

Actualități în diagnosticul și tratamentul uveitelor intermediare și posterioare

**Nicoleta Anton MD,PhD^{1,2}, Ionela Nechita-Dumitriu²,
Roxana Elena Ciuntu MD, PhD student^{1,2}**

¹Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr.T .Popa “ Iași

²Spitalul Universitar “ Sf. Spiridon “ Iași

23-25 iulie 2020

Introducere

- Inflamație a tractului uveal , implicând cele trei segmente ale sale: irisul, corpul ciliar și coroida; poate afecta și structurile adiacente
- Incidența în populația generală 17-52 cazuri la 100000 de locuitori, prevalența fiind de 0,1%
- Persoanele cu vârsta între 20 și 50 de ani sunt frecvent afectate

Obiective

- Clasificarea tipurilor de uveite
- Cunoașterea etiologiei și afecțiunilor asociate
- Recunoașterea simptomelor și semnelor
- Tipuri de investigații
- Managementul uveitelor intermediare și posterioare

CLASIFICARE- IUSG

- Anatomică:

- ❖ Uveite intermediare :- pars planite

- ciclite posterioare
- hialite

- ❖ Uveite posterioare :- retinite

- coroidite focale, multifocale, difuze
- corioretinite
- retinocoroidite
- neuroretinite

Standardization of Uveites Nomenclature for Reporting Clinical Data. Result for the First International Workshp. American Journal of Ophthalmology. 2005;140 (3):509-515

CLASIFICARE

- În funcție de debut, durată și evoluție:
 - ❖ Debut :- brusc, insidios
 - ❖ Durată: -limitată (< 3 luni)
 - persistentă (> 3 luni)
 - ❖ Evoluție: - acută (episoade cu debut brusc și durată limitată)
 - recurentă (episoade repetate separate prin perioade de inactivitate fără trat >31)
 - cronică (persistența uveitei, perioade de inactivitate fără trat <31)

Standardization of Uveites Nomenclature for Reporting Clinical Data. Result for the First International Workshop. American Journal of Ophthalmology. 2005;140 (3):509-515

CLASIFICARE

- *Pe baza criteriilor etiologice:*

- ❖ Idiopatice

- ❖ Infecțioase (bacterii, fungi, virale, parazitare)

- ❖ Non-infecțioase : - cu asociere/ fără de afecțiuni sistemice

Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Result for the First International Workshop. American Journal of Ophthalmology. 2005;140 (3):509-515

□ UVEITE INTERMEDIARE

UVEITE INTERMEDIARE

- 15% din totalul uveitelor
- Inflamații localizate în vitrosul anterior, corp ciliar, complexul baza vitrosului-retina periferică
- Parsplanita (afectare porțiune posterioară corp ciliar) - cea mai frecventă formă (80-90%)
 - ❖ afectează tinerii (5-40 de ani)
 - ❖ frecvent mecanism autoimun
- Poate să apară la unul sau ambii ochi
- La copii se asociază cu o AV foarte scăzută

UVEITE INTERMEDIARE

Asociate unor variate condiții :

- ❖ *Infecțioase*:- Boala Lyme
 - Sifilis
 - tuberculoză
 - toxoplama, toxocara
 - infecții cu HTLV1 (virusul limfotrofic al al celulelor T)
- ❖ *Boli sistemice*:- Scleroză multiplă
 - Sarcoidoză
 - limfom intraocular
- ❖ *Neasociate bolilor sistemice*- Pars planite
- ❖ *Idiopatice*: (2/3) toate uveitele noninfecțioase și majoritatea celor asociate afecțiunilor sistemice

Douglas A. Jabs and Jacqueline Busingye. Approach to the Diagnosis of the Uveitides. American journal of ophthalmology , 2013; 156:228-236

Patogeneză

- Reacție autoimună
- Predispoziție genetică- Asocierie cu HLA- DR15, A28 (human Leucocitic antigen)

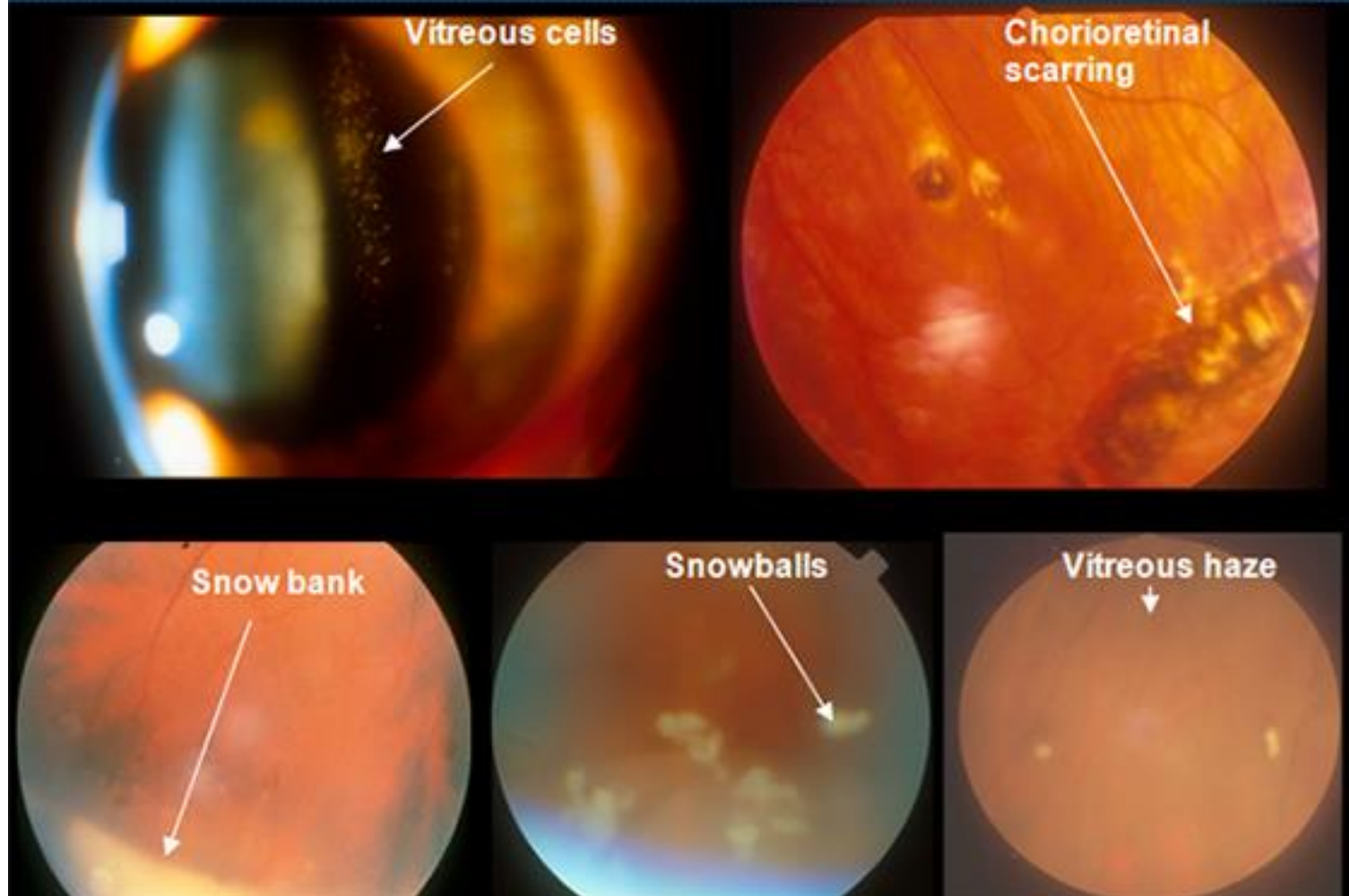
UVEITE INTERMEDIARE

- Simptome ușoare : floaters, încețoșarea vederii
- Durerea și fotofobia absente
- Debut insidios
- Evoluție cronică
- Afectare bilaterală (80%), asimetrică
- Evolutiv scădere importantă a AV prin complicații cronice (EMC, MER, glaucom uveitic, DR regmatogenă, HV, cataractă, dezvoltare de membrane ciclitice)

Diagnostic clinic

Localizare inflamație	Tip de inflamație
Camera anterioară	Absentă / ușoară adult Severă copil
Vitros	Celule inflamatorii izolate / conglomerate
“Snowballs”	Celule inflamatorii albe în vitros
“Snowbanking”	Exudate inflamatorii inferior la nivelul parsplanei; se pot extinde pe 360* Coalescența lor – masă fibrogială tardiv
Periflebita retiniană	Obliterarea venulelor mici
Periarterita	Rar

Fundoscopies showing evidence of uveitis



Diagnostic etiologic

Cauză noninfecțioasă	Factori asociați	Modificări Oculare	Teste de laborator
Sarcoidoza	Dificultăți în respirație	EMC, edem papilar, periflebită, NO retrobulbară UA granulomatoasă	ECA serică RX toracic RMN, BIOPSIE CT toracic
Scleroza multiplă	Simptome neurologice; 20-50 ani	Parsplanita (15%) Nevrita optică Vitrită ușoară și periflebită	RMN cerebral PEV Puncție lombară- benzi oligoclonale + Aquaporine 4 (AQP4) Ex. Neurologic
Limfom intraocular	V>50 de ani Simptome neurologice	Infiltrate vitreene și retiniene ~ uveitei, refractare la trat.	RMN cerebral Puncție lombară Biopsie vitreană- citologie/flow citometrie

Diagnostic etiologic

Cauză infecțioasă	Factori asociați	Modificări oculare	Teste de laborator
Boala Lyme (spirocheta <i>Borrelia</i> <i>Burgdorferi</i>)	Înțepături de căpușă; eritem cronic migrator- rash, modificări articulare, neurologice	vitrită severă, papilită, neuroretinită, vasculită retiniană, coroidită multifocală periferică, DR exudativă	ELISA PCR (ADN <i>Borrelia</i>)
Toxoplasmoză	Unilaterală, <i>Toxoplasma</i> Gondii	Vitrită , retinocoroidită	ELISA- IgG , IgM (acută) PCR- ADN tox. Gondi în UA, vitros
Toxocarioză	Frecvent unilaterale <i>Toxocara canis</i>	Vitrită moderată/severă, granulom periferic/macular UA non- granulomatoasă	ELISA- ser Ac antitoxocara VPP- larve în vitros Eco mod B
Sifilis	Bilaterală <i>Treponema pallidum</i>	UA,UI,UP, panuveite	Test FTA-Abs + RPR VDRL

Parsplanite

- În absența unei boli infecțioase sau boli sistemice asociate
- Cea mai frecventă formă de uveită intermediară (85-90%)
- Infiltrat celular inflamator peste pars plana și corpul vitros
- Reacție autoimună împotriva vitrosului, retinei periferice și corpului ciliar
- Asociere cu alelele HLA DR15, HLA DR 51
- Boala tinerilor, cu apariție bimodală: 5-15 ani și 25-35 ani
- 80% bilaterale, asimetrice

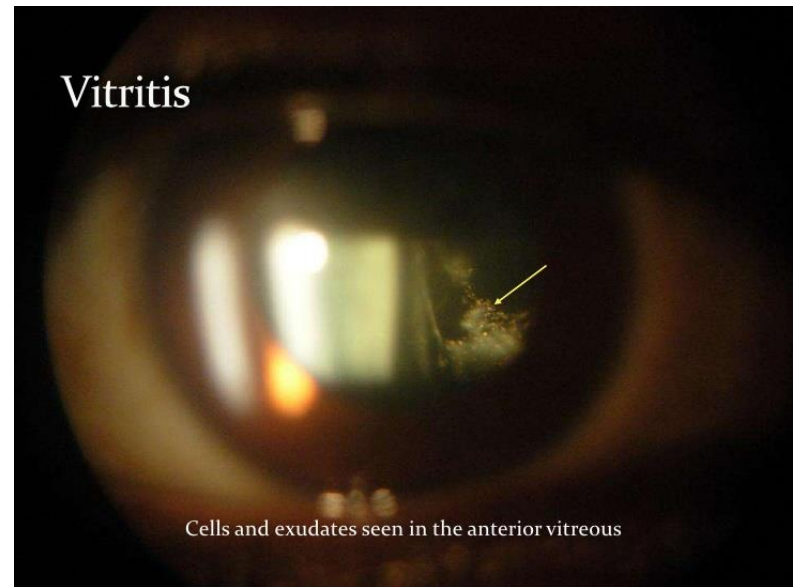
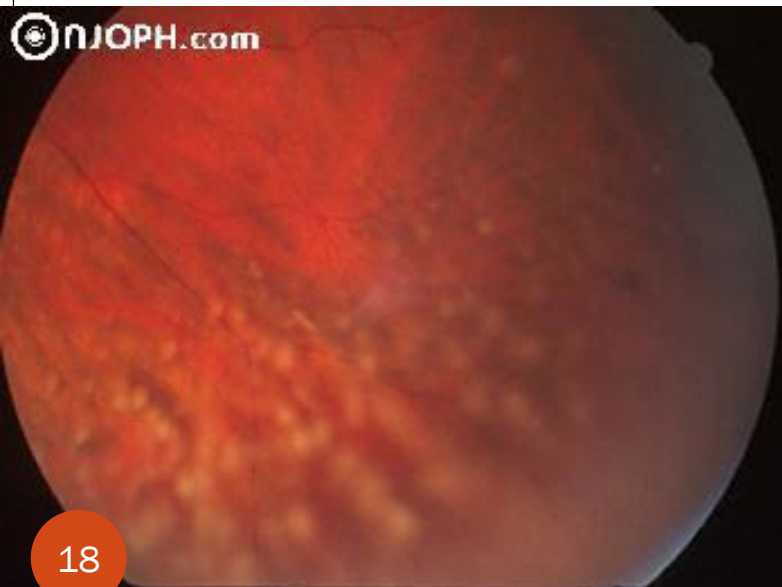
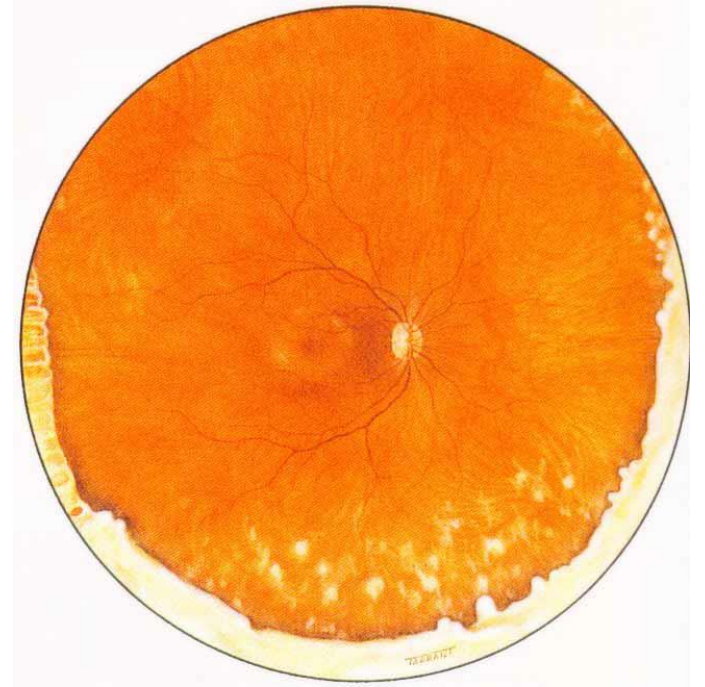
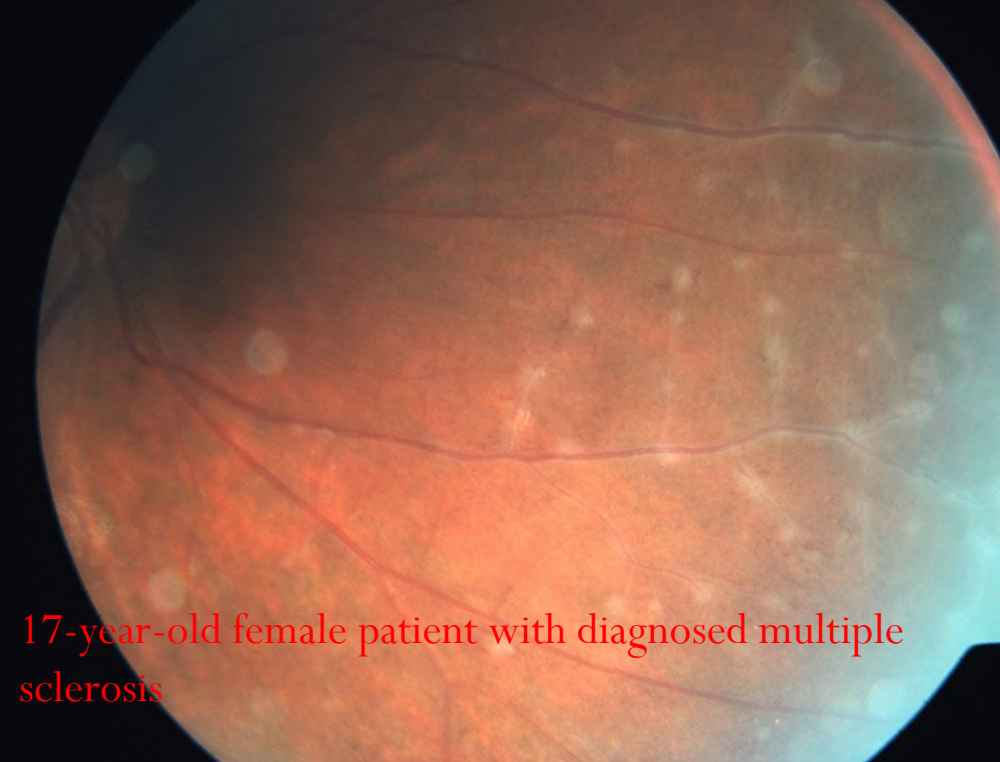
Parsplanite

- *Clinic:*

- ❖ Încețoșarea vederii + flocoane vitreene
- ❖ CA: inflamație minimă, PK, absența celulelor inflam.
- ❖ Celularitate vitreană+ “*Snowballs*” (agregate alb gălbui la niv. Vitrosului) + “*snowbanking*” (exudate albe la nivelul parsplanei)
- ❖ Posterior : Periflebita retiniană periferică / neovascularizație/edem disc optic

- *Investigații:*

- ❖ *AGF*
- ❖ *Ecografie-UBM*
- ❖ *OCT*



Diagnostic

- **AGF**: - utilă în identificarea EMC
 - oferă informații cu privire la integritatea vascularizației retinene, staining la nivelul peretelui vascular și leakage indică vasculita
 - identificarea NVS retiniene, edemul de disc optic, evidențiere periflebite
- **Ecografie mod B**: -în cataractă, hemoragii vitreene, membrană ciclitică, DR
- **UBM**: - utilă în evaluarea unor zone ce sunt greu accesibile
 - îngroșare uveală, condesări inflamatorii în corpul vitros, adeziuni vitreoretiniene cu tracțiune
- **OCT**: - metodă noninvazivă cu sensibilitate crescută în diag. EMC
 - monitorizarea AV, corelată cu grosimea maculară sub tratament

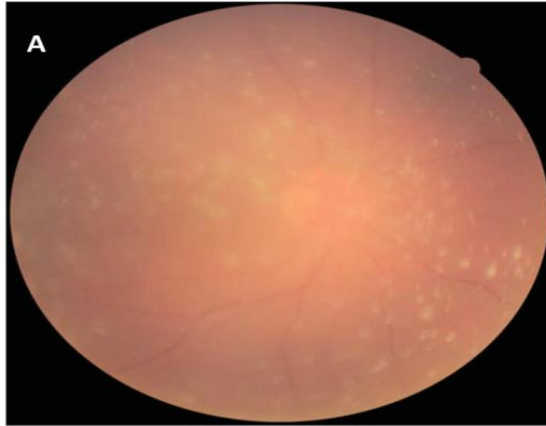
Investigații pentru excluderea altei cauze: Rx toracic, enzima de conversie a angiotensinei, sifilis (FTA-abs, RPR, VDRL) și asocierea frecventă cu scleroza multiplă (RMN, Aquaporine 4, prezența de benzi oligoclonale LCR)

Laborator imunogenetică: HLA DR2 și HLAD R15, DR16 asociate cu pars planite

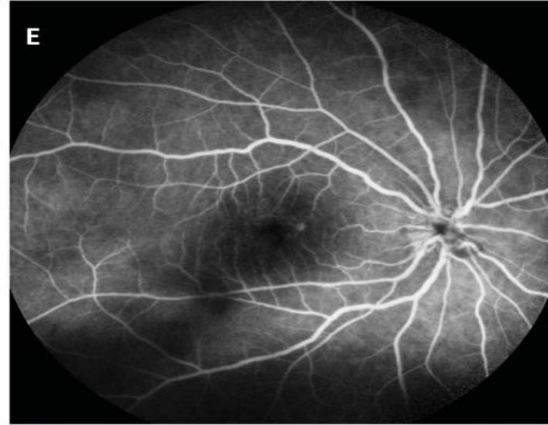
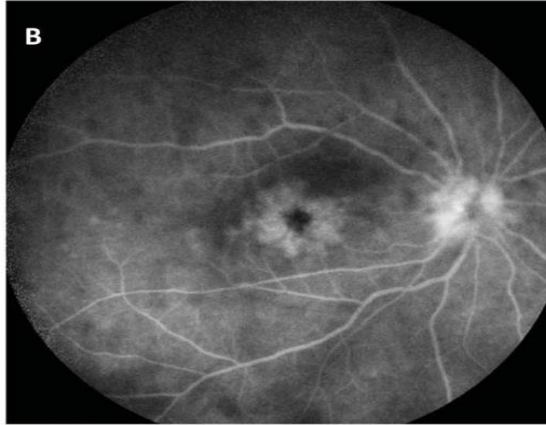
Pre-treated OD

Post-treated OD

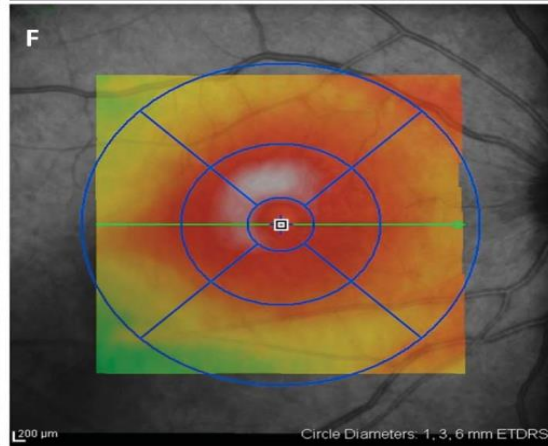
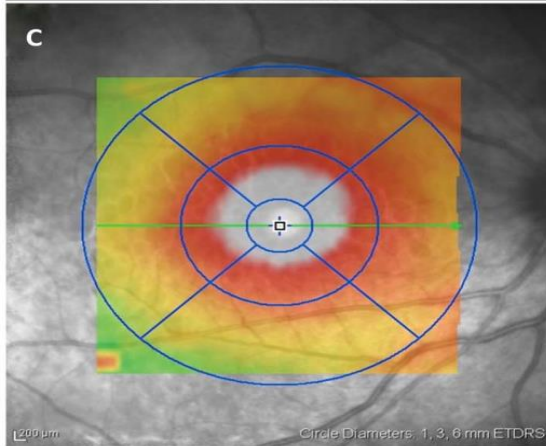
Fundus



Fluorescein Angiogram



Optical Coherence Tomography



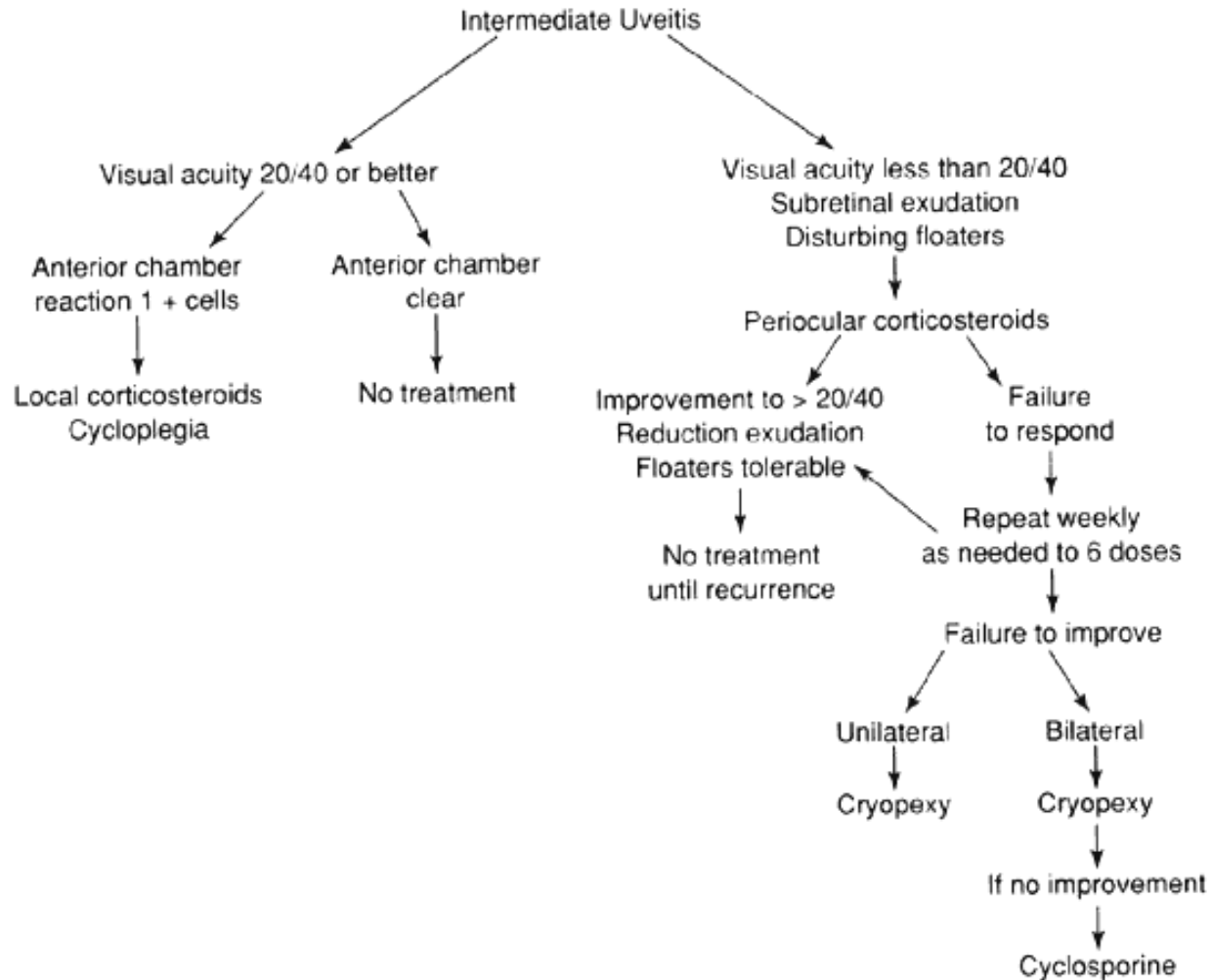


❖ Membrană ciclitică- membrană neregulată în regiunea corpului ciliar

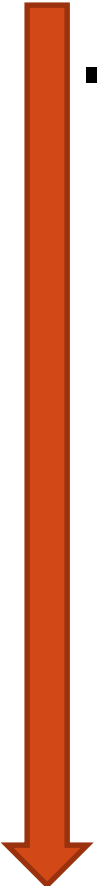
Complicații

- ❖ Cataractă (42%)
- ❖ Edem macular cistoid (28%)
- ❖ Membrană epiretiniană
- ❖ Dezlipire de retină exudativă
- ❖ Edem disc optic
- ❖ Hemoragie vitreană
- ❖ Keratopatie în bandeletă

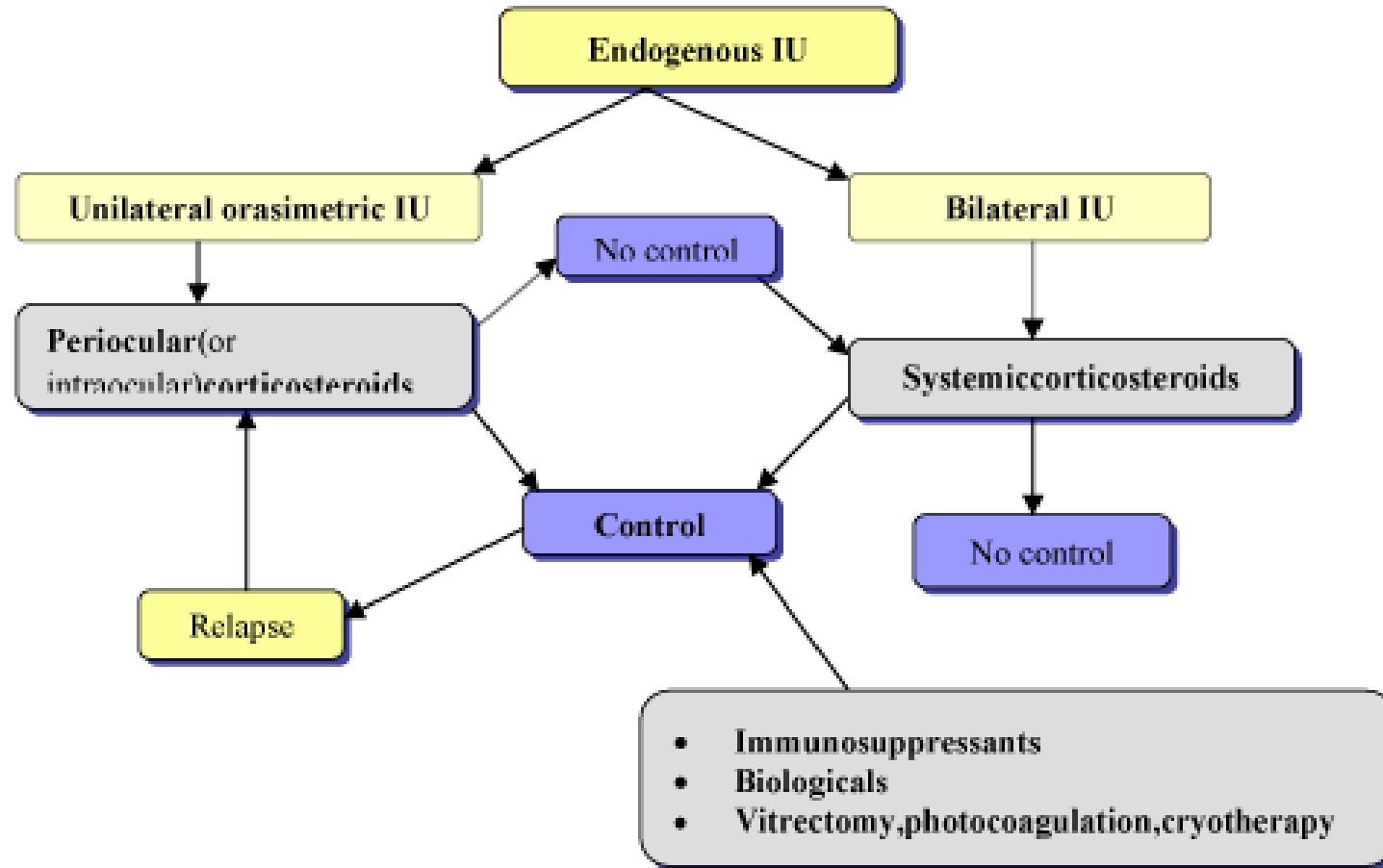
Treatment



Tratament- Kaplan 4 pași (1984)

- CSR local:- injecție subtenoniană
 - Triamcinolon Acetonide intravitreal (Kenalog)
 - Fluocinolon implant (Retisert)
 - DXM implant (Ozurdex)
 - CSR sistemic: cazuri severe și bilaterale
 - Agenti imunomodulatori : - MTX
 - Azatioprină
 - Ciclosporina
 - Micofenolat mofetil
 - inhib TNF
 - Terapie chirurgicală:- crioterapie
 - laser terapie
 - vitrectomie
- 
- Terapie locală ineficientă
 - Cazuri refractare severe
 - Bilaterale

Algoritm terapeutik



Injecții perioculare CSR

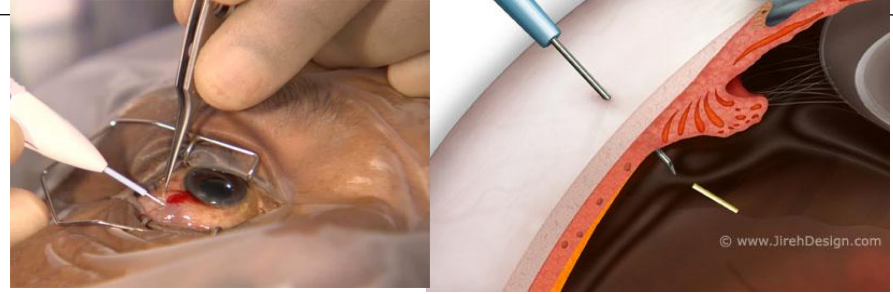
- Injecția locală de preparat depozit fie un metilprednisolon cu acțiune prelungită (40 mg) sau triamcinolon acetonid (20 mg) se administrează fie prin posterior sub-Tenon sau traseul retroseptal și poate fi spațiate -două la patru săptămâni. După 3 injecții fără răspuns clinic- ineficient- se trece la alt tratament (intraocular/sistemic)
 - Eficiență în vitrite (96%), EMC (82%) și vasculite (33%).
 - Complicații: creșterea PIO, cataractă, ptoză aponevrotică și reacții alergice cu defalcare conjunctivală.
 - Injecția repetată poate provoca enoftalmie și cicatrici orbitale.
 - Îmbunătățire în cel puțin două linii de Snellen a fost observată la 12/18 pacienți, la o medie de trei săptămâni
-
- ❖ Periocular Corticosteroid Injections in Uveitis. Effects and Complications. H. Nida Sen, MD, MHS et al. *Ophthalmology* 2014;121:2275-2286
 - ❖ Tratament sStrategies in Non-Infectios Uveitis: General Concepts. David Díaz-Valle1 and Rosalía Méndez-Fernández. www.esciencecentral.org/ebooks 2014 OMICS Group

Triamcinolon Acetonid

- *Triamcinolon Acetonid* – steroid sintetic
 - subtenonian/ intravitrean (Kenalog)
 - 40mg/inj(4mg/0,1ml)
 - necesită repetare ,1inj/4 săptămâni
- În EMC din uveite intrmediare non-infecțioase
- Reduce edemul macular și crește AV, în 53% din cazuri rezoluție la 1lună după o singură injecție, 22% necesită mai mult de o inj, rezoluție la 14 săpt- studiu pe 156 de ochi
- **!!!!Atenție la complicații: risc de creștere a PIO, cataracta, ptoză palpebrală, perforații de GO, hemoragie vitreană, DR, endoftalmită**
 - în ordinea frecvenței
- *Periocular Triamcinolone Acetonide Injections for Cystoid Macular Edema Complicating Noninfectious Uveitis. Henry A.Leder et al. Am J Ophthalmol 2011;152:441–448.*
- *Intravitreal Triamcinolone. Retina Review. Yong Tao and Jost B. Jonas . Ophthalmologica 2011;225:1–20*



Ozurdex



- **DXM (implant)- 0,7 mg intravitrean**, prin parsplana cu ac de 22gauge
 - pentru EMC din UI non-infecțioase
 - pacienți urmăriți 150 de zile de la implantare
 - doze crescute eliberate în primele 2 l, apoi doze mai mici pentru 6 l
- folosit recent

controlează inflamația, reduce EMC, crește AV (56% la 12 l) – efect 6luni , necesită repetare, a treia injecție la 11 luni de la prima

!!Atenție la Complicații: - migrarea implantului DXM în CA- EDEM CORNEAN

- îndepărtare implant DXM
- factori de risc: absența capsulei cristalin, vitrectomie anterioară

!!!! Precauții : Instilații pilocarpină după injectare implant. Nu se injectează la afak!

- ❖ Treatment of cystoid macular edema secondary to chronic non-infectious intermediate uveitis with intraocular dexamethasone implant. Julia Dutra et al. Arq Bras Oftalmol. 2015;78(3):190-3
- ❖ Multicenter Study of Intravitreal Dexamethasone Implant in Noninfectious Uveitis: Indications, Outcomes, and Reinjection Frequency. Javier Zarras Ventura et al. Am J Ophthalmol 2014;158:1136–1145
- ❖ Dexamethasone Implant Anterior Chamber Migration. Risks Factors, Complications and Management Strategies. Rahul N. Khurana et al.. Ophthalmology 2014;121:67-71

Retisert



- **Fluocinolone acetonide (implant):** - suprimare inflamație pe termen lung, aprobat de FDA în 2005

- CSR cu potență crescută, solubilitate scăzută, durată scăzută în circulația sistemică, persistă nivelul drogului antiinflam intravitrean 3 ani

- indicat în uveite cronice, severe

- **0,59/2,1mg** incizie prin pars plana cu ancorare la scleră prin sutură

- **Eficiență:** - studii pe 278 pacienți cu uveite recurente au arătat o reducere a ratei de recurență de la 51% în 34 săptămâni până la 6,1%, AV s-a stabilizat/crescut la 87% din pacienți

- **Studiu multicentric Retisert vs CSR sistemici și terapie imunosupresivă: eficiență crescută implant , dar cu o frecvență crescută a complicațiilor !!!!!**

- **Atenție!!!!Complicații:** cataracta (93%), creșterea PIO (51%), medicație antiglaucomatoasă (9,8%) și alte efecte rare (hipotonie, malpoziție implant, DR, endoftalmite, subțiere scleră

- ❖ Novel Intraocular Therapy in Non-infectious Uveitis of the Posterior Segment of the Eye. Review. Michael Mikhail FRCS (Glasg) et al. Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal 2013.

- ❖ The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial: Rationale, Design, and Baseline Characteristics. THE MULTICENTER UVEITIS STEROID TREATMENT TRIAL RESEARCH GROUP*. Am J Ophthalmol 2010;149:550 – 561



Retisert is an intravitreal implant that releases 3 to 4 µg of fluocinolone acetonide per day for about 30 months.

CSR sistemic

- utilizat de primă intenție în cazuri severe/bilaterale
- în cazuri ce nu răspund / nu tolerează terapia locală
- asociere de inhibitori ai pompei de protoni

Administrare: 1-1,5m/kg/zi, cu scădere treptată la fiecare săptămână pînă la 10mg/zi

- **Atenție la efectele adverse sistemice CSR!!!!**

Schema terapeutică prednison

1mg/kgc/zix4săpt.

max. 60-80mg/zi

>40mg/zi

40-20mg/zi

20-10mg/zi

<10mg/zi

↓
10mg/zi

↓
5mg/zi

↓
2,5mg/zi

↓
1-2,5mg/zi

↓
la 1-2săpt.

↓
La 1-2săpt.

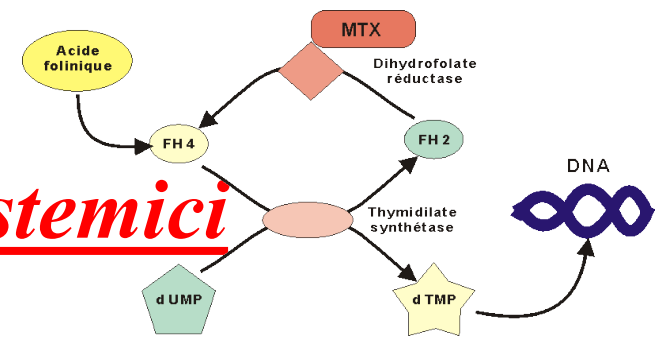
↓
La 1-2săpt

↓
la 1-4săpt

Monitorizare:- hemoleucogramă, glucoză la 3luni

- colesterol și trigliceride anual

Agenti imunomodulatori sistemici



- **Sunt luați în calcul atunci când nu reușesc CSR**
- Tipuri: Metotrexat, Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolat mofetil, Tacrolimus .
- **MTX**: - analog de folat ce inhibă dihidrofolat reductaza
 - 7,5-15mg/săpt/cale orală/subcutanat
 - utilizat și la copii, eficient și sigur, alternativă la cei care nu răspund la CSR; efecte secundare: oboseală, hepatotoxicitate și pneumonie interstițială
- **Micofenolat Mofetil** : - acțiune prin inhibarea sintezei purinelor , împiedică replicarea LyTși B
 - 1-3mg/zi pe cale orală; efecte secundare reduse , util la copii, asociat cu CSR pe cale orală

MTX vs Micofenolat- rezoluție mai importantă a inflamației cu MTX (69%vs 47%-studiu pe 80 pacienți)

- *A Randomized Clinical Trial Comparing Methotrexate and Mycophenolate Mofetil for Noninfectious Uveitis.* Sivakumar R. Rathinam et al. Ophthalmology 2014;121:1863-1870
- *The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis.* A R Malik, C Pavesio.. Br J Ophthalmol 2005;89:806-808.

Agenți imunomodulatori sistemici

- **Azatioprina**: -analog nucleotidic purinic, alterează metabolismul purinelor
 - 50-150mg/zi, doză divizată , pe cale orală
 - ef.secundare: gastro-intestinale, hepatotoxicitate
- **Ciclosporina** :- inhibă NF-AT (factorul nuclear al celulelor T activate)
 - este prima linie dintre agenții utilizați în UI
 - efecte adverse: nefrotoxicitate, gastro-intestinale
- **Tacrolimus**: -*Inhibă* activarea NF-AT, și este utilizat la o doză de 0,1-0,2 mg per kg pe zi, pe cale orală.
 - Nefrotoxicitate, hipertensiunea și diabetul zaharat sunt complicațiile sale cunoscute potențiale. Eficacitatea Tacrolimus pentru tratamentul uveitei se menține pe termen lung, și profilul său de risc cardiovascular este excelent.

Modificatori ai răspunsului biologic: medicamente anti-inflamatorii, cum ar fi mai noi daclizumab, infliximab, etanercept, interferon alfa sunt folosite tot mai mult ca prima linie, a doua linie în gestionarea uveitei refractare.

Terapie biologică

- **IFN α** : - eficient și bine tolerat în UI , UP de cauză non-infecțioasă , la cei refractari la tratamentul cu CSR
 - 3sau 6 milioane UI/zi subcutanat

Studile au arătata o rezoluție completă EMC la 3luni la 15 pacienți(din 24), parțial eficient la 6 pacienți, neeficient la 3 pacienți (nu răspunde/recurență EMC sub 3 l)

Concluzie: este eficient și bine tolerat în EMC cronice refractare

- **Agenti biologici**: -infliximab , etanercept, adalimumab (anti factor TNF α)
 - folosite ca primă linie în uveitele severe refractare, infliximab și adalimumab sunt preferate vs etanercept
 - adalimumab este eficient în 68% din uveite refractare la 10 săptămîni și se menține un an la 39%.

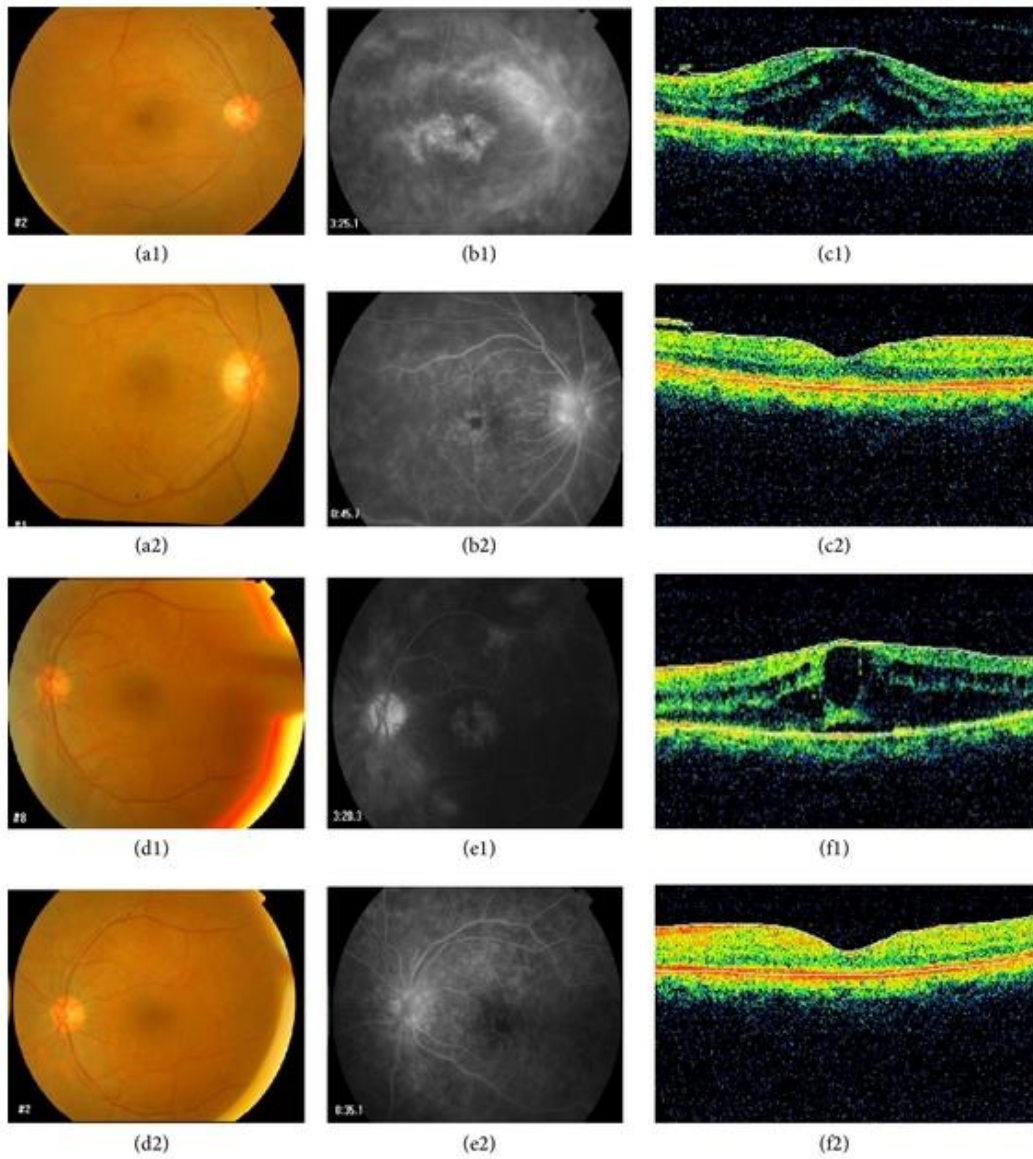
- *Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis. C M E Deuter et al. Br J Ophthalmol 2009;93:906–913.*
- *Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. Eric B Suhler et al. Br J Ophthalmol 2013;97:481–486*
- *Expert Panel Recommendations for the Use of AntiTumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. Grace Levy-Clarke et al. Ophthalmology 2014;121:785-796*

Terapie anti VEGF

- **Bevacizumab intravitrean**: - util în complicațiile uveitelor (EMC, neovascularizație retiniană și coroidiană) refractare la terapia standard -1,25mg/2,5mg; la 3mm (faci) -3,5mm (afaci) de limb, cu un ac de 30Gauge
 - studii pe serii de cazuri au arătat o reducere a grosimii centrale retină și îmbunătățirea AV
 - relativ recent introdus

!!!! Necesită multiple injecții pentru menținerea rezultatelor favorabile

- ❖ *Intravitreal bevacizumab (avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study.* Machensen et al. [Retina](#). 2008 Jan;28(1):41-5
- ❖ *The Effects of Intravitreal Bevacizumab in Infectious and Noninfectious Uveitic Macular Edema.* Hassan Al-Dhibi et al. *Journal of Ophthalmology* Volume 2014, Article ID 729465, 6 pages



F, 56 ani, UI bilaterală idiopatică
 Și EMC ; FO,AGF, OCT înainte și
 după tratament cu bevacizumab AO

Crioterapie:

- **-indicată în eșecul tratamentului medicamentos și în recurențe**
 - necesită anestezie peribulbară
 - ablație periferică a zonei de “ snowbanking”
 - elimină sursa pentru mediatorii inflamatori și stimul pentru neovascularizație (tratează neovasc asociată exudației din pars plana)
 - efect observat după 3 săptămâni, necesită repetare
- Se realizează prin aplicarea unui dublu rând, prin înghețare unică transconjunctival posterior de pars plana, extinzându-se cu 1h dincolo de zonele active ale bolii
- **Complicații:** agravarea inflamației vitrene, cataracta, hipema, DR, MER
- Scade vitrita și îmbunătățește AV
- Unii autori susțin utilizarea crioterapiei numai pentru pacienții cu neovascularizația periferică retinei și antecedente de hemoragie vitreoaasă.

Studiu comparativ 130 de ochi trat convențional vs 50 ochi crioterapie- după per de urmărire de 60,8 luni vs 451, rezultatele au fost satisfăcătoare: fără complicații, îmbunătățire AV, rezoluție EMC și inflamație vitreană.

- ❖ *Peripheral Cryoablation for Treatment of Active Pars Planitis: Long-Term Outcomes of a Retrospective Study.*
ELLIOTT H. SOHN et al. Am J Ophthalmol 2016;162:35–42

Fotocoagulare laser

- *indicată în cazul eșecului corticoterapiei*
- ablație periferică a zonei de “snowbanking” (3-4 rânduri de impacte laser posterior zonei)
- Nu se face laser în zona de snowbanking- risc de contracții ale bazei vitrosului + rupturi secundare
- Studiul realizat pe 29 de pacienți, o parte tratați anterior cu CSR, AINS și agenți imunosupresați: - durata medie de reducere a inflamației a fost de 5,9 luni, 17 pacienți nu au prezentat recidive
- Pare să fie eficace în controlul inflamației și NVS bazei vitrosului
- Complicații prezentate: formare MER

• *Clinical course of pars planitis in patients treated with selective photocoagulation.*

E. González Rubio-Medina, M. Pedroza-Seres

archsoesophtalmol. 2013;88(8):298-301



Vitrectomie

- Indicații diagnostice și terapeutice
- când crioterapia eșuează și terapia sistemică este contraindicată
- în caz de scădere importantă a AV datorită vitritei dense , HV, DR și EMC
- Dg: specimen vitrean – evaluare citopatologică/flowcitometrie (toxoplasma, limfom intraocular)
- Complicații: DR, cataractă și endoftalmită
- Studiile din literatură au arătat că VPP a adus îmbunătățiri ale AV, reducerea inflamației și a EMC

- Vitrectomy in the treatment of uveitis. Becker M, Davis J. *Am J Ophthalmol.* 2005
- Pars plana vitrectomy versus immunomodulatory therapy for intermediate uveitis: a prospective, randomized pilot study. Quinones K et al. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010 Oct. 18(5):411-7

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

- **Cataracta** : - complicație secundară inflamației și terapiei cu CSR
 - controlul inflamației cu 3 luni înainte de operație, la tineri chiar 6 luni
 - tratament CSR /AINS preoperator, pentru prevenția EMC
 - studiile arată că se obțin rezultate bune după chirurgia cataractei +IOL la cei cu UI/pars planite (86% AV foarte bună)
- **EMC**: terapia CSR conform algoritmului cunoscut
- **MER, DR**: chirurgie vitreoretiniană

Uveitele intermediare la copil

- Cele mai frecvente entități uveitice întâlnite : AIJ (30%), toxoplasmoza (3,3%), irite HLA-B27 asociate (1,89%), necroza retiniană acută (1,1%), nefrita tubulointerstițială asociată (1,1%)
- Cazuri izolate de uveită: sarcoidoza, coroidita multifocale și Panuveita, boala Behcet, Herpes simplex virusul keratouveitis, sindromul mascaradă, cu debut tardiv retinoblastom, lupus eritematos sistemic, oftalmia simpatică, toxocarioza și endoftalmita infecțioase
- 1,8-29% din uveitele asociate vârstei pediatrice
- Uveitele idiopatice (25,5%) și cele infecțioase (58%)
- Vârsta de debut 8,5-10,9 ani. Timp mediu de remitere 6,4 ani
- Complicații frecvente observate sunt: disc edem, EMC, cataracta, glaucom și keratopatia în bandă. Epiretinal și membranele neovasculare apar. snowbanking este observat la 28% dintre pacienți.

Uveitele intermediare la copil

- **Tratament:** - în principal simptomatic
 - în vitrite severe, EMC, injecții cu CSR perioculare +/- sistemici (efecte adverse sistemice importante: creșterea în greutate, HTA, valori crescute glicemie și modificări de comportament)
 - ❖ *Implantul intraocular (Ozurdex)* poate fi utilizat și la copii , efect 6 luni de la implantare studiile arată că se obține îmbunătățirea vederii cu risc scăzut de efecte secundare →
 - ❖ Metotrexatul, infliximab și adalimumab utilizate cu succes în uveitele pediatrice rezistente
-
- *Outcome of Treating Pediatric Uveitis With Dexamethasone Implants. OREN TOMKINS-NETZER et al. Am J Ophthalmol 2016;161:110–115.*

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

- UI sunt boli cronice cu rată globală scăzută de remisie (poate rămâne activă 15-20 de ani)
- VPP este asociată cu probabilitate crescută de remisie
- Rezultate vizuale adesea favorabile
- 75% mențin o AV =20/40 sau mai bună
- 1/3 mențin AV normală fără tratament

- Prognostic : 10% sunt autolimitate; 30% remisii-exacerbări; 60% curs prelungit fără exacerbări

- *Pars Planitis: A 20-Year Study of Incidence, Clinical Features, and Outcomes.* MARK J. DONALDSON, JOSE S. PULIDO, DAVID C. HERMAN, NANCY DIEHL, AND DAVID HODGE. Am J Ophthalmol 2007;144:812–817.
- *Remission of Intermediate Uveitis: Incidence and Predictive Factors.* JOHN H. KEMPEN et.al Am J Ophthalmol 2016

□ UVEITE POSTERIOARE

Uveite posterioare

- Reprezintă 14% din totalul uveitelor
- Inflamație intraoculară ce implică retina+/- coroida
- Arii focale, multifocale sau difuze de retinită sau coroidită cu grade diferite de celularitate vitreană
- Retinita- afectează doar retina
- Coroidita- afectează doar coroida
- Retinocoidita- afectează primar retina și apoi coroida
- Corioretinita – afectează primar coroida și apoi retina
- Neuroretinita

Uveite posterioare

- Idiopatică : rare
- Infectioase: - toxoplasmoza, toxocara
 - sifilis
 - TBC
 - b. Lyme
 - necroza retiniană acută
 - retinita cu CMV

Uveite posterioare

○ Noninfecțioase

❖ Asociate cu afecțiuni sistemice – Sarcoidoza

❖ neasociate cu afecțiuni sistemice:

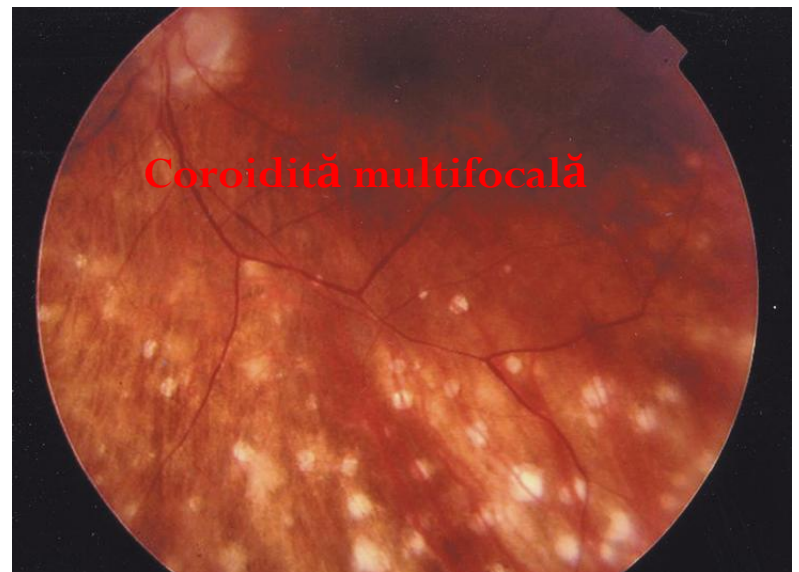
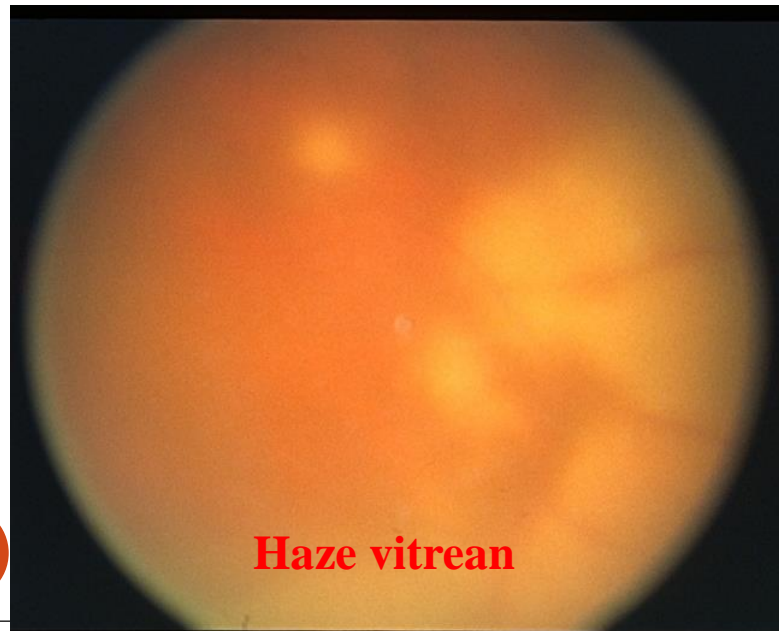
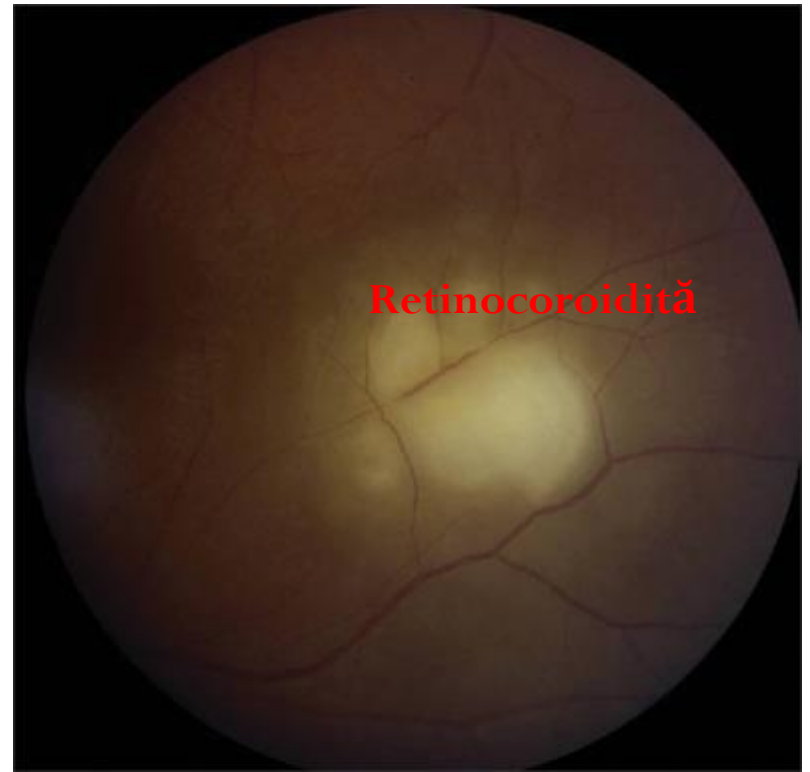
- Epiteliopatia placoidă posterioară multifocală acută
- Coridita serpiginoasă
- Coroidita multifocală
- Coroidita punctată internă
- Sindromul multiplelor puncte mici albe (MEWDS)
- Corioretinopatia Birdshot

Uveite posterioare

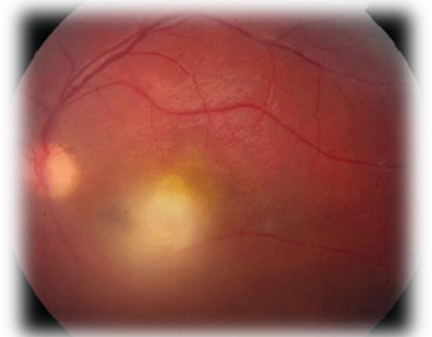
- Simptome : - scădere graduală/acută AV
 - durere, flocoane
 - coroidita acută cu interesarea regiunii foveale și papilomaculare va duce la scăderea AV centrale
- Leziunile apar sub formă de plăci (zone de ~1DP) sau pete sau puncte (100-200microni)
- După localizare: unifocale/multifocale/difuze
- Asociate cu vitrită sau nu

Diagnostic clinic

Localizare inflamație	Tip de inflamație
Vitros- vitrită	Celularitate, pierderea transparenței, frecvent DPV
Coroidă- coroidită	Zone gri sau gălbui, contur ușor estompat ; leziunile inactive apar ca zone de atrofie corioretiniană , cu margini pigmentate, vasele normale trec peste leziune
Retina-retinita+ /-vitrită	Dă retinei aspect albicios, fără linie de demarcație între retina normală și cea inflamată Leziuni inactive- atrofie EPR
Vascular- vasculită	Periflebită (inflam vene)(aspect de placi albicioase ce înconjură vasul)/Periarterită (inflam artere)
Alte modificări	Inflamația nervului optic EMC



Diagnostic etiologic – cauze infecțioase



- ❑ **Toxoplasmoza:** cea mai frecventă cauză de uveită posterioară
Cauzate de protozoarul *Toxoplasma Gondii* . Pisica reprezintă gazda definitivă- elimină oochiști ce contaminează solul, rămânând infecțioși luni de zile
Există două forme: - congenitală (de la mamă la făt transplacentar cu manifestări neurologice, generale)
 - dobândită (afectare generală și oculară, suspiciune SIDA)
 - ❑ **Simptome** : încețoșare unilaterală vedere, flocoane
 - ❑ **Semne** :- uveită anterioară granulomatoasă
 - FO: forma activă (**focar de retinită albă** + inflamație vitreană moderată) aspect de “ far în ceață“ ; adesea lângă adiacent unei cicatrici vechi corioretiniene; perivasculită vase adiacente
- Retinocoroidită : la pacienți imunocompromiși ; leziuni mari, multiple +/- cicatrice corioretiniană
- ❑ Complicații:cataracta, EMC, DR seroasă

Diagnostic etiologic – cauze infecțioase

- Diagnostic + elemente clinice + serologie (ELISA- Ac antitoxoplasma)

IgG- apar în primele 2 săptămîni și rămân în circulație toată viața

IgM- cresc în faza acută a bolii, rămân detectabili mai puțin de 1 an

PCR – ADN-ul T. Gondii- în umoarea apoasă/vitros; specific pentru cazuri atipice

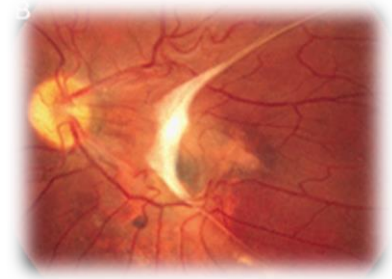
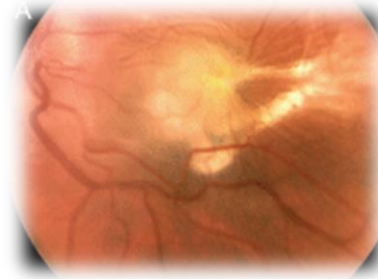
- **Tratament** : indicat când leziunile periclitează n.o /fovea, scade AV, lez+vitrită moderată/severă, leziuni mari, persistența bolii>11
- **Tripla terapie** : PRIMETAMINA (50-100mg- apoi 25-50mg)+ SULFADIAZINA (2-4 g-apoi 1gx4/zi)+ Acid folinic 5mg/zi
- **Prednison 0,5-1g/kgc/zi – nu se administrează niciodată fără acoperire antimicrobiană!!!!!!CSRtopici în inflam segment ant.imp.!**
- **În sarcină : SPIRAMICINA 400mgx3/zi**

Atenție la reacții adverse : alergice, leucopenie, trombocitopenie!!!!

Evoluție și prognostic : -retinita se vindecă în 1-4l, haze-ul vitren se clarifică

- rata recurențelor crescute în primii 3 ani=50%

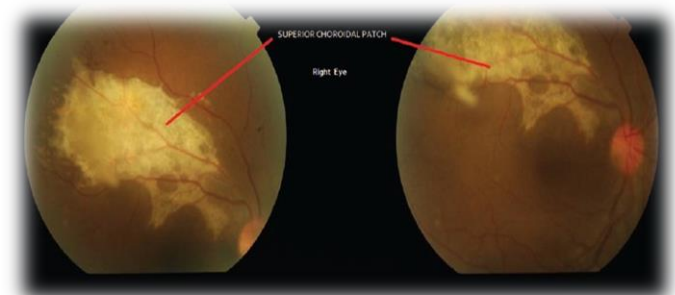
Diagnostic etiologic – cauze infecțioase



- **Toxocarioza**: cauzată de *Toxocara Canis*, transmisă prin ingestie de alimente contaminate, calea fecal-orală
- La copil, unilaterală, foarte rar bilaterală
- Clinic : durere, fotofobie, flocoane, strabism, leucocorie
- **Segment ant.:** ochi alb liniștit/uveită anterioară granulomatoasă
- **Segment post.:** **granulom macular (25%)/ periferic (50%)/leucocorie (25%)** prin vitrite severe/endoftalmite
- **Diagn+:** clinic+laborator (Elisa ser /UA Ac antitoxocara +)+ imagistică (ecografie- în caz de opacități ale mediilor)
- **Tratament :** CSR sistemici și perioculari (0,5-1mg/kgc/zi)
 - terapie antihelmintică (albendazol 600mgx2/zi,6zile)- risc de reacție de hipersensibilitate la larve moarte!!!!
 - VPP- pentru complicații (DR; MER, vitros opacifiat)

Prognosticul vizual: depinde de localizare inflamație (maculare), complicații

Diagnostic etiologic – cauze infecțioase



- **Sifilis** –formă congenitală/dobândită
- **Dobândită:** - primar (incubație 3săpt., șancru nedureros)
- - secundar (6-8săpt, limfadenopatie, rash papulo-macular, uveite în 10% din cazuri)
- - latență – precoce (un an), tardiv (2decade)
- - terțiar- 1/3 pacienți netratați, benign (lez. Piele, mucoase, coroidă, iris), sifilis cardiovascular, neurosifilis
- Sifilisul ocular este privit ca o variantă a neurosifilisului- ochiul este o extensie a SNC
- **Manifestări oculare:** simptome: durere, roșeață, fotofobie; încetșarea vederii+ flocoane
- **Aspectele segment posterior:** vitrită, corioretinită focală/multifocală, vasculită, retinită necrotizantă, DR exudativă, papilită izolată, neuroretinită

Diagnostic etiologic – cauze infecțioase



- Corioretinita placoidă multifocală- patognomonică sifilis secundar
- Inflamație intraoculară: granulom/nongranulom/uni/bilateral
- Iridociclite: acut/cronic; granulomatos/nongranulomatos, noduli irieni
- **Diagnostic +:-** test antigenic nontreponemic : VDRL, RPR (rapid plasma reagin)- cește în sifilis primar/secundar
 - FTA-ABS (fluorescent treponema antibody absorption) } sifilis sec
 - MHA-TP (microhemaagglutination treponema) }
- Puncție lombară – ex. LCR neurosifilis
- **Tratament:** - penicilina G iv 100-150000UI/kg/zi ,pentru toate formele de sifilis 7 zile, la 8 ore încă 3 zile, 10 zile
 - neurosifilis 18-24Milioane U/zi i.v
 - alternativă – doxiciclina 100mg/zi/14 zile, ceftriaxona și cloramfenicolul

Uveită sifilitică: CSR topic/periocular/sistemic sub acoperire AB

Diagnostic etiologic – cauze infecțioase



- Tuberculoza : infecție cronică granulomatoasă determinată de b. Koch, localizare unilaterală, asimetrică
- Pe cale hematogenă în diferite părți ale corpului
- Manifestări oculare: -iridociclita cronică granulomatoasă
- - coroidita focală/multifocală, rareori granulom coroidian solitar~unei tumori coroidiene, neuropatie optică.
- - vasculita retiniană: vitrită moderată, periflebită ischemicăseveră, ocluzii capilare retiniene periferice
- - sclerita (cauze rare)
- Manifestări generale: febra, pierdere în greutate, leziuni pulmonare (granulom)
- Teste diagnostice: examenul sputei, RX pulmonar, PPD
- Tratament: terapie antituberculoasă (izoniazida 300mg/zi și piridoxin 10mg/zi),; cazuri rezistente rifampicina și pirozinamida 12luni . CSR adesea necesar în conjuncție cu terapia AB
- Complicații :

Diagnostic etiologic – cauze infecțioase



- ❑ **Boala Lyme**: boală transmisă prin căpușe, transmisă de **spirocheta Borrelia Burgdorferi**
- ✓ prezintă manifestări sistemice și oculare
- ✓ *Manifestările oculare* variază în funcție de stadiu
- Stadiul de boală diseminată și persistentă: **vitrită severă, papilită, neuroretinită, vasculită retiniană, coroidită multifocală periferică, DR exudativă**
- ✓ Eritem cronic migrator-rash + manifestări articulare + neurologice variate: meningită, encefalită, radiculită dureroasă, paralizie Bell
- ❑ Diagnostic pozitiv: eritemul cronic migrator + PCR (ADN Borelia) + ELISA (IgG, IgM)+ testarea westernblot.
- ❑ Tratament: - **inflamația oculară este privită ca o afectare SNC !!!!Urgență!!!!**
 - **CEFTRIAXONĂ I.V –doze de 2grame/4grame/zi (14-28zile)**
 - **DOXICICLINĂ 100mg/zi /AMOXICILINĂ 1GRAM/ZI, 28 zile**



Diagnostic etiologic – cauze infecțioase



- **Necroza retiniană acută**: infecție virală, bilaterală, de HSV tip 1 și VVZ
- Scăderea AV dureroasă, acută, câteva zile
- Evoluție 4-12 săptămâni, progresie rapidă în absența terapiei antivirale, duce la pierderea vederii prin DR, atrofie retiniană totală
- **Dg+**: **triada clasică** :- arteriolită ocluzivă retiniană
 - retinită confluentă necrozantă (zone infl. Periferice)
 - vitrită moderată/severă
- Titru HSV (Elisa)+ vitrectomie/biopsie retiniană (PCR identificare VVZ)
- **Tratament** : Aciclovir iv 10mg/kgc/zi, 10-14 zile (3doze/zi), continuă apoi p.o 800mgx5/zi 3luni; pentru HSV aceste doze se dau la ½
- CSR după 24-48 de terapie antivirală (prednison 1mg/kgc/zi câteva săptămâni)
- Recent Valaciclovir oral 2gx3/zi la cei ce nu răspund la aciclovir iv. Retinită rezolvată în 100% din cazuri, AV>20/40 în 60% din cazuri, rata DR scăzută 30%----rezultate similare terapiei i.v

- Intravitrean- Foscarnet 1,2-2,4mg/0,1ml, se repetă de 2 ori/săptămână până la controlul retinitei
 - Ganciclovir 0,2-2mg/0,1ml, doar 15% din pacienți au progresat vs terapie i.v .

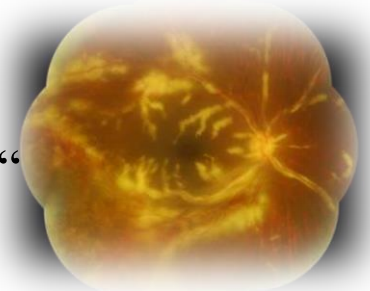
Medicația antivirală având rol în împiedicarea replicării virale

Este important diagnosticul și terapia precoce!!!!

- Valacyclovir in the treatment of acute retinal necrosis. Simon RJ Taylor et al. . BMC Ophthalmology 2012, 12:48

Diagnostic etiologic – cauze infecțioase

- **Retinita cu CMV**:- cea mai frecventă infecție oculară la cei cu SIDA (40%); prezența ei înseamnă afectare sistemică gravă
- 3 forme: -retinita clasică sau fulminantă
 - forma granulară
 - forma perivasculară
- **Retinita fulminantă** caracteristici:
 - ❖ Arie albă densă, bine delimitată cu formă geografică de opacifieri confluenți – de la disc de-a lungul arcadelor vasculare
 - ❖ Hemoragii retiniene
 - ❖ Subțierea vaselor retiniene, similar angeitei “frosted-branch”
- **Forma granulară**: la nivelul retinei periferice , edem minim, hemoragii sau modificări vasculare cu retinită acută progresivă de la marginea leziunii



Retinita cu CMV

- Forma perivasculară: ram vascular **mățuit** ” *frosted Branch*”
- **Diagnostic pozitiv: aspect clinic+ manifestări sistemice + identificarea incluziilor virale**
- PCR- probe de UA, vitros, identificarea celulelor infectate
- Patognomonic : incluzii intranucleare eozinofilice mari + incluzii citoplasmice bazofilice mici
- **Complicații:** în lipsa tratamentului atrofie retiniană totală și DR
- **Tratament**
- **Ganciclovir i.v** 10mg/kg/zi (la 12h) sau **Foscarnet i.v** 60mg/kgc (la 8h) 2-3 săptămâni; urmate de o doză mică de întreținere
- **Injecție intravitreană Ganciclovir**
- **Implant intravitren Ganciclovir *Vitrasert*** (4,5mg), cu eliberare a agentului antiviral până la 8 luni, eliberat cu o rată de 1pg/h

administrat la cei cu recurența retinitei cu CMV

în afectarea sistemică: se poate asocia și tratamentul cu Valaciclovirul pentru protecția sistemică și pentru a proteja ochiul celălalt neafectat, creșterea timpului până la reparația retinitei (d e la 15 spre 226 zile)

Există o rată de recidivă de 50% la 6 luni. Răspunsul este favorabil la tratament în 96% din cazuri dar cu recidiva simptomelor la 2 săpt. de la întrerupere !!!!!

- *Clinical Outcomes in Patients With Cytomegalovirus Retinitis Treated With Ganciclovir Implant.* Kathleen Ortavec. Am J Ophthalmol 2012;153:728–733

Diagnostic etiologic – cauze non infecțioase



- **Sarcoidoza**: boală granulomatoasă multisistemică , de etiologie necunoscută
- 15-50% din pacienți au modificări oculare; 3-10% din cazurile de uveite
- **Simptome**: - variabile de la ușoare la severe;
 - durere, roșeață și fotofobie
 - înceteșarea vederii și flocoane
- **M. Generale**:- simpt. pulmonare+limfadenopatie+ cutanate (eritem nodos)+artrită+implicare cardiacă (rar)
- **M. oculare**:- uveită anterioară acută/cronică; granulom conjunctival; infiltrarea gl. lacrimale; infiltrate corneene, PK mutton fat local și la nivelul unghiului, noduli irieni Bussaca și Koppe; granulom irian și SIP extinse;
- **Segment posterior**: vitrită difuză “ snowball”, granulom nodular ~1/4-1DP N.O, retină, coroidă; periflebită; ocluzii vasculare retiniene, EMC; edem disc optic, infiltrare granulomatoasă disc optic.

Diagnostic etiologic – cauze non infecțioase



- ❖ **Diagnostic** +: M. Oculare, generale
RX.toracic / CT toracic cun galium
ACE seric+ lizozim seric + scanare cu gallium specific pentru dg de sarcoidoză
biopsie tisulară
- ❖ **Tratament:** CSR topic/periocular/sistemic
- ❖ cicloplegice-durere, previne formarea de SIP
- ❖ lez. Segment posterior ce periclitează vederea *Prednison 40-80mg/zi*
- ❖ *implant intravitrean fluocinolon (Retisert)*
- ❖ *terapie imunobiologică (MTX, azatioprină, ciclosporina, micofenolat mofetil)*
- ❖ *infliximab- inhibitor al TNF α - sarcoidoză +uveită*
- ❖ **Prognostic:** evoluție variabilă
- ❖ **Complicații:** cataracta, glaucom, edem macular, ocluzii vasculare (ORVR;OVCR), NVS,HV

Cauze non-infectioase:

Sindromul White Dots Syndrom (WDS)

- Epiteliopatia placoidă posterioară pigmentară multifocală acută (APMPPE)
- Coroidita serpiginoasă (SC)
- Coroidita multifocală și panuveite (MCP)
- Coroidita punctată internă (PIC)
- Sindromul multiplelor puncte mici albe (MEWDS)
- Corioretinopatia Birdshot (BCR)

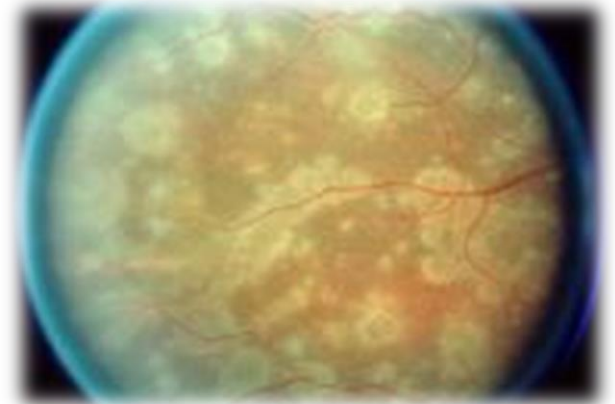
DIAGNOSTIC CLINIC

	APMPPE	MEWDS	BCR	SC	MCP	PIC
Vârsta	20-30	20-40	30-60	20-60	20-60	20-40
debut	acut	acut	insidios	variabil	insidios	acut
local	Bilateral	unilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral	variabil
Modif. FO	Pete plate multiple alb gălbui perimetrie medie+pol post	Multiple spoturi albe EPR/coroida	Pete depigmentate, crem, multifocale mici, EMC, intecuiiri vasc	Lez.gri galbui, mg neclare, de la papilă progresează centrifug serpiginos	irită, vitrită, lez. Multiple gălbui	Pete multiple alb gălbui în polul posterior
NVC	Hiofluore precoce, hiperfluore.tardiv	Precoce N Hperfl tardiv DO și spoturi	Hipofl.precoce, hiperfl tardiv	Hiperf. Marginilor lez.	Hipofl precoce lez Hiperfl tardivă lez	Hiperfl lez precoce
Recurența	Rareori	Rareori	Progresează	Progresează	progresează	autolimitată
AV	nemodificată	Nemodificată	De multe ori scade	De obicei scade	variabil	De obicei scade
tratament	Observație CSR sistemic	CSR sistemic	CSR sistemic Terapie imunomodulatoare Inj CSR, intrav CSR	CSR sistemic Terapie imunomodulatoare	CSR sistemic Terapie imunomodulatoare Laser ptr nvc	CSR sistemic Terapie imunomodulatoare Laser ptr nvc

Epiteliopatia placoidă posterioară pigmentară multifocală acută

(APMPPE)

- ❖ tineri (20-30 ani) , sănătoși; bilaterală autolimitată
- ❖ Asociere HLA B7, HLADR2
- ❖ Afectare sistemică: limfadenopatii, inf. micobacteriene sistemice, eritem nodos, sarcoidoză, hepatomegalie, nefropatie
- ❖ Simptome : scădere bruscă AV
- ❖ **FO:** leziuni multifocale plate, multiple , bine delimitate , crem / gri - albe în periferia medie și polul posterior; tardiv - atrofii aspect geografic; alte leziuni (periflebită, edem DO, vitrită)
- ❖ **AGF:** hiperfluorescență precoce, hiperfluorescență tardivă
- ❖ Angiografie cu verde indocianină: pete hipofluorescente
- ❖ EOG: normală
- ❖ Prognostic vizual: bun
- ❖ **Tratament** : - observația
- CSR sistemic



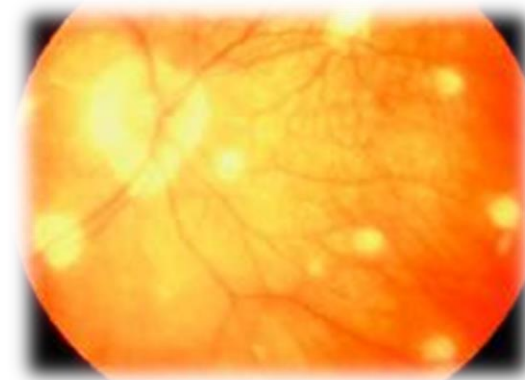
Coroidita serpiginoasă



- Vârsta 20-60 de ani
- Afectare bilaterală asimetrică
- Asociere cu HLA B7
- Simptome: înceteșarea vederii, scotom, metamorfopsii, scădere importantă AV 20/20- nr.degete
- **FO:** leziuni gri - gălbui, aspect geografic, margini neclare, peripapilar cu extindere centrifugă serpiginoasă ;
tardiv pot apare complicații: CNV 25%, NV discală, pigmentare, cicatrizare, pierderea coriocalpării
- **AGF:** hipofluorescență precoce; **staining tardiv la marginile leziunii**, leakage în CNV
- ERG: Normală; Prognostic vizual rezervat
- **Tratament** : CSR sistemici
terapii imunomodulatoare
laser pentru CNV

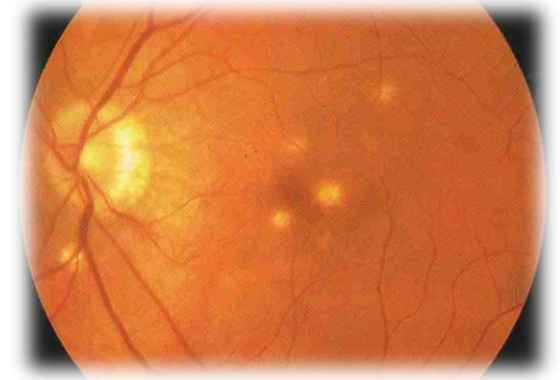


Coroidita multifocală și panuveite (MCP)



- Bilateral, vârsta 9-69 ani
- Asoc.: HSV, HZV, VEB, bl.Lyme, toxocara , sarcoidoza
- **Simptome:** încețoșarea vederii, flocoane, fotopsii, metamorfopsii, scotoame
- **Examinare :** miopie, iridociclită, vitrită,
leziuni - pete alb -gri / gălbui , mici , multiple ,tipic rotunde (poligonale / ovale) , $\Phi \sim 200 \mu\text{m}$, diseminate predominant periferie dar și în maculă; tardiv - petele devin deprimare atrofice cu margini hiperpigmentate
- **Complicații:** edem DO, EMC (14-44%), CNV 33%, modificări pigmentare peripapilare
- **AGF:** blocaj precoce, hiperfluorescența tardivă a leziunii
- ERG: anormalăezervat, AV poate scade până la PL
- Prognostic vizual:
- **Tratament:** - CSR sistemică
 - terapie imunomodulatoare
 - laser pentru CNV

Coroidita punctată internă (PIC)



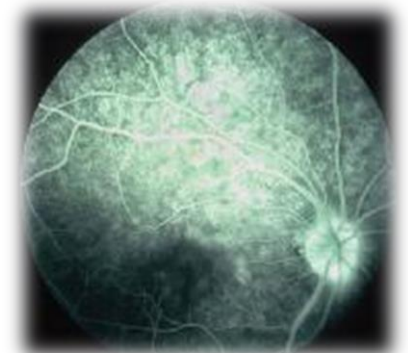
- Vârsta 18-40 de ani; bilaterală
- Fără asocieri sistemice
- Simptome: fotopsii, metamorfopsii
- Examinare: miopie, vitrită, leziuni alb gălbui corio-retiniene în polul posterior
 - tardiv petele devin atrofice , pigmentate
- Complicații: CNV (17-40%), decolare seroasă la nivelul lez. confluențe
- **AGF**: hiperfluorescență precoce, leakage tardiv variabil, staining leziuni oculute
- ERG normală
- Evoluție: recurențe în primele 31, AV bună >20/25
- **Tratament:** - CSR sistemică
 - terapie imunomodulatoare
 - laser pentru CNV



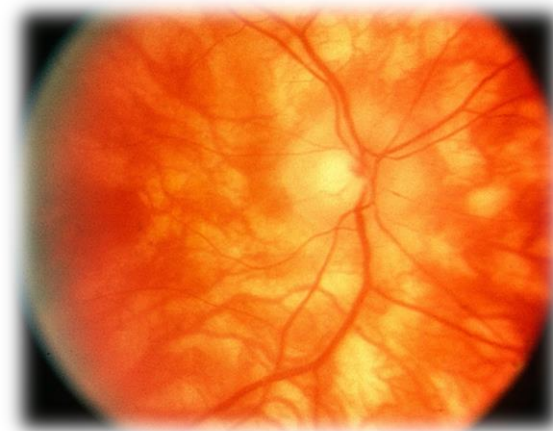
Sindromul multiplelor puncte mici albe (MEWDS)



- Unilateral, 10-47 de ani, debut acut. autolimitată
- Asociată cu hepatita B, predispoziție genetică (HLA B51)
- Asociată cu: irită, vitrită, miopie
- **FO:** plăci multiple , mici (100 -200 μm), alb-gri , cuprinzând pete mici, alb-oranj strălucitoare, în periferia medie și polul posterior tardiv macula - aspect granular fin alb - oranj
- Complicații: edem discal, întecuiiri vasculare, rar CNV
- **AGF :** hiperfluorescență punctată precoce, staining tardiv a DO și a leziunilor
- ERG: modificare undă A, PEV prelungirea undei P100
- **Tratament:** observație
- Prognostic vizual bun; vindecare în 4-16 săptămâni



Corioretinopatia Birdshot (BCR)



- Femei albe din Europa de Nord, >40 de ani
- Asociere cu **HLA-A29**, prezența sa crește riscul de 224 ori mai mare de a face boala
- Simptome: încețoșarea vederii, flocoane, nictalopie, discromatopsii
- Semne: inflamația segment anterior minimă/absentă

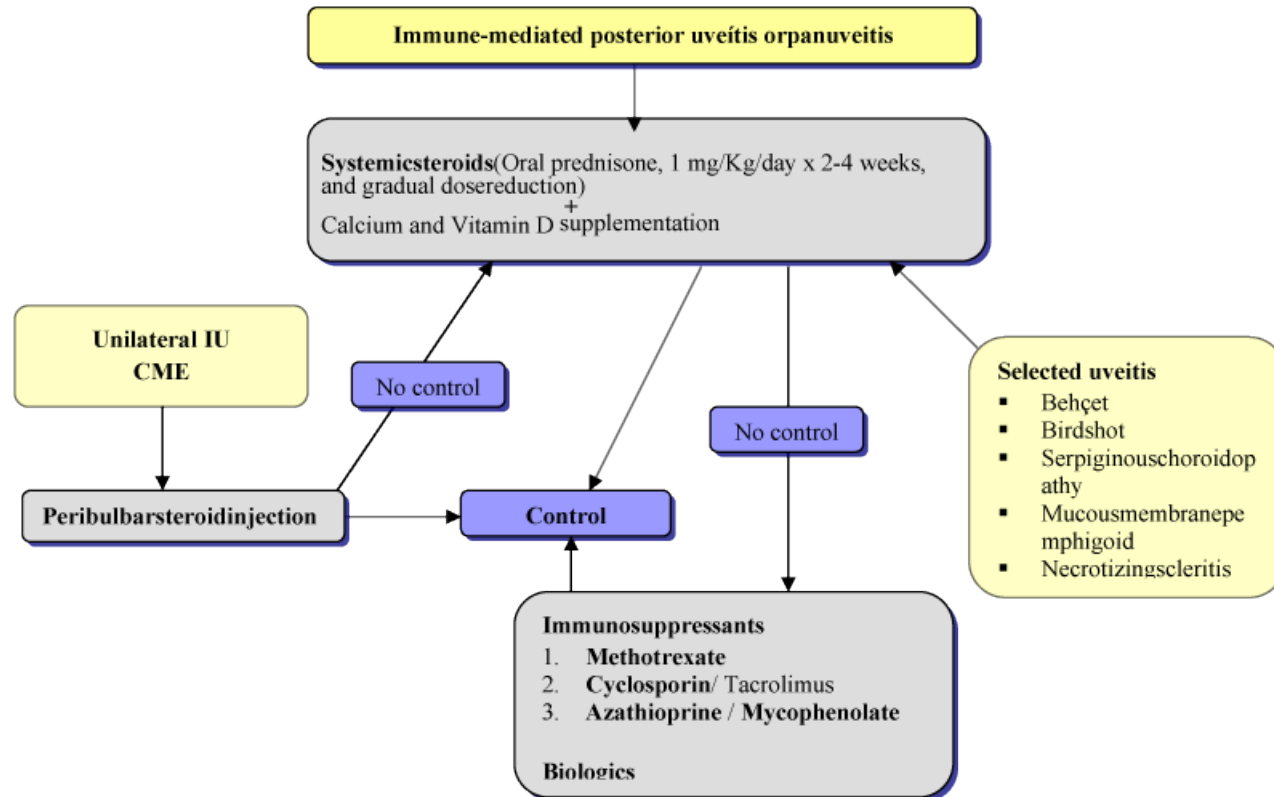
diferite grade de vitrită

lez. coroidă și EPR: leziuni active - pete multifocale, depigmentate, crem, rotunde /ovale, mici, $\Phi = 0,25-1DP$, imprecis delimitate postecuatorial difuz/cruțarea maculei/pred.macular/asimetric ;
leziuni inactive - pete albe, atrofice, bine delimitate;

Complicații: precoce (vasculită retiniană, edem DO și EMC) și tardive (atrofie optică, MER, CNV)

- AGF: hipofluorescență inițială/ staining tardiv
- CV: afectare progresivă , constricție periferică ,lărgirea petei oarbe
- ERG: scăderea disproporțională a undei a față de unda b
- Evol. Bolii: exacerbări și remisiuni. EMC este cauza principală de scădere a AV
- **Tratament : CSR sistemici (10mg/mai puțin) nu reduce riscul de EMC**
- **terapie imunomodulatoare**: ciclosporina 2-5mg/kg/zi, micofenolat mofetil – reduc riscul de disfuncție retiniană
- **injecții perioculare cu CSR/ implant intravitrean cu fluocinolon acetone** (în caz de intoleranță terapie sistemică)

Algorithm therapeutic



CSR SISTEMICI:

- **PREDNISON: Prima linie terapeutică** în uveitele posterioare noninfecțioase, panuveite și UI bilaterală
- Doza inițială recomandată **1mg/kg/zi**-până se obține un răspuns inflamator satisfăcător 2-4săptămâni
reducerea progresivă a dozei
- Apariția unei recidive în timpul reducerii dozei →
creșterea din nou a dozei de prednison
- Majoritatea cazurilor de ~~uveite~~ cronice pot fi controlate cu doze mai mici de 10mg/zi
- **Atenție la efecte adverse!!**

Schema terapeutică prednison

1mg/kgc/zix4săpt.

max. 60-80mg/zi

>40mg/zi

40-20mg/zi

20-10mg/zi

<10mg/zi

↓
10mg/zi

↓
5mg/zi

↓
2,5mg/zi

↓
1-2,5mg/zi

↓
la 1-2săpt.

↓
La 1-2săpt.

↓
La 1-2săpt

↓
la 1-4săpt

Monitorizare:- hemoleucogramă, glucoză la 3l

- colesterol și trigliceride anual

Injecții perioculare/intraoculare de CSR:

- Utilizati ca **adjuvant la terapia sistemică în cazuri severe /singuri** în afecțiuni unilaterale uveite posterioare și EMC
- Administrare subtenoniană/intravitreană
- **Triamcinolon acetonid 2-4mg/0,1ml**, ar putea reduce dozele de CSR necesare pentru a reduce inflamația. Durata maximă trat 4-5luni, cu efecte maxime asupra AV în 6 săptămâni.

Datorită efectelor secundare (PIO crescută, cataractă etc.) fost limitată utilizarea lor.

Este aprobat de FDA în America, neautorizat în Europa pentru utilizare intraoculară

Periocular Corticosteroid Injections in Uveitis. Effects and Complications. H. Nida Sen, MD, MHS et al. Ophthalmology 2014;121:2275-2286

Novel Intraocular Therapy in Non-infectious Uveitis of the Posterior Segment of the Eye . Michael Mikhail FRCS et al. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2013 Winter;2(4)

Injecții perioculare/intraoculare de csr:

- **Retisert** (Fluocinolone acetonide) și **Ozurdex** (Dexametazona) aprobate de FDA pentru uveitele posterioare noninfecțioase.
- **Ozurdex (0,7mg DXM biodegradabil)**, plasat prin pars plana. Insertul oferă doze de vârf pentru o perioadă inițială de 2 luni, urmate de doze mai mici de până la 6 luni și pot fi efectuate în condiții de siguranță ca o procedura in ambulatoriu.
- Rezultate: îmbunătățire cu 3 linii a AV și reducerea grosimii maculare la 6 luni
- **Are mai puține efecte adverse, dar costuri mari!!!!!!**

Injecții perioculare/intraoculare de CSR:

- **Retisert** : implant intravitrean non-biodegradabil cu eliberare lentă de CSR,(0,59mg) timp de 3 ani.
 - Rezultate: a redus rata de recurențe, stabilizarea sau îmbunătățirea AV în 90% din cazuri
 - Un studiu multicentric a comparat Retisertul vs terapie sistemică cu CSR- AV s-a îmbunătățit pe parcursul a 24 de luni în ambele grupuri.
 - !!!!!utilizarea lui este asociată cu un risc foarte mare de cataractă și un procent semnificativ de pacienți necesită o intervenție chirurgicală de reducere a PIO.
-
- *Novel Intraocular Therapy in Non-infectious Uveitis of the Posterior Segment of the Eye* . Michael Mikhail FRCS et al. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2013 Winter;2(4)

TERAPIA IMUNOMODULATOARE

- A doua linie terapeutică în uveitele posterioare
- La pacienții cu uveită severă la care doza de CSR nu reușește să reducă inflamația/efecte adverse importante , se adaugă
- Tipuri: Metotrexat, Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolat mofetil, Tacrolimus
- **MTX:** - reduce proliferarea celulelor T și B, administrat oral/subcutanat 15-25 mg /săptămână
 - debutul efectului la 1 săptămână și a durat4 luni
 - rezultate similare cu injectarea intravitreană cu TA

Datele publicate care susțin utilizarea metotrexatului intravitrean în tratamentul uveitei sunt încă limitată și se bazează pe serii mici!!!

Micofenolat Mofetil : - acțiune prin inhibarea sintezei purinelor , împiedică replicarea LyTși B

- 1-3mg/zi pe cale orală; efecte secundare reduse , util la copii, asociat cu CSR pe cale orală

TERAPIA IMUNOMODULATOARE:

- *Ciclosporina și tacrolimus* sunt folosite atunci când terapia cu CSR eșuează/kg/zi
 - Studii comparative pe 37 de pacienți ce au primit tacrolimus vs ciclosporina
 - 0,03-0,08mg/kg/zi vs 2,5-5mg/kg/zi; evaluare la 2-4 săptămâni, apoi la 4-6săpt.
 - Rezultate: ciclosporina a fost asociată cu efecte adverse importante(oboseală, palpitații etc) vs tacrolimus
 - rezultate similare pe inflamația de segment posterior
 - mai bune cu utilizare tacrolimus
- Cyclosporine vs Tacrolimus Therapy for Posterior and Intermediate Uveitis. Conor C. Murphy et al. Arch Ophthalmology 2005; 123:634-641

TERAPIA BIOLOGICĂ:

- A treia linie terapeutică
- Utili în inflamațiile cronice refractare la CSR, medicamente care vizează în mod specific citokinelor pro-inflamatorii implicate în
- Infliximab, adalimumab- inhibitori factor TNF μ
- răspunsul imun (TNF- α , IL-1, IL-2, etc.)
- Infliximab: eficient în controlul inflamației în uveite idiopatice, sarcoidoză, asociate HLA-B27, 78% controlul inflamației la 10 săpt
- Adalimumab: 40 mg în injecție subcutanată, la fiecare 2 săptămâni
Rezultate: la 10 săptămâni rata de succes 68%, la 1 an 39%

Sunt necesare studii pentru determina locul adalimumab și alți blocați TNF în tratamentul uveitelor!!!!!!

- Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial.
Eric B Suhler et al. Br J Ophthalmol 2013;97:481–486

Terapia anti VEGF

- Terapia anti VEGF a luat amploare în ultimii ani, fiind utilizată în EMC; NVC și NVR
 - În uveite există un nivel crescut de VEGF
 - Dovezile cu privire la utilizarea bevacizumab / ranibizumab intravitrean în uveite sunt limitate
 - Este utilă ca terapie adjuvantă, la cei cu uveite refractare
 - Studiile arată o îmbunătățire AV și scădere grosime retiniană mai bună vs IVTA. Rezoluție completă 100% a CNV
 - !!!!Atenție la complicații!
-
- *Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: a systematic review.* Nishi Gulati, Farzin Forooghian, Ronni Lieberman, Douglas A Jabs. Br J Ophthalmol 2011;95:162e165.

Terapia anti VEGF

- **AFLIBERCEPT (Eylea, Regeneron, Tarrytown, NY, USA)**
- se administrează în tratamentul edemului macular uveitic (se constată un nivel crescut de VEGF la pacienții cu uveită și edem macular)
- se administrează la pacienții cu contraindicații la la terapia locală cu corticosteroizi (corticoresponder)
- durata scurtă de acțiune face necesară administrarea în doze multiple pentru rezoluția edemului macular
- aflibercept are o afinitate mult mai mare pentru VEGF-A decât bevacizumab sau ranibizumab și, în plus, se leagă și de VEGF-B. Ca urmare a acestor proprietăți, afliberceptul are un efect mai bun la pacienții cu edem macular cistoid din uveita secundară recuperării rapide a sistemului imun, la pacienții imunosupresați

Study Evaluating the Efficacy of Aflibercept for the Treatment of Inflammatory CNV in Young Patients (ALINEA)

Terapia anti VEGF

- în coroidita punctată internă, utilizarea aflibercept pentru neovascularizația coroidiană se asociază cu un prognostic bun pe termen lung (2 ani de urmărire), remisia leziunilor și îmbunătățirea AV după administrarea a două injecții
- în prezent, se află în derulare **studiul ALINEA**, un studiu aflat în faza II ce își propune evaluarea eficacității aflibercept în tratamentul neovascularizației coroidiene inflamatorii la pacienții tineri



Terapia anti VEGF

- **BROLUCIZUMAB (BEOVU)**
- fragment de anticorp umanizat cu un singur lanț pentru tratamentul DMLV formă neovasculară, edem macular diabetic, edem macular secundar ocluziei venoase retiniene
- are afinitate pentru VEGF-A și determină blocarea funcției acestuia, cu inhibarea cascadei neoangiogenează-leakage-edem.
- comparativ cu aflibercept, brolucizumab oferă un control mai bun al DMLV neovasculară
- sunt necesare studii suplimentare cu privire la administrarea brolucizumab la pacienții cu uveită?????



Terapie de viitor

- Terapia genică
- Aplicarea tehnicilor de biologie moleculară, cum ar fi reacția în lanț a polimerazei pentru fluide și țesuturi oculare la pacienții cu uveita cronică sunt susceptibile de a îmbunătăți înțelegerea noastră patogeneza uveita, cu perspectiva unor tratamente mai selective.
- Dezvoltarea de sisteme de livrare de medicamente, similare cu cele utilizate pentru a elibera ganciclovir în ochi pentru retinita cu CMV dar cu corticosteroizi și ciclosporina, care va asigura un tratament local, evitând efectele secundare sistemice
- *The Future of Uveitis Treatment*. Phoebe Lin et al. Ophthalmology 2014;121:365-376

Terapie de viitor

- Microsfere de 8mm, conținând microparticule încărcate cu DXM injectate în sacul capsular , 6 săptămâni pentru a preveni uveita postoperatorie- la iepuri
- Sistemul VERISOME, gel biodegradabil, injectat intravitrean, proiectat pentru a elibera trimcinolon și ranibizumab timp de 1an – încă în studiu, testat pentru EMD
- ILLUVIEN- implant nonbiodegradabil fluocinolon acetonid (0,5μg/zi vs retisert 0,59μg/zi), eliberare CSR timp de 3 ani -în prezent în teste pilot pentru uveita noninfecțioasă
- *The Future of Uveitis Treatment.* Phoebe Lin et al. Ophthalmology 2014;121:365-376
- *Novel Intraocular Therapy in Non-infectious Uveitis of the Posterior Segment of the Eye.* Michael Mikhail FRCS (Glasg) et al. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2013 Winter;2(4)

Terapie de viitor

- **Sirolimus**: antibiotic macrolid, rapamicină
- Administrat sub formă de injecție subconjunctivală /intravitreană la pacienți cu uveită noninfecțioasă
- Studiul a inclus 30 de pacienți la care s-a injectat sirolimus, urmăriți la 6 luni
- Rezultate : toți subiecții au prezentat o reducere a inflamației vitreene
- 30% au câștigat mai multe linii de AV, 20% au pierdut, 50% au menținut aceeași AV
- fără efecte adverse importante
- Adm. Vitreană în curs de evaluare într-un studiu de faza III, numit SAKURA- siguranța și eficacitatea a 3 doze diferite ale acestui medicament în uveita non-infecțioasă care afectează segmentul posterior – centre din Europa, India, America

Concluzii:

- Uveitele reprezintă un grup heterogen de boli caracterizate prin inflamație și asociate cu diverse afecțiuni sistemice
- Există o rată crescută de pierdere a vederii, în special în uveitele posterioare, astfel pacienții necesită o evaluare sistemică și oculară detaliată
- Cu un tratament adecvat și de observare, majoritatea pacienților pot fi tratați în mod adecvat și pot menținerea unei bune funcții vizuale pe termen lung
- Terapia sistemică este adesea necesar pentru a preveni secundar complicații ale inflamației oculare și devastatoare sale sechele
- Scopul terapiilor noi în uveite este nu numai pentru a suprima inflamația atunci când aceasta reapare, dar, de asemenea, pentru a atinge o remisie completă a inflamației, prevenind astfel complicațiile și deteriorarea retinei .



VĂ MULȚUMESC !