft rejection. *Transplant Proc* 2007;39:2609-2611.