

Anti-VEGF Therapy in Choroidal Neovascularization Associated with Angioid Streaks in a Patient with Pseudoxanthoma Elasticum

Rikhtegar MH, MD; Moradian S, MD; Hasanpour K, MD*

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*Correspondence: kiana.hasanpour@gmail.com

Purpose: To report the results of anti-VEGF therapy in choroidal neovascularization associated with angioid streaks in a patient with pseudoxanthoma elasticum.

Case Report: A 53-year-old woman presented to Labbafinejad Medical Center with a complaint of decreased visual acuity in the left eye that started 3 months before her presentation. Her past medical history revealed that she was diagnosed with pseudoxanthoma elasticum. Best-corrected visual acuity was counting finger at 4 meters in the right eye and 1/10 the left eye. Funduscopy revealed brown to grey bands emanating from the optic disc in both eyes, suggestive of bilateral angioid streaks. Fluorescein angiography disclosed choroidal neovascularization (CNV) in the left eye. She received three consecutive injections of intravitreal bevacizumab (1.25 mg) with one month interval between injections. BCVA was increased by one line 6 months after the last injection.

Conclusion: Despite various treatments, anti-VEGF therapy has become the treatment of choice for CNV associated with angioid streaks. In our patient, visual acuity improved by 1 line of Snellen chart after 6 months of follow-up.

Keywords: Angioid Streaks, Choroidal Neovascularization, Pseudoxanthoma Elasticum

• Bina J Ophthalmol 2016; 21 (4): 392-396.

Received: 24 April 2016

Accepted: 14 May 2016

درمان با عوامل ضد رگ‌زایی داخل زجاجیه‌ای در نورگ‌زایی مرتبط با آنژیوئید استریکس در یک بیمار سودوگزانتوم الاستیکوم (گزارش مورد)

دکتر محمد حسن ریخته‌گر^۱، دکتر سیامک مرادیان^۲، دکتر کیانا حسن‌پور^۱

هدف: معرفی نتایج درمان با عوامل ضد رگ‌زایی داخل زجاجیه‌ای در یک بیمار با نورگ‌زایی کوروئید ثانویه به آنژیوئید استریکس در زمینه سودوگزانتوم الاستیکوم

گزارش مورد: خانمی ۵۳ ساله مورد شناخته‌شده سودوگزانتوم الاستیکوم، با شکایت کاهش حدت بینایی در چشم سمت چپ از ۳ ماه قبل و در بررسی با دید شمارش انگشتان از ۴ متری در چشم سمت راست و ۱/۱۰ در چشم سمت چپ به درمانگاه بیمارستان لبافی‌نژاد مراجعه نمود. در بررسی فوندوسکوپی، نوارهای قهوه‌ای تا خاکستری آنژیوئید استریکس دوطرفه مشخص شد. آنژیوگرافی فلوروسین وی، نورگ‌زایی کوروئید را در چشم چپ نشان داد. وی سه نوبت تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب با مقادیر ۱/۲۵ میلی‌گرمی با فاصله زمانی یک ماه بین هر تزریق دریافت نمود. در انتهای ماه ششم، BCVA وی به میزان یک ردیف با استفاده از اسنلن چارت بهبود یافت.

نتیجه‌گیری: با در نظر گرفتن نحوه درمان‌های متنوع برای CNV های ثانویه به آنژیوئید استریکس، Anti-VEGF تراپی در CNV مرتبط با آنژیوئید استریکس درمان انتخابی است. در بیمار ما، حدت بینایی پس از ۶ ماه پی‌گیری در چارت اسنلن به میزان یک ردیف بهبودی یافت.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۵؛ دوره ۲۱، شماره ۴: ۳۹۶-۳۹۲.

• پاسخ‌گو: دکتر کیانا حسن‌پور (e-mail: kiana.hassanpour@gmail.com)

۱- دستیار چشم‌پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

۲- دانشیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

تهران - پاسداران - بوستان نهم - خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی) - پلاک ۲۳ - مرکز تحقیقات چشم

دریافت مقاله: ۵ اردیبهشت ۱۳۹۵

تایید مقاله: ۲۵ اردیبهشت ۱۳۹۵

زیربغل و کشاله ران را ذکر می‌کرد که برای تشخیص و درمان این ضایعات پی‌گیری انجام نشده بود. بیمار سابقه خانوادگی از ضایعات مشابه را ذکر نمی‌کرد. وی هم‌چنین به سابقه ۱۲ ساله از بیماری افزایش فشارخون اشاره نمود.

در معاینه سیستمیک، پاپول‌های سنگفرشی در سمت خارجی گردن وی مشاهده شد. علاوه بر این پاپول‌ها، پوست ناحیه زیربغل بیمار، شل و چروکیده بود. دید بیمار پس از اصلاح، در حد شمارش انگشتان از ۴ متری در چشم سمت راست و ۱/۱۰ با استفاده از چارت اسنلن در چشم سمت چپ بود. معاینه اتاقت قدیمی جز آب‌مرورید خفیف از نوع نوکلئار، یافته دیگری نشان نداد. فشار داخل چشمی در هر دو سمت در محدوده طبیعی بود. در فوندوسکوپی بیمار، نوارهای قهوه‌ای تا خاکستری زیرشبکیه منشعب از عصب بینایی به سمت محیط، مطرح کننده آنژیویید استریکس در هر دو چشم مشاهده شد (تصویر ۱). تجمع مایع بین لایه رنگدانه‌ای شبکیه (RPE) و حسی - عصبی در ماکولای چشم سمت چپ و هم‌چنین خون‌ریزی زیر شبکیه‌ای در قسمت تحتانی فووا مشاهده شد. در چشم سمت راست در ناحیه ماکولا، یک اسکار به ابعاد حدودی ۴ در ۴ میلی‌متر وجود داشت. در تصویر OCT چشم سمت چپ، ضخامت مرکزی ماکولا ۴۲۱ میکرون بود و تجمع مایع بین لایه RPE و گیرنده‌های نوری و هم‌چنین بین لایه‌های شبکیه مشاهده شد (تصویر ۲). آنژیوگرافی فلوروسین، نواحی هیپرپلورسانس نامنظم منشعب از اطراف عصب را نشان داد که با گذشت زمان بر شدت هیپرپلورسانس آن‌ها افزوده شد و مطرح کننده آنژیویید استریکس دوطرفه بودند. نواحی مطرح‌کننده Leakage در مرحله دیررس در ماکولای چشم سمت چپ مشاهده شد که مطرح کننده نورگ‌زایی فعال کورویید بود. مناطقی از آتروفی لایه رنگدانه‌ای شبکیه و فیروز آنژیوگرافی فلوروسین سمت راست مشاهده شد که مطرح کننده اسکار CNV بود (تصویر ۳).

طی مشاوره با متخصص پوست، از پوست ناحیه گردن نمونه‌برداری به‌عمل آمد که نتیجه آن، تشخیص PXE را تایید کرد. جهت بررسی مسایل قلبی - عروقی و عوارض احتمالی گوارشی وی به یک متخصص قلب و متخصص داخلی ارجاع شد.

مقدمه

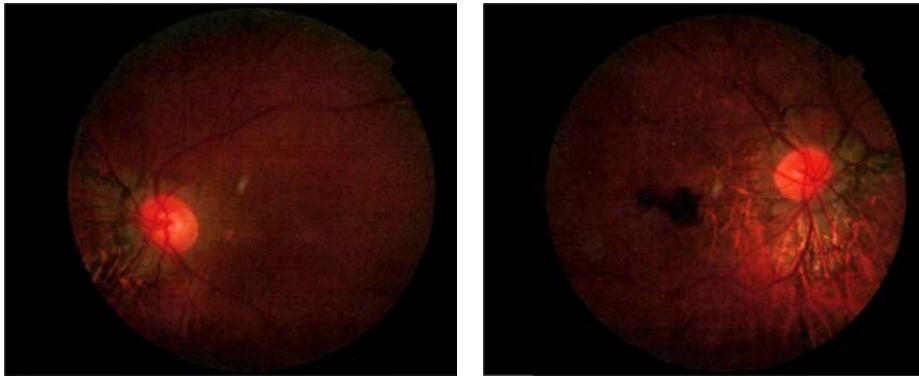
سودوگزانتوم الاستیکوم یک بیماری نادر ژنتیکی است که به طور عمده پوست، سیستم قلبی - عروقی و چشم را درگیر می‌کند. سازوکار بیماری، کلسیفیکاسیون غیرطبیعی بافت هم‌بندی الاستیک می‌باشد که منجر به از هم گسیختن رشته‌های الاستیک می‌گردد. تظاهر اصلی بیماری، تظاهرات پوستی است که غالباً در دهه دوم و سوم زندگی بروز می‌کنند. ضایعات پوستی به صورت پاپول‌های ریز زرد رنگ در قسمت خارجی گردن، زیربغل و کشاله ران دیده می‌شوند. از آن جایی که این ضایعات مشکل جدی برای بیماران ایجاد نمی‌کنند، اغلب آنان پس از درگیری سیستم قلبی عروقی و یا درگیری چشمی تشخیص داده می‌شوند.^۱

یافته‌های شایع چشمی شامل آنژیویید استریکس، تظاهرات پوست پرتغالی در شبکیه، ضایعات کمت، دیستروفی شبیه پترن و یا نورگ‌زایی کورویید می‌باشد. آنژیویید استریکس که در اثر ترک خوردن لایه بروک کلسیفیه ایجاد می‌شود، مهم‌ترین تظاهر چشمی بیماری است که اغلب در همه بیماران یافت می‌شود و می‌تواند منجر به پیدایش نورگ‌زایی کورویید شود.^۲ نورگ‌زایی ثانویه کورویید منجر به از دست رفتن بینایی بیماران می‌شود. روش‌های درمانی به کار رفته در درمان نورگ‌زایی ناشی از آنژیویید استریکس شامل لیزر فتوکواگولاسیون، ترموتراپی ترانس‌پاپیلاری، جراحی جابه‌جایی ماکولا، فتودینامیک‌تراپی و Anti-VEGF تراپی می‌باشد. تاکنون هیچ یک از این درمان‌ها نتایج بینایی قابل توجهی نداشته‌اند و درمان استاندارد شناخته شده‌ای برای نورگ‌زایی ثانویه کورویید وجود ندارد.^۳

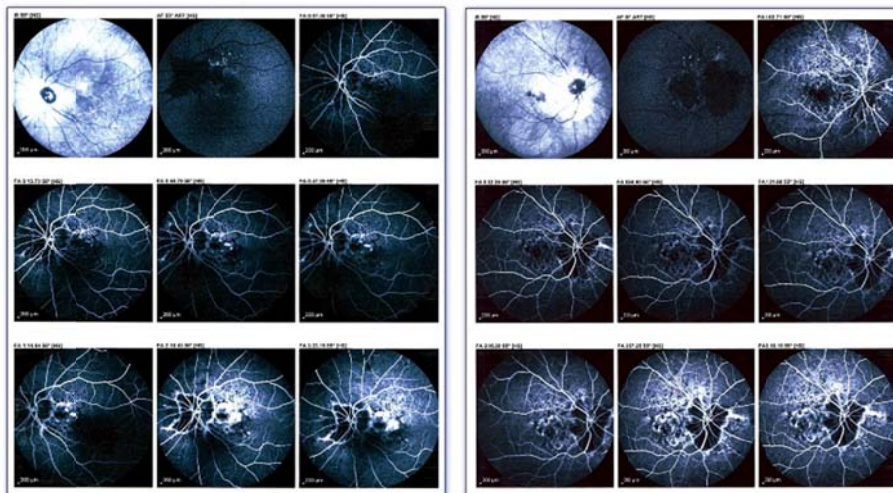
در این مقاله نویسنده‌گان یک مورد CNV ثانویه به آنژیویید استریکس در زمینه PXE و درمان آن با استفاده از تزریق داخل زجاجیه‌ای عوامل ضد‌رگ‌زایی و نتایج بینایی مربوط به آن را گزارش می‌کنند.

گزارش مورد

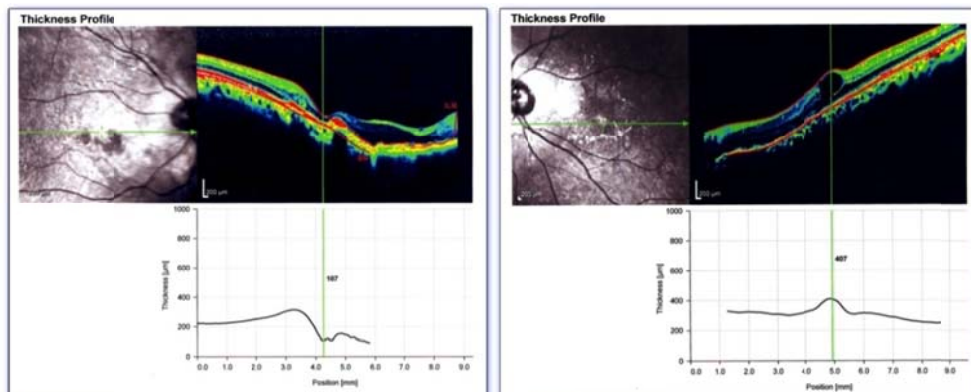
خانمی ۵۳ ساله با شکایت کاهش حدت بینایی از ۳ ماه قبل در چشم سمت چپ به درمانگاه بیمارستان لبافی‌نژاد مراجعه نمود. وی سابقه‌ای ۳۰ ساله از ضایعات جلدی زرد رنگ در گردن،



تصویر ۱- تصویر شبکیه دو چشم که آنژیوید استریکس را در هر دو چشم نشان می‌دهد. تصویر سمت چپ (چشم چپ) ضخیم شدن ماکولا و تصویر سمت راست (چشم راست) اسکار قدیمی روی ماکولا را نشان می‌دهد.



تصویر ۲- آنژیوگرافی فلورسین تصویر سمت چپ نشد در مرحله تاخیری را نشان می‌دهد که نشان‌دهنده نورگ‌زایی فعال می‌باشد. تصویر سمت راست هیپرفلوئورسانس ماکولا را نشان می‌دهد که منطبق بر اسکار قدیمی می‌باشد. در هر دو تصویر آنژیوید استریکس دیده می‌شود.



تصویر ۳- OCT تصویر سمت راست چشم چپ از ناحیه پایین‌تر فووا می‌باشد که مایع زیر شبکیه در آن مشهود است. تصویر سمت راست OCT چشم راست است که نواحی آتروفیک در ماکولا مربوط به اسکار می‌باشد.

گرفت. تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب بر طبق گایدلاین‌های آکادمی چشم‌پزشکی آمریکا و پس از بی‌حسی ناحیه‌ای تحت

جهت درمان CNV فعال، وی تحت تزریق سه نوبت ۱/۲۵ میلی‌گرم بواسیزوماب داخل زجاجیه با فواصل یک ماهه قرار

است منجر به القای نورگ‌زایی گردد. از طرفی با توجه به عود بالای نورگ‌زایی پس از لیزر درمانی، لیزر فتوکواگولاسیون کاربرد چندانی ندارد. مکانیسم احتمالی عود با تحریک عوامل رشد اندوتلیالی مرتبط است که منجر به القای رگ‌زایی می‌شود.^{۴۵}

فتودینامیک تراپی با ورتپورفین گزینه درمانی دیگری است که در نورگ‌زایی ماکولار در بسیاری مطالعات مورد تایید قرار گرفته است. با این که نتایج اولیه فتودینامیک تراپی با ورتپورفین تاثیرگذار می‌باشد، نتایج نهایی آناتومیکال و عملکردی رضایت‌بخش نبوده‌اند. به عنوان مثال افزایش اندازه نورگ‌زایی در تعدادی از موارد درمان شده با فتودینامیک تراپی گزارش شده است.^{۶-۸} Ladas و همکاران^۸ (سال ۲۰۰۵) روی ۲۴ چشم مبتلا به CNV ثانویه به Angioid Streaks نتایج PDT را ناامیدکننده دانستند و با وجودی که درمان مجدد در صورت عود را سریع‌تر شروع کردند، نتایج دید در این بیماران رضایت‌بخش نبوده است.

امروزه Anti-VEGF تراپی، به عنوان درمان انتخابی در نورگ‌زایی مرتبط با آنژیوید استریکس معرفی شده است. مطالعات زیادی گزارش کرده‌اند که تزریق مکرر داخل زجاجیه رانیبیزوماب یا بواسیزوماب در تثبیت بینایی و هم‌چنین پیش‌رفت آن به خصوص شروع آن‌ها در مرحله اولیه بیماری نتیجه‌بخش خواهد بود.^{۹-۱۱}

در یک مطالعه Donati و همکاران^۹ اثر تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب در ۶ چشم ۵ بیمار مبتلا به CNV ثانویه به Angioid Streaks را بررسی کردند. در این مطالعه، تمامی بیماران تحت درمان با PDT قرار گرفته بودند و PDT منجر به کاهش دید در آن‌ها شده بود. تمامی بیماران به دنبال تزریق بواسیزوماب افزایش دید داشتند و اندازه Leakage در FA آن‌ها کاهش داشت.^۹

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ توسط Gupta و همکاران^{۱۲} درباره نقش IVB در CNVهای غیر از دژنراسیون ماکولای وابسته به سن (Age-Related Macular Degeneration) منتشر گردید، چنین نتیجه گرفتند که با این که هیچ کارازمایی بالینی تصادفی شده‌ای جهت بررسی نتایج IVB وجود ندارد، اکثر مطالعات نقش IVB را قابل قبول دانسته و در بیش‌تر موارد، این درمان منجر به بهبود و یا پایدار ماندن دید شده است.^{۱۲}

در خصوص بررسی اثر رانیبیزوماب، دو مطالعه Finger^{۱۳} و Shah^{۱۴} اثر آن را بر روی CNV ثانویه به Angioid Streaks بررسی نمودند و آن را یک درمان موثر و امن دانستند.

در ارتباط با بیمار معرفی‌شده، حدت بینایی پس از ۳ دوز از تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب تثبیت شد. ضخامت مرکزی

شرایط استریل صورت گرفت. وی هیچ درمان چشمی دیگری مانند تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون یا فتودینامیک تراپی دریافت نکرد. بیمار ۶ ماه تحت پی‌گیری قرار گرفت. بهترین حدت بینایی اصلاح شده وی در سه ماه اول پس از تزریق تغییری نداشت و پس از ۶ ماه پی‌گیری یک خط بهبودی در چارت اسنلن مشاهده شد. OCT وی پس از پایان ماه سوم، کاهش CMT به ۲۲۰ میکرون را نشان داد. در بیمار هیچ عارضه‌ای از تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب رخ نداد.

بحث

سودوگزانتوم الاستیکوم یک اختلال نادر ژنتیکی است که با کلسیفیکاسیون و تکه‌تکه شدن رشته‌های الاستیک مرتبط است. پوست، چشم و دستگاه قلبی-عروقی به طور شایع تحت تاثیر بیماری قرار می‌گیرند. با این که بیماران ممکن است تظاهرات پوستی را نادیده بگیرند، تشخیص دقیق و به موقع بیماری برای به حداقل رساندن عوارض چشمی و قلبی-عروقی بیماری مهم است.^۱

الگوی سودوگزانتوم الاستیکوم در ۹۰ درصد موارد اتوزومال غالب و در ۱۰ درصد، اتوزومال مغلوب است. بروز بیماری به میزان یک در ۱۷۰۰۰۰ با غلبه بیش‌تر در زنان تخمین زده می‌شود. جهش در ژن ABC6 واقع در کروموزوم ۱۶، مسوول بیماری سودوگزانتوم الاستیکوم است.^۲

کلسیفیکاسیون و تکه‌تکه شدن رشته‌های الاستیک در لایه بروخ منجر به آنژیوید استریکس به عنوان تظاهر چشمی اصلی سودوگزانتوم الاستیکوم می‌شود. ضایعاتی سفید، کوچک و زیرشبکیه در سطح لایه رنگدانه‌ای شبکیه در بیش‌تر بیماران وجود دارد. تغییرات پوست پرتهالی شبیه به ضایعات کوچک درون‌نوید، اولین تظاهرات چشمی هستند. آنژیوید استریکس مرتبط با سودوگزانتوم الاستیکوم هم‌چنین به عنوان سندرم گرونبلاد-استرانبرگ شناخته می‌شود.^۳

پیدایش نورگ‌زایی کوروئید مهم‌ترین عارضه آنژیوید استریکس می‌باشد که ممکن است منجر به خونریزی زیرشبکیه‌ای و از دست رفتن دید مرکزی شود. روش‌های درمانی به کار رفته در درمان نورگ‌زایی ناشی از آنژیوید استریکس شامل لیزر فتوکواگولاسیون، ترموتراپی ترانس‌پاپیلاری، جراحی جابجایی ماکولا، فتودینامیک تراپی و Anti-VEGF تراپی می‌باشند.

نتایج استفاده از لیزر فتوکواگولاسیون آرگون جهت تثبیت آنژیوید استریکس ناامیدکننده بودند، چراکه لیزر درمانی ممکن

نتیجه‌گیری

با در نظر گرفتن نحوه درمان‌های متنوع برای نورگ‌زایی ثانویه به آنژیویید استریکس، استفاده از Anti-VEGF در نورگ‌زایی مرتبط با آنژیویید استریکس درمان انتخابی شده است. در این بیمار حدت بینایی پس از ۶ ماه پی‌گیری، یک خط در چارت اسنلن بهبودی نشان داد.

ماکولا پس از ۶ ماه کاهش یافت. چشم سمت راست بیمار در اثر یک نورگ‌زایی قدیمی دچار کاهش حدت بینایی مرکزی شد که با توجه به عدم مداخله درمانی در این چشم قابل انتظار بود. مطالعاتی با حجم نمونه بیشتر جهت بررسی اثر و زیان Anti-VEGF تراپی در CNV مرتبط با آنژیویید استریکس توصیه می‌شود.

منابع

1. Uitto J, Bercovitch L, Terry SF, et al. Pseudoxanthoma elasticum: Progress in diagnostics and research towards treatment. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2011;155:1517-1526.
2. Plomp AS, Toonstra J, Bergen AA, et al. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2010;152:104910-58.
3. Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, et al. Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:81-89.
4. Meislik J, Neldner K, Reeve EB, et al. Laser treatment in maculopathy of pseudoxanthoma elasticum. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie* 1978;13:210.
5. Pece A, Avanza P, Galli L, et al. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in angioid streaks. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 1996;17:12-16.
6. Arias L, Pujol O, Rubio M, et al. Long-term results of photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006;244:753-757.
7. Browning AC, Chung AK, Ghanchi F, et al. Verteporfin photodynamic therapy of choroidal neovascularization in angioid streaks: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology* 2005;112:1227-1231.
8. Ladas ID, Georgalas I, Rouvas AA, et al. Photodynamic therapy with verteporfin of choroidal neovascularization in angioid streaks: conventional versus early retreatment. *European journal of ophthalmology* 2005;15:69-73.
9. Donati MC, Virgili G, Bini A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization in angioid streaks: a case series. *Ophthalmologica* 2008;223:24-27.
10. Ladas ID, Kotsolis AI, Ladas DS, et al. Intravitreal ranibizumab treatment of macular choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: one-year results of a prospective study. *Retina* 2010;30:1185-1189.
11. Wiegand TW, Rogers AH, McCabe F, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of choroidal neovascularisation in patients with angioid streaks. *Br J Ophthalmol* 2009;93:47-51.
12. Gupta B, Elagouz M, Sivaprasad S. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularisation secondary to causes other than age-related macular degeneration. *Eye* 2010;24:203-213.
13. Finger RP, Issa PC, Ladewig M, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularisation associated with pseudoxanthoma elasticum. *Br J Ophthalmol* 2008;92:483-487.
14. Shah M, Amoaku WM. Intravitreal ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks. *Eye* 2012;26:1194-1198.