

MOŽNOSTI LÉČBY PREMAKULÁRNÍHO KRVÁCENÍ A KRVÁCENÍ POD VNITŘNÍ LIMITUJÍCÍ MEMBRÁNU SÍTNICE

Kováčová M.¹, Kousal B.¹, Meliška M.¹, Fichtl M.¹, Dušková J.², Kalvodová B.¹

¹Oční klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

²Ústav patologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou. Práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy Progres Q25.

Do redakce doručeno dne: 25. 8. 2021

Přijato k publikaci dne: 30. 10. 2021



MUDr. Magdalena Kováčová
Oční klinika, 1. lékařská fakulta,
Univerzita Karlova a Všeobecná
fakultní nemocnice v Praze
U nemocnice 2
128 08 Praha 2
E-mail:
magdalena.kovacova@vfn.cz

SOUHRN

Cíle: Premakulární krvácení a krvácení pod vnitřní limitující membránu (ILM) sítnice patří mezi příčiny náhlého zhoršení centrální zrakové ostrosti. Retrospektivně byly hodnoceny anatomické a funkční výsledky různých terapeutických možností.

Materiál a metody: Soubor tvořily tři oči tří pacientů (2 ženy a 1 muž). Pomocí vyšetření optickou koherenční tomografií se spektrální doménou byla upřesněna u obou žen subhyaloidní lokalizace premakulárního krvácení a u muže krvácení pod ILM sítnice. Vstupní centrální zraková ostrost (CZO) byla u obou žen 0,63, u muže 0,16. U pacientky s juxtafoveolárním krvácením při antikoagulační terapii warfarinem byl zvolen konzervativní postup, pacientka s krvácením v souvislosti s proliferativní diabetickou retinopatií (PDR) podstoupila Nd:YAG laserovou hyaloidotomii zadní sklivcové membrány. U muže s neobjasněnou příčinou krvácení byla provedena 25-Gauge pars plana vitrektomie s peelingem ILM a následné ultrastrukturální morfometrické a histopatologické vyšetření ILM.

Výsledky: U všech pacientů bylo dosaženo zlepšení jak CZO, tak nálezu na sítnici. Výsledná CZO byla u pacientky s PDR 0,8, u ostatních pacientů 1,0. Po dobu sledování nebyly zaznamenány žádné komplikace. Histopatologické a morfometrické vyšetření prokázalo variabilní tloušťku ILM ($2,70 \pm 1,58 \mu\text{m}$) a fibroblasty a makrofágy s depozity hemosiderinu na retinální straně ILM.

Závěr: Volba léčebného postupu u premakulárního krvácení či krvácení pod ILM závisí na vstupních parametrech, jakými jsou CZO, rozsah a lokalizace krvácení, a také celkový zdravotní stav pacienta. Nd:YAG laserová hyaloidotomie zadní sklivcové membrány je efektivní metoda pro rychlou obnovu zrakových funkcí. Chirurgické sloupnutí ILM a následné odsátí krvácení vede k odstranění rozpadových produktů hemoglobinu a k minimalizaci rizika vzniku sekundárních membrán na povrchu sítnice.

Klíčová slova: premakulární krvácení, vnitřní limitující membrána, ultrastrukturální morfometrie, histopatologie, Nd:YAG laserová hyaloidotomie, 25-G vitrektomie

SUMMARY

TREATMENT OPTIONS FOR PREMACULAR AND SUB-INTERNAL LIMITING MEMBRANE HEMORRHAGE

Introduction: Premacular hemorrhage (PH) and sub-internal limiting membrane hemorrhage (sub-ILM-H) are among the causes of sudden deterioration of central visual acuity. Anatomical and functional outcomes of different therapeutic options were evaluated retrospectively.

Methods: The study included three eyes of three patients (2 females and 1 male). Location of the hemorrhage was determined by spectral domain optical coherence tomography. Subhyaloid premacular location of the hemorrhage was proven in one eye of each woman and sub-ILM location of the hemorrhage in one eye of the male. The baseline best corrected visual acuity (BCVA) was 0.63 in the eyes of the females and 0.16 in the eye of the male. Conservative treatment option was chosen in case of juxtafoveolar PH in the eye of the female patient on anticoagulant warfarin therapy. The female patient with PH secondary to proliferative diabetic retinopathy (PDR) underwent Nd:YAG laser hyaloidotomy. The male patient with unexplained cause of the sub-ILM-H underwent 25-Gauge vitrectomy with ILM peeling and subsequent ultrastructural morphometric and histopathological examination of the ILM.

Results: Both BCVA and retinal finding improvement were achieved in all patients. Final BCVA was 0.8 in the eye of the female patient with PDR and 1.0 in rest of the eyes of the other patients. No complications were recorded at follow-up visits. Histopathological and morphometric examination demonstrated variable ILM thickness ($2.70 \pm 1.58 \mu\text{m}$) and proved presence of fibroblasts and macrophages with hemosiderin deposits on the retinal side of ILM.

Conclusion: The choice of the treatment option of PH and sub-ILM-H depends on input parameters such as the initial BCVA, the extent and the location of the hemorrhage, as well as the overall health of the patient. Nd:YAG laser hyaloidotomy is an effective method for rapid recovery of visual functions. Surgical ILM peeling and aspiration of the underlying hemorrhage result in the removal of breakdown products of hemoglobin and minimization of the risk of secondary epiretinal membranes development.

Keywords: premacular hemorrhage, internal limiting membrane, ultrastructural morphometry, histopathology, Nd:YAG laser hyaloidotomy, 25-Gauge vitrectomy, histology

Čes. a slov. Oftal., 77, 2021, No. 6, p. 288–293

ÚVOD

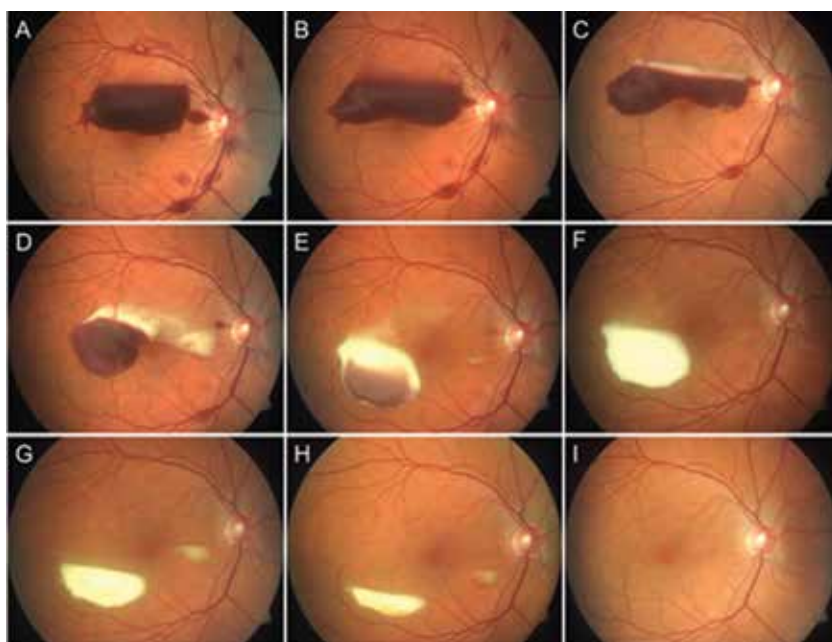
Premakulární krvácení a krvácení pod vnitřní limitující membránu (ILM) sítnice v oblasti zadního pólu oka je jednou z příčin náhlého zhoršení centrální zrakové ostrosti (CZO). Podle lokalizace krvácení rozlišujeme krvácení pod ILM, tedy mezi vrstvu nervových vláken sítnice a ILM, a krvácení subhyaloidní, které je lokalizováno mezi ILM a zadní sklivcovou membránou, popř. kombinace obojího. Biomikroskopicky je subhyaloidní krvácení zpravidla difúzní, s nepravidelnými okraji, různé sytosti a mění svůj tvar s polohou pacienta. Tvar krvácení pod ILM se s polohou pacienta nemění, je dobře ohraničené, s celofánovými lesky, má tvar kopule s dvojitým prstencem nařasení ILM a zadní sklivcové membrány. Mezi hlavní příčiny premakulárního krvácení a krvácení pod ILM patří Valsalvův manévr (náhlé zvýšení nitrohrudního a centrálního venózního tlaku), subarachnoideální krvácení, trauma, poruchy krvevotvorby či protrombotické stavy, hypertenzní nemoc nebo oční komplikace diabetu mellitu.

Materiál a metody

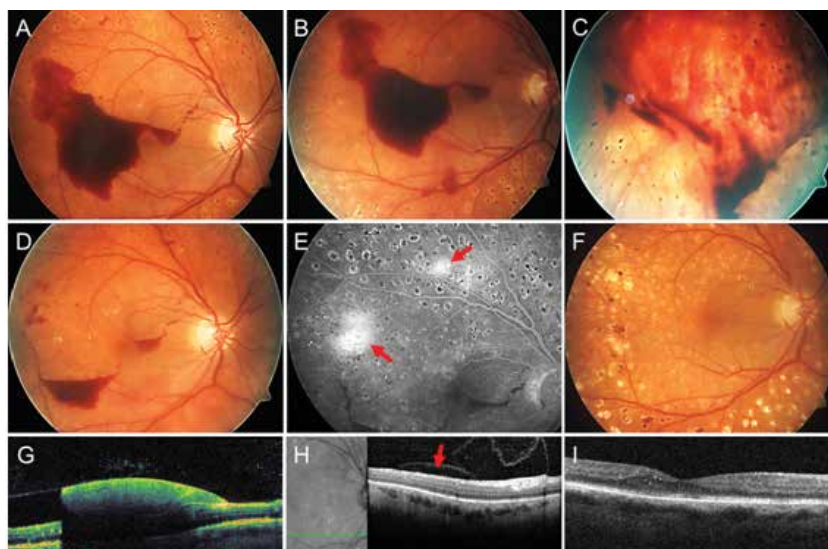
Soubor tvořily tři oči tří pacientů (2 ženy a 1 muž) ve věku 60, 50 a 51 let. Podrobné oční vyšetření zahrno-

valo stanovení nejlepší korigované centrální zrakové ostrosti pomocí Snellenových nebo Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) optotypů vyjádřené v decimálních hodnotách. Nález na fundu při biomikroskopickém vyšetření v mydriáze byl fotograficky zdokumentován (FF 450 plus IR a Visucam 200, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Německo). Jednotlivé vrstvy makuly byly zobrazeny pomocí optické koherenční tomografie se spektrální doménou (SD-OCT) přístroji Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH) a Spectral OCT/SLO (OTI Ophthalmic Technologies Inc., Toronto, Kanada). U jednoho pacienta byl materiál z vitreoretinálního rozhraní odeslán k ultrastrukturálnímu morfometrickému vyšetření. Zhotoveny a fotografovány byly poloténkové a ultratenké řezy ve 40 vyšetřených lokalitách (NIS-Elements, Laboratory Imaging, Praha, Česká republika).

Pacientka č. 1, 60letá žena, byla vyšetřena pro 2 týdny trvající horší vidění pravého oka. Pro recidivující hlubokou žilní trombózu a plicní embolii byla léčena antikoagulační terapií warfarinem. Hematologické vyšetření provedené z důvodu výskytu hlubokých žilních trombóz a trombóz mezenterických cév u rodinných příslušníků a potvrzené heterozygotní mutace FII protrombinu a mutace C677T genu pro metylenetetrahydrofolát reduktázu (MTHFR) v homozygotní formě u syna



Obrazek 1. Subhyaloidní krvácení na pravém oku pacientky č. 1 na antikoagulační terapii warfarinem (A), postupná resorpce krvácení při konzervativním postupu (B–I)



Obrázek 2. Subhyaloidní krvácení na pravém oku pacientky č. 2 (A), bezprostředně po provedené Nd:YAG laserové hyaloidotomii (B, C), týden po provedené Nd:YAG laserové hyaloidotomii (D), pozdní fáze fluorescenční angiografie (E) s aktivními neovaskularizacemi sítnice (označeny šipkami), stabilizovaný nálezn po 27 měsících (F). Lineární transfoveolární horizontální sken pomocí optické koherenční tomografie dokumentuje subhyaloidní krvácení (G), lineární horizontální inferoextrafoveolární sken s reziduální subhyaloidní kapsou (označena šipkou) za 1 měsíc (H) a lineární horizontální transfoveolární sken 27 měsíců po provedené Nd:YAG laserové hyaloidotomii (I)

pacientky prokázalo heterozygotní formu mutace C677T MTHFR s fyziologickou hladinou homocysteinémie. Při očním vyšetření byla zjištěna CZO pravého oka 0,63 s korekcí $-0,75$ D cyl ax 180° . Biomikroskopicky a pomocí SD-OCT jsme diagnostikovali subhyaloidní krvácení lokalizované těsně nad foveou (Obrázek 1 A).

Pacientka č. 2, 50letá žena trpící diabetem mellitem 2. typu léčeným perorálními antidiabetiky, se dostavila na naše pracoviště pro 14 dní trvající nepohyblivé pavučiny v zorném poli pravého oka. Vstupní CZO pravého oka byla 0,63 s korekcí $-0,50$ D = $-1,25$ D cyl ax 80° . Při biomikroskopickém vyšetření jsme zjistili subhyaloidní krvácení (Obrázek 2 A), které bylo následně potvrzeno pomocí SD-OCT (Obrázek 2 G).

Pacient č. 3, 51letý zdravý muž, byl vyšetřen pro 1 měsíc trvající zhoršené vidění levého oka, kterému předcházela větší fyzická námaha. CZO činila 0,16 s korekcí $+1,0$ D = $-0,5$ D cyl ax 170° . Při fundoskopickém vyšetření byly ve sklivci levého oka rozptýlené erytrocyty, oblast zadního pólu byla překryta kopulovitou hemoragií (Obrázek 3 A). Vyšetření metodou SD-OCT potvrdilo lokalizaci krvácení pod ILM v makule (Obrázek 3 B, C).

VÝSLEDKY

U pacientky č. 1 byl zvolen konzervativní postup, byla upravena antikoagulační terapie a doporučeno polohování na pravém boku. Nd:YAG laserová hyaloi-

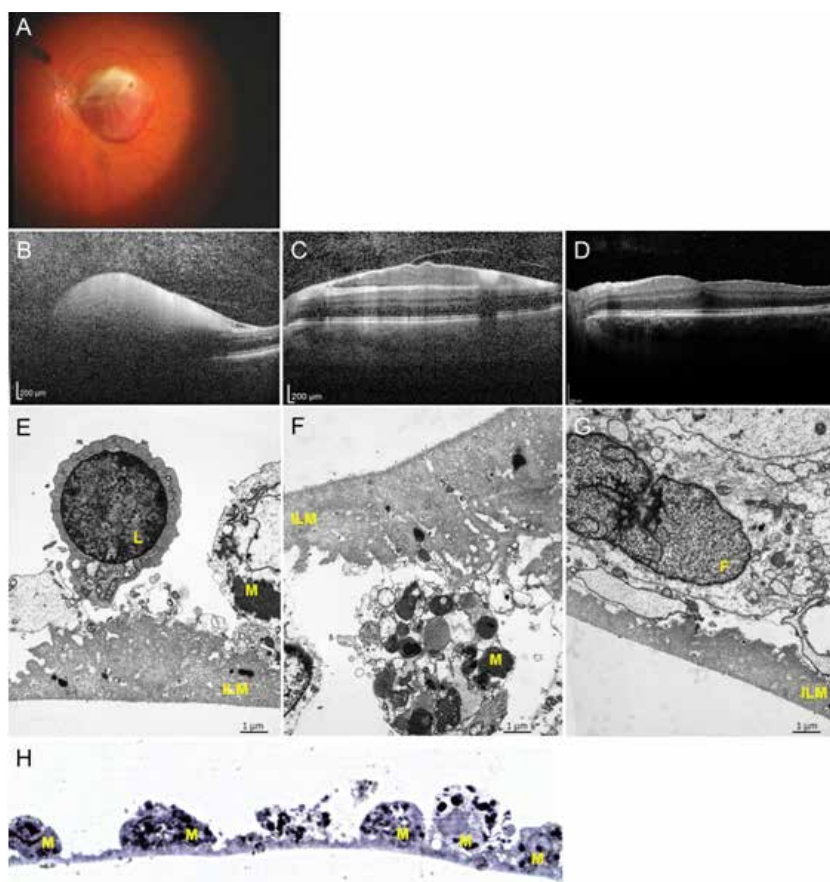
dotomie zadní sklivcové membrány nebyla indikována vzhledem k horní juxtafoveolární lokalizaci krvácení. Pacientka docházela na pravidelné týdenní oční kontroly z důvodu případné indikace Nd:YAG laserové hyaloidotomie zadní sklivcové membrány a/nebo pars plana vitrektomie (PPV) v případě posunu preretinálního krvácení do centra makuly. V průběhu 4 měsíců došlo k úplné resorpci krvácení (Obrázek 1 B–I), CZO pravého oka se upravila na 1,0. Sledovací doba pacientky byla celkem 32 měsíců.

Pacientka č. 2 podstoupila Nd:YAG laserovou hyaloidotomii zadní sklivcové membrány. Zvolená energie Nd:YAG laseru byla v rozmezí 2,4–3,8 mJ. Bezprostředně po zákroku došlo k evakuaci subhyaloidního krvácení do sklivcového prostoru (Obrázek 2 B, C). Za týden po zákroku (Obrázek 2 D) se CZO zlepšila na hodnotu 0,8. Za zdroj preretinálního krvácení byly označeny sítnicové neovaskularizace, které byly potvrzeny fluorescenční angiografií (Obrázek 2 E). Následně byla provedena jejich fokální laserová fotokoagulace a zároveň byl laserem ošetřen i klinicky signifikantní makulární edém. V dalším sledovacím období, po dobu 27 měsíců, byl nálezn na očním pozadí pravého oka stabilizovaný (Obrázek 2 F). Po úplné resorpci preretinálního krvácení byla na SD-OCT zachycena reziduální subhyaloidní kapsa (Obrázek 2 H), bez známek rozvoje epimakulární membrány v dalším sledovacím období (Obrázek 2 I).

Pacient č. 3 byl indikován k operačnímu řešení metodou bezstehové 25-Gauge PPV s peelingem ILM

a krátkodobou plynovou tamponádou 20% hexafluorosulfidem. Plánovanou operaci pacient podstoupil do týdne od stanovení oční diagnózy. Odstraněná ILM byla zaslána k ultrastrukturálnímu morfometrickému

vyšetření. Morfometrická analýza prokázala variabilní tloušťku ILM s hodnotou $2,70 \pm 1,58 \mu\text{m}$. Na retinální straně ILM byly známky organizujícího a resorbujícího se hematomu s hojnou účastí pigmentovaných mak-



Obrázek 3. Krvácení pod vnitřní limitující membránu (ILM) sítnice na levém oku pacienta č. 3 (A), znázorněné na lineárním transfoveolárním vertikálním skenu pomocí optické koherenční tomografie (B), kopulovitá prominence krvácení mezi odloučenou ztlustělou ILM a vrstvou nervových vláken sítnice na lineárním horizontálním superojuxtafoveolárním skenu (C), zlepšení nálezu v makule po 25-G pars plana vitrektomii s peelingem ILM (D). Ultrastrukturální morfometrické vyšetření materiálu z vitreoretinálního rozhraní, v ultratenkých řezech s vloženými značkami (F: fibroblast, L: lymfocyt, M: makrofág s granuly hemosiderinu) identifikována ILM vykazující výrazně variabilní tloušťku (průměr $2,70 \mu\text{m} \pm 1,58 \mu\text{m}$), na retinální straně ILM známky resorbujícího a organizujícího se hematomu s účastí hojných pigmentovaných makrofágů a elementů fibroblastické povahy, zvětšení 5000krát s měřítkem $1 \mu\text{m}$ v záběru (E-G). Polotenký řez ze světelné mikroskopie s pigmentovanými makrofágy na ILM, zvětšení 60x (H)

Tabulka 1. Výsledky různých léčebných postupů u premakulárního krvácení a krvácení pod vnitřní limitující membránu

Pacient číslo	Věk (roky)	Pohlaví	Vstupní CZO	Lokalizace krvácení	Terapie	Výsledná CZO	Doba sledování (měsíce)
1	60	žena	0,63	Subhyaloidní	Konzervativní postup	1,0	32
2	50	žena	0,63	Subhyaloidní	Nd:YAG laserová hyaloidotomie	0,8	27
3	51	muž	0,16	Pod vnitřní limitující membránou	25 G pars plana vitrektomie s peelingem vnitřní limitující membrány	1,0	3

CZO – centrální zraková ostrost

rofágů a elementů fibroblastické povahy (Obrázek 3 E–H). V pooperačním období se zlepšila CZO levého oka na 1,0 a zlepšen byl i nález na sítnici (Obrázek 3 D). Celková sledovací doba pacienta byla tři měsíce.

U pacientů nebyly zaznamenány žádné komplikace použité léčby. Výsledky shrnuje Tabulka 1.

DISKUZE

Subhyaloidní krvácení nebo krvácení pod vnitřní limitující membránu sítnice v oblasti zadního pólu oka může být projevem řady onemocnění. Většinou je provázáno náhlou ztrátou CZO.

K rychlé obnově zrakových funkcí můžeme použít metodu Nd:YAG laserové hyaloidotomie zadní sklivcové membrány s uvolněním subhyaloidní krvácení do prostoru sklivce. Nastavená energie laseru by neměla přesáhnout 10,5 mJ, a to z důvodu vyššího rizika komplikací ve smyslu vývoje makulární díry nebo trhliny sítnice s rizikem následného odchlípení sítnice [1]. Nd:YAG laserovou hyaloidotomii zadní sklivcové membrány jsme provedli u pacientky č. 2 našeho souboru. Energie Nd:YAG laseru se pohybovala od 2,4 do 3,8 mJ. Načasování provedení Nd:YAG laserové hyaloidotomie zadní sklivcové membrány má být v rozmezí 1–3 týdnů od vzniku potíží [1], u naší pacientky byla provedena za 2 týdny. Před provedením Nd:YAG laserové hyaloidotomie zadní sklivcové membrány je nezbytné doplnit SD-OCT vyšetření k přesnému určení lokalizace krvácení (subhyaloidní či krvácení pod ILM). Laserová disrupce zadní sklivcové membrány se provádí při spodním okraji subhyaloidního krvácení, v těchto místech je nejvíce vyklenutá zadní sklivcová membrána a je větší interval vzdálenosti od povrchu sítnice [2].

Po kompletní evakuaci preretinálního krvácení po provedené Nd:YAG laserové hyaloidotomii zadní sklivcové membrány byla u naší pacientky č. 2 při SD-OCT vyšetření zachycena perzistující subhyaloidní dutina. Sabella a kol. (2010) dokumentovali po provedené Nd:YAG laserové membranotomii pro krvácení pod ILM její zhojení bez známek poškození vrstvy nervových vláken sítnice [3]. Zou a kol. [4] referovali o nehojícím se preformovaném otvoru v ILM a tvorbě epimakulární membrány po provedené Nd:YAG laserové membranotomii pro krvácení pod ILM. U námi léčené pacientky jsme při biomikroskopickém vyšetření ani při SD-OCT tvorbu epiretinální membrány nezaznamenali.

U naší pacientky č. 1 nebyl tento výkon indikován, protože spodní okraj krevního výronu dosahoval k hornímu okraji fovey a pro nebezpečí případného poškození sítnice invazivním výkonem a dobrou CZO byl zvolen postup konzervativní. Zejména u subhyaloidního krvácení lze v závislosti na polohování hlavy díky gravitaci dosáhnout přemístění krve v retrohya-

loidním prostoru. U pacientky č. 1 bylo tímto postupem docíleno přesunutí hemoragie mimo osu vidění. U krvácení pod ILM je však spontánní resorpce krvácení většinou zdlouhavá a nelze vyloučit toxické poškození nervových buněk sítnice rozpadovými produkty hemoglobinu. Gibran a kol. a Krásnik a kol. [5,6] uvedli, že spontánní absorpce krvácení pod ILM je spojená s toxickým efektem na sítnici, s tvorbou premakulární trakční membrány a proliferativní vitreoretinopatií.

Chirurgickým sloupnutím ILM a odsátím krvácení v makule během bezstehové 25-Gauge PPV lze riziko toxického poškození nervových buněk sítnice eliminovat. Během operačního výkonu u našeho pacienta č. 3 byla sloupnutá ILM a odeslána k histologickému a morfometrickému vyšetření. V roce 2007 Gibran a kol. a v roce 2013 Hua a kol. prezentovali histologické výsledky sloupnuté ILM během PPV pro krvácení pod ILM. [5,7]. Na retinální straně sloupnuté ILM byly přítomny makrofágy s fagocytovaným hemosiderinem a buňky podobné buňkám retinálního pigmentového epitelu, které jsou zodpovědné za vznik gliální membrány. Na sklivcové straně sloupnuté ILM nebyly nalezeny buňky žádné. Tyto histologické nálezy byly potvrzeny i u našeho pacienta č. 3. Při poranění tkáně dochází k vyplavení zánětlivých monocytů, tkáňových makrofágů, fibroblastů, zánětlivých mediátorů a růstových faktorů s cílem obnovit poškozenou tkáň [8]. Histologický nález sloupnuté ILM u pacienta č. 3 potvrzuje probíhající reparační pochody poraněné tkáně.

Domníváme se, že příčinou vzniku krvácení pod ILM u tohoto pacienta byl Valsalvův manévr. Při fyzické zátěži dochází ke zvýšení břišního a nitrohrudního tlaku, což má za následek zvýšení venózního tlaku a může způsobit retinální kapilární krvácení pod ILM. Pokud je krvácení masivní, může způsobit trhliny v ILM a krev dále proniká do subhyaloidního nebo i sklivcového prostoru [9,10].

V našem souboru jsme nezaznamenali žádné komplikace spojené s chirurgickým řešením krvácení pod ILM cestou bezstehové 25-G PPV či Nd:YAG laserové hyaloidotomie zadní sklivcové membrány.

ZÁVĚR

Volba léčebného postupu u preretinálního krvácení (PPV, Nd:YAG laserová hyaloidotomie či konzervativní postup) závisí na vstupních parametrech, jakými jsou CZO, typ a rozsah krvácení a v neposlední řadě celkový zdravotní stav pacienta. Nd:YAG laserová hyaloidotomie je rychlá a efektivní metoda vedoucí k obnově zrakových funkcí pacienta. Chirurgické odsátí krvácení pod ILM s peelingem ILM pomáhá odstranit depozita železa a hemosiderinu, a tím minimalizuje riziko vzniku sekundárních sítnicových membrán a toxického poškození nervových buněk sítnice.

LITERATURA

1. Kirwan RP, Cahill MT. Nd:YAG laser hyaloidotomy for Valsalva pre-macular haemorrhage. *Ir J Med Sci.* 2011 Sep;180(3):749-752.
2. Karagiannis D, Kontadakis GA, Flanagan D. Nd:YAG laser for pre-retinal hemorrhage in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2018 Jan 12;10:8-9.
3. Sabella P, Bottoni F, Staurengi G. Spectral-domain OCT evaluation of Nd:YAG laser treatment for Valsalva retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Apr;248(4):599-601.
4. Zou M, Gao S, Zhang J, Zhang M. Persistent unsealed internal limiting membrane after Nd:YAG laser treatment for Valsalva retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2013 Apr 16;13:15.
5. Gibran SK, Kenawy N, Wong D, Hiscott P. Changes in the retinal inner limiting membrane associated with Valsalva retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2007 May;91(5):701-702.
6. Krásnik V, Stefanicková J, Strmen P, Kusenda P. Krvácania pod vnútornú hraničnú membránu sietnice liečené pars plana vitrektómiou [Sub- internal Limiting Membrane Haemorrhage Treated by Pars Plana Vitrectomy]. *Cesk Slov Oftalmol.* 2012 Oct;68(4):135-739.
7. Hua R, Liu LM, Hu YD, Zhou Y, Chen L. Combine intravitreal bevacizumab with Nd: YAG laser hyaloidotomy for Valsalva pre-macular haemorrhage and observe the internal limiting membrane changes: a spectralis study. *Int J Ophthalmol.* 2013 Apr 18;6(2):242-245.
8. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity.* 2016 Mar 15;44(3):450-462.
9. García Fernández M, Navarro JC, Castaño CG. Long-term evolution of Valsalva retinopathy: a case series. *J Med Case Rep.* 2012 Oct 10;6:346.
10. Couperus K, Angel S, Kim N, Flugga K, Perreault M. A unique case of Valsalva retinopathy: preretinal hemorrhage identified on bedside ultrasound. *J Emerg Med.* 2021 Feb;60(2):220-222.