

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**SINDROAME WHITE DOT –
ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI
TRATAMENT**

Rezumat

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Liliana Mary Voinea**

Doctorand **Roxana Cozubaș**

2019

Cuprins	4
Abrevieri utilizate în text	8
Motivația și obiectul studiului doctoral	10
Partea generală	12
1. Sindroamele white dot	12
1.1. Epiteliopatia placoidă pigmentară acută posterioară multifocală (APMPPE)	12
1.2. Sindromul cu pete albe evanescente (MEWDS)	18
1.3. Coroidita serpiginoasă	22
1.4. Retinocoroidopatia birdshot	27
1.5. Coroidita multifocală și panuveita	34
1.6. Coroidopatia punctată internă	39
1.7. Maculopatia acută idiopatică unilaterală	43
1.8. Retinopatia acută zonală ocultă externă	44
1.9. Corioretinita placoidă implacabilă (RCP)	45
1.10. Sindromul presupus de histoplasmoză ocular	47
1.11. Neuroretinită difuză unilaterală subacută (DUSN)	48
Partea specială	51
2. Premise care au stat la baza cercetării - motivația alergerii temei și a ipotezei de lucru	51
3. Studiu I	51

4.	Studiu II	137
5.	Studiu III	171
6.	Concluzii generale și contribuția personală	191
7.	Bibliografie	198
8.	Anexe – lista de lucrări științifice publicate	214

Abrevieri utilizate în text (în ordine alfabetică)

AF/FAF	Autofluorescență
AFG	Angiofluorografie
AO	Ambii ochi
APMPPE	Epiteliopatia acută posterioară multifocală pigmentară placoidă
AV	Acuitate vizuală
AZOOOR	Retinopatia acută zonală ocultă externă
BCR	Corioretinopatia birdshot
CC	Cu corecție
CV	Câmp vizual
DP	Diametru papilar
DUSN	Neuroretinita difuză unilaterală subacută
EMC	Edem macular cistoid
EOG	Electrooculogramă
EPR	Epiteliu pigmentar retinian
ERG	Electroretinogramă
FC	Fără corecție
FOD/FOS	Fund de ochi (ochi drept/stâng)
HLA	Antigenului leucocitelor umane
ICG	Angiografie cu verde indo-cianin
MCP	Coroidita multifocală cu panuveita
	Sindromul cu pete albe evanescente (Multiple Evanescent
MEWDS	White Dot Syndrome)
MFC	Coroidita multifocală

OCT	Tomografie prin coerență optică
OD	Ochi drept
OS	Ochi stâng
PEV	Potențiale vizuale evocate
PIC	Coroidita punctată internă
RCP	Corioretinita placoidă implacabilă
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
SC	Coroidita serpiginoasă
TAO	Tensiune intraoculară
TBC	Tuberculoză
VEGF	Factorul de creștere al endoteliului vascular
WDS	Sindroame white dot (cu puncte albe)

Motivația și obiectul studiului doctoral

Sindroamele white dot (în engleză “puncte albe”) reprezintă un grup de boli inflamatorii, de cauză necunoscută, care implică retina externă, EPR sau coroida, sau combinații, la unul sau ambii ochi. Simptomele asociate cu sindroamele white dot includ vedere încețoșată, pierdere de câmp vizual (inclusiv largire de pată oarbă), fotopsii, nictalopie și miodezopsii. De obicei, WDS apar la pacienți în decada 2-6 de viață, cu excepția corioretinopatiei birdshot sau a coroiditei serpiginoase care afectează pacienții de vârstă mijlocie sau avansată. Sindromul punctelor multiple albe trecătoare (Multiple Evanescent White Dot Syndrome = MEWDS), corioretinopatia birdshot și coroidita multifocală cu panuveită apar mai ales la femei. Sindroamele white dot pot fi unilaterale sau bilaterale, de obicei cu afectare asimetrică.

La examinarea camerei anterioare, se pot observa celule inflamatorii variabile, precum și în vitros, depinzând de boala. Punctele albe sunt subtile sau proeminente, după cum urmează: în MEWDS apar puncte albe palide, localizate în periferia medie sau în polul posterior, pe când în coroidita multifocală cu panuveită, apar leziuni inflamatorii mai evidente. Punctele albe sunt mai discrete (MEWDS, corioretinopatia birdshot, neuroretinita difuză unilaterală subacută = DUSN) sau cu aparență placoidă (epiteliopatia acută posterioară multifocală pigmentară placoidă = APMPE sau coroidita serpiginoasă).

Cauzele acestor sindroame sunt necunoscute, iar evaluarea serologica este adesea negativă. De obicei, evoluția este auto-limitantă, cu prognostic variabil, de la recuperarea totală a acuității vizuale până la afectarea ireversibilă a ei, în funcție de patologie.

Există multiple boli care afectează retina și coroida (multifocale), care se asociază frecvent cu albirea retinei, și care, aparent, nu au o cauză evidentă. Aceste entități sunt cunoscute ca “sindroame white spot” sau “corioretinopatii inflamatorii multifocale”. Cel din urmă termen descrie mai bine situația și este mai preferat.

Sindroamele white dot clasice includ: Epiteliopatia acută posterioară multifocală pigmentară placoidă (APMPPE), Sindromul punctelor multiple albe trecătoare (MEWDS), Corioretinopatia birdshot, Coroidita serpiginoasă, Coroidita multifocală cu panuveită și Neuroretinita difuză unilaterală subacută (DUSN).

Alte afecțiuni asociate cu punctele albe din polul posterior includ: Fibroza și uveita subretiniană, Coroidopatia punctată internă, Neuroretinopatia acută maculară, Epiteliita acută retiniană pigmentară, Maculopatia unilaterală acută idiopatică, Retinopatia acută zonală ocultă externă (AZOOR). Recent, au mai fost incluse în acest grup și Corioretinita placoidă implacabilă și Coroidita unifocală helioidă.

O serie de boli sistemice s-au asociat cu apariția de puncte albe: sarcoidoza, limfomul ocular, sindromul presupus de histoplasmoză oculară, coroidopatia cu Pneumocystis, boala Behcet, toxoplasmoza oculară, oftalmia simpatică, tuberculoza sau sifilisul, însă nu fac obiectul prezentei lucrări.

Leziuni albe non-inflamatorii apar și în: drusen, boala Stargardt și alte distrofii retiniene, fundus albipunctatus, precum și arsurile din fotocoagularea laser, inițial.

Cu excepția Maculopatiei unilaterale acute idiopatice, care poate fi cauzată de coxsackievirus (boala mana-picior-gură) [1], toate entitățile de mai sus nu au o cauză identificabilă în ciuda evaluărilor exhaustive. Toate afectează retina, epiteliul pigmentar retinian și coroida. Rareori dau semne de uveită anterioară, deși sunt cauze importante de scăderea vederii la pacienții tineri.

Deși o parte din aceste boli sunt auto-limitante, cu prognostic vizual bun, altele sunt asociate cu sechele retiniene și coroidiene serioase, care se traduc în pierdere de acuitate vizuală. În viitor, aceste entități s-ar putea dovedi autoimune sau infecțioase sau ambele.

1. Sindroamele white dot

1.1. Epiteliopatia placoidă pigmentară acută posterioară multifocală (APMPPE)

1.1.1. Introducere

În 1968, Gass a descris constatările clinice și angiografice la trei femei tinere care au prezentat un scurt istoric al pierderii nedureroase a vederii centrale asociate la nivelul polului posterior de leziuni multiple de culoare crem, cu margini slab definite, situate aparent profund în retină. Aceste leziuni placoidale de la nivelul RPE și a coroidei s-au rezolvat spontan pe parcursul a câtorva săptămâni, lăsând cicatrici reziduale, dar cu o bună recuperare a funcțiilor vizuale - condiția a fost denumită prin urmare APMPPE. Investigațiile sistemice nu au evidențiat o cauză a bolii oculare [2].

APMPPE reprezintă o afecțiune inflamatorie rară idiopatică care afectează adultul tânăr, cu vârsta cuprinsă între 20-50 ani. Evoluția bolii este autolimitantă cu vindecare spontană în câteva săptămâni, cu prognostic bun chiar și în absența tratamentului. Debutul simptomatologiei este asociat cu semne gripale, stare generală alterată, eventual eritem nodos, hipoacuzie, tinitus, urmată de scăderea acuității vizuale, inițial la un singur ochi, urmată la câteva zile de implicarea ochiului congener. Majoritatea pacienților prezintă la debut scotom paracentral bilateral.

În ceea ce privește semnele oculare se pot observa semn Tyndall pozitiv la nivelul camerei anterioare sau vitrită. Oftalmoscopic se decelează multiple leziuni de culoare alb-gălbui, situate profund subretinian, atât la nivelul polului posterior cât și retroecuatorial. Aceste leziuni au un contur imprecis și tendința la confluație în timp. Simultan pot apărea decolarea seroasă a retinei, precum și obstrucția circulației coroidiene asociată cu disfuncția și atrofia epiteliului pigmentar. Mai rar se pot observa uveite și episclerite.

Angiofluorografia evidențiază în timpii precoce leziuni placoidale hipofluorescente prin mascare, care tardiv devin hiperfluorescente prin impregnare.

1.1.2. Epidemiologie și patogenie

APMPPE este o boală de cauză inflamatorie, de obicei bilaterală, care afectează coriocaliparele, EPR și retina externă, la adulții tineri, aparent sănătoși, în decadele 2-3 de viață. Ambele sexe sunt egal afectate. Boala poate fi precedată de un prodrom viral. [3] Datorită

rarity APMPPE deocamdată nu sunt disponibile estimări precise ale incidenței și prevalenței acesteia. În literatura de specialitate există puține rapoarte sistematice și au fost publicate doar rapoartele de caz și serii de cazuri. Majoritatea studiilor au fost retrospective, așa cum se întâmplă adesea în cazul bolilor rare. Boala este descrisă mai ales la pacienții tineri, la o vârstă medie de aproximativ 25 de ani (interval = 7-51 ani). Are o distribuție egală a sexului și afectează ambii ochi în peste 85% din cazuri [4]. Cu toate acestea, rezultatele studiului lui Algahtani și ale lui Luneau sugerează faptul că afectarea neurologică în cadrul evoluției APMPPE apare la bărbați aproape de două ori mai frecvent decât la femei. [5,6]

1.1.3. Manifestări oculare

În APMPPE, segmentul anterior este, de obicei, normal, însă pot apărea și uveita anterioară sau infiltrate corneene stromale, perilimbice, bilaterale. De obicei, în vitros nu se află deloc sau foarte puține celule. [2,7] Leziunile sunt galbene, cremoase, plate sau placoide, variabile în dimensiune și implică în majoritate polul posterior, bilateral, la nivel de EPR. [2], [8] S-au mai raportat episclerita, hiperemia discului și, rar, dezlipirea de retină exudativă neurosenzorială. [7,9]

Leziunile pălesc în intensitate pe parcursul a 1-2 săptămâni. Leziunile acute sunt înlocuite de grade variabile de EPR anormal, inclusiv atrofie și hiperpigmentare. Manifestările atipice includ papilită, periflebită, ocluzie de venă centrală, neovascularizație la nivelul discului și hemoragie subhialoidiană.

1.1.4. Diagnostic

Leziunile coroidiene caracteristice și tiparele de AFG sunt, de obicei, suficiente pentru a stabili diagnosticul de APMPPE. Absența inflamației semnificative în camera anterioară sau în vitros, la pacienții tineri, aparent sănătoși, care au un prodrom viral, cu leziuni tipice de fund de ochi, sunt înalt sugestive pentru APMPPE.

La AFG se observă hipofluorescența timpurie a acestor leziuni placoide, cu extravazare târzie a acestorași leziuni (tipar tipic – blocaj timpuriu, extravazare târzie) [10].

Examenul de laborator nu arată foarte multe modificări (cu excepția celulelor și proteinelor din lichidul cefalorahidian și, foarte rar, hematurie) și, de obicei, nu sunt necesare. De obicei, testele de electrofiziologie arată o oculogramă anormală [11].

1.1.5. Tratament

Deoarece APMPPPE este, în general, o afecțiune autolimitantă, nu există nici un motiv pentru tratament, dacă leziunile nu implică fovea și nu se întâlnesc complicații neurologice. În majoritatea cazurilor apare o îmbunătățire graduală a acuității vizuale, care survine în mai multe luni, pacienții prezentând o acuitate vizuală finală de minim 20/30. [12] Steroizii pot oferi un avantaj teoretic în scurtarea cursului bolii sau modificarea efectelor asupra vederii centrale [13, 14].

1.2. Sindromul cu pete albe multiple evanescente MEWDS

1.2.1. Epidemiologie și patogenie

MEWDS este o corioretinopatie inflamatorie care afectează preponderant femeile tinere, aparent sănătoase, în decadele 3-4 de viață. Inițial, boala debutează ca o gripă, la aproximativ jumătate din pacienți [15]. Poate fi tipic unilaterală, însă au fost descrise și cazuri bilaterale. Evoluția poate fi cu recuperare spontană în câteva săptămâni sau luni.

1.2.2. Simptome

Pacienții au pierdere bruscă de vedere, unilaterală [16]. Cazurile bilaterale au fost și ele raportate, însă au tendința de a fi asimetrice [17]. Pacienții se plâng de scotom și de fotopsii (străluciri), mai ales în câmpul vizual temporal. La o treime din cazuri poate apărea un prodrom viral.

1.2.3. Diagnostic

Diagnosticul se stabilește pe baza manifestărilor oculare ale bolii. Câmpul vizual poate înregistra o lărgire de pată oarbă [18], [19]. Mai pot apărea scotoame temporale sau paracentrale.

Angiofluorografia poate arata scurgeri din capilarele discului și staining punctat târziu al EPR, uneori în formă de coroană. Angiografia cu verde indocianin arată multiple zone hipofluorescente în polul posterior (mai multe zone decât cele observate clinic sau la angiofluorografie). Aceste zone hipofluorescente sugerează că MEWDS afectează retina externă sau EPR (blocaj) sau coroida de sub ea (non-perfuzie) [20].

1.2.4. Tratament

Pentru că MEWDS are o evoluție auto-limitantă, nu este necesar niciun tratament [22]. Studiul Parodi a descris rezultatele clinice favorabile ale tratamentului cu ranibizumab intravitrean pentru neovascularizația coroidiană subfoveală, asociată cu sindromul MEWDS, rezultând o reducere semnificativă în grosimea maculară în urma a două injecții cu agent anti-VEGF. [23]

1.3. Coroidita serpiginoasă

1.3.1. Introducere

Coroidopatia sau coroidita serpiginoasă este o boală rară cu evoluție progresivă recurentă, de obicei bilaterală, deși uneori asimetrică între cei doi ochi. Pacienții afectați prezintă un debut în intervalul de vârste cuprins între 30-60 ani și au un prognostic rezervat. Acești pacienți se plâng de încețoșarea vederii, metamorfopsii și apariția unui scotom central sau paracentral. Totodată, se poate observa o inflamație moderată a vitrosului și a conținutului camerei anterioare. Pe parcursul evoluției bolii, se pot constitui leziuni tip vasculită retiniană, decolarea de epiteliu pigmentar retinian, apariția neovascularizației coroidiene, fibroză subretiniană și edem macular.

Testul de electrooculografie furnizează rezultate subnormale la pacienții diagnosticați cu coroidopatia serpiginoasă. Până la stabilirea diagnosticului pozitiv de certitudine, pacienții vor fi analizați din punct de vedere al următoarelor diagnostice diferențiale posibile: histoplasmoza oculară, toxoplasmoză și coroidită recurentă multifocală [24].

1.3.2. Simptome

Pacienții care au coroidită serpiginoasă se plâng de scotoame centrale sau paracentrale, cu pierderea de acuitate vizuală, precum și de metamorfopsii sau pierderi de câmp vizual. Unele leziuni pot fi asimptomatice până la implicarea foveei.

1.3.3. Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial este făcut cu APMPE, coriorretinită placoidă implacabilă, retinocoroidopatia birdshot. Cicatricea peripapilară apărută în coroidita serpiginoasă poate fi

dificil de diferențiat de coroidita multifocală inactivă și de sindromul de uveită sau de histoplasmoză oculară. Totuși, progresia în serpentină centripetă este o caracteristică unică a coroiditei serpiginoase.

1.3.4. Tratament

Coroidita serpiginoasă este o varietate rară bilaterală de coroidită indolentă care debutează de obicei în zona peripapilară afectând coroida internă, coriicapilarele și epiteliul pigmentar retinian [25, 26]. Scopul tratamentului este de a opri inflamația corioretiniana [27]. În aceste cazuri se recomandă steroizi injectabili intravitrean, conform cu rezultatele studiului [30] în care s-a evidențiat eficacitatea dozei reduse de Triamcinolon acetonid intravitrean (2mg) în tratamentul coroiditei serpiginoase active. Injecțiile intravitreene cu Triamcinolon 2mg oferă o rezoluție rapidă a leziunilor fără efecte secundare sistemic [31,32].

1.4. Retinocoroidopatia birdshot

1.4.1. Introducere

Corioretinita birdshot reprezintă o afecțiune inflamatorie cronică, cu evoluție bilaterală, implicând atât retina cât și coroida. Deși etiologia rămâne încă necunoscută, studiile efectuate au sugerat existența unei legături între prezența antigenului de histocompatibilitate HLA A 29 și răspunsul autoimun bazat pe limfocitele T. În urma datelor colectate se pare că boala afectează predominant persoanele de sex feminin, în intervalul de vârste cuprins între 30 și 70 de ani. La debutul afecțiunii, pacienții se plâng pentru următoarele simptome: miodezopsii, reducerea progresivă a vederii centrale, nictalopie precum și deteriorarea vederii colorate. În cazul unor pacienți aceste manifestări au fost însoțite de disconfort și dureri oculare.

1.4.2. Manifestări oculare

Polul anterior nu este, de obicei, afectat, însă unii pacienți pot prezenta irită slabă și precipitate keratice. Inflamația din vitros este prezentă, iar zone de depigmentare multifocală sunt prezente în tot polul posterior. Edemul de disc optic, vasele retiniene îngustate și edemul macular cistoid sunt prezente. Leziunile cremoase tipice sunt bilaterale, mici (sub 1 DP în diametru), ovalare; sunt împrăștiate pe tot fundul de ochi, ceea ce le dă numele caracteristic de

birdshot (alice). Aceste leziuni pot fi ca niște puncte depigmentate la nivelul EPR sau pot reprezenta schimbări la nivelul fotoreceptorilor sau coroidelor [33,34].

Partea specială

2. Premise ce au stat la baza cercetării - Motivația alegerii temei și a ipotezei de lucru

În lucrarea de față prezint trei studii, observaționale, nerandomizate, de tip retrospectiv, în Clinica de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București.

3. STUDIUL I

În primul studiu, retrospectiv, am încercat să analizez evoluția pe termen lung și caracteristicile leziunilor de la fundul de ochi, pentru pacienții cu diverse tipuri de WDS, tratați între anii 2014 și 2018.

Material și metodă

Am studiat fișele medicale a 21 de pacienți (15 femei și 6 bărbați) cu vârstele între 18 și 77 ani (media de vârstă 41.8 ± 16.7) care au primit diagnosticul de sindrom white dot în secția de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București. Eșantionul este reprezentat de populație provenind din București sau provincie, de multiple etnii sau statut social și economic variat.

Rezultate

Cea mai comună afecțiune în cadrul grupului de 21 de pacienți cu sindroame white dot a fost MCP (5 pacienți, 23.8%), urmată de coroidita serpiginoasă (4 pacienți, 19%), MEWDS (4 pacienți, 19%), APMPE (3 pacienți, 14.3%), PIC (2 pacienți, 9.5%), MFC (1 pacient, 4.8%), AZOOR (1 pacient, 4.8%), corioretinopatie birdshot (1 pacient, 4.8%).

Media perioadei de urmărire a fost 2.8 ± 1.3 ani. La 14 pacienți (66.7%), leziunile au fost bilaterale și la 7 pacienți (33.3%) unilaterale. Miopia (-0.75 și -6.00 Dsf) a fost găsită la 8 dintre pacienți (38.1%) (la toți pacienții cu MCP și PIC și la un pacient cu APMPE). 2 pacienți dintre

cei cu MCP aveau și alte afecțiuni sistemice (sarcoidoză la un pacient și scleroză multiplă la altul).

Tabelul 1. Distribuția pacienților după tipul de boală rară

Boala	Frecvența	Procent	Procent valid	Procent cumulat
MCP	5	23.8	23.8	23.8
SC	4	19.0	19.0	42.9
MEWDS	4	19.0	19.0	61.9
APMPPE	3	14.3	14.3	76.2
PIC	2	9.5	9.5	85.7
MFC	1	4.8	4.8	90.5
AZOOR	1	4.8	4.8	95.2
Birdshot	1	4.8	4.8	100.0
Total	21	100.0	100.0	

Sursa: prelucrări proprii în programul SPSS 21

Cei mai mulți dintre pacienții lotului analizat au prezentat boala MCP (5 pacienți), iar alți patru dintre ei boala SC. Cei mai puțini pacienți (câte un pacient) s-a prezentat la medic cu una din bolile AZOOR, MFC și Birdshot.

Cei mai mulți dintre pacienții lotului analizat au fost femei (13 paciente), reprezentând mai mult de jumătate din lot (61,9% din totalul pacienților aflați în eșantion).

În Tabelul 4 și Figura 4 este redată distribuția pacienților din lot după existența prodromului viral la debutul bolii.

Tabelul 4. Distribuția pacienților după existența prodromului viral

Prodrom viral	Frecvența	Procent	Procent valid	Procent cumulat
Nu	11	52.4	52.4	52.4
Da	10	47.6	47.6	100.0
Total	21	100.0	100.0	

Sursa: prelucrări proprii în programul SPSS 21

Mai mult de jumătate dintre pacienții lotului nu au prezentat prodrom viral (11 pacienți), reprezentând 52,4% din totalul pacienților aflați în eșantion. 47,6% din pacienți au prezentat prodrom viral.

În Tabelul 5 și Figura 5 este redată distribuția pacienților din lot după simptomul principal la prezentare.

Tabelul 5. Distribuția pacienților după simptomul principal la prezentare

Simptomul principal la prezentare	Frecvența	Procent	Procent valid	Procent cumulat
Scotom	7	33.3	33.3	33.3
Vedere încețoșată	7	33.3	33.3	66.7
Fotopsii	3	14.3	14.3	81.0
Metamorfopsii	4	19.0	19.0	100.0
Total	21	100.0	100.0	

Sursa: prelucrări proprii în programul SPSS 21

33,3% dintre pacienți au prezentat ca simptom principal la prima vizită apariția unui scotom în câmpul vizual, respectiv tot atâția cu vedere încețoșată și doar 14,3% din ei au avut fotopsii. 19% dintre pacienți au avut metamorfopsii.

În Tabelul 8 și Figura 8 este redată distribuția pacienților din lot după ceea ce s-a descoperit la analiza câmpului vizual.

Tabelul 8. Distribuția pacienților după câmpul vizual

Câmpul vizual	Frecvența	Procent	Procent valid	Procent cumulat
Scotom central	6	28.6	40.0	40.0
Lărgire de pata oarbă	5	23.8	33.3	73.3
Scotom arcuat superior	4	19.0	26.7	100.0
Fără modificări	6	28.6	100.0	
Total	21	100.0		

Sursa: prelucrări proprii în programul SPSS 21

28,6% dintre pacienți au prezentat un scotom central la examinarea câmpului vizual și tot 28,6% dintre ei nu au prezentat modificări la această investigație. La 23,8% din pacienți s-a observat o lărgire de pată oarbă și la 19% dintre ei a apărut un scotom arcuat superior.

În Tabelul 9 și Figura 9 este redată distribuția pacienților din lot după medicația acordată la prima vizită.

Tabelul 9. Distribuția pacienților după medicația la prima vizită

Medicația la prima vizită	Frecvența	Procent	Procent valid	Procent cumulat
AIS	2	9.5	9.5	9.5
AINS	5	23.8	23.8	33.3
CS	6	28.6	28.6	61.9
Observatie	8	38.1	38.1	100.0
Total	21	100.0	100.0	

Sursa: prelucrări proprii în programul SPSS 21

Cei mai mulți dintre pacienți (38,1% dintre ei) au fost puși sub observație, în timp ce 28,6% au primit CS, iar 23,8% AINS. Cei mai puțin dintre pacienți (9,5% din ei) au primit AIS.

În Tabelul 16 sunt redați câțiva indicatori statistici pentru o parte din variabilele cantitative utilizate în acest studiu.

Tabelul 16. Indicatori statistici asociați variabilelor cantitative folosite în studiu

	Minimul	Maximul	Media	Deviația standard	Coeficientul de variație (%)
Vârsta	19.00	77.00	37.6190	15.92632	42.34
Durata_debut_prezentare	0.25	3.00	1.3690	.83897	61.28
AV_initial_OD	0.02	1.00	.5924	.28771	48.57
AV_initial_OS	0.30	1.00	.7095	.25476	35.91
TOD_prezentare	11.00	20.00	16.6190	2.61680	15.75
TOS_prezentare	14.00	20.00	17.2381	1.89486	10.99
ultima_vizita	11.00	36.00	24.7619	7.58884	30.65

Sursa: prelucrări proprii în programul SPSS 21

Vârstele pacienților din eșantion sunt cuprinse între 19 și 77 de ani, cu o medie de aproximativ 38 de ani. Coeficientul de variație, calculat ca raport între deviația standard și

medie, este 42,34% în cazul vârstei, sub pragul de 35%, ceea ce indică faptul că vârsta medie pentru lotul de pacienți nu este reprezentativă pentru populația pacienților cu boli rare, iar această populație nu este omogenă din punctul de vedere al vârstei. Sunt însă reprezentative pentru populația cu boli rare ale ochilor valorile medie ale TOD și TOS la prima vizită, dar și durata medie până la ultima vizită. Perioada de timp scursă între prima și ultima vizită poate varia între 11 și 36 de luni.

În a doua parte a studiului empiric se testează o serie de corelații statistice în diferite variabile pe baza datelor înregistrate pentru lotul de pacienți cu boli rare. Întrucât eșantionul este de volum redus ($n = \text{număr pacienți} = 21 < 30$), se vor folosi teste neparametrice pentru a verifica corelațiile dintre variabile.

Se testează mai întâi corelația între AV inițial și grosimea foveei la prezentare în cazul ambilor ochi, rezultatele testului Wilcoxon fiind prezentate în Tabelul 17.

Tabelul 17. Verificarea corelației dintre AV inițial și grosimea foveei pe baza testului Wilcoxon

	grosime_fovee_OD_prezentare - AV_inicial_OD	grosime_fovee_OS_prezentare - AV_inicial_OS
Z	-4.015	-4.015
Semnificație asimptotică	0.000	0.000

Sursa: prelucrări proprii în programul SPSS 21

Cum semnificația asimptotică este sub 0,05 în ambele cazuri, se poate concluziona că există o corelație semnificativă statistică între AV inițial și grosimea foveei la prezentare în cazul ambilor ochi, la un nivel de semnificație de 5%.

Se calculează diferența dintre aceste două medii ale AV (AV după o săptămână minus AV inițial) și se testează pe baza procedurii ANOVA dacă această diferență de acuitate vizuală se explică pe baza medicației de primă intenție. Cu alte cuvinte, se testează dacă s-a obținut o îmbunătățire a acuității vizuale ca urmare a medicației administrate după prima vizită, rezultatele fiind afișate în Tabelul 20.

Tabelul 20. Verificarea corelației dintre media AV inițial și media AV după o săptămână în funcție de medicația de primă intenție

	Suma pătratelor	Grade de libertate	Suma pătratelor	F	Semnificație asimptotică
Între grupuri	0.003	3	0.001	0.290	0.832
În interiorul grupurilor	0.060	17	0.004		
Total	0.063	20			

Sursa: prelucrări proprii în programul SPSS 21

Așa cum se observă din Tabelul 20, semnificația asimptotică este peste 0,05, ceea ce indică faptul că acuitatea vizuală nu s-a îmbunătățit semnificativ ca urmare a medicației administrate. Setul de date fiind redus, nu se poate realiza o testare a efectului fiecărui tip de medicație asupra acuității vizuale. Totuși, se poate realiza o sintetizare a informațiilor privind AV pe tipuri de medicație, așa cum se indică în Tabelul 21. Dacă diferența dintre mediile AV este pozitivă, atunci s-a îmbunătățit AV după o săptămână ca urmare a medicației de primă intenție.

Tabelul 21. Distribuția pacienților în funcție de medicația de primă intenție și diferența dintre AV medii

		medicatie_de_prima_intentie				Total
		AIS	AINS	CS	observatie	
diferenta_AV_medii	0	0	2	2	1	5
	% diferenta_AV_medii	0.0%	40.0%	40.0%	20.0%	100.0%
	0.05 %	0.0%	40.0%	33.3%	12.5%	23.8%
	medicatie_de_prima_intentie					
	1	1	1	0	4	6
	% diferenta_AV_medii	16.7%	16.7%	0.0%	66.7%	100.0%
	0.00 %	50.0%	20.0%	0.0%	50.0%	28.6%
	medicatie_de_prima_intentie					
	1	1	1	1	2	5
	% diferenta_AV_medii	20.0%	20.0%	20.0%	40.0%	100.0%
	0.05 %	50.0%	20.0%	16.7%	25.0%	23.8%
	medicatie_de_prima_intentie					

Total		0	1	3	1	5
	% diferenta_AV_medii	0.0%	20.0%	60.0%	20.0%	100.0%
	%	0.0%	20.0%	50.0%	12.5%	23.8%
	medicatie_de_prima_intentie	2	5	6	8	21
	% diferenta_AV_medii	9.5%	23.8%	28.6%	38.1%	100.0%
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	medicatie_de_prima_intentie					

Sursa: prelucrări proprii în programul SPSS 21

Prin medicația cu AIS o singură persoană și-a îmbunătățit AV. Doi pacienți și-au îmbunătățit AV după medicația de tip AINS, însă la trei dintre pacienții cu această medicație nu s-au observat îmbunătățiri. Patru dintre pacienții cărora li s-a administrat CS și-au îmbunătățit AV și doi dintre ei nu au experimentat o îmbunătățire a AV. Trei pacienți sub observație și-au îmbunătățit AV, iar la cinci dintre ei nu s-a observat nicio ameliorare. Sunt mai mulți pacienți cu CS care și-au îmbunătățit AV comparativ cu cei cu AIS și AINS și cu cei sub observație, însă diferența dintre numărul acestor pacienți nu este semnificativă statistic.

Conform Tabelului 30, există o asociere semnificativă, negativă și de intensitate medie doar între neutrofile la prezentare și celulele în CA la prezentare la un prag de semnificație de 5%. Cu alte cuvinte, valori mai mici ale neutrofilelor sunt asociate cu existența celulelor în CA.

Pornind de la asocierea semnificativă între numărul de neutrofile și celulele în CA la prezentare, se construiește o regresie logistică binară, în care existența celulelor în CA la prezentare este variabila dependentă, iar numărul neutrofilelor reprezintă variabila explicativă. Existența celulelor în CA este clasificată corect în 71,4% dintre cazuri în ultima fază, conform rezultatelor din Anexa 3. În Tabelul 31 este redat modelul valid de regresie logistică binară.

Tabelul 31. Model de regresie logistică binară pentru explicarea existenței celulelor în CA la prezentare în funcție de neutrofile

	B	Eroare standard	Wald	Grade de libertate	semnificație asimptotică	Exp(B)
neutrofile_la_ultima_vizita	-0.633	0.302	4.390	1	0.036	0.531
Constantă	3.618	1.999	3.277	1	0.070	37.281

Sursa: prelucrări proprii în programul SPSS 21

Conform modelului din Tabelul 31, la creșterea numărului de neutrofile cu o mie/uL, șansele existenței celulelor în CA scad cu 36,7%.

Conform rezultatelor din Tabelul 36, există o corelație puternică și semnificativă statistic între neutrofile inițial și neutrofile la ultima vizită datorită medicației (semnificația asimptotică este 0, sub 0,05).

Rezultatele testului Wilcoxon relevă faptul că diferențele între valorile inițiale și cele finale ale CPR, VSH, fibrinogen, leucocite și neutrofile nu sunt semnificative din punct de vedere statistic la un nivel de semnificație de 5%.

Rezultatele testului Wilcoxon relevă faptul că diferențele între valorile AV inițiale și cele finale nu sunt semnificative din punct de vedere statistic la un nivel de semnificație de 5%. Totuși, la un nivel de semnificație de 10%, diferențele între valorile inițiale și cele după o săptămână ale AV sunt semnificative din punct de vedere statistic.

Așa cum se observă în Tabelul 42, AV final mediu are o medie a valorilor mai mare decât cea inițială sau după o săptămână de la prima vizită la medic. Totuși, statistic AV mediu final are o medie care nu diferă mult de media AV mediu inițial. Cauza pentru acest rezultat indicat de testul Wilcoxon este existența unei valori de tip outlier (valoare atipică, extremă). AV final mediu are o valoare minimă de 0,28, care este mult diferită de valorile minime ale AV inițial mediu și AV mediu la o săptămână după prima vizită. Media AV final mediu este afectată de această valoare extremă. Prin urmare, prin eliminarea ei, se poate spune că AV finală medie s-a îmbunătățit față de situația inițială, iar această îmbunătățire se datorează medicației de primă intenție.

AV medie la o lună a crescut foarte puțin față de AV medie la o săptămână. Totuși, minimul AV mediu la o lună este 0,225, mult mai mic decât minimul în cazul AV mediu la o săptămână de la vizită. Aceste rezultate indică faptul că minimul pentru AV mediu la o lună este o valoare atipică care a influențat și a scăzut valoarea medie a indicatorului. În această situație, trebuie eliminată valoarea atipică din analiză și recalculată media.

Se elimină din lot pacientul care are AV la o lună cu valoarea 0,225 și se reiau calculele. Se observă din Tabelul 49 că valorile indicatorilor de acuitate vizuală sunt mult mai apropiate în cazul celor 20 pacienți.

Tabelul 49. Indicatori statistici pentru AV la 20 pacienți

	Minimul	Maximul	Media	Deviația standard
AV_mediu_1_luna	0.43	1.00	0.7613	0.18073
AV_la_o_saptamana_mediu	0.50	0.95	0.7225	0.17806
AV_initial_mediu	0.55	0.95	0.7025	0.14732
AV_final_mediu	0.45	1.00	0.7975	0.16896

Sursa: prelucrări proprii în programul SPSS 21

Discuții

Sindroamele White dot sunt un grup de boli oculare care se deosebesc una de alta prin descoperirile oftalmoscopice și angiografice, ale căror evoluții clinice sunt caracterizate de leziuni în retină, coroidă și epiteliul pigmentar; unele boli din cadrul acestor sindroame sunt descrise ca fiind capilaropatii inflamatorii [14].

Incidența în populația adultă a sindroamelor white dot este necunoscută, însă Spital et al au estimat rata în populația pediatrică între 1 și 5% [15]. Raportul își propune să evalueze pacienții cu sindroame white dot pe termen lung și să documenteze evoluția lor cu ajutorul fotografiilor de fund de ochi.

În analiza noastră am identificat 8 entități dintre sindroamele white dot; leziunile au fost bilaterale în 66.7% dintre pacienți și unilaterale la 33.3% dintre ei. Fung et al au descoperit leziuni bilaterale pe parcursul a 4 ani de urmărire pentru pacienții cu MFC [13]. În studiul nostru, nu a fost observată implicarea ochiului congener pentru pacientul care a avut MFC (leziuni unilaterale).

Miopia poate însoți sindroamele white dot, mai ales MFC, PIC și MEWDS [13,14,19]; în studiul nostru am găsit miopie în 8 cazuri (38.1%) - la toți pacienții cu MCP și PIC și la un pacient cu APMPE.

Alte boli sistemice care coexistau cu sindroamele white dot au fost găsite la 2 pacienți dintre cei cu MCP, sarcoidoză la un pacient și scleroză multiplă la altul. Perlman et al, în studiul lor de urmărire a 114 pacienți cu sindrom white dot, au găsit o boală autoimună la un sfert dintre pacienți, mai ales afecțiuni ale glandei tiroide (Hashimoto sau boala Graves) sau afecțiuni ale pielii (psoriasis, alopecia areata, dermatita atopică) [36].

MCP a fost cel mai comun sindrom white dot (23.8%), având complicații tipice – cataractă, glaucom, edem macular cistoid, membrană epiretiniană, găsite la toți cei 5 pacienți, ceea ce este în concordanță cu raportările altor autori [17,20–22]. În antiteză cu studiile conduse de Wachtlin et al. și de Gerth et al., Perlman et al. nu au observat dezvoltarea neovascularizației coroidiene [5,23,24], și nici nu au găsit neuropatia optică descrisă de Thorne et al. [25].

Anumite studii au descris coexistența neovascularizației coroidiene la pacienții cu sindroame white dot, mai ales la cei cu MFC și PIC, dar și la APMPE, coroidita serpiginoasă, SFU, MEWDS sau corioretinopatie birdshot [13,20,23,27–34]. În grupul nostru, neovascularizația coroidiană a apărut la 2 pacienți (9.52%), la un pacient cu APMPE și unul cu PIC.

În cazul pacientei cu PIC, neovascularizația a apărut la 8 săptămâni de sarcină, însă leziunile s-au rezolvat spontan, în 6 săptămâni. Alte studii care au inclus neovascularizația coroidiană la femei însărcinate, au apărut în caz de PIC sau sindromul presupus de histoplasmoză oculară [35–38].

În studiul nostru, un caz de APMPE a fost asociat cu o infecție virală în antecedente. Aici s-a luat în considerare ca APMPE a fost recurentă, din moment ce leziunile de la fundul de ochi s-au asociat cu cicatrici pigmentare și neovascularizație coroidiană, o asociere rar întâlnită [37].

Diagnosticul sindroamelor white dot ar putea ridica o problemă, deoarece leziunile de la fundul de ochi ar putea întruni criteriile de diagnostic ale sindromului, însă apariția și localizarea leziunilor ar putea face identificarea dificilă către un anumit tip de sindrom white dot. Ocazional, sindroamele se pot suprapune, cu leziuni ce au caracteristici ale două entități diferite. [38].

Concluzii

- Există o corelație semnificativă statistică între AV inițial și grosimea foveei la prezentare în cazul ambilor ochi, la un nivel de semnificație de 5%
- Există o corelație semnificativă statistic între testarea pozitivă la virusul gripal și vaccinarea în sezonul respectiv sau în sezonul precedent la un nivel de semnificație de 5%. Cum statistica testului are o valoare negativă, rezultă că persoanele care au fost vaccinate în sezonul respectiv sau în cel anterior nu au avut, în general, un rezultat pozitiv la testul pentru virusul gripal.
- Având în vedere că semnificația asimptotică este peste 0,05 în cazul corelației între testarea pozitivă la virusul gripal și prodromul viral, atunci se poate concluziona că nu există o corelație semnificativă statistic între testarea pozitivă la virusul gripal și prodromul viral la un nivel de semnificație de 5%.
- Prin medicația cu AIS o singură persoană și-a îmbunătățit AV. Doi pacienți și-au îmbunătățit AV după medicația de tip AINS, însă la trei dintre pacienții cu această medicație nu s-au observat îmbunătățiri. Patru dintre pacienții cărora li s-a administrat corticosteroid și-au îmbunătățit AV și doi dintre ei nu au experimentat o îmbunătățire a AV. Trei pacienți sub observație și-au îmbunătățit AV, iar la cinci dintre ei nu s-a observat nicio ameliorare. Sunt mai mulți pacienți cu corticosteroid care și-au îmbunătățit AV comparativ cu cei cu AIS și AINS și cu cei sub observație, însă diferența dintre numărul acestor pacienți nu este semnificativă statistic.
- Medicația de primă intenție nu a generat modificări semnificative ale AV medii. Dacă se fac comparații între influențele diferitelor tipuri de medicație asupra AV medii, se observă că niciun tip de medicație nu a generat o îmbunătățire semnificativă a AV medii. Prin urmare, nu se poate afirma că un tip de medicație a dat rezultate mai bune decât altul.
- Doar câte unul dintre pacienții cu AIS și corticosteroid și-au îmbunătățit acuitatea vizuală, însă patru din pacienții în observație și-au îmbunătățit acuitatea vizuală a ochiului drept. Prin urmare, medicația nu a fost eficientă pentru îmbunătățirea AV a ochiului drept.

- medicația de primă intenție nu a generat modificări semnificative ale grosimii medii a foveei, în sensul că nu s-a redus această grosime.
- Doar între fibrinogen la prezentare și AV mediu după o săptămână este o asociere negativă, cu un coeficient egal cu -0,216. Neutrofilele la prezentare au fost negativ corelate cu AV inițial mediu, cu un coeficient Kendall egal cu -0,203.
- Există o asociere semnificativă, negativă și de intensitate medie doar între neutrofile la prezentare și celule în CA la prezentare la un prag de semnificație de 5%. Cu alte cuvinte, valori mai mici ale neutrofilelor sunt asociate cu existența celulelor în CA. Conform modelului din Tabelul 31, la creșterea numărului de neutrofile cu o mie/uL, șansele existenței celulelor în CA scad cu 36,7%.
- Conform rezultatelor din Tabelul 32, există o corelație puternică și semnificativă statistic între CPR inițial și CPR la ultima vizită datorită medicației (semnificația asimptotică este 0, sub 0,05), cea mai mare corelație observându-se în cazul AINS.
- Conform rezultatelor din Tabelul 33, există o corelație puternică și semnificativă statistic între VSH inițial și VSH la ultima vizită datorită medicației (semnificația asimptotică este 0, sub 0,05), cea mai mare corelație observându-se în cazul AINS.
- Conform rezultatelor din Tabelul 34, există o corelație puternică și semnificativă statistic între fibrinogen inițial și fibrinogen la ultima vizită datorită medicației (semnificația asimptotică este 0, sub 0,05), cea mai mare corelație observându-se în cazul AINS.
- Conform rezultatelor din Tabelul 36, există o corelație puternică și semnificativă statistic între neutrofile inițial și neutrofile la ultima vizită datorită medicației (semnificația asimptotică este 0, sub 0,05), cea mai mare corelație observându-se în cazul AINS.
- Se observă o ușoară scădere a CPR, VSH și fibrinogen medii în final față de prima vizită medicală, însă o ușoară creștere a leucocitelor și neutrofilelor la ultima vizită față de cea inițială. Rezultatele testului Wilcoxon relevă faptul că diferențele între valorile inițiale și cele finale ale CPR, VSH, fibrinogen, leucocite și neutrofile nu sunt semnificative din punct de vedere statistic la un nivel de semnificație de 5%.
- Conform rezultatelor din Tabelul 39, există o corelație puternică și semnificativă statistic între AV medie inițială și AV medie la o săptămână după prima vizită datorită

medicației (semnificația asimptotică este 0, sub 0,05), cea mai mare corelație observându-se în cazul corticosteroidului.

- Rezultatele testului Wilcoxon relevă faptul că diferențele între valorile AV inițiale și cel finale nu sunt semnificative din punct de vedere statistic la un nivel de semnificație de 5%. Totuși, la un nivel de semnificație de 10%, diferențele între valorile inițiale și cele după o săptămână ale AV sunt semnificative din punct de vedere statistic
- Medicația asociată în prima lună nu a avut un efect semnificativ asupra AV medii la o lună, la un nivel de semnificație de 5%.
- Există diferențe semnificative între AV medie inițială și cea medie finală, la un nivel de semnificație de 5%, în sensul îmbunătățirii AV medii finale față de starea inițială de la prima vizită medicală. La un nivel de semnificație de 11%, pentru cei 20 de pacienți se observă o îmbunătățire a AV la o săptămână față de starea inițială. Totuși, la o lună nu s-a observat o îmbunătățire semnificativă a AV față de starea la o săptămână după prima vizită. Corelația parțială dintre AV la o săptămână și AV în starea inițială se explică și pe baza medicației de primă intenție
- Există o corelație parțială semnificativă între cele două AV medii (la o săptămână și inițial) în funcție de medicația de primă intenție.
- Există o corelație parțială semnificativă între tensiunea medie inițială și cea la o săptămână sub influența medicației de primă intenție, la un nivel de semnificație de 5%.
- Diferența semnificativă între valorile medii ale lui TO inițiale și cele după o săptămână, conform testului Wilcoxon, apare la un nivel de semnificație de 10%.
- Se observă că TO medie la o săptămână a avut o medie care a crescut ușor față de valoarea medie inițială

4. Studiul II – Coroidita serpiginoasă – algoritm de diagnostic și tratament

4.1. Scopul studiului

Scopul acestui studiu a fost elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament pentru pacienții cu afecțiunea de coroidită serpiginoasă. Acest scop a fost determinat de faptul că, în prezent, nu există un consens asupra necesității de abordare diferențiată a cazurilor, bazându-ne pe acești parametrii, datele din literatură fiind în acest moment insuficient sistematizate, afecțiunea fiind o boală rară.

4.3. Material și metodă

Studiul este format dintr-o serie de cazuri, analizate retrospectiv, ce a inclus 4 pacienți care prezintă afecțiunea de coroidită serpiginoasă, internați în Secția de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București, între aprilie 2015 și februarie 2018 (2 ani și 10 luni).

4.3.3. Obiectivele

Obiectivul prezentului studiu a fost elaborarea unui algoritm de tratament pentru pacienții care prezintă afecțiunea de coroidită serpiginoasă, deoarece datele din literatură sunt incomplete, nesistematizate, iar tratamentele urmate sunt rareori similare sau nu se pot aplica tuturor pacienților.

Un obiectiv secundar a fost reprezentat de elaborarea unui algoritm de diagnostic la acești pacienți, important mai ales din punct de vedere al diagnosticului diferențial față de alte entități de sindroame white dot și nu numai.

4.7. Concluzii

În literatura de specialitate, am găsit multiple tentative de tratament, însă acesta nu este unul standardizat deoarece boala fiind rară, nu s-au putut efectua studii mari, pe loturi care să asigure o semnificație statistică a măsurătorilor.

Ca urmare nu există un protocol de tratament și urmărire a acestor leziuni, iar tratamentul constă în principii active ce sunt mai degrabă în arsenalul medicului reumatolog decât în cel al medicului oftalmolog, însă este cunoscut faptul că nu peste tot în țară există colaborare directă între oftalmolog și reumatolog.

Algoritmul de tratament pe care îl propun ca urmare a acestei serii de cazuri constă în :

- Inițial tratament sistemic cu corticoizi, medrol (metilprednisolon) 0.8 mg/kg corp, cu scădere foarte lentă (4 mg la 10 zile), până la o doză de 8 mg, alături de asocierea cu dieta hiposodată și un protector gastric.
- La 6 luni, se va injecta intravitrean corticosteroid depot (OzurDex sau Triamcinolon acetonid). Raționamentul pentru implantul cu Triamcinolon

este să suprimăm inflamația activă până se instalează agentul imunosupresor. Remisia se induce rapid, iar acuitatea vizuală este rapid stabilizată sau chiar îmbunătățită după revenirea la controlul de 8 luni.

- La 7-9 luni de la începerea tratamentului se trece pe un tratament cronic cu Azathioprina (Imuran), asociată inițial cu Budesonide, după efectuarea investigațiilor initiale, mai ales privind funcția hepatică. Se va menține protectorul gastric.
- O dificultate o reprezintă faptul că tratamentul cu imunosupresorul Azathioprina nu este compensat de către Casa de Asigurări de Sănătate decât pentru anumite categorii de afecțiuni, între care nu se numără și cele oftalmologice. Fiind un tratament necesar a fi menținut pe termen lung, pentru unii pacienți prețul poate reprezenta o barieră în a-l urma.
- Se poate asocia pe termen lung și un AINS topic cu penetranță la nivelul polului posterior
- Pentru cazurile care asociază neovascularizație coroidiană, se poate asocia terapia anti VEGF, demonstrată eficientă de Parodi și colaboratorii pe un număr de 7 ochi cu neovascularizație secundară coroiditei serpiginoase. Doar la un ochi s-a constatat scăderea de 2 linii sau mai mult a acuității vizuale în urma injectării de Bevacizumab, în timp ce restul de 6 ochi au experimentat îmbunătățirea sau stagnarea acuității vizuale sub acest tratament.

Algoritmul de diagnostic și urmărire pe care îl propun în urma studiului seriei de cazuri se bazează pe utilizarea retinofotografiei, a autofluorescenței și a angiofluorografiei. Desigur că sunt necesare studii ulterioare, însă, bazându-ne pe studiul prezent, pot sugera următorul tablou de urmărire a investigațiilor propuse la pacienții cu coroidita serpiginoasă:

- Inflamația activă este caracterizată de un halou de hipo-autofluorescență care înconjură marginile leziunilor hiper-autofluorescente. Acest pattern se corelează cu inflamația activă detectată la AFG. Leziunile pot crește rapid și, în timp, pot depăși haloul hipo-autofluorescent.

- Stadiul intermediar, de tranziție între stadiul activ și cel inactiv poate arăta linii de hipo-autofluorescență care înconjură toate marginile leziunilor hiperautofluorescente. Imaginile de la AFG arată că leziunile sunt stabile și că nu mai au tendința să crească în acest stadiu
- Dacă apare neovascularizația coroidiană, cea mai comuna complicație a coroiditei serpiginioase (apare în 13-35% dintre pacienți [119]), atunci este nevoie de monitorizarea evoluției prin AFG.

5. STUDIUL III – Utilizarea Triamcinolonului acetonid intravitrean în sindroamele White Dot

5.1. Concluzii

Există puține dovezi prin care se demonstrează capacitatea imunosupresoare mai mare a unui agent față de altul: Neri a raportat combinația dozelor mari de corticosteroid în combinație cu micofenolat mofetil pentru tratamentul neovascularizației coroidiene refractare, utilizând puls-terapie intravenoasă 1 g de trei ori, metilprednisolon, prednisolon oral (de la 1 mg/kg/zi) și micofenolat 1 g de două ori pe zi. Această formulă a fost bine tolerată și a dus la stabilizarea și îmbunătățirea acuității vizuale, precum și la stabilizarea și reducerea mărimii leziunilor în toate stadiile lor [39].

Unii autori au raportat utilizarea corticosteroizilor periocular sau intraocular, atât în PIC cât și în neovascularizație asociată lui PIC [41] Levy, et al. [80] a raportat un caz de neovascularizație juxtafoveolară tratată cu corticosteroid oral, cu îmbunătățirea vederii de la 0.1 la 0.66, după tratament cu prednison oral 60 mg/zi, scăzut treptat. Autorii au susținut că, deși rezoluția leziunilor PIC poate apărea și spontan, steroizii orali pot să ducă la recuperarea mai rapidă a acuității vizuale. De asemenea, cazurile care pot beneficia de cortico-terapie sunt și cele cu neovascularizație coroidiană, deoarece promovează reducerea mecanismelor inflamatorii și proliferative endoteliale.

Flaxel et al [42] au utilizat corticosteroizi la pacienții cu neovascularizație subfoveolară datorată PIC, cu simptomatologie vizuală, la care au obținut un bun prognostic vizual și anatomic. Pacienții au avut parte de utilizarea unui mg pe kg pe zi de prednisolon oral, pentru 3-5 zile, apoi scăzut pe parcursul a 6-8 săptămâni.

6. Concluzii generale și contribuția personală

- Există o corelație semnificativă statistică între AV inițial și grosimea foveei la prezentare în cazul ambilor ochi, la un nivel de semnificație de 5%
- Există o corelație semnificativă statistic între testarea pozitivă la virusul gripal și vaccinarea în sezonul respectiv sau în sezonul precedent la un nivel de semnificație de 5%. Cum statistica testului are o valoare negativă, rezultă că persoanele care au fost vaccinate în sezonul respectiv sau în cel anterior nu au avut, în general, un rezultat pozitiv la testul pentru virusul gripal.
- Având în vedere că semnificația asimptotică este peste 0,05 în cazul corelației între testarea pozitivă la virusul gripal și prodromul viral, atunci se poate concluziona că nu există o corelație semnificativă statistic între testarea pozitivă la virusul gripal și prodromul viral la un nivel de semnificație de 5%.
- Nu există o diferență semnificativă statistic între AV mediu inițial și cel după o săptămână.
- Prin medicația cu AIS o singură persoană și-a îmbunătățit AV. Doi pacienți și-au îmbunătățit AV după medicația de tip AINS, însă la trei dintre pacienții cu această medicație nu s-au observat îmbunătățiri. Patru dintre pacienții cărora li s-a administrat corticosteroid și-au îmbunătățit AV și doi dintre ei nu au experimentat o îmbunătățire a AV. Trei pacienți sub observație și-au îmbunătățit AV, iar la cinci dintre ei nu s-a observat nicio ameliorare. Sunt mai mulți pacienți cu corticosteroid care și-au îmbunătățit AV comparativ cu cei cu AIS și AINS și cu cei sub observație, însă diferența dintre numărul acestor pacienți nu este semnificativă statistic.
- Medicația de primă intenție nu a generat modificări semnificative ale AV medii. Dacă se fac comparații între influențele diferitelor tipuri de medicație asupra AV medii, se observă că niciun tip de medicație nu a generat o îmbunătățire semnificativă a AV medii. Prin urmare, nu se poate afirma că un tip de medicație a dat rezultate mai bune decât altul.
- Doar câte unul dintre pacienții cu AIS și corticosteroid și-au îmbunătățit acuitatea vizuală, însă patru din pacienții în observație și-au îmbunătățit acuitatea vizuală a ochiului drept. Prin urmare, medicația nu a fost eficientă pentru îmbunătățirea AV a ochiului drept.

- Doar câte unul dintre pacienții cu AIS și corticosteroid și-au îmbunătățit acuitatea vizuală pentru OS, însă patru din pacienții în observație și-au îmbunătățit acuitatea vizuală. Unul dintre pacienții cu AINS și-a îmbunătățit acuitatea vizuală. Prin urmare, medicația nu a fost eficientă pentru îmbunătățirea AV a ochiului stâng.
- medicația de primă intenție nu a generat modificări semnificative ale grosimii medii a foveei, în sensul că nu s-a redus această grosime.
- Din Tabelul 28 se observă că la niciun pacient care a avut AIS nu a scăzut grosimea medie a foveei. Trei dintre pacienții cu AINS administrat au înregistrat o scădere a grosimii medii a foveei, iar la doi dintre ei grosimea medie a foveei a continuat să crească. Patru dintre pacienții cu corticosteroid administrat au înregistrat o scădere a grosimii medii a foveei, iar la doi dintre ei grosimea medie a foveei a continuat să crească. La șase dintre pacienții ținuti sub observație a scăzut grosimea medie a foveei, iar la doi dintre ei a continuat să crească.
- Doar între fibrinogen la prezentare și AV mediu după o săptămână este o asociere negativă, cu un coeficient egal cu -0,216. Neutrofilele la prezentare au fost negativ corelate cu AV inițial mediu, cu un coeficient Kendall egal cu -0,203.
- Există o asociere semnificativă, negativă și de intensitate medie doar între neutrofile la prezentare și celule în CA la prezentare la un prag de semnificație de 5%. Cu alte cuvinte, valori mai mici ale neutrofilelor sunt asociate cu existența celulelor în CA. Conform modelului din Tabelul 31, la creșterea numărului de neutrofile cu o mie/uL, șansele existenței celulelor în CA scad cu 36,7%.
- Conform rezultatelor din Tabelul 33, există o corelație puternică și semnificativă statistic între VSH inițial și VSH la ultima vizită datorită medicației (semnificația asimptotică este 0, sub 0,05), cea mai mare corelație observându-se în cazul AINS.
- Conform rezultatelor din Tabelul 35, există o corelație puternică și semnificativă statistic între leucocite inițiale și leucocite la ultima vizită datorită medicației (semnificația asimptotică este 0, sub 0,05), cea mai mare corelație observându-se în cazul AIS.
- Conform rezultatelor din Tabelul 36, există o corelație puternică și semnificativă statistic între neutrofile inițial și neutrofile la ultima vizită datorită medicației

(semnificația asimptotică este 0, sub 0,05), cea mai mare corelație observându-se în cazul AINS.

- Se observă o ușoară scădere a CPR, VSH și fibrinogen medii în final față de prima vizită medicală, însă o ușoară creștere a leucocitelor și neutrofilelor la ultima vizită față de cea inițială. Rezultatele testului Wilcoxon relevă faptul că diferențele între valorile inițiale și cele finale ale CPR, VSH, fibrinogen, leucocite și neutrofile nu sunt semnificative din punct de vedere statistic la un nivel de semnificație de 5%.
- Conform rezultatelor din Tabelul 39, există o corelație puternică și semnificativă statistic între AV medie inițială și AV medie la o săptămână după prima vizită datorită medicației (semnificația asimptotică este 0, sub 0,05), cea mai mare corelație observându-se în cazul corticosteroidului.
- Nu există o corelație semnificativă statistic între AV medie inițială și AV medie finală datorită medicației (semnificația asimptotică este mai mare decât 0,05), cea mai mare corelație observându-se în cazul corticosteroid.
- Rezultatele testului Wilcoxon relevă faptul că diferențele între valorile AV inițiale și cele finale nu sunt semnificative din punct de vedere statistic la un nivel de semnificație de 5%. Totuși, la un nivel de semnificație de 10%, diferențele între valorile inițiale și cele după o săptămână ale AV sunt semnificative din punct de vedere statistic
- AV finală medie s-a îmbunătățit față de situația inițială, iar această îmbunătățire se datorează medicației de primă intenție.
- Medicația asociată în prima lună nu a avut un efect semnificativ asupra AV medii la o lună, la un nivel de semnificație de 5%.
- Nu există diferențe semnificative între AV la o săptămână și la o lună după prima vizită la medic.
- Există diferențe semnificative între AV medie inițială și cea medie finală, la un nivel de semnificație de 5%, în sensul îmbunătățirii AV medii finale față de starea inițială de la prima vizită medicală. La un nivel de semnificație de 11%, pentru cei 20 de pacienți se observă o îmbunătățire a AV la o săptămână față de starea inițială. Totuși, la o lună nu s-a observat o îmbunătățire semnificativă a AV față de starea la o săptămână după prima vizită. Corelația parțială dintre AV la o săptămână și AV în starea inițială se explică și pe baza medicației de primă intenție

- Există o corelație parțială semnificativă între cele două AV medii (la o săptămână și inițial) în funcție de medicația de primă intenție.
- Există o corelație parțială semnificativă între tensiunea medie inițială și cea la o săptămână sub influența medicației de primă intenție, la un nivel de semnificație de 5%.
- Diferența semnificativă între valorile medii ale lui T inițiale și cele după o săptămână, conform testului Wilcoxon, apare la un nivel de semnificație de 10%.
- Se observă că T medie la o săptămână a avut o medie care a crescut ușor față de valoarea medie inițială.

Coroidita serpiginoasă reprezintă o boală inflamatorie intraoculară rară, care are aspectul unei coroidite geografice și care se extinde de la regiunea peripapilară, către epiteliul pigmentar retinian și retina externă.

Reprezintă o afecțiune progresivă, recurentă, cu o evoluție adesea bilaterală, asimetrică, ce debutează în intervalul de vârste 30-60 ani, la persoane anterior aparent sănătoase, fără a avea o predilecție familială sau etnică.

Etiologia coroiditei serpiginoase este încă neelucidată, speculându-se pe baza mecanismelor degenerative, autoimune, dar și infecțioase. Boala apare de obicei la pacienți anterior sănătoși, fără asociere cu factori de mediu, ocupaționali sau substanțe toxice.

În literatura de specialitate, am găsit multiple tentative de tratament, însă acesta nu este unul standardizat deoarece boala fiind rară, nu s-au putut efectua studii mari, pe loturi care să asigure o semnificație statistică a măsurătorilor.

Ca urmare nu există un protocol de tratament și urmărire a acestor leziuni, iar tratamentul constă în principii active ce sunt mai degrabă în arsenalul medicului reumatolog decât în cel al medicului oftalmolog, însă este cunoscut faptul că nu peste tot în țară există colaborare directă între oftalmolog și reumatolog.

Un control general al inflamației trebuie făcut cu ajutorul corticosteroizilor sistemici și/sau terapia imunosupresoare ar trebui luată în considerare atunci când apare coroidita serpiginoasă cu leziuni active, dar mai ales la cei care asociază neovascularizația coroidiană. Totuși, terapia locală administrată pentru a trata neovascularizația coroidiană este folositoare și pentru a obține un răspuns vizual bun și o evoluție anatomică favorabilă.

Algoritmul de tratament pe care îl propun ca urmare a acestei serii de cazuri constă în :

- Inițial tratament sistemic cu corticoizi, medrol (metilprednisolon) 0.8 mg/kg corp, cu scădere foarte lentă (4 mg la 10 zile), până la o doză de 8 mg, alături de asocierea cu dieta hiposodată și un protector gastric.
- La 6 luni, se va injecta intravitrean corticosteroid depot (OzurDex sau Triamcinolon acetamid). Raționamentul pentru implantul cu Triamcinolon este să suprimăm inflamația activă până se instalează agentul imunosupresor. Remisia se induce rapid, iar acuitatea vizuală este rapid stabilizată sau chiar îmbunătățită după revenirea la controlul de 8 luni.
- La 7-9 luni de la începerea tratamentului se trece pe un tratament cronic cu Azathioprina (Imuran), asociată inițial cu Budesonide, după efectuarea investigațiilor initiale, mai ales privind funcția hepatică. Se va menține protectorul gastric.
- O dificultate o reprezintă faptul că tratamentul cu imunosupresorul Azathioprina nu este compensat de către Casa de Asigurări de Sănătate decât pentru anumite categorii de afecțiuni, între care nu se numără și cele oftalmologice. Fiind un tratament necesar a fi menținut pe termen lung, pentru unii pacienți prețul poate reprezenta o barieră în a-l urma.
- Se poate asocia pe termen lung și un AINS topic cu penetranță la nivelul polului posterior

În opinia mea, este extrem de important pentru clinicieni să învețe și să aprofundeze mai bine sindroamele white dot, deoarece unii pacienți cu aceste sindroame încă mai sunt trimiși spre spitalele de boli infecțioase, cu diagnosticul de corioretinită infecțioasă (mai ales cu suspiciune de toxoplasmoză oculară). Monitorizarea acestor leziuni prin tehnica fotografierii fundului de ochi și prin tehnica angiografiei este, de asemenea, foarte importantă și permite monitorizarea obiectivă a evoluției. Varietatea mare de leziuni observate la fundul de ochi sugerează diverse entități, dar, în stadiul final, sindroamele white dot pot avea aparențe asemănătoare.

Bibliografie selectivă (din cele 168 de titluri)

- [1] L. M. Jampol and K. G. Becker, "White spot syndromes of the retina: a hypothesis based on the common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 135, no. 3, pp. 376–9, Mar. 2003.
- [2] R. B. Pearlman *et al.*, "Increased Prevalence of Autoimmunity in Patients With White Spot Syndromes and Their Family Members," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 127, no. 7, p. 869, Jul. 2009.
- [3] S. J. Ryan and A. E. Maumenee, "Birdshot retinochoroidopathy.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 89, no. 1, pp. 31–45, Jan. 1980.
- [4] K. H. Shah *et al.*, "Birdshot Chorioretinopathy," *Surv. Ophthalmol.*, vol. 50, no. 6, pp. 519–541, Nov. 2005.
- [5] H. A. Priem, A. Kijlstra, L. Noens, G. S. Baarsma, J. J. De Laey, and J. A. Oosterhuis, "HLA typing in birdshot chorioretinopathy.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 105, no. 2, pp. 182–5, Feb. 1988.
- [6] J. E. Thorne, D. A. Jabs, G. B. Peters, D. Hair, J. P. Dunn, and J. H. Kempen, "Birdshot Retinochoroidopathy: Ocular Complications and Visual Impairment," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 140, no. 1, p. 45.e1-45.e8, Jul. 2005.
- [7] L. Sobrin, B. L. Lam, M. Liu, W. J. Feuer, and J. L. Davis, "Electroretinographic Monitoring in Birdshot Chorioretinopathy," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 140, no. 1, p. 52.e1-52.e18, Jul. 2005.
- [8] M. J. Heiferman *et al.*, "ACUTE POSTERIOR MULTIFOCAL PLACOID PIGMENT EPITHELIOPATHY ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY," *Retina*, p. 1, Feb. 2017.
- [9] J. D. Gass, "Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 80, no. 2, pp. 177–85, Aug. 1968.
- [10] T. V Roberts and P. Mitchell, "Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy: a long-term study.," *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.*, vol. 25, no. 4, pp. 277–81, Nov. 1997.
- [11] L. Di Crecchio, M. B. Parodi, S. Saviano, and G. Ravalico, "Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and ulcerative colitis: a possible association.," *Acta Ophthalmol. Scand.*, vol. 79, no. 3, pp. 319–21, Jun. 2001.

- [12] A. Darugar, A. Mathian, P. Lehoang, and B. Bodaghi, "Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy as the initial manifestation of sarcoidosis.," *J. Ophthalmic Vis. Res.*, vol. 6, no. 4, pp. 338–43, Oct. 2011.
- [13] P. Azar, R. S. Gohd, D. Waltman, and K. A. Gitter, "Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with an adenovirus type 5 infection.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 80, no. 6, pp. 1003–5, Dec. 1975.
- [14] A. P. Brézin, P. Massin-Korobelnik, M. Boudin, A. Gaudric, and P. LeHoang, "Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy after hepatitis B vaccine.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 113, no. 3, pp. 297–300, Mar. 1995.
- [15] B. K.-T. Tsang, D. S. Chauhan, R. Haward, I. Whiteman, J. Frayne, and C. McLean, "Fatal Ischemic Stroke Complicating Acute Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy," *J. Neuro-Ophthalmology*, vol. 34, no. 1, pp. 10–15, Mar. 2014.
- [16] R. Vianna, J. van Egmond, H. Priem, and P. Kestelyn, "Natural history and visual outcome in patients with APMPE.," *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.*, vol. 248, pp. 73–6, 1993.
- [17] J. M. Weinstein, G. H. Bresnick, C. L. Bell, R. A. Roschmann, B. R. Brooks, and C. M. Strother, "Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with cerebral vasculitis.," *J. Clin. Neuroophthalmol.*, vol. 8, no. 3, pp. 195–201, Sep. 1988.
- [18] G. Stoll, K. Reiners, A. Schwartz, F. G. Kaup, C. Althaus, and H. J. Freund, "Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy with cerebral involvement.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 54, no. 1, pp. 77–9, Jan. 1991.
- [19] S. Comu, T. Verstraeten, J. S. Rinkoff, and N. A. Busis, "Neurological manifestations of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy.," *Stroke*, vol. 27, no. 5, pp. 996–1001, May 1996.
- [20] J. Jurjen de Vries, W. F. A. den Dunnen, E. A. Timmerman, I. G. Kruithof, and J. De Keyser, "Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy With Cerebral Vasculitis: A Multisystem Granulomatous Disease," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 124, no. 6, p. 910, Jun. 2006.
- [21] F. Scarinci, A. A. Fawzi, A. Shaarawy, J. M. Simonett, and L. M. Jampol, "LONGITUDINAL QUANTITATIVE EVALUATION OF OUTER RETINAL LESIONS IN ACUTE POSTERIOR MULTIFOCAL PLACOID PIGMENT EPITHELIOPATHY USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY," *Retina*, vol. 37, no. 5, pp. 851–857, May 2017.

- [22] H. N. Shelsta, L. M. Jampol, and D. V. Weinberg, "INDOLENT NONPROGRESSIVE MULTIFOCAL CHOROIDAL LESIONS," *Retina*, vol. 32, no. 2, pp. 289–292, Feb. 2012.
- [23] P. J. Savino, R. J. Weinberg, J. G. Yassin, and A. R. Pilkerton, "Diverse manifestations of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 77, no. 5, pp. 659–62, May 1974.
- [24] A. C. Bird and A. M. Hamilton, "Placoid pigment epitheliopathy. Presenting with bilateral serous retinal detachment.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 56, no. 12, pp. 881–6, Dec. 1972.
- [25] F. Kayazawa and H. Takahashi, "Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and Harada's disease.," *Ann. Ophthalmol.*, vol. 15, no. 1, pp. 58–62, Jan. 1983.
- [26] I. Kremer and Y. Yassur, "Unilateral atypical retinal pigment epitheliopathy associated with serous retinal detachment.," *Ann. Ophthalmol.*, vol. 24, no. 2, pp. 75–7, Feb. 1992.
- [27] S. Garg and L. M. Jampol, "Macular serous detachment in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy.," *Retina*, vol. 24, no. 4, pp. 650–1, Aug. 2004.
- [28] S. Pasadhika *et al.*, "Azathioprine for Ocular Inflammatory Diseases," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 148, no. 4, p. 500–509.e2, Oct. 2009.
- [29] N. Ebrahimiadib, B. S. Modjtahedi, S. Davoudi, and C. S. Foster, "Treatment of Serpiginous Choroiditis with Chlorambucil: A Report of 17 Patients," *Ocul. Immunol. Inflamm.*, pp. 1–11, Oct. 2016.
- [30] E. Miserocchi, L. Berchicci, L. Iuliano, G. Modorati, and F. Bandello, "Dexamethasone intravitreal implant in serpiginous choroiditis.," *Br. J. Ophthalmol.*, Jun. 2016.
- [31] A. O. Saatci, Z. Ayhan, C. Engin Durmaz, and O. Takes, "Simultaneous Single Dexamethasone Implant and Ranibizumab Injection in a Case with Active Serpiginous Choroiditis and Choroidal Neovascular Membrane.," *Case Rep. Ophthalmol.*, vol. 6, no. 3, pp. 408–14, 2015.
- [32] J. E. Thorne, D. A. Jabs, S. R. Kedhar, G. B. Peters, and J. P. Dunn, "Loss of Visual Field Among Patients with Birdshot Chorioretinopathy," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 145, no. 1, p. 23–28.e2, Jan. 2008.
- [33] A. Martidis, J. S. Duker, and C. A. Puliafito, "Intravitreal triamcinolone for refractory cystoid macular edema secondary to birdshot retinochoroidopathy.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 119, no. 9, pp. 1380–3, Sep. 2001.

- [34] J. A. Oosterhuis, G. S. Baarsma, and B. C. Polak, "Birdshot chorioretinopathy--vitiliginous chorioretinitis.," *Int. Ophthalmol.*, vol. 5, no. 3, pp. 137–44, Nov. 1982.
- [35] H. M. Wheatley and D. Sarraf, "ACUTE MACULAR NEURORETINOPATHY AFTER RANIBIZUMAB INJECTION IN A DIABETIC PATIENT," *Retin. Cases Brief Rep.*, vol. 11, pp. S148–S150, 2017.
- [36] V. Pirani *et al.*, "Acute macular neuroretinopathy associated with subclinical cytomegalovirus infection," *Int. Ophthalmol.*, vol. 37, no. 3, pp. 727–731, Jun. 2017.
- [37] M. R. Munk *et al.*, "Quantification of retinal layer thickness changes in acute macular neuroretinopathy.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 101, no. 2, pp. 160–165, Feb. 2017.
- [38] A. A. Fawzi *et al.*, "ACUTE MACULAR NEURORETINOPATHY," *Retina*, vol. 32, no. 8, pp. 1500–1513, Sep. 2012.
- [39] G. Azar, B. Wolff, P.-L. Cornut, J.-A. Sahel, and M. Mauget-Fay sse, "Spectral domain optical coherence tomography evolutive features in acute macular neuroretinopathy," *Eur. J. Ophthalmol.*, vol. 22, no. 5, pp. 0–0, May 2012.
- [40] A. C. Browning, R. Gupta, C. Barber, C. S. Lim, and W. M. Amoaku, "The Multifocal Electroretinogram in Acute Macular Neuroretinopathy," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 121, no. 10, p. 1506, Oct. 2003.
- [41] R. K. Maturi, M. Yu, and D. T. Sprunger, "Multifocal Electroretinographic Evaluation of Acute Macular Neuroretinopathy," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 121, no. 7, p. 1068, Jul. 2003.
- [42] E. Rahimy and D. Sarraf, "Paracentral acute middle maculopathy spectral-domain optical coherence tomography feature of deep capillary ischemia," *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 25, no. 3, pp. 207–212, May 2014.

Lista lucr rilor publicate pe parcursul studiilor doctorale

- 1. Macular serpiginous choroiditis – case report** - Cozubas R, Ungureanu E, Istrate S L, Alexandrescu C, Nanu RV, Voinea LM, Ciuluvica R, Romanian Journal of Ophthalmology, volume 62, Issue 3, July-Sept 2018, pp 217-221
- 2. Similarities and differences between three different types of white dot syndrome and the therapeutic possibilities** Cozubas R, Ungureanu E, Instrate SL, Alexandrescu C, Nanu RV, Voinea LM, Ciuluvica R, Romanian Journal of Ophthalmology, volume 62, Issue 3, July-Sept 2018, pp 183-187