

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL OFTALMOLOGIE**

OCHINCIUC RADU



**CORIORETINOPATIA SEROASĂ CENTRALĂ-
REZULTATE FUNCȚIONALE, ANATOMICE ȘI
DENSITĂȚI DE FOTORECEPTORI DETERMINATE
CU OPTICA ADAPTIVĂ**

REZUMAT

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. MUNTEANU MIHNEA

**Timișoara
2022**

Introducere

Corioretinopatia seroasă centrală (CRSC) este a IV-a cea mai frecventă patologie maculară și afectează în special bărbații tineri, care nu au avut alte patologii oftalmologice până la acel moment. Principalele simptome ale bolii sunt scăderea acuității vizuale, metamorfopsii, scotom central și foarte rar complet asimptomatic.

Cele mai frecvente leziuni în CRSC sunt reprezentate de decolarea seroasă a neuroepiteliului și decolarea epitelui pigmentar al retinei (EPR). Mecanismul fiziopatologic incriminat în această patologie este prezența unei hiperpemiabilitați a coriocalilarelor asociată cu un defect în EPR.

În majoritatea cazurilor CRSC are o evoluție autolimitantă, cu o recuperare anatomică și funcțională aproape completă. Sunt însă și cazuri în care pacienții rămân cu sechele după această boală, sau boala are o evoluție recidivantă.

Optica adaptivă (OA) este o tehnologie relativ nouă care prin corecția aberațiilor optice permite obținerea unor imagini de înaltă rezoluție. Este folosită în numeroase domenii, iar în oftalmologie cel mai frecvent este folosită pentru investigarea fotoreceptorilor și anume a conurilor. Permite efectuare unor măsurători calitative și cantitative ale conurilor, cu măsurarea exactă a densităților de fotoreceptori și a spațiilor intercelulare.

Scopul principal al acestei lucrări este de a compara densitățile de fotoreceptori de la ochii sănătoși cu cei care au suferit de CRSC. Aceste rezultate ar demonstra dacă CRSC este într-adevar o boală fără impact anatomic important, dacă pacienții cu CRSC trebuie tratați sau este suficientă urmărirea și controlul factorilor de risc și ce soluții terapeutice putem folosi.

Materiale și metode

Această lucrare are la bază un studiu de tip caz-coontrol efectuat pe un lot de 44 de pacienți care au fost diagnosticați și tratați de CRSC în perioada 01.2016-12.2019. Criteriile de includere a pacienților au fost:

- CRSC la un singur ochi;
- Cel puțin șase luni fără lichid subretinian(LSR) înainte de examinarea cu OA;
- Fără patologii la nivelul ochiului congener (cu excepția micilor erori de refracție);
- CRSC a cuprins zona maculară.

La toți pacienții a fost măsurată acuitatea vizuală (AV) înainte și după tratament. Durata patologiei a fost considerată perioada dintre apariția simptomelor și resorbția completă a LSR și a fost calculată în luni.

Următoarele metode de tratament au fost utilizate la pacienții incluși:

- tratament medicamentos topic sau sistemic;
- fotocoagulare LASER focala;
- laser cu micropuls;
- injecții intravitreale cu agenți anti-VEGF.

Evaluarea LSR a fost realizată prin determinarea grosimii retine externe (GRE), care reprezintă distanța dintre marginea interioară a EPR și marginea externă a membranei limitante externe. Grosimea coroidei (ChT) a fost calculată la ambii ochi, înainte de tratament și după resorbția LSR. Aceasta a fost măsurată ca distanța dintre marginea externă a EPR și cea mai vizibilă margine externă a coroidei.

Mozaicul de conuri și densitățile de fotoreceptori au fost obținute folosind AO Retinal Camera rx1TM. Următoarele programe au fost utilizate pentru analiza cantitativă și calitativă a fotoreceptorilor:

- AOimage™ software;
- i2k retina™ software;
- AOdetect mosaic™ retina™ software.

De la toți pacienții s-au obținut nouă imagini cu fotoreceptori, care prin fuziune au format un mosaic de conuri ce a cuprins o suprafață de $8^\circ \times 8^\circ$ din centrul maculei. Densitățile fotoreceptorilor au fost măsurate în 20 de puncte de pe mosaic. Măsurătorile au fost făcute începând cu un 1° de la centrul foveei până la 3° de acesta, în toate cele patru cadrane (superior, inferior, nazal și temporal). Fiecare analiză a mosaicului de conuri ne-a oferit următoarele informații:

- densitatea conurilor (/mm²);
- spațiul intercelular (μ m);
- dispersia (%);
- regularitatea (%).

Rezultate

Acest studiu a inclus 88 de ochi (44 cu CRSC și 44 sănătoși) de la 44 de pacienți: 31 bărbați și 13 femei, vârsta medie $39,8 \pm 9,8$ ani (interval, 21-67 ani). AV medie a fost de $0,6 \pm 0,2$ (interval, 0,1-1) până la tratament și $0,9 \pm 0,1$ (interval, 0,5 -1) după tratament. Durata medie a bolii a fost de $5,7 \pm 6,7$ luni (mediana=3; interval, 1-36 luni).

Media duratei de remisie a LSR a fost de $2,5 \pm 2,8$ luni (mediana=1; interval, 1 – 12 luni). În 25 de cazuri (56,8%) LSR s- a resorbit în mai puțin de 1 lună, dintre care fotocoagularea LASER a fost folosită în 22 de cazuri.

În 35 de cazuri (79,5%) tratamentul ales a fost fotocoagularea LASER. Injecțiile intraoculare au fost efectuate în trei cazuri, tratament local sau sistemic în șase cazuri și LASER-ul micropulsat a fost utilizat la un singur pacient.

Complicații care au apărut la acest grup de pacienți:

- cronicizarea bolii (13 cazuri);
- recidivarea LSR (5 cazuri);
- membrană neovasculara codoidiană (MNVC, 2 cazuri).

Valoarea medie a GRE a fost $256,68 \pm 110,51 \mu\text{m}$ (interval, 95 – 527 μm). ChT în ochii sănătoși a fost de $399,47 \pm 111,36 \mu\text{m}$ (interval, 209 – 617 μm). La ochi cu CRSC, până la tratament, ChT a fost de $471,55 \pm 107,92 \mu\text{m}$ (interval, 276 – 643 μm) iar după resorbția LSR a fost de $426,86 \pm 100,43$ (interval, 219 – 603 μm). La 41 de pacienți (93,18%, $p=0,03$) ChT în ochi cu CRSC a fost mai mare înainte de tratament, comparativ cu cel după resorbția LSR. În 36 de cazuri (81,81%, $p=0,0029$) ChT la ochii cu CRSC activă a fost mai mare decât la ochii sănătoși și a rămas mai mare după resorbția LSR în 30 de cazuri (68,18%, $p=0,17$).

Următoarele tipuri de modificări anatomice au fost observate pe imaginile de autofluorescență a fundului de ochi (FAF):

- hiperautofluorescent intens – cel mai adesea cu aspect punctat;
- autofluorescență ușor crescută- cu distribuție difuză în zona de LSR;
- hipoautofluorescent- cel mai adesea cu aspect punctat, distribuit difuz.

În urma analizei mozaicului de conuri, s-au observat următoarele fenotipuri de leziuni în ochi cu CRSC:

- leziuni intens albe: localizate în zona afectată de LSR; rotund-ovalare, bine delimitate, fără mozaic vizibil la nivelul lor; cel mai frecvent asociat cu autofluorescență crescută pe FAF.
- leziuni intens închise la culoare: localizate în zona afectată de LSR și mai ales la nivelul cicatricii laser; rotund-ovalară cu distribuție difuză; cel mai adesea asociată cu scăderea autofluorescenței pe FAF.

- mozaic neclar: zone de mozaic unde fotoreceptorii nu apar bine conturați; este adesea bine definită și poate acoperi întreaga zonă care a fost afectată de lichid; densitatea conurilor este mult mai mică în aceste zone.

Nu s-au observat diferențe pe fenotipurile mozaicului de conuri între ochii la care s-a efectuat fotocoagularea laser și ochii la care s-au ales celelalte tipuri de tratamente.

Cea mai mică densitate de conuri a fost de 500 conuri/mm², găsită în cadranul superior, la 1° de centrul maculei, la un ochi tratat de CRSC. Cea mai mare densitate a conurilor a fost de 37867 conuri/mm², găsită la un ochi sănătos, în cadranul superior, la 1° de centrul maculei.

O diferență semnificativă statistic a densităților fotoreceptorilor dintre ochii cu CRSC și cei sănătoși a fost observată la toate distanțele față de la centrul.

În cele 21 de cazuri la care au fost analizate imagini FAF înainte de tratament, s-a observat o corelație importantă între prezența leziunilor hipoautofluorescente și densitatea maximă a fotoreceptorilor. Prezența acestor leziuni s-a corelat cu o diferență mai mare a densităților maxime de fotoreceptori dintre ochii bolnavi și cei sănătoși ($r^2=0,46$, $p=0,03$).

Au fost analizate și valorile maxime ale fotoreceptorilor din fiecare ochi din cele două loturi. S-a constatat o corelație pozitivă moderată între raportul densităților maxime ale conurilor și durata patologiei ($r^2= 0,47387$, $p= 0,00116$).

Discuții

Primele rezultate ale acestei lucrări ne-au arătat clar că CRSC a afectat mai ales bărbații tineri, emertropi și în mod egal cei doi ochi. Nu a fost observate nicio corelație între AV și durata patologiei, nivelul LSR sau grosimea coroidiei.

Majoritatea pacienților care au avut o remisie completă a LSR într-o lună sau mai devreme, au fost tratați prin fotocoagulare LASER. La pacienții care au primit alte soluții terapeutice, resorbția LSR a durat mai mult de o lună.

În ciuda variațiilor mari ale LSR, nu s-a observat nici o corelarea a acesteea cu acuitatea vizuală, durata remisiei sau pierderea fotoreceptorilor.

ChT a fost semnificativ mai mare la ochii cu CRSC comparativ cu cei sănătoși. Faptul că odată cu remisia LSR a scăzut și ChT, subliniază implicarea definitivă a acestei structuri în mecanismul fiziopatologic al CRSC.

Prezența leziunilor hipo-autofluorescente au un prognostic mai puțin favorabil în CRSC și modificările identificate pe FAF se corelează cu cele observate pe imaginile OA.

Valorile extreme ale densităților de fotoreceptori, maxime și minime, au fost mai mari la ochii sănătoși. La ochii sănătoși, s-a observat că tendința valorilor medii este o linie curbă, cu cele mai mari valori la 2° în plan orizontal și $1,5^\circ$ în plan vertical. La ochii cu CRSC, tendința valorilor medii a fost mai aproape de o linie dreaptă, care a fost poziționată la 15000 conuri/mm² atât în plan vertical, cât și în cel orizontal.

Corelarea moderată și pozitivă a densităților maxime de fotoreceptori cu durata bolii, indică că o resorbție mai de durată a LSR determină o suferință mai importantă a zonelor nobile din aria maculară. Deoarece s-a demonstrat deja că CRSC este o boală progresivă și de-a lungul timpului există riscul de scădere a acuității vizuale, este important să se inițieze rapid tratamentul pentru a menține o densitate mai mare a fotoreceptorilor.

În ceea ce privește soluțiile terapeutice, nu au fost observate diferențe în compararea aspectului mozaicului de conuri și nici a densităților de fotoreceptori. Înseamnă că ar fi important să o alegem soluția terapeutică care ne oferă cea mai rapidă resorbție a LSR.

În această lucrare, nu s-a acordat nicio atenție recurenței CRSC. Ce impact au acestea asupra fotoreceptorilor? Sunt fotoreceptorii mai sensibili la reparația lichidului și există o soluție de tratament mai eficientă decât alta pentru a preveni recăderile? Aceste întrebări pot deveni obiectivele următoarelor studii.

Concluzii

1. CRSC afectează în special barbații tineri emertropi. Această concluzie face deja parte din definiția CRSC și rezultatele noastre au confirmat clar acest lucru.
2. CRSC poate determina o scădere semnificativă a acuității vizuale, afectând astfel calitatea vieții. Deși rezultatele noastre arată că majoritatea pacienților au rămas cu o vedere bună, să nu uităm că toți au fost tratați, printr-o metodă sau alta.
3. Grosimea coroidei prezintă modificări semnificative la pacienții cu CRSC. Acest lucru evidențiază implicarea acestui țesut în mecanismul fiziopatologic, astfel subliniind apartenența CRSC la spectrul bolilor pahicoroid. Acest rezultat sperăm să aducă pe viitor noi soluții terapeutice care vor viza exact mecanismul bolii.
4. FAF este o investigație non-invazivă care ne permite să vizualizăm modificările funcționale ale retinei. Evidențiază schimbări invizibile pe OCT, care se corelează cu modificări microscopice pe imaginile de înaltă rezoluție OA.
5. Leziunile hipoautofluorescente sunt un factor de prognostic negativ în CRSC. Prezența lor înseamnă deja o pierdere semnificativă a fotoreceptorilor.
6. OA este o investigație modernă care ne permite achiziția unor imagini de înaltă rezoluție pe care se pot observa modificări microscopice la nivelul retinei centrale.
7. Prin achiziția imaginilor de înaltă rezoluție, OA permite urmărirea modificărilor celulare cauzate de CRSC. Aceste modificări ale mozaicului de conuri sunt încadrate în unele fenotipuri tipice. Acest rezultat ne poate permite să precizăm diagnosticul în cazurile în care acest lucru este dificil de realizat. Este posibil ca în viitor să fie

descrise fenotipuri și pentru alte patologii, astfel diagnosticul se va face pe modificări celulare și nu doar clinic.

8. CRSC determină o scădere a densităților de fotoreceptori, chiar și la pacienții care rămân cu o acuitate vizuală bună după tratamentul bolii. Acesta este unul dintre principalele rezultate ale studiului și își propune să sublinieze că CRSC nu este o boală benignă și că lasă sechele semnificative.

9. Durata bolii este un factor de prognostic negativ în CRSC. Cu cât LSR persistă mai mult, cu atât fotoreceptorii vor avea de suferit mai mult. Acestea fiind spuse, putem înțelege doar un lucru, că la un pacient cu CRSC tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil.

10. Tratamentul prin fotocoagulare LASER permite o resorbție mai rapidă a lichidului subretinian în CRSC. Datorită acestui efect putem preveni o pierdere semnificativă a fotoreceptorilor.