

# Diagnostyka neowaskularyzacji plamkowej typu 3

*Diagnosis of type 3 macular neovascularization*

**Justyna Mędrzycka, Anna Piotrowicz, Joanna Gołębowska,  
Radosław Różycki**

Klinika Okulistyczna, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej, Warszawa  
Kierownik Kliniki: dr n. med. Radosław Różycki



## NAJWAŻNIEJSZE

Neowaskularyzacja plamkowa typu 3 charakteryzuje się kompleksem patologicznych naczyń w siatkówce sensorycznej. W badaniu dna oka objawia się jako wylewy śródsiatkówkowe, obrzęk w plamce, wysięki twarde, odłączenie nabłonka barwnikowego.

## HIGHLIGHTS

Type 3 macular neovascularization is characterized by a complex of pathological vessels in the sensory retina. In the examination of the fundus, it manifests as intraretinal haemorrhages, macular edema, hard exudates, and detachment of the pigmented epithelium.

## STRESZCZENIE

Neowaskularyzacja plamkowa typu 3 charakteryzuje się kompleksem patologicznych naczyń zlokalizowanych w siatkówce sensorycznej. W badaniu dna oka objawia się jako wylewy śródsiatkówkowe, obrzęk w plamce, wysięki twarde i odwarstwienia nabłonka barwnikowego. Do diagnostyki i monitorowania terapii jest używana angiografia indocyjaninowa i fluoresceinowa oraz OCT i angio-OCT. Efekty leczenia są zależne od stadium zaawansowania choroby i zastosowanej terapii.

**Słowa kluczowe:** wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, neowaskularyzacja plamkowa, angiografia oparta na optycznej koherentnej tomografii, terapia anti-VEGF

## ABSTRACT

Type 3 macular neovascularization is characterized by a complex of pathological vessels located in the sensory retina. Fundus oculi examination reveals intraretinal hemorrhages, macular edema, hard exudates and pigment epithelial detachments. Indocyanine and fluorescein angiography, OCT and angio-OCT are used for diagnosis and treatment monitoring. The treatment efficacy depends on the disease severity and the therapy applied.

**Key words:** wet age-related macular degeneration, macular neovascularization, optical coherence tomography angiography, anti-VEGF therapy

## WSTĘP

Neowaskularyzacja plamkowa (MNV, *macular neovascularization*) typu 3, dawniej określana jako proliferacje naczynekowate siatkówki (RAP, *retinal angiomatous proliferation*), to jedna z postaci wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (wAMD, *wet age-related macular degeneration*) – choroby o charakterze przewlekłym i postępującym, która jest główną przyczyną utraty centralnego pola widzenia u pacjentów po 50. r.ż. [1].

Pierwsze doniesienia o występowaniu zespołów pomiędzy krążeniem siatkówki i naczyniówki zostały opisane ponad 100 lat temu przez Ollera. W 1992 r. Hartnett i wsp. opisali nieprawidłowości naczyniowe siatkówki jako określenie neowaskularyzacji siatkówki [2]. Dopiero w 2001 r. Yannuzzi i wsp. wprowadzili pojęcie proliferacji naczynekowatej siatkówki w odniesieniu do nieprawidłowości naczyniowych, które powstają w wewnętrznej części siatkówki i rozprzestrzeniają się w kierunku nabłonka barwnikowego (RPE, *retinal pigment epithelium*).

## CHARAKTERYSTYKA NEOWASKULARYZACJI PLAMKOWEJ TYPU 3

Częstość występowania MNV typu 3 określa się na mniej więcej 15–20% nowo wykrytych przypadków wAMD wśród rasy białej. Statystyki te mogą być jednak nieco niższe z powodu wcześniejszego braku możliwości spe-

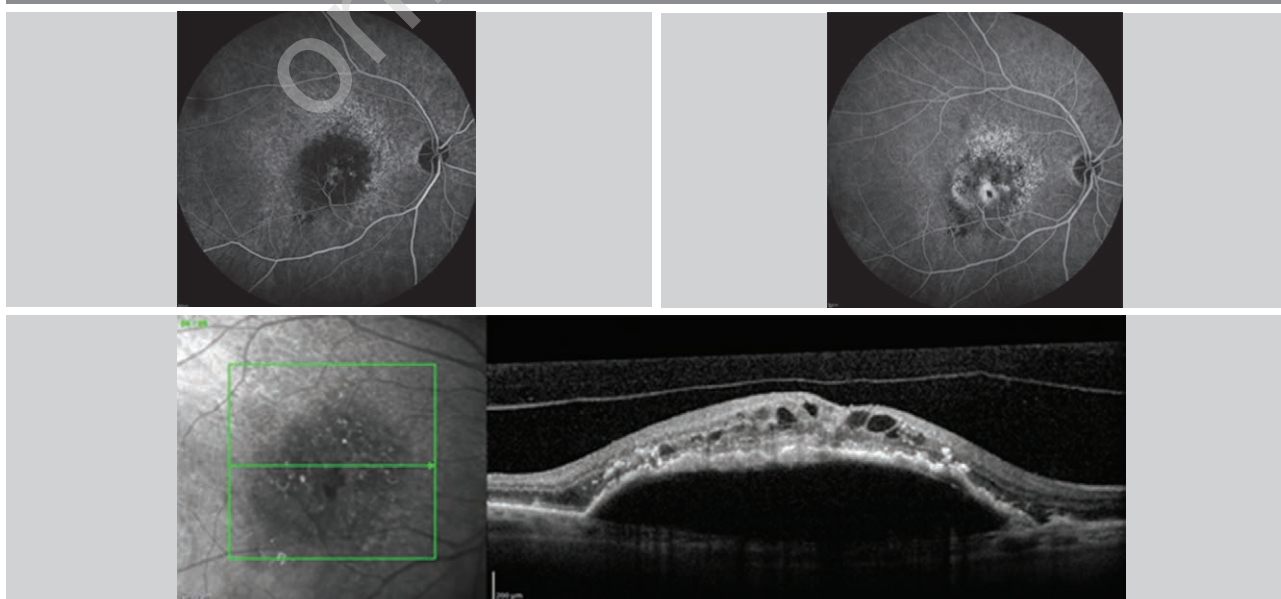
cialistycznych metod obrazowania. W przeciwieństwie do pozostałych typów wAMD, które w równej mierze występują u kobiet i mężczyzn, MNV typu 3 częściej jest wykrywana u płci żeńskiej. Choroba najczęściej ma charakter obustronny, choć jej przebieg może być asymetryczny [1, 3, 4]. Campa i wsp. wykazali, że 1/3 pacjentów, u których wykryto jednostronne MNV typu 3, w ciągu 3 lat rozwinęła zmiany w drugim oku [5]. MNV typu 3 cechuje się złym rokowaniem z typową szybką progresją przez wszystkie stadia choroby, z wytworzeniem blizny i atrofii siatkówki włącznie [3]. W piśmiennictwie znajdziemy również doniesienia o wpływie czynników genetycznych mających związek z rozwojem tego typu neowaskularyzacji, m.in. polimorfizmu genu *ARMS2/HTRA* [6].

## METODY DIAGNOSTYCZNE NEOWASKULARYZACJI PLAMKOWEJ TYPU 3

Przez lata złotym standardem w diagnostyce MNV typu 3 była angiografia indocyjaninowa (ICGA, *indocyanine green angiography*), która pozwala na obrazowanie ognisk hiperfluorescencyjnych, tzw. gorących punktów (*hot spot*) [7, 8]. Ze względu na trudniejszą dostępność ICGA w praktyce częściej jest wykorzystywane badanie angiografii fluoresceinowej (FA, *fluorescein angiography*) (ryc. 1).

### RYCINA 1

Neowaskularyzacja plamkowa typu 3. FA uwidacznia PED i ognisko hiperfluorescencji, która nasila się w trakcie badania z poszerzeniem swoich granic. Skan OCT-B potwierdza obecność odwarstwienia nabłonka barwnikowego z płynem śródsiatkówkowym i ogniskami hiperrefleksyjnymi.



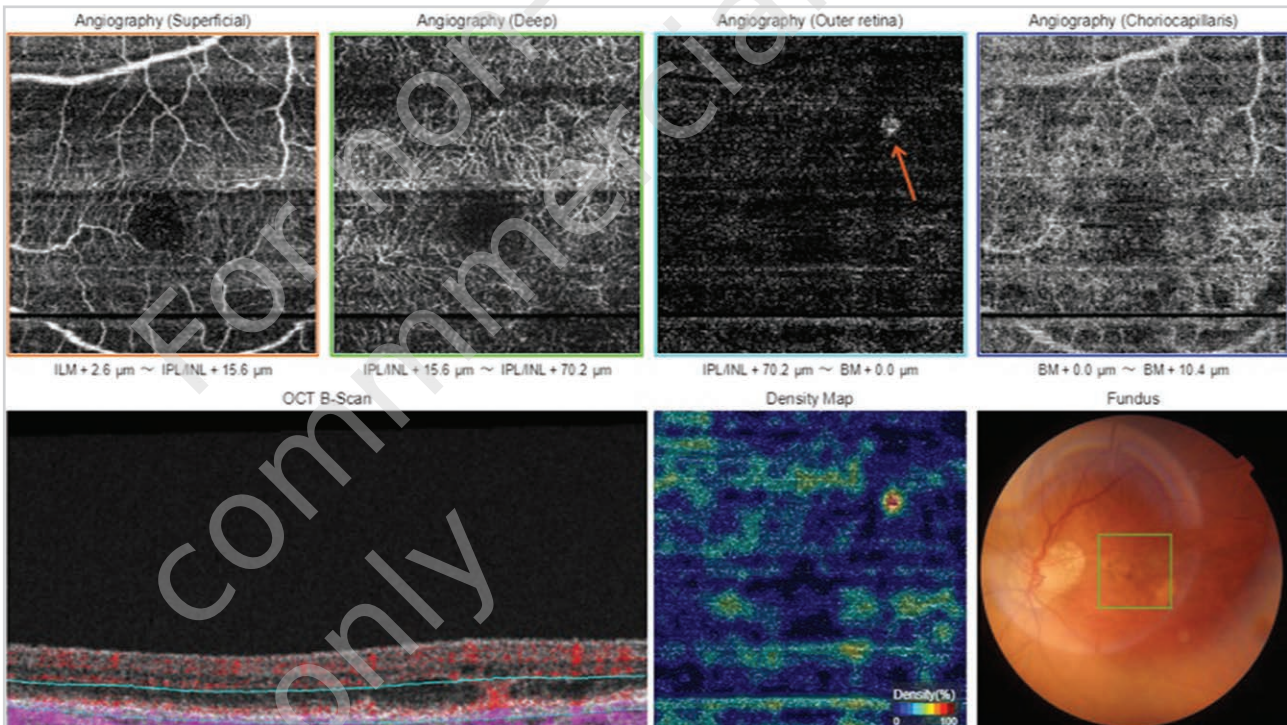
Obecnie w diagnostyce MNV 3 najczęściej wykorzystuje się nieinwazyjne metody obrazowania, takie jak optyczna koherentna tomografia (OCT, *optical coherence tomography*) i angiografia oparta na optycznej koherentnej tomografii (angio-OCT, *optical coherence tomography angiography*) (ryc. 2).

W badaniu OCT pierwszym objawem MNV typu 3 może być obecność śródsiatkówkowych ognisk hiperrefleksyjnych, a następnie mogą się pojawiać przestrzenie

płynu śródsiatkówkowego i anastomozy siatkówkowo-naczyniówkowe (RCA, *retinal-choroidal anastomosis*) (ryc. 3). W trakcie choroby dochodzi do odwarstwienia PRE i zwiększenia ilości płynu śród- i podsiatkówkowego (ryc. 4) [9, 10]. Wprowadzenie do diagnostyki okulistycznej badania angio-OCT pozwoliło na obrazowanie chorób siatkówki w różnych warstwach naczyniowych, co potwierdziło, że patologiczne naczynia w MNV typu 3 mają swój początek w splocie głębokim siatkówki.

RYCINA 2

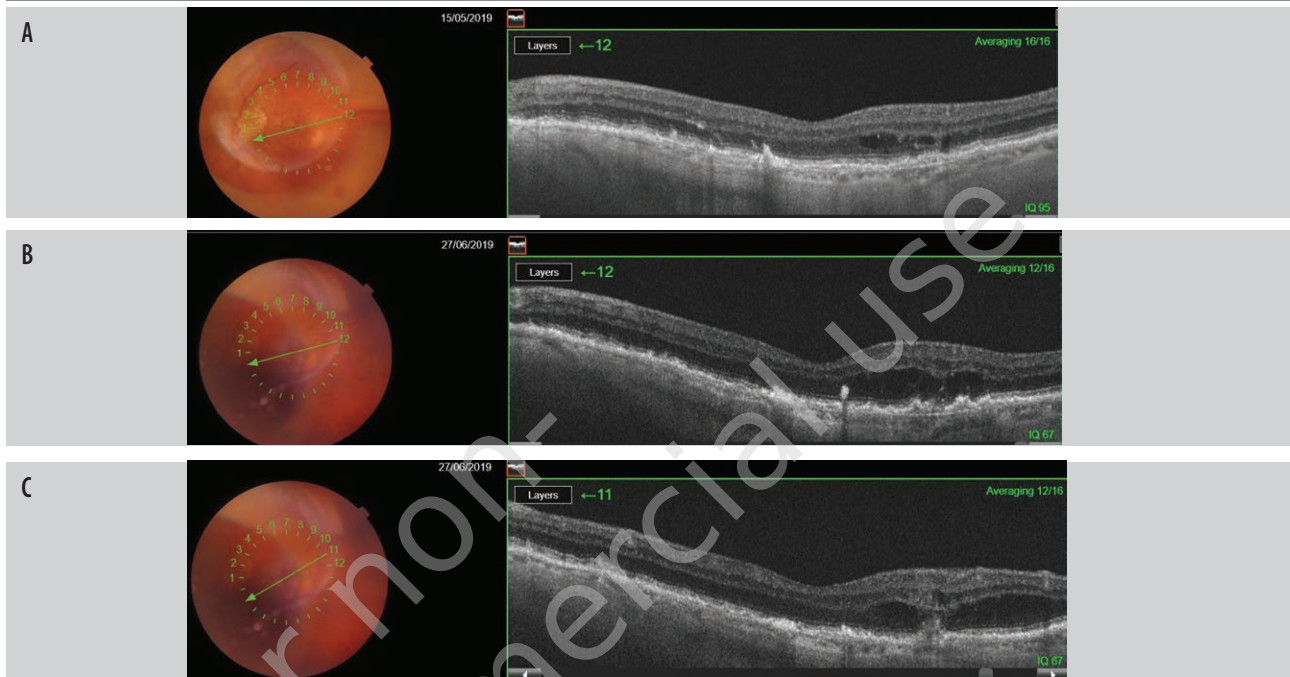
W angio-OCT – na poziomie siatkówki zewnętrznej widoczny przepływ w patologicznych naczyniach rozrastających się jako kłębkowata zmiana – zaznaczone strzałkami.





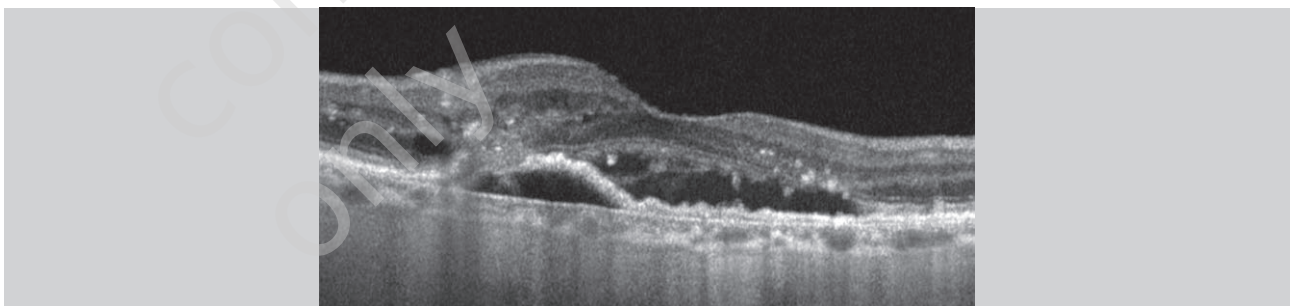
RYCINA 3

Progresja RAP. A. Widoczne pojedyncze cysty płynu śródsiatkówkowego. B. Progresja obrzęku siatkówki. C. Cystowaty obrzęk i anastomozy siatkówkowo-naczyniówkowe.



RYCINA 4

Skan OCT – uwidacznia odwarstwienie nabłonka barwnikowego z obecnością płynu podsiatkówkowego i śródsiatkówkowego oraz ogniskami hiperrefleksyjnymi.



Yannuzzi i wsp. do oceny ewolucji MNV typu 3 zaproponowali trzy stadia w oparciu o objawy kliniczne i zmiany zachodzące w naczyniówce (tab. 1):

- stopień 1. – neowaskularyzacja śródsiatkówkowa (IRN, *intraretinal neovascularization*)  
Neowaskularyzacja jest położona głęboko w wewnętrznych warstwach siatkówki i kieruje się ku przedniej i tylnej granicy siatkówki. W badaniu przedmiotowym często obserwuje się krwotoki śródsiatkówkowe i obrzęk siatkówki. W badaniu OCT nierzadko stwierdza się drobne śródsiatkówkowe ogniska hiperrefleksyjne, często z towarzyszącym płynem pod siatkówką zmysłową

(SRF, *subretinal fluid*). W angiografii indocyjaninowej można uwidoczniać ogniskowy przeciek barwnika.

- stopień 2. – neowaskularyzacja podsiatkówkowa (SRN, *subretinal neovascularization*)  
Neowaskularyzacja śródsiatkówkowa rozszerza się głębiej w kierunku RPE, poza warstwę fotoreceptorów z zajęciem przestrzeni podsiatkówkowej. Często obserwuje się odwarstwienie siatkówki zmysłowej, krwotoki, narastający obrzęk śródsiatkówkowy. W przypadku gdy neowaskularyzacja połączy się z RPE, może dojść do jego surowiczego odwarstwienia. W badaniu OCT poza zmianami z poprzedniego stadium stwierdza się

narastający obrzęk śródsiatkówkowy, surowicze odwarstwienia nabłonka barwnikowego.

- stopień 3. – neowaskularyzacja naczyńówki (CNV, *choroidal neovascularization*)

Proces neowaskularyzacji dalej rozciąga się ku dołowi, przyczyniając się do powstania RCA często z towarzyszącym włóknisto-naczyniowym odwarstwieniem nabłonka barwnikowego (PED, *pigment epithelium detachment*) wysiękami twardymi. W badaniu angiografii fluoresceinowej i indocyjanowej są widoczne połączenia naczyń siatkówki i naczyńówki [1, 3].

z częstych powikłań w postaci zaćmy i wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, *intraocular pressure*) [13–15, 18]. Obecnie najczęściej stosowaną metodą terapii jest leczenie z użyciem preparatów anty-VEGF (*anti-VEGF therapy, anti-vascular endothelial growth factor therapy*) w iniekcjach doszklistkowych. Badania kliniczne w większości potwierdzają skuteczne utrzymanie lub poprawę ostrości wzroku i zmniejszenie wysięku w chorych oczach [16, 17], ale istnieją również doniesienia o pogorszeniu stanu miejscowego, z atrofią nabłonka barwnikowego siatkówki łącznie [19].

TABELA 1

Cechy ewolucji zmian MNV typu 3 w badaniu OCT i angio-OCT.

Stadia MNV typu 3	Zmiany w badaniu oftalmoskopowym	Zmiany w OCT	Zmiany w angio-OCT
Neowaskularyzacja śródsiatkówkowa	• krwotoki śródsiatkówkowe, obrzęk siatkówki, druzy	• śródsiatkówkowe hiperrefleksyjne ogniska, płyn podsiatkówkowy	• neowaskularyzacja w wewnętrznych warstwach siatkówki
Neowaskularyzacja podsiatkówkowa	• krwotoki śródsiatkówkowe, narastający obrzęk siatkówki, może dojść do surowiczego odwarstwienia siatkówki neurosensorycznej	• cystowaty obrzęk plamki, surowicze odwarstwienie nabłonka barwnikowego z płynem podsiatkówkowym	• surowicze PED, neowaskularyzacja bliżej RPE sięgająca poza warstwę fotoreceptorów
Neowaskularyzacja naczyńówkowa	• wysięki twarde	• rozległy włóknisto-naczyniowy PED, płyn śród- i podsiatkówkowy	• anastomozy siatkówkowo-naczyńówkowe

PED (*pigment epithelium detachment*) – odwarstwienie nabłonka barwnikowego; RPE (*retinal pigment epithelium*) – nabłonek barwnikowy.

## PODSUMOWANIE

Wczesna i prawidłowa ocena stadium choroby ma istotne znaczenie w wyborze metody leczenia. Mimo wielu badań do tej pory nie powstał jeden, spójny protokół terapii proliferacji naczyniakowatych siatkówki. Dotychczas podejmowano próby leczenia MNV typu 3 z zastosowaniem terapii fotodynamicznej (PDT, *photodynamic therapy*) z użyciem werteporfiryny, jednak badania wykazały, że w monoterapii wyniki były niezadowalające [11, 12]. Kolejnym krokiem w leczeniu było połączenie PDT z iniekcją triamcynolonu do ciała szklistego. Efekty wydawały się dość obiecujące, świadczyły o stabilizacji ostrości wzroku i zmniejszeniu PED, jednak ograniczenie stosowania tej metody wynika

Dotychczas podejmowano liczne próby leczenia MNV typu 3, jednak do tej pory nie ustandaryzowano postępowania terapeutycznego. Monoterapia z anty-VEGF ma dobre krótkoterminowe wyniki, lecz wymaga częstych, systematycznych powtórzeń. Leczenie triamcynolonem z PDT wydaje się mieć szybkie efekty terapeutyczne, jednak z licznymi skutkami ubocznymi. Wciąż jest zbyt mało danych, aby rozwikłać, która metoda terapeutyczna przynosi największe korzyści w leczeniu.

*Źródło rycin: Wszystkie ryciny pochodzą z materiałów własnych autorów.*

### ADRES DO KORESPONDENCJI

**Ilek. Justyna Mędrzycka**  
Klinika Okulistyczna,  
Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej  
01-755 Warszawa, ul. Krasińskiego 54/56  
e-mail: gryszkiewicz84@wp.pl

### ORCID

Justyna Mędrzycka – ID – <http://orcid.org/0000-0001-9578-719X>  
Anna Piotrowicz – ID – <http://orcid.org/0000-0003-3910-6251>  
Joanna Gołębiwska – ID – <http://orcid.org/0000-0002-3013-4363>  
Radosław Różycki – ID – <http://orcid.org/0000-0001-7040-026X>

## Piśmiennictwo

1. Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina*. 2008; 28(3): 375-84.
2. Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A et al. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230(1): 11-9. <http://doi.org/10.1007/BF00166756>.
3. Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL et al. Retinal angiomatous proliferation. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62(4): 462-92. <http://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.01>.
4. Gołębiowska J, Hautz W. Zastosowanie angio-OCT w diagnostyce i terapii okulistycznej – część I. *OphthaTherapy*. 2016; 3(3): 161-71.
5. Campa C, Harding S, Pearce I et al. Incidence of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Eye*. 2010; 24: 1585-9. <http://doi.org/10.1038/eye.2010.88>.
6. Kałużny JJ, Zabel K, Zabel P. Proliferacje naczynek siatkówki – epidemiologia, obraz kliniczny i leczenie. *Okulistyka*. 2021; 21-6.
7. Bearely S, Espinosa-Heidmann DG, Cousins SW. The role of dynamic indocyanine green angiography in the diagnosis and treatment of retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92(2): 191-6.
8. Öztaş Z, Menteş J. Retinal Angiomatous Proliferation: Multimodal Imaging Characteristics and Follow-up with Eye-Tracked Spectral Domain Optical Coherence Tomography of Precursor Lesions. *Turk J Ophthalmol*. 2018; 48(2): 66-9.
9. Rispoli M, Cennamo G, Di Antonio L et al. Imaging Biomarkers in Exudative AMD. *Biomedicines*. 2021; 9(6): 668.
10. Querques G, Miere A, Souied EH. Optical Coherence Tomography Angiography Features of Type 3 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Dev Ophthalmol*. 2016; 56: 57-61. <http://doi.org/10.1159/000442779>. Epub 2016.
11. Boscia F, Parodi MB, Furino C et al. Photodynamic therapy with verteporfin for retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006; 244(10): 1224-32. <http://doi.org/10.1007/s00417-005-0205-2>. Epub 2006.
12. Stoffelns BM, Kramann C, Schoepfer K. Laserfotokoagulation und photodynamische Therapie (PDT) zur Behandlung der retinalen angiomatösen Proliferation (RAP) bei feuchter altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) [Laser photocoagulation and photodynamic therapy (PDT) with verteporfin for retinal angiomatous proliferation (RAP) in age-related macular degeneration (AMD)]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008; 225(5): 392-6. <http://doi.org/10.1055/s-2008-1027251>.
13. Rouvas AA, Papakostas TD, Vavvas D et al. Intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with PDT, and intravitreal triamcinolone with PDT for the treatment of retinal angiomatous proliferation: a prospective study. *Retina*. 2009; 29(4): 536-44. <http://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318196b1de>.
14. Krebs I, Krepler K, Stolba U et al. Retinal angiomatous proliferation: combined therapy of intravitreal triamcinolone acetonide and PDT versus PDT alone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 246(2): 237-43. <http://doi.org/10.1007/s00417-007-0651-0>. Epub 2007.
15. Nakano S, Honda S, Oh H et al. Effect of photodynamic therapy (PDT), posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide with PDT, and intravitreal injection of ranibizumab with PDT for retinal angiomatous proliferation. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 277-82. <http://doi.org/10.2147/OPHTH.S29718>. Epub 2012.
16. Saito M, Iida T, Kano M. Combined intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153(3): 504-14.e1. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.08.038>. Epub 2011.
17. Malamos P, Tservakis I, Kanakis M et al. Long-Term Results of Combination Treatment with Single-Dose Ranibizumab plus Photodynamic Therapy for Retinal Angiomatous Proliferation. *Ophthalmologica*. 2018; 240(4): 213-21. <http://doi.org/10.1159/000487610>. Epub 2018.
18. Mantel I, Ambresin A, Zografos L. Retinal angiomatous proliferation treated with a combination of intravitreal triamcinolone acetonide and photodynamic therapy with verteporfin. *Eur J Ophthalmol*. 2006; 16(5): 705-10. <http://doi.org/10.1177/112067210601600507>.
19. Hata M, Yamashiro K, Oishi A et al. Retinal pigment epithelial atrophy after anti-vascular endothelial growth factor injections for retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2017; 37(11): 2069-77. <http://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001457>.

### Wkład autorów:

Justyna Mędrzycka: 40%; Anna Piotrowicz: 25%; Joanna Gołębiowska: 25%; Radosław Różycki: 10%.

### Konflikt interesów:

Nie występuje.

### Finansowanie:

Nie występuje.

### Etyka:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

### Authors' contributions:

Justyna Mędrzycka: 40%; Anna Piotrowicz: 25%; Joanna Gołębiowska: 25%; Radosław Różycki: 10%.

### Conflict of interest:

None.

### Financial support:

None.

### Ethics:

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.