



ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ
ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΑΜΝΙΑΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

Εισηγητής
Ν. Γεωργιάδης

ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΑΜΝΙΑΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

Κ. Μπομπορίδης, Δ. Μικρόπουλος, Ν. Ζιάκας, Ν. Γεωργιάδης.

1^η Οφθαλμολογική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή

Η συντηρημένη ανθρώπινη αμνιακή μεμβράνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε πολλές εφαρμογές αποκατάστασης της οφθαλμικής επιφάνειας δηλαδή του επιθηλίου που συνιστά τον βλεφαρικό και βολβικό επιπεφυκότα καθώς και το επιθήλιο του κερατοειδούς. Στην Οφθαλμολογία πρώτος ο Roth το 1940 ανακοίνωσε τη χρήση της αμνιακής μεμβράνης για την αποκατάσταση συμβλέφαρου και ελλειμμάτων επιπεφυκότα

Η αμνιακή μεμβράνη ή άμνιο είναι ο εσωτερικός χιτώνας του πλακούντα και αποτελείται από παχεία βασική μεμβράνη και ανάγγειο στρώμα, λαμβάνεται δε κατά το τέλος προγραμματισμένης καισαρικής τομής. Κάτω από άσηπτες συνθήκες σε θάλαμο νηματικής ροής ξεπλένεται με φυσιολογικό ορό μέσα στον οποίο έχει προστεθεί μείγμα αντιβιοτικών (πενικιλίνη, στρεπτομυκίνη, νεομυκίνη και αμφοτερικίνη). Το άμνιο χωρίζεται από το χόριο και η αμνιακή μεμβράνη εν εκτάσει τοποθετείται πάνω σε φύλλο νιτροσελουλόζης με την επιθηλιακή πλευρά προς τα επάνω. Τοποθετείται σε φιαλίδια που περιέχουν μείγμα Dulbecco modified Eagle medium και γλυκερόλη 1:1 και φυλάσσεται σε ψυγείο θερμοκρασίας -80°C .

Η αμνιακή μεμβράνη έχει ορισμένες μοναδικές βιολογικές ιδιότητες που την καθιστούν ιδανικό μόσχευμα για αποκατάσταση επιθηλίου. Δεν έχει έκφραση HLA-A, B αντιγόνων οπότε δεν προκαλεί αντιγονική αντίδραση ενώ έχει συγκεκριμένους ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες. Επάγει την επιθηλιοποίηση παρέχοντας μία νέα βασική μεμβράνη και απελευθερώνοντας παράγοντες ανάπτυξης κυττάρων ενώ αναστέλλει την δράση των πρωτεασών. Η βασική της μεμβράνη είναι παρόμοια της βασικής μεμβράνης του επιπεφυκότα και ιδανικό υπόστρωμα πάνω στην οποία μπορούν να αναπτυχθούν ακόμα και επιθηλιακά προγονικά κύτταρα. Αυτή η δράση της εξηγεί πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξάπλωση βλαστικών κυττάρων του ΣΚΟ (stem cells) και γιατί διευκολύνει την επιθηλιοποίηση των υποτροπιαζουσών και χρόνιων επιθηλιακών ελλειμμάτων του κερατοειδούς διατηρώντας φυσιολογικό τον φαινότυπο των επιθηλιακών κυττάρων που αναπτύσσονται επάνω στην επιφάνειά της. Μειώνει την φλεγμονή, ουλοποίηση και νεοαγγείωση της οφθαλμικής επιφάνειας καταστέλλοντας το μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα β (TGF- β) και ομαλοποιώντας την δράση των ινοβλαστών.

Η μεμβράνη αποτελείται από δύο στρώματα, το χόριο από την μία μεριά και την βασική μεμβράνη με έναν στίχο επιθηλιακών κυττάρων από την άλλη. Όταν η μεμβράνη μεταμοσχεύεται με το επιθήλιο προς το εξωτερικό περιβάλλον χρησιμοποιείται ως μόσχευμα αναμένοντας το νέο επιθήλιο να αναπτυχθεί στην επιφάνειά. Όταν τοποθετείται με το επιθήλιο σε επαφή με τους ιστούς τότε χρησι-

μοποιείται ως κάλυμμα αναμένοντας το επιθήλιο να αναπτυχθεί κάτω από την μεμβράνη ανάλογα με τις απαιτήσεις της αποκατάστασης ιστών.

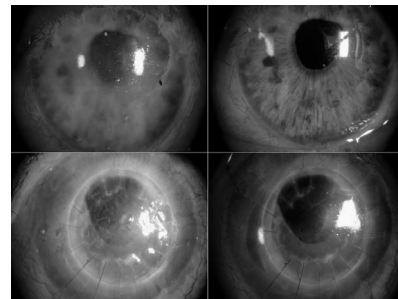
Στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει πλήθος δημοσιεύσεων για όλες τις πιθανές εφαρμογές της αμνιακής μεμβράνης στην αποκατάσταση της οφθαλμικής επιφάνειας, θα αναπτύξουμε όμως τα αποτελέσματα από την μακρόχρονη εμπειρία της κλινικής μας στις παρακάτω εφαρμογές:

α) Ελλείμματα του κερατοειδικού επιθηλίου από φυσαλιδώδη κερατοπάθεια, χημικά εγκαύματα και έλκη κερατοειδούς.

β) Πτερύγιο, χάλαση του επιπεφυκότα, ελλείμματα επιπεφυκότα από αφαίρεση όγκων, συμβλέφαρο και αποκατάσταση βλεφαρικών κολπωμάτων.

Φυσαλιδώδη κερατοπάθεια

Το σαθρό επιθήλιο με τις χαρακτηριστικές φυσαλίδες και την επακόλουθη φλεγμονή όλης της οφθαλμικής επιφάνειας αποτέλεσαν πεδίο εφαρμογής της μεμβράνης από πολλούς ερευνητές μεταμοσχεύοντάς την σαν μόσχευμα στο κερατικό επιθήλιο εντός του σκληροκερατοειδούς ορίου (ΣΚΟ) σε μάτια με σημαντικά μειωμένη όραση. Στην κλινική μας η μεμβράνη εφαρμόστηκε στα περιστατικά αυτά σαν κάλυμμα επάνω από ολόκληρη την κερατοειδική επιφάνεια σε μάτια με καλή οπτική οξύτητα ($>5/10$). (Εικόνα 1)



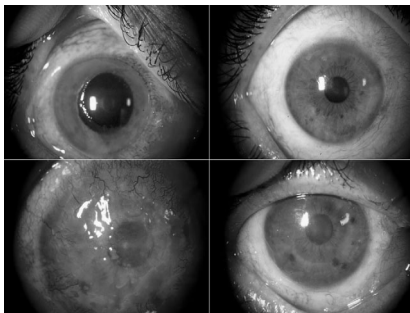
Εικόνα 1. Προχωρημένη μετεγχειρητική φυσαλιδώδη κερατοπάθεια (άνω αριστερά). Ομαλή επιφάνεια οκτώ μήνες μετά την μεταμόσχευση αμνιακής μεμβράνης (άνω δεξιά). Φυσαλιδώδη κερατοπάθεια σε μεταμόσχευση κερατοειδούς και αποκατάσταση της διαύγειας του μοσχεύματος 6 μήνες μετά την μεταμόσχευση.

Η χειρουργική τεχνική είναι κοινή για πολλές εφαρμογές της αμνιακής μεμβράνης και αρχίζει με απόξεση του σαθρού επιθηλίου, 360ο περιτομή του επιπεφυκότα περιφερικά του ΣΚΟ, τοποθέτηση

της μεμβράνης με της επιθηλιακή επιφάνεια σε επαφή με το στρώμα του κερατοειδή και συρραφή με συνεχόμενο ράμμα nylon 9.0 στα ελεύθερα άκρα του επιπεφυκότα. Στο τέλος της επέμβασης τοποθετείται θεραπευτικός φακός επαφής σε όλους τους ασθενείς. Με ελάχιστη μετεγχειρητική παρακολούθηση 12 μηνών διαπιστώσαμε 87,6% των ασθενών να έχουν ομαλό και υγιές επιθήλιο με μειωμένη φλεγμονή του επιπεφυκότα και βελτιωμένη οπτική οξύτητα. Στην παραπάνω τεχνική το νέο επιθήλιο του κερατοειδούς προέρχεται από τα αρχέγονα κύτταρα του ΣΚΟ τα οποία αναπτύσσονται κάτω από την μεμβράνη. Είναι η μόνη σειρά ασθενών στην οποία περιγράφεται βελτίωση της οπτικής οξύτητας των ασθενών

Χημικά εγκαύματα

Στα χημικά τραύματα του οφθαλμού και ιδίως από αλκάλια παρατηρείται έντονη φλεγμονώδης αντίδραση και καταστροφή της οφθαλμικής επιφάνειας καθώς και καταστροφή του επιθηλίου του κερατοειδούς και στην συνέχεια τήξη του με παράλληλη καταστροφή των αρχέγονων κυττάρων του ΣΚΟ σε προχωρημένες περιπτώσεις. (Εικόνα 2)



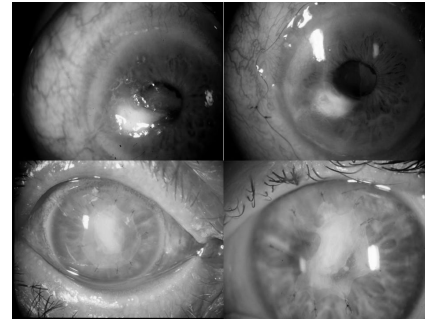
Εικόνα 2. Χημικά εγκαύματα δεύτερου και τρίτου βαθμού (αριστερά) και ομαλής οφθαλμικής επιφάνεια χωρίς σημεία φλεγμονής 3 μήνες μετά την μεταμόσχευση (δεξιά).

Εφαρμόσαμε την μεταμόσχευση αμνιακής μεμβράνης σε χημικά εγκαύματα δεύτερου και τρίτου σταδίου σε αυτά δηλαδή που δεν έχει επιτελεστεί η καταστροφή των αρχέγονων κυττάρων. Στα εγκαύματα γινόταν αφαίρεση του νεοαγγειακού πάνου του κερατοειδούς μαζί με τον υπερπλαστικό επιπεφυκότα και λύση των συμφύσεων και του τυχόν υπάρχοντος συμβλέφαρου. Η χειρουργική τεχνική είναι όμοια με την τεχνική που περιγράφηκε για την φυσαλιδώδη κερατοπάθεια με την μεμβράνη να τοποθετείται σαν κάλυμμα έτσι ώστε το επιθήλιο να αναπτυχθεί κάτω από την μεμβράνη ενώ το κύριο όφελος από την μεταμόσχευση σε αυτά τα περιστατικά προέρχεται από τους βιολογικούς παράγοντες που καταστέλλουν την φλεγμονή και ουλοποίηση.

Στα περιστατικά εγκαυμάτων από αλκάλια που εφαρμόσαμε την τεχνική αυτή σε συνδυασμό με την επιβεβλημένη συντηρητική αγωγή παρατηρήθηκε σημαντικά ταχύτερη επούλωση του κερατοειδικού επιθηλίου, διαύγαση του στρώματος και ταχύτερος έλεγχος της καταστροφικής φλεγμονής της οφθαλμικής επιφάνειας σε σχέση με τα περιστατικά στα οποία εφαρμόστηκε αποκλειστικά η ενδεδειγμένη συντηρητική αγωγή.

Έλκη κερατοειδούς

Σε επίμονα ελλείμματα του επιθηλίου του κερατοειδούς ή βαθύτερα έλκη και κυρίως νευροτροφικά τα οποία δεν απαντούν θετικά στην συντηρητική αγωγή εφαρμόσαμε την μεταμόσχευση της αμνιακής μεμβράνης αντί της επικάλυψης με επιπεφυκότα όπως συστήνεται σε προχωρημένες περιπτώσεις. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3. Παρακεντρικό νευροτροφικό έλκος κερατοειδούς και τρία στάδια επούλωσης έπειτα από την μεταμόσχευση αμνιακής μεμβράνης. Διατηρείται η ουλοποίηση και θόλωση του στρώματος και έπειτα από την επούλωση της επιφάνειας

Στα περιστατικά αυτά γίνεται απόξεση του σαθρού επιθηλίου ή και του νεκρωτικού υλικού από τον κρατήρα του έλκους και τοποθετούνται μικρά τεμάχια της μεμβράνης εντός του ελλείμματος έτσι ώστε να καλυφθεί ο κρατήρας του έλκους και να ομαλοποιηθεί η επιφάνεια του κερατοειδούς. Η τελική στοιβάδα της αμνιακής μεμβράνης τοποθετείται σαν μόσχευμα εντός των ορίων του ΣΚΟ με συρραφή στο στρώμα του κερατοειδούς ή σαν κάλυμμα κατά αντίστοιχο τρόπο με την τεχνική που περιγράφηκε παραπάνω στη φυσαλιδώδη κερατοπάθεια. Σε επίμονα έλκη η τεχνική μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές σε αντίθεση με τους κρημνούς επιπεφυκότα.

Πτερύγιο

Έχει βιβλιογραφικά τεκμηριωθεί ότι η μεταμόσχευση αμνιακής μεμβράνης για την κάλυψη του ελλείμματος που προκύπτει από την αφαίρεση εκτεταμένων και υποτροπιάζοντων πτερυγίων έχει τα μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας μετά την αυτομεταμόσχευση επιπεφυκότα. Πέρα από την ευκολία αποκατάστασης οποιασδήποτε έκτασης ελλείμματος με την μεμβράνη να τοποθετείται σαν μόσχευμα δηλαδή με την επιθηλιακή επιφάνεια προς το εξωτερικό περιβάλλον, οι βιολογικές ιδιότητες της μεμβράνης μειώνουν την ουλοποίηση και νεοαγγείωση μειώνοντας έτσι δραστικά τα ποσοστά υποτροπής. Τα ποσοστά υποτροπής της μεθόδου για υποτροπιάζοντα πτερύγια ήταν 26, 3% στην κλινική μας. Η χρήση της αμνιακής μεμβράνης επιτρέπει την επανάληψη της επέμβασης χωρίς τους περιορισμούς που η χρήση αυτομοσχεύματος επιπεφυκότα επιβάλλει. (Εικόνα 4)



Εικόνα 4. Αφαίρεση πτερυγίου (άνω) και όγκου επιπεφυκότα στο επίπεδο του ΣΚΟ (κάτω) και η κάλυψη του ελλείμματος επιπεφυκότα με αμνιακή μεμβράνη (δεξιά).

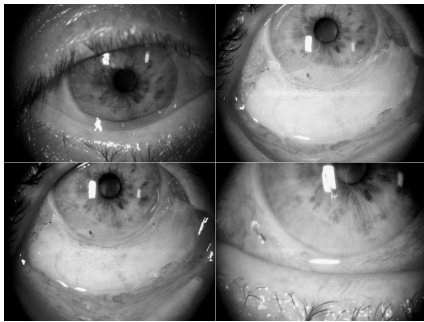
Ελλείμματα επιπεφυκότα

Τα ελλείμματα της επιφάνειας του επιπεφυκότα ή και του κερατο-

ειδικού επιθηλίου έπειτα από αφαίρεση επιφανειακών όγκων προσφέρουν το ιδανικό πεδίο για μεταμόσχευση της αμνιακής μεμβράνης. Κατά αντίστοιχο τρόπο με την εφαρμογή στην αφαίρεση του πτερυγίου η μεμβράνη καλύπτει άριστα οποιαδήποτε έκταση ελλείμματος, περιορίζει την νεοαγγείωση ενώ προσφέρει άριστη δυνατότητα παρατήρησης της περιοχής για την έγκαιρη διάγνωση πιθανών υποτροπών. Στις περιπτώσεις αυτές η μεμβράνη τοποθετείται με την επιθηλιακή πλευρά προς τα έξω έτσι ώστε το νέο επιθήλιο να αναπτυχθεί επάνω από την μεμβράνη.

Χάλαση επιπεφυκότα

Η χάλαση του επιπεφυκότα έχει περιγραφεί σαν αίτιο ή αποτέλεσμα ξηροφθαλμίας ενώ η πτύχωση της περίσσειας επιπεφυκότα στο ρινικό μισό του κάτω βλεφαρικού χείλους επιτείνει τα συμπτώματα της αντανακλαστικής αίσθησης επιφοράς στα περιστατικά αυτά. (Εικόνα 5)



Εικόνα 5. Χάλαση επιπεφυκότα, αφαίρεση της περίσσειας και κάλυψη του ελλείμματος με αμνιακή μεμβράνη Διακρίνεται (κάτω δεξιά) η ομαλή επιφάνεια του βολβικού επιπεφυκότα μετά την επέμβαση.

Η επικρατέστερη αιτιολογία του φαινομένου είναι η παρουσία υποκλινικής χρόνιας φλεγμονής πιθανότατα από την ξηροφθαλμία και η δημιουργία λεμφικού οιδήματος στους ιστούς υπό τον επιπεφυκότα. Η χειρουργική αφαίρεση της περίσσειας του επιπεφυκότα και η αποκατάσταση του ελλείμματος κατά αντίστοιχο τρόπο με αυτόν του πτερυγίου προσφέρει τα καλύτερα αποτελέσματα για την εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων.

Αποκατάσταση βλεφαρικών κολπωμάτων

Η λύση συμβλεφάρων και η αποκατάσταση των βλεφαρικών κολπωμάτων γίνεται παραδοσιακά με την χρήση μοσχευμάτων στοματικού βλεννογόνου. Τελευταία έχει εφαρμοστεί εκτεταμένα η χρήση της αμνιακής μεμβράνης στις τεχνικές αυτές. (Εικόνα 6)



Εικόνα 6. Ρίκνωση κολπωμάτων (αριστερά) και η ικανοποιητική μετεγχειρητική εικόνα στους 6 μήνες μετά την αποκατάσταση (δεξιά).

Η αποκατάσταση του βολβικού επιπεφυκότα γίνεται με ευκολία με

την χρήση της μεμβράνης η οποία είναι λιγότερο αποτελεσματική στην αποκατάσταση του βλεφαρικού επιπεφυκότα. Η λεπτή και εύθρυπτη αμνιακή μεμβράνη δεν επιτρέπει την εύκολη χρήση ραμμάτων ανακατασκευής των κολπωμάτων και η χρήση της ενδείκνυται σε περιστατικά μέσης βαρύτητας, ενώ για πιο προχωρημένες καταστάσεις απαιτείται η χρήση στοματικού βλεννογόνου που προσφέρει παχύτερο και σκληρότερο μόσχευμα. Επιπρόσθετα και σε αντίθεση με τον στοματικό βλεννογόνο, η μεμβράνη δεν καλύπτεται από στοιβάδα βλεννογόνου και δεν περιέχει εκκριτικά κύτταρα για την παραγωγή βλεννης ή δακρύων.

Οι παραπάνω εφαρμογές δείχνουν το ευρύ πεδίο χρήσης της αμνιακής μεμβράνης στην αποκατάσταση της οφθαλμικής επιφάνειας. Η περιορισμοί της χρήσης της ορίζονται από την αδυναμία αναγέννησης των μητρικών κυττάρων και άρα σε περιπτώσεις όπου η βλάβη είναι τόσο εκτεταμένη απαιτείται η συνδυασμένη επέμβαση με χρήση μοσχεύματος ΣΚΟ. Οι εφαρμογές αυτές επέβαλλαν και την διεύρυνση της προσφοράς διάφορων μορφών αμνιακής μεμβράνης από διάφορες εταιρείες ή τράπεζες μοσχευμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *American journal of ophthalmology* 1997; **123**: 303-12.
2. Azuara-Blanco A, Pillai CT, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *The British journal of ophthalmology* 1999; **83**: 399-402.
3. Dua HS, Azuara-Blanco A. Amniotic membrane transplantation. *The British journal of ophthalmology* 1999; **83**: 748-52.
4. Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* 1995; **14**: 473-84.
5. Mejia LF, Acosta C, Santamaria JP. Use of nonpreserved human amniotic membrane for the reconstruction of the ocular surface. *Cornea* 2000; **19**: 288-91.
6. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SC. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997; **104**: 974-85.
7. Prabhasawat P, Tseng SC. Impression cytology study of epithelial phenotype of ocular surface reconstructed by preserved human amniotic membrane. *Archives of ophthalmology* 1997; **115**: 1360-7.
8. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *The British journal of ophthalmology* 1998; **82**: 235-40.
9. Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. *Ophthalmology* 1997; **104**: 2068-76.
10. Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K, Gray T, Meller D. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Archives of ophthalmology* 1998; **116**: 431-41.
11. Tseng SC, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *American journal of ophthalmology* 1997; **124**: 765-74.

12. Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, Toda I, Takano Y, Ono M, Shinozaki N, Shimazaki J. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *American journal of ophthalmology* 1996; **122**: 38-52.
13. Mejia LF, Santamaria JP, Acosta C. Symptomatic management of postoperative bullous keratopathy with nonpreserved human amniotic membrane. *Cornea* 2002; **21**: 342-5.
14. Pires RT, Tseng SC, Prabhasawat P, Puangsricharern V, Maskin SL, Kim JC, Tan DT. Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. *Archives of ophthalmology* 1999; **117**: 1291-7.