

ВЪНШНОРЕТИННИ ТУБУЛАЦИИ И ТЯХНАТА ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ

Елица Христова^{1,2}, Зорница Златарова^{1,3}

¹СБОБАЛ - Варна, Медицински университет - Варна

²Катедра по физиотерапия, рехабилитация, морелечение и професионални заболявания, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет – Варна

³Катедра по очни болести и зрителни науки, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

OUTER RETINAL TUBULATIONS AND THEIR PREDICTIVE VALUE

Elitsa Hristova^{1,2}, Zornitsa Zlatarova^{1,3}

¹Specialized Eye Hospital, Medical University of Varna

²Department of Physiotherapy, Rehabilitation, Thalassotherapy and Occupational Diseases, Faculty of Public Health, Medical University of Varna

³Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Цел: Да се представят микроструктурните характеристики на външноретинните тубуляции (ВРТ) при пациенти с ексудативна макулна дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ) и да се анализира тяхната прогностична стойност по отношение на зрителната острота.

Материал и методи: Изследвани са 55 очи на 50 индивида с ексудативна форма на МДСВ с помощта на оптичен кохерентен томограф 3D OCT-2000 Торсон. За статистически анализ на получените резултати е използван програмен продукт SPSS v. 19.0.

Резултати: Пациентите са проследявани за среден период от време 8.31±8.86 мес. (от 3 до 36 мес.). OCT данни за ВРТ имаха 8 (14.5%) от изследваните 55 очи с ексудативна МДСВ. Направеният непараметричен корелационен анализ Spearman's rho, изследващ връзката между зрителната острота при първата и последната визита на пациентите и наличието на ВРТ, не установи статистически значима корелация.

Заклучение: ВРТ са сравнително рядко наблюдавани промени в очи с ексудативна МДСВ. Предвид ограничения брой на очите с външноретинни тубуляции, които ние сме изследвали, на този етап трудно бихме могли да направим достоверна оценка за влиянието, което имат върху зрителната острота.

ABSTRACT

Aim: The aim of this article is to present the microstructural characteristics of outer retinal tubulations (ORTs) in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD) and to assess their predictive value for poor visual acuity.

Materials and Methods: Fifty-five eyes of 50 patients with wet AMD were examined. All subjects underwent a complete ophthalmic examination and optical coherence tomography (OCT). Statistical analyses were carried out using SPSS v. 19.0.

Results: The median follow-up period was 8.31±8.86 months (3 to 36 months). ORTs were found in 8 (14.5%) of all examined with OCT patients. There was no statistically significant correlation between these changes and visual acuity.

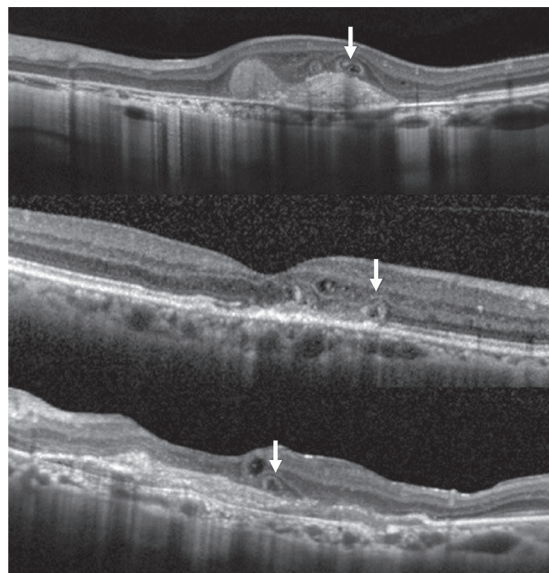
Conclusion: ORTs are rarely seen in patients with exudative AMD. Their predictive value of visual acuity based on such small amount of cases could be difficult to assess.

Ключови думи: OCT, външноретинни тубуляции, МДСВ

Keywords: OCT, outer retinal tubulations, AMD

УВОД

С напредването на технологиите и в частност развитието на спектрал-домейн оптичната кохерентна томография (SD-OCT) се достигна едно ново ниво в *in vivo* изобразяването на ретиналната микроархитектоника. С помощта на OCT имаме възможността да направим една много по-прецизна оценка на топографските взаимоотношения между интравитреалните структури по начин, непостижим за конвенционалните методи за изследване на ретината. Именно благодарение на този факт, през 2009 г. Zweifel и съавтори (1) за първи път описват особени морфологични промени във външните слоеве на ретината, характерни за голям брой от ретиналните дегенеративни заболявания в напреднал стадий. Тези промени получават името външноретинни тубуляции. Те са локализирани във външния ядрен слой на ретината и имат вид на окръглени или овоидни хипорефлексивни пространства с хиперрефлексивни граници на конвенционалния OCT В-скан. За първи път тези тубуляции за забелязани при пациенти с неоваскуларна макулна дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ). Тяхната прилика с кистоиден макулен едем или субретинална течност на конвенционален OCT В-скан би могла да бъде подвеждаща индикация за ненужно инвазивно лечение. Авторите смятат, че тубуляциите са резултат от пренареждане на слоя на фоторецепторите в отговор на ретинална увреда. В годините са изследвани техният размер, форма, локация, промяна във времето и повлияването им от анти-VEGF медикаменти. За разлика от кистоидния макулен едем, който тубуляциите наподобяват на отделни В-скан срезове, те са разположени само и единствено във външния ядрен слой, като кръгли или овоидни структури с хиперрефлексивни граници (Фиг. 1).



Фиг. 1. Външноретинни тубуляции на В-скан SD-OCT

Тубуляциите се забелязват най-често в зони със значително нарушена външноретинна архитектура, но със запазена елипсоидна зона (EZ), над увреждания на пигментния епител на ретината (ПЕР) или субретинална фиброза. При пациенти, подложени на лечение с анти-VEGF медикаменти, тубуляциите се наблюдават в зони, където преди лечението е имало голямо количество интравитреална течност. Обикновено те не се повлияват от анти-VEGF терапия, но е възможно размерите им временно да намалеят след нея.

Външноретинните тубуляции се наблюдават най-често при пациенти с хороидална неоваскуларизация, дължаща се на заболявания, като неоваскуларна МДСВ, псевдоксантома еластикум, мултифокален хороидит, но също се описват и при състояния с липсваща неоваскуларизация, като географска атрофия при МДСВ, отлепване на ретината и пигментен ретинит (2-5).

ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да се представят микроструктурните харак-

теристики на външноретинните тубулации (ВРТ) при пациенти с ексудативна МДСВ и да се анализира тяхната прогностична стойност по отношение на зрителната острота.

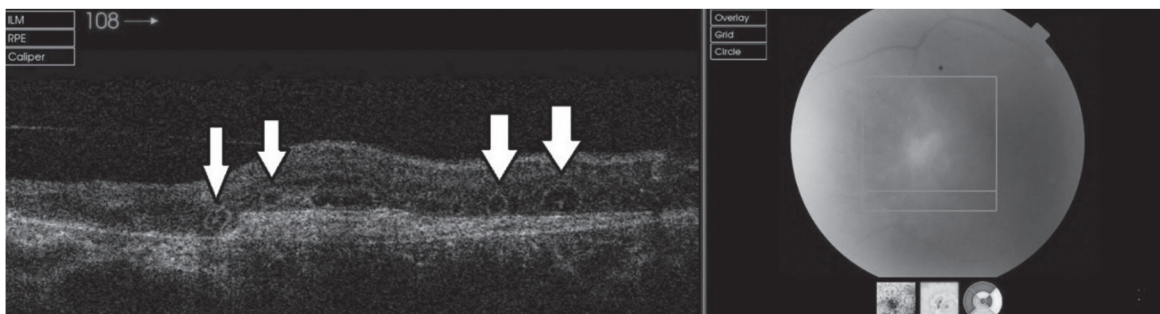
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването са включени 55 очи на 50 индивида с ексудативна форма на МДСВ. Всички пациенти са преминали през рутинен офталмологичен преглед, включващ щателно снета анамнеза, изследване на зрителна острота с оптимална оптична корекция, биомикроскопия на преден очен сегмент, индиректна офталмобиомикроскопия на заден очен сегмент, измерване на ВОН. Зрителната острота на пациентите е изследвана при първата и при последната тяхна визита. Освен това диагнозата на пациентите е потвърдена, освен с оптична кохерентна томография, така и с флуоресцеинова ангиография. Статистическата обработка на информацията се осъществи с програмен продукт IBM SPSS v. 19.0. Поради липса на нормално разпределение на изследваните показатели е при-

риод от време 8.31 ± 8.86 мес. (от 3 до 36 мес.). От изследваните 55 очи, 40 очи са подложени на терапия еднократно или неколккратно с анти-VEGF медикамент. На пациентите беше отчетена зрителната острота с оптимална оптична корекция при първата и последната визита. Медианата на зрителната острота при първата визита на пациентите бе 0.15 (CF-0.8), а при последната визита – 0.1 (CF-0.8). Поради липса на нормално разпределение на показателите в изследваната група се приложи непараметричен статистически анализ.

ОСТ скановете на всички пациенти бяха оценени за наличие на ВРТ, но също така и за основните признаци за активност на влажната форма на МДСВ, а именно: интравитреални кистични пространства (ИРК), субретинална течност (СТ) (сезорно отлепване на невросензориума), дифузен ретинален едем (ДРЕ), отлепване на ПЕР (ОПЕР), хороидална неоваскуларизация/субретинална тъкан (ХНВ).

Външноретинни тубулации наблюдавахме при 8 (14.5%) от изследваните 55 очи с ексудативна МДСВ (Фиг. 2).



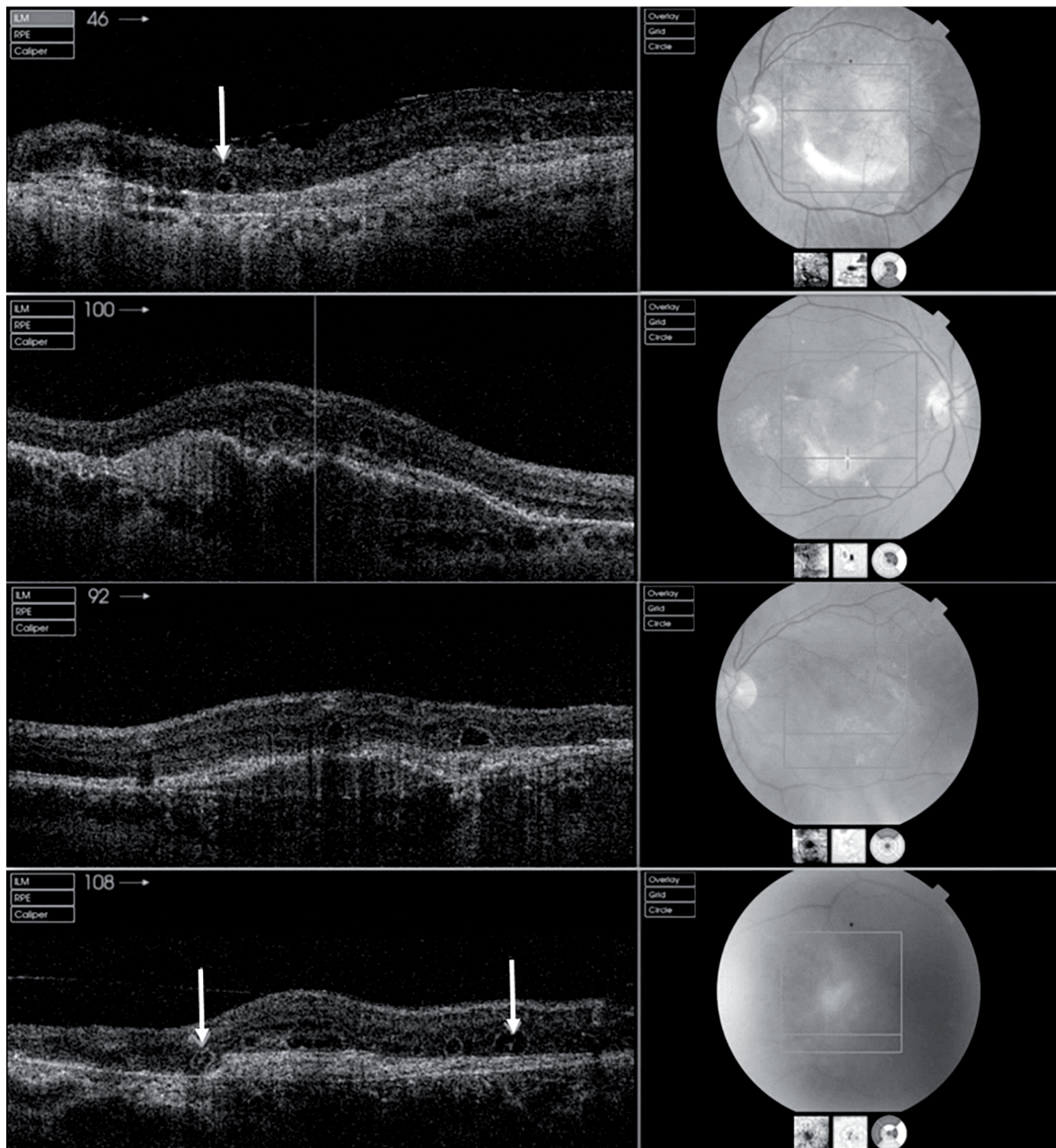
Фиг. 2 Външноретинни тубулации (бели стрелки)

ложен непараметричен корелационен анализ Spearman's rho за установяване на зависимости между тях. За ниво на значимост на нулевата хипотеза се прие $p < 0.05$ при интервал на доверителност 95%.

РЕЗУЛТАТИ

Изследвани са 50 пациенти (55 очи; 29 десни и 26 леви) на средна възраст 71.74 ± 7.4 г. (от 53 до 85г.), от които 24 мъже (48%) и 26 жени (52%) с ексудативна форма на МДСВ. Пациентите са проследявани за среден пе-

Установените с ОСТ външноретинни тубулации бяха с кръгла, овоидна или тубуларна форма, с хипорефлексивна централна част и хиперрефлексивни граници. Именно това, както и техните размери, ги отличаваше от ИРК. В две от изследваните очи с ВРТ, в центъра им, се наблюдаваше по една хиперрефлексивна точка (Фиг. 3 – бяла стрелка). При всички очи ВРТ се наблюдаваха над зона с наличие на ХНВ в областта на вътрешния нуклеарен слой, външния



Фиг. 3. OCT изображения на външноретинни тубуляции. Със зелена стрелка е показано наличието на една хиперрефлексивна точка в центъра на тубуляциите при 2 очи

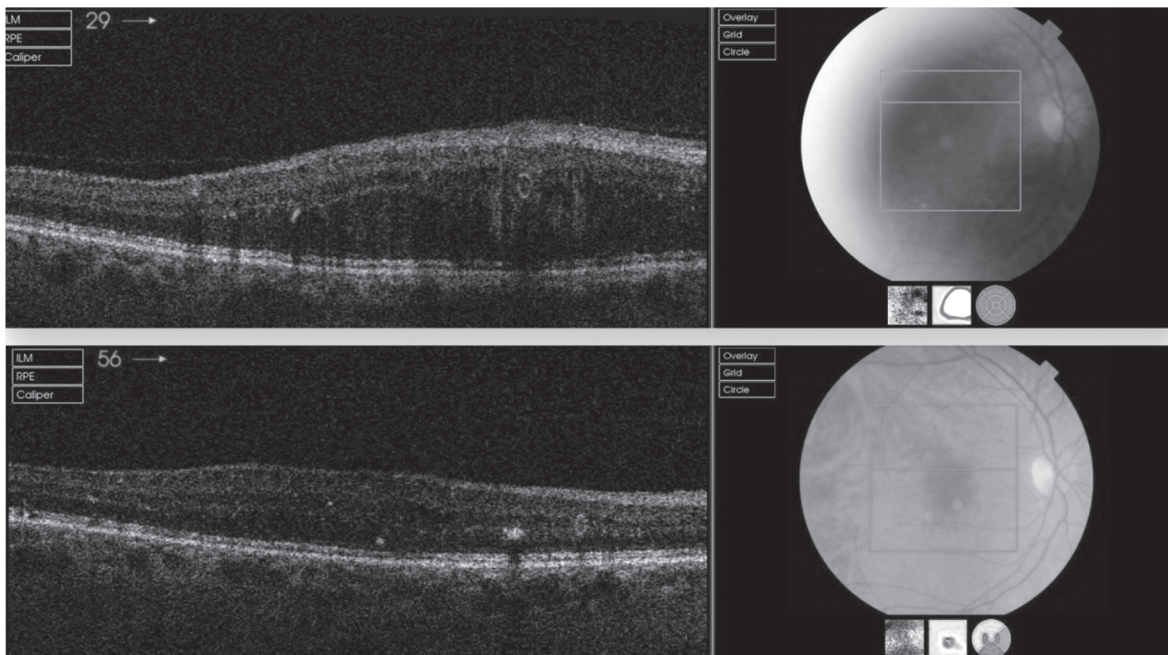
плексиформен и външния нуклеарен слой. Пет от тези очи бяха с класическа ХНВ, а 3 - с окултна. Три от изследваните очи бяха подложени на анти-VEGF терапия, която не доведе до изчезване на ВРТ, а напротив - до тяхното нарастване (Фиг. 4).

За да установим средните размери на тубуляциите, измерихме със софтуерно вграден калипер диаметъра и височината на всички забелязани на OCT скан външноретинни тубуляции. Средният им диаметър беше $145 \pm 74 \mu\text{m}$ (от 20 до $314 \mu\text{m}$), а

средната височина - $81 \pm 22 \mu\text{m}$ (от 42 до $130 \mu\text{m}$), което се доближава до диаметъра и височината на най-малките интравитреални кисти при ексудативна МДСВ, измерени от нас.

Зрителната острота на пациентите с ексудативна МДСВ и наличие на ВРТ при първата визита беше 0.15, а при последната визита - 0.12

Направеният непараметричен корелационен анализ Spearman's rho, изследващ връзката между зрителната остро-



Фиг. 4. OCT изображение на външноретинни тубуляции преди и след анти-VEGF терапия

та при първата и последната визита на пациентите и наличието на ВРТ, не установи статистически значима корелация.

ДИСКУСИЯ

Външноретинните тубуляции са описани от Zweifel и съавтори (1) като структури, намиращи се в ONL на 54 очи с МДСВ и 9 очи с други диагнози, като средните им височина и ширина са били съответно от 40 до 140 μm и от 40 до 2260 μm . Средната им височина, установена от нас - $81 \pm 22 \mu\text{m}$ (от 42 до 130 μm), е близка до тази, измерена от Zweifel и екип, а диаметърът на ВРТ, установен в нашето проучване, беше $145 \pm 74 \mu\text{m}$ (от 20 до 314 μm), значително по-малък от този, посочен от Zweifel и екип. Прави впечатление фактът, че външноретинните тубуляции, установени от нас, се намират не само във външния нуклеарен слой, но и във вътрешния нуклеарен и външния плексиформен слой. При повечето случаи, описани от Zweifel и екип, външноретинните тубуляции персистират във времето, дори и след провеждане на анти-VEGF терапия, а понякога е възможно височината и диаметърът им постепенно да намалее след нея. Ниа и екип (6) докладват за изчезване на външноретинните тубуляции при три очи след анти-VEGF те-

рапия. При три от изследваните от нас очи има проведена анти-VEGF терапия, която не води до изчезването на външноретинните тубуляции, а до тяхното нарастване след лечението. Curcio и екип (7) и Zweifel и екип (1) докладват за наличие на хиперрефлексивен материал, съдържащ се във външноретинните тубуляции, който вероятно е израз на деструкцията на външните сегменти на фоторецепторите. При две от изследваните от нас очи с ВРТ, в центъра им се наблюдаваше по една хиперрефлексивна точка. В едно от големите проучвания за МДСВ (8) са описани някои рискови фактори, като ниска зрителна острота, географска атрофия, наличие на субретинални хиперрефлексивни частици и голям размер на лезиите, асоцииращи се с появата на външноретинни тубуляции и това как те влияят върху зрителната острота. Според същото проучване, очи с външноретинни тубуляции имат по-ниска зрителна острота от такива без. Направеният от нас корелационен анализ между зрителната острота и наличието на външноретинни тубуляции не показва такава зависимост. Разбира се трябва да се има предвид ограниченият брой на очите с външноретинни тубуляции, които ние сме изследвали и съ-

ответно не бихме могли да направим достоверна оценка на рисковите фактори за появата им и влиянието, което имат върху зрителната острота.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Външносетивните тубуляции, макар и рядко срещана находка при пациенти с ексудативна форма на МДСВ, трябва да се познават добре с оглед отдиференцирането им от интратретиналните кисти. Честото им комбинирано присъствие с други патологични микроструктурни промени в ретината, ги оставя на по-заден план при една стандартна клиничната оценка на ОСТ скан. Негативната им прогностична стойност по отношение на зрителната острота не беше доказана от нас.

ЛИТЕРАТУРА

- Zweifel SA et al., "Outer Retinal Tubulation: A Novel Optical Coherence Tomography Finding," *Archives of Ophthalmology* 127, no. 12 (December 14, 2009): 1596–1602, doi:10.1001/archophthalmol.2009.326.
- C. A. Curcio, N. E. Medeiros, and C. L. Millican, "Photoreceptor Loss in Age-Related Macular Degeneration," *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 37, no. 7 (June 1996): 1236–49.
- A. H. Milam and S. G. Jacobson, "Photoreceptor Rosettes with Blue Cone Opsin Immunoreactivity in Retinitis Pigmentosa," *Ophthalmology* 97, no. 12 (December 1990): 1620–31.
- W. Tulvatana et al., "Photoreceptor Rosettes in Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa with Reduced Penetrance," *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)* 117, no. 3 (March 1999): 399–402.
- D. H. Anderson et al., "Morphological Recovery in the Reattached Retina," *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 27, no. 2 (February 1986): 168–83.
- Rui Hua et al., "The Occurrence and Progression of Outer Retinal Tubulation in Chinese Patients after Intravitreal Injections of Ranibizumab," *Scientific Reports* 5 (2015): 7661, doi:10.1038/srep07661.
- C. A. Curcio, N. E. Medeiros, and C. L. Millican, "Photoreceptor Loss in Age-Related Macular Degeneration," *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 37, no. 7 (June 1996): 1236–49.
- Joo Yong Lee et al., "Outer Retinal Tubulation in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT)," *Ophthalmology* 121, no. 12 (December 2014): 2423–31, doi:10.1016/j.ophtha.2014.06.013.

Адрес за кореспонденция:

Елица Христова
СБОБАЛ-Варна
ул. Дойран 15
9002 Варна,
e-mail: elica_gercheva@abv.bg