

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”

BUCUREȘTI

FACULTATEA DE MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. UNIV. DR. VOINEA MARY LILIANA

DOCTORAND:

DR. MERTICARIU CORINA IOANA

BUCUREȘTI

2019

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ
DISCIPLINA OFTALMOLOGIE**

TEZĂ DE DOCTORAT

**Abordarea Diagnostică și Terapeutică a
Neuropatiei Optice din Hipertensiunea
Intracraniană Idiopatică**

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Voinea Mary Liliana

Doctorand:

Dr. Merticariu Corina Ioana

București

2019

CUPRINS

LISTĂ ABREVIERI.....	6
INTRODUCERE.....	7
PARTEA I. ABORDĂRI TEORETICE.....	14
1. HIPERTENSIUNEA INTRACRANIANĂ.....	15
1.1. Nomenclatură și epidemiologie.....	15
1.2. Fiziopatologie.....	15
1.3. Evoluție.....	17
1.4. Prezentare clinică.....	19
1.5 Monitorizare.....	20
1.6. Management.....	21
2. HIPERTENSIUNEA IDIOPATICĂ INTRACRANIANĂ.....	23
2.1 HIC idiopatică la adulți.....	23
2.1.1 Istoric și nomenclatură.....	23
2.1.2 Epidemiologie și factori de risc.....	25
2.1.3 Fiziopatologie.....	28
2.1.4 Prezentare clinică.....	31
2.1.5 Diagnostic.....	34
2.1.6 Monitorizare.....	36
2.1.7 Diagnostic diferențial.....	38
2.1.8 Management.....	39
2.1.9 Situații particulare.....	43
2.2. HIC idiopatică la copii și adolescenți.....	44
2.2.1 Istoric și nomenclatura actuală.....	44
2.2.2 Epidemiologie și factori de risc.....	45
2.2.3 Fiziopatologie.....	47

2.2.4	Prezentare clinică.....	48
2.2.5	Monitorizare	50
2.2.6.	Management	52
3.	NEUROPATIA OPTICĂ DIN HIC IDIOPATICĂ	56
3.1.	Evaluarea afectării vizuale în HIC idiopatică.....	56
3.2.	Modificări histo-patologice la nivelul căii vizuale în HIC idiopatică	58
3.3.	Adordarea edemului papilar	59
3.3.1.	Mecanismul de apariție al edemului papilar	59
3.3.2.	Evaluarea edemului papilar și a neuropatiei optice	61
3.4.	Particularități ale evaluării neuropatiei optice la copii	70
	PARTEA A II-A. CONTRIBUȚII PERSONALE	73
4.	OPȚIUNI METODOLOGICE	74
4.1	Obiectiv general și ipoteze de lucru	74
4.2	Designul cercetării.....	75
5.	REZULTATELE CERCETĂRII.....	89
5.1	Distribuție demografică în cadrul lotului studiat.....	89
5.2	Diagnostic inițial în cadrul lotului studiat	92
5.2.1	Diagnostice la prima prezentare	92
5.2.2	Tratament la prima prezentare	93
5.3	Diagnostic pozitiv în cadrul lotului studiat.....	94
5.3.1	Durata până la punerea diagnosticului de HIC idiopatică	94
5.3.2	Factori de risc asociați HIC idiopatică în lotul de studiu	95
5.3.3	Investigații efectuate în cursul spitalizării în cadrul lotului de studiu ...	99
5.3.4	Tratament după diagnosticare corectă în cadrul lotului studiat.....	104
5.4	Examinare neuro-oftalmologică	108
5.4.1	Evaluarea simptomatologiei neuro-oftalmologice în lotul de studiu...	109
5.4.2	Evaluarea afectării vizuale în lotul de studiu.....	112

5.4.3 Evaluarea imagistică oftalmologică adițională în lotul de studiu.....	126
5.5 Tomografia oculară în coerență optică	128
5.5.1 Tomografia de nerv optic	129
5.5.2 Tomografia maculară.....	132
5.5.3 Angio-tomografia maculară.....	134
5.5.4 Imagistica prin optică adaptivă.....	137
5.5.5 Corelații cu parametrii clinici	138
6. DISCUȚII	148
7. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	168
BIBLIOGRAFIE	186
LISTĂ FIGURI.....	218
LISTĂ FOTOGRAFII	219
LISTĂ TABELE.....	220

INTRODUCERE

Lucrarea de față propune o analiză a problematicii diagnosticării și tratamentului hipertensiunii intracraniene idiopatice (HIC idiopatică). Cercetarea pornește de la premisa că hipertensiunea idiopatică intracraniană reprezintă o afecțiune puțin cunoscută și deseori trecută cu vederea, eronat considerată benignă și deci cu o rată crescută de subdiagnosticare. Deși pierderea vederii este principala comorbiditate, pacienții percep disfuncția vizuală abia în momentul scăderii acuității vizuale centrale, când modificările sunt de obicei ireversibile. Deoarece afectarea vizuală este insidioasă, am presupus că, la rândul lui, examenul funcției vizuale este efectuat inadecvat, contribuind la subdiagnosticarea neuropatiei optice asociate.

O altă ipoteză este că evaluarea edemului papilar prin măsurarea diametrului tecii nervului optic și prin imagini de rezoluție înaltă ale capului nervului optic și a retinei peripapilare este superioară evaluării oftalmoscopice și poate ajuta la punerea diagnosticului corect de edem. Deoarece evaluarea acuității vizuale și a câmpului vizual nu indică dacă pierderea de vedere produsă de edemul papilar este reversibilă, am presupus că măsurarea tomografică a pierderii neuro-axonale maculare la ochii cu edem papilar ar fi de preferat pentru o cuantificare adecvată a prognosticului vizual. La pacienți cu edem papilar nu poate fi folosită măsurarea RNFL peripapilar pentru a distinge neuropatia optică deoarece grosimea nervului optic poate fi fals crescută din cauza edemului, mascând atrofia fibrelor. Am presupus însă că grosimea maculară ar putea fi un parametru structural mai fidel corelat cu prognosticul funcțional vizual.

Partea generală a tezei este structurată în 3 capitole distincte în care am sintetizat informațiile cele mai relevante până în prezent din literatura de specialitate pe tema abordată. În primul capitol este făcută o recenzie a informațiilor cunoscute la ora actuală în legătură cu fiziopatologia, clinica și tratamentul hipertensiunii intracraniene. În al doilea capitol este prezentată o sinteză a celor mai noi cercetări în domeniul epidemiologiei, diagnosticului și managementului hipertensiunii intracraniene idiopatice. Informațiile sunt structurate în două subcapitole distincte, unul în care sunt sumarizate manifestările bolii la adulți și unul în care sunt abordate particularitățile bolii la copii. În al treilea capitol este expusă problematica evaluării și tratării edemului papilar și a neuropatiei optice din HIC idiopatică la momentul actual.

Cercetarea personală este structurată în 4 capitole distincte și cuprinde metodologia de cercetare, rezultatele și discuțiile pe care le ridică studiul iar în final sunt prezentate concluziile cercetării, limitele și perspectivele pe care le deschide studiul de față.

OBIECTIVE GENERALE

Lucrarea propune două obiective principale de cercetare:

I. Evaluarea metodelor actuale de diagnostic și tratament ale HIC idiopatice în România;

II. Testarea rolului investigațiilor imagistice oftalmologice în cuantificarea neuropatiei optice asociate hipertensiunii intracraniene idiopatice.

Pentru operaționalizarea acestor obiective de cercetare, analiza se desfășoară pe două dimensiuni. În prima parte propune o abordare comprehensivă a situației curente în ceea ce privește practicile de diagnostic și tratament utilizate. În a doua parte oferă alternative care iau în considerare progresele tehnologice în imagistica oculară, punând în balanță eficiența investigării prin metode clinice și funcționale (fund de ochi, perimetrie oculară, acuitate vizuală) versus metode de investigație imagistică structurală (ecografie și tomografie în coerență optică swept source).

Obiectivul final al lucrării este să **definiească un ghid** practic de abordare a diagnosticului, evaluării și managementului neuropatiei optice din cadrul HIC idiopatică **prin ilustrarea factorilor cheie de decizie**. Cercetarea **țintește să aducă argumente în ceea ce privește importanța abordării multidisciplinare coordonate a bolii și să ofere** alternative moderne de identificare a elementelor esențiale de diagnostic.

DESIGNUL CERCETĂRII

Am efectuat un studiu prospectiv, longitudinal pe durata a patru ani (octombrie 2014 – ianuarie 2019) în care am inclus pacienții diagnosticați cu hipertensiune intracraniană benignă, conform codificării DRG în vigoare la ora actuală (G93.2). Au fost identificați 149 de pacienți în trei spitale universitare pentru adulții și copiii cu afecțiuni neurologice care deservește capitala și zona de sud est a țării (Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia”, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu” precum și Spitalul Universitar de Urgență București). Lotul final de pacienți după aplicarea criteriilor de includere și excludere a numărat 22 de persoane (44 de ochi).

În prima parte a studiului am urmărit particularitățile demografice ale pacienților, evaluarea protocolului de diagnostic (dacă diagnosticul de HIC idiopatică s-a pus conform criteriilor internaționale de diagnostic), evaluarea duratei până la confirmarea diagnosticului și a cauzelor eventualei subdiagnosticării sau a diagnosticării eronate. În

plus, am urmărit tipul și frecvența examinărilor oftalmologice efectuate în cadrul diagnosticării HIC idiopatice. Am comparat eficiența investigațiilor în detectarea afectării vizuale cu cea a unui protocol complet de investigații oftalmologice efectuat în cadrul unei clinici specializate în cercetarea polului posterior, cu aparatură de ultimă oră. În 1-7 zile de la identificarea inițială, tuturor celor 22 de pacienți înrolați li s-a efectuat o nouă evaluare neuro-oftalmologică amănunțită conform unui protocol mai amplu ce a inclus examen al polului anterior, al motilității oculare, al reactivității pupilare și al fundului de ochi. Am evaluat metodele de tratament specific folosite și eficiența lor, precum și evoluția pacienților urmăriți în lotul de studiu.

Partea a doua a studiului este una experimentală în care pacienții au fost supuși unor investigații imagistice oculare non-invazive pentru a caracteriza modificările apărute în cadrul HIC idiopatică și pentru a vedea dacă imagistica oculară (ecografia oculară, OCT, OCT-A, imagistica AO) poate juca un rol în cadrul protocolului de diagnostic al HIC idiopatică. Pentru aceasta am comparat măsurătorile obținute la lotul de pacienți cu cele ale unui lot martor cu caracteristici demografice similare, dar fără patologie oculară.

În această parte a studiului am evaluat corelația dintre **parametrii ecografici**, respectiv **OCT** și examinarea clinică a edemului papilar (folosind scala Frisén). Am investigat relația dintre grosimea maculară și funcția vizuală centrală la pacienții cu HIC idiopatică și am testat dacă măsurarea grosimii straturilor retiniene la nivel macular și peripapilar folosind DRI OCT poate identifica ochii predispuși la atrofie optică. Suplimentar cuantificării grosimii straturilor retiniene, am evaluat modificările vasculare din maculă folosind **angio-tomografia retiniană** (angio-OCT). Pe lângă caracterizarea tomografică a modificărilor structurale retiniene, am testat dacă apar modificări la nivel histologic în stratul fotoreceptorilor retinieni prin folosirea tehnicilor **de imagistică prin optică adaptivă** (AO).

REZULTATELE CERCETĂRII

Diagnostic inițial în cadrul lotului studiat

Deoarece boala evoluează în general cu remisiuni și recurențe, cei mai mulți pacienți au trecut prin mai multe episoade de boală și consulturi la diferite specialități înainte de a se pune diagnosticul de certitudine. Cel mai frecvent, prima prezentare a fost la medicul de familie sau la departamentul de urgență. Au fost însă și pacienți care s-au prezentat la neurolog, oftalmolog sau optică medicală și chiar în serviciul de boli infecțioase. Indiferent de specialitatea unde au fost inițial, li s-a pus un diagnostic

prezumptiv în funcție de care au primit un tratament. Într-un timp mai scurt sau mai lung, în funcție de acuratețea diagnosticului, eficiența tratamentului și evoluția bolii, pacienții au ajuns la unul din cele trei spitale incluse în studiu unde s-a pus diagnosticul de certitudine de HIC idiopatică.

Cele mai frecvente diagnostice au fost sindroamele cefalalgice de tip cefalee episodică (4 pacienți) și sindromul migrenos recurent (3 pacienți). Diagnosticul de hipertensiune intracraniană idiopatică a fost pus de la prima prezentare la doar 3 din cei 22 de pacienți, aceștia fiind și cei care au primit indicație de tratament adecvată.

Factori de risc asociați HIC idiopatică în lotul de studiu

În funcție de statusul ponderal, s-a observat o distribuție diferită a modificărilor bio-umorale, cea mai frecventă modificare în lotul pacienților supraponderali fiind hipovitaminoza D, iar în lotul normoponderalilor anemia. Din cei 22 pacienți, 6 au prezentat **apnee de somn** conform chestionarului Berlin. Testul Pearson Chi-Square relevă faptul că există diferențe semnificative statistice ($\chi(1) = 13,270$, $p = 0,001$) între persoanele normoponderale și cele supraponderale în relație cu apnea de somn în lotul de studiu.

Investigații neuroimagistice

Analiza comparativă între rezultatele celor două investigații imagistice folosite (CT și IRM) au arătat că investigațiile cu IRM au o sensibilitate mai mare, ducând la dublarea numărului pacienților în cazul cărora au fost identificate modificări sugestive pentru HIC idiopatică.

Puncție lombară

Media pLCR a fost de 29,82 cmH₂O, cu un minim de 25 cmH₂O și un maxim de 43 cmH₂O. Valorile pLCR au fost în medie mai ridicate pentru persoanele supraponderale (31,2 cmH₂O în cazul persoanelor supraponderale vs 27,7 cmH₂O pentru cei normoponderali).

Tratament

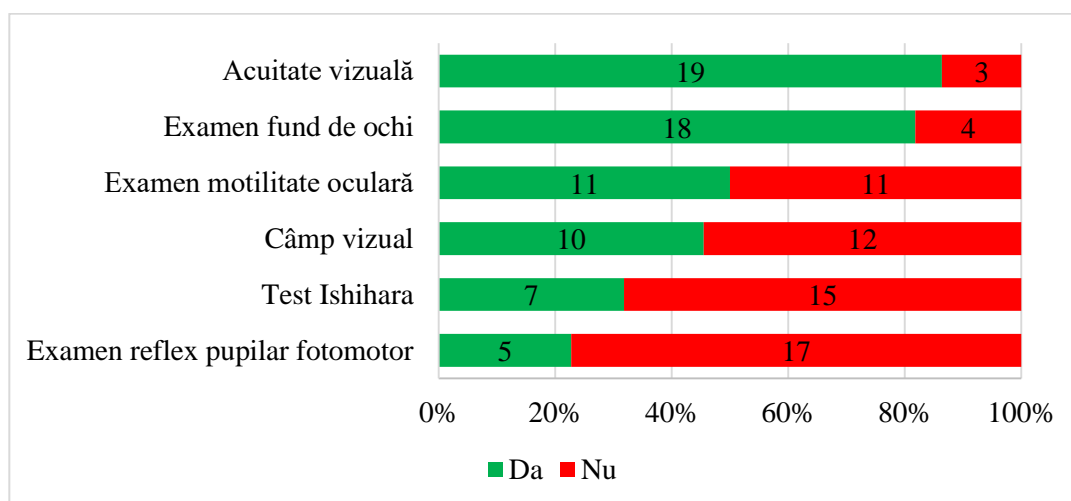
După externare, 16 pacienți au continuat tratamentul cu acetazolamidă, în 2 sau 3 prize, pentru o perioadă medie de 1,5 luni. Reducerea tratamentului a fost făcută în general prin reducerea cu un sfert la o săptămână sau cu o treime o dată la 2 săptămâni. La toți pacienții la care a apărut o reacutizare a bolii asociată cu reducerea tratamentului de întreținere, au fost necesare doze mai mari de acetazolamidă pentru a controla simptomatologia decât cele folosite la primul episod.

Dintre cei care au apelat la măsuri conservatoare de slăbire, doar 2 pacienți au pierdut în greutate peste 10% din greutatea inițială și au rămas la noul nivel ponderal pe termen lung. Pacientele care au efectuat chirurgie bariatrică au scăzut în medie 48 de kilograme (minim 38 kg, maxim 60 kg), scădere ponderală ce a fost păstrată pe parcursul studiului. Global, nu au apărut recurențe la pacienții care au înregistrat o scădere ponderală de peste 10% din greutatea înregistrată la momentul declanșării bolii.

Examinare neuro-oftalmologică

În lotul de studiu, pe parcursul internării în vederea diagnosticării HIC idiopatice, cea mai frecventă investigație efectuată a fost acuitatea vizuală, testată la 19 pacienți din cei 22 de pacienți.

Figură. Teste oftalmologice efectuate pe parcursul internării în funcție de numărul de pacienți



Sursă date: Date culese de autor în vederea realizării lucrării de doctorat. N=22

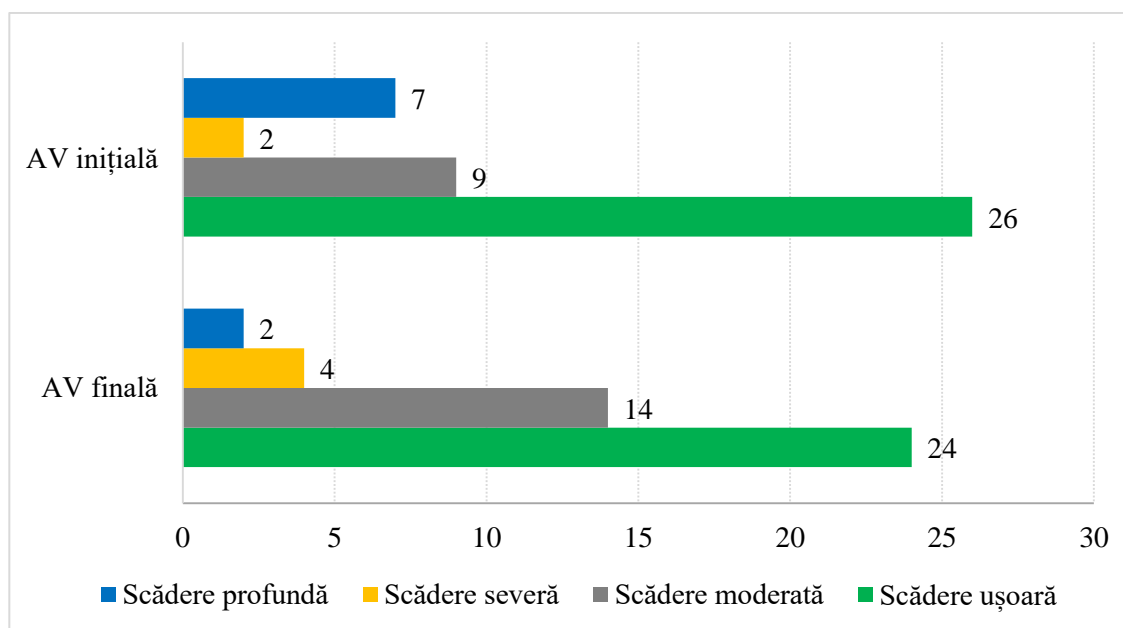
A fost urmată de examinarea fundului de ochi, efectuată la 18 pacienți. Câmpul vizual a fost efectuat la mai puțin de jumătate din pacienți, iar investigații mai specifice pentru afectarea nervului optic ca ca măsurarea reflexului pupilar fotomotor sau testarea simțului cromatic a fost efectuat la 5 și respectiv 7 pacienți din cei 22. În cadrul examenului neuro-oftalmologic detaliat am repetat toate investigațiile la toți pacienții.

Media acuității vizuale inițiale a fost 0,7 atât la ochiul drept cât și la ochiul stâng (minim 0,05 pentru OD, respectiv 0,01 pentru OS și maxim 1 pentru ambii ochi), iar media acuității vizuale finale a fost 0,8 atât la ochiul drept cât și la ochiul stâng (minim 0,4 pentru OD, respectiv 0,01 pentru OS și un maxim 1 pentru ambii ochi).

Comparând evoluția valorilor pentru cei 22 pacienții (44 ochi), am găsit diferențe semnificative statistic între media acuității vizuale inițiale și finale, pentru fiecare ochi conform testului Wilcoxon ($Z = -2,76$, $p = 0,006$ și respectiv $Z = -2,62$, $p = 0,009$).

În funcție de tipul de tratament urmat, valorile AV finale înregistrează diferențe semnificative statistic între pacienții care au primit **tratament combinat** pe parcursul internării (antiinflamator steroidian și tratament depletiv cu acetazolamidă și manitol) și cele care au urmat alte scheme de tratament ($U = 150$, $p = 0,020$). Cu cât un pacient are o valoare a presiunii LCR mai mare, acuitatea vizuală finală va fi mai scăzută. ($r = -0,611$, $n = 44$, $p = 0,001$). **Întârzierea în punerea unui diagnostic corect** și începerea tratamentului influențează vederea finală a pacienților. Cu cât un pacient primește diagnosticul corect și începe tratamentul mai târziu, acuitatea vizuală finală va fi mai slabă. ($r = -0,344$, $n = 44$, $p = 0,022$).

Figură. Evoluția acuității vizuale în funcție de severitate



Sursă date: Date culese de autor în vederea realizării lucrării de doctorat. N=44

La prezentare, cel mai frecvent tip de defect a fost lărgirea petei oarbe, prezentă practic la toți pacienții și pe care am luat în considerare doar dacă interesa fixația sau a fost însoțită de defecte localizate. Defectele sectoriale, de tip treaptă nazală, scotoame arcuate parțiale sau complete însoțite de lărgirea petei oarbe au fost prezente la 17 ochi. Defecte generalizate ca scotoamele periferice concentrice și îngustarea concentrică au apărut la 6 ochi. La final, majoritatea ochilor au avut câmp vizual normal. Similar

distribuției de la momentul inițial, cele mai frecvente au fost defectele infero-nazale și defectele localizate de tip scotom arcuat parțial sau complet (14 ochi). Cu toate acestea un număr mai mare de ochi au înregistrat îngustare concentrică (12 ochi) și scotoame paracentrale (8 ochi).

Pacienții cu **obezitate**, au avut parametrii câmpului vizual MD și respectiv PSD semnificativ statistic mai reduși comparativ cu restul lotului ($Z=-2,97$, $p=0,03$ respectiv $Z=-2,726$, $p=0,004$).

Similar acuității vizuale, **durata scăderii vederii** percepută subiectiv de către pacient se corelează semnificativ statistic cu PSD final ($r=0,449$, $n=37$, $p=0,005$). Astfel, cu cât un pacient percepe o durată mai lungă a simptomatologiei oculare până la momentul începerii tratamentului, sensibilitatea vizuală inițială și finală va fi mai slabă. În ceea ce privește prezența **factorilor de risc**, conform testului Mann-Whitney, MD final și PSD final înregistrează diferențe semnificative statistic între persoanele care au avut forma fulminantă de boală și cele cu evoluție treptată a bolii ($U=9$, $p=0,005$, respectiv $U=15$, $p=0,013$).

Comparând cei doi parametrii principali folosiți pentru evaluarea funcției vizuale, acuitate vizuală și câmp vizual, la momentul inițial, putem afirma astfel că evaluarea formală a câmpului vizual prin perimetrie automată sau manuală este utilă în diagnosticarea stadiilor subclinice de afectare vizuală și în monitorizarea progresiei bolii. Altfel spus, îngustarea câmpului vizual și apariția defectelor sectoriale sunt parametrii mai sensibili ai afectării vizuale și ar putea fi indicatori predictibili ai iminenței afectării vizuale severe.

Examenul fundului de ochi a fost efectuat în momentul internării la 36 ochi. În urma examenului neuro-oftalmologic detaliat, toți pacienții au efectuat examen de fund de ochi și la toți a fost identificat un grad diferit de edem de nerv optic. Am folosit un sistem Frisén modificat, bazat pe gradul și localizarea distensiei axonale și a opacifierii RNFL. Edemul ușor și moderat (de grad 2 și 3) a fost cel mai frecvent identificat (28 de ochi), edemul marcat și sever (de grad 4 și 5) fiind observat la 14 ochi.

Cu cât indicele de masă este mai mare, gradul edemului papilar va fi mai mare. Similar, există o corelație semnificativă statistic între creșterea recentă în greutate și gradul clinic edemului ($r=0,579$, $n=24$, $p=0,003$). În plus cu cât presiunea lichidului cefalorahidian este mai mare, capul nervului optic va fi mai edemațiat ($r=0,682$, $n=44$, $p=0,001$). Există o corelație puternică atât între edemul papilar și acuitatea vizuală finală ($r=-0,717$, $n=44$, $p=0,001$) cât și între edemul papilar și MD și PSD final ($r=-0,619$, $n=37$,

p=0,001, respectiv r=0,682, n=37, p=0,001). Altfel spus cu cât un pacient va avea un edem papilar mai accentuat inițial, parametrii finali ai funcției vizuale vor fi mai afectați. **Nivelul edemului papilar conform scalei Frisén a fost un predictor bun al prognosticului vizual.**

Am observat o corelație pozitivă moderată, semnificativă statistic între **diametrul tecii nervului optic** măsurat ecografic și valoarea presiunii lichidului cefalorahidian (r=0,542, n=42, p=0,001). Am găsit o corelație negativă puternică, semnificativă statistic între diametrul nervului optic și valorile acuității vizuale (inițiale și finale) (r=-0,658, n=42, p=0,001 respectiv r=0,667, n=42, p=0,001). Practic, cu cât edemul nervului optic este mai sever, acuitatea vizuală va fi mai redusă. Forma severă cu pierdere rapidă de vedere s-a corelat semnificativ statistic cu diametrul nervului optic măsurat prin ecografie oculară (r=0,380, n=42, p=0,013). Astfel cu cât pacientul are o boală mai severă, cu evoluție fulminantă, diametrul tecii nervului optic va fi mai mare.

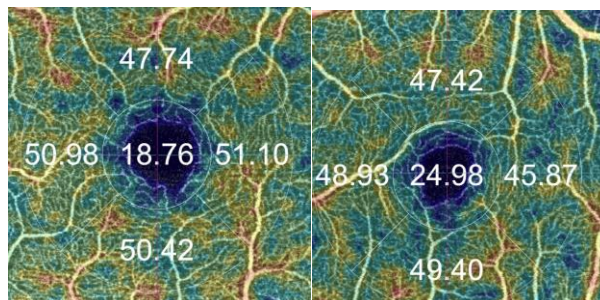
Pentru a testa parametrii **tomografiei în coerență optică** (OCT) am comparat măsurătorile lotului pacienților cu cele efectuate pe un lot martor compus din 25 de indivizi sănătoși, cu distribuție demografică similară lotului de studiu. Toți pacienții și indivizii normali (44 de ochi în lotul bolnavilor vs 50 de ochi în lotul control) au efectuat tomografiile oculare în coerență optică swept source (SS-OCT) folosind DRI OCT - Triton. Pentru a analiza scanările în vederea determinării percentilelor grosimii RNFL, GCL+(GCL+IPL) și GCL++(RNFL+GCL+IPL) am folosit algoritmul de segmentație 3-D.

După cum era de așteptat, la prima prezentare 52% din ochi au avut îngroșare semnificativă (peste percentila 95) a RNFL peripapilar (RNFLp) și aproximativ 13% au avut subțiere semnificativă (sub percentila 5) a RNFLp. Grosimea medie a RNFLp a fost semnificativ statistic mai mare la lotul de studiu comparativ cu lotul normal (U=642,5, p=0,001).

Folosind **angio-OCT**, am observat diferențe vizibile între pacienți și indivizii normali atât în în plexul capilar superficial cât și în cel profund la nivelul zonei avascularare foveale (FAZ), cu aspect de capillary drop-out. În plexul capilar superficial, suprafața FAZ a fost de $347,2 \pm 21,5 \mu\text{m}^2$ la pacienții cu HIC idiopatică vs $228,5 \pm 9,7 \mu\text{m}^2$ la cei sănătoși, diferențe statistic semnificative, p=0,003.

Densitatea vasculară foveală centrală a plexului capilar superficial măsurată pe harta ETDRS a fost de $18,47 \pm 0,8\%$ la pacienții cu HIC idiopatică vs $24,68 \pm 0,8\%$ la cei din lotul control, diferențe statistic semnificative (p=0,008).

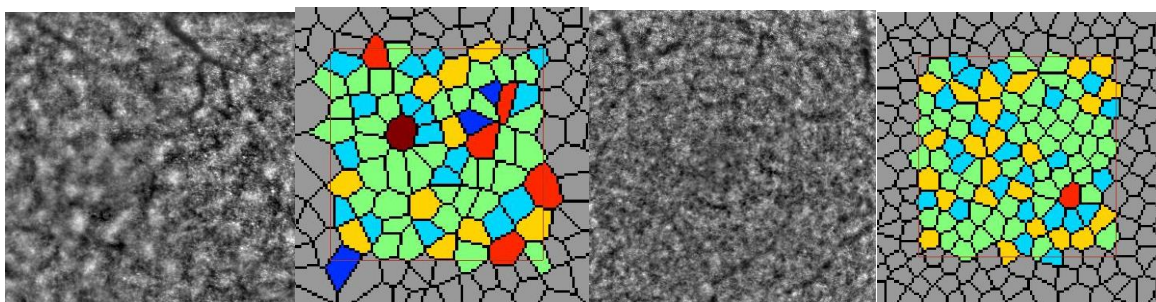
Fotografie. Aspectul angio-OCT al plexului capilar superficial pentru un pacient cu HIC idiopatică și o persoană din lotul control



Sursă fotografii: Imagini din arhiva autorului în vederea realizării lucrării de doctorat. A-Imaginea en-face ce arată aspectul și densitatea vasculară măsurată în cadranele ETDRS

Prin **imagistica prin optică adaptivă** am observat scăderea densității fotoreceptorilor a fost mai pronunțată în cazurile mai severe de HIC idiopatică, în care prognosticul vizual a fost mai rezervat. Această observație pare să fie concordantă cu observarea modificărilor vasculare profunde și cu modificarea semnificativă statistic a grosimii maculare totale la pacienții cu HIC idiopatică comparativ cu lotul control. Putem trage concluzia că, în cazurile cu evoluție severă sau îndelungată, afectarea structurală din cadrul bolii depășește limita neuroretinei.

Fotografie. Mozaicul și analiza fotoreceptorilor folosind optică adaptivă



Sursă fotografii: Imagini din arhiva autorului în vederea realizării lucrării de doctorat. A- Mozaic montat din 9 secțiuni la 2 și 4 grade superior, inferior, temporal și nazal de fovee pentru o pacientă cu HIC și o pacientă din lotul control B- Analiza mozaicului fotoreceptorilor -densitate 18333 mm⁻² curegularitate de 87,7% și dispersie de 14,4% vs densitate 26565 mm⁻², regularitate 99%, dispersie 9,7%.

Corelații cu parametrii clinici

Am găsit o corelație semnificativă statistic moderată între presiunea intracraniană și raportul cupă-disc linear, respectiv RNFLp nazal ($r=0,410$, $n=34$, $p=0,016$, respectiv $r=-0,305$, $n=44$, $p=0,044$). Cea mai strânsă corelație a acuității vizuale finale a fost cu

grosimea GCL+ din cadranul nazal al inelului intern ($r=0,433$, $n=44$, $p=0,003$), urmată de grosimea GCL+ a celorlalte cadrane din inelul intern. (Anexa 8)

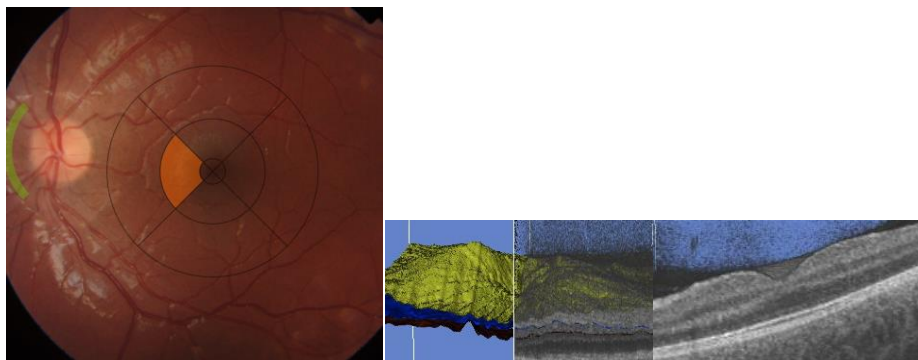
Odată ce am văzut cum se corelează paramertii OCT separați cu funcția vizuală finală, am efectuat o analiză de regresie logistică liniară pentru a identifica grosimile straturilor retiniene cu cea mai mare capacitate de a prezice pierderea vizuală. În acest sens am testat mai multe modele de regresie liniară multiplă pentru a găsi cel mai potrivit model în a prezice acuitatea vizuală finală și câmpul vizual final pe baza parametrilor tomografici. Capacitatea de predicție a acuității vizuale finale a modelului de regresie liniară bazat pe grosimea stratului fibrelor nervoase peripapilare a fost de doar 13,6%. Niciun indicator folosit nu a avut semnificație statistică.

Tabel. Modele de regresii multiple liniare pentru predicția acuității vizuale finale

Model regresie	Modelul este adecvat	Capacitate de predicție a AV finale	Indicatori cu impact statistic semnificativ
RNFL peripapilar	Nu F= 1,201 P=0,32	13,6%	-
RNFL mediu peripapilar TRT inel extern nazal și inel intern, central GCL+ inel extern nazal, inel intern, central GCL++ inel extern nazal, inel intern RNFL macular inel extern nazal, inel intern, central	Da F=4,13 p=0,002	86,6%	RNFL inel intern superior (p=0,007)
TRT inel intern nazal GCL+ nazal GCL++ nazal RNFL nazal	Da F=9,54 P=0,001	65%	grosime retiniană totală inel intern nazal (p=0,001) GCL+ nazal (p=0,014) GCL++ nazal (p=0,038) RNFL nazal (0,001)

Analizele de regresie multiplă ce au folosit mai mulți parametri pentru o capacitate de predicție mai mare sugerează că grosimea RNFL peripapilar superior, respectiv grosimea GCL+ și GCL++ din cadranul nazal al inelului intern ar putea fi factori de risc independenți ce influențează acuitatea vizuală, respectiv câmpul vizual central. Altfel spus, acești ar putea reprezenta markeri potențiali ai vederii centrale scăzute la pacienții cu HIC idiopatică. (Anexa 10 cuprinde toate modele testate)

Fotografie. Evidențierea parametrilor OCT ale modelelor de regresie cu cei mai mulți indicatori semnificativi



Sursă fotografie: Imagini din arhiva autorului în vederea realizării lucrării de doctorat. Imagine de fund de ochi și secțiune tomografică tridimensională ce evidențiază RNFL, GCL+ și GCL++ la nivel peripapilar nazal și TRT cadranul nazal al inelului intern macular.

DISCUȚII

Dintre factorii de risc asociați cu HIC idiopatică, cei mai semnificativi au fost hipovitaminoza D la copii și anemia la adolescente și femei adulte, hipervitaminoza A, o asociere citată în literatură cu hipertensiunea intracraniană idiopatică fiind prezentă la un singur pacient. Deoarece este un diagnostic de excludere și boala evoluează în general cu remisiuni și recurențe, uneori spontane, cei mai mulți pacienți au trecut prin mai multe episoade de boală și consulturi la diferite specialități. Rata de recurență în literatura de specialitate este între 6 și 22%, prognosticul vizual fiind mai rezervat, dacă boala apare chiar la pubertate (Stiebel-Kalish et al., 2006).

În studiul actual ne-am confruntat cu o subdiagnosticare substanțială la prima prezentare ce a dus la o întârziere medie de 3 luni de la debutul bolii până la diagnosticul pozitiv și instituirea tratamentului. Durata a fost influențată semnificativ de zona de reședință, cu o medie de o lună în mediul urban și 5 luni în mediul rural. Pentru o boală cu morbiditate oculară semnificativă, întârzierea în punerea diagnosticului a fost în unele cazuri uimitor de lungă, depășind într-un caz un an. Este dificil de determinat momentul apariției HIC deoarece simptomele sunt nespecifice și este dificil de identificat exact momentul declanșării lor. Ținând cont că ghidurile europene actuale recomandă imagistică și puncție lombară de urgență, preferabil în aceeași zi, întârzierea este oricum foarte mare.

Mai mult decât atât, cu cât un pacient a primit diagnosticul corect mai târziu și a început tratamentul mai tardiv, acuitatea vizuală finală și sensibilitatea vizuală finală au

fost semnificativ mai slabe. În plus, există forma cu evoluție foarte rapidă în care vederea este afectată semnificativ în ore sau zile și în care depistarea precoce este vitală.

Acuitatea vizuală finală a fost proporțională cu cea inițială. Deși în majoritatea cazurilor afectarea vederii a fost ușoară sau moderată și în medie nivelul acuității vizuale s-a îmbunătățit cu un rând între momentul inițial și final, au existat cazuri în care s-a înregistrat scăderea vederii centrale. O explicație poate fi faptul că majoritatea pacienților sunt tineri, iar la această categorie de vârstă acuitatea vizuală este de obicei 120% sau 150%. Un nivel de 100% al acuității vizuale, considerat statistic normal, nu exclude prezența neuropatiei optice incipiente. O metodă de examinare mai adecvată pentru afectarea incipientă a fost efectuarea perimetriei automate sau manuale conform căreia peste jumătate din ochi au prezentat modificări ale câmpului vizuale de la primul examen, cele mai frecvente tipuri de defecte au fost defectele sectoriale de tip scotom arcuat și treaptă infero-nazală.

Evaluarea percepției culorilor reprezintă o măsurătoare mai specifică în decelarea neuropatiei optice decât acuitatea vizuală este modificată precoce în cursul bolii. Gradul discromatopsiei a fost proporțional cu afectarea acuității vizuale și a înregistrat o ameliorare semnificativă între debutul și finalul bolii, fiind un parametru util în cuantificarea răspunsului la tratament. Cu toate acestea, evaluarea discromatopsiei este o investigație destul de rar folosită în practică, fiind efectuată la doar o treime din cazuri pe parcursul spitalizării în vederea diagnosticului. Evaluarea reflexului pupilar fotomorf este important să fie efectuat pentru că oferă indicii despre o neuropatie unilaterală sau asimetrică. Deoarece HIC idiopatică este un diagnostic de excludere, evaluarea motilității oculare este importantă la toți pacienții cu edem papilar bilateral pentru a exclude alte patologii.

Severitatea edemului papilar a fost proporțional cu afectarea vederii. Atât acuitatea vizuală cât și sensibilitatea câmpului vizual au fost cu atât mai slabe cu cât gradul edemului a fost mai sever. Elementele ce indică severitatea edemului papilar, mai ales hemoragiile și exudatele moi peripapilare s-au corelat cu afectarea vederii.

Cazurile fulminante de boală și cele cu presiune mai mare a LCR au fost asociate cu un grad mai pronunțat al edemului papilar. Indicele de masă corporală și creșterea recentă în greutate au reprezentat factori de risc independenți ce au influențat severitatea edemului papilar. Astfel încât, deoarece severitatea edemului este proporțională cu gravitatea bolii, gradul edemului papilar poate fi folosit pentru a ghida agresivitatea tratamentului și promptitudinea intervențiilor terapeutice.

Examinarea oftalmoscopică a nervului optic este o metodă de evaluare subiectivă, ce depinde în mare parte de experiența investigatorului și de colaborarea pacientului. Ea are utilitate discutabilă în cazurile foarte precoce în care edemul nu a apucat să se formeze și în cele foarte avansate în care nu a mai rămas decât un număr redus de fibre ce se pot edemația. Prin urmare, unul din scopurile acestei teze a fost găsirea unei metode de investigație alternativă de cuantificarea a edemului de nerv optic.

Măsurarea grosimii tecii nervului optic ecografic este un parametru obiectiv ce ar putea fi folosit în monitorizarea edemului de nerv optic. Grosimea nervului optic este direct proporțională cu valoarea presiunii LCR la puncția lombară, confirmând ipoteza conform căreia cu cât presiune intracraniană va fi mai mare, nervul optic va fi mai afectat. Aceeași relație am observat-o și între diametrul nervului optic și indicele de masă corporală, respectiv aportul recent în greutate.

După cum am presupus, grosimea ecografică a tecii nervului optic a fost strâns corelată cu gradul edemului capului nervului optic determinat oftalmoscopic, justificând astfel folosirea ecografiei ca metodă de evaluare fiabilă în evaluarea nervului optic în HIC idiopatică. În plus, prezența exudatelor și a hemoragiilor peripapilare ca elemente de gravitate ale neuropatiei optice au fost asociate cu un diametru mai mare al tecii nervului optic.

Acuitatea vizuală s-a corelat strâns cu grosimea tecii nervului optic iar câmpul vizual final a fost cu atât mai afectat cu cât diametrul nervului optic a fost mai mare, chiar dacă inițial a părut normal. În plus am găsit o corelație strânsă și între vederea cromatică, ca parametru mai specific în evaluarea neuropatiei optice și diametrul nervului optic.

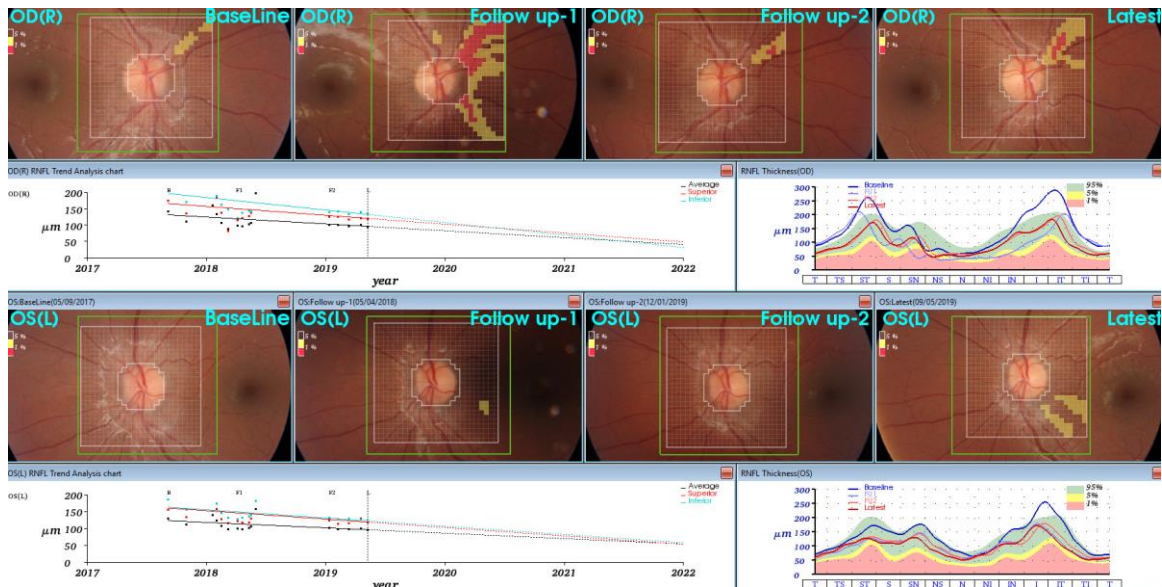
Algoritmul de analiză al RNFL permite cuantificarea severității edemului papilar ușor, dar la valori peste 200 microni ca în cazul edemului moderat și sever, peste grad Frisen 3, apar erori de măsurare a grosimii RNFL la 30% din pacienți (Rebolleda et al., 2009; Scott et al., 2010).

În timp ce grosimea RNFL mediu peripapilar a fost semnificativ mai mare în lotul de studiu comparativ cu lotul martor, topografic, există diferențe semnificative statistic între cele două loturi în măsurătorile tuturor straturilor doar în cadranul peripapilar nazal și temporal.

Pe lângă identificarea edemului papilar, măsurătorile OCT pot realiza o stratificare a riscului și monitorizarea răspunsului la tratament. Conform studiilor recente, o subțiere a complexului GCL-IPL de la nivel macular sub 70 microni la prezentare, sau o reducere a

grosimii peste 10 microni în 2-3 săptămâni, indică afectarea ireversibilă a vederii (Chen et al., 2015).

Fotografie. Trendul analizei RNFL



Sursă fotografie: Imagini din arhiva autorului în vederea realizării lucrării de doctorat. Analiza Trend arată evoluția temporală a modificărilor între momente semnificative cu demonstrarea tendinței de reducere a grosimii RNFL

În plus, deși edemul papilar este o entitate care afectează în primul rând nervul optic și celulele ganglionare, prin intermediul OCT au fost identificată întreruperea zonei elipsoide parafoveale, sugerând afectarea fotoreceptorilor corelată cu disfuncția vizuală ireversibilă cu la copiii cu HIC idiopatică (Gospe et al., 2017).

La nivel macular, am identificat diferențe semnificative statistic în măsurătorile tuturor straturilor retiniene între lotul pacienților și lotul martorilor. Din punct de vedere al distribuției topografice, grosimile retiniene de la nivelul inelului central, al inelului intern și din cadranul nazal al inelului extern au fost semnificativ diferite între cele două loturi. Parametrii cel mai fidel corelați cu acuitatea vizuală au fost **grosimile GCL+ din inelul macular intern**.

Deși HIC idiopatică nu a fost asociată cu modificări ale straturilor retiniene externe, s-a observat reducerea densității celulelor cu conuri folosind OCT cu optică adaptivă (Werner et al., 2011). În studiul actual, folosind RTX1 am observat reducerea densității celulelor cu conuri, mai pronunțată în cazurile de boală mai severă sau mai îndelungată.

Cea mai importantă limită în urmărirea edemului papilar prin analiza RNFL este imposibilitatea determinării semnificației reducerii edemului doar pe baza OCT. Nu se poate evalua dacă revenirea grosimii RNFL la valori normale se datorează îmbunătățirii clinice sau pierderii axonale. Se presupune că subțierea stratului GCL+ asociată edemului papilar este un semn precoce de neuropatie optică progresivă. Conform unei analize de regresie logistică liniară, cea mai mare capacitate de a prezice acuitatea vizuală finală (capacitate de predicție de 86,6%) o are modelul alcătuit din RNFL mediu peripapilar împreună cu grosimea retiniană totală maculară, RNFLm, GCL+m, GCL++m din inelul intern, central și cadranul nazal al inelului extern. În cadrul acestui model, **RNFL peripapilar superior** a fost factor independent ce influențează acuitatea vizuală finală. Același model de regresie are capacitate de a prezice sensibilitatea vizuală finală de 96,4%, **GCL+** din cadranul nazal al inelului macular intern și central și **GCL++** din **cadranul nazal al inelului macular intern** fiind factori independenți ce influențează mean deviation final.

Deși dificilă, detectarea pacienților cu risc crescut de afectare vizuală severă de la prima prezentare este esențială în ghidarea atitudinii terapeutice. Cel mai potrivit model în a prezice pierderea vizuală pe baza parametrilor tomografici (capacitate de predicție de 65% a acuității vizuale finale și respectiv a sensibilității vizuale de 55%), în care toți parametrii au avut impact semnificativ statistic a fost format din **grosimea RNFL peripapilar nazal**, grosimea **GCL+** peripapilar nazal, grosimea **GCL++ peripapilar nazal** și **grosimea retiniană totală** de la nivelul **cadranului nazal al inelului macular intern**.

În ceea ce privește modificările vasculare, folosind angio-OCT am observat diferențe între pacienți și indivizii normali atât în în plexul capilar superficial cât și în cel profund de la nivelul zonei avascularare foveale. Modificările angio-tomografice au fost mai pronunțate în cazurile cu pierdere de vedere mai adâncă. Cu toate acestea, din cauza numărului mic de ochi la care a fost făcută analiza, nu am putut realiza o corelație validă cu parametrii funcționali.

În concordanță cu modificările vasculare de la nivelul FAZ și cu modificarea semnificativă statistic a grosimii maculare totale la pacienții cu HIC idiopatică comparativ cu lotul control, par să fie și modificările pe care le-am identificat la nivelul celulelor cu conuri maculare. Folosind imagistica prin optică adaptivă am observat scăderea densității fotoreceptorilor în cazurile cu afectare vizuală ireversibilă. Putem ridica astfel suspiciunea ca, în cazurile cu evoluție severă sau îndelungată, afectarea structurală din cadrul HIC

idiopatică poate depăși structurile neuro-axonale, cu impact direct asupra fotoreceptorilor retinieni.

Figură. Factori de risc pentru severitatea pierderii vizuale

FACTORI DE RISC SISTEMICI	<ul style="list-style-type: none"> ■ întârzierea în punerea diagnosticului corect ■ severitate obezității și spor ponderal recent ■ valoarea pLCR ■ evoluția fulminantă a bolii ■ prezența anemiei ■ prezența apneei de somn
FACTORI DE RISC OCULARI	<ul style="list-style-type: none"> ■ prezența tinitusului pulsatil ■ prezența diplopiei ■ gradul afectării acuității vizuale și a câmpului vizual la momentul inițial ■ gradul discromatopsiei ■ severitatea edemului papilar prezența hemoragiilor și a exudatelor moi peripapilare
FACTORI DE RISC STRUCTURALI PARACLINICI	<ul style="list-style-type: none"> ■ dimensiunea ecografică a tecii nervului optic ■ volumul capului nervului optic pe OCT ■ grosimea RNFLp nazal/GCL+/ GCL++ și TRT înelul macular intern nazal

Sursă date: Date culese de autor în vederea realizării lucrării de doctorat. N=22

La ora actuală scăderea în greutate reprezintă singura formă de terapie eficientă în remisiunea bolii pe termen lung. Pe parcursul urmăririi pacienților, nu am observat recurențe la pacienții care au înregistrat o scădere ponderală mai mare de 10% din greutatea înregistrată la momentul declanșării bolii. Acest observație este în concordanță cu rezultatele studiilor recente care sugerează că o scădere de 5-10% din indexul de masă corporală este suficientă în reducerea simptomatologiei. (Sinclair et al., 2010; Wong et al., 2007).

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Această teză de doctorat a avut ca scop principal sintetizarea particularităților legate de diagnosticarea și tratamentul pacienților cu hipertensiune intracraniană idiopatică, o boală puțin cunoscută, frecvent **subdiagnosticată**, ce presupune colaborare pluridisciplinară. De asemenea, deoarece afectarea oculară este singura comorbiditate ireversibilă a bolii, în acest studiu am ținut evaluarea și îmbunătățirea metodelor de identificare și tratare a neuroptiei optice apărute în cazul pacienților cu edem papilar asociat HIC idiopatică.

HIC idiopatică este puternic subdiagnostică în România și înregistrează **întârzieri semnificative în diagnosticare**. În medie un pacient standard a avut nevoie de mai bine de 3 luni pentru a primi un diagnostic de HIC, perioadă în care a vizitat mai mulți medici cu specializări diferite și a urmat multiple scheme de tratament, mai mult sau mai puțin adecvate. Fereastra temporală între prima manifestare a bolii și diagnosticul pozitiv a fost semnificativ mai mare în mediul rural comparativ cu mediul urban, ridicând multiple semne de întrebare vis-a-vis de accesibilitatea la investigații și îngrijiri satisfăcătoare într-o boală ce presupune îngrijire într-un sistem integrat.

Analiza propusă în această lucrare se aliniază rezultatelor descrise de cele câteva studii din literatura de specialitate care au tratat acest subiect. Astfel, dintre factorii demografici asociați cu HIC idiopatică, **sexul și indicele de masă corporală reprezintă factori de risc pentru apariția bolii doar după pubertate**. Deoarece distribuția demografică la copiii mici este diferită de cea de la adulți, este nevoie de un grad de suspiciune în prezența unui pacient atipic, cu atât mai ridicat cu cât nici colaborarea, nici informațiile clinice ce pot orienta diagnosticul nu sunt facil de obținut.

Imagistica prin rezonanță magnetică reprezintă investigația de elecție pentru confirmarea diagnosticului pozitiv urmată de **puncția lombară**. Întârzierea în efectuarea acestor investigații generează efecte negative atât în ceea ce privește confirmarea diagnosticului, cât și în stratificarea riscului și instituirea terapiei.

Pornind de la cercetările recente în domeniu, lucrarea face un exercițiu de definire a metodelor utilizate pentru a identifica pacienții la risc de pierdere a vederii. Afectarea vizuală la debut și gradul edemului papilar au fost direct corelați cu riscul pierderii vizuale.

Diplopia, tinitusul pulsatil sincron, presiunea LCR mai mare, anemia, obezitatea sau sporul ponderal recent, au fost factorii de risc cei mai semnificativi asociați cu un prognostic vizual mai redus.

Prezența sau nu a modificărilor la investigațiile IRM nu prezic afectarea vizuală finală. Din acest motiv **identificarea și cuantificarea edemului papilar clinic, ecografic sau tomografic este un element cheie în evaluarea riscului de afectare vizuală, în condițiile în care absența edemului papilar tinde să fie asociată cu absența riscului de afectare vizuală**.

Acuitatea vizuală inițială, gradul inițial al discromatopsiei, sensibilitatea vizuală inițială și apariția defectelor sectoriale au fost indicatori predictibili ai afectării vizuale finale în studiul actual.

Examenul fundului de ochi permite o bună evaluarea calitativă a prezenței edemului papilar și este la ora actuală singura metodă validată folosită în urmărirea modificărilor edemului papilar. Gradarea clinică Frisén permite o evaluare cantitativă a edemului papilar în 5 grade de severitate.

Severitatea edemului papilar a fost un bun predictor al prognosticului vizual în cazul pacienților cu HIC idiopatică deoarece influențează toți parametrii funcționali vizuali. Cu toate acestea, este o metodă cu un grad ridicat de subiectivitate și cu variabilitate substanțială în gradarea edemului papilar, cu diferențe marcante chiar și între experții care o folosesc.

Măsurarea ecografică a tecii nervului optic permite cuantificarea exactă în milimetri a modificărilor diametrului nervului optic și identificarea mai precoce a afectării nervului optic. Evaluarea ecografică a reprezentat un **parametru mai sensibil decât examinarea oftalmoscopică în evaluarea neuropatiei optice din HIC idiopatică**. Această investigație este dependentă de abilitatea specialistului de a identifica secțiunea adecvată și de a stabili manual ecoul tecii nervului optic, deci implică și ea un grad substanțial de variabilitate inter-investigator.

Tomografia în coerență optică (OCT) poate avea un rol important în monitorizarea evoluției HIC idiopatică deoarece permite măsurarea continuă a grosimii RNFLp între 50 și 500 de microni, deci, cu o marjă dinamică mult mai mare decât evaluarea clinică a modificărilor. Din acest motiv, măsurarea grosimii stratului fibrelor nervoase peripapilare (RNFLp), de-a lungul evoluției bolii, furnizează o măsură cantitativă obiectivă și sensibilă a modificărilor edemului papilar. În completare față de celelalte metode, aceasta poate facilita urmărirea pacienților și reduce variabilitatea evaluării, aspecte importante pentru o patologie ce presupune urmăriri în servicii medicale diferite.

Capacitatea de a monitoriza integritatea structurilor neuroretiniene în prezența edemului papilar este cel mai relevant motiv pentru folosirea OCT în urmărirea HIC idiopatică. Cea mai importantă limită în urmărirea edemului papilar doar prin analiza RNFL peripapilar este imposibilitatea diferențierii reducerii gradului edemului din stratul fibrelor nervoase asociată ameliorării bolii de pierderea axonală asociată progresiei neuropatiei optice. Cercetarea a relevat că cele mai bune rezultate privind diagnosticarea sunt obținute atunci când sunt urmărite simultan modificările maculare împreună cu cele papilare. Altfel spus, cele bune indicații pentru identificarea ochilor cu afectare severă trebuie să aibă în vedere măsurarea **grosimii straturilor retiniene la nivel macular și a RNFL peripapilar folosind OCT**.

Figură. Protocol propus de investigare a pacientului cu suspiciune HIC idiopatică



Este vitală înregistrarea longitudinală adecvată a caracteristicilor bolii și identificarea obiectivă a pacienților cu boală activă. Hipertensiunea idiopatică intracraniană trebuie suspectată la orice pacient care se prezintă cu cefalee și edem papilar. Imagistică cerebrală de urgență este necesară pentru a exclude cauze secundare de hipertensiune intracraniană.

Dacă investigațiile neuroimagistice nu identifică nicio modificare structurală se face puncție lombară pentru a identifica presiunea de măsură a LCR și pentru a exclude alte etiologii ale hipertensiunii intracraniene. Evaluarea oftalmologică este necesară pentru a cuantifica severitatea afectării nervului optic și pentru a monitoriza răspunsul la tratament.

În ceea ce privește abordarea terapeutică medicamentoasă, studiul informează privind practici medicale variate și trage un semnal de alarmă în ceea ce privește necesitatea stratificării riscului. Analiza de față se aliniază studiilor internaționale care aduc dovezi ce susțin eficacitatea acetazolamidei în îmbunătățirea funcției vizuale la pacienții cu afectare vizuală ușoară și moderată și care demonstrează că scăderea în greutate este importantă în modificarea fiziopatologiei bolii. Cu toate acestea, sunt în continuare necesare studii prospective care să identifice factorii prognostici pentru pacienții la risc de pierdere vizuală și recurență a bolii și studii caz-control care să furnizeze o bază puternică de dovezi pentru luarea deciziilor terapeutice.

Dintre schemele de tratament folosite pe parcursul internării, **tratamentul medicamentos de tip depletiv, combinat** când a fost cazul, **cu tratament antiinflamator steroidian** a reprezentat cea mai eficientă opțiune terapeutică de conservare a acuității vizuale centrale și a PSD final. În cazurile refractare la tratamentul medicamentos și în cele cu evoluție fulminantă, montarea rapidă a șuntului ventriculo- sau lombo- peritoneal a permis recuperarea acuității vizuale finale. În conformitate cu studiile care arată că scăderea în greutate reprezintă singura formă de terapie eficientă, tratamentul de întreținere cu **acetazolamidă peste 6 luni și scăderea ponderală peste 10% din IMC** au fost asociate cu un prognostic vizual mai bun și remisia bolii pe termen lung.

Neuropatia optică din HIC produce o povară economică și clinică semnificativă pe termen lung, cu reducerea calității vieții comparabilă cu cea a pacienților cu scleroză multiplă și nevrită optică. Din acest motiv, în acest studiu am ținut evaluarea și îmbunătățirea metodelor de identificare și tratare a neuroptiei optice apărute în cazul pacienților cu edem papilar asociat HIC idiopatică. Rezultatele acestui studiu aduc valoare

în practica medicală și pe viitor ar putea ajuta medicii să diagnosticheze și să evalueze mai eficient pacienții cu HIC idiopatică.

Studiul și-a propus și a reușit să illustreze factorii cheie de decizie și să aducă argumente în ceea ce privește importanța abordării multidisciplinare coordonate a bolii. Teza propune astfel un algoritm de evaluare diagnostică și terapeutică a bolii printr-o abordare coerentă a proceselor de diagnosticare și tratare a pacienților. Acest studiu și-a propus să reconfigureze procesul de diagnostic prin includerea progreselor tehnologice recente în metodele de investigație imagistică. Ghidul diagnostic și terapeutic ar putea ajuta medicii să estimeze prognosticul pe termen lung al acestor pacienți și să se orienteze asupra variantei optime de tratament în funcție de stratificarea riscului.

BIBLIOGRAFIE

1. Brara, S.M., Koebnick, C., Porter, A.H., Langer-Gould, A. (2012) 'Pediatric idiopathic intracranial hypertension și extreme childhood obesity' *J Pediatr*;161(4):602-7.
2. Bruce, B.B., Biousse, V., Newman, N.J. (2011) 'Update on idiopathic intracranial hypertension' *Am J Ophthalmol*;152(2):163-9.
3. Bussière, M., Falero, R., Nicolle, D., Proulx, A., Patel, V., Pelz D. (2010) 'Unilateral Transverse Sinus Stenting of Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension' *American Journal of Neuroradiology*, 31 (4) 645-650; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1890>.
4. Cartwright, C., Igbaseimokumo, U. (2015) 'Lumbar puncture opening pressure is not a reliable measure of intracranial pressure in children' *J Child Neurol*; 30:170.
5. Chen, J.J., Thurtell, M.J., Longmuir, R.A., et al. (2015) 'Causes și prognosis of visual acuity loss at the time of initial presentation in idiopathic intracranial hypertension' *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 56 (6), pp. 3850-3859
6. Chen, J.J., Costello, F., (2018) 'The role of optical coherence tomography in neuro-ophthalmology' *Annals of Eye Science*, vol. 3, no 6, yr 2
7. Friedman, D.I., Liu, G.T., Digre K.B. (2013) 'Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults și children' *Neurology*, 81, pp. 1159-1165
8. 1821; with some reflections on the pathology of the brain' *Trans Med Chir Soc (Edinburgh)*; 1:84.
9. Kesler A, Kliper E, Shenkerman G, Stern N. (2010) 'Idiopathic intracranial hypertension is associated with lower body adiposity' *Ophthalmology*, 117 (1), pp. 169-174

10. Kesler, A., Stolovic, N., Bluednikov, Y., Shohat, T (2014) 'The incidence of idiopathic intracranial hypertension in Israel from 2005 to 2007: results of a nationwide survey' *Eur J Neurol*, 21, pp. 1055-1059
11. Kesler, A., Kliper, E., Assayag, E.B., et al. (2010) 'Thrombophilic factors in idiopathic intracranial hypertension: a report of 51 patients și a meta-analysis' *Blood Coagul Fibrinolysis*, 21 (4), pp. 328-333
12. Kestenbaum, L.A., Ebberson, J., Zorc, J.J., Hodinka, R.L., Shah, S.S. (2010) 'Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates și young infants' *Pediatrics*;125(2):257-64.
13. Lee, Y.A., Tomsak, R.L., Sadikovic, Z., Bahl, R., Sivaswamy, L. (2016) 'Use of Ocular Coherence Tomography in Children With Idiopathic Intracranial Hypertension—A Single-Center Experience' *Pediatric Neurology*, Volume 58, Pages 101-106.e1, ISSN 0887-8994, <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.022>.
14. Legras R, Gaudric A, Woog K (2018) 'Distribution of cone density, spacing și arrangement in adult healthy retinas with adaptive optics flood illumination'. *PLoS ONE* 13(1): e0191141. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.019114>
15. Markey, K.A., Mollan, S.P., Jensen, R.H., Sinclair, A.J. (2016) 'Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, și future directions' *Lancet Neurol*, 15 (1), pp. 78-91
16. Matthews, Y.Y. (2008) 'Drugs used in childhood idiopathic or benign intracranial hypertension' *Arch Dis Child Educ Pract Ed*; 93:19.
17. Merkenschlager, A., Ehrt, O., Muller-Felber, W., Schmidt, H., Bernhard, M.K. (2008) 'Reversible benign intracranial hypertension in a child with hyperthyroidism' *J Pediatr Endocrinol Metab*;21:1099–1101.
18. Miller-Ferguson, N., Shein, S.L., Kochanek, P.M., et al. (2016) 'Intracranial Hypertension și Cerebral Hypoperfusion in Children With Severe Traumatic Brain Injury: Thresholds și Burden in Accidental și Abusive Insults' *Pediatr Crit Care Med*; 17:444.
19. Mollan, S.P., Markey, K.A., Benzimra, J.D. et al. (2014) 'A practical approach to, diagnosis, assessment și management of idiopathic intracranial hypertension' *Pract Neurol*, 14, pp. 380-390
20. Mollan, S.P., Ali, F., Smith, H.G., Botfield, H., Friedman, D.I., Sinclair, A.J. (2016) 'Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology și management' *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 87 (9), pp. 982-992

21. Rebolleda, G., Diez-Alvarez, L., Casado, A., Sánchez-Sánchez, C., de Dompablo, E., González-López, J.J., Muñoz-Negrete, F.J. (2015) 'OCT: New perspectives in neurophthalmology' *Saudi Journal of Ophthalmology*, Volume 29, Issue 1, Pages 9-25, ISSN 1319-4534.
22. Sinclair, A.J., Burdon, M.A., Nightingale, P.G., et al. (2010) 'Low energy diet și intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study' *BMJ*, 341, p. c2701
23. Stevens, R.D., Shoykhet, M., Cadena, R. (2015) 'Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension și Herniation' *Neurocrit Care*; 23 Suppl 2:S76.
24. Wall, M., Johnson, C. A., Cello, K. E., Zamba, K. D., McDermott, M. P., Keltner, J. L., (2016) 'NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group: Visual Field Outcomes for the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial' *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57(3), 805–812. doi:10.1167/iovs.15-18626
25. Z Yang, B Wang, C Wang, Liu, P. (2011) 'Primary spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea: a symptom of idiopathic intracranial hypertension?' *J Neurosurg*, 115, pp. 165-170.

Lista lucrărilor publicate de doctorand:

1. **Merticariu, C.,** Baltă, F., Merticariu, M., Barac, R., Voinea, L. (2017) 'Idiopathic Intracranial Hypertension and Associated Optic Neuropathy in Pediatric Patients' *J. Transl. Med. Res*; 22(2):65-70 DOI: 10.21614/jtmr-22-2-116 <https://www.sgo-iasgo.com/article/idiopathic-intracranial-hypertension-and-associated-optic-neuropathy-in-pediatric-patients>
2. **Merticariu, C.,** Baltă, F., Merticariu, M., Barac, R., Voinea, L. (2017) 'Optic Neuropathy in Idiopathic Intracranial Hypertension' *J. Transl. Med. Res*; 22(1):27-33 DOI: 10.21614/jtmr-22-1-111 <https://www.sgo-iasgo.com/article/optic-neuropathy-in-idiopathic-intracranial-hypertension>
3. **Merticariu, C.,** Baltă, F., Merticariu, A., Ciuluvică, R., Voinea, L. (2019) 'Optical Coherence Tomography Assessment of Structural Changes in the Optic Nerve Head and Peripapillary Retina in Idiopathic Intracranial Hypertension' *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019;54(2):11-17 <https://umbalk.org/optical-coherence-tomography-assessment-of-structural-changes-in-the-optic-nerve-head-and-peripapillary-retina-in-idiopathic-intracranial-hypertension>