

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTUL IX - CHIRURGIE I

ȘUȚĂ MARIUS CRISTIAN



# TEZĂ DE DOCTORAT

OPȚIUNI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII DIAGNOSTICAȚI  
CU UVEITĂ INTERMEDIARĂ NEINFECȚIOASĂ

REZUMAT

Conducător științific  
PROF. UNIV. DR. HABIL. MIHNEA MUNTEANU

Timișoara  
2020

# CUPRINS

Published papers .....	VI
Lucrari publicate.....	VII
Lista abrevierilor.....	VIII
Lista de figuri .....	IX
Lista de tabele.....	XII
Mulumiri .....	XIV
Rezumat .....	XV
 PARTEA GENERALA .....	 1
1. Introducere.....	1
1.1. Notiuni teoretice si epidemiologie .....	1
1.2. Anatomie .....	2
1.3. Tunicile ochiului.....	2
1.3.1. Tunica fibroasa .....	2
1.3.2. Tunica vasculara .....	3
1.3.3. Tunica nervoasa .....	6
1.4. Medile refractive .....	8
1.5. Anexe oculare .....	10
1.5.1. Orbite.....	10
1.5.2. Pleoape .....	11
1.5.3. Aparatul lacrimal .....	11
1.5.4. Muschii extraoculari .....	12
1.5.5. Nervul optic .....	13
2. Definitie, Classificare si Tratament .....	15
2.1. Definitie, Cauze si Simptome.....	15
2.2. Investigatii oculare si generale .....	17
2.3. Clasificare .....	18
2.4. Tratament.....	20
2.4.1. Corticosteroizi .....	21
2.4.2. Anti factor de crestere endotelial vascular intravitrean .....	24
2.4.3. Metotrexat intravitrean .....	25
2.4.4. Sirolimus intravitrean .....	26
2.4.5. Infliximab intravitrean.....	26
2.4.6. Vitrectomie pars plana .....	27
3. Actualitati .....	28
3.1. Studiul "Outcome of Intravitreal Triamcinolone in Uveitis" .....	28

3.2. Studiul “Long-term Outcome of Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection for the Treatment of Uveitis Attacks in Behçet Disease” .....	29
3.3. Studiul “Results of Intravitreal Triamcinolone Acetonide (IVTA) Injection for the Treatment of Pan Uveitis Attacks in Patients with Behçet Disease” .....	30
PARTEA EXPERIMENTALA.....	32
1. Designul studiului.....	32
1.1. Scopul studiului .....	32
1.2. Obiective .....	32
1.3. Criterii de includere .....	37
1.4. Criterii de excludere .....	37
1.5. Obiective primare .....	38
1.6. Obiective secundare.....	38
1.7. Material si Metoda .....	38
1.7.1. Metoda .....	41
1.7.2. Metoda de analiză statistică.....	45
2. Resultate.....	49
2.1. Date demografice .....	50
2.1.1. Date demografice pentru toți participanții la studiu.....	50
2.1.2. Date demografice pe grupuri de tratament.....	51
2.2. Rezultate pentru Obiective principale .....	54
2.2.1. Cea mai bună acuitate vizuală corectată (BCVA) .....	54
2.2.2. Analizarea evoluției gradului de HV (Haze vitrean) la 3 luni după injecția intraoculară .....	70
2.2.3. Evaluarea ratei de succes în prezența edemului macular la 3 luni după tratamente .....	74
2.3. Rezultate pentru obiective secundare.....	78
2.3.1. Evaluarea prezenței simptomelor oculare și generale la 3 luni după injecția intraoculară .....	78
2.3.2. Evaluarea prezenței efectelor secundare oculare și generale la 3 luni după injecția intraoculară .....	78
2.3.3. Evaluarea fluctuațiilor de PIO (Presiune intraoculară) la 3 luni după tratament .....	80
3. Discuții .....	84
4. Concluzii .....	89
5. Contribuții proprii .....	94
BIBLIOGRAFIE .....	95
ANEXE .....	I

# 1. PARTEA GENERALĂ

## 1.1. NOȚIUNI TEORETICE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Uveita definește un grup de tulburări inflamatorii care provoacă inflamații și deteriorează structurile ochiului. Uveita afectează acuitatea vizuală de la vedere ușor redusă până la orbire. Termenul „uveită” este folosit deoarece bolile implică de obicei o parte a ochiului numită uvee. Uveita definește o inflamație a uveei, care este stratul vascular al ochiului. Cu toate acestea, uveita nu este centrată pe uvee. Aceste tulburări pot afecta, de asemenea, structura cristalinului, vitrosul, retina și nervul optic, ducând la reducerea vederii sau orbire. Uveita poate fi cauzată de procese inflamatorii care apar în ochi sau poate face parte dintr-o boală inflamatorie generală care afectează alte organe ale corpului. Poate apărea la orice vârstă și afectează în principal populația de vârstă tânără și medie (20-60 de ani). În funcție de perioada de activitate, uveita poate fi acută sau cronică. Unele tipuri de uveită pot reapărea și pot fi descrise episoade de uveită activă. Prevalența uveitei este de 38–714 cazuri la 100.000. Aceasta cauzează 10% până la 15% din cazurile de orbire din lumea modernă. Persoanele mai tinere sunt în mare parte afectate, iar costurile financiare indirecte reprezintă o preocupare generală mai mare în sistemul medical. Aproximativ 5% din cazurile de uveită sunt raportate la copii. Nu există nici o cauză detectată pentru uveita anterioară în 50% din cazurile pediatrice. Aproximativ 50% din cazurile de uveită pediatrică sunt posterioare, cel mai frecvent sunt datorate toxoplasmozei. Aproximativ 25% din uveita pediatrică este intermediară.

## 1.2. ANATOMIE

Funcția vizuală este realizată de globul ocular și generează aproximativ 90% din informațiile externe. Caracteristicile anatomice ale globului ocular sunt: formă sferică, diametru anteroposterior aproximativ 25-26 mm, diametru transversal 24,5 mm, diametru vertical 23,7 mm, axul anteroposterior al ochiului este de aproximativ 24 mm, masa globului ocular variază între 7 și 7,5 g. Globul ocular este protejat de orbite. Globul ocular este alcătuit din trei straturi suprapuse care alcătuiesc pereții și mediile transparente. În interiorul globului ocular se află umoarea aposă, cristalinul și corpul vitros, care reprezintă mediul transparent și, împreună cu corneea, alcătuiesc sistemul optic al ochiului. Pe lângă aceste structuri, anexele globului ocular sunt pleoapele, sprâncenele, genele, aparatul lacrimal, mușchii extraoculari.

## 1.3. DEFINIȚIE, CAUZE ȘI SIMPTOME

Uveita reprezintă o reacție inflamatorie care apare în ochi. Modalitatea organismului de a răspunde la diferite atacuri precum infecția, distrugerea țesuturilor și toxina este de a crea o reacție inflamatorie. Mecanismul fiziopatologic al inflamației este descris ca o migrare a leucocitelor în zona deteriorată pentru a controla sau elimina insulta. Ca urmare, apar umflături în zona maculară (MO), roșeață și căldură.

Cauze ale uveitei: boli autoimune, infecții sau tumori intraoculare sau generale, leziuni ale ochiului, toxine din conținutul ochiului.

În multe cazuri, cauza este nedeterminată.

Boli asociate cu uveita: sindromul imunodeficienței dobândite, sindromul Behcet, infecția cu herpes zoster, spondilita anchilozantă, retinita cu citomegalovirus, histoplasmoza, artrita reumatoidă, scleroza multiplă, artrita reactivă, psoriazis, boala Kawasaki, toxoplasmoza, tuberculoza, sifilisul, boala Koyanagi Harada.

Simptomele uveitei

Uveita poate fi monoculară sau binoculară. Debutul simptomelor poate fi rapid și se caracterizează prin vedere neclară, ceață, întunecată, plutitoare, durere oculară, roșeață oculară, fotofobie, vedere scăzută.

În funcție de tipul de inflamație, semnele și simptomele uveitei pot varia.

Uveita anterioară acută descrie reacția inflamatorie care afectează polul anterior. Poate afecta un ochi sau chiar binocular în cazuri mai severe. La adulți, acest tip de uveită se caracterizează prin: durere, vedere neclară, fotofobie, pupilă mică, roșeață.

Uveită intermediară: vedere cețoasă, scăderea acuității vizuale, flotări, durerea nu este un simptom obișnuit.

Uveita posterioară poate duce la orbire. Pentru a diagnostica acest tip de inflamație, trebuie efectuat un examen ocular complex.

#### **1.4. CLASIFICARE**

Anatomic, uveita poate fi clasificată ca uveită anterioară, intermediară, posterioară sau panuveita. Uveita anterioară caracterizează de obicei inflamația camerei anterioare și a irisului. Uveita intermediară definește reacția inflamatorie a corpului ciliar și corpului vitros. Uveita posterioară definește reacția inflamatorie a retinei, a coroidei sau a discului optic. Pan uveita descrie inflamația întregului tract uveal. Există diferite tipuri de uveită în funcție de regiunea oculară care este afectată, dacă inflamația implică unul sau ambii ochi, dacă debutul este rapid sau progresiv, dacă inflamația poate fi controlată sau oprită cu tratament (acut sau recurent acut) sau dacă reapare (cronic). Cea mai frecventă prezentare pentru uveită este uveita anterioară acută (UAA). Uveita anterioară se referă la porțiunea frontală a uveei, irisul și corpul ciliar, care sunt afectate în primul rând de inflamație. Celulele inflamatorii din uveita anterioară pot fi prezente în camera anterioară și, uneori, în vitrosul anterior. Forma acută se caracterizează printr-un debut brusc și o durată limitată. Episodul poate fi unic sau poate fi recurent, cu simptome și semne care reapar după cel puțin trei luni de absență a inflamației și fără tratament. Spre deosebire de bolile cronice, în care inflamația reapare odată ce medicamentul este oprit. Uveita intermediară este definită ca o entitate cronică, recurentă, care are un debut subtil. Conform criteriilor grupului de lucru pentru standardizarea nomenclaturii uveitei (SUN), uveita intermediară este definită ca o inflamație intraoculară care afectează în principal corpul vitros și retina periferică. Uveita posterioară se referă la o inflamație care afectează în principal retina și / sau coroida. Modificările retinei și ale coroidei includ retinită focală și coroidită, retinită multifocală și coroidită. Discul optic și afectarea peripapilară pot fi observate în cadrul uveitei posterioare. Panuveita se referă la inflamația tuturor structurilor uveei, care includ irisul, corpul ciliar și coroida. Inflamația poate afecta, de asemenea, lentila, vitrosul, retina, nervul optic și provoacă o vedere redusă sau chiar orbire.

În funcție de etiologia infecțioasă, boala poate fi descrisă ca uveită infecțioasă sau neinfecțioasă. Uveita este, de asemenea, clasificată ca granulomatoasă și non-granulomatoasă. Uveita granulomatoasă se caracterizează prin durere ușoară, lacrimare excesivă, vedere neclară și sensibilitate ușoară la lumină. Uveita non-granulomatoasă se caracterizează prin debut acut, durere și fotofobie. Forma acută a uveitei non-granulomatoase este asociată cu anumite infecții virale: herpes simplex și herpes zoster, boala Lyme, traume, boli autoimune legate de HLA B27 (artrita psoriazică, spondilita anchilozantă, boala inflamatorie intestinală, artrita psoriazică), artrita idiopatică, Iridociclită heterocromică Fuchs, sifilis, tuberculoză sau sarcoidoză.

#### **2. TRATAMENT**

Tratamentul uveitei este încă considerat o provocare, indiferent de multe opțiuni de tratament existente: corticosteroizi, antiinflamatoare nesteroidiene, agenți imunosupresori și agenți biologici. Diverse căi de administrare a medicamentelor pot fi utilizate pentru administrare, fiecare cale având propriile sale merite și dezavantaje.

## **2.1. CORTICOSTEROIZII**

Corticosteroizii sistemici sau locali rămân terapia de primă linie pentru controlul inflamației în uveită. Corticosteroizii au un rol important în tratarea edemului macular datorită proprietăților lor antiinflamatorii ridicate prin prevenirea migrației leucocitelor, stabilizarea joncțiunilor strânse ale celulelor endoteliale și, de asemenea, inhibarea sintezei factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), prostaglandinelor și citokinelor proinflamatorii. Administrarea intravitreană ajută la prevenirea efectelor adverse generate de administrarea lor sistemică.

## **2.2 INECȚIE INTRAVITREANĂ CU TRIAMCINOLON ACETONID**

Triamcinolonul acetonid (TA) este cel mai frecvent utilizat corticosteroid pentru tratamentul edemului macular central uveitic (CMO). Injectat intravitreal, TA are un timp de înjumătățire mediu de 18,6 zile la ochi non-vitrectomizați și 3,2 zile la ochi vitrectomizați. Se știe că o doză unică de 4 mg injectată ca o suspensie în cavitatea vitrească a unui ochi uman non-vitrectomizat menține o concentrație benefică de medicament timp de aproximativ 3 luni datorită solubilității sale scăzute în apă. S-a apreciat că o singură inecție intravitreacă de TA poate atinge o concentrație de  $0,22 \pm 0,24 \mu\text{g} / \text{ml}$ .

## **2.3. DEXAMETAZONĂ INTRAVITREANĂ**

În comparație cu TA dexametazona (DEX), care este un glucocorticoid sintetic solubil în apă, este de trei ori mai eficient. Datorită faptului că este o moleculă mică, este îndepărtată rapid din vitros, cu o perioadă de înjumătățire vitreală estimată de 5,5 ore.

## **2.4. VITRECTOMIE PARS PLANA**

În caz de edem macular refractar și ceață vitrească persistentă care nu răspund la terapia medicamentoasă, vitrectomia posterioară poate fi considerată ca o ultimă soluție.

# **3. ACTUALITĂȚI**

## **3.1. “OUTCOME OF INTRAVITREAL TRIAMCINOLONE IN UVEITIS”**

Următorul studiu a fost realizat de: Kok H, Lau C, Maycock N, McCluskey P, Lightman S. Scopul studiului a fost de a evalua rezultatul pe termen scurt al triamcinolonului intravitrean (TA) în tratamentul edemului macular cistoid uveitic (CMO).

Rezultate: Urmărirea medie a fost de 8,0 luni (interval, 3-51), iar îmbunătățirea medie a VA după TA intravitreală a fost de 0,26 (de la 0,65 la 0,39 logaritmul unghiului minim de rezoluție: Snellen, 6 / 24-6 / 12, aproximativ).

În concluzie, la pacienții cu OCM uveitică, TA intravitrează poate reduce OCM și poate îmbunătăți AV și, în unele cazuri, permite reducerea și / sau reducerea terapiei imunosupresoare.

## **3.2. “LONG-TERM OUTCOME OF INTRAVITREAL TRIAMCINOLONE ACETONIDE INJECTION FOR THE TREATMENT OF UVEITIS ATTACKS IN BEHÇET DISEASE”**

Acest studiu a fost realizat de: Park UC, Park JH, Yu HG.

Scopul acestui studiu a fost de a evalua eficacitatea și siguranța pe termen lung a inecției intravitreale de triamcinolonă acetonidă (IVTA) pentru inflamația segmentului posterior la pacienții cu boală Behçet. Patruzeci și nouă (49) de ochi au fost incluși în studiu. Perioada de urmărire a fost de 24 de luni.

Rezultatele studiului au arătat că media BCVA s-a îmbunătățit de la 0,89 unități logMAR la 0,70, 0,64 la 12, respectiv 24 luni. La 87% dintre pacienți, ceața vitroasă s-a rezolvat după 6 luni, dar 60% dintre aceștia au prezentat recidivă în decurs de 12 luni. 30,6% au avut mai mult de o injecție în 24 de luni, 80% o repetare, 20% 2 repetări, care nu au influențat BCVA. Studiul a concluzionat că, în aceste cazuri, injecția cu IVTA este o opțiune terapeutică eficientă, chiar dacă complicațiile oculare i-ar putea limita potențialul.

## **PARTEA EXPERIMENTALĂ**

### **1. DESIGN-UL STUDIULUI**

#### **1.1. SCOPUL STUDIULUI**

Determinarea eficacității triamcinolonului intravitrean în reducerea haze-ului vitrean (VH), a edemului macular central (CMO) și a ameliorarea acuității vizuale, la 3 luni după tratament.

#### **1.2. OBIECTIVE**

Pentru acest studiu am realizat patru linii de cercetare:

**A. Evaluarea inițială a pacienților**

Istoricul medical al bolilor inflamatorii / autoimune, fondul infecțios. Unii dintre pacienții incluși în studiu fuseseră deja diagnosticați cu o boală autoimună, dar majoritatea nu aveau un diagnostic pozitiv al vreunei boli. Patru pacienți au avut un diagnostic pozitiv de boală Behçet, 3 au avut sarcoiză și 1 au avut artrită juvenilă.

Pentru a stabili diagnosticul ocular, am efectuat o serie de investigații generale și oftalmologice.

**B. Efectuarea unei injecții intraoculare cu TA la toți pacienții**

Triamcinolon acetona este un corticosteroid sintetic care poate fi utilizat local, intraarticular și intraocular. Triamcinolonul intravitrean a fost utilizat pentru tratarea diferitelor boli oculare și a fost utilă în reducerea edemului macular.

**C. Administrarea cortizonului oral 1 mg / kg greutate corporală la pacienții cu BCVA <0,7 df (> 0,2 LogMAR)**

Chiar dacă multe cazuri de uveită intermediară nu sunt asociate în momentul diagnosticului cu alte boli generale, oamenii de știință au dovedit că combinarea cortizonului intraocular cu administrarea generală (orală) poate ajuta la reducerea inflamației intraoculare

**D. Efectuarea unui follow-up de 3 luni pentru următorii parametri: BCVA, ceață vitroasă (VH), edem macular (MO), prezența simptomelor oculare sau generale, efecte secundare oculare și generale (PIO, gradul de inflamație, bunăstare generală).**

#### **1.3. CRITERII DE INCLUDERE**

1. Diagnosticul pozitiv de uveitei neinfecțioase intermediare.
2. Presiune intraoculară  $\leq 20$  mmHg.
3. Consimțământ informat semnat.

#### **1.4. CRITERII DE EXCLUDERE**

1. Vârsta  $\leq 18$  ani.
2. Infecții oculare sau generale în ultimele 6 luni.
3. Istoric de infecție cu Toxoplasma oculara sau Toxocara.
4. Chirurgie oculară în ultimele 3 luni.

#### **1.5. OBIECTIVE PRIMARE**

- Evaluarea acuitatii vizuale la 3 luni după intervenție.
- Evoluția gradului de haze vitrean la 3 luni după injecția intraoculară.
- Evaluarea ratei de succes generate de prezența edemului macular la 3 luni după tratamente.

#### **1.6. OBIECTIVE SECUNDARE**

- Evaluarea prezenței de simptomelor oculare și generale la 3 luni după injecția intraoculară.
- Evaluarea prezenței efectelor secundare oculare și generale la 3 luni după injecția intraoculară.
- Evaluarea modificării presiunii intraoculare (PIO) la 3 luni după tratament.

#### **1.7. MATERIAL SI METODE**

Prezentul studiu este o evaluare comparativă retrospectivă, intervențională, cu înscrierea consecutivă a pacienților afectați de uveită intermediară neinfecțioasă.

Toți subiecții și-au exprimat în scris, înainte de înscriere, consimțământul lor informat pentru a fi supuși tehnicilor adecvate de reducere a uveitei.

Studiul a fost realizat în perioada 2018-2020.

Studiul a primit aprobarea Comisiei Locale de Etică al Clinicii „Centrul Oftalmologic Prof. Dr. Munteanu” și a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și cu „Standardul internațional de bune practici clinice (ICH-GCP E6 Pasul 4)”.

##### **1.7.1. Metodă**

Fiecare pacient a primit o singură injecție intravitreană de 4 mg de triamcinolon acetonidă. S-au aplicat picături de antibiotice locale și s-au administrat picături de oxibuprocaină 0,4%. Toate injecțiile au fost efectuate în sala de operație. După dezinfecția topică cu iod, s-au aplicat câmpul steril și blefarostatul. După 30 de secunde au fost administrate alte picături de 0,4% oxibuprocaină. Injecțiile au fost efectuate folosind ace de calibru 30 prin pars plana inferotemporală, la 4 mm de limbus. După injectare, au fost instilate picături de antibiotice locale. Un bandaj ocular de protecție a fost aplicat timp de câteva ore după procedură.

În funcție de starea clinică a celor 50 de pacienți, aceștia au fost repartizați într-un braț al studiului. Criteriile pentru aplicarea tratamentului general au fost un BCVA sub 0,7 df. Treizeci și opt (38) de pacienți au intrat sub criteriile menționate mai sus. Unsprezece (11) pacienți au refuzat tratamentul general (oral), astfel încât li s-a administrat doar tratamentul IVTA. În consecință, 27 de pacienți au primit, pe lângă tratamentul IVTA, și tratamentul general. Douăzeci și trei (23) de pacienți au primit doar tratamentul IVTA.

Schema de cortizon orală. 27 de pacienți cu BCVA  $< 0,7$  df ( $> 0,2$  LogMAR) au primit tratament oral cu cortizon urmând schema: 1 mg / kg greutate corporală timp de 7 zile, conice săptămânal, până la  $\frac{1}{4}$  pilulă în ultima săptămână de tratament. Pacienții au fost urmăriți timp de 3 luni după tratament. Următoarele au fost înregistrate la momentul inițial (preoperator) și după 3 luni de la intervenție (postoperator): BCVA, simptome, prezența edemului macular,



gradul de haze vitrean, grosime maculară centrală, presiune intraoculară. În plus, au fost înregistrate efecte secundare ale tratamentului (dacă a fost cazul).

Edemul macular a fost definit ca îngroșarea retinei (grosimea punctului central  $\geq 260 \mu\text{m}$ ) pe tomografia în coerență optică (OCT) a maculei. Ținta studiului nostru a fost reducerea cu  $\geq 20\%$  a grosimii punctului central pe OCT.

Pentru a evalua haza vitrean, s-a folosit Schema de notare pentru haza vitrean.

Vârsta și sexul subiecților înscriși în scopul analizei demografice și stratificarea rezultatelor în diferite grupuri de interese au fost, de asemenea, colectate la momentul inițial (preoperator).

Grupuri de studiu

Am împărțit cohorta de 50 de pacienți în următoarele grupuri:

- Grupa 1: 23 pacienți cu tratament IO (IVTA) numai.
- Grupa 2: 27 de pacienți cu tratament IO (IVTA) și tratament general (oral).

### **1.7.2. Metode de analiză statistică**

Analizele statistice și graficele au fost realizate cu ajutorul versiunii R 4.0.0 (135) și MedCalc™ versiunea 19.2.0.

## **2. REZULTATE**

Rezultatele obținute au fost împărțite în două categorii: primară și secundară, legate în mod causal de obiectivele propuse.

Studiul nostru a avut loc în perioada 2018-2020 și a fost structurat astfel încât pacientul să fie monitorizat frecvent.

### **2.1. DATE DEMOGRAFICE**

#### **2.1.1. Date demografice ale participanților la studiu**

Studiul este echilibrat în ceea ce privește numărul bărbaților și femeilor (testul chi-pătrat;  $p = 0,40$ ), chiar dacă există diferențe în favoarea primului.

Nu s-au observat diferențe semnificative statistic între bărbați și femei la vârsta celor 50 de subiecți înrolați în studiu (testul Wilcoxon-Mann-Whitney;  $p = 0,50$ ).

### **2.2. REZULTATE PENTRU OBIECTIVELE PRIMARE**

#### **2.2.1. Acuitatea vizuala**

Pentru a evalua modificarea celei mai bune acuitati vizuale (LogMAR) de la momentul inițial la urmărirea de 3 luni, am efectuat teste Wilcoxon pentru toți pacienții și împartite pe grupul de tratament. Rezultatele s-au dovedit extrem de semnificative pentru toți pacienții (testul Wilcoxon,  $p < 0,001$ ). În cazul pacienților supuși tratamentelor IVTA + generale, rezultatele au arătat, de asemenea, o semnificație statistică ridicată (testul Wilcoxon semnat,  $p < 0,001$ ). Semnificația statistică a fost atinsă și în cazul pacienților supuși doar la tratamentul IVTA, deși a fost doar marginal (testul Wilcoxon semnat,  $p = 0,03$ ).

#### **2.2.2. Evaluarea gradului hazeului vitrean (hc) 3 luni după injecția intraoculară**

Pentru a determina dacă tratamentele influențează gradul hazeului vitrean, am recodificat gradul hazeului vitrean ca o variabilă binară (numai 2 niveluri). Toate valorile cu o notă mai mică sau egală cu 1 au fost etichetate ca fiind scăzute, restul (notele de la 2 la 5) fiind ridicate.

Ambele variante de tratament au un impact pozitiv în sensul reducerii fenomenului de haza vitrean.

Am stabilit că cel mai bun tratament este varianta combinată (IVTA + General), cu o rată medie de succes de 88,9% (testul McNemar,  $p < 0,001$ ). A doua variantă este, de asemenea (marginal) eficientă în reducerea HV, cu o rată medie de succes de 30,4% (testul McNemar,  $p = 0,016$ ). Diferența în rata de succes a tratamentelor este semnificativă statistic în favoarea tratamentului combinat (testul proporțiilor,  $p < 0,001$ , dif. 58,5%, IC 95%: 32% - 75%).

### **2.2.3 Evaluarea ratei de succes generata de prezența edemului macular, 3 luni după tratamente**

Prezența edemului macular a fost stabilită la momentul inițial și la examinarea de 3 luni. Succesul a fost stabilit atunci când un pacient cu edem macular la momentul inițial a înregistrat o reducere mai mare sau egală cu 20% a CMT (grosimea maculară centrală) la 3 luni de urmărire. Rata de succes a fost obținută prin împărțirea numărului de succese la numărul total de pacienți cu edem macular la momentul inițial.

Ambele tratamente au fost eficiente în reducerea grosimii maculare centrale. Tratamentul numai cu IVTA a avut o rată de succes de 60,0%, iar reducerea CMT de la momentul inițial la urmărirea de 3 luni a fost de 24,2% (semnificativă statistic,  $p = 0,002$ ). Tratamentul general IVTA + a avut o rată de succes de 72,0%, iar reducerea CMT de la momentul inițial la urmărirea de 3 luni a fost de 33,1% (semnificativă statistic,  $p < 0,001$ ).

Nu au existat diferențe semnificative statistic între tratamente în ratele de succes ( $p = 0,09$ ) și reducerile CMT ( $p = 0,70$ ).

## **2.3. REZULTATE PENTRU OBIECTIVELE SECUNDARE**

### **2.3.1. Evaluarea prezenței simptomelor oculare și generale 3 luni după injecția intraoculară**

Înainte de tratament, 42 de pacienți au acuzat simptome oculare specifice uveitei intermediare: vedere neclară, ceață, scăderea acuității vizuale și miodezopsii. La 3 luni de la tratament, 22 de pacienți încă acuzau simptome oculare, dar mai puțin intense. Pe de o parte, simptomele sunt reduse după tratamentul intraocular și / sau general, pe de altă parte, trebuie administrate mai multe injecții intraoculare și / sau tratament general pentru a ajunge la o recuperare completă, dacă este posibil.

15 pacienți au avut hemoragie subconjunctivală după injecția intraoculară și au raportat o senzație de zgârietură la suprafața ochiului, care a dispărut după 2 săptămâni.

### **2.3.2. Evaluarea prezenței efectelor secundare oculare și generale la 3 luni după injecția intraoculară**

Majoritatea efectelor secundare ale tratamentului intraocular sunt observate la scurt timp după efectuarea injecțiilor.

În studiul nostru, un efect secundar a fost hemoragia subconjunctivală la 15 pacienți, care a dispărut după 2 săptămâni. Singurul tratament administrat a fost lacrimile artificiale lacrimale timp de 2 săptămâni. Hemoragia subconjunctivală nu a provocat nicio modificare a acuității vizuale, nicio secreție oculară și nicio durere. Hemoragia subconjunctivală este un efect secundar minor, care nu provoacă complicații timpurii sau pe termen lung și este legată de punctia cu acul a vaselor conjunctivale.

Un alt efect secundar indus de conținutul de injecție, triamcinolon acetamidă, a fost presiunea intraoculară crescută, definită ca IOP  $\geq 20$  mmHg. În studiul nostru, 6 pacienți au prezentat presiune intraoculară ridicată, în prima zi după procedura de injecție, pentru care au primit tratament local cu dorzolamidă / timolol 20 mg / ml + 5 mg / ml timp de 1 lună.

Un efect secundar important a fost endoftalmia sterilă care a apărut în 3 cazuri. Toți pacienții au primit tratament local cu antibiotice topice, acetat de prednisolon și picături oftalmice cicloplegice; inflamația vitreana s-a rezolvat în 3 săptămâni în primul caz și în 4 săptămâni în celelalte două cazuri. Concluzia noastră este că acestea au fost cazuri de

endoftalmită sterilă, mai degrabă decât infecțioasă, pentru ca s-a bazat pe rezolvarea inflamației fără utilizarea antibioticelor intravitreale.

### **2.3.3. Evaluarea fluițațiilor pio (presiune intraoculară) la 3 luni după tratament**

Unul dintre criteriile pentru includerea pacienților în studiul acesta a fost o presiune intraoculară (PIO) la vizita inițială (înainte de tratament) mai mică sau egală cu 20 mmHg. După 3 luni de la tratamente, 6 pacienți au avut un PIO ridicat ( $> 20$  mmHg), 2 din grupul numai cu IVTA și 4 din grupul de tratament combinat.

Ambele tratamente au crescut PIO la 3 luni de vizită de urmărire. Creșterea cu 12% de la momentul inițial până la vizita finală a fost statistic semnificativă în cazul tratamentului cu IVTA (testul Wilcoxon semnat,  $p = 0,049$ ). Pentru tratamentul combinat IVTA + General, creșterea cu 22% de la momentul inițial până la vizita finală a fost semnificativă statistic (testul Wilcoxon semnat,  $p = 0,017$ ). Având în vedere toți pacienții, creșterea cu 16% a PIO a fost semnificativă statistic (testul Wilcoxon semnat,  $p = 0,002$ ). Cu toate acestea, diferența procentuală a creșterilor PIO între cele 2 grupuri de tratament nu a fost semnificativă statistic (testul proporțiilor,  $p = 0,357$ , 95% CI: -12% - 30%).

În studiul nostru, 6 pacienți au prezentat presiune intraoculară ridicată, în prima zi după procedura de injecție, pentru care au primit tratament local cu dorzolamidă / timolol 20 mg / ml + 5 mg / ml timp de 1 lună. După o lună de tratament, presiunea intraoculară a fost normală, iar tratamentul hipotensiv a fost oprit.

## **3. DISCUȚII**

Triamcinolonul intravitrean sau combinat cu administrarea generală de cortizon s-a dovedit a fi un succes. Parametrii monitorizați în studiul nostru sunt următorii:

- cea mai buna acuitate vizuala, ambele grupuri de tratament au prezentat îmbunătățiri semnificative statistic ale acuității vizuale de la momentul inițial până la 3 luni de urmărire;
- gradul hazeului vitrean, ambele variante de tratament au un impact pozitiv în sensul reducerii fenomenului de haze vitrean.
- rata de success generate de prezenta edemului macular, ambele tratamente au fost eficiente în reducerea grosimii maculare centrale.
- evaluarea prezentei simptomelor oculare si generale, 15 pacienți au avut hemoragie subconjunctivală după injecția intraoculară și au raportat o senzație de zgârietură la suprafața ochiului, care a dispărut după 2 săptămâni.
- evaluarea prezentei efectelor secundare oculare si generale. În studiul nostru, 6 pacienți au prezentat presiune intraoculară ridicată. Un efect secundar important a fost endoftalmita sterilă care a apărut în 3 cazuri.
- evaluarea fluctuațiilor PIO. În studiul nostru, 6 pacienți au prezentat presiune intraoculară ridicată

Un alt studiu de referință pentru evaluarea rezultatului triamcinolonului intravitrean este studiul numit "OUTCOME OF INTRAVITREAL TRIAMCINOLONE IN UVEITIS", efectuată de: Kok H, Lau C, Maycock N, McCluskey P, Lightman S.

Scopul studiului a fost de a evalua rezultatul pe termen scurt al triamcinolonului intravitrean (TA) în tratamentul edemului macular cistoid uveitic (CMO).

Rezultate: Urmărirea medie a fost de 8,0 luni (interval, 3-51), iar îmbunătățirea medie a VA după TA intravitreală a fost de 0,26 (de la 0,65 la 0,39 logaritmul unghiului minim de rezoluție: Snellen, 6 / 24-6 / 12, aproximativ).

În concluzie, la pacienții cu CMO uveitic, TA intravitreală poate reduce CMO și poate îmbunătăți AV și, în unele cazuri, permite reducerea și / sau reducerea terapiei imunosupresoare.

## **4. CONCLUZII**

1. Date demografice. În ceea ce privește vârsta pacienților, studiul nostru confirmă afirmația că uveita afectează de obicei pacienții cu vârste cuprinse între 20 și 60 de ani.

2. Cea mai bună acuitate vizuală corectată (BCVA). La nivel global, pentru toți cei 50 de pacienți, creșterea medie  $\pm$  SD a acuității vizuale a fost de  $0,29 \pm 0,27$  LogMAR.

3. Hazeul vitrean. În concluzie, ambele variante de tratament au un impact pozitiv în sensul reducerii fenomenului de haze vitrean.

4. Edem macular. În concluzie, ambele tratamente au fost eficiente în reducerea grosimii maculare centrale. Grupul de tratament IVTA a avut o rată de succes de 60,0%, iar tratamentul IVTA + General a avut o rată de succes de 72,0%.

5. Simptome și efecte secundare. Un efect secundar important a fost endoftalmia sterilă care a apărut în 3 cazuri. Concluzia noastră că acestea au fost cazuri de endoftalmie sterilă, mai degrabă decât infecțioasă și s-a bazat pe rezolvarea inflamației fără utilizarea antibioticelor intravitreene.

6. Presiunea intraoculară. După 3 luni de la tratamente, 6 pacienți au avut un PIO ridicată ( $> 20$  mmHg), 2 din grupul numai cu IVTA și 4 din grupul de tratament combinat.

7. Studiul nostru demonstrează că ambele tipuri de administrare de cortizon au un efect pozitiv asupra uveitei neinfecțioase intermediare care durează cel puțin 3 luni.

8. Administrarea de cortizon intravitreală este o opțiune eficientă comparativă cu administrarea generală de cortizon, deoarece poate evita efectele secundare sistemice, și poate obține o cantitate terapeutică suficientă în corpul vitros.

9. Tratamentul general cu cortizon este încă un instrument important în tratarea uveitei neinfecțioase, indiferent de legătura lor cu afecțiuni sistemice cunoscute sau necunoscute. Cortizonul general joacă, de asemenea, un rol semnificativ în tratamentul uveitei neinfecțioase limitată la ochi.

10. Conform revizuirii literaturii și fapt demonstrat de studiul nostru, administrarea IVTA crește acuitatea vizuală și poate controla nivelul inflamației oculare. Combinația dintre IVTA și cortizon oral este mai eficientă la pacienții cu edem macular și haze vitrean intens. Majoritatea specialiștilor sunt de acord că, la pacienții cu uveită bilaterală, este nevoie de medicație sistemică.

## **5. CONTRIBUȚII PROPRII**

1. După o analiză complexă a literaturii, putem raporta faptul că nu există niciun alt studiu efectuat asupra uveitei neinfecțioase în România, astfel încât studiul nostru reprezintă un pionier în acest domeniu.

2. În ceea ce privește importanța științifică a studiului prezentat, numărul de ochi incluși în acest studiu este suficient de consistent pentru a trage concluzii relevante despre eficacitatea tratamentului general și intraocular. Numărul de ochi incluși în acest studiu este în concordanță cu numărul de ochi raportat în studiile internaționale privind uveita neinfecțioasă.

3. Distribuția pacienților în două brațe de studiu este un element original, care a permis cercetătorului să propună opțiuni de tratament pentru pacienții cu uveită neinfecțioasă.

4. Luând în considerare faptul că pretul cortizonului oral și / sau intravitrean este accesibil, opțiunile de tratament propuse reprezintă un factor real care poate fi pus în aplicare în populația generală, chiar și în țara noastră. Studiul prezentat evidențiază și raportul cost / eficacitate a cortizonului oral și intravitrean.

5. Abordările de tratament demonstrate în acest studiu pot fi utilizate de toți oftalmologii pentru a controla mai bine reacțiile inflamatorii în uveita intermediară neinfecțioasă.

6. În România, studiul prezentat reprezintă un punct de plecare în cercetarea uveitei intermediare neinfecțioase și poate fi continuat cu un număr mai mare de ochi tratați și o perioadă mai lungă de urmărire.