

**Determinarea Paraclinică a Modificărilor
Anatomice ale Coroidei și Retinei în
Degenerescenta Maculară Legată de Vârstă**

-- REZUMAT --

Doctorand: Oprea I. Stefan

Conducător Științific: Prof. Univ. Dr. Filipoiu Florin Mihail

Cuprins

Capitolul 1.	Noțiuni de embriologie	5
Capitolul 2.	Noțiuni de anatomie ale retinei și coroidei.....	6
2.1	Anatomia Retinei	6
2.2	Circulația retiniană.....	8
2.3	Procesul de angiogeneză	9
2.3.1	Rolul VEGF în procesele de dezvoltare a vascularizației la nivelul globului ocular.....	9
2.3.2	VEGF și rolul în afecțiunile retiniene.....	10
Capitolul 3.	Introducere	11
3.1	Definiție.....	11
3.2	Epidemiologie	12
3.3	Patogeneza.....	12
3.4	Manifestări clinice.....	13
3.5	Diagnosticul pozitiv	14
Capitolul 4.	Diagnostic diferențial	16
4.1	Diagnosticul diferențial între DMLV și edemul macular din retinopatia diabetică.....	16
4.2	Proliferarea retiniană angiomatoasă	17
4.3	Istoricul Natural și Prognosticul	17
Capitolul 5.	Tratament și Prevenție.....	19
5.1	Terapia antiangiogenică.....	20
5.2	Tratamentul chirurgical.....	21
Partea Speciala.....		22
Capitolul 6.	Contribuții la studiul modificărilor anatomice maculare în urma administrării intravitreene de agenți anti-VEGF la pacienții cu DMLV exudativ versus pacienții cu edem macular diabetic	
	23	
6.1	Introducere	23
6.2	Material.....	23
6.3	Metoda.....	23
6.4	Rezultate	26
6.4.1	Caracteristicile demografice ale loturilor studiate	26
6.4.2	Proporția antecedentelor în loturile studiate	26

6.4.3	Scăderea hemoragiei la pacienții cu edem macular diabetic, forma proliferativă	27
6.4.4	Reducerea edemului macular în urma injecțiilor anti-VEGF la pacienții cu DMLV exudativ	27
6.4.5	Reducerea edemului macular la pacienții cu edem macular diabetic, sub tratament	27
6.4.6	Evoluția grosimii centrale retiniene sub tratament	27
6.4.7	Corelație între acuitatea vizuală și grosimea retiniană.....	28
6.4.8	Ameliorarea acuității vizuale la pacienții din cele doua loturi, sub tratament	29
6.5	Discuții și Concluzii	30
Capitolul 7. Analiza comparativă a evoluției modificărilor structurale la pacienții cu DMLV atrofici aflați sub tratamentul cu Luteină doze forte versus doze standard.....		
7.1	Introducere	32
7.2	Material.....	33
7.3	Metodă.....	33
7.3.1	Stabilirea lotului	33
7.3.2	Desfășurarea studiului	34
7.4	Rezultate	35
7.4.1	Evoluția comparativă a acuității vizuale.....	35
7.4.2	Evoluția comparativă a grosimii maculare	36
7.5	Discuții și Concluzii.....	36
Capitolul 8. Analiza eficacității investigațiilor paraclinice în stadializarea, prognosticul evoluției și urmărirea postintervențională a pacienților cu DMLV		
8.1	Introducere	38
8.2	Material.....	38
8.3	Metoda.....	38
8.4	Rezultate	40
8.4.1	Valoarea examinării fundului de ochi pentru decelarea edemului macular	40
8.4.2	Acuitatea vizuală în prezența edemului macular decelabil la fundoscopie	40
8.4.3	Acuitatea vizuală în prezența atrofiei maculare decelabile la fundoscopie	40
8.4.4	Acuitatea vizuală în prezența atrofiei geografice la fundoscopie	41
8.4.5	Corelația între bilateralitate și atrofie geografică vizibilă la fundoscopie	41
8.4.6	Studiu de caz	41
8.4.7	Studiu de caz: pacient neresponsiv la tratamentul cu 3 injecții intravitreene de Bevacizumab	Error! Bookmark not defined.
8.4.8	Acuitatea vizuală în prezența hemoragiei maculare evidențiată prin AFG	43

8.4.9	Bilateralitatea asociată cu alte trăsături clinice	43
8.4.10	Corelația între acuitatea vizuală și grosimea maculară măsurată prin examen OCT	43
8.4.11	Acuitatea vizuală în prezența decolării de epiteliu pigmentar retinian.....	44
8.4.12	Scăderea edemului macular după injecții cu agenți anti-VEGF, obiectivată prin examen OCT 44	
8.4.13	Evoluția acuității vizuale sub tratamentul cu injecții cu factori anti-VEGF	46
8.5	Discuții și Concluzii.....	47
Referințe		49

Capitolul 1. Noțiuni de embriologie

În ziua 22 începe dezvoltarea globului ocular prin intermediul celor două șanțuri apărute la nivelul prozencefalului. Șanțurile se adâncesc și determină formarea veziculelor optice care ulterior se conectează cu ectodermul. Cupa optică rezultă în urma unui proces de invaginare al veziculei optice, prezentând doi pereți: unui intern și unul extern, separate de spațiul intraretinian format. Ulterior, în partea inferioară a cupei optice, se formează fisura coroidiană, prin care va pătrunde artera hialoidiană și care va dispărea cedând locul viitoare pupile. În situațiile în care această fisură coroidiană persistă rezultă o fantă cu extindere prin corpul ciliar și coroidă până la nervul optic, rezultând ceea ce poartă numele de colobom irian. Celulele peretelui posterior ale veziculei cristalinului se prelungesc anterior dând naștere fibrelor cristaline. În peretele extern al cupei optice se formează granule pigmentare care vor induce formarea epiteliului pigmentar retinian. Din peretele intern al cupei optice se vor dezvolta celulele fotoreceptoare și celulele neuronale. Axonii acestor celule vor forma ulterior un strat fibros care va da naștere fibrelor nervului optic care fac legătura între cupa optică și prozencefal. Artera hialoidiană conținută de pediculul optic va da naștere arterei centrale a retinei. Celulele mezenchimale localizate în spațiul dintre cupa optică și ectoderm vor determina formarea mușchilor pupilei, mușchilor ciliari și zonulei lui Zinn. Celulele mezenchimale din jurul veziculei optice se vor diferenția în două straturi, intern și extern, din care se vor forma coroida și respectiv sclera. Printr-un proces de vacuolizare, mezenchimul va determina formarea polului anterior al globului ocular.[1], [2]

Capitolul 2. Noțiuni de anatomie ale retinei și coroidei

Ochiul uman cântărește în jur de 7,5 grame ocupând un volum de aproximativ 6,5 cm cubi. Are forma unei sfere ușor aplatizate supero-inferior, fiind format din trei tunici dispuse concentric: tunica externă formată din corneea și scleră, o tunică mijlocie uveală și o tunică internă nervoasă reprezentată de retină. Cele trei tunici învelesc mediile transparente oculare: umoarea apoasă, cristalinul și umoarea vitroasă.

Segmentul posterior al tunicii mijlocii al globului ocular este format din coroidă. Acesta conține vase, melanocite, fibre nervoase și țesut conjunctiv. [3] Prezența melanocitelor conferă coroidei o culoare brun-maronie. În ceea ce privește dimensiunea coroidei, aceasta variază în intervalul 100-300 micrometri. La rândul său coroida poate fi împărțită în trei straturi care din exterior spre interior sunt: stratul supracoroidian, straturile vasculare și membrana Bruch [1], [4].

La rândul său, stratul vascular coroidian este format din trei substraturi: stratul Haller (exterior), stratul Sattler (mediu), stratul coriocalilar (interior). La nivelul stratului extern Haller, vasele de sânge sunt dispuse predominant în paralel, cu excepția regiunii interpapilomaculare unde arterele și venele au un aspect tortuos. De asemenea, la nivelul acelor două straturi, elementele vasculare sunt învelite de o stromă rezistentă alcătuită din fibre de colagen și elastină, fibroblaști și melanocite. Arterele ciliare posterioare provenite din artera oftalmică reprezintă alături de arterele ciliare anterioare principalele surse arteriale ale coroidei, cu originea în ramurile musculare.

Stratul acelular format din fibre de colagen și elastină ancorate într-o matrice glicoprotidică formează membrana Bruch, situată în porțiunea internă a coroidei. **Membrana Bruch** separă EPR de stratul coriocalilarelor. La microscopia electronică este alcătuită din cinci straturi care din interior spre exterior sunt următoarele: membrana bazală a epitelului pigmentar, stratul colagenic intern, stratul elastic, stratul colagenic extern și membrana bazală a coriocalilarelor, aceasta din urmă fiind incompletă în dreptul septurilor intercalare.

Membrana bazală a epitelului pigmentar este despărțită de stratul colagenic intern printr-un spațiu de aproximativ 100 de nanometri [1].

2.1 Anatomia Retinei

Retina reprezintă tunica externă a globului ocular care tapetează trei pătrimi posterioare ale ochiului și se întinde anterior până la ora serrata. Ora serrata se continuă cu prelungiri retiniene spațiate de golfuri orale rezultând o zonă de demarcație netă între epiteliul nepigmentat al pars planei și retină, în timp ce de-o parte și de alta a orei serrata se inseră corpul vitros, pe o fâșie circumferențială de aproximativ 4 mm. [1] Din exterior spre interior, retina este alcătuită din următoarele straturi histologice: epiteliul pigmentar retinian, stratul celulelor fotoreceptoare, membrana limitantă internă, stratul nuclear extern, stratul plexiform extern, stratul nuclear intern, stratul plexiform intern, stratul celulelor ganglionare, stratul fibrelor nervoase și membrana limitantă internă, însumând o grosime de aproximativ 0,1 – 0,17 mm. Topografic, retina poate fi împărțită în: regiunea maculară, retina periferică și ora serrata. Macula reprezintă o zonă rotundă la nivelul polului posterior cu un diametru de aproximativ 5,5 mm,

histologic fiind caracterizată prin prezența de mai multe straturi de celule ganglionare decât restul retinei și conținut crescut de pigment xantofil. [5] Regiunea maculară la rândul său este alcătuită din: regiunea foveală, regiunea parafoveală și regiunea perifoveală. La nivelul foveei predomină celulele cu conuri, zona foveală fiind considerată cea mai specializată parte a retinei, fiind responsabilă de acuitatea vizuală maximală și totodată de formarea vederii colorate. Foveea are un diametru de aproximativ 1,5 mm (aproximativ cât un diametru papilar), fiind centrată de o zonă de 0,33 mm numită foveolă, lipsită de vase, reprezentând zona cea mai subțire a retinei. Foveola nu conține celule ganglionare. Zona foveală avasculară este localizată în fovee și se extinde peste foveolă. Diametrul exact variază iar limitele precise se pot stabili prin angiofluorografie. În centrul foveolei se găsește o depresiune mica numită umbo, care este responsabil de reflexul foveolar. Dispariția reflexului poate fi un semn precoce nespecific de leziune.

În jurul foveei, pe o regiune de 0,5 mm se găsesc mai multe straturi de celule ganglionare, stratul nuclear intern, nuclear extern și stratul plexiform extern, rezultând zona parafoveală. Pe o bandă concentrică de aproximativ 0,7 mm se întinde zona perifoveală, situată la periferia regiunii maculare. Între periferia maculară și ora serrata se întinde regiunea retinei periferice.[5]

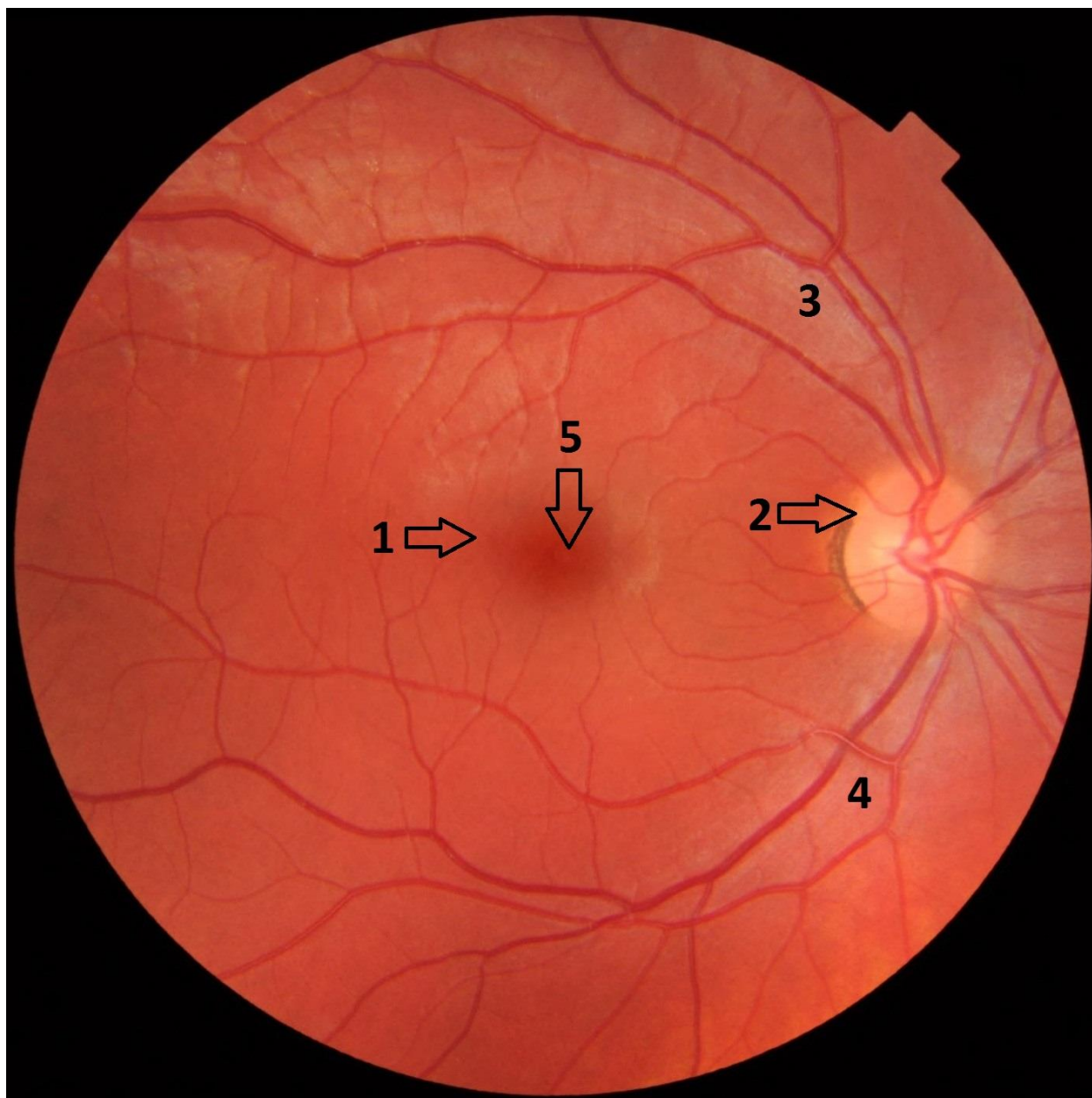


Figura 1 – Imagine fundoscopica a ochiului drept normal: macula (1), papila nervului optic (2), artera si vena temporara superioara (3) si inferioara (4) – arterele mai subtiri, venele mai groase; foveea (5).

2.2 Circulația retiniană

Se considera ca retina are cel mai mare consum de oxigen per gram de țesut din întreg organismul uman. Cu toate acestea, la nivelul retinei se găsesc trei zone avasculare: foveea, retina situată la 1,5 mm posterior de ora serrata, și retina din imediata vecinătate a principalelor vase retiniene. [1] Cele doua surse de vascularizație ale retinei sunt: artera centrală a retinei (responsabilă de vascularizația a două treimi interne ale retinei) și rețeaua coriocapilară (responsabilă de vascularizația treimii externe). Se

formează o barieră sânge-retina cu ajutorul joncțiunilor strânse între celulele endoteliale, astrocitelor, și a celulelor de susținere Muller-Muller.

2.3 Procesul de angieneză

În ceea ce privește mecanisme generale de dezvoltare a vascularizației globului ocular, putem vorbi despre două rețele vasculare care se dezvoltă asincron - rețeaua coroidiană și rețeaua retiniană. Inițial are loc formarea rețelei coroidiene, care asigură aportul extern de sânge al globului ocular în timpul perioadei fetale. Ulterior de la nivelul papilei nervului optic se dezvoltă o rețea vasculară retiniană primară, care mai târziu se remodelează dând naștere celor două plexuri vasculare retiniene: intern și extern.

Vascularizația retiniană se formează prin angieneză. Spre deosebire de aceasta, la baza vascularizației coroidiene, care este unul din cele mai bine vascularizate țesuturi ale corpului, se află un mecanism de vasculogeneză și angieneză. Inițial, vasele retiniene se formează prin migrarea astrocitelor către retină și organizarea acestora într-o rețea trabeculară. Ulterior are loc migrarea celulelor endoteliale care se vor atașa rețelei trabeculare și vor genera structuri tubulare sub stimulul VEGF. În funcție de gradientul VEGF la nivelul unei structuri, celulele prezintă o anumită densitate de receptori pentru VEGF.

2.3.1 Rolul VEGF în procesele de dezvoltare a vascularizației la nivelul globului ocular

În urma studiilor genetice s-a descoperit că gena responsabilă de exprimarea VEGF (factorul de creștere vasculară endotelială) este situată pe cromozomul 6, locusul 6p21.

Studiile experimentale realizate pe șoareci transgenici au demonstrat că supraexpresia VEGF165 este implicată în dezvoltarea vasculară retiniană normală. Pe de altă parte, supraexpresia VEGF189 la șoareci s-a asociat cu o dezvoltare normală a venulelor și a capilarelor în timp ce arteriolele au prezentat defecte de organizare la 50% din șoareci. Supraexpresia VEGF121 conduce la angieneză defectuoasă, urmată de numeroase hemoragii.

În experimentele realizate pe șoareci cu diabet indus, izoformele VEGF165 și VEGF121 au avut o potență diferită în ceea ce privește acțiunea proinflamatorie. S-a constatat că izoforma VEGF165 a fost mai potentă în aderența leucocitelor CD45 mediate prin VEGFR-1, în inducerea expresiei ICAM-1, ICAM-2 și a selectinei E (explicate prin acțiunea pe receptorul Npn-1, mediată prin VEGFR-2) și ruperea barierei retiniene.

În cadrul neovascularizației fiziologice a retinei, vasele pornesc de la papila nervului optic orientându-se centrifug către retina periferică. În cadrul proceselor patologice de neovascularizație, frontul de înaintare al vaselor noi este către cavitatea vitreană. Există diferențe mari în ceea ce privește ponderea izoformelor în procesul de neovascularizație fiziologică față de cea patologică. Astfel, raportul dintre VEGF165 și VEGF121 este de aproximativ 2:1 în condițiile fiziologice, în timp ce în procesele de neovascularizație patologică, același raport poate ajunge până la o valoare de peste 25:1.

Modelele experimentale au demonstrat că prin blocarea VEGF165 se inhibă acțiunea leucocitelor CD8 și CD25 și consecutiv are loc stoparea neovascularizației patologice în retinopatia proliferativă, fără efecte negative asupra dezvoltării normale a vascularizației retiniene. Se pare că leucocitele de tip CD8 și CD25 sunt prezente în procesele de proliferare vasculară patologică. Cu toate acestea, atunci când toate izoformele de VEGF sunt blocate, are loc stoparea neovascularizației la nivel general, atât a celei patologice cât și a celei fiziologice.

2.3.2 VEGF și rolul în afecțiunile retiniene

VEGF se găsește într-o cantitate normală în celulele gliale ale pacienților cu **diabet**. În schimb, la nivel vitrean, pacienții cu retinopatie diabetică proliferativă prezintă o cantitate semnificativ mai mare de VEGF, față de lotul martor, în principal pe seama VEGF121 (probabil implicat și în procesul proinflamator), dar și a izoformelor VEGF189 și VEGF165. Nu au fost decelate însă VEGF145 și VEGF206.

Numeroase studii au demonstrat implicarea VEGF în patogeneza și evoluția formei **exudative a DMLV**. Celulele interstițiale și fibroblaștii obținuți din membranele neovasculare prelevate de la pacienții cu DMLV s-au colorat pozitiv imunohistochimic pentru prezența VEGF [6]. În ceea ce privește celulele endoteliului coriocapilarelor și EPR, acestea s-au pozitivat în urma colorației imunohistochimice doar în situațiile în care recoltarea a avut loc de la nivelul leziunilor neovasculare, nu și din retina periferică integră. Experimentele pe șoareci și primat au demonstrat rolul VEGF în procesul de neovascularizație coroidiană indusă de leziunile obținute cu ajutorul laserului.

Au fost publicate studii care au demonstrat faptul că producția VEGF la nivelul membranei Bruch are loc diferit între polul bazo-lateral și cel apical, pledând pentru existența unei interacțiuni de tip aracrin între celulele EPR și corio-capilare. Studiile experimentale la șoareci au arătat importanța mai multor factori în apariția leziunilor exudative în DMLV, VEGF având un rol major în modificarea permeabilității vasculare la nivel retinian și apariția membranelor neovasculare cu trecere prin membrana Bruch și dezvoltarea consecutivă a edemului macular.

Capitolul 3. Introducere

Degenerescenta Maculară Legată de Vârsta (DMLV) este prima cauză a scăderii acuității vizuale în rândul persoanelor în vârstă din țările dezvoltate. Scăderea acuității vizuale se instalează odată cu degenerarea fotoreceptorilor, epitelului pigmentar retinian și a coriocalilarelor. În stadiile incipiente ale afecțiunii se înregistrează anomalii structurale la nivelul membranei Bruch. În stadiile avansate ale bolii apare neovascularizația maculară și/sau atrofie în formă geografică a epitelului pigmentar retinian, coriocalilarelor și a fotoreceptorilor. [3]

În urma investigațiilor structurale ale specimenelor histopatologice obținute în urma disecțiilor s-a demonstrat că în cazurile incipiente ale DMLV, la nivelul membranei Bruch sunt depozitate reziduurile lipidice produse în urma pierderii funcției epitelului pigmentar retinian. Acesta din urmă este responsabil de eliminarea detritusurilor celulare rezultate în urma turnover-ului straturilor externe ale retinei. Pe măsura ce boala avansează, materialul lipidic rezultat devine vizibil clinic sub formă de drussen, elevând epeliul pigmentar retinian. În afară de conținut lipidic, drussenii tipici sunt acumulări de amiloid, factor de complement și componente celulare.

De obicei boala debutează cu o formă uscată care ulterior progresează spre forma de atrofie în hartă geografică sau spre forma DMLV umedă, pe măsură ce apare neovascularizația. La nivelul maculei apar exudate lipidice, hemoragii sub- și intraretiniane și acumulări de lichid sub- și intraretinian, rezultând în stadiile finale fibroza disciformă subretiniană. Încă mai există controverse în ceea ce privește cele două forme ale DMLV, umedă și uscată. Unii susțin că cele două forme ar fi de fapt două stadii evolutive ale aceleiași boli, în timp ce alții sunt adepții teoriei conform căreia cele două forme sunt independente din punctul de vedere al patogenezei și evoluției.

DMLV afectează în general ambii ochi pe parcursul evoluției, dar se acceptă o asimetrie între severitatea afecțiunii celor doi ochi. După debutul bolii la un ochi, există șanse mari ca pe parcursul evoluției boala să se bilateralizeze. Ca factor de predicție al apariției afectării celui de-al doilea ochi în cazul unui DMLV debutat unilateral, menționăm remanierile pigmentare și drussenii mari. Deși este o boală considerată a vârstnicului, DMLV este influențat în afară de vârstă de o multitudine de factori, atât genetici cât și de mediu. Până în prezent nu există tratament curativ, deși s-au luat mai multe măsuri pentru prevenția și încetinirea progresiei afecțiunii [3].

3.1 Definiție

DMLV este o afecțiune cronică progresivă degenerativă a maculei cu scăderea vederii centrale care rezultă în urma anomaliilor apărute la nivel de fotoreceptori, pigment epitelial retinian, membrană Bruch și coriocalilare, având ca rezultat atrofie în formă geografică și/sau neovascularizație la nivel macular[3], [5].

3.2 Epidemiologie

În general DMLV este puțin frecventă până la 55 de ani și apare de obicei la persoanele peste 75 [7]. Prevalența celor două forme de DMLV (atrofie geografică și vasculară) variază în lume în funcție de grupurile etnice și rasiale. Deși DMLV atrofic pare să primeze între cazurile diagnosticate, forma umedă este responsabilă de majoritatea cazurilor de pierdere severă a vederii centrale. Odată cu apariția tratamentelor anti-VEGF ne așteptăm ca în viitor, pe măsură ce va îmbătrâni populația, forma de atrofie geografică a DMLV să fie cea care să determine pierderea cea mai semnificativă a acuității vizuale. Conform statisticilor SUA din 2010, prevalența totală a DMLV este de 2,1%, cu 2,5% la rasa caucaziană.

3.3 Patogeneza

Pierderea vederii centrale în DMLV este rezultatul modificărilor ce apar ca urmare a depunerii în membrana Bruch a unui material anormal derivat din epiteliul pigmentar retinian. Histopatologic drussenii apar sub forma unor arii focale de material eozinofilic situate între lamina bazală a EPR și stratul collagenos intern al membranei Bruch [8]. Materialul derivat din EPR care se acumulează ca rezultat al eșecului de eliminare al detritusurilor celulare se depune la nivelul membranei Bruch conducând la îngroșarea acesteia. Drussenii sunt PAS+ (Periodic-Acid-Schiff). Drussenii moi sunt mai mari și reprezintă o detașare a membranei Bruch îngroșate sub epiteliul pigmentar retinian însoțită în general de o degenerare minimă a celulelor fotoreceptoare. [4], [3]

Odată cu înaintarea în vârstă apar modificări ce se manifestă prin apariția unor depozite de collagen IV între suprafața celulelor EPR și membrana bazală. Îngroșarea progresivă a porțiunii interne a membranei bazale este însoțită de degenerarea EPR. Depozitele eozinofile între lamina bazală a epiteliului pigmentar și stratul collagenos intern al membranei Bruch devin coalescente și poartă numele de depozite liniare bazale. Odată ce apar aceste modificări, schimbul de lichide și nutrienți între coroidă și retină devine anevoios, iar în stadiile avansate se poate instala o ischemie relativă la nivel retinian. Consecutiv apar stimuli pentru neovascularizație, cu consecințe nefaste. [3]

Neovascularizația coroidiană reprezintă apariția unor noi vase de sânge din coriicapilarele preexistente în urma degenerării membranei Bruch. Cea mai precoce formă histopatologică a neovascularizației coroidiene constă în apariția unor vase fine în interiorul membranei Bruch. Ocazional, neovascularizația coroidiană este însoțită de un proces inflamator granulomatos de intensitate ușoară. Chiar dacă neovascularizația coroidiană este abia vizibilă clinic, aspectul histopatologic relevă o componentă de fibroză importantă, asociată cu hiperplazia sau metaplazia epiteliului pigmentar adiacent zonei de atrofie retiniană supraiacentă sau edemului macular cistoid. Totodată, în urma unor hemoragii pot rămâne ca martori depozite de hemosiderină. [3]

Antecedentele heredocolaterale joacă un rol important în ceea ce privește patogeneza DMLV. Studiile pe gemeni monozigoti cu influențe nutriționale și de mediu similare au demonstrat importanța factorului genetic. În cazul acestor pacienți, apariția DMLV și gradul de afectare al vederii fiind similar (89-100%). În ceea ce privește gemenii dizigoți supuși acelorași condiții de mediu, concordanța clinică observată a fost de 46% [9]. Printre factorii de risc predictivi pentru dezvoltarea și evoluția DMLV, putem aminti genele alele, factorul Complement H, HTRA 1 (Human High Temperature Requirement A1),

Complement C2, CFB (Complement Factor H), și C3 [10]–[15]. Inflamația cronică asociată cu DMLV a determinat apariția la nivelul drussenilor a componentelor din cascada complementului, C3a și C5a [16], [17]. Studiile genetice au demonstrat asocierea C3 și CFH cu riscul crescut de atrofie geografică bilaterală [15], în timp ce HTRA1 a fost atribuit unui risc mai mare de DMLV umedă bilaterală.

În ceea ce privește factorii de mediu, fumatul și obezitatea sunt cei mai importanți factori de risc în dezvoltarea DMLV, având la bază modificările rezultate în urma aterosclerozei, stresului oxidativ și toxicitatea la nivelul fotoreceptorilor [18], [19]. Totodată, expunerea prelungită la lumina soarelui fără protecție corespunzătoare împotriva radiațiilor ultraviolete a fost asociată cu risc crescut de DMLV, conform anumitor studii [20]–[23].

3.4 Manifestări clinice

Unul din cele mai timpurii semne clinice ale manifestării DMLV este drussenul. Acesta apare focal, ca o excrescență profundă gălbuie la nivel retinian, frecvent în maculă, deși pot apărea oriunde la nivelul fundusului. Drussenii care apar extramacular nu afectează acuitatea vizuală. Tipic, drussenii se formează ca depozite lipidice între epiteliul pigmentar retinian și membrana Bruch, variind ca număr, formă, mărime și distribuție, fiind discreți și rotunzi. Diametrul mediu al unui drusen este între 20-100 micrometri [24], [25]. Drussenii pot fi duri sau moi în funcție de aspectul lor clinic.

Drussenii duri sunt de obicei rotunzi, alb-gălbui, cu diametrul mai mic de 60 micrometri, măsurând mai puțin de jumătate din diametrul unei vene [22]. Drussenii de acest tip sunt frecvent identificați la nivel retinian, fără să aibă însă vreun impact asupra dezvoltării neovascularizației. Aproximativ 80% din populația de peste 30 de ani au cel puțin un astfel de drusen la nivelul fundusului. Spre deosebire de aceștia din urmă, drussenii moi au un contur șters, măsoară mai mult de 63 de micrometri (fiind mai mari decât diametrul unei vene) și au în general tendința la confluență. Diferite studii clinice au asociat prezența drussenilor mari, moi și confluenți cu dezvoltarea ulterioară a formei cu neovascularizație a DMLV. Conform statisticilor, 26% din indivizii peste 70 de ani prezintă druseni moi la examenul de fund de ochi, în timp ce 17% dintre aceștia prezintă druseni confluenți [26].

Deși mulți pacienți cu druseni prezenți își mențin acuitatea vizuală normală, un număr mare de pacienți vârstnici dezvoltă DMLV, astfel încât drussenii sunt considerați precursorii DMLV. În cele mai multe cazuri, simpla prezență a drussenilor nu duce la o scădere a acuității vizuale, deși poate determina o reducere în adaptarea la lumină, metamorfopsii de gravitate medie, scăderea sensibilității la contrast și totodată reducerea vitezei de citire [27], [28].

O altă modificare importantă clinic în cazul formei uscate de DMLV, o reprezintă hiperpigmentarea focală a epiteliului pigmentar retinian. Simpla prezență a acestei modificări crește riscul de dezvoltare a atrofiei geografice [29].

Pseudodrusenii reticulari identificați cu fundus camera utilizând fotografiile cu lumină albastră (blue light fundus photography) sunt asociați atât cu forma uscată cât și cu forma umedă de DMLV [30]. Aceștia sunt depozite subretiniene organizate într-o structura cu aspect de rețea, rezultate în urma înlocuirii stromei coroidiene normale cu fibroză, care apare drept consecință în urma ischemiei relative la nivel coroidian [31], [32].

3.5 Diagnosticul pozitiv

În cazurile medii-avansate ale DMLV, examinarea clinică este de obicei suficientă pentru a stabili diagnosticul pozitiv de boală. Cu toate acestea, formele incipiente sau chiar subclinice de boală pot fi detectate cu ajutorul unor teste suplimentare cum sunt autofluorescența la fundus camera, OCT (tomografie în coerență optică), angiofluorografie (AFG), angiografie cu verde de indocianină (ICG).

Autofluorescența reprezintă o modalitate imagistică capabilă să identifice modificările morfologice asociate cu schimbările în metabolismul lipofuscinei. Este o modalitate de investigație noninvasivă, topografică *in vivo* a imaginilor autofluorescente a structurilor maculare. Aceasta metoda utilizează excitarea maculei cu lungimi de undă între 488 nm și 585 nm și o lărgime de bandă a emisiei de 500-700 nm.

Tomografia în coerență optică (OCT) fi folosită ca un test auxiliar în orice stadiu al DMLV. În cazul pacienților cu DMLV cu formă atrofică, scanările OCT sunt folosite pentru identificarea drussenilor și pentru examinarea structurilor retiniene supraiacente care pot fi afectate de procesul degenerativ, mapând membrana limitantă internă și epitelul pigmentar retinian. Algoritmii de segmentare utilizați pot oferi informații în ceea ce privește grosimea centrală a maculei, volumul și aria drussenilor, fiind extrem de utili în urmărirea progresiei DMLV de la forme ușoare spre forme mai severe. Pierderea epitelului pigmentar și a fotoreceptorilor poate fi detectată cu ușurință cu ajutorul scanărilor OCT. În cazul atrofiilor cu formă geografică, scanările OCT ajută la delimitarea precisă a zonei afectate. În urma scanării cu fundus-OCT rezultă o imagine tridimensională ca urmare a sumării reflectate de fiecare scanare tip A. În acest caz, zona de atrofie geografică este identificată ca o zonă luminoasă ca urmare a penetrării crescute a luminii la nivel coroidian. Totodată, scanările OCT sub epitelul pigmentar retinian determină o imagine rezultată în urma sumării fasciculelor luminoase reflectate dedesubtul epitelului pigmentar retinian. Deși contribuie semnificativ la urmărirea progresiei atrofiei maculare în forma uscată a DMLV, OCT-ul este mai ales folosit de către clinicieni în investigarea evoluției formei umede de DMLV. Scanările în mod B de înaltă rezoluție sunt utilizate pentru a identifica anumiți parametri ai DMLV umed cum ar fi: acumularea de lichid sau hemoragie intraretinian sau subretinian, prezența decolării epitelului pigmentar, însoțită sau nu de fibrovascularizație. Fluidul intraretinian sau subretinian poate fi decelat prin scanări în mod B, și totodată prin măsurătoarea unei grosimi crescute a maculei între membrana limitantă internă și epitelul pigmentar retinian [33].

Angiofluorografia (AFG) este un test auxiliar utilizat de obicei pentru a confirma/infirma prezența neovascularizației și pentru a identifica caracteristicile leziunii din punct de vedere al locației și severității acesteia. Totodată, AFG poate fi utilizat asemenea examenului OCT în urmărirea eficacității tratamentului anti-VEGF în forma umedă de DMLV. În ceea ce privește tiparul obținut în urma AFG, leziunile neovasculare din DMLV pot fi caracterizate ca fiind clasice sau oculte. Totodată angiofluorografia este utilă în evaluarea prezenței hemoragiilor la nivel macular. Rezultatul imaginii obținute prin angiofluorografie depinde atât de starea epitelului pigmentar supraiacent cât și de cantitatea exudării (*staining*). Hiperfluorescența poate fi determinată de un defect de fereastră (atrofie a epitelului pigmentar supraiacent) sau de exudare tardivă. Drussenii, la rândul lor, pot fi hiperfluorescenți sau hipofluorescenți. Drussenii care manifestă hiperfluorescență au conținut scăzut de lipide, sunt hidrofilii și predispuși la neovascularizație coroidiană. Drussenii hipofluorescenți sunt hidrofobi, având un conținut ridicat de lipide, iar dacă au dimensiuni crescute și manifestă confluență, pot predispuși la o detașare de epitelul pigmentar retinian.

Angiografia cu verde de indocianină (ICG) poate fi utilizată pentru a pune diagnosticul și a urmări efectele tratamentului la pacienții cu DMLV. La pacienții cu DMLV uscat se consideră ca angiografia cu verde de indocianină nu este utilă, în timp ce la pacienții cu DMLV exudativă, ICG nu este util în cazurile de neovascularizație ocultă. În ceea ce privește neovascularizația coroidiană, aceasta poate avea trei prezentări tipice în angiografia cu verde de indocianină: arii punctiforme intens colorate, plăci sau o combinație între cele două. În anumite circumstanțe, ICG poate ajuta la diagnosticul altor afecțiuni coroidiene, în special în prezentări atipice, de ex: angiopatie coroidiană polipoidală și corioretinopatie seroasă centrală la pacienții în vârstă

Pe măsură ce epiteliul pigmentar retinian suferă modificări de remaniere, ariile hipopigmentate sau chiar depigmentate devin vizibile clinic ca zone de **atrofie de formă geografică**. Aceste zone lipsite totodată de fotoreceptori și coriocalilare permit vizualizarea vaselor mari coroidiene. Pe măsură ce DMLV avansează, ariile de atrofie geografică inițial mai mici decât diametrul papilar încercuind foveea într-un model petaliform, devin confluențe odată cu trecerea timpului, transformându-se într-o zonă de atrofie centrală unică, atingând un diametru de până la 7 mm. Dacă centrul foveei este respectat, acuitatea vizuală rămâne bună deși câmpul vizual devine mai îngust și apare o scădere a vitezei de citire. În situațiile în care foveea este implicată, acuitatea vizuală este afectată semnificativ.

DMLV umedă sau neovasculară este caracterizată de prezența neovascularizației la nivel macular, sub forma unor neovase coroidiene cu originea în coriocalilarele care cresc prin defecte în membrana Bruch, sau sub forma unei proliferări angiomatoase retiniene. Se cunosc trei tipare de creștere neovasculară: sub epiteliul retinian (cel mai frecvent), subretinian la pacienții tineri cu miopie și corioretinită (cel mai rar), și un al treilea tip ce reprezintă o combinație între cele două. Debutul clinic se manifestă prin apariția unui scotom pozitiv, metamorfopsii și încețoșarea vederii centrale cauzate de exudare de sânge și ser: sub retină (fluid subretinian), în retină (edem macular) sau sub EPR (detașare de epiteliu pigmentar). Majoritatea membranelor pot fi decelate oftalmoscopic, deși în anumite cazuri neovascularizația coroidiană poate fi evidențiată doar prin angiofluorografie. Neovascularizația coroidiană de tip 1 sub epiteliu pigmentar are aspectul unei leziuni ușor elevate gri-verde sau roz-galben. Neovascularizația subretiniană de tip 2, formează plăci pigmentate și halou subretinian. Cel mai frecvent se vizualizează efectul exudării din neovase care determină elevarea seroasă de retină, îngroșare foveeală, edem macular cistoid, hemoragie subretiniană și exudate dure.

Decolarea epiteliului pigmentar retinian poate fi determinată de acumularea de fluid sau hemoragie sub epiteliul pigmentar retinian, țesut fibrovascular și coalescența drusenilor sub epiteliul pigmentar retinian. Fiecare din aceste cauze are un aspect clinic distinct și un tipar de fluorescență specific la angiografie. Decolarea de epiteliu pigmentar de origine fibrovasculară reprezintă o formă ocultă de neovascularizație coroidiană. Decolarea epiteliului pigmentar de cauză hemoragică se caracterizează prin elevarea epiteliului pigmentar retinian deasupra sângelui acumulat, de culoare închisă, în timp ce la angiofluorografie prezintă un defect de fereastră atât în timpul arterial cât și în cel venos. În general prognosticul este nefavorabil, cu risc mare de pierdere a acuității vizuale la ochiul congener. În cazurile în care foveea este respectată, AV se păstrează bună.

Capitolul 4. Diagnostic diferențial

În general pacienții afectați de DMLV sunt în vârstă și au drussen prezenți la nivelul ambilor ochi. În ceea ce privește diagnosticul diferențial al DMLV forma uscată putem include alte condiții patologice care afectează epiteliul pigmentar retinian și coriocapilarele.

Drussen familial dominant (distrofia în fagure Doyme) este o condiție rară cu debut în decada 2-3 de viață. Exudate dure care apar în retinopatia diabetică sunt de obicei aranjate în inel sau în pâlcuri și sunt asociate cu modificări vasculare: microanevrisme și hemoragii.

Glomerulonefrită proliferativă II (boala depozitelor dense) este o condiție cronică care poate apărea la copiii mari sau adulții tineri și se manifestă ocular cu leziuni drussen-like bilaterale simetrice difuze pe întreaga suprafață a fundului de ochi.

Alte cauze de „pete retiniene”: boala Stargardt și Fundus Flavimaculatus, distrofia maculară Carolina de Nord, boala Best, sindromul Alport, striuri angioide.

Neovascularizația coroidiană a fost descrisă într-o mare varietate de condiții patologice oftalmologice dintre care putem aminti: miopia degenerativă, bolile inflamatorii, rupturi coroidiene, histoplasmoză oculară și striurile angioide. Este foarte important ca atunci când neovascularizația coroidiană este detectată să-i determinăm cauza, întrucât tratamentul, deciziile terapeutice și prognosticul sunt diferite [34]–[36]. Totodată, în cazul unei hemoragii subretiniene trebuie să excludem prezența unui macroanevrism arterial retinian care de obicei se manifestă cu exudare din anevrism centrat de arteriolă și angiopatie polipoidală coroidiană care poate fi diagnosticată cu ajutorul IGC, având aspect de rețea vasculară în coroida internă cu dilatări la marginea rețelei vasculare [36], [36]–[38].

Printre alte cauze de acumulare de fluid subretinian trebuie luate în calcul corioretinopatia seroasă centrală. În acest caz angiofluorografia, ICG, autofluorescența și imaginile OCT se pot dovedi de mare ajutor pentru a stabili diagnosticul de certitudine [36], [39].

4.1 Diagnosticul diferențial între DMLV și edemul macular din retinopatia diabetică

Hiperglicemia cronică și modificările metabolismelor glucidic, lipidic și protidic, apărute ca urmare a deficitului de secreție de insulină (Diabet tip 1) sau al defectului de acțiune al acesteia (Diabet tip 2), pe termen lung determină complicații importante atât la nivel ocular cât și la nivelul creierului, rinichiului, circulației și inervației periferice. Retinopatia diabetică este una din cele mai importante cauze de cecitate din țările dezvoltate. Aproximativ 95% dintre pacienții cu Diabet tip 1, și mai mult de 60% dintre pacienții cu diabet tip 2 prezintă retinopatie diabetică [40].

Tratamentul prin panfotocoagulare laser însoțită de controlul strict al glicemiei și al tensiunii arteriale poate preveni scăderea acuității vizuale importante la pacienții diabetici, împiedicând apariția edemului macular diabetic și a neovascularizației retiniene. Conform statisticilor ADA (American Diabetes

Association) 50% dintre pacienții cu retinopatie diabetică netratată ajung la cecitate după o evoluție de 5 ani [41], [42], cu o ușoară creștere a prevalenței cecității în rândul pacienților cu diabet de tip 1, față de cei cu diabet de tip 2.

În orice stadiu de evoluție al retinopatiei diabetice poate să apară edemul macular diabetic. La fel ca în DMLV forma umedă, edemul retinian este preponderent la nivel macular, cu asociere posibilă a hemoragiei subretiniene și cicatrici maculare post-dezvoltare de membrane fibrovasculare. Totuși, în cazul DMLV forma umedă membranele fibrovasculare sunt de cele mai multe ori submaculare, în timp ce în cadrul edemului macular diabetic acestea sunt preponderent epimaculare. În acest caz, OCT și AFG pot ajuta la stabilirea diagnosticului diferențial.

4.2 Proliferarea retiniană angiomatoasă

Proliferarea retiniană angiomatoasă este o cauză rară de DMLV în care procesul neovascular își are originea în vasele retiniene și nu în coriocapilare. Este o afecțiune bilaterală cu evoluție simetrică. Neovascularizația intraretiniană își are originea în plexul capilar paramacular profund și se poate asocia cu edem și hemoragie intraretiniană. De asemenea, sub stratul celulelor fotoreceptoare se poate dezvolta neovascularizație subretiniană, determinând apariția detașării seroase a epiteliului pigmentar, cu edem în creștere și hemoragie intra- sau preretiniană. Pe parcursul evoluției se formează anastomoze retino-coroidiene. Pentru a stabili diagnosticul pozitiv se folosesc examenele complementare (angiografie cu fluoresceina sau verde de indocianină). Proliferarea retiniană angiomatoasă este foarte dificil de tratat. Fotocoagularea cu laser Argon are rezultate terapeutice slabe. În anumite cazuri poate avea succes injecția intravitreană cu triamcinolon urmată de terapie fotodinamică. Experimental, s-a încercat secționarea chirurgicală a arterei și venei din zona afectată de anastomoze retino-coroidiene.

4.3 Istoricul Natural și Prognosticul

DMLV poate progresa rezultând o scădere a acuității vizuale. Riscul de progresie este foarte variabil și depinde de severitatea și extinderea leziunilor maculare incipiente. Drusenii și decolarea drusenoidă de epiteliu pigmentar pot progresa diferit. Pot crește în volum și arie, pot determina atrofie geografică sau apariția neovaselor coroidiene, pot avea o evoluție staționară sau chiar pot descrește fără vreun defect anatomic aparent la nivelul maculei. Aproape 5% dintre pacienții cu DMLV incipient pot avea o progresie rapidă în 5 ani către stadiul avansat de DMLV, în timp ce 15% din pacienți ajung în același stadiu după 15 ani [22], [43].

Evoluția DMLV umed netratat are o evoluție nefavorabilă prin apariția complicațiilor. În urma rupturii neovaselor poate să apară detașarea hemoragică de epiteliu pigmentar. Inițial sângele pătrunde în spatele EPR rezultând la fundus imaginea de „movila ridicată neagră”. Ulterior sângele trece în spațiul subretinian, rezultând aspectul de roșu deschis cu margini difuze care înconjoară sau este adiacentă detașării EPR. Rareori poate să apară hemoragie vitreană ca o consecință a rupturii unei detașări hemoragice a retinei senzoriale. Cicatricea subretiniană disciformă urmează episodului hemoragic cu fibrozare graduală și apariția de neovase din coroidă ducând la pierderea permanentă a acuității vizuale.

În cazul pacienților cu cicatrice disciformă constituită, exudarea cronică din neovascularizația coroidiană duce la o exudare masivă subretiniană care trece de maculă afectând astfel și vederea periferică.

Totodată pacienții care prezintă atât neovascularizație cat și modificări focale hiperpigmentare au un risc mai mare de 50% să dezvolte boala în 5 ani la ochiul contralateral [44], [45].

Capitolul 5. Tratament și Prevenție

La ora actuală nu există nici un tratament curativ demonstrat să oprească progresia **DMLV forma uscată**. Recomandările curente sunt de a elimina pe cât posibil factorii de risc modificabili. Există dovezi (studiul AREDS) că doze mari de multivitamine și antioxidanți ar ameliora progresia spre DMLV la cei care au un cumul de factori de risc pentru a dezvolta boala, fără însă să aducă beneficii la cei cu DMLV diagnosticat [46]. Studiul AREDS a fost primul trial clinic prospectiv care a demonstrat scăderea riscului de progresie la 5 ani cu 25%, folosind o combinație orală de suplimente de vitamina C (500 mg), vitamina E (400 UI), beta-caroten (15 mg), oxid de zing (80 mg) și acid cupric (2 mg). Un alt studiu cu suplimente orale a demonstrat o creștere a riscului de a dezvolta cancer pulmonar la pacienții fumători în tratament cu beta-caroten [47]. Din acest motiv se recomandă fie suplimente de vitamine fără beta-caroten fie oprirea fumatului.

Multiple studii prospective randomizate au încercat să determine cea mai bună strategie terapeutică în cazul **DMLV umedă**. Aceste tratamente au inclus fotocoagulare laser convențională [48], terapie fotodinamică oculară cu verteporfin și inhibitori de factori de creștere vasculari endoteliali (medicamente anti-VEGF) între care pegaptanib sodium, bevacizumab, ranibizumab, aflibercept în injecții intravitreene. Alte modalități terapeutice mai puțin populare sunt: termoterapia transpupilară, chirurgie submaculară și translocații maculare.

DMLV continuă să fie una din cele mai importante cauze de scădere ireversibilă a acuității vizuale în întreaga lume la pacienții în vârstă. În ceea ce privește prevenția și stoparea evoluției formei uscate de DMLV, cele mai importante măsuri terapeutice sunt suplimentele orale de vitamine, modificări dietetice în favoarea legumelor verzi și oprirea fumatului [49]. În ceea ce privește DMLV forma umedă, prognosticul a fost mult ameliorat de injecțiile intravitreene cu anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept). Totuși, nu toți pacienții răspund la tratament, având în vedere că există și forme combinate de DMLV atrofic cu neovascularizație. La acești pacienți, tratamentul anti-VEGF are un efect benefic asupra neovascularizației, oprindu-i evoluția, agravând însă progresia atrofiei geografice. Așadar, strategiile terapeutice trebuie personalizate de la caz la caz.

Termoterapia transpupilară este considerată o metodă terapeutică puțin eficientă, dar cu un profil de siguranță bun. Se realizează cu ajutorul unui laser tip diodă cu o lungime de undă mare, care are capacitatea de a pătrunde adânc la nivel coroidian, inclusiv prin hemoragie, fără să lezeze straturile interne ale retinei [50].

Studiul TAP a demonstrat eficiența **fototerapiei cu verteporfinei** în tratamentul neovascularizației coroidiene clasice și oculte. În era premergătoare tratamentelor anti-VEGF, terapia fotodinamică cu verteporfină era considerată tratamentul cel mai eficient al DMLV în forma exudativă. Avantajul principal al terapiei fotodinamice este capacitatea de a selecta țesutul afectat. Neovascularizația coroidiană este iradiată utilizând nivele de energie mult mai joase fata de cele folosite în cele cu laser argon, fapt care permite tratarea neovascularizației coroidiene subfoveale evitând lezarea țesutului sănătos.

5.1 Terapia antiangiogenică

Studiile comparative cu placebo au demonstrat o reducere a dimensiunilor leziunii din DMLV exudativ obținute în urma administrării unei doze de 4 mg de **Triamcinolon acetonid injectat intravitrean**, fără să amelioreze însă acuitatea vizuală. La o doză de 25 mg injectat intravitrean s-a observat o ameliorare semnificativă statistic a acuității vizuale, dar nu s-a menținut pe termen lung [51]. Repetările de injecții intravitreene au dus la efecte adverse semnificative, printre care opacifierea cristalinului și creșterea tensiunii intraoculare.

Ranibizumabul acționează prin legarea VEGF. Este un fragment de anticorp monoclonal obținut prin tehnici de recombinare. Un studiu experimental realizat pe un lot de primate a demonstrat eficiența sa în ceea ce privește inhibarea neovascularizației coroidiene apărute consecutiv leziunilor retiniene postaplicației laser [52]. Alte două studii, ANCHOR și MARINA, au analizat siguranța și eficiența ranibizumabului comparativ cu terapia fotodinamică cu verteporfină, aducând dovezi în favoarea Lucentisului (denumire comercială pentru ranibizumab) [53]. La momentul actual, ranibizumabul, comercializat de Genentech și Novartis în întreaga lume, este considerat cel mai folosit produs utilizat pentru inhibarea neovascularizației apărute atât în DMLV forma umedă cât și în retinopatie diabetică proliferativă (edemul macular diabetic, glaucomul neovascular, retinopatie de prematuritate, edemul retinian apărut postobstrucției vasculare retiniene și alte procese de neovascularizație la nivelul globului ocular).

Bevacizumabul (denumirea comercială: Avastin) a fost aprobat inițial de FDA în tratamentul cancerelor colorectale, pulmonare, ovariene și renale. Ranibizumabul este un fragment din acest anticorp monoclonal care inhibă angiogeneza prin blocarea VEGF. În urma demonstrării eficienței ranibizumabului în inhibarea neovascularizației coroidiene, bevacizumabul a fost probat *off-label* fiind considerat eficient în blocarea VEGF la nivel ocular. Ulterior s-au realizat multiple studii comparative între bevacizumab și ranibizumab care nu au demonstrat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește siguranța și eficacitatea, cele două produse fiind considerate similare din aceste puncte de vedere. Totuși, balanța a înclinat ușor spre bevacizumab în ceea ce privește frecvența efectelor adverse apărute posttratament [54]–[57].

Afliberceptul (denumirea comercială: Eylea) conține o proteină obținută în urma unui proces de fuziune între porțiunea Fc a IgG1 și domeniile extracelulare ale receptorilor VEGFR-1 și VEGFR-2 [58]. S-au realizat multiple studii care au demonstrat eficiența și siguranța acestui produs dezvoltat de compania Regeneron Pharmaceuticals, fiind astfel considerat o alternativă bună în stoparea neovascularizației și angiogenezei la nivel ocular [59].

La ora actuală, inhibitorii de VEGF reprezintă principala modalitate de tratament a formei exudative de DMLV. Majoritatea studiilor efectuate recomandă în medie 3 injecții intravitreene cu ranibizumab sau bevacizumab la interval de aproximativ 1 lună între ele, urmate de alte injecții suplimentare în cazul reapariției edemului, obiectivat prin examen OCT.

5.2 Tratamentul chirurgical

Deși mai puțin populare, procedurile chirurgicale pot constitui un tratament eficace în anumite cazuri de DMLV forma umedă. Cele mai promițătoare variante chirurgicale sunt considerate transpoziția maculară limitată [60] și translocația maculară totală cu retinotomie pe 360 de grade, ambele tehnici chirurgicale fiind însoțite de transpoziția mușchilor extrinseci ai globului ocular [61].

Rezultate bune se obțin mai ales la tineri cu neovascularizație coroidiană de tip 2. La pacienții vârstnici cu DMLV, procedurile chirurgicale submaculare ce constau în vitrectomie, retinotomie posterioară și îndepărtarea vascularizației coroidiene subfoveală cresc riscul de recurență și pot duce la apariția unui scotom central mare, întrucât îndepărtarea neovascularizației coroidiene de tip 1 este asociată cu îndepărtarea EPR supraiacent. Cealaltă procedură chirurgicală constă în translocația maculară din zona cu neovascularizație către o zonă sănătoasă a retinei. Este o tehnică chirurgicală complexă ce presupune vitrectomie, inducerea dezlipirii de retină pe 360 de grade, cu îndepărtarea neovascularizației coroidiene, rotația retinei, retinopexie și introducerea uleiului de silicon pentru consolidare.

În cazul unei hemoragii submaculare se poate injecta gaz în cavitatea vitreană cu așezarea pacientului în decubit ventral spre a facilita migrarea sângelui din fovee. Această tehnică poartă numele de mutarea pneumatică a hemoragiei submaculare și poate fi asociată tratamentului cu agenți fibrinolitici (tPA). Ulterior, la acești pacienți poate fi realizată terapia fotodinamică.

Partea Speciala

În partea specială am realizat trei studii:

- A) Contribuții la studiul modificărilor anatomice maculare în urma administrării intravitreene de agenți anti-VEGF la pacienții cu DMLV exudativ versus pacienții cu edem macular diabetic (Capitolul 6);
- B) Analiza comparativă a evoluției modificărilor structurale la pacienții cu DMLV atrofic aflați sub tratamentul cu Luteină doze forte versus doze standard (Capitolul 7);
- C) Analiza eficacității investigațiilor paraclinice în stadializarea, prognosticul evoluției și urmărirea postintervențională a pacienților cu DMLV (Capitolul 8).

Pe parcursul cercetării s-a acumulat o bază de date și s-a cristalizat ideea unor studii secundare pe care le-am realizat și introdus în lucrare. În cadrul studiului A, aditional a fost studiată corelația între acuitatea vizuală și grosimea retiniană precum și ameliorarea acestora sub tratamentul cu injecții intravitreene de agenți anti-VEGF. Similar, în cadrul studiului C, s-a studiat contribuția investigațiilor paraclinice în urmărirea pacienților aflați sub tratament cu injecții intravitreene cu agenți anti-VEGF.

În desfășurarea studiilor s-au utilizat următoarele aparate și instrumente:

- Optotipul LogMAR;
- Biomicroscopul model SL-45DX, produs de Towa Medical Instruments Co Ltd;
- 90D Non Contact Slit Lamp Lens, produs de Volk;
- Tomograful în coerență optică ZEISS STRATUS, produs de Carl Zeiss Meditec, Jenna, Germania;
- Fluoresceina Sodica 10%;
- Agenți anti-VEGF (Bevacizumab) și anti-inflamatori (Triamcinolon) cu uz intravitrean;

Analiza statistică, testele și formulele de calcul efectuate s-au realizat cu ajutorul programului Microsoft Excel și motorului de baze de date MySQL Server.

Toate studiile au fost efectuate în consens cu reglementările Comisiei de Etică ale SUUB și în conformitate cu recomandările Convenției de la Helsinki.

Capitolul 6. Contribuții la studiul modificărilor anatomice maculare în urma administrării intravitreene de agenți anti-VEGF la pacienții cu DMLV exudativ versus pacienții cu edem macular diabetic

6.1 Introducere

Studiul are scopul de a determina caracteristicile modificărilor anatomice specifice pentru DMLV exudativă și compararea acestora cu modificările anatomice specifice din edemul macular diabetic înainte și după administrarea tratamentului. Un obiectiv secundar al acestui studiu a fost cel de a identifica diferențele de eficacitate între administrarea de Bevacizumab intravitrean la pacienții cu DMLV exudativ, respectiv la pacienții cu edem macular diabetic, atât în ceea ce privește dimensiunea edemului macular obiectivat cât și a acuității vizuale subiective raportate de pacient.

Inhibitorii de VEGF au fost demonstrați eficienți în ceea ce privește atitudinea terapeutică în DMLV exudativ și edem macular diabetic [62]. De asemenea, s-a urmărit evidențierea unei corelații între edemul macular și acuitatea vizuală, așa cum a fost raportat și de către alte studii [63], [64]. Se accepta că reducerea grosimii maculare chiar după o singură injecție de bevacizumab este între 60-100 de micrometri [65]. În literatură pot fi găsite studii care demonstrează existența unei corelații liniare între acuitatea vizuală pe scară LogMAR și grosimea centrală a retinei la pacienții diagnosticați cu edem macular cistoid [63], [66].

6.2 Material

Pentru atingerea obiectivelor propuse s-a realizat un studiu pe un lot de 17 ochi de la 17 pacienți diagnosticați cu DMLV exudativ și 13 ochi de la 13 pacienți cu diagnostic pozitiv de edem macular diabetic. Pacienții au fost internați în Secția de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București între martie 2016 și august 2016.

6.3 Metoda

După centralizarea datelor obținute prin cercetarea fișelor de externare, lotul de pacienți a fost urmărit colectând anamnesticele date necesare studiului de tip ancheta retrospectivă. În ceea ce privește evoluția ulterioară a bolii s-a realizat o anchetă prospectivă prin urmărirea rezultatelor clinice și paraclinice obținute prin controalele regulate de urmărire. S-a stabilit calendarul controalelor și injectărilor (vizita la o lună, unde fiecare pacient a fost examinat la biomicroscop atât la polul anterior cât și la polul posterior, i s-a testat acuitatea vizuală și a beneficiat de un examen OCT (ulterior având loc injectarea)). Astfel, practic studiul de față are caracteristicile unui studiu ambispectiv.

Criterii de includere:

- Pacienți diagnosticați cu edem macular diabetic sau degenerescență maculară legată de vârstă;
- Pacienți cu discernământ și capacitate decizională păstrată, cărora li s-au explicat avantajele și dezavantajele intervenției, și care au semnat un consimțământ informat;
- În ceea ce privește distribuția pacienților pe sexe și vârstă, nu s-a urmărit respectarea unei proporții anume, au fost încadrați pacienți consecutivi;
- Deși pacienții incluși în lot au fost 100% caucazieni, acesta nu a reprezentat un criteriu de includere ci o consecință a caracteristicilor populației din care s-a selectat lotul.

Criterii de excludere:

- Pacienți cu traumatisme oculare în antecedente;
- Prezența cataractei avansate care nu permite vizualizarea acceptabilă a fundului de ochi;
- Pacienți care au fost tratați în antecedente cu injecții intraoculare cu inhibitor de VEGF și/sau corticosteroizi;
- Pacienți cu edem macular de alte cauze (ocluzie de arteră, de venă, de ram venos, etc);
- Pacienți cu intervenții chirurgicale oculare anterioare, cu excepția chirurgiei necomplicate a cataractei;
- Acuitatea vizuală nu a reprezentat un criteriu de excludere, și nici prezența cataractei, dacă permiteau vizualizarea acceptabilă a fundului de ochi.

Din lotul inițial de 42 pacienți, în urma centralizării datelor s-a constatat ca 3 subiecți au necesitat revizuirea diagnosticului etiologic al edemului macular stabilit la internare. Astfel, s-a descoperit asocierea unor alte patologii care pot influența apariția și evoluția edemului macular: ocluzie de ram venos (1 pacient) și sindrom ischemic ocular atestat prin examen Doppler carotidian (2 pacienți). Așadar au fost excluși din studiu 3 subiecți pe motiv de încălcare ulterioară a criteriilor de includere. Totodată, au fost excluși din studiu 9 pacienți întrucât nu s-au mai prezentat la controalele de urmărire sau au refuzat intervențiile ulterioare.

Lotul de 30 pacienți rămas în urma retragerii din studiu a pacienților de mai sus a fost urmărit și analizat în continuare. Lotul de studiu a fost divizat în funcție de diagnosticul etiologic al edemului macular în două loturi de analizat: lotul A (DMLV forma exudativă) și lotul B (edem macular diabetic). Astfel, din 30 de pacienți, 17 pacienți au constituit lotul A și, respectiv, 13 subiecți au reprezentat lotul B.

Preluarea inițială a datelor a constat în: anamneză, examinarea biomicroscopică a polului anterior, acuitatea vizuală, OCT macular și angiofluorografie.

Anamneza a constat în întrebări legate de antecedentele heredocolaterale și personale patologice. S-a urmărit prezența, istoricul și tratamentul unor afecțiuni generale asociate care ar putea contribui la apariția modificărilor vasculare: hipertensiune arterială sistemică, dislipidemie, afecțiuni autoimune, probleme de coagulare și afecțiuni ischemice sistemice. S-a urmărit detaliat istoricul scăderii resimțite a acuității vizuale, asocierea cu alte semne și simptome, modalitatea de debut și evoluție în timp.

Prin acest examen **biomicroscopic** am identificat modificările următoarelor repere anatomice: gravitatea și întinderea modificărilor retiniene decelabile la pacienții cu DMLV exudativ, și caracteristicile,

gradul și întinderea edemului macular la pacienții diabetici incluși în lotul de studiu. De asemenea, s-a studiat prezența sau absența modificărilor determinate de alte afecțiuni asociate: HTA, ischemie retiniană, în măsura în care acest lucru poate influența apariția unor microanevrisme sau a hemoragiilor retiniene. Totodată s-a urmărit absența modificărilor la nivelul nervului optic. De menționat că pacienții incluși în studiu au fost investigați cu ajutorul biomicroscopului și la nivelul polului anterior (*slit-lamp exam*).

Acuitatea vizuală cu corecție optimă a fost măsurată la toți pacienții cu ajutorul optotipului LogMAR luminat intern, iar modificările s-au apreciat în număr de litere câștigate. Iluminarea camerei de testare a fost de aproximativ 200 lux.

Examenul **OCT macular** (scor de minim 7) a fost efectuat cu ajutorul tomografului în coerență optică ZEISS STRATUS (Carl Zeiss Meditec, Jenna, Germania). S-a cuantificat și s-a urmărit prezența și evoluția edemului macular înainte și după intervenție.

Injectiile intravitreene au fost efectuate după internare, în sala de operație, în condiții sterile. Toți pacienții cu semnat un consimțământ informat special redactat înaintea efectuării procedurilor medicale. Injectia intravitreeană s-a efectuat cu o seringă de unică folosință de 1 ml, cu un ac de 30 gauge. Injectia de Bevacizumab în monoterapie s-a efectuat cu 0,05 ml de substanță activă, în vreme ce pentru injectia intravitreeană combinată s-a utilizat 0.03 ml Bevacizumab plus 0.03 ml Triamcinolon.

Calendarul vizitelor efectuate de pacienții care au participat la studiu este redat în Tabelul 1.

Vizita	Perioada	Investigațiile efectuate				
		Anamneza	Examenul biomicroscopic pol anterior	Acuitatea vizuală LogMAR	Examenul FO cu lentilă Volk wide-field de 90D	OCT
1	Vizita inițială					
	Intervenție					
2	La 1 lună		Examenul biomicroscopic pol anterior	Acuitatea vizuală LogMAR	Examenul FO cu lentilă Volk wide-field de 90D	OCT
	Intervenție					
3	La 2 luni		Examenul biomicroscopic pol anterior	Acuitatea vizuală LogMAR	Examenul FO cu lentilă Volk wide-field de 90D	OCT
	Intervenție					

4	3 luni		Examenul biomicroscopic pol anterior	Acuitatea vizuală LogMAR	Examenul FO cu lentilă Volk wide-field de 90D	OCT
	Intervenție					
5	4 luni		Examenul biomicroscopic pol anterior	Acuitatea vizuală LogMAR		
	Intervenție					

Tabelul 1 - Calendarul vizitelor pacienților incluși în studiul 1

6.4 Rezultate

6.4.1 Caracteristicile demografice ale loturilor studiate

Inițial s-a realizat o stratificare a pacienților pe intervale de vârstă de 10 ani. Aceasta a evidențiat faptul că majoritatea pacienților din lotul diagnosticat cu DMLV exudativă s-au încadrat în vârste cuprinse între 60 și 80 de ani (65%, 11 pacienți), cu doar 2 pacienți (12%) având sub 60 de ani, și 4 pacienți (24%) peste 80 de ani. Media vârstei acestui lot a fost de 72 de ani. S-a observat o scădere a frecvenței de diagnostic a DMLV forma exudativă la vârste sub 50 de ani sau peste 85 de ani. Similar, în lotul pacienților diagnosticați cu edem macular diabetic, repartitia pe grupe de vârste a indicat o frecvență maximă de apariție a edemului în intervalul de vârste de 50-60 de ani (38%, 5 pacienți). Doar un singur pacient (8%) din lotul B a avut o vârstă sub 40 de ani. Media de vârstă a acestui lot a fost de 58 de ani.

În rândul pacienților din lotul cu DMLV exudativă s-a constatat o predominanță ușoară a bărbaților (59%, 10 pacienți) față de femei (41%, 7 pacienți), în vreme ce în lotul cu edem macular diabetic, majoritatea pacienților au fost femei (62%, 8 pacienți). O majoritate clară a pacienților a provenit din mediul urban, fapt determinat probabil de locația secției clinice în care s-a desfășurat studiul (Spitalul Universitar de Urgență, București).

6.4.2 Proporția antecedentelor în loturile studiate

Antecedente heredocolaterale au fost raportate de o proporție mai mare din rândul pacienților diagnosticați cu DMLV exudativ (41%, 7 din 17 pacienți) față de lotul pacienților cu edem macular diabetic (31%, 4 din 13 pacienți). S-a constatat că majoritatea pacienților din ambele loturi de studiu nu au amintit afecțiuni oculare familiale.

6.4.3 Scăderea hemoragiei la pacienții cu edem macular diabetic, forma proliferativă

Lotul de pacienți diagnosticați cu edem macular diabetic a fost structurat în funcție de prezența sau absența hemoragiilor la examenul fundului de ochi. Astfel s-a constatat că 3 dintre aceștia (23%) au prezentat într-adevăr hemoragii decelabile la examenul biomicroscopic cu ajutorul lentilei de 90D. Acești 3 pacienți au fost urmăriți în continuare din punct de vedere al evoluției hemoragiilor în urma administrării de injecții intravitreene cu Bevacizumab și Triamcinolon. S-a constatat o scădere procentuală semnificativă a ariei hemoragiilor decelate la examenul fundului de ochi efectuat postintervențional. Reducerea maximală a ariei totale a hemoragiilor s-a situat în jurul valorii de 70%. Totodată, ceilalți doi pacienți au înregistrat reduceri de 50%, respectiv 45% față de examinarea inițială.

6.4.4 Reducerea edemului macular în urma injecțiilor anti-VEGF la pacienții cu DMLV exudativ

În continuare s-a studiat reducerea grosimii maculare în urma administrării injecțiilor intravitreene cu un agent anti-VEGF (Bevacizumab). Reducerea grosimii maculare a fost mai pronunțată în cazul pacienților diabetici, ce au înregistrat o reducere medie de aproximativ 108 micrometri față de o reducere medie de doar 58 micrometri în rândul pacienților cu DMLV exudativă.

6.4.5 Reducerea edemului macular la pacienții cu edem macular diabetic, sub tratament

În subgrupul pacienților cu edem macular diabetic (13 pacienți) s-a urmărit răspunsul macular la injecții intravitreene cu preparat anti-VEGF (Bevacizumab / Avastin), în comparație cu injecții asociate de Bevacizumab cu corticosteroid intravitrean. În acest scop, pacienții diabetici au fost împărțiți aleatoriu în două subgrupuri, unul ce a primit Bevacizumab în monoterapie, în vreme ce al doilea lot a beneficiat de injecții combinate. S-a constatat un răspuns semnificativ mai favorabil în subgrupul injecțiilor intravitreene combinate. Astfel, pacienții tratați cu injecții de Bevacizumab și Triamcinolon au înregistrat o scădere a grosimii maculare în medie de aproximativ 140 microni, în timp ce subgrupul tratat doar cu Bevacizumab a înregistrat o reducere mai modestă a grosimii maculare medii, de 110 microni.

Din totalul de pacienți tratați cu injecții intravitreene cu agent anti-VEGF, majoritatea au necesitat multiple injecții pentru obținerea reducerii grosimii maculare și stabilizarea rezultatelor favorabile obținute. Totuși, unul dintre pacienții studiați a necesitat o singură injecție pentru a scădea edemul macular, în vreme ce alți trei pacienți dintre cei incluși în studiu au răspuns favorabil după 2 aplicări de Bevacizumab. Evoluția edemului macular în cazul acestor pacienți s-a stabilizat pe parcursul urmăririi. De menționat că cei patru pacienți au făcut parte din lotul B, diagnosticat cu edem macular diabetic.

6.4.6 Evoluția grosimii centrale retiniene sub tratament

Pe parcursul evoluției, s-a urmărit în dinamică grosimea centrală a retinei în cele două loturi studiate, pe baza datelor colectate cu ajutorul examenului OCT. Datele măsurate în urmărire au fost raportate la grosimea maculară măsurată la vizita inițială, obținându-se astfel media reducerilor grosimii retiniene centrale. Din reprezentarea grafică a rezultatelor (Figura 2) se poate observa cu ușurință că reducerea maximă a fost înregistrată după prima injecție, ulterior reducerile adiționale în grosime fiind

moderate. Cu ajutorul testului Student (t-test) s-a apreciat că la ambele loturi există o diferență semnificativă statistic ($p = 0.035931$) a scăderii grosimii maculare după 4 luni de tratament. Astfel, media scăderii grosimii maculare înregistrate la pacienții cu edem macular diabetic a fost de 163 microni, comparativ cu 134 microni în lotul subiecților cu DMLV exudativ.

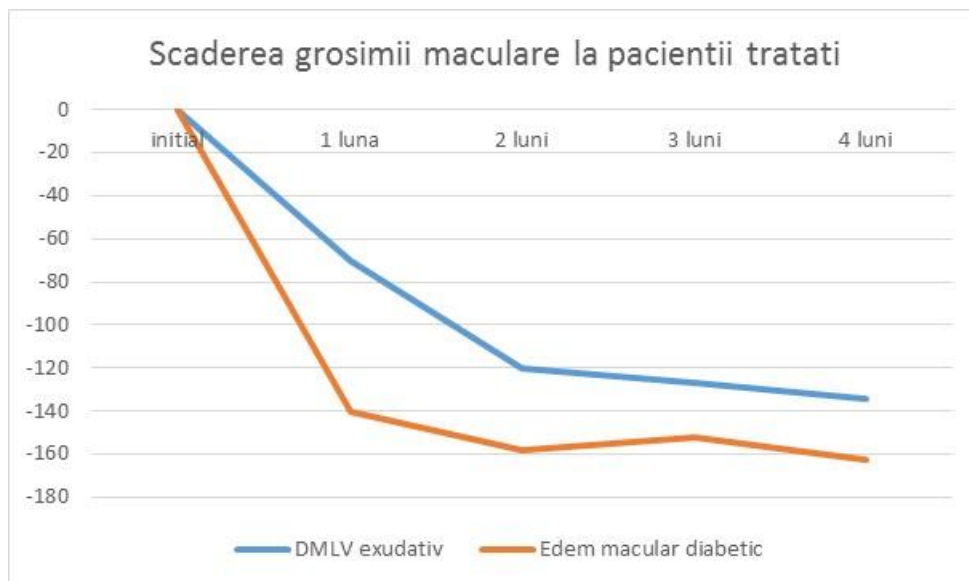


Figura 2 - Evoluția mediei reducerii grosimii maculare, unde putem observa un răspuns mai bun în cazul edemului macular diabetic

6.4.7 Corelație între acuitatea vizuală și grosimea retiniană

În lotul B al pacienților cu edem macular diabetic, s-a analizat relația între acuitatea vizuală evaluată pe scala LogMAR și grosimea maximă a retinei, respectiv a maculei, măsurată în microni cu ajutorul examenului OCT. Astfel, s-au testat statistic două corelații cu ajutorul coeficientului Pearson (r^2): între acuitatea vizuală și grosimea maximă a edemului retinian, respectiv între acuitatea vizuală și grosimea edemului macular.

Chiar dacă prima dintre aceste asociații nu s-a dovedit semnificativă statistic ($r^2 = 0.44$), analiza datelor a indicat că exista o corelație liniară între grosimea maculară în microni și acuitatea vizuală exprimată în LogMAR, cu un indice Pearson $r^2 = 0.866$ (>0.7). În continuare s-a calculat dreapta de regresie liniară obținându-se formula: **LogMAR = 0.0017 x GrosimeMicroni – 0.0619**

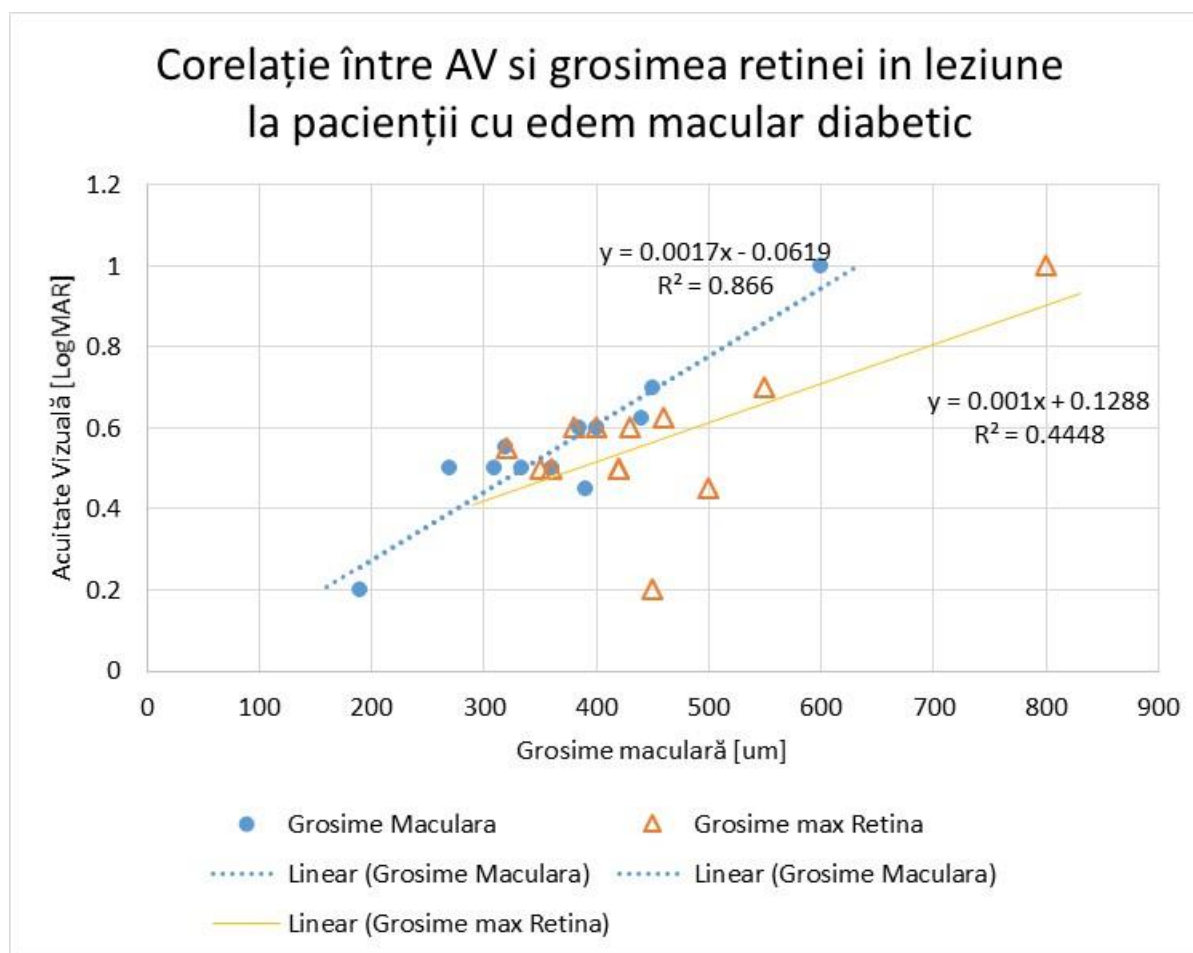


Figura 3 - Corelație între grosimea edemului macular și acuitatea vizuală la pacienții cu edem macular diabetic

6.4.8 Ameliorarea acuității vizuale la pacienții din cele doua loturi, sub tratament

În urma aplicării injecțiilor cu agenți anti-VEGF, pacienții studiați au fost clasificați în 3 categorii, în funcție de evoluția acuității vizuale: ameliorare, evoluție constantă sau deteriorare.

Astfel, în lotul pacienților diagnosticați cu edem macular diabetic s-a constatat ca 31% (4 pacienți) au înregistrat o ameliorare a acuității vizuale în urma tratamentului, 54% (7 pacienți) au păstrat o acuitate vizuală staționară, în vreme ce la 15% (2 pacienți), acuitatea vizuală a continuat să se deterioreze. În rândul pacienților cu DMLV exudativ, 24% (4 pacienți) din aceștia au beneficiat de o ameliorare a acuității vizuale, 53% (9 pacienți) au păstrat o acuitate vizuală constantă, iar la restul de 24% (4 pacienți) acuitatea vizuală a continuat să se deterioreze în ciuda tratamentului aplicat.

6.5 Discuții și Concluzii

Edemul macular diabetic reprezintă una dintre cauzele frecvente de deteriorare semnificativă a acuității vizuale în rândul populației adulte cu vârsta cuprinsă între 20 și 65 de ani, afectând în medie 10% dintre pacienții diabetici. Din punct de vedere clinic, pacienții cu edem macular diabetic se confruntă cu vedere încețoșată, distorsionarea obiectelor aflate în câmpul vizual și miodezopsii. Cea mai bună metodă de prevenție a retinopatiei diabetice o reprezintă controlul strict al glicemiei și a factorilor de risc modificabili.

Scopul tratamentului cu agenți anti-VEGF este în primul rând de a menține acuitatea vizuală existentă, de a reduce pierderea progresivă a vederii la pacienții cu edem macular diabetic și de a ameliora, în funcție de caz, acuitatea vizuală. După 1 lună de la efectuarea injecției intravitreene, pacientul trebuie evaluat pentru a se constata dacă edemul macular diabetic răspunde la tratamentul efectuat și pentru a decide conduita terapeutică ulterioară. Pacienții care prezintă neovascularizație asociată cu modificări focale hiperpigmentare au un risc mai mare de 50% să dezvolte degenerescența maculară la ochiul contralateral în decursul următorilor 5 ani [45].

În studiul din aceasta lucrare au fost incluși 17 pacienți cu diagnosticul de DMLV forma exudativă și 13 pacienți diagnosticați cu edem macular diabetic.

Concluziile acestui studiu pot fi sumarizate astfel:

- S-a demonstrat existența unei corelații liniare directe între modificarea anatomică a parametrilor maculari în cazul pacienților cu edem macular diabetic și acuitatea vizuală pe scala LogMAR, grosimea maculară fiind principalul reper anatomic modificat atât în DMLV, cât și în edemul macular diabetic.
- Pacienții diagnosticați cu DMLV exudativă s-au încadrat în intervalul de vârste cuprinse între 60-80 de ani, rezultat compatibil cu datele din literatură, cu o medie în jurul valorii de 72 de ani. În ceea ce privește pacienții diagnosticați cu edem macular diabetic, aceștia s-au încadrat în intervalul de vârste între 50-60 ani, cu o medie în jurul vârstei de 58 de ani, date de asemenea în concordanță cu literatura de specialitate.
- Ușoara predominanță a apartenenței la un sex față de celălalt în cadrul loturilor studiate a fost atribuită factorului aleator.
- Antecedentele heredocolaterale pentru afecțiuni oculare s-au înregistrat mai ales în rândul pacienților diagnosticați cu DMLV, forma exudativă.
- Pacienții cu retinopatie diabetică proliferativă care au asociat hemoragii și edem macular la examinarea fundului de ochi au înregistrat o ameliorare semnificativă a leziunilor structurale maculare în urma administrării intravitreene de Bevacizumab combinat cu Triamcinolon (o singură injecție).
- Pacienții diagnosticați cu edem macular diabetic care au primit multiple injecții intravitreene combinate au înregistrat rezultate net favorabile în ceea ce privește grosimea maculară față de pacienții din lotul de control care au urmat tratament cu preparate anti-VEGF în monoterapie. Ca dezavantaj, menționăm cazul pacienților cu cristalin natural care în urma injecțiilor intravitreene combinate au înregistrat apariția secundară a cataractei.

- O analiză comparativă între pacienții cu edem macular diabetic și subiecți cu DMLV exudativ a evidențiat o reducere a edemului macular și o ameliorare a acuității vizuale exprimate în litere, în favoarea pacienților diabetici. Totodată s-a constatat faptul că reducerea maximă a grosimii maculare comparată cu starea înregistrată la vizita precedentă a avut loc după prima injecție intravitreană.
- Din punctul de vedere al acuității vizuale s-a constatat un răspuns superior în cazul lotului de pacienți cu edem macular diabetic la injecțiile intravitreene cu agenți anti-VEGF, față de lotul de pacienți cu DMLV exudativ. Totodată, s-a observat că doar un număr redus de pacienți diagnosticați cu DMLV forma exudativă au înregistrat o ameliorare semnificativă statistic a acuității vizuale în urma injecțiilor intravitreene cu factori anti-VEGF, majoritatea menținând o acuitate vizuală constantă pe parcursul urmăririi.
- În loturile studiate, eficacitatea scăderii grosimii maculare s-a menținut pentru cel puțin 3 luni.

Limitele acestui studiu au fost date de:

- Lipsa unui lot de control care să fi fost tratat cu placebo, urmărindu-se astfel și evoluția naturală a bolii;
- Durata redusă de urmărire a pacienților incluși în studiu, comparativ cu alte studii din literatură;
- Posibilitatea existenței unei erori sistematice de selecție, datorită faptului că pacienții au fost selectați consecutiv în cadrul unei singure secții clinice (Secția de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București);
- Validitatea externă limitată datorată numărului relativ scăzut de pacienți incluși în studiu. Pe viitor, se propune urmărirea unui număr mai mare de pacienți care să respecte același regim de tratament pentru a analiza rezultatele obținute din punct de vedere al semnificației statistice, și, dacă va fi cazul, extrapolarea ulterioară a datelor la populația generală.

Capitolul 7. Analiza comparativă a evoluției modificărilor structurale la pacienții cu DMLV atrofic aflați sub tratamentul cu Luteină doze forte versus doze standard

7.1 Introducere

În literatura de specialitate, găsim studii care sugerează un efect benefic adițional în cazul pacienților care sunt tratați cu preparate orale cu doze mari de Luteină [67], [68]. Conform literaturii de specialitate, pigmentul macular este alcătuit în principal din 3 tipuri de carotenoizi, și anume: Luteină, Zeaxantină și mezo-zeaxantină. Luteina predomină în periferia maculară, în timp ce Zeaxantina și mezo-Zeaxantină se găsesc predominant în centrul macular. Toate trei asigură protecția antioxidantă împotriva radicalilor liberi la nivelul aparatului vizual, în special al maculei. Numeroase studii clinice (AREDS1, AREDS2, Murray) au sugerat ca administrarea Luteinei în doze de minim 10 mg / zi poate inversa procesele degenerative maculare. Luteina și Zeaxantină se regăsesc în legume cu frunze verzi și în unele fructe de tipul bananelor și portocalelor.

A fost demonstrat că suplimentarea cu Luteină crește densitatea maculară a pigmentului optic la pacienții cu DMLV precoce, modificare care poate încetini deteriorarea acuității vizuale la anumiți pacienți [67]. În 2008, studiul AREDS a demonstrat o reducere a șansei de îmbolnăvire (OR) de 0.72 (0.52-0.98 interval de încredere de 99%) în urma suplimentării cu o formulă compusă din Vitamina C, E, beta-caroten, zinc și cupru [69]. Rezultatele raportate de studiul AREDS2 sugerează că formula originală poate fi îmbunătățită prin înlocuirea beta-carotenului cu Luteină-Zeaxantină [70].

Scopul studiului de față a fost de a analiza efectul suplimentelor cu Luteina și Zeaxantină în doze superioare celor recomandate de studiul AREDS1 și AREDS2 [69] la pacienții vârstnici cu leziuni maculare de tip drussen sau/și remanieri pigmentare la cel puțin un ochi. Efectul a fost cuantificat prin intermediul testării acuității vizuale exprimate în număr de litere câștigat pe scala LogMAR, datele fiind înregistrate la începutul studiului și la controalele ulterioare, respectiv la 6 și la 12 luni de la debutul tratamentului per os cu suplimente de Luteină și Zeaxantină.

Pe parcursul a 6 luni, în perioada februarie – iunie 2015, au fost recrutați pacienți vârstnici în cadrul Secției de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență Bucureștii care la examinarea fundului de ochi au prezentat la cel puțin un ochi leziuni maculare compatibile cu DMLV atrofic incipient (leziuni maculare tip drussen, anomalii de pigment retinian macular).

În total 68 de pacienți au îndeplinit criteriile de includere în studiu. Din rândul acestor subiecți recrutați să participe la studiu s-au format 2 loturi de urmărire prin aleatorizare stratificată în funcție de vârstă, rezultând un lot A de pacienți care au urmat tratament oral cu doze superioare celor uzuale de Luteină și Zeaxantină și un lot B de pacienți care au servit drept control, care au fost tratați cu suplimente de Luteină și Zeaxantină în doze standard. Cea mai bună acuitate vizuală măsurată cu ajutorul scalei LogMAR a fost înregistrată la vizita inițială, la 6 luni, și respectiv după 12 luni de urmărire a pacienților incluși în studiu.

7.2 Material

Pentru atingerea obiectivelor propuse s-a realizat un studiu pe un lot de 64 pacienți diagnosticați cu DMLV forma uscată în stadiu incipient. Pacienții au fost internați în Secția de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București între februarie 2015 și iulie 2015 și urmăriți până în august 2016 (12 luni). Acest studiu a fost efectuat în consens cu recomandările Convenției de la Helsinki și reglementările Comisiei de Etică ale SUUB.

7.3 Metodă

S-a realizat o anchetă prospectivă a pacienților incluși în lot prin urmărirea rezultatelor examenelor clinice și paraclinice înregistrate în urma controalelor de la 6 luni și respectiv la 12 luni. În acest studiu au fost incluși pacienți împărțiți în mod omogen în funcție de variabila de interes pentru prognostic (vârsta), și ulterior incluși aleator în unul din cele două grupuri de intervenție, rezultând două loturi de urmărire, respectiv A și B.

7.3.1 Stabilirea lotului

Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta minimă de 50 ani;
- Diagnosticul la internare: degenerescență maculară legată de vârstă, forma atrofică, în stadiu incipient;
- Acuitatea vizuală inițială > 0.6 LogMAR ($\frac{1}{4}$ Snellen)
- Pacienții au consimțit să nu consume pe durata studiului nici un fel de alte suplimente nutriționale care să conțină Luteină și/sau Zeaxantină;
- Pacienți cărora li s-au explicat avantajele și dezavantajele intervenției și care au semnat un consimțământ informat demonstrând discernământ și păstrarea capacității decizionale;
- Deși pacienții incluși în lot au fost 100% caucazieni, aceasta nu a reprezentat un criteriu de includere ci o consecință a caracteristicilor populației din care s-a selectat lotul.

Criterii de excludere:

- Pacienți cu traumatisme oculare în antecedente;
- Prezența cataractei avansate care nu permite vizualizarea acceptabilă a fundului de ochi;
- Pacienți care au fost tratați în antecedente cu injecții intraoculare cu inhibitor de VEGF și/sau corticosteroizi;
- Pacienți cu intervenții chirurgicale oculare anterioare, cu excepția chirurgiei necomplicate a cataractei;
- Pacienți cu alte patologii organice oculare în antecedente (corioretinită, retinoschizis, vasculită, boala Stargardt, boala Best, toxocaroză, toxoplasmoza, etc..);
- Pacienți cu hipertensiune necontrolată sub tratament;

- Pacienți cu diabet zaharat, afecțiuni ischemice sistemice, probleme de coagulare sau afecțiuni autoimune.

7.3.2 Desfășurarea studiului

Lotul inițial de 72 de pacienți care au prezentat la internare modificări compatibile cu diagnosticul de DMLV forma uscată, stadiul incipient, a fost stratificat în funcție de următoarele variabile: vârsta și sexul, pentru a evita în analiza statistică ulterioară apariția unor factori de confuzie determinate de cele două variabile sus citate care să influențeze rezultatele finale obținute. În urma stratificării, pacienții au fost împărțiți în două loturi utilizându-se o modalitate de distribuție aleatorie pe grupuri. Lotul A a fost supus unui tratament cu suplimente de Luteină și Zeaxantină în doze standard (10 mg) recomandate de studiul AREDS2 [70], în timp ce pacienții din lotul B au primit suplimente cu Luteină și Zeaxantină în doze forte de 45 mg, urmărindu-se eventualele avantaje sau dezavantaje în urma acestei posologii.

Pe parcursul studiului, din loturile de câte 36 de pacienți inițial constituite, au fost excluși un total de 8 subiecți (6 din lotul A, respectiv 2 din lotul B) pe motiv de non-compliance la tratament sau neaparearea la controalele de urmărire. Așadar, un număr total de 64 de pacienți au fost urmăriți până la finalul studiului.

Preluarea inițială a datelor a constat în: anamneză, examinarea biomicroscopică a polului anterior, acuitatea vizuală, OCT macular.

Interviul anamnestico cuprins întrebări țintite pe antecedentele heredocolaterale și personale patologice, sau a unor afecțiuni generale asociate care ar îndeplini criteriile de excludere din studiu: hipertensiune arterială sistemică necontrolată, diabet zaharat, afecțiuni ischemice sistemice, probleme de coagulare, afecțiuni autoimune. S-a urmărit îndeaproape istoricul tuturor afecțiunilor medicale și totodată tratamentul administrat pentru a le combate.

Inițial s-a urmărit aspectul polului anterior cu ajutorul biomicroscopului model SL-45DX (produs de Towa Medical Instruments Co Ltd). Apoi, s-a studiat aspectul fundului de ochi la același biomicroscop cu ajutorul unei lentile cu câmp extins de vizualizare de 90D (90D Non Contact Slit Lamp Lens, Volk). S-a urmărit tipul, gravitatea și întinderea modificărilor retiniene compatibile cu diagnosticul de DMLV atrofic. De asemenea, s-a studiat prezența sau absența unor modificări care ar putea fi determinate de alte patologii: HTA, sindrom ischemic ocular, toxocaroza, toxoplasmoza, retinoschizis, druseni familiali, etc. Totodată s-a urmărit aspectul nervului optic.

Toții pacienții incluși în studiu au fost verificați cu ajutorul optotipului LogMAR (număr de litere), atât la vizita inițială precum și la controalele de urmărire.

Pacienții incluși în studiu au fost urmăriți prin examene paraclinice de tip OCT de maculă, efectuate cu ajutorul tomografului în coerență optică ZEISS STRATUS (Carl Zeiss Meditec, Jenna, Germania). S-au efectuat multiple serii de scanări OCT până la obținerea unui scor de calitate de minim 7 în vederea asigurării reproductibilității rezultatelor.

Calendarul vizitelor efectuate de pacienții care au participat la studiu este redat în Tabelul 2.

Vizita	Perioada	Investigațiile efectuate				
1	Vizita inițială	Anamneza	Examenul biomicroscopic pol anterior	Acuitatea vizuală LogMAR	Examenul FO cu lentilă Volk wide-field de 90D	OCT
2	La 6 luni		Examenul biomicroscopic pol anterior	Acuitatea vizuală LogMAR	Examenul FO cu lentilă Volk wide-field de 90D	OCT
3	La 12 luni		Examenul biomicroscopic pol anterior	Acuitatea vizuală LogMAR	Examenul FO cu lentilă Volk wide-field de 90D	OCT

Tabelul 2 - Calendarul vizitelor pacienților incluși în studiul 2

7.4 Rezultate

7.4.1 Evoluția comparativă a acuității vizuale

Acuitățile vizuale ale pacienților din ambele loturi au fost măsurate cu ajutorul scalei LogMAR la prezentare, după 6 luni și după 1 an, respectiv. Mediile calculate se regăsesc în Tabelul 3. Se poate observa că media LogMAR a scăzut cu 0.05 la pacienții cărora li s-a administrat o suplimentare de 10mg, respectiv 0.06 la pacienții tratați cu Luteină forte.

	Luteină 10mg	Luteină 45mg
Inițial	0.33 ± 0.15	0.32 ± 0.16
La 6 luni	0.3 ± 0.14	0.31 ± 0.15
La 12 luni	0.28 ± 0.16	0.26 ± 0.14

Tabelul 3 - Acuitatea vizuală medie [LogMAR], în dinamică, la cele două loturi

Asocierea între suplimentarea cu Luteină forte și obținerea unei acuități vizuale mai bune a fost testată statistic cu testul t-Student. Rezultatele nu au fost însă semnificative statistic ($p = 0.29783166 > 0.05$ (t-test)). Acest rezultat nu este însă surprinzător datorită variabilității valorilor acuităților vizuale ale

pacienților incluși în studiu. Un număr mai mare de pacienți ar diminua probabil acest impediment al studiului de față.

7.4.2 Evoluția comparativă a grosimii maculare

A fost investigată evoluția grosimii maculare în cele două loturi de studiu, rezultatele fiind comparate cu starea de la vizita inițială, pe parcursul unui an de urmărire. În Tabelul 4 sunt prezentate datele prelevate din cele două loturi. Astfel, la începutul studiului, grosimea maculară a fost în medie de 161 micrometri în grupul cu suplimente de doze standard, în timp ce în lotul B, supus tratamentului cu doze crescute de Luteină, grosimea medie a maculei s-a înregistrat în jurul valorii de 163 micrometri.

	Luteină 10 mg	Luteină 45 mg
Inițial	161 ± 43	163 ± 45
La 12 luni	164 ± 49	170 ± 48

Tabelul 4 - Evoluția mediei grosimii maculare sub tratamentul cu Luteina

S-a observat o mare variabilitate în ceea ce privește evoluției grosimii maculare medii în cele două loturi de studiu, lucru datorat probabil atât dimensiunii reduse a lotului de pacienți cât și unor posibili factori de confuzie nedetectați. Pentru fiecare pacient în parte s-a notat diferența între grosimea maculară finală – inițială. Aceste diferențe au fost analizate statistic cu testul t-Student pentru date împerecheate. Valorile p obținute ($p=0.075$, respectiv $p=0.16919$) atât pentru lotul de pacienți tratați cu Luteină 10mg cât și pentru Luteină 40mg nu indică însă nici o diferență statistic semnificativă. Cu alte cuvinte, studiul de față nu a putut demonstra că Luteina are un efect asupra grosimii maculare.

7.5 Discuții și Concluzii

În studiul de față au existat două brațe (Lot A și Lot B) care au fost comparate în funcție de efectele obținute în urma tratamentului oral cu doze standard (10 mg), respectiv cu doze crescute (45 mg) de Luteină și Zeaxantina. Aleatorizarea stratificată după variabila vârsta a permis obținerea a două subgrupuri omogene din punct de vedere al distribuției unuia din cei mai importanți factori de pronostic în evoluția DMLV forma atrofică.

Concluziile acestui studiu pot fi sumarizate astfel:

- Aleatorizarea stratificată în funcție de variabila vârsta a permis obținerea a două subgrupuri omogene de pacienți cu DMLV forma atrofică în stadiu incipient. Deși s-a observat o ameliorare a acuității vizuale ușor mai pronunțată în subgrupul care a fost tratați cu doze crescute de Luteină și Zeaxantină, diferența nu a fost semnificativă statistic, lucru dovedit și din punct de vedere anatomic, grosimea maculară rămânând relativ constantă.

- Rezultate similare s-au obținut în urma analizei statistice care a investigat evoluția leziunilor maculare sub tratamentul cu suplimentele orale menționate.
- Întrucât nu s-au folosit tehnici stereoscopice de măsurare a densității pigmentului macular, studiul de față nu poate demonstra o ameliorare a pigmentului macular în urma tratamentului cu suplimentele de Luteină și Zeaxantină.
- Cele două loturi de studiu nu au fost comparate cu un lot de pacienți supus unei evoluții naturale a bolii tratat cu placebo, așa încât nu s-a putut preciza impactul real al tratamentului cu Luteină și Zeaxantină la pacienții diagnosticați cu DMLV forma atrofică.

Limitările acestui studiu au fost date de:

- Absența unui lot de control în care pacienții cu forme atrofice de DMLV în diverse stadii de evoluție să fi fost tratați cu placebo, analizându-se așadar evoluția naturală a bolii;
- Durata mică de urmărire a pacienților incluși în studiu (18 luni), comparativ cu alte studii din literatură;
- Posibilitatea existenței unei erori sistematice de selecție, dat fiind că pacienții au fost selectați dintr-o singură secție clinică (Secția de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București).
- Validitatea externă limitată datorată numărului relativ redus de subiecți incluși în studiu, fără posibilitatea de a extrapola ulterior datele la populația generală. Pe viitor, se propune includerea unui număr mai mare de pacienți în analiză și urmărire, care să respecte același regim de tratament pentru a crește semnificația statistică și validitatea externă a rezultatelor obținute.

Capitolul 8. Analiza eficacității investigațiilor paraclinice în stadializarea, prognosticul evoluției și urmărirea postintervențională a pacienților cu DMLV

8.1 Introducere

Studiul de față și-a propus investigarea impactului clinic al leziunilor caracteristice DMLV atât a formei umede cât și a formei uscate. Se va studia impactul celor mai noi tratamente asupra leziunilor anatomice deja constituite și în prevenția unor leziuni adiționale, precum și reflectarea clinică a eficacității tratamentelor aplicate. În paralel, s-a dorit a se studia contribuția examenelor paraclinice în documentarea leziunilor vechi și nou apărute la pacienții diagnosticați cu DMLV, precum și în emiterea unor ipoteze prognostice.

Conform cu rezultatele din literatură, acuitatea vizuală pe scala LogMAR după tratamentul cu agenți anti-VEGF a fost cu atât mai bună cu cât volumul macular la prezentare a fost mai mic [71]. Studiile anterioare [72] au demonstrat o ameliorare de până la 7-10 caractere câștigate începând cu 4-6 luni de tratament cu agenți anti-VEGF. Totodată, studiul ANCHOR a raportat un câștig de 10-12 litere încă după 2-4 luni de tratament cu Lucentis 0.5 mg, în timp ce studiul Marina și CATT au indicat o creștere medie de 6-8 a numărului de litere citite [73].

Din studiile precedente s-a constatat că examinarea OCT este eficace în detectarea edemului macular, permițând determinarea distribuției fluidului și cuantificarea grosimii retiniene mai ales la pacienții cu edem macular cistoid. La acești pacienți s-a remarcat un potențial de recuperare a acuității vizuale în vreme ce la pacienții cu edem macular difuz, prognosticul vizual a rămas rezervat, iar o recuperare a acuității vizuale s-a considerat improbabilă [63].

8.2 Material

Pentru atingerea scopului studiului s-au selectat 2 loturi de pacienți, care au fost internați în Secția de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București între august 2015 și martie 2016. În primul lot au fost incluși în total 16 pacienți cu forma atrofică de DMLV, care au fost analizați statistic din punct de vedere al impactului clinic instantaneu al leziunilor structurale decelate la nivel macular. Cel de-al doilea lot a fost constituit inițial dintr-un total de 31 de pacienți diagnosticați cu DMLV forma umedă, care au îndeplinit criteriile de includere.

8.3 Metoda

În cadrul celor două brațe de studiu, s-a urmărit analiza eficacității examenelor paraclinice în decelarea leziunilor anatomice din stadiile cât mai incipiente ale bolii. S-au calculat sensibilitatea și specificitatea probelor de diagnostic utilizate curent în practica clinică.

În cazul lotului de pacienți diagnosticați cu DMLV forma umedă, pe parcursul celor 9 luni de urmărire, 5 pacienți au fost excluși din studiu din cauza non-compliancei la tratamentul cu injecții intravitreene cu Bevacizumab, sau a neapărării la controalele de urmărire stabilite.

Criterii de includere:

- Diagnosticul la internare: DMLV, forma atrofică sau umedă;
- Pacienți care au semnat un consimțământ informat, în baza discernământului și capacității decizionale nealterate;
- În ceea ce privește distribuția pacienților pe sexe și mediu de proveniență, nu s-a urmărit respectarea unei proporții anume, au fost încadrați pacienți consecutivi;

Criterii de excludere:

- Pacienți care au raportat traumatisme sau intervenții chirurgicale oculare complicate în antecedente;
- Prezența cataractei avansate sau al altor tulburări de transparență a mediilor care să nu permită vizualizarea acceptabilă a fundului de ochi;
- Pacienți care au urmat tratamente anterioare cu injecții intraoculare cu inhibitor de VEGF și/sau corticosteroizi;
- Pacienți cu edem macular determinat de alte afecțiuni (ocluzie de arteră, de venă, de ram venos, etc);

Examenul biomicroscopic al polului anterior s-a realizat prin intermediul biomicroscopului model SL-45DX produs de Towa Medical Instruments Co Ltd. Consecutiv, același biomicroscop a fost folosit pentru analizarea fundului de ochi cu ajutorul unei lentile cu câmp extins de vizualizare de 90D (90D Non Contact Slit Lamp Lens, Volk). S-a urmărit categoria, severitatea și aria modificărilor retiniene decelabile la pacienții cu DMLV. De asemenea, s-a studiat prezența sau absența modificărilor determinate de alte afecțiuni asociate: HTA, ischemie retiniană, în măsura în care acest lucru poate influența apariția unor microanevrisme sau a hemoragiilor retiniene. Totodată s-a urmărit absența modificărilor la nivelul nervului optic.

Acuitatea vizuală a fost înregistrată pe baza rezultatelor obținute la optotipul LogMAR (număr de litere), atât la vizita inițială precum și la controalele de urmărire.

Examenul de AFG s-a efectuat prin injectarea intravenosă de 5 ml de fluoresceină sodică 10%. Rezultatul imaginilor obținute prin intermediul examenului de AFG depinde atât de integritatea epitelului pigmentar supraiacent cât și de volumul exudării (*staining*). În loturile studiate, cu ajutorul AFG s-au urmărit prezența sau absența: neovascularizației coroidiene clasice sau oculte, detașării fibrovasculare a epitelului pigmentar, prezenței hemoragiilor la nivel macular, și a decolării seroase a epitelului pigmentar.

Examenul OCT macular a fost realizat prin intermediul tomografului în coerență optică ZEISS STRATUS (Carl Zeiss Meditec, Jenna, Germania). Cu acest aparat, grosimea foveală medie centrală normală

raportată este cunoscută a fi 212 ± 20 micrometri [74]. S-au cuantificat și s-au urmărit prezența și evoluția leziunilor retiniene din punct de vedere al localizării, ariei și volumului. Totodată s-au înregistrat grosimile medii maculare la prima vizită și la controalele ulterioare.

8.4 Rezultate

8.4.1 Valoarea examinării fundului de ochi pentru decelarea edemului macular

Pentru investigarea eficacității utilizării examenului de fund de ochi efectuat cu ajutorul biomicroscopului pentru decelarea edemului macular în DMLV forma umedă, am împărțit pacienții în două subgrupuri: cei pentru care la examenul fundului de ochi s-a putut decela edemul macular (A), și cei pentru care nu s-a putut decela edemul macular (B).

Grosimea maculară a fost obiectivată ulterior cu ajutorul examenului OCT atât la pacienții din subgrupul A cât și la cei din subgrupul B. În continuare, pacienții care au prezentat o grosime maculară de peste 170 micrometri la OCT au fost încadrați într-un subgrup separat (categoria pacienților cu “Edem Obiectivat”). Pe baza acestor date s-a putut calcula sensibilitatea și specificitatea examenului fundului de ochi în decelarea edemului macular, raportat la măsurătorile obținute cu ajutorul OCT. Așadar, sensibilitatea examenului fundului de ochi a fost de 0.833, în vreme ce specificitatea a fost de 0.75.

8.4.2 Acuitatea vizuală în prezența edemului macular decelabil la fundoscopie

Un total de 26 de pacienți diagnosticați cu DMLV umed au fost împărțiți în două subgrupuri, în funcție de prezența unui edem macular decelabil la fundoscopie. Astfel, datele culese din lotul studiat au arătat o medie a acuității vizuale LogMAR de 1.13 (0.79-1.47 interval de încredere de 95%) în rândul pacienților cu edem macular vizibil la examenul de fund de ochi, respectiv 0.8 (0.31-1.12 interval de încredere de 95%) la ceilalți pacienți. Diferența dintre mediile din cele două subgrupuri a fost semnificativa statistic (t-test, CI=95%, $p < 0.05$).

8.4.3 Acuitatea vizuală în prezența atrofiei maculare decelabile la fundoscopie

Pentru studierea valorii predictive a prezenței atrofiei maculare la examenul fundului de ochi asupra acuității vizuale, s-a procedat astfel. Lotul de pacienți diagnosticați cu DMLV forma uscată (16 pacienți în total) a fost împărțit în două loturi: cei la care examenul de fundoscopie a putut decela atrofie optică (7 pacienți), și un al doilea lot de pacienți la care atrofia a fost subclinică la examenul de fund de ochi (9 pacienți). Acuitățile vizuale ale pacienților din fiecare grup au fost exprimate pe scala LogMAR astfel încât rezultatele obținute au indicat faptul că o atrofie vizibilă la examenul fundului de ochi este însoțită de o acuitate vizuală (pe scala LogMAR) de 1.35 (1-1.7 interval de încredere de 95%), în vreme ce absenta unei atrofii decelabile la examenul fundoscopic este însoțită de o acuitate vizuală de aproximativ 0.89 (0.3-1.48 interval de încredere de 95%). Diferența dintre mediile din cele două subgrupuri a fost semnificativa statistic (t-test, CI=95%, $p < 0.05$).

8.4.4 Acuitatea vizuală în prezența atrofiei geografice la fundoscopie

De asemenea, pacienții diagnosticați cu DMLV forma uscată la care s-a observat atrofie geografică la examenul de fund de ochi au fost comparați cu pacienții fără această caracteristică fundoscopică, din punct de vedere al acuității vizuale. Astfel, în rândul pacienților cu/fără atrofie geografică decelată la examenul de fund de ochi, s-a constatat o acuitate vizuală LogMAR medie de 1.5 (1.3 – 1.7 interval de încredere de 95%) și respectiv 0.8 (0.3-1.3 interval de încredere de 95%). Diferența dintre mediile din cele doua subgrupuri a fost semnificativa statistic (t-test, CI=95%, $p < 0.05$).

8.4.5 Corelația între bilateralitate și atrofie geografică vizibilă la fundoscopie

În continuare a fost testată statistic asocierea între remanierea pigmentară cu atrofie geografică și bilateralitatea DMLV. Pentru această analiza statistică a fost folosit testul Chi pătrat, deoarece cele doua variabile implicate au fost calitative dihotomice: prezența atrofiei pigmentare și respectiv bilateralitatea. Astfel, analiza statistica a demonstrat existența unei corelații semnificative statistic (Chi-squared, $p = 0.036714 < 0.05$).

8.4.6 Studiu de caz

În scop exemplificativ, investigațiile imagistice obținute la pacienta O.V. sunt prezentate în Figura 4.



Figura 4 - Examenul fundus camera la pacienta O.V.: (1) papilă plană, normal colorată, cu un contur net și o excavație de aproximativ 0.4. De asemenea se decelează (2) Salus-Gunn gradul 2, iar la ochiul drept se pot observa (3) exudate interpapilo-maculare, cu un reflex macular estompat.

Imaginile prelevate prin angiofluorografie de la pacienta O.V. sunt redată în Figura 5.

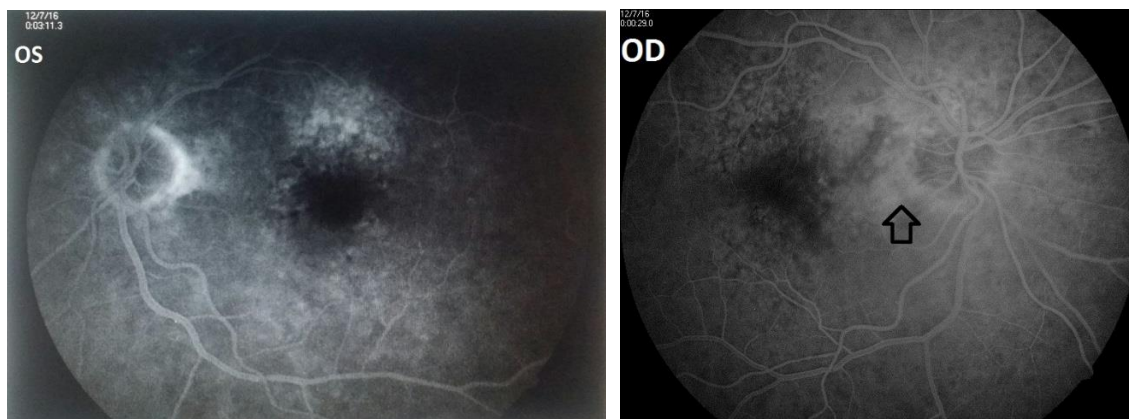


Figura 5 - Examen angiofluorografic la pacienta O.V.: umplere arterială întârziată (19 secunde) cu timp de tranzit arterio-venos ușor crescut. OD: leziune interpapilo-foveolară de aproximativ 1 diametru papilar apărută în timpul venos precoce, inițial neomogen hipofluorescentă. Fluorescența crește în timpii târzi, cu un contur difuz, compatibil cu extravazarea din **membrana neovasculară** (săgeată). Perifoveolar: leziuni hiperfluorescente multiple difuze, parțial fuzionate (defect de fereastră)

În scop ilustrativ, în Figura 6 a fost redată imaginea OCT (modul 5 linii) preluată de la aceeași pacientă diagnosticată cu DMLV, forma exudativă. În partea dreaptă a imaginii se poate observa prezența unei membrane neovasculare situată deasupra retinei.

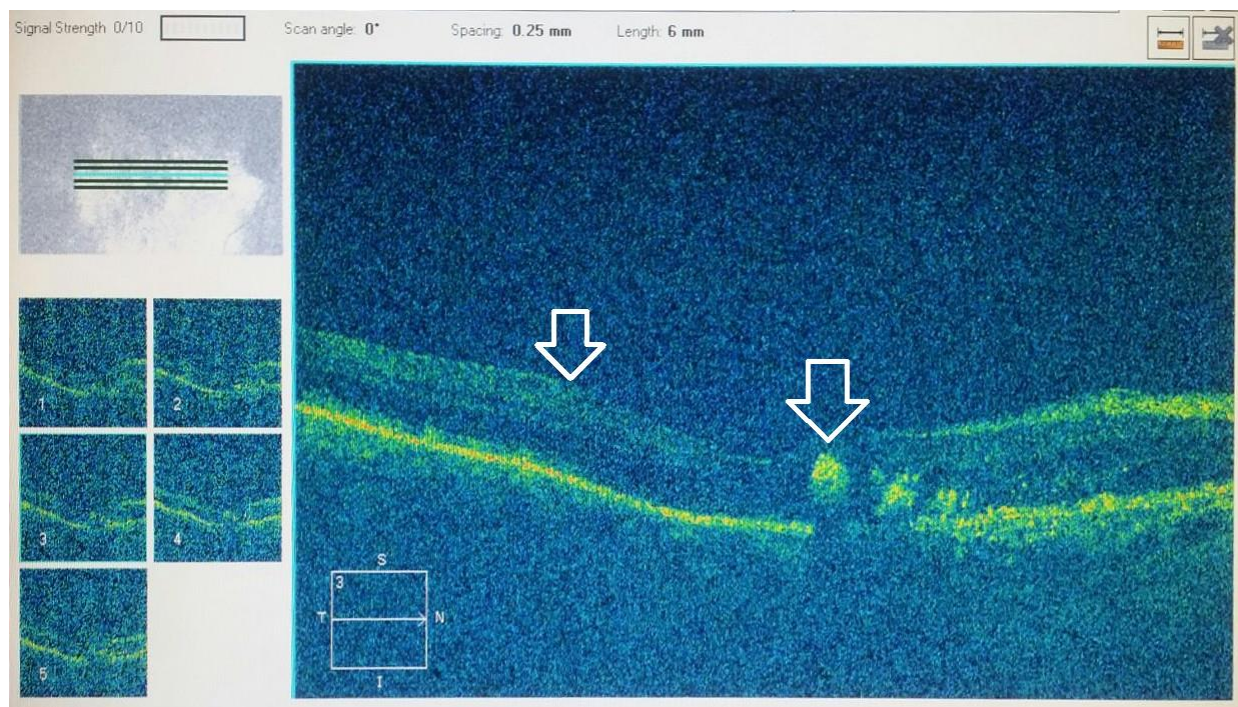


Figura 6 – Membrana neovasculară evidențiată prin examenul OCT 5-lines, la pacienta O.V.

8.4.7 Acuitatea vizuală în prezența hemoragiei maculare evidențiată prin AFG

Pacienții diagnosticați cu DMLV forma umedă (în număr de 26) la care s-a evidențiat prezența unei hemoragii maculare prin examenul de angiofluorografie (5 pacienți) au fost comparați cu pacienții fără această caracteristică paraclinică (21 pacienți), din punct de vedere al acuității vizuale. Astfel, în rândul pacienților cu hemoragie evidențiată prin AFG, s-a constatat o acuitate vizuală medie de 1.35 LogMAR (1.15 – 1.55 interval de încredere de 95%), în vreme ce la pacienții fără hemoragie detectabilă prin AFG, acuitatea vizuală a fost de 0.8 LogMAR (0.3-1.3 interval de încredere de 95%). Diferența dintre mediile din cele doua subgrupuri a fost semnificativa statistic (t-test, CI=95%, $p < 0.05$).

8.4.8 Bilateralitatea asociată cu alte trăsături clinice

La 5 pacienți din totalul de 26 de subiecți diagnosticați cu DMLV forma exudativă, s-a observat hemoragie la examenul fundului de ochi. În acest subgrup alcătuit din 5 indivizi, 4 pacienți aveau o formă bilaterală de DMLV, în timp ce 1 pacient a prezentat un tipar de afectare oculară unilaterală. Similar, în subgrupul de pacienți la care hemoragia nu a fost obiectivată prin examene paraclinice (21 de pacienți), 71% din cazuri (16 subiecți) sufereau de afectare bilaterală, în vreme ce la 29% din cazuri (5 pacienți) DMLV exudativ se găsea încă într-un stadiu bilateral.

8.4.9 Corelația între acuitatea vizuală și grosimea maculară măsurată prin examen OCT

La pacienții diagnosticați cu DMLV forma exudativă (total 26) s-a analizat relația între acuitatea vizuală evaluată pe scală LogMAR și grosimea maximală a maculei, măsurată în micrometri cu ajutorul examenului OCT (Figura 7). Testul Pearson (r^2) a indicat că există o corelație liniară între grosimea maculară în micrometri și acuitatea vizuală exprimată în LogMAR, cu un indice Pearson $r^2 = 0.7422$ (> 0.7). Formula dreptei de regresie a acestei corelații s-a calculat a fi: **LogMAR = 0.0021 x Grosime_în_microni – 0.133**

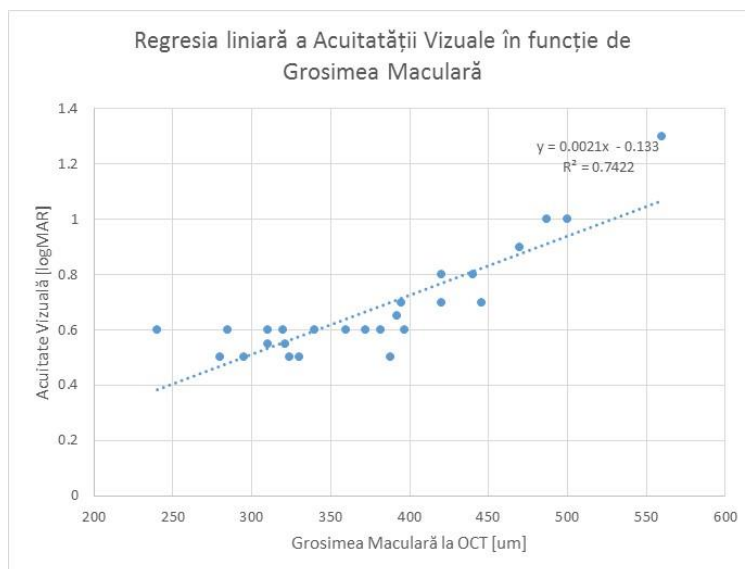


Figura 7 - Regresia liniară a acuității vizuale (LogMAR) în funcție de grosimea maculară, în DMLV forma exudativă

8.4.10 Acuitatea vizuală în prezența decolării de epiteliu pigmentar retinian

Din lotul de pacienți diagnosticați cu DMLV forma uscată (16 pacienți) s-a selectat un subgrup de 6 pacienți la care s-a observat decolarea epiteliului pigmentar retinian obiectivată la examenul OCT. Lotul nou obținut a fost comparat cu pacienții cu DMLV forma uscată fără decolare de epiteliu pigmentar, în ceea ce privește acuitatea vizuală măsurată pe scala LogMAR. Astfel, în rândul pacienților cu decolare de epiteliu pigmentar, s-a constatat o acuitate vizuală medie de 1.3 LogMAR (0.9 – 1.7 interval de încredere de 95%), în vreme ce la pacienții fără decolare pigmentară acuitatea vizuală a fost de 0.78 LogMAR (0.3-1.26 interval de încredere de 95%). Diferența de 0.52 LogMAR dintre mediile din cele doua subgrupuri a fost semnificativa statistic (t-test, CI=95%, $p = 0.0216 < 0.05$).

8.4.11 Scăderea edemului macular după injecții cu agenți anti-VEGF, obiectivată prin examen OCT

Pentru fiecare pacient cu DMLV exudativ din lotul de studiu (26 de subiecți) s-a înregistrat grosimea maculară la vizita inițială, la 2 săptămâni și la controalele periodice pe parcursul a 9 luni. Pe parcursul perioadei de urmărire s-au efectuat injecții intravitreene cu agenți anti-VEGF și s-a urmărit scăderea grosimii edemului macular în dinamică, obiectivând reducerea edemului la examenul OCT. În urma acestor intervenții, reducerea medie a grosimii maculare s-a situat în jurul valorii de 145 micrometri (Figura 8). De menționat că la anumiți pacienți s-au înregistrat reduceri chiar peste 200 micrometri, în timp ce alți pacienți s-au dovedit a fi mai puțin responsivi la tratament, existând chiar și cazuri (4 pacienți) în care edemul nu numai că a stagnat, ba chiar a continuat să crească în ciuda injecțiilor intravitreene cu agenți anti-VEGF (Bevacizumab).

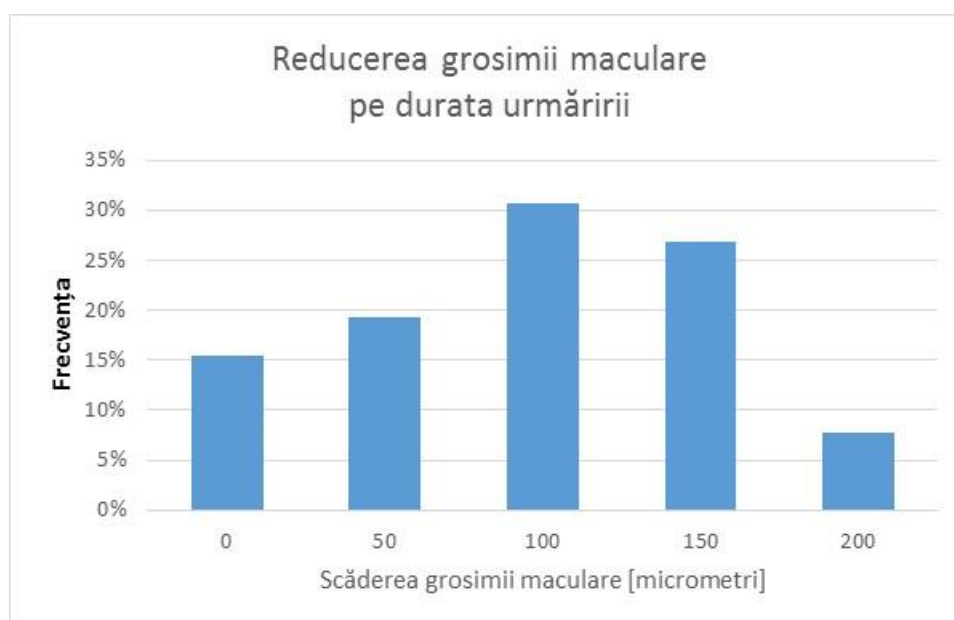


Figura 8 - Scăderea edemului macular la sfârșitul perioadei de urmărire, distribuție în funcție de scăderea observată

Reducerea grosimii edemului macular documentată în dinamică după 3 injecții cu Bevacizumab a fost reprezentată grafic în Tabelul 5 și Figura 9, pentru urmărirea mai facilă a mediei și a varianței ei. Astfel, inițial media grosimii maculare în lotul studiat a fost de 421 microni (± 198), pentru ca la 6 luni să se înregistreze o minimă a acestei medii de 248 microni (± 153). Se poate observa apoi o creștere a mediei grosimii maculare a pacienților până la o valoare de 279 microni, înregistrată la vizita de la 9 luni. Maximul de scădere a mediei a fost înregistrat la 1 lună ($421 - 368 = 53$ microni), pentru ca apoi reducerea mediei grosimii maculare în lotul țintă să continue până la 6 luni.

	Media Grosimii Maculare	σ
Inițial	421	198
2 săptămâni	429	182
1 lună	368	194
2 luni	339	147
3 luni	268	157
6 luni	248	145
9 luni	279	153

Tabelul 5 - Evoluția mediei grosimii medii maculare sub tratamentul cu factori anti-VEGF

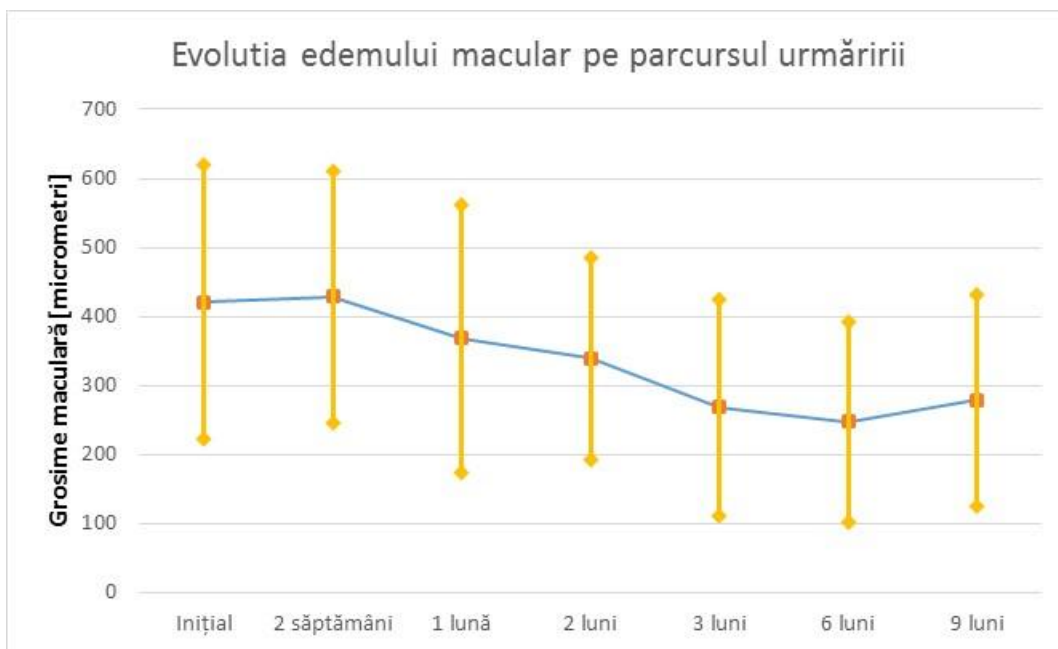


Figura 9 - Evoluția grosimii maculare sub tratamentul cu agenți anti-VEGF

8.4.12 Evoluția acuității vizuale sub tratamentul cu injecții cu factori anti-VEGF

În lotul pacienților diagnosticați cu DMLV forma exudativă la care edemul macular s-a redus în urma tratamentului (22 de pacienți responsivi), a fost studiată ameliorarea acuității vizuale cu cea mai buna corecție optică în urma tratamentului cu injecții intravitreene cu agenți anti-VEGF. Diferențele înregistrate în urma tratamentului au fost cuantificate în număr de litere câștigate, și reprezentat în dinamică în Figura 10. Astfel, după 2 săptămâni, pacienții tratați au raportat un câștig mediu de 1.8 litere (0.6 – 3 interval de încredere), pentru ca după 9 luni să fie calculată o medie de 7.8 (± 1.8) litere câștigate.

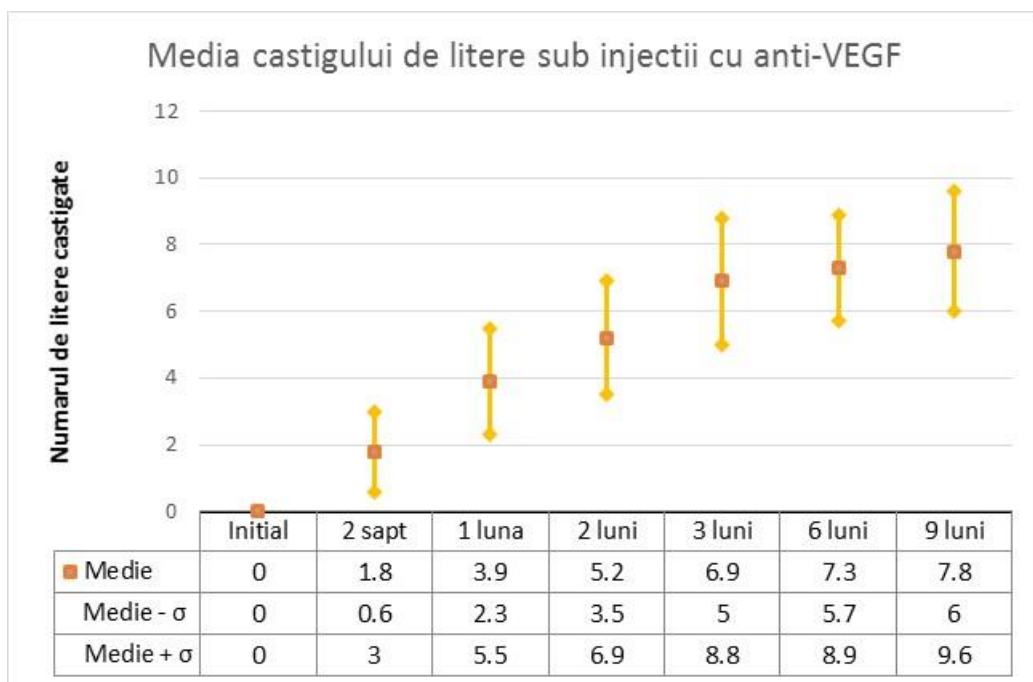


Figura 10 - Evoluția acuității vizuale sub tratamentul cu injecții intravitreene cu factori anti-VEGF

8.5 Discuții și Concluzii

Concluziile acestui studiu pot fi sumarizate astfel:

- În urma analizei statistice efectuată pe un lot de 26 de pacienți diagnosticați cu forma umedă de DMLV s-a calculat contribuția examenului biomicroscopic al fundului de ochi în decelarea edemului macular. Sensibilitatea calculată a fost de 0.8333 în timp ce specificitatea examenului fundului de ochi a fost apreciată la 0.75. Datele au fost raportate la scanările obținute în urma examenelor OCT.
- Pacienții cu DMLV exudativ obiectivat cu ajutorul scanărilor OCT au fost investigați din punct de vedere al prezentei sau absentei unor modificări decelabile la examenul fundului de ochi. Identificarea unui edem macular la examenul fundului de ochi s-a corelat statistic cu o acuitate vizuală mai scăzută fata de pacienții la care leziunile au putut fi decelate doar cu ajutorul OCT.
- În ceea ce privește impactul clinic al decelării atrofiei maculare la examenul fundului de ochi la pacienții cu DMLV forma uscată, s-a observat o diferență semnificativă statistic. Aceasta a indicat că observarea unei atrofii maculare la examenul fundului de ochi este însoțită de o acuitate vizuală inferioară, față de pacienții la care leziunile de tip subțiere grosime maculară și leziuni de tip drusen au fost decelați doar cu ajutorul scanărilor OCT.
- Prezența atrofiei geografice însoțite de remaniere pigmentară s-a corelat statistic cu prezența DMLV atrofic bilateral.

- Utilizarea examenului AFG la pacienții cu DMLV forma umedă pentru decelarea prezenței hemoragiei maculare s-a corelat semnificativ statistic cu o acuitate vizuală inferioară față de grupul de control (fără hemoragie maculară).
- La pacienții cu DMLV exudativ, s-a demonstrat existența unei corelații directe între grosimea maculară măsurată în micrometri cu ajutorul scanărilor OCT și acuitatea vizuală exprimată pe scala LogMAR.
- S-au constatat diferențe semnificative statistic în favoarea pacienților cu DMLV forma uscată fără decolare de epiteliu pigmentar în ceea ce privește media acuității vizuale pe scala LogMAR, în comparație cu pacienții care au prezentat această modificare structurală.
- Pacienții incluși în studiu cu DMLV forma umedă care au urmat un protocol de tratament care a inclus 3 injecții intravitreene cu Bevacizumab la interval de 1 lună, au înregistrat o reducere totală a grosimii maculare în medie de 145 de micrometri, la 9 luni de la vizita inițială. Efectul reducerii grosimii maculare a fost lent și semnificativ diferit între pacienții incluși în studiu.
- Aceeași pacienți au fost analizați în funcție de ameliorarea acuității vizuale exprimate în litere câștigate, rezultând o achiziție medie de 7.8 litere.

Limitele acestui studiu au fost date de:

- Durata relativ redusă de urmărire a pacienților incluși în studiu (9 luni), comparativ cu alte studii din literatură (5 ani);
- Posibilitatea existenței unei erori sistematice de selecție, datorită faptului că pacienții au fost selectați consecutiv în cadrul unei singure secții clinice (Secția de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București).
- Capacitatea slabă de extrapolare a rezultatelor obținute datorită numărului relativ redus de pacienți incluși în studiu.
- Posibilitatea existenței unor factori de confuzie care să altereze rezultatele finale obținute (tabagism cronic, consumul de alcool, expunere prelungită neprotejată la radiații ultraviolete, dislipidemie, etc.)

Închei această lucrare cu câteva considerente asupra calității datelor anatomice, importanța acestora și modificarea cerințelor anatomice în funcție de explorările oftalmologice. Practic, dincolo de anatomia clasică descriptivă, se impun descrieri anatomice noi ca suport pentru examenului fundului de ochi prin biomicroscopie și mai ales pentru examinările radiologice prin OCT. Pornind de la parametri anatomici clasici, aceste investigații necesită interpretări anatomice specifice și adaptate fiecărui tip de aparat utilizat. Practic, vorbim despre o integrare multidisciplinară între anatomie, oftalmologie și imagistică, ce are ca scop creșterea fidelității actului de diagnostic și tratament

Referințe

- [1] M. Dumitrache, *Tratat de oftalmologie*. Bucharest: Editura Universitara Carol Davila, 2012.
- [2] P. Cernea, *Tratat de Oftalmologie Clinică*. Bucuresti: Editura Medicala, 1997.
- [3] M. Yanoff and J. S. Duker, *Ophthalmology*. .
- [4] American Academy of Ophthalmology., *Basic and clinical science course, 2016-2017*. .
- [5] B. (Bradley) Bowling and J. J. Preceded by: Kanski, *Kanski's clinical ophthalmology : a systematic approach*. .
- [6] N. Asayama, H. Shimada, and M. Yuzawa, "[Correlation of indocyanine green angiography findings and expression of vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes].," *Nihon. Ganka Gakkai Zasshi*, vol. 104, no. 6, pp. 390–5, Jun. 2000.
- [7] F. L. Ferris, S. L. Fine, and L. Hyman, "Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 102, no. 11, pp. 1640–2, Nov. 1984.
- [8] W. R. Green, P. J. McDonnell, and J. H. Yeo, "Pathologic features of senile macular degeneration.," *Ophthalmology*, vol. 92, no. 5, pp. 615–27, May 1985.
- [9] S. Haddad, C. A. Chen, S. L. Santangelo, and J. M. Seddon, "The Genetics of Age-Related Macular Degeneration: A Review of Progress to Date," *Surv. Ophthalmol.*, vol. 51, no. 4, pp. 316–363, Jul. 2006.
- [10] A. O. Edwards, R. Ritter, K. J. Abel, A. Manning, C. Panhuysen, and L. A. Farrer, "Complement Factor H Polymorphism and Age-Related Macular Degeneration," *Science (80-.)*, vol. 308, no. 5720, pp. 421–424, Apr. 2005.
- [11] G. S. Hageman *et al.*, "From The Cover: A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, no. 20, pp. 7227–7232, May 2005.
- [12] B. Gold *et al.*, "Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration," *Nat. Genet.*, vol. 38, no. 4, pp. 458–462, Apr. 2006.
- [13] J. L. Haines *et al.*, "Complement Factor H Variant Increases the Risk of Age-Related Macular Degeneration," *Science (80-.)*, vol. 308, no. 5720, pp. 419–421, Apr. 2005.
- [14] R. J. Klein *et al.*, "Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration," *Science (80-.)*, vol. 308, no. 5720, pp. 385–389, Apr. 2005.
- [15] Y. Chen *et al.*, "Assessing Susceptibility to Age-Related Macular Degeneration With Genetic Markers and Environmental Factors," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 129, no. 3, p. 344, Mar. 2011.
- [16] M. Nozaki *et al.*, "Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 103, no. 7, pp. 2328–2333, Feb. 2006.
- [17] G. S. Hageman, P. J. Luthert, N. H. Victor Chong, L. V Johnson, D. H. Anderson, and R. F. Mullins, "An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration.," *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 20, no. 6, pp. 705–32, Nov. 2001.
- [18] R. Klein, T. Peto, A. Bird, and M. R. Vannewkirk, "The epidemiology of age-related macular degeneration," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 137, no. 3, pp. 486–495, Mar. 2004.
- [19] R. D. Jager, W. F. Mieler, and J. W. Miller, "Age-Related Macular Degeneration," *N. Engl. J. Med.*, vol. 358,

no. 24, pp. 2606–2617, Jun. 2008.

- [20] K. J. Cruickshanks, R. Klein, B. E. Klein, and D. M. Nondahl, "Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the beaver dam eye study.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 119, no. 2, pp. 246–50, Feb. 2001.
- [21] H. R. Taylor, S. West, B. Muñoz, F. S. Rosenthal, S. B. Bressler, and N. M. Bressler, "The long-term effects of visible light on the eye.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 110, no. 1, pp. 99–104, Jan. 1992.
- [22] R. Klein, B. E. K. Klein, M. D. Knudtson, S. M. Meuer, M. Swift, and R. E. Gangnon, "Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration," *Ophthalmology*, vol. 114, no. 2, pp. 253–262, Feb. 2007.
- [23] J. J. Wang, S. Foran, and P. Mitchell, "Age-specific prevalence and causes of bilateral and unilateral visual impairment in older Australians: the Blue Mountains Eye Study.," *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, vol. 28, no. 4, pp. 268–73, Aug. 2000.
- [24] F. L. Ferris *et al.*, "A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 123, no. 11, p. 1570, Nov. 2005.
- [25] J. SEDDON, S. SHARMA, and R. ADELMAN, "Evaluation of the Clinical Age-Related Maculopathy Staging System," *Ophthalmology*, vol. 113, no. 2, pp. 260–266, Feb. 2006.
- [26] N. M. Bressler, S. B. Bressler, S. K. West, S. L. Fine, and H. R. Taylor, "The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 107, no. 6, pp. 847–52, Jun. 1989.
- [27] S. Schmitz-Valckenberg, J. S. Steinberg, M. Fleckenstein, S. Visvalingam, C. K. Brinkmann, and F. G. Holz, "Combined Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Imaging of Reticular Drusen Associated with Age-Related Macular Degeneration," *Ophthalmology*, vol. 117, no. 6, pp. 1169–1176, Jun. 2010.
- [28] S. A. Zweifel, R. F. Spaide, C. A. Curcio, G. Malek, and Y. Imamura, "Reticular Pseudodrusen Are Subretinal Drusenoid Deposits," *Ophthalmology*, vol. 117, no. 2, p. 303–312.e1, Feb. 2010.
- [29] M. L. Klein *et al.*, "Retinal Precursors and the Development of Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration," *Ophthalmology*, vol. 115, no. 6, pp. 1026–1031, Jun. 2008.
- [30] G. Mimoun, G. Soubrane, and G. Coscas, "[Macular drusen].," *J. Fr. Ophthalmol.*, vol. 13, no. 10, pp. 511–30, 1990.
- [31] J. J. Arnold, S. H. Sarks, M. C. Killingsworth, and J. P. Sarks, "Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy.," *Retina*, vol. 15, no. 3, pp. 183–91, 1995.
- [32] R. T. Smith, J. K. Chan, M. Busuico, V. Sivagnanavel, A. C. Bird, and N. V. Chong, "Autofluorescence Characteristics of Early, Atrophic, and High-Risk Fellow Eyes in Age-Related Macular Degeneration," *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 47, no. 12, p. 5495, Dec. 2006.
- [33] F. M. Penha *et al.*, "Quantitative Imaging of Retinal Pigment Epithelial Detachments Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 153, no. 3, pp. 515–523, Mar. 2012.
- [34] R. Troutbeck, R. Bunting, A. van Heerdon, M. Cain, and R. Guymer, "Ranibizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to non-age-related macular degeneration causes," *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, vol. 40, no. 1, pp. 67–72, Jan. 2012.
- [35] L. Chen, J. W. Miller, D. Vavvas, and I. K. Kim, "ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR MONOTHERAPY VERSUS COMBINATION TREATMENT WITH PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SUBFOVEAL CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION SECONDARY TO CAUSES OTHER THAN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION," *Retina*, vol. 31, no. 10, pp. 2078–2083, Nov. 2011.

- [36] A. Laude *et al.*, "Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration: Same or different disease?," *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 29, no. 1, pp. 19–29, Jan. 2010.
- [37] R. A. Moosavi, K. C. S. Fong, and A. Chopdar, "Retinal artery macroaneurysms: clinical and fluorescein angiographic features in 34 patients," *Eye*, vol. 20, no. 9, pp. 1011–1020, Sep. 2006.
- [38] R. F. Spaide, L. A. Yannuzzi, J. S. Slakter, J. Sorenson, and D. A. Orlach, "Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy.," *Retina*, vol. 15, no. 2, pp. 100–10, 1995.
- [39] R. F. Spaide *et al.*, "Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy.," *Retina*, vol. 16, no. 3, pp. 203–13, 1996.
- [40] D. S. Fong *et al.*, "Diabetic retinopathy.," *Diabetes Care*, vol. 26 Suppl 1, pp. S99–S102, Jan. 2003.
- [41] F. L. Ferris, "Results of 20 Years of Research on the Treatment of Diabetic Retinopathy," *Prev. Med. (Baltim).*, vol. 23, no. 5, pp. 740–742, Sep. 1994.
- [42] J. H. Kempen *et al.*, "The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 122, no. 4, pp. 552–63, Apr. 2004.
- [43] P. Mitchell, J. J. Wang, S. Foran, and W. Smith, "Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study.," *Ophthalmology*, vol. 109, no. 6, pp. 1092–7, Jun. 2002.
- [44] D. Pauleikhoff *et al.*, "Visual prognosis of second eyes in patients with unilateral late exudative age-related macular degeneration," *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 240, no. 7, pp. 539–542, Jul. 2002.
- [45] S. B. Bressler, M. G. Maguire, N. M. Bressler, and S. L. Fine, "Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 108, no. 10, pp. 1442–7, Oct. 1990.
- [46] H. Coleman and E. Chew, "Nutritional supplementation in age-related macular degeneration," *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 18, no. 3, pp. 220–223, May 2007.
- [47] J. Evans, "Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis," *Eye*, vol. 22, no. 6, pp. 751–760, Jun. 2008.
- [48] "Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 109, no. 9, pp. 1242–57, Sep. 1991.
- [49] N. M. Bressler *et al.*, "Potential Public Health Impact of Age-Related Eye Disease Study Results," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 121, no. 11, p. 1621, Nov. 2003.
- [50] E. Reichel, "Transpupillary Thermotherapy. The TTT4CNV Clinical Trial," in *Presented at AAO meeting, Subspecialty Day*, 2004.
- [51] J. B. Jonas, I. Kreissig, P. Hugger, G. Sauder, S. Panda-Jonas, and R. Degenring, "Intravitreal triamcinolone acetate for exudative age related macular degeneration.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 87, no. 4, pp. 462–8, Apr. 2003.
- [52] M. G. Krzystolik *et al.*, "Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 120, no. 3, pp. 338–46, Mar. 2002.
- [53] P. J. Rosenfeld *et al.*, "Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration," *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 14, pp. 1419–1431, Oct. 2006.
- [54] M. L. Subramanian *et al.*, "Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year

- outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial," *Eye*, vol. 24, no. 11, pp. 1708–1715, Nov. 2010.
- [55] T. C. R. Group, "Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration," *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 20, pp. 1897–1908, May 2011.
 - [56] U. Chakravarthy *et al.*, "Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 382, no. 9900, pp. 1258–1267, Oct. 2013.
 - [57] S. Jiang, C. Park, and J. C. Barner, "Ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment and bevacizumab.," *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 39, no. 3, pp. 234–9, Jun. 2014.
 - [58] J. Holash *et al.*, "VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 99, no. 17, pp. 11393–8, Aug. 2002.
 - [59] J. S. Heier *et al.*, "Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration," *Ophthalmology*, vol. 119, no. 12, pp. 2537–2548, Dec. 2012.
 - [60] G. Y. Fujii *et al.*, "Inferior limited macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 1-year visual outcome and recurrence report.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 134, no. 1, pp. 69–74, Jul. 2002.
 - [61] H. Ohtsuki, F. Shiraga, Y. Morizane, T. Furuse, I. Takasu, and S. Hasebe, "Transposition of the anterior superior oblique insertion as a treatment for exocyclotropion induced from limited macular translocation.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 137, no. 1, pp. 125–34, Jan. 2004.
 - [62] S. Lien and H. B. Lowman, "Therapeutic Anti-VEGF Antibodies," in *Handbook of experimental pharmacology*, no. 181, 2008, pp. 131–150.
 - [63] T. H. C. Tran, M. D. de Smet, B. Bodaghi, C. Fardeau, N. Cassoux, and P. Lehoang, "Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 92, no. 7, pp. 922–927, Jul. 2008.
 - [64] P. Vottonen, A. Pääkkönen, I. M. Tarkka, and K. Kaarniranta, "Best-corrected visual acuity and retinal thickness are associated with improved cortical visual processing in treated wet AMD patients," *Acta Ophthalmol.*, vol. 93, no. 7, pp. 621–625, Nov. 2015.
 - [65] S. Sizmaz, C. Kucukerdonmez, A. Kal, E. Y. Pinarci, H. Canan, and G. Yilmaz, "Retinal and choroidal thickness changes after single anti-VEGF injection in neovascular age-related macular degeneration: ranibizumab vs bevacizumab," *Eur. J. Ophthalmol.*, vol. 24, no. 6, pp. 904–910, 2014.
 - [66] H. Sánchez-Tocino, A. Alvarez-Vidal, M. J. Maldonado, J. Moreno-Montañés, and A. García-Layana, "Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 43, no. 5, pp. 1588–94, May 2002.
 - [67] I. J. Murray, M. Makridaki, R. L. P. van der Veen, D. Carden, N. R. A. Parry, and T. T. J. M. Berendschot, "Lutein Supplementation over a One-Year Period in Early AMD Might Have a Mild Beneficial Effect on Visual Acuity: The CLEAR Study," *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 54, no. 3, p. 1781, Mar. 2013.
 - [68] R. Liu *et al.*, "Lutein and Zeaxanthin Supplementation and Association With Visual Function in Age-Related Macular Degeneration," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 56, no. 1, pp. 252–258, Jan. 2015.
 - [69] A.-R. E. D. S. R. Age-Related Eye Disease Study Research Group, "A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 119, no. 10, pp. 1417–36, Oct. 2001.

- [70] Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, "Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration," *JAMA*, vol. 309, no. 19, p. 2005, May 2013.
- [71] Y. Mitamura, A. Fujihara-Mino, N. Inomoto, H. Sano, K. Akaiwa, and K. Semba, "Optical coherence tomography parameters predictive of visual outcome after anti-VEGF therapy for retinal vein occlusion," *Clin. Ophthalmol.*, vol. Volume 10, pp. 1305–1313, Jul. 2016.
- [72] N. Ferrara, "Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy," *Nat. Med.*, vol. 16, no. 10, pp. 1107–1111, Oct. 2010.
- [73] K. Basheer, E. Mensah, T. Khanam, and N. Minakaran, "Visual outcomes of age-related macular degeneration patients undergoing intravitreal ranibizumab monotherapy in an urban population," *Clin. Ophthalmol.*, vol. 9, pp. 959–965, 2019.
- [74] A. Chan, J. S. Duker, T. H. Ko, J. G. Fujimoto, and J. S. Schuman, "Normal Macular Thickness Measurements in Healthy Eyes Using Stratus Optical Coherence Tomography," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 124, no. 2, p. 193, Feb. 2006.