

UMF CAROL DAVILA BUCURESTI

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

***MODIFICARI OCULARE LA PACIENTII CU IRC
HEMODIALIZATI***

DOCTORAND

AS. UN IV DR. ALINA MIHAELA CIOCALTEU

CONDUCATOR STIINTIFIC

PROFESOR DR. MARIETA DUMITRACHE

JUSTIFICAREA STUDIULUI

În țara noastră există șapte mii de bolnavi hemodializați care sunt pacienți permanenți și ai cabinetelor de oftalmologie cu acuze datorate leziunilor induse de bolile de bază, tributare manifestărilor oculare induse de tulburările metabolice ale insuficienței renale cronice sau procesului de hemodializă.

Deși în lume au început să fie studiate începând cu anii 1965-1970, mecanismele fiziopatologice care conduc la apariția modificărilor oculare la pacienții cu insuficiență renală cronică și la cei hemodializați cronic nu sunt încă pe deplin elucidate. Apare astfel justificată evaluarea incidenței apariției și rata progresiei leziunilor oculare în acest grup populațional precum și aprecierea unor factori de risc ai progresiunii leziunilor, pentru aprecierea corectă a prognosticului și calității vieții pacienților.

INTRODUCERE

În practica medicală, corelația unei patologii oculare și renale trebuie făcută în anumite situații și anume:

- în cazul diagnosticării fie de oftalmolog, fie de către nefrolog, a unei *afecțiuni cu leziuni concomitente* care au aceeași etiopatogenie
- în cazul *bolilor renale* care prin intermediul HTA, dezechilibrelor hidroelectolitice și metabolice și hiperparatiroidismul secundar sau datorită medicației administrate pentru tratamentul acestor afecțiuni produc leziuni oculare (această situație este mult mai frecventă)
- în cazul pacienților *hemodializați sau transplantați renal* care se prezintă cu semne și simptome oculare

Oftalmologul poate fi consultat pentru o varietate de motive de pacienții a căror problemă primară poate să fie renală, iar parte nefrologul trebuie să fie conștient de existența multiplelor manifestări oculare ale tulburărilor renale și de potențialul toxic al agenților farmacologici utilizați.

Odată cu identificarea unor modificări specifice oculare și renale la pacienți cu anomalii congenitale multiple, tulburări metabolice sau alte boli multisistemice a fost deschis un nou câmp de interes. Supraviețuirea mai îndelungată a pacienților renali și oportunitatea de a studia grupuri de pacienți cu sindroame clinice identice și modificări morfologice similare la nivelul specimenelor de biopsie renală, au contribuit la identificarea unui grup mare, cu posibilități de extindere de sindroame oculorenale. Afectarea combinată oculară și renală poate fi rezultanta unui defect de dezvoltare embrionară sau a unui defect metabolic, a unei boli vasculare sau autoimune, infecții, tumori sau utilizării de substanțe farmaceutice toxice. Într-o clasificare a bolilor cu afectare oculară și renală, nu în ultimul rând, trebuie să includem modificările oculare datorate bolilor renale de bază, complicațiile oculare la bolnavii cu insuficiență renală cronică hemodializați sau transplantați renal

Lucrarea conține 5 capitole (structurate în parte generală și parte specială) în 137 de pagini, 60 de imagini și 15 tabele, concluzii și bibliografie.

PARTEA GENERALĂ

În **CAPITOLUL I - Leziuni oculare asociate unor afecțiuni renale** sunt clasificate și descrise leziunile oculare asociate unor afecțiuni renale:

- Sindroame cu anomalii cromozomiale
- Sindroame mendeliene
- Alte afecțiuni multifactoriale, teratogene, sau cu origine **necunoscută**

- Complicații ale bolilor renale de bază
- Complicații oculare în hemodializa cronică
- Complicații oculare după transplantul renal

La nivel ocular, din punct de vedere funcțional acuzele vizuale sunt frecvente, în special la începutul tratamentului de hemodializă cronică. La unii pacienți aceste simptome dispar temporar urmând să reapară la fiecare ședință de hemodializă.

În ceea ce privește patologia de **pol anterior**, au fost consemnate de diverși autori următoarele leziuni:

- Calcificări conjunctivale și cornene
- Ochiul roșu în insuficiența renală
- Pingueculita
- Hemoragii conjunctivale
- Modificări ale presiunii intraoculare

La nivelul **polului posterior** cel mai frecvent sunt citate următoarele entități:

- Ateroscleroză - HTA malignă de origine renală – arterioscleroză
- Decolarea seroasă de retină și modificări ale epiteliului pigmentar retinian
- Ocluzii vasculare retiniene
- Neuropatia optică ischemică anterioară acută
- Retinopatia Purtscher-like
- Neuropatie optică retrobulbară acută

La nivelul pereților osoși ai **orbitei**:

- Tumorile maronii ale orbitei
- Mucormicoza

CAPITOLUL II: Insuficiența renală cronică introduce noțiuni de bază (în special pentru oftalmologi) privind: epidemiologia, etiopatogenia, clasificarea stadială, fiziopatologia IRC. Sunt enumerate și detaliate modificările biochimice și clinice specifice IRC.

Insuficiența renală cronică (IRC) este un sindrom definit prin diminuarea progresivă și ireversibilă a ratei filtrării glomerulare (RFG) și creșterea creatininemiei. În România, incidența cazurilor noi este de 125-160 cazuri/milion populație (2900-3700 bolnavi depistați/an). **65-75 bolnavi/milion populație/an necesită tratament de supleere renală (hemodializă, dializă peritoneală, transplant renal etc);** în 1999, 3400 pacienți (148/milion populație) erau în tratament prin una din metodele de epurare extrarenală.

Tulburările biochimice si clinice caracteristice^{8, 28} IRC decompensate pot fi sistematizate în modul următor:

- Tulburări în excreția apei și sodiului și kaliului
- Acidoză metabolică
- Anemie și tulburări hemoragipare
- Tulburări ale metabolismului lipidic, glucidic, protidic.
- Manifestări cutanate
- Tulburări hormonale
- Tulburări respiratorii
- Tulburări ale stării generale
- Alterarea funcției de excreție a produșilor de degradare ai metabolismului celular și a substanțelor străine în IRC
- Activarea vitaminei D₃ și tulburările metabolismului fosfocalcic cu osteodistrofia renală
- Tulburări neurologice
- Tulburări cardiovasculare

În **CAPITOLUL III Hemodializa** sunt prezentate aspectele tehnice ale hemodializei, protocolul ședinței de hemodializă, indicațiile inițierii hemodializei în insuficiența renală cronică și complicațiile acute și cronice ale hemodializei.

Hemodializa (HD) este o metodă de epurare extrarenală prin care *se îndepărtează toxinele din sângele uremic și se realizează echilibrul acidobazic și hidroelectrolitic*; ea nu poate suplini funcțiile endocrine și metabolice ale rinichiului normal. Hemodializa constă în punerea în contact, în afara organismului, prin intermediul unei membrane semipermeabile - în dializor ("rinichiul artificial") a sângelui uremic cu o soluție apoasă de electroliți asemănătoare plasmei (soluția de dializă = dializatul).

Complicațiile acute ale hemodializei ^{4,8}	Complicații cronice în hemodializă ⁸
• Hipotensiunea arterială). • Hipoxemia • Crampele musculare • Reacții alergice • Hemoliza • Aritmii • Sângerări • Accidente ale HD (Temperaturi eronate ale dializatului, embolia gazoasă, ruptura sau coagularea dializorului) • Sindromul de dezechilibru de dializă (SDD) • Tulburări hidroelectrolitice (Alcaloza metabolică, acidoza metabolică, hiponatremia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipercalcemia) • Contaminarea apei de dializă	• Complicațiile cardiovasculare • Tulburările gastrointestinale • Modificările pulmonare • Tulburări metabolice • Tulburările hematologice Infecții virale la hemodializați • Alte complicații la dializații cronic: amiloidoza de dializă (datorată acumulării β_2-microglobulinei), boala polichistică renală dobândită, demența de dializă, MODIFICARI OCULARE, etc

În **CAPITOLUL 4** este detaliată fiziopatologia modificărilor oculare întâlnite la bolnavii cu IRC hemodializați

Generată de tratamentul prin hemodializă cronică patologia bolnavului dializat cronic se cumulează particularităților evolutive ale entităților etiopatogenice pe care se greșează insuficiența renală cronică. Complicațiile hemodializei pot fi induse de procedura de dializă și sunt imediate, sau pot fi generate în timp de tratamentul prin hemodializă -complicații la distanță. Principalii factori ce induc modificările oculare sunt HTA și tulburările metabolismului fosfocalcic.

Modificări la nivelul segmentului anterior al globului ocular

• **Congestie conjunctivală** - constituind "ochiul roșu al uremicului" descris inițial de Berlyne și Shaw ^{2, 14}

La pacienții care prezintă fenomene inflamatorii conjunctivale postdializă, inflamația este acompaniată de o creștere bruscă și marcată a calciului seric, în comparație cu pacienții fără semne inflamatorii oculare, totuși nu se poate afirma că între cele două situații există o relație de cauzalitate deoarece examenul histopatologic al conjunctivei obținute prin biopsie a evidențiat o simplă reacție inflamatorie. Cauza poate fi mecanică: scăderea secreției lacrimale. Pacienții dializați au fluide corporale hiperosmolare datorită nivelului ureei, astfel că și lacrimile sunt hiperosmolare. Fiind vorba și de o scădere cantitativă a lacrimilor după dializă, se naște întrebarea de ce nu dezvoltă fenomene de ochi uscat. Se pare că nivelul înalt al ureei din lacrimi exercită un efect protector asupra globului ocular. Pacienții cu insuficiență renală

și concentrații serice crescute de calciu pot prezenta inflamații ale pingueculi și alte reacții inflamatorii difuze.

- **Hemoragiile subconjunctivale** ³⁸ apar uneori la pacienții tratați prin hemodializă iterativă, fiind datorate diatezei hemoragice specifice pacientului uremic sau utilizării de heparină.

- **Calcificările comeo-conjunctivale** - Calcificările metastatice apar ca rezultat al anomaliilor biochimice ale calciului și fosfaților ^{3, 38}. Acestea sunt diferite de calcificările distrofice care apar la nivelul unor țesuturi lezate anterior. Cauzele calcificărilor metastatice includ: dietă extrem de bogată în calciu sau vitamina D, distrucții osoase masive ca în osteomielită, tumori metastatice. La pacienții cu insuficiență renală cronică, este de obicei consecința hiperparatiroidismului secundar – care este hipertrofia fiziologică a glandelor paratiroide care apare ca răspuns la hipocalcemie. Creșterea nivelurilor de PTH produce creșterea reabsorbției osoase și creșterea nivelurilor serice de calciu și fosfați. Un factor important care afectează incidența calcificărilor la nivelul țesuturilor moi este produsul seric crescut de CaxP. Dacă concentrația de calciu și fosfor crește peste nivelul critic, este depășită solubilitatea produsului și apare precipitarea la nivelul țesuturilor.

În general calcificările sunt localizate la nivelul conjunctivei perilimbice și tind să progreseze lent. Calcificările sunt depozite de săruri de calciu la nivelul membranei bazale a epitelului conjunctival și la nivelul țesutului subepitelial, confirmate de biopsii și autopsii. Patogenia acestor leziuni este controversată, ^{16,17, 18,} dar micile leziuni epiteliale produse de alterarea filmului lacrimal (hiperosmolaritatea filmului lacrimal și scăderea producției filmului lacrimal după ședința de dializă) par să aibe un rol major, la fel și elastoza subepitelială și hiperparatiroidismul întâlnite la acești pacienți.

- **Ochiul roșu din IRC și la hemodializați** – poate fi indus de:

- iritație și hiperemie locală adiacentă eroziunilor epiteliale corneene din aria interpalpebrală rezultate în urma exfolierii depozitelor de săruri calcice;

- hiperemia vaselor conjunctivale în diverse grade de intensitate, mai mult sau mai puțin localizată și ocazional ușoară congestie a vaselor episclerale, hiperemie conjunctivală localizată în jurul unor arii triunghiulare de culoare gri-albicioase acoperite de pete gălbui confluențe, leziuni situate la nivelul conjunctivei bulbare în aria interpalpebrală de fiecare parte a corneei. Leziunile descrise sunt fluorescente în limină ultravioletă și clinic nu se diferențiază de pinguecula inflamată. Formarea pingueculi este rezultatul accelerării îmbătrânirii țesuturilor și degradării acestora la pacienții cu IRC.

- **Cataracta** - Cataracta subcapsulară posterioară cortizonică este obișnuită la pacienții transplantați renal. Este descrisă și ca o complicație a insuficienței renale terminale cu hipocalcemie severă sau hiperparatiroidism secundar

- **Modificări de presiune intraoculară**

Sitprija și colab ³² (1964) sugerează că PIO crescută intradialitic poate fi asociată cu creșterea presiunii intracraniene. Studii ulterioare au susținut această teorie demonstrând similitudini între bariera hematooculară și bariera hematoencefalică. Consecințele clinice ale gradientului osmotic la nivelul barierei hematoencefalice sunt ilustrate de „sindromul de dezechilibru dialitic”⁴⁰ sindrom manifestat clinic prin: cefalee, grață, vomă, neliniște, închețarea vederii și tremor muscular. Manifestările au fost atribuite edemului cerebral fiind generate de „efectul invers al ureei” ³⁹ (Walkim1969): în timpul hemodializei, concentrația ureei și osmolaritatea la nivelul lichidului cerebrospinal scade mult mai lent decât la nivelul sângelui, producând trecerea osmotică a apei de la nivelul plasmei în lichidul cefalorahidian și o creștere concomitentă a presiunii acestuia. Similar, creșterea PIO ar putea fi rezultatul direct al modificărilor osmolarității fluidului extracelular în timpul hemodializei.

Modificări în cadrul segmentului posterior al globului ocular

- **Arterioscleroza retiniana și HTA la hemodializați cronic** ³⁸

Modificările vasculare retiniene sunt pronunțate la pacienții dializați cu atât mai mult cu cât în această metodă de epurare extrarenală se vorbește de o arteroscleroză precocă și avansată. Hemodializa agravează dislipidemia uremicilor; deși sunt epurați inhibitorii lipoproteinlipazei din serul uremic, prin membrana de dializă se pierde HDL, iar heparina crește nivelul trigliceridelor serice. Ateroscleroza accelerată a dializaților este favorizată și de depunerile vasculare de săruri de calciu în cadrul hiperparatiroidismului secundar. *Factorii patogenici implicați în acest proces sunt multipli și incomplet studiați la ora actuală, amintind doar pe cei mai importanți: anomalii ale metabolismului lipidic.* În dializă se produce o hiperlipidemie de tipul IV, cu creșterea VLDL, TG și scăderea HDL, deficitul cronic de carnitină, utilizarea dializei pe acetat, acidoza din insuficiența renală cronică, tratamentul cronic medicamentos, utilizarea concentrațiilor crescute de dextroză.

• **Ocluzii vasculare retiniene la hemodializații cronice** ^{25, 38}

- ❖ *ocluzia arterei centrale a retinei sau a uneia din ramurile sale majore, cu evoluție ireversibilă spre cecitate.*
- ❖ *ocluzia unei vene centrale a retinei sau a ramurilor sale, prognostic funcțional imediat mai puțin grav.*

Factori etiologici asociați dializei cronice:

- cauza embolică: embolie ateromatoasă prin procesul de arteroscleroză "accelerată", tulburările de ritm supraventricular foarte frecvente la dializații cronice, septicemii legate de calea de abord vascular.
- cauze legate de peretele vascular: HTA, diabet, hipercolesterolemie, hiperuricemie
- vasculite: lupusul eritematos diseminat, sclerodermia, poliarterita nodoasă
- spasm arterial cauzat de: HTA malignă paroxistică

• **Neuropatia optică la pacienții uremici în dializă** Afectarea nervului optic a fost frecvent raportată, etiologia presupusă fiind de natură toxică, în general acești pacienți au prezentat boli renale de lungă durată, având ca factori asociați anemia și hipotensiunea. Patogenia neuropatiei optice ischemice ^{1, 13} implică afectarea teritoriului de irigație al uneia dintre arterele ciliare posterioare, la nivelul porțiunii prelaminare a nervului optic (NOIA – neuropatie optică ischemică anterioară) sau teritoriul de vascularizație al vaselor piale, ramuri ale arterei oftalmice care irigă porțiunea retrolaminară a nervului optic. Cauzele imediate ale neuropatiei optice ischemice sunt: hipotensiunea, anemia severă ²⁴, ateroscleroza avansată generalizată. ^{4, 26}

• **Decolarea de retină în uremie.** În caz de supraviețuire îndelungată la pacienți care practică hemodializă cronică pot apărea decolări retiniene buloase ³⁸ asociate cu multiple detașări seroase factorii precipitanți ai dezlipirii seroase la pacienți cu insuficiență renală sunt multipli: dezechilibrele hidro-electrolitice, coroidopatia asociată cu hipertensiunea arterială sistemică, microangiopatia trombotică, vasculita prin complexe imune, disfuncțiile epitelului pigmentar suprajacent care pot fi provocate de stress și terapia imunosupresivă

• **Retinopatia Purtscher's-like** ³³ Orbirea bruscă, de obicei reversibilă, datorată retinopatiei Purtscher's-like (probabil secundară leucoembolizării arteriolelor retiniene), cu sau fără simptome nervos centrale, apare la pacienți cu insuficiență renală cronică, în lipsa unui traumatism, pancreatite sau boli autoimune. Factorii precipitanți ai acestei boli vaso-ocluzive rămân neclari (a fost descrisă în rețetul de transplant renal și la pacienții hemodializați)

CAPITOLUL 5 PARTEA SPECIALĂ reprezintă cercetările personale.

OBIECTIVUL STUDIULUI

Studiul a fost efectuat în perioada ianuarie 2004 - decembrie 2006 a fost de tip prospectiv și a inclus pacienți noi introdusi în programul de supleere renală prin hemodializă în Clinica de Nefrologie și Dializă a Spitalului Clinic de Urgență „Sf. Ioan” București.

Studiul nu a fost de tip intervențional și a avut trei obiective:

1. *Evidențierea și diagnosticarea leziunilor oculare „cronice” apărute la pacienții dializați în perioada ianuarie 2004 – decembrie 2006*
2. *Examinarea oftalmologică și precizarea tipului de leziuni oculare cu debut acut instalate în timpul ședinței sau imediat după ședința de dializă*
3. *Evaluarea impactului intradialitic-interdialitic și postdialitic al jocurilor hidroelectrolitice, acidobazice, volemice, osmolare și ale presiunii arteriale, corelate cu ședința de dializă, asupra presiunii intraoculare și asupra circulației retiniene*

MATERIAL ȘI METODĂ

STRUCTURA LOTULUI STUDIAT

Criterii de includere În studiu au fost incluși pacienții nondiabetici cu insuficiență renală cronică terminală, nou introduși în program de supleere renală prin hemodializă. Fiecare pacient a fost studiat pe o perioadă de 2 ani. Concluziile cercetării au fost formulate numai pentru acei pacienți care erau încă în program de hemodializă în centrul „Sf. Ioan” la sfârșitul celor 2 ani de studiu. Nu au existat cazuri de excludere din studiu, pe toată perioada efectuării lui, datorită noncompliancei pacientului.

Pacienții luați în studiu se aflau în tratament de supleere renală cronică prin 3 ședințe de hemodializă pe săptămână cu o medie de 13,08 ore/săptămână. În perioada de studiu menționată, toți bolnavii au efectuat **hemodializă cu membrane de polisulfonă**, iar echilibrarea acidobazică s-a efectuat cu soluții de **dializă cu bicarbonat**.

Criterii de excludere

Nu au fost introduși în studiu următoarele categorii de bolnavi:

- bolnavii diabetici
- bolnavii aflați în terapie de supleere renală cronică prin alte mijloace decât hemodializa (hemofiltrare, dializă peritoneală, etc)
- pacienții ai căror insuficiență renală cronică era secundară unei nefroscleroze hipertensive;
- pacienți care au primit în antecedente, pentru afecțiunea renală sau pentru alte boli medicație care putea produce per se leziuni oculare (preparate de cortizon, desferoxamina, etambutol, etc) și bolnavii cu antecedente oftalmologice semnificative (intervenții chirurgicale, hemoragii intraoculare)
- bolnavi aflați în tranzit în Centrul de hemodializă Sf Ioan și care urmau să fie transferați în alt centru de dializă
- pacienți care fuseseră supuși unui sau mai multor transplante renale
- bolnavi la care terapia de supleere renală cronică nu a permis obținerea unor rezultate bune în ceea ce privește indicatorii umorali și ai parametrilor unei hemodialize de calitate - au fost excluși bolnavii care nu au putut atinge/menține o doză optimă de dializă (Kt/V optim, conform criteriilor DOQI, peste 1,3).
- bolnavii presupuși inițial a avea IRC terminală dar care și-au reluat diureza după o perioadă de câteva luni de hemodializă, recuperând parțial sau total funcția renală

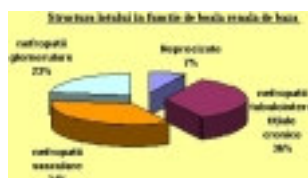
- pacienții care, inițial, au efectuat hemodializă de urgență pe cateter venos central și ulterior (după câteva ședințe de hemodializă) li s-a montat cateter Tenckhoff și au continuat cu dializă peritoneală.

În vederea atingerii obiectivelor propuse, am ales un lot preliminar format din cei 162 pacienți cu insuficiență renală cronică ce au intrat în program de hemodializă în perioada ianuarie 2004-decembrie 2006 în centrul de dializă al Spitalului Clinic de Urgență „Sf. Ioan”. Din aceștia numai la **82 pacienți** am putut finaliza studiul propus.

Cauzele retragerii din studiu au fost:

- deces - 9 cazuri
- transplant renal - 4 cazuri
- transfer în dializă peritoneală - 15 cazuri
- transfer în alt centru - 23
- recuperare parțială a funcției renale fără necesitatea dializei - 29 cazuri

Structura pe sexe. Din cei 82 pacienți hemodializați cronic rămași în studiu, 42 au fost de sex masculin și 34 de sex feminin. Bolnavii au avut vârste cuprinse între 19 și 79 ani, cu o medie de 40,3 ani.



Boala renală de bază. Structura lotului în funcție de **boala renală de bază** a fost următoarea:

- **nefropatii glomerulare** - 19 pacienți (reamintesc că nu au fost luați în studiu bolnavii care în antecedente fuseseră supuși corticoterapiei)
- **nefropatii tubulointerstițiale cronice** - 29 pacienți
- **nefropatii vasculare** (nefropatie ischemică) - 28 pacienți
- **necunoscute** (pacienți ce s-au prezentat în stadiul de uremie terminală și la care anamneza și datele paraclinice și imagistice nu au putut orienta către tipul de afecțiune renală de bază) – 6 cazuri.

Pe parcursul celor 2 ani de studiu per pacient am evaluat, urmărit următoarele datele biologice și somatice, date au fost corelate cu existența sau evoluția unor leziuni oculare.

- incidența hipertensiunii arteriale la inițierea studiului și la intervale de 6 luni; tensiunea arterială a fost măsurată cu ajutorul sfigmomanometrului cu mercur;
- incidența crizelor de hipotensiune arterială în timpul ședințelor de hemodializă;
- nivelul calcemiei, fosfatemiei și al produsului fosfocalcic la intervale de 3 luni (pentru evaluarea echilibrului fosfocalcic), nivelul PTH seric măsurat la 6 luni (doar în ultimul an)
- determinarea filmului lipidic la intervale de 6 luni, deci 4 determinări pe perioada studiului
- determinarea jocurilor osmolare, humorale, predialitic-intradialitic-postdialitic (în post dializă determinările fiind făcute la 2 ore după restituire și finalizarea actului de dializă).
- determinarea predialitică și postdialitică a greutății corporale.

PROTOCOLUL OFTALMOLOGIC:

Fiecare bolnav a fost considerat ca având o posibilă patologie oculară particulară în funcție de antecedentele sale, de protocolul de dializă adaptat patologiei sale renale și extrarenale. Intregul lot de pacienți a fost examinat ocular la inițierea tratamentului de suplere renala, apoi la fiecare 12 luni după urmatorul protocol:

- examenul AV la AO cu notarea AV corectate cu punct stenopeic
- examen biomicroscopic al polului anterior al GO ocular prin iluminare directă, indirectă și dispersie sclerală
- gonioscopie cu lentila Goldmann (în anumite situații particulare)
- evaluarea filmului lacrimal: test Schirmer fără anestezic, BUT (break-up time test), chestionare privind acuze oculare subiective pentru sindromul de ochi uscat (chestionarele McMonnies și Ho)
- măsurarea presiunii intraoculare (PIO) cu ajutorul aplanotonometrului portabil Perkins
- examenul FO prin oftalmoscopie directă după dilatarea pupilei cu Tropicamida și Fenilefrină
- examenul câmpului vizual Humphrey sau Goldmann – la nevoie
- la 24 de luni de la inițierea tratamentului fundusfotografii digitale (pentru 17 pacienți)
- analiza statistică a datelor a fost realizată cu **testul Student t**, (test statistic ipotetic în care testul are distribuție student t dacă ipoteza nulă este adevărată) probabilitatea ca ipoteza nulă să fie adevărată are valoare semnificativă statistic la $p < 0.005$ și prin teste de **regresie lineara**.

REZULTATE

Incidența hipertensiunii arteriale

La 3 luni de la inițierea hemodializei, hipertensiunea arterială predialitică a fost prezentă la 56 pacienți (68,3%). Acest parametru clasic aduce o dovadă clară, precisă, asupra lipsei de compliance a bolnavilor hemodializați la indicațiile dietetice de importanță primordială în menținerea unei volemii convenabile pentru a nu produce hipertensiune arterială, cât și asupra administrării unei terapii antihipertensive inefficiente sau a lipsei de cooperare a bolnavului în a-și administra medicația prescrisă. Dintre cei 56 de pacienți cu valori tensionale peste 140/90mmHg, 39 au ajuns postdialitic după ultrafiltrare importantă care i-a adus la greutatea pe care o aveau la dializa anterioară, la valori normale ale TA. Aceasta este o dovadă evidentă a excesului volemic urmare a unei diete alimentare inadecvate pe care bolnavii îl produceau prin nerespectarea indicațiilor medicale

Astfel că din cei 82 de pacienți, la 3 luni de la inițierea tratamentului, 56 de pacienți erau hipertensivi, dintre care numai 17 s-au dovedit a avea HTA necontrolată.

Pe parcursul studiului nu s-a înregistrat o creștere a incidenței HTA chiar dacă există o multitudine de factori care puteau fi cauze ale acestei creșteri: deteriorarea funcției renale reziduale, dislipidemia, terapia anemiei cu eritropoietină etc. Această particularitate a studiului pe care l-am efectuat poate fi explicată și prin dispensarizarea suplimentară pe care am impus-o acestor bolnavi pe perioada studiului.

Frecvența episoadelor de hipotensiune arterială intradialitică la hemodializați

A fost notată incidența episoadelor (număr de episoade pe 3 luni) de hipotensiune arterială intradialitică (presiune arterială sistolică ≤ 100 mmHg), neconsiderând ca hipotensiune arterială intradialitică acele cazuri în care pacienții aveau hipotensiune arterială de la începutul sesiunii de dializă.

Fiecare pacient luat în studiu a avut în primele 3 luni 2-3 episoade de hipotensiune intradialitică/lună. Această frecvență relativ ridicată se explică prin jocurile volumice și osmolare importante cu adaptarea patului vascular al fiecărui bolnav la noile condiții volumice, dar și cu adaptarea fiecărui bolnav la un regim alimentar cvasinormal în condițiile în care toți bolnavii au prezentat o diminuare netă a restului de diureză.

În următoarele 3 luni, s-a înregistrat o scădere a acceselor hipotensoare la 1,35/pacient/3 luni. Această ameliorare a acceselor de hipotensiune intradialitică poate fi corelată cu diminuarea ultrafiltrării – deoarece bolnavii au înțeles gravitatea unui câștig ponderal intradialitic de peste trei kilograme – și cu posibila ameliorare a neuropatiei uremice terminale. Ulterior, în al doilea an de studiu, media a fost sub 1/3luni criză hipotensoare intradialitică.

Echilibrul fosfocalcic și hiperparatiroidismul secundar

Dozarea fosfatemiei și calcemiei s-a efectuat lunar la toți pacienții, iar a PTH-ului la intervale de 6 luni (doar în ultimele 12 luni).

Conform criteriilor DOQI 2003, valori normale:

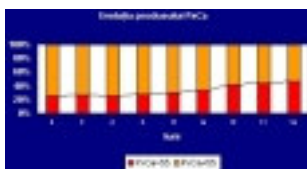
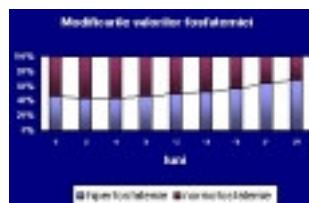
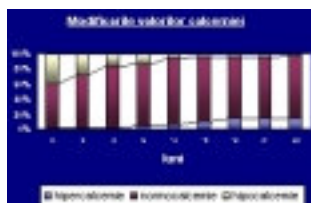
- **fosfatemie între 3,5-5 mg/dl**
- **calcemie între 8,4-9,5 mg/dl**
- **produs fosfocalcic sub 55 mg/dl**
- **iPTH seric între 150-300 pg/ml**

La inițierea terapiei dialitice, **hipocalcemia** a fost prezentă la 32 pacienți, **normocalcemia** la 49 pacienți, **hipercalcemia** la 1 pacient (mielom multiplu). În timpul studiului se observa o ușoară creștere a procentului pacienților cu hipercalcemie, în special în al doilea an de studiu.

La inițierea tratamentului, 44 de pacienți erau cu valori normale ale fosfatului seric, iar 38 de pacienți erau cu hiperfosfatemie. Valoarea medie a fosfatului seric la cei 82 de pacienți studiați a scăzut inițial, în primele 6 luni, odată cu inițierea ședințelor de dializă, apoi a crescut, astfel că la sfârșitul studiului se prezentau cu hiperfosfatemie 56 de pacienți.

La inițierea studiului, dintre pacienții cu insuficiență renală terminală 21 dintre pacienți aveau PxCa peste 55, iar la 2 ani 38 de pacienți se prezentau cu PxCa>55. Media raportului PxCa la 2 ani a crescut proporțional cu durata dializei

Urmatoarele grafice evidentiaza modificarile valorilor calcemiei, fosfatemiei si produsului fosfocalcic in lotul studiat pe perioada de 24 de luni.



Dozarea PTH seric a fost posibilă – la toți pacienții numai în ultimul an al studiului, când centrul de dializă s-a privatizat. În acest al doilea an (când s-au efectuat 2 dozări per pacient am evaluat proporția pacienților - din fiecare grup de calcificare care au avut HPTH sec. (valori medii). Nivelul optim al PTH seric la pacienții dializați este aproximativ egal cu 3x valoarea PTH la pacienții normali, datorită rezistenței țesuturilor periferice la acțiunea PTH.

Metabolismul lipidic

Deși se discută despre ateroscleroza galopantă a bolnavului dializat, elementele oferite de studierea bianuală a bolnavilor pe care i-am luat în studiu, ne arată că nu există în acest moment elemente humorale care să fie considerate marker al acestei ateroscleroze și al progresiei sale rapide.

Col	<u>LDL</u>	TGL
Mg/dL	Mg/dL	mg/dL
103	52	23
268	165	732
181	112	163

Tabel nr1– film lipidic – valori medii, la 4 determinări, în lotul studiat

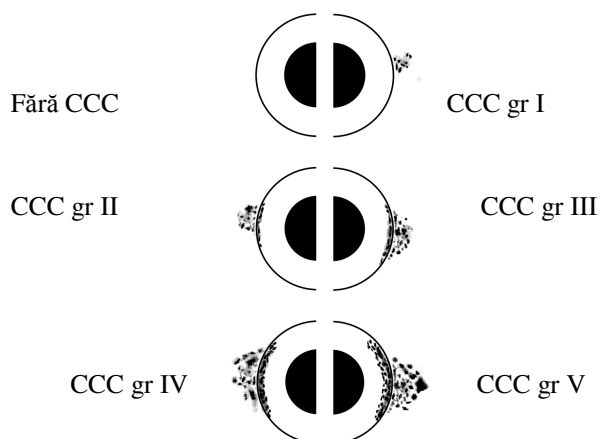
Se observă că media valorilor acestor parametri biochimici este în limite normale, cu o creștere nesemnificativă a nivelului mediu seric al trigliceridelor.

LEZIUNI OCULARE LA PACIENTII CU IRC NOU INTRAȚI ÎN PROGRAMUL DE HEMODIALIZĂ ȘI EVOLUȚIA ACESTORA PE O PERIOADĂ DE 2 ANI

Modificari oculare la nivelul polului anterior:

1. Calcificari corneoconjunctivale (CCC):

A fost evaluata prezența CCC prin examenul biomicroscopic al scorului Porter-Crombie pentru fiecare pacient stabilind gradul de calcificare în comparație cu desene ce descriu cele cinci stadii de intensitate a calcificărilor corneoconjunctivale. S-a evidentiat la fiecare pacient, după scorul Porter –Crombie ³⁰, leziunea cu gradul cel mai mare la ochiul cel mai afectat (în cazul în care au existat diferențe ale aspectului leziunilor între cei doi ochi.) notand gradul superior al extensiei calcificărilor conjunctivale dintre cele 4 grade posibile (temporal și nazal) la cei doi globi oculari.



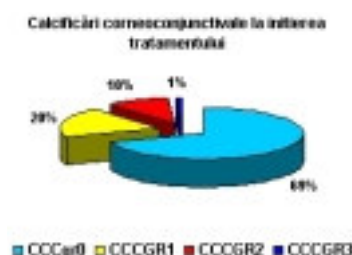
Aprecierea calcificărilor corneoconjunctivale după scorul Porter-Crombie (după Porter-Crombie)

La intrarea în programul de dializă, din cei 82 de pacienți, 57 dintre bolnavi (69%) aveau calcificari gradul 0 (fără calcificări corneoconjunctivale), 16 pacienți (20 %) gradul 1 (numai depozite conjunctivale), , 8 pacienți (10%) gradul 2 (depozite conjunctivale și strict limbice), 1 bolnav (1%) gradul 3 (depozite conjunctivale și corneene limbice neregulate) și nici un pacient nu prezenta gradul 4 (depozite conjunctivale și depozite corneene dispuse sub forma

unui arc albicios incomplet situată lângă limb) sau gradul 5 de calcificare (depozite conjunctivale și corneene mai extinse în aria interpalpebrală)

Majoritatea pacienților nu prezentau calcificări sau prezentau leziuni moderate, gr1 și 2. Sărurile de calciu limbice le-am descris ca fiind un arc semilunar de depozite cristaline, adiacent marginii sclerale sau ca plăci amorfe groase. Depunerile sunt epiteliale și subepiteliale, sub formă de arcade, în dreptul fantei palpebrale.

La 12 luni de la inițierea tratamentului de supleere renală, la cei 82 de pacienți, scorul Porter-Crombie al calcificărilor corneconjunctivale s-a modificat astfel: 53 pacienți prezentau CCC gr 0 (41%), 16 aveau CCC gr 1 (26%), 10 (20%) bolnavi CCC gr 2, 2 (12%) pacienți aveau CCC gr 3 și un bolnav 1 (1%) prezenta gr 4.



La 24 de luni de la inițierea tratamentului de supleere renală, la cei 82 de pacienți, scorul Porter-Crombie al calcificărilor corneconjunctivale s-a modificat astfel: 44 pacienți prezentau CCC gr 0 (42%), 18 aveau CCC gr 1 (25%), 11 (18%) de bolnavi CCC gr 2, 6 (12%) pacienți aveau CCC gr 3, 2 (2%) prezentau gr 4 și 1 (1%) pacienți prezentau gradul 5.

Evoluția pe parcursul a 2 ani a calcificărilor corneconjunctivale se prezintă astfel:



Tabel nr 2 Evoluția pe 2 ani a calcificărilor corneconjunctivale

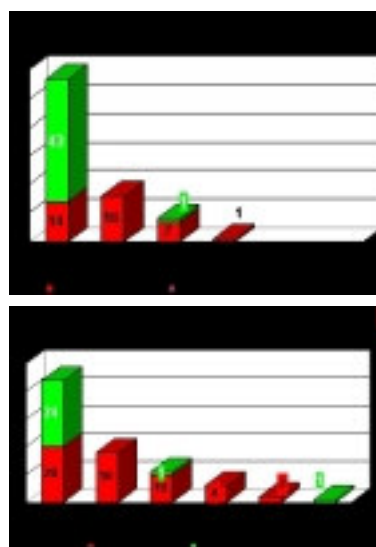
	Grad0	grad1	Grad2	grad3	Grad4	Grad5
Inițial	57	16	8	1	0	0
12 luni	53	16	10	2	1	0
24 luni	44	18	11	6	2	1

Am constatat o creștere a numărului de pacienți în grupul CCC gr3, gr4 și gradul 5 la 2 ani de la inițierea dializei, cu o incidență de 8,5% pentru gradul 3, 3,6 % în cazul CCC gr 4, și de 1,2% pentru CCCgr 5 la 2 ani. **Numarul mic de pacienti in grupurile CCC gr3, gr4 si gr5 nu a permis determinarea semnificatiei statistice a acestor rezultate.**

La 24 de luni, am împărțit pacienții în 6 grupe în funcție de scorul CCC (la finalul studiului) și am corelat gradul calcificărilor corneo-conjunctivale cu variația anumitor parametrii biochimici. Am obținut următoarele valori:

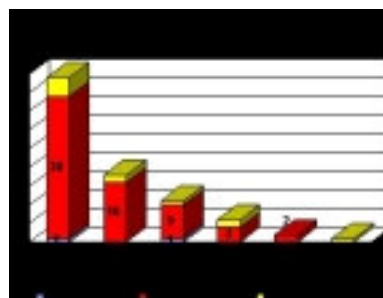
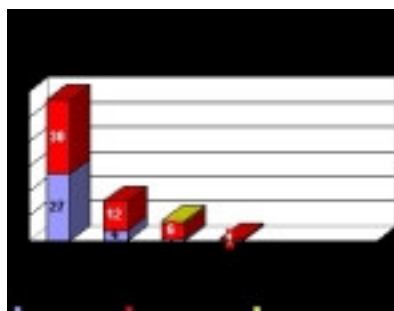
Parametri bichimici	CCC	0	1	2	3	4	5
P 3,5-5		24	0	1	0	0	1
P>5		20	18	10	6	2	0
Ca hipo		1	0	1	0	0	0
Ca n		38	16	9	4	2	0
Ca hiper		5	2	1	2	0	1
CaxP<55		42	1	1	0	0	0
CaxP>55		2	17	10	6	2	1
IPTH în țintă		41	3	2	0	0	0
IPTH >țintă		3	15	9	6	2	1

În graficele de mai jos se observă corelarea calcificărilor corneconjunctivale cu valorile medii ale fosforului seric.



Se observă faptul că pacienții care prezintă calcificări de gradul 3, 4 și 5 au mai frecvent hiperfosfatemie decât cei cu calcificări de gradul 0, 1 și 2, lucru observat atât inițial cât și la sfârșitul studiului. Numarul mic de pacienti in grupurile CCC gr3, gr4 și gr5 nu a permis determinarea semnificatiei statistice a acestor rezultate.

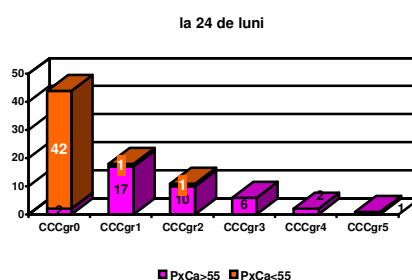
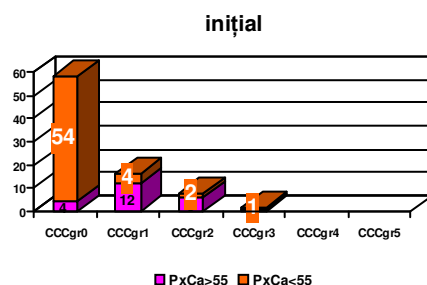
În următoarele grafice se observă relația dintre apariția calcificărilor corneconjunctivale și valorile medii ale calciului seric.



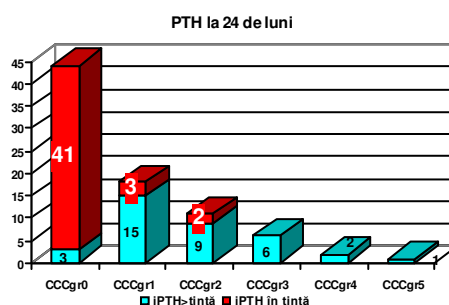
Se poate observa că nu există nici o corelație între nivelul seric al calciului și calcificările corneconjunctivale. Doar în cazul calcificărilor de grad 5, care au apărut însă doar la un singur pacient pe o perioadă de 2 ani se poate observa calcemia crescută la 24 de luni.

Graficele următoare pun în evidență relația între apariția calcificărilor corneconjunctivale și valorile serice ale CaxP.

Se observă că pacienții cu raportul $PxCa > 55$ prezintă mai frecvent calcificări corneconjunctivale, aspect care se observă și la începutul studiului și este evident la 24 de luni



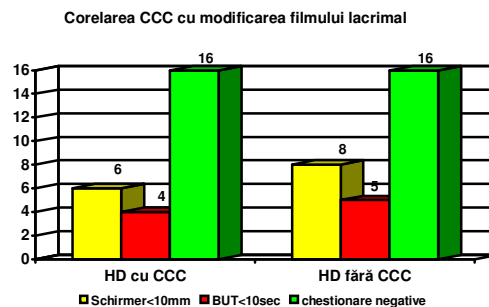
În următorul grafic se evidențiază relația PTH cu prezența calcificărilor corneconjunctivale



Se observă că pacienții cu hiperparatiroidism secundar prezintă mai frecvent calcificări corneconjunctivale. Precizez că nici un pacient nu a avut în perioada studiului PTH sub nivelul țintă și nici un pacient nu a dezvoltat în 2 ani hiperparatiroidism secundar.

Pentru a vedea dacă există o corelație între gradul de CCC și modificările filmului lacrimal, la 16 dintre pacienții cu calcificări am efectuat testul Schirmer, BUT și au completat chestionarele Mc Monnies și Ho¹² (dau scorul pentru sindromul de ochi uscat – total posibil 45: peste 19 răspunsuri pozitive se corelează cu existența sindromului de ochi uscat). Am ales acest grup de 16 de pacienți cărora le-am găsit corespondent în grupul pacienților hemodializați, ca vârstă, sex și boala de bază.

Din lotul pacienților cu calcificări, 6 dintre pacienții au prezentat valori ale testului Schirmer fără instilare de anesthetic sub 10mm, (10.4mm, SD =4.13) dintre care doar 4 prezentau BUT sub 10 secunde. Nici unul dintre pacienții examinați nu a avut scor peste 19 la chestionarele privind simptomele de ochi uscat. Din lotul martor (hemodializați fără calcificări), 8 dintre pacienți au prezentat valori ale testului Schirmer fără anesthetic sub 10 mm, (9.44mm, SD=5.19) dintre care 5 au prezentat BUT sub 10 secunde. Nici unul dintre pacienți nu a avut scor peste 19 la chestionarele McMonnies și Ho.



La cei 16 pacienți cu calcificări corneonconjunctivale nu am găsit nici o corelație cu modificările cantitative și calitative ale filmului studiat, ($t=0.56$, $p=0.5$) având în vedere că și în lotul martor studiat am găsit, cu o frecvență mai mare, aceleași modificări ale secreției lacrimale.

Discutarea rezultatelor

- Deși este general acceptat faptul că creșterea produsului seric CaxP³ este asociată cu dezvoltarea calcificărilor extrascheletice este curios că totuși numai câteva studii au demonstrat corelația între gradul calcificărilor corneonconjunctivale și creșterea CaxP^{7,9} în timp ce alte studii au dus la concluzia că este mult mai important rolul alterărilor tisulare în dezvoltarea acestor calcificări.^{16, 17, 21, 35} Klaassen-Broeckema și van Bijsterveld^{19,20} au demonstrat o scădere marcată a secreției lacrimale în timpul fiecărei sedințe și au studiat efectul scăderii cronice recurente a secreției lacrimale asupra epiteliului cornean și limboconjunctival și rolul posibil al devitalizării tisulare în dezvoltarea calcificărilor oculare
- Unii cercetători au investigat existența unei asocieri între aceste calcificări și tulburările filmului lacrimal^{15,31}, iar alții sugerează faptul că parametrii biochimici – concentrațiile serice de calciu și fosfați nu sunt diferiți la pacienții hemodializați care prezintă calcificări față de cei care nu prezintă calcificări corneonconjunctivale.

În cadrul studiului efectuat, prezența calcificărilor corneonconjunctivale a fost strâns corelată cu nivelurile serice crescute ale fosforului, CaxP și ale hormonului paratiroidian și nu s-a interrelaționat cu nivelul seric cescut al calciului sau cu modificările filmului lacrimal. Corelația pozitivă între fosforul seric, produsul CaxP și iPTH cu prezența CCC evidențiază faptul că fosforul joacă un rol central în cazul depozitării sărurilor fosfocalcice la nivelul țesuturilor moi. În concluzie controlul fosforului seric (balanța fosfaților) trebuie realizat cu atenție în cazul pacienților hemodializați.

2. **Congestie conjunctivală** Din cei 82 de pacienți studiați, la inițierea tratamentului în dializă nici un pacient nu a prezentat hiperemie conjunctivală și episcerală ceroasă însoțită de fenomene iritative descrise de Klaasen²⁰ și atribuite hipercalcemiei. Probabil că așa numitul „ochi roșu” al uremicului^{2,26} se dezvoltă la pacienții hemodializați pe o perioadă mai lungă de 2 ani. Am remarcat incidența crescută a pacienților care dezvoltă conjunctivită cu *Stafilococ auriu* sau alb, probabil datorită scăderii imunității acestor pacienți.

3. **Opacități cristaliniene**

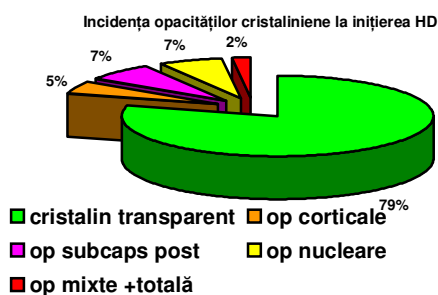
Am notat, pe grupe de vârstă, incidența opacităților cristaliniene la inițierea tratamentului de suplere renală în 3 loturi: lotul 1 – vârstă între 19-54 ani, lotul 2 – vârstă 55-64 ani și cel de-al 3-lea lot a cuprins bolnavii cu vârstă între 65 – 79 de ani. Ultimele 2 loturi le-am aranjat pe grupa de vârstă respectivă pentru a putea raporta rezultatele găsite la studiile BDES^{22,23} (Beaver Dam Eye Study, realizat în Statele Unite ale Americii între anii 1988-1990 pe 4926 de ochi, subiecții examinați având vârstă între 43- 84 de ani) și BMES²⁹ (Blue Mountains Eye Study, realizat în Australia între anii 1992 – 1994 pe 3654 de ochi, subiecții examinați având între 46-96 de ani).

Din cei 82 de bolnavi (164 de ochi), 46 (92de ochi) au fost din lotul 1, 26 pacienți (52 de ochi) s-au încadrat în cel de-al doilea lot și 10 pacienți (20 de ochi) s-au încadrat în lotul 3. Am notat, pentru fiecare cristalin în parte, prezența opacităților cristaliniene nucleare, corticale, subcapsulare posterioare, mixte (aici am inclus și opacitățile totale alb sidefate).

Tabel nr 4 Rezultate Inițial:

	Cristalin transparent	Opacități corticale	Opacități subcapsulare posterioare	Opacități nucleare	Opacități mixte și totale
19 – 54 ani 92cristaline	85	1	4	2	0
55 – 64 ani (52 ochi)	37	4	5	5	1
65 – 79 ani (20 ochi)	8	3	3	4	2

Din cei 164 de ochi examinați, 130 (79%) se prezentau cu cristalin transparent, 8 (5%) prezentau opacități corticale, 12 (7%) aveau opacități cristaliniene subcapsulare posterioare, 11 (7 %) de ochi prezentau opacități cristaliniene nucleare, 3 (2%) ochi prezentau cristalin opacifiat în toate straturile. Se remarcă de la început incidența crescută a opacităților de cristalin, existând studii care corelează prezența opacităților cristaliniene subcapsulare cu prezența insuficienței renale cronice și cu durata existenței bolii.

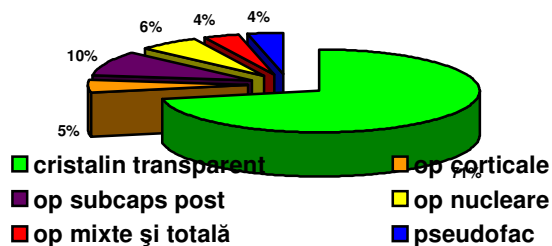


La 12 luni, din cei 164 de ochi examinați, 122 (74%) se prezentau cu cristalin transparent, 9 (5%) erau cu opacități corticale, 14 (9%) aveau opacități cristaliniene subcapsulare posterioare, 11 (7%) de ochi prezentau opacități cristaliniene nucleare, 6 (4%) de ochi prezentau cristalin opacifiat în toate straturile, iar 2 (1%) au suferit intervenție chirurgicală în vederea implantării de pseudofac

	Cristalin transparent	Opacități corticale	Opacități subcapsulare posterioare	Opacități nucleare	Opacități mixte	Pseudofac
19 – 54ani (92 ochi)	83	1	5	2	1	0
55 – 64 ani (52 ochi)	33	5	6	5	2	1
65 – 79 ani (20 ochi)	6	3	3	4	3	1

Tabel nr. 5 Distribuția opacităților cristaliniene la 12 luni după inițierea HD

Prevalența opacităților cristaliniene la 24 luni



	Cristalin transparent	Opacități corticale	Opacități subcapsulare posterioare	Opacități nucleare	Opacități mixte	Pseudo fac
19 – 54 ani (92 ochi)	82	1	6	1	1	1
55 – 64 ani (52 ochi)	32	5	6	5	2	2
61 – 79 ani (20 ochi)	4	2	4	4	3	3

Tabel nr 6 Distribuția opacităților cristaliniene la 24 luni după inițierea HD

La 24 de luni din cei 164 de ochi examinați, 118 (71%) se prezentau cu cristalin transparent, 8 (5%) erau cu opacități corticale, 16 (10%) aveau opacități cristaliniene subcapsulare posterioare, 10 (6%) de ochi prezentau opacități cristaliniene nucleare, 6 (4%) de ochi prezentau cristalin opacifiat în toate straturile, iar 6 (4%) au necesitat intervenție chirurgicală cu implant de pseudofac.

	Transparent	Op corticale	Op sc post	Op nucleare	Op mixte	Pseudofac
Inițial	130	8	12	11	3	0
12 luni	122	9	14	11	6	2
24 luni	118	8	16	10	6	6

Tabel nr 7 Evoluția opacităților cristaliniene pe 24 de luni la hemodializați:

Incidența intervenției chirurgicale de extragere a cataractei cu implantare de pseudofac în populația studiată pe 2 ani a fost de 6 cazuri din 164, adică de 3,6% (la 2 ani).

Grupa de varsta 19-54 de ani - se constată o creștere a numărului de cristaline cu opacități subcapsulare posterioare în detrimentul cristalinelor transparente, cu apariția în lot, la 2 ani, a unui pseudofac. Incidența intervenției chirurgicale în vederea extracției cataractei la această grupă de vârstă a fost de 1%.

Grupa de varsta 55-64 de ani - se constată o creștere semnificativă a numărului de cristaline opacifiate subcapsular posterior, o creștere a opacităților nucleare, corticale, mixte și totale, cu scăderea mare a numărului de cristaline transparente. Crește numărul pacienților cu implant de pseudofac (2 pseudofaci). Incidența intervenției chirurgicale în vederea implantării de pseudofac a fost de 3,8% (la 2 ani) pentru acest grup populațional.

Grupa de varsta 65-79 de ani - scade dramatic numărul de cristaline transparente, crește numărul cataractelor, în mod special observându-se o creștere a opacităților subcapsulare posterioare. Numărul de pseudofaci la sfârșitul studiului pentru această grupă de populație a fost de 3, adică incidența de 15%.

Discutarea rezultatelor

- Am remarcat la toate grupele de vârstă câteva caracteristici comune de evoluție și anume, scăderea numărului de cristaline transparente și creșterea numărului de opacități subcapsulare posterioare.

- Am comparat apoi, pentru grupele de vârstă 55-64 și 65-79 prevalența opacităților corticale, subcapsulare posterioare și nucleare cu rezultatele studiilor BDES și BMES. 22, 23, 29

	Nr ochi	Varsta (ani)	Prevalența pentru vârstă %		
			Op nucleare	Op corticale	Op subc. post.
BDES	4926	55-64 65-74	6,6 27,4	10,9 25,4	4,3 8,4
BMES	3654	55-64 65-74	3,9 21,8	13,1 28,4	3,8 6,5
Studiu la 24 luni	147	55-64 65-74	11,5 30	5,7 20	13,4 25

Tabel nr. 8 Compararea datelor obținute cu date bazate pe studii de specialitate

Prevalența la 2 ani a opacităților de cristalin nucleare, corticale și subcapsulare posterioare :

Opacități nucleare:

LOTUL 2 - $P = (4+2)/52 \times 100 = 11,5 \%$

LOTUL 3 - $P = (4+1+1)/20 \times 100 = 30\%$

Opacități Corticale

LOTUL 2 - $P = (2+1)/52 \times 100 = 5,7 \%$

LOTUL 3 - $P = (3+1)/20 \times 100 = 20 \%$

Opacități subcapsulare posterioare:

LOTUL 2 - $P = (5+1+1)/52 \times 100 = 13,4\%$

LOTUL 3 - $P = (3+2)/20 \times 100 = 25\%$

Se constată creșterea prevalenței opacităților cristalinene nucleare și capsulare posterioare față de studiile amintite, pe grupele de vârstă studiate. Se poate concluziona astfel faptul că în afara vârstei există alți factori de risc pentru dezvoltarea și evoluția cataractei în acest grup populațional. Chiar procedeul de hemodializă este unul intens catabolic, inflamator, cu modificarea evidentă a funcției paratiroidiene datorită diminuării calcitriolului, a calcemiei și a hiperfosfatemiei și ar putea induce creșterea numărului de pacienți cu opacități cristalinene la acești pacienți.

4. **Glaucom primar cu unghi deschis/ glaucom primar cu unghi îngust** – aflați sub tratament medicamentos. Din cei 82 de pacienți intrați în studiu, 8 (10%) pacienți erau dispensarizați teritorial pentru glaucom primar cu unghi deschis, fiind sub tratament medical local și 2 (2%) pacienți erau diagnosticați cu glaucom primar cu unghi îngust. Pe parcursul studiului am diagnosticat un pacient cu glaucom primar cu unghi îngust, care a debutat prin atac de glaucom la cea de-a treia ședință de dializă. Nu am putut formula nici o concluzie în ceea ce privește evoluția acestor pacienți, deoarece la momentul examinării inițiale erau în stadii diferite de evoluție. Majoritatea pacienților au avut o evoluție staționară pe parcursul celor 2 ani și nici unul dintre acești pacienți nu a prezentat evenimente deosebite în timpul ședințelor de dializă.

Modificări oculare la nivelul polului posterior

1. Modificări datorate HTA și arteriosclerozei

Au fost evaluați funduscopic pacienții pentru stabilirea modificărilor caracteristice hipertensiunii arteriale și aterosclerozei. Am menținut clasificarea internațională actuală a hipertensiunii arteriale deși la acești bolnavi este vorba de o hipertensiune arterială secundară în condițiile creerii unui adevărat model experimental aproape nimic din ce exista în hipertensiunea arterială esențială nu mai este similar cu situația din insuficiența renală cronică în care natriureza nu mai există, iar eventualul rest de parenchim renal este producător de substanțe cu efecte vasoconstrictoare patologice.

Am adaptat clasificarea Keith-Wagener-Barker 11 și am împărțit pacienții astfel:

- stadiul 0 – fără modificări la FO
- stadiul I-II – predomină constricția arteriolară focală sau generalizată și semnele de încrucișare arteriovenoasă

- stadiul III – stadiul II + microanevrisme sau/si exudate cotoanoase sau/si microhemoragii
- stadiul IV (HTA malignă) – stadiul III + edem papilar

Rezultate

	RH absentă	RH stadiul I-II	RH stadiul III	RH stadiul IV
Inițial	28 pacienți	14 pacienți	39 pacienți	1pacienți
La 12 luni	27 pacienți	40 pacienți	15 pacienți	0pacienți
La 24 de luni	27 pacienți	38 pacienți	17 pacienți	0 pacienți

Tabel nr. 9 : Evoluția RH

Semnele de retinopatie hipertensivă se pot schematiza astfel :

	CAG	CAF	MHR	XAV
Inițial	50	14	19	32
La 12 luni	52	8	8	21
La 24 luni	53	9	6	19

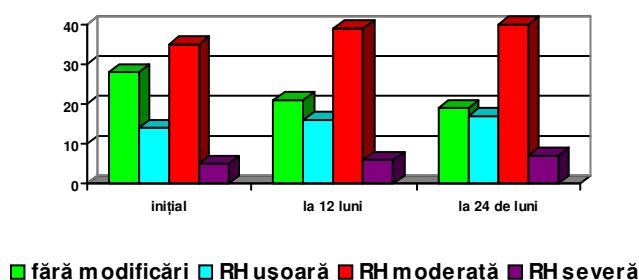
Tabel nr. 10 CAG=Constricție arteriolară generalizată CAF=Constricție arteriolară focală

MHR=Microanevrisme și hemoragii retiniene XAV=Încrucișări arteriovenoase

Incidența la 2 ani a semnelor de retinopatie hipertensivă scade pentru semnele constricție arteriolară focală, microanevrisme și hemoragii cât și pentru prezența semnelor de încrucișare arteriovenoasă.

Evoluția modificărilor de tip hipertensiv la nivelul fundului de ochi la pacienții hemodializați se poate schematiza astfel:

Evoluția leziunilor de tip hipertensiv



Discutarea rezultatelor

Se constată astfel o SCĂDERE a numărului de pacienți cu modificări de tip retinopatie hipertensivă STADIUL III, cu trecerea aspectului fundului de ochi la stadiul inferior ca gravitate, stadiul I-II. Majoritatea pacienților prezintă hipertensiune arterială înainte de începerea primelor ședințe de dializă. După intrarea în program, TA se reglează, unii pacienți rămânând hipertensivi datorită hiperreninemiei. Acesta este motivul pentru care 70% dintre pacienți prezintă modificări de tip retinopatie hipertensivă stadiul I sau II. Cu tratament antihipertensiv adecvat semnele de retinopatie hipertensivă pot regresa după o perioadă de 6-12 luni.

Evaluarea semnelor de retinopatie hipertensivă este foarte importantă pentru stabilirea riscului afectării vasculare. Hemoragiile retiniene izolate, microanevrismele și exudatele se asociază cu risc crescut de insuficiență cardiacă congestivă, accidente vasculare cerebrale, oculare și mortalitate cardiovasculară, independent de alți factori de risc.

- 2. Leziuni maculare** Nu am putut evidenția vreun tip particular de leziuni maculare apărute la acești pacienți.

În ceea ce privește aspectul fundului de ochi la bolnavii dializați am constatat următoarele aspecte

- la toți pacienții există o paloare a fundului de ochi justificată de anemie și de scăderea debitului circulator la acești bolnavi care poate fi agravată de efectele vasoconstrictoare ale toxinelor uremice, dar și excesul de renină angiotensină.
- cea mai mare parte a modificărilor fundului de ochi nu constituie o entitate clinică particulară, ci rezultă ca urmare a leziunilor de arterioscleroză și de hipertensiune arterială;
- am constatat creșterea incidenței leziunilor de tip drusen macular

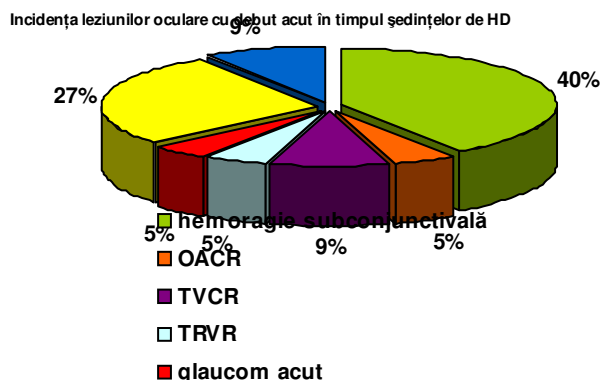
LEZIUNILE OCULARE CU DEBUT ACUT INSTALATE ÎN TIMPUL ȘEDINTELOR (SAU IMEDIAT DUPĂ ȘEDINȚA) DE DIALIZĂ

Pe parcursul celor 2 ani în care am desfășurat studiul am putut nota apariția de:

- hemoragii subconjunctivale: 4 cazuri în primele 12 luni și 5 cazuri în următoarele 12 luni
- scădere bruscă (în diverse grade) a acuității vizuale: 5 cazuri
- pierdere pasageră a acuității vizuale (amauroza fugace) – 6 cazuri hipovolemie instalată brutal
- tulburări ale acuității vizuale, diplopie, fotopsii, cefalee 2 cazuri

Au fost examinați cei 5 pacienți cu scădere bruscă de acuitate vizuală, care au fost diagnosticați cu: 2 bolnavi - tromboză de venă centrală a retinei, 1 pacient - tromboză de ram venos temporal superior, 1 pacient - obstrucție de arteră centrală a retinei, o pacientă – glaucom acut (în lucrare sunt prezentate elementele patologice ale examenului oftalmologic).

Incidența leziunilor oculare cu debut acut în timpul ședințelor de hemodializă pe 2 ani se prezintă astfel.



Discutarea rezultatelor

- În timpul ședinței de dializă pot apare modificări oculare cu debut acut care sunt urgențe medicale oftalmologice prin complicațiile care pot surveni în timp.
- Sunt predominente modificările date de hemoragiile subconjunctivale și accidentele vasculare retiniene.
- Toți pacienții care au dezvoltat obstrucții vasculare retiniene sunt hipertensivi, cu aspect al fundului de ochi de retinopatie hipertensivă moderată, toți prezintă anemie.
- Dezvoltarea trombozelor vasculare la acest tip populațional pare paradoxală având în vedere că insuficiența renală predispune la disfuncții plachetare calitative. Hemodializa per se poate duce la hipotensiune cu reducerea fluxului sanguin, iar dacă se obțin rate mari de ultrafiltrare poate apare creșterea vâscozității sanguine. Unii cercetători afirmă că hemodializa se asociază cu creșterea tendinței de coagulare, mecanism realizat prin

activarea complementului sau că heparina (administrată în timpul ședinței) acționează ca procoagulant când este utilizată în doze mici.

- În afară de faptul că trebuie avută în vedere posibilitatea apariției acestor leziuni în timpul ședințelor de dializă, am concluzionat faptul că accidentele circulatorii retiniene apar mai frecvent la pacienții cu valori medii ale presiunii arteriale, iar hipovolemia instalată uneori brusc în timpul ședințelor de dializă asociată cu anemia bolii de bază sunt verigi importante în instalarea leziunilor circulatorii oculare.

IMPACTUL ȘEDINȚEI DE DIALIZĂ ASUPRA PRESIUNII OCULARE

Criterii de includere: La 12 luni de la inițierea tratamentului de supleere renală, s-a efectuat pe un lot de 26 de pacienți un studiu cu privire la impactul ședinței de dializă asupra presiunii oculare. Au fost incluși doar 26 de pacienți, care efectuau tratamentul în tura a doua, acesta fiind numărul maxim de aparate de hemodializă din clinică.

Criterii de excludere : Nu am inclus în studiu pacienții cunoscuți drept glaucomatoși.

Material și metodă: Am efectuat monitorizarea PIO înainte, în timpul (la 1h și la 3h), imediat după ședința de dializă, înregistrând valorile PIO cu ajutorul aplanotometrului Perkins, pacienții aflându-se de fiecare dată în poziție sezând. Am corelat apoi valorile medii ale PIO obținute cu variațiile intradialitice ale ureei, osmolarității plasmatice și cu câștigul ponderal interdialitic.

Rezultate

Valoarea medie a PIO la intrarea în dializă au fost pentru OD 15,8 mmHg, și pentru OS de 15,7 mmHg. Neexistând diferențe semnificative de presiune intraoculară între cei doi globi oculari astfel că am făcut analiza datelor funcție de variațiile presiunii oculare de la OD.

Valori medii	Înainte HD	1h în HD	3h în HD	Final HD
PIO (SD)	15.8 (2.56)	16.2 (2.41)	15.5 (2.34)	14.9 (2.39)
Osm plasm (SD)	305.6 (6.66)	300.9	290.8	288.7 (6.8)
Greutate (SD)	64.3 (10.9)	-	-	62.9 (11)
Uree sang (SD)	231.3 (12.2)	202.8	180.1	156.4 (10.8)

Tabel nr. 11 Valorile medii ale PIO, osmolarității plasmatice, greutatei, ureei sanguine pre intra și postdialitic

Valori medii	Înainte HD	Dupa HD	Diferența SD	Valoarea p (test student)
PIO mmHg	15.8 (2.56)	14.9 (2.39)	- 0.96(0.72)	p<0.0001(t=6.81)
Osm pl mOsm/l	305.6 (6.66)	288.7 (6.8)	- 16.8(4.43)	p<0.0001(t=19.4)
Greutate kg	64.3(10.9)	62.9 (11)	- 1.33(0.45)	p<0.0001(t=15)
Uree sang mg/dl	231 (12.2)	156.4 (10.8)	- 73.6 (4.9)	p<0.0001 (t=17.2)

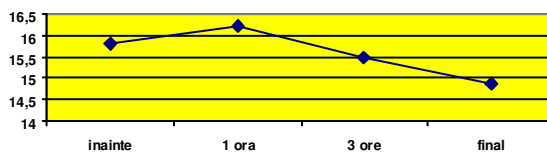
Tabel nr 12 Valorile medii ale PIO, osmolarității plasmatice, greutatei, ureei sanguine pre și postdialitic

La o oră de la începerea ședinței s-a constatat o ușoară creștere a PIO medii. Deși se constată creșterea PIO în timpul ședinței de hemodializă, aceasta scade semnificativ după hemodializă, de la 15.8(2.56)mmHg la 14.9(2.39)mmHg, p<0.0001, variația presiunii intraoculare fiind la sfârșitul ședinței de 0.96(0.72)mmHg.

Osmolaritatea plasmatică scade semnificativ, de la 305.6(6.66)mOsm/l la 288.7(6.8)mOsm/l, cu o variație de 16.8 (4.43) mOsm/l la sfârșitul ședinței de hemodializă(p<0.0001). La fel se modifică și valorile ureei sanguine de la 231(12.2)mg/dl la 156.4(10.8)mg/dl, cu o variație de -73.6 (4.9) după ședința de hemodializă(p<0.0001). În ceea

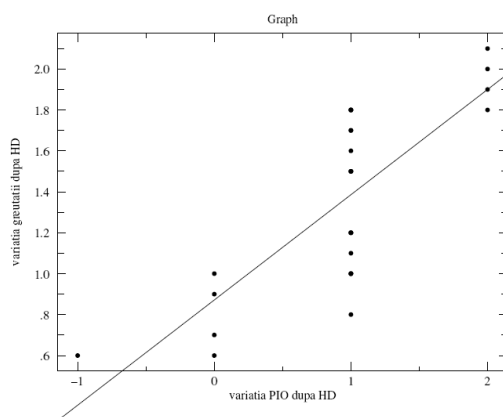
ce privește greutatea corporală, se constata o scădere semnificativă de la 64.3 (10.9)kg la 62.9 (11)kg, cu o variație de 1.33 (0.45)kg ($p<0.0001$).

Variația PIO pe parcursul sedinței de HD

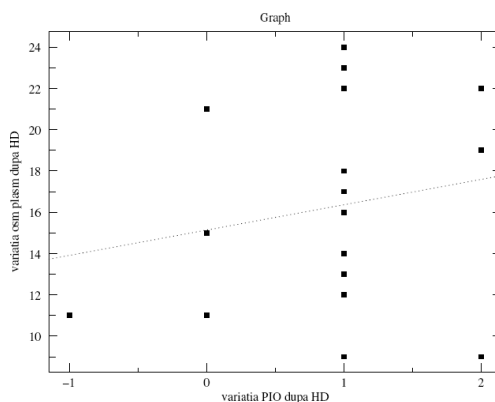


Graficul de mai sus prezintă variația valorilor medii ale presiunii intraoculare pe parcursul ședinței de hemodializă. La o ora de la începutul ședinței se constată o ușoară creștere a PIO de la 15.8 (2.56)mmHg la 16.2 (2.41)mmHg ; ulterior, la 3 ore, PIO începe să scadă la 15.5 (2.34)mmHg, pentru ca apoi PIO medie să scadă la sfârșitul tratamentului sub valoarea inițială, la 14.9 (2.39).

Graficele de mai jos demonstrează (prin analize de regresie lineară) corelația între modificările PIO și modificările de greutate corporală la sfârșitul dializei ($r=0.780$, $p<0.0001$) și lipsa corelării scăderii PIO la sfârșitul dializei cu modificările osmolarității plasmatice la sfârșitul dializei ($r=0.176$, $p=0.390$).



Variația PIO raportată la variația greutății corporale



Variația PIO raportată la variația osmolarității plasmatice

Discutarea rezultatelor

- Desi multe studii si-au propus sa examineze modificarile PIO in timpul terapiei de supleere renala, majoritatea acestora s-au concentrat pe relatia intre PIO si osmolaritatea plasmatică^{5, 10, 25}
- În cadrul acestui studiu, din datele prezentate, ca prim element menționez valoarea inițială normală a PIO medii; am observat o creștere ușoară a PIO medii în timpul primei ore de dializă, apoi o scădere a PIO la sfârșitul ședinței de supleere renală
- Desi creșterea PIO obținută pe parcursul primei ore de la 15.8mmHg (2.56) la 16.2mmHg (2.41), ($p=0.01$) nu este semnificativă din punct de vedere statistic, aceasta poate fi corelată cu scăderea valorilor uremiei ce duce la scăderea osmolarității sanguine nu și a celei intratisulare; după circa 2 ore de dializă, osmolaritatea sanguină atinge un nivel scăzut urmare a epurării ureei încât apa fuge în țesuturi și umori. Aceasta se remite în următoarele ore de hemodializă în care valorile uremiei se mențin la aproape același nivel pentru că ureea din țesuturi este atrasă intravascular, ceea ce explică diminuarea presiunii postdializă.
- Jocurile volemiei, ale osmolarității sunt corelate cu terapia șoc pe care o reprezintă hemodializa, deoarece timp de 4 ore aparatul de dializă trebuie să asigure valori de retenție azotată acceptabile, volemie și osmolaritate cvasinormale, lucru pe care 2 rinichi îi asigură în 48 de ore adaptându-le permanent necesarului homeostaziei. Modificările finale ale PIO medii sunt datorate extragerii unei cantități semnificative de fluide în cadrul ședinței de dializă, în final pacientul ajungând la greutatea uscată (prin hemodializă se corectează compoziția fluidelor organismului, dar și acumulările volemice excesive interdialitice).
- **Datele obținute indică faptul că modificările PIO pre- post dialitice sunt semnificativ corelate cu scăderea greutății corporale datorată extragerii unei cantități de fluide în timpul tratamentului**
- Nu sunt însă excluse cazurile de atac de glaucom în timpul ședinței de dializă. Într-un studiu efectuat în 1998 de Tawara și colab., s-a evidențiat faptul că la un grup de pacienți hemodializați PIO crește semnificativ în timpul ședinței de dializă, toți acești bolnavi prezentând rezistență sau obstrucție la scurgerea umorii apoase.³⁴
- Glaucomul nu constituie din acest punct de vedere o contraindicație pentru efectuarea dializei cronice. Dacă totuși pacientul are glaucom sau prezintă în antecedente creșteri ale presiunii intraoculare, ședințele pot fi inițiate, dar cu durată scurtă și se adugă dextroză sau soluții coloidale în dializat.

IMPACTUL ȘEDINTEI DE HEMODIALIZĂ ASUPRA CIRCULAȚIEI RETINIENE

Am efectuat fundusfotografii la 17 subiecți din cei 82 de pacienți care au participat în studiu. Vârsta medie a pacienților a fost de 54,2 de ani. Pupilele pacienților au fost dilatate cu tropicamidă și fenilefrină. Nu am luat în studiu pacienții cu vicii de refracție excesive (8D).

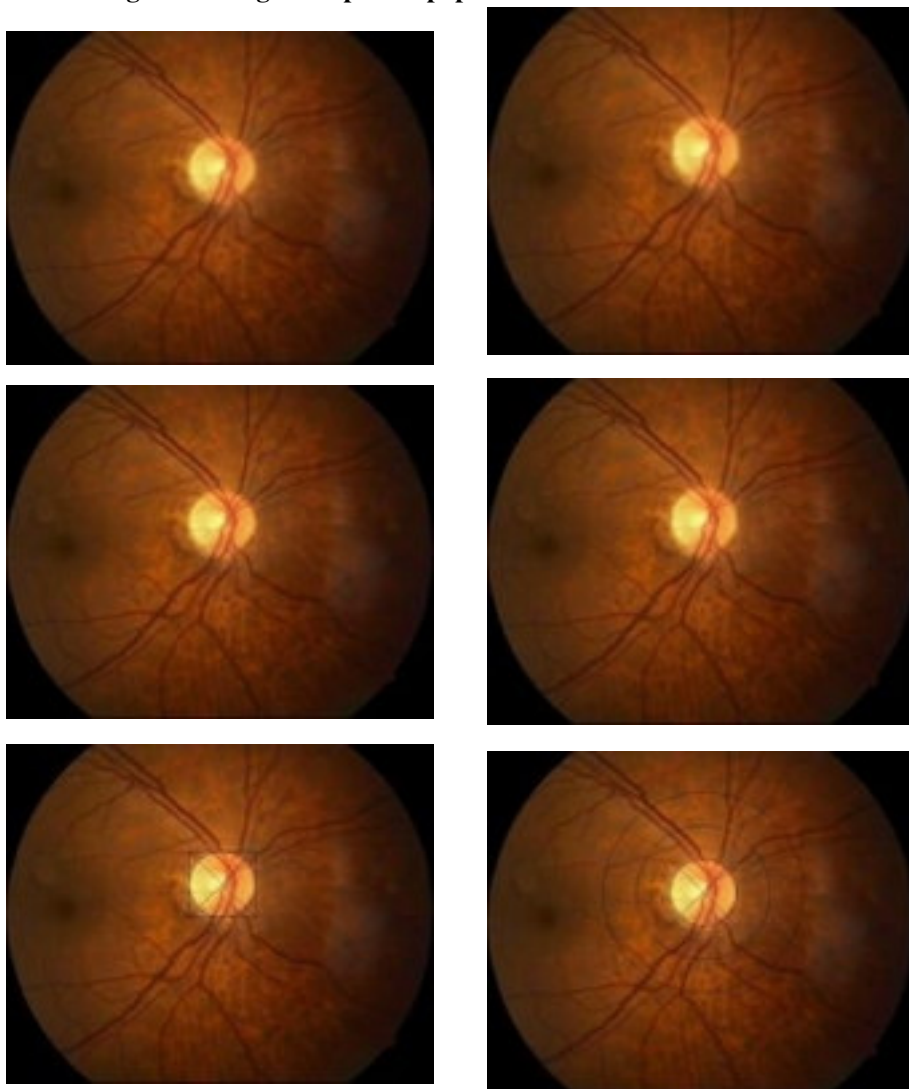
Fotografiile color retiniene cuprind un câmp de 45 de grade și au fost efectuate cu funduscamera Visucam Carl Zeiss Meditech cu 30 de minute înainte și 30 de minute după ședința de hemodializă. Am cercetat doar pozele de la OD centrate pe discul optic. Imaginile color au fost prelucrate digital la o rezoluție de 72 de pixeli/inch utilizând programul PhotoImpact 8.0 de la Ulead Systems, Inc. Nu s-au făcut ajustări sau modificări de culoare. Mărimea pixelului în formatul digital a fost estimată utilizând metaanaliza mediei mărimii discului optic.

Am marcat marginile discului optic stânga-dreapta în punctele unde s-a observat cea mai mare diferență între culoarea galbenă a discului optic și retina portocalie de fond. Am circumscris aceste puncte într-un pătrat cu latura egală cu distanța dintre punctele de reper, încadrând în acest pătrat discul optic. Punctul de intersecție al diagonalelor pătratului a

reprezentat centrul discului optic, de unde s-au trasat trei cercuri concentrice: la marginea discului optic, la 0,5DP și la 1DP față de marginea papilei. Măsurătorile computerizate au pus în evidență o medie a diametrului papilar de 112 pixeli cu un minim de 100 și un maxim de 116 pixeli.

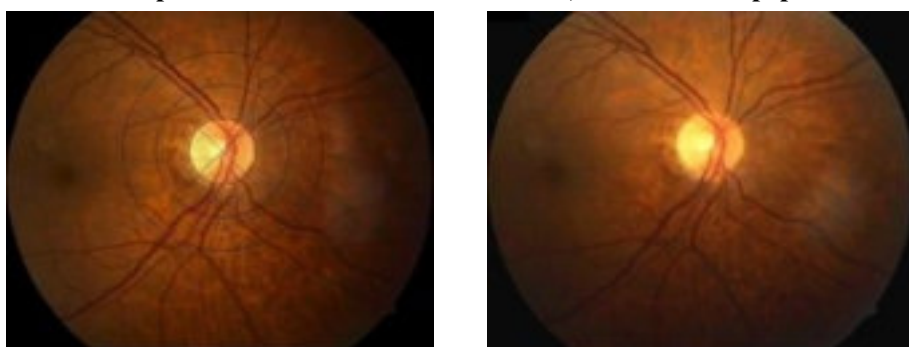
R.M, sex masculin, 57 de ani, spectul fundului de ochi (OD) cu 30 de minute înainte de începerea sedintei de dializa

Marcarea marginilor stanga-dreapta ale papilei



Delimitarea centrului și a conturului discului optic

Circumscrierea discului optic cu doua cercuri concentrice la 0,5 si 1 diametru papilar

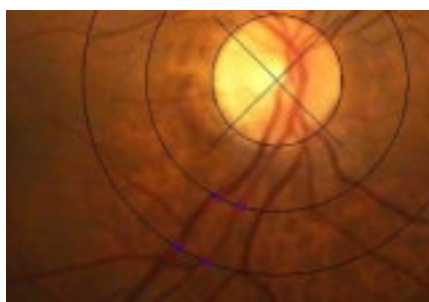


Marcarea arterei si venei temporale inferioare OD la intersectia cu cercul interior si cercul exterior si delimitarea diametrelor vaselor

R.M, sex masculin, 57 de ani, spectul fundului de ochi (OD) la 30 de minute după ședința de dializă
Circumscrierea discului optic cu doua cercuri concentrice la 0,5 si 1 diametru papilar, marcarea arterei si venei temporale inferioare OD la intersectia cu cercul interior si cercul exterior si delimitarea diametrelor vaselor

Am luat în studiu diametrul arterei și venei temporale inferioare la OD la bolnavii luați în evidență. Diametrele au fost măsurate la intersecția vaselor cu cele 2 cercuri aflate la 0,5DP și 1DP de marginea discului optic. Marginea vasului s-a fixat în punctul unde s-a observat cea mai mare diferență între culoarea roșie a vasului și retina portocalie de fond. Am măsurat diametrul vasului pe o linie perpendiculară pe axul vascular. Au rezultat patru valori, fiecare vas fiind măsurat de 2 ori la distanțe diferite față de marginea papilei.

Având în vedere că m-am aflat în imposibilitatea de a asigura cu mare precizie aceeași incidență în cadrul prelevării succesive a imaginilor, am convenit ca diametrele vaselor studiate să se raporteze la diametrul papilar în cazul fiecărei fotografii în parte. În acest fel am exclus posibilitatea unor erori de calcul, chiar și în cazul diferențelor mari de diametru papilar la același pacient cu fotografii în incidențe diferite.



Detaliu: masurarea diametrelor vaselor s-a realizat utilizand o linie perpendiculara pe axul vascular; marginea vasului s-a fixat în punctul unde s-a observat cea mai mare diferență între culoarea roșie a vasului și retina portocalie de fond

Tabel nr. 13 Măsurătorile predializă

Nr. Pacient	DP	Dv1	Da1	Da2	Dv2	DV	DV/DP	Da/DP	Dv/Dp
1	114	9	8	8	8	8.25	0.0724	0.0702	0.0746
2	112	7	7	6	7	6.75	0.0603	0.0580	0.0625
3	112	7	6	6	7	6.50	0.0580	0.0536	0.0625
4	111	7	7	6	7	6.75	0.0608	0.0586	0.0631
5	112	8	7	7	6	7.00	0.0625	0.0625	0.0625
6	112	8	8	7	8	7.75	0.0692	0.0670	0.0714
7	113	7	7	6	7	6.75	0.0597	0.0575	0.0619
8	112	8	7	7	7	7.25	0.0647	0.0625	0.0670
9	114	9	7	6	8	7.50	0.0658	0.0570	0.0746
10	116	9	8	8	8	8.25	0.0711	0.0690	0.0733
11	112	7	7	6	7	6.75	0.0603	0.0580	0.0625
12	113	8	7	6	7	7.00	0.0619	0.0575	0.0664
13	112	7	6	6	7	6.50	0.0580	0.0536	0.0625
14	111	8	7	7	8	7.50	0.0676	0.0631	0.0721
15	114	8	8	7	8	7.75	0.0680	0.0658	0.0702
16	112	7	7	6	7	6.75	0.0603	0.0580	0.0625
17	112	8	7	6	7	7.00	0.0625	0.0580	0.0670
Media	113	8	7	7	7	7.18	0.0637	0.0606	0.0668

Tabel nr 14 Măsurătorile postdializă

Nr. Pacient	DP	Dv1	Da1	Da2	Dv2	DV	DV/DP	Da/DP	Dv/Dp
1	112	9	8	8	8	8.25	0.0737	0.0714	0.0759
2	112	8	8	7	8	7.75	0.0692	0.0670	0.0714

3	112	8	8	7	8	7.75	0.0692	0.0670	0.0714
4	112	8	7	7	8	7.50	0.0670	0.0625	0.0714
5	112	9	9	9	9	9.00	0.0804	0.0804	0.0804
6	113	9	8	8	8	8.25	0.0730	0.0708	0.0752
7	112	8	8	8	8	8.00	0.0714	0.0714	0.0714
8	113	9	7	7	9	8.00	0.0708	0.0619	0.0796
9	114	10	9	8	9	9.00	0.0789	0.0746	0.0833
10	114	9	8	8	8	8.25	0.0724	0.0702	0.0746
11	110	8	7	7	7	7.25	0.0659	0.0636	0.0682
12	112	8	8	7	7	7.50	0.0670	0.0670	0.0670
13	112	8	7	7	7	7.25	0.0647	0.0625	0.0670
14	111	8	7	7	8	7.50	0.0676	0.0631	0.0721
15	112	9	8	8	8	8.25	0.0737	0.0714	0.0759
16	111	7	7	6	6	6.50	0.0586	0.0586	0.0586
17	112	8	7	7	8	7.50	0.0670	0.0625	0.0714
Media	112	8	8	7	8	7.85	0.0700	0.0674	0.0726

DP- diametrul papilei; Dv1- diametrul venei temporala inferioara la intersectia cu primul cerc concentric papilei; Da1 – diametrul arterei temporala inferioara la intersectia cu primul cerc concentric papilei; Dv2 - diametrul venei temporala inferioara la intersectia cu cercul extern; Da2 - diametrul arterei temporala inferioara la intersectia cu cercul extern; DV – media diametrelor vasculare studiate; DV/DP – raportul dintre diametrul vascular si diametrul papilar; Da/DP – raportul dintre diametrul arterei temporale inferioara masurat in cele doua puncte si diametrul papilar; Dv/DP- raportul dintre diametrul venei temporale inferioara masurata in cele doua puncte si diametrul papilei.

Rezultatele studiului sunt următoarele:

Media diametrelor arteriale postdialitice (0,0674DP) a fost mai mare decat media diametrelor arteriale predialitice (0,0606DP), rezultat semnificativ din punct de vedere statistic ($t(16)=4.68$, $p<0.01$). De asemenea, media diametrelor venoase postdialitice (0,0726DP) a fost mai mare decat media diametrelor venoase predialitice (0,0669DP), rezultat semnificativ din punct de vedere statistic ($t(16)=4.53$, $p<0.01$). Per total, media diametrelor vasculare postdialitice (0,0700DP) a fost mai mare decat media diametrelor vasculare predialitice (0,0637DP), rezultat semnificativ din punct de vedere statistic ($t(16)=5.17$, $p<0.01$).

In concluzie, cresterea diametrelor vasculare a fost data de cresterea diametrelor venoase cat si a celor arteriale.

Discutarea rezultatelor

- Ocluzia de venă centrală a retinei sau neuropatia optică ischemică sunt afecțiuni oculare ce pot apare în timpul ședinței de hemodializă și afectează profund acuitatea vizuală și implicit calitatea vieții acestor pacienți, astfel că se impune o evaluare precisă a circulației retiniene.
- Am constatat astfel dilatarea vaselor retiniene apărută după ședința de dializă. Am cercetat minuțios toate datele pe care le-am putut accesa pe internet, inclusiv arhiva medline și nu am găsit multe studii efectuate în acest sens.
- Această vasodilatație este cu mare probabilitate corelată pe de o parte cu dispariția fenomenelor inflamatorii datorate contactului sângelui cu membrana de dializă. Pe de altă parte, dispariția brutală a elementelor vasoconstrictoare și a toxinelor uremice și normalizarea volemiei pot fi explicații ale vasodilatației evidente al căror substrat științific deocamdată nu se cunoaște. Aici intervin și substanțele atât de studiate în ultimii ani care sunt responsabile de adaptarea vasculară la un anumit nivel al volemiei de nivelul natriurezei, de nivelul volemiei (endoteline, ADH, peptidul natriuretic atrial, oxidul nitric, L-arginina renina, angiotensina).²⁷ Din punct de vedere fiziopatologic acest joc vasoconstricție-vasodilatație care se realizează la fiecare ședință de dializă

alterează vascularizația retiniană cu agravarea arteriosclerozei și crește riscul dezvoltării accidentelor vasculare retiniene.

- Există date care evidențiază faptul că vasele de la nivelul circulației oculare sunt inervate prin intermediul neuronilor producători de oxid nitric și cercetări experimentale privind studiul in vitro al circulației globului ocular ce sugerează rolul funcțional al acesor nervi în determinarea calibrului vascular – dilatare tonică. Unul dintre factorii ce determină activitatea NO sintetazei este disponibilitatea substratului L-arginină, care este transportată în celulă prin intermediul unui transportor de aminoacizi. Transportul L-argininei poate fi blocat experimental prin analogul său N-metil-L arginina (L-NMMA). Există studii care sugerează faptul că analogii endogeni ai L-argininei ar fi implicați în reglarea producției NO in vivo.³⁷ Unul dintre acestea dimetilarginina asimetrică (ADMA), inhibă in vitro NO sintetaza și s-a considerat că ar avea rol în reglarea fluxului cerebral. Unele studii au cercetat nivelul concentrației de ADMA la pacienții cu insuficiență renală cronică și efectul dializei asupra concentrațiilor serice de ADMA.²⁷ S-a concluzionat faptul că în insuficiența renală cronică este crescut nivelul seric al ADMA, iar hemodializa reduce concentrația serică a acestui aminoacid. Astfel nu se exclude posibilitatea ca ADMA să medieze concentrația de NO în insuficiența renală cronică, prin inhibarea activității NO sintetazei și implicit a formării NO. După ședința de dializă, prin scăderea concentrației serice a ADMA, ar putea crește producerea de NO ce are ca efect vasodilatație în teritoriul cerebral și ocular.

CONCLUZII

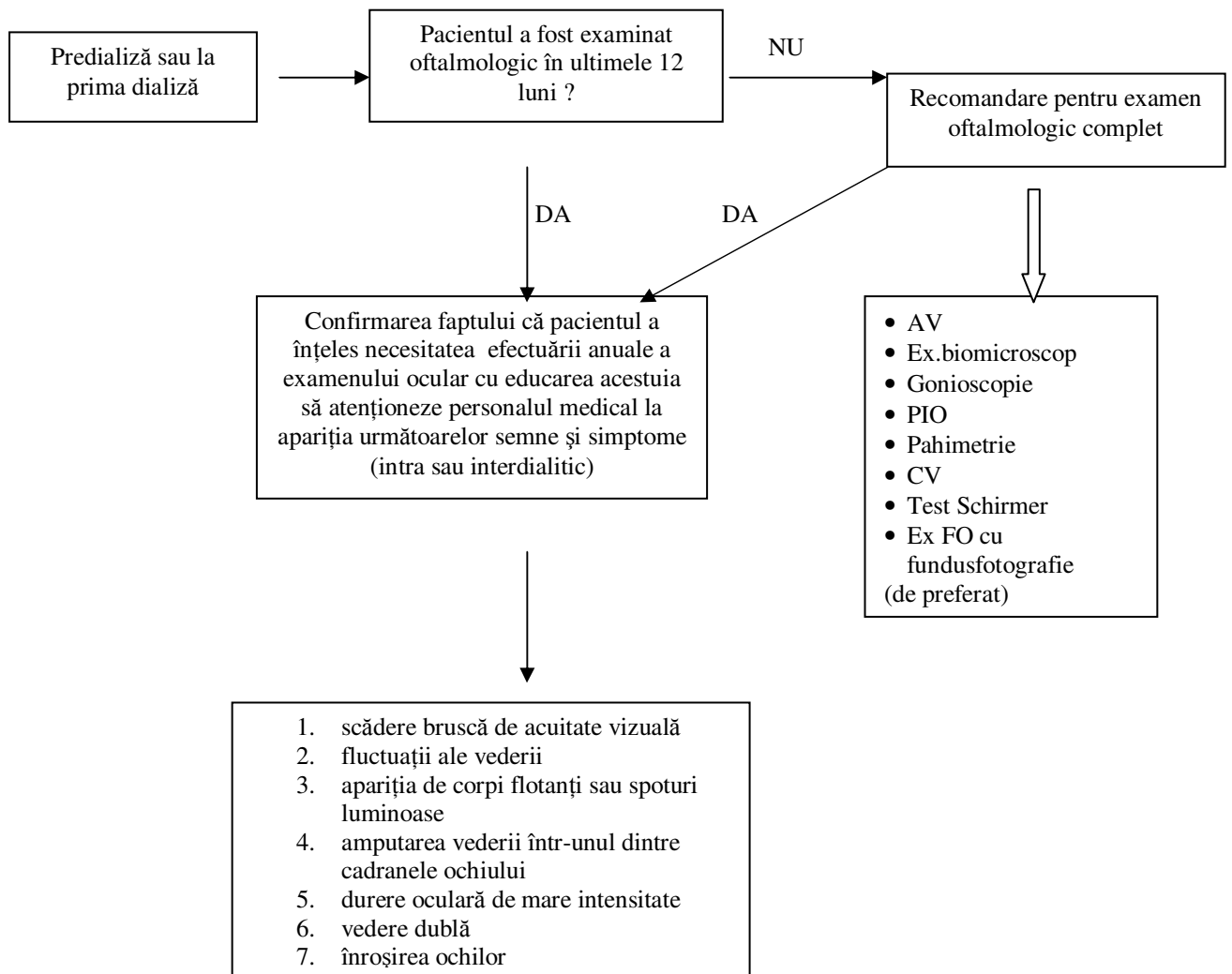
1. Prezența **calcificărilor corneconjunctivale (calcificări metastatice)** a fost **strâns corelată cu nivelurile serice ale fosforului, CaxP și ale hormonului paratiroidian** și nu s-a interrelaționat cu nivelul seric crescut al calciului sau cu modificările filmului lacrimal. Am constatat o creștere a numărului de pacienți în grupul CCC gr3, gr4 și gradul 5 la 2 ani de la inițierea dializei, cu o incidență de 8,5% pentru gradul 3, 3,6 % în cazul CCC gr 4, și de 1,2% pentru CCCgr 5 la 2 ani. Rata prezenței calcificărilor corneconjunctivale, la 24 de luni de la începerea hemodializei în lotul studiat a fost de 46,3%, rezultate comparabile cu cele din literatura de specialitate ce evidentiaza rata prezenței CCC la 36-86% dintre hemodializați.
2. **Nici un pacient nu a prezentat hiperemie conjunctivală și episclerală ceroasă**, însoțită de fenomene iritative descrise de Klaasen și atribuite hipercalcemiei. Probabil că așa numitul „ochi roșu al uremicului” se dezvoltă la pacienții hemodializați pe o perioadă mai lungă de 2 ani (cu niveluri serice ale calciului crescute)
3. Se remarcă incidența crescută a pacienților care dezvoltă conjunctivită cu Stafilococ auriu sau alb, probabil datorită scăderii imunității acestor pacienți.
4. Se constată **creșterea prevalenței opacităților cristaliniene nucleare și capsulare posterioare** față de rezultatelor studiilor de specialitate (BDES, BMES), de referință în literatura oftalmologică, efectuate pe populații numeroase, pe grupele de vârstă studiate. În afara vârstei există alți factori de risc pentru dezvoltarea și evoluția cataractei în acest grup populațional. Chiar procedeul de hemodializă este hiperfosfatemiei și ar putea induce creșterea numărului de pacienți cu opacități cristaliniene la acești pacienți.

5. **Evaluarea semnelor de retinopatie hipertensivă este foarte importantă pentru stabilirea riscului afectării vasculare.**
 - Hemoragiile retiniene izolate, microanevrismele și exudatele se asociază cu risc crescut de insuficiență cardiacă congestivă, accidente vasculare cerebrale, oculare și mortalitate cardiovasculară, independent de alți factori de risc.
 - Se constată astfel o SCĂDERE a numărului de pacienți cu modificări de tip retinopatie hipertensivă STADIUL III, cu trecerea aspectului FO la stadiul inferior ca gravitate, stadiul I-II.
 - Semnele de vasculopatie hipertensivă pot scăde gradat dacă se aplică un tratament antihipertensiv eficace.
 - Fundul de ochi examinat la intervale regulate de timp poate oferi indicații prețioase.
6. În ceea ce privește **aspectul fundului de ochi** la bolnavii dializați am observat:
 - la toți pacienții examinați există o *paloare a fundului de ochi* justificată de anemie și de scăderea debitului circulator la acești bolnavi; poate fi agravată totodată de efectele vasoconstrictoare care al toxinelor uremice, dar și excesul de renină angiotensină
 - cea mai mare parte a modificărilor fundului de ochi nu constituie o entitate clinică particulară, ci rezultă ca urmare a leziunilor de arterioscleroză și de hipertensiune arterială; deși în foarte multe studii de specialitate se vorbește despre o creștere a leziunilor caracteristice retinopatiei hipertensive la hemodializați, una dintre particularitățile studiului la lotul de bolnavi studiat a fost tocmai evidențierea SCĂDERII acestor semne clinice la fundul de ochi, asta explicându-se prin faptul că acest grup de bolnavi a fost dispensarizat și supravegheat suplimentar;
7. În timpul ședinței de dializă pot apare modificări oculare cu debut acut - 9 cazuri de hemoragie subconjunctivală, 2 cazuri de tromboză de venă centrală a retinei, 1 caz de tromboză de ram venos, 1 caz de obstrucție centrală a retinei, 1 caz de glaucom acut, 6 cazuri de amuroză fugace insuse de hipotensiune brusc instalată, 2 cazuri de edem papilar hipertensiv (remis sub tratament adecvat.) care sunt urgențe medicale oftalmologice prin complicațiile care pot surveni în timp. *Diferit față de studiile întâlnite în literatura de specialitate, nu am întâlnit nici un caz de neuropatie optică ischemică în cadrul cercetării efectuate.*
8. Este de remarcat faptul că **sunt predominente modificările date de hemoragiile subconjunctivale și accidentele vasculare retiniene.** În afară de faptul că trebuie avută în vedere posibilitatea apariției acestor leziuni în timpul ședințelor de dializă, am concluzionat faptul că accidentele circulatorii retiniene apar mai frecvent la pacienții cu valori medii ale presiunii arteriale, iar hipovolemia instalată uneori brusc în timpul ședințelor de dializă asociată cu anemia bolii de bază sunt verigi importante în instalarea leziunilor circulatorii oculare.
9. **Deși se constata creșterea PIO în timpul sedinței de hemodializa, aceasta scade semnificativ după hemodializa, de la 15.8mmHg (2.56) la 14.9mmHg (2.39), $p < 0.0001$, variația presiunii intraoculare fiind la sfârșitul sedinței de 0.96(0.72).** Creșterea PIO obținută pe parcursul primei ore de la 15.8mmHg (2.56) la 16.2mmHg (2.41), ($p = 0.01$) nu este semnificativa din punct de vedere statistic, aceasta poate fi corelată cu scăderea valorilor uremiei ce duce la scăderea osmolarității sanguine nu și a celei intratisulare; *Modificările finale ale PIO medii sunt datorate extragerii unei cantități semnificative de*

fluide în cadrul ședinței de dializă, în final pacientul ajungând la greutatea uscată (prin hemodializă se corectează compoziția fluidelor organismului, dar și acumulările volemice excesive interdialitice).

10. **Prin măsurarea diametrelor vaselor retiniene după prelucrarea fundusfotografiilor digitale ale pacienților am constatat că la 30 de minute după terminarea ședinței de hemodializă se produce un grad de dilatare a vaselor retiniene.**
11. *Vasodilatație este cu mare probabilitate corelată pe de o parte cu dispariția fenomenelor inflamatorii datorate contactului sângelui cu membrana de dializă, cu dispariția brutală a elementelor vasoconstrictoare și a toxinelor uremice.*
12. Jocurile vasculare cu dilatarea vaselor mici (probabil) după fiecare ședință de hemodializă ar putea fi în timp una dintre cauzele care favorizează apariția accidentelor vasculare retiniene la acești pacienți.
13. *Modelul artificial prezentat de bolnavul anefric ce supraviețuiește prin mijloace de supleere renală creează o injurie vasculară permanentă în care nu dislipidemia este esențială și responsabilă de accidentele vasculare cerebrale, oculare și coronariene pe care le prezintă acești bolnavi, ci hiper-hipovolemia, hiper-hipoosmolaritatea, vasoconstricția-vasodilatația, explică modificările vasculare pe care le-am putut evidenția în studiul pe care l-am efectuat.*
14. Se impune astfel
 - tratamentul medicamentos corect al HTA
 - terapia corectă a hiperparatiroidismului secundar; pentru a evita calcificările oculare dar și cele vasculare în general;
 - în perspectivă, în condițiile în care transplantul renal se face la un număr mic de bolnavi, ideal este să se poată efectua dializă permanentă printr-o microaparaatură a viitorului, care cred că nu este prea îndepărtat, care chiar dacă nu va asigura toate funcțiile rinichiului, va putea fi reglată și adaptată fiecărui bolnav
15. Leziunile oculare ale dializatului cronic sunt un marker al hiperparatiroidismului, hipertensiunii, hipervolemiei, hiperosmolarității, toxinelor uremice – asupra cărora în momentul de față putem interveni doar prin obținerea cooperării bolnavului la acest tip de tratament, utilizarea unor dializoare cu efecte proinflamatorii minime, întocmirea unor protocoale de dializă adaptate fiecărui bolnav la fiecare ședință de dializă, terapia profilactică și curativă a hiperparatiroidismului.
16. Examenul oftalmologic de specialitate poate reprezenta pentru modul de a conduce hemodializa, de a adapta soluția de dializă, de a trata hiperparatiroidismul și anemia, un element extrem de important și obligatoriu. **În regulamentul de funcționare al centrelor de dializă, efectuarea examenului oftalmologic o dată pe an sau ori de câte ori apare un accident este o condiție care trebuie să devină sine qua non pentru a aprecia calitatea dializei, calitatea terapiei profilactice și curative a complicațiilor dializei (HPTH, HTA, anemie) și chiar a calității vieții bolnavului dializat.** Colaborarea între cele două specialități poate duce la rezultate terapeutice superioare și la creșterea calității vieții pacientului uremic hemodializat

17. Propun următorul algoritm de examinare oftalmologică al pacientului hemodializat



BIBLIOGRAFIE

1. Basile C, Addabbo G, Montanaro A. *Anterior ischemic optic neuropathy and dialysis: role of hypotension and anemia*. J Nephrol 2001;14(5):420-3.
2. Berlyne GM, Shaw AB. *Red eyes in renal failure*. Lancet 1967; i:4
3. Block GA. *Prevalence and clinical consequences of elevated $Ca \times P$ product in hemodialysis patients*. Clin Nephrol 2000;54:318-24
4. Brenner BM, Lazarus JM. *Chronic renal failure*. In: Wilson JD (ed). Harisson's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill: New York, 1991, 1150-1156.
5. Broekema N, von Bijsterveld OP, de Bos Kuil RJC. *Intraocular pressure during hemodialysis*. Ophthalmologica 1988;197:60-4.
6. Charlton F J, Schwab I R, Stuchell R. *Tear hyperosmolarity in renal dialysis patients asymptomatic for dry eye*. Cornea 1996 15(4); 335-339.
7. Chestler R J, deVenecia G. *Calcific eyelid margin lesions in chronic renal failure*. Am J Ophthalmol 1989;107:556-557.
8. Ciocâlțeu Al. *Tratat de Nefrologie*. Cap *Insuficiența renală cronică*., Cap *Hemodializa*. Ed Național, București, 2006 .
9. Diaz-Couchoud P., Bordas F. D., Garcia J.R.F., Camps E.M., Carceller A. *Corneal disease in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis*. Cornea, 2001; 20(7): 695-702
10. Doshiro A, MD, Ban, Yuriko, MD, PhD, Kobashayi, Lumi, MD, Yoshida, Yusuke, MD, and Uchiyama, Hitoji, MD. *Intraocular Pressure Change During Hemodialysis*. American Journal of Ophthalmology 2006; 142:337-339.
11. Dumitrache M . *Tratat de Oftalmologie*. Vol I, II. Ed Universitară Carol Davila, București, 2005
12. Farris RL, Gilbard JP, Stutchell RN, Mandell ID. *Diagnostic tests in keratoconjunctivitis sicca*. CLAO J 1983; 9: 23-8
13. Haider S, Astbury NJ, Hamilton DV. *Optic neuropathy in uraemic patients on dialysis*. Eye 1993; 7: 148-151
14. Henderson LW. *Diagnostic: Red eyes in renal failure*. In The Year Book of Nephrology. St. Louis: Mosely-Year Book, 1993: 210-211
15. Ignat F, Davidescu L, Mota E, Godeanu L. *Modificări oculare la bolnavii dializați cronic*. Oftalmologia 1, 1999, 23-30
16. Klaassen-Broekema N, Bijsterveld OP van. *Difuse and focal hiperaemia of the outer eye in patients with chronic renal failure*. Int Ophthalmol 1993;17:249-54.
17. Klaassen-Broekema N, Landes M, Krul B, Biisterveld OP van. *Metastatic or dystrophic conjunctival calcification in renal failure?* EurJ Ophthalmol 1992; 2: 150- 154
18. Klaassen-Broekema N, Van Bijsterveld OP. *The role of serum calcium in the development of the acute red eye in chronic renal failure*. Eur J Ophthalmol 1995;5:7-12.
19. Klassen-Broekema N., van Bijsterveld OP. *Limbal and corneal calcification in patients with chronic renal failure*. Br. J. Ophthalmol, 77: 569-571, 1993
20. Klassen-Broekema N., van Bijsterveld OP. *The red eye of renal failure: a crystal induced inflammation?* Br. J. Ophthalmol, 76: 578-581, 1992
21. Klassen-Broekema N., van Bijsterveld OP. *A local challenger of ocular calciphylaxis in patients with chronic renal failure: a hypothesis*. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 233:717-720, 1995
22. Klein BE, Klein R, Linton KL, et al. *Assessment of cataracts from photographs in the Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology 1990;97:1428-33.
23. Klein BE, Klein R, Linton KL. *Prevalence of age-related lens opacities in a population. The Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology 1992;99:546-52
24. Koos MJ, Munteanu G., *Neuropatie optică ischemică anterioară după hipotensiune sistemică și anemie*. Oftalmologia 1998; 44: 79-83
25. Levy J, Tovbin D, Lifshitz T, et al. *Intraocular pressure during haemodialysis: a review*. Eye 2005;19:1249-56.
26. Leys A, Proesmans W, Devriendt K. *The eye and the kidney*, Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 1998, second edition, vol 3:2787- 2808
27. MacAllister RJ, Rambausek MH, Vallance P. *Concentration of dimethyl-L arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure*. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2449-2452
28. Massry SG, Sellers AL. *Clinical Aspects of Uremia and Dialysis*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, 234-267
29. Mitchell P, Cumming RG, Attebo K, et al. *Prevalence of cataract in Australia: the Blue Mountains eye study*. Ophthalmology 1997;104:581-8.

30. Porter R, Crombie AL. *Corneal and conjunctival calcification in chronic renal failure*. BrJ7 Ophthalmol 1973; 57: 339-43.
31. Postorino M, Zoccali C, Martorano C, Alati G, Maggiore Q. *"Sicca-like" syndrome in hemodialysis patients*. Kidney Int 37: 315 A, 1990 (abstr)
32. Sitprija V, Holmes JH, Ellis PP. *Changes in intraocular pressure during hemodialysis*. Invest Ophthalmol 1964;3: 273-84.
33. Stoumbos VD., Klein ML. *Purtscher's- like retinopathy in cronic renal failure*. Ophthalmology, 1992, 99:1883
34. Tawara A, Kobata H, Fujisawa K, Abe T, Ohnishi Y. *Mechanism of intraocular pressure elevation during hemodialysis*. Curr Eye Res 1998;17(4):334-339
35. Tokayuma T, Ikeda T, Sato K, Mimura O, Morita A, Tabata T *Conjunctival and corneal calcification and bone metabolism in hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis 39, 2002; 291- 296.
36. Tokuyama T, Ikeda T, Sato K. *Effect of plasma colloid osmotic pressure on intraocular pressure during haemodialysis*. Br J Ophthalmol, Jul 1998, 751-753
37. Vallance P, Leone A, Calver A. *Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure*. Lancet 1992; 339: 572-575
38. Voinea L, Palamariu M. *Complicațiile oculare în hemodializa cronică*. Oftalmologia 2, 1997; 60-63
39. Wakim KG: *The pathophysiology of the dialysis disequilibrium syndrome*. Mayo Clinic Proc 44:406, 1969
40. Walters RJC, Fox NC, Crum WR, Taube D, Thomas DJ. *Hemodialysis and cerebral edema*. Nephron, 2001; 87(2): 143-147