

Rezultatele tratamentului chirurgical a HPP în perioada postoperatorie.

Rezultatele la distanță au fost urmărite la toți pacienții care au suportat tratament chirurgical pentru HPP.

Tab.1 Remisie semnelor clinice postoperator

Termenul de explorare postoperator	Numărul cazurilor cu remisie	
După 1 lună	17	54,84%
După 3 luni	28	90,32%
După 12 luni	30	96,77%

Tab.2 Normalizare indicilor de laborator

- Calcemie

Termenul de explorare postoperator	Numărul cazurilor cu normalizare	
După 1 lună	18	58,06%
După 3 luni	24	77,42%
După 12 luni	30	96,77%

- Nivelul PTH

Termenul de explorare postoperator	Numărul cazurilor cu normalizare	
După 1 lună	26	83,87%
După 3 luni	31	100%
După 12 luni	31	100%

Concluzie:

Rezultatele obținute demonstrează corectitudinea programului propus de diagnostic și de tratament chirurgical al bolnavului cu HPP ce permite reducerea considerabilă a ratei morbidității și a mortalității postoperatorii precoce și tardive, reabilitare precoce și în volum mai deplin. Rezultatele bune înregistrate ne-au convins că paratiroidectomia este o intervenție chirurgicală patogenetic argumentată.

BIBLIOGRAFIE

1. Schwartz, Shires, Spencer, Dalz, Fisher, Gallaway. Principiile chirurgiei. Vol II. Ediția a 7-a. Teora 2005: 1688-1704.
2. Jecu A., Bratu T., Cădariu F. Elemente de patologie chirurgicală, Timișoara 2001: 115-121.
3. Ursu H.I. Manual de endocrinologie. Editura universitară „Carol Davila”, București 2011: 42-48.
4. Научно – практический журнал. Проблемы эндокринологии. Том-46. Москва 2000: 15-18.
5. Калинина А. П., Майстренко Н. А., Ветива П. С. Хирургическая эндокринология. Москва 2004: 296-347.
6. Доц. Страшимир Зографски. Эндокринная хирургия. Москва 1973: 235 – 275.
7. Bessel J.R., Provdman W.D., Parkyn R.F., Disney A.P.S. Parathyroidectomy in the treatment of patients with chronic renal failure: a 10-years review. Brit. J. Surg., 1993: 40-42.
8. Chifan M. Orientări actuale în tratamentul hiperparatiroidiei. Rev. Med. Chir. Iași 1984: 701-714.
9. Diaconescu M.R., Vexler R., Costea I. Tratamentul chirurgical al hiperfuncției paratiroidiene. Chirurgia, București 1996: 297-303.

*Stasiuc Maxim, dr. med., medic-chirurg,
 IMSP Spitalul Clinic Republican
 Chișinău, str. Testemițanu 29
 Tel. 794545
 Mob. 069000149
 Email: mstasiuc@gmail.com*

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL RETINOPATIEI DIABETICE (REVIU DE LITERATURĂ)

Cușnir Vitalie¹

1 - Clinica oftalmologie nr.2, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary.

Actualities in treatment of diabetic retinopathy

Diabetic retinopathy is an actual problem, being considered as the main cause of visual losses in the young population. There is a necessity of elaboration of a classification, general accepted, that will include de level of path morphological changes and would give the possibility to evaluate the complications. Now might be used the classification which include six types of retinopathy, from type zero to type five, presenting the possible complications in each case. The new discoveries in the pathogenic mechanisms of diabetic retinopathy offer the possibility to elaborate new methods of treatment, with a high selectivity and good results. It was introduced laser photocoagulation of the retina, which significantly reduced the rate of retinal progression. The therapy with corticosteroids or with anti-VEGF agents are directed against the inflammatory process or against the formation of new vessels. In the advanced cases, is useful vitrectomy and surgical treatment of other ocular maladies. Researches shows good result in using this methods individual or in combination.

Key words: Diabetic retinopathy, macular edema.

Rezumat:

Retinopatia diabetică constituie o problemă actuală, fiind considerată cauza principală de pierdere a vederii în rândul populației apte de muncă. Există necesitatea unei clasificări, general acceptate, care ar ține cont de gradul extinderii modificărilor patomorfologice și ar permite o evaluare a posibilelor complicații pre- și intraoperatorii. Utilă în acest sens este clasificarea care definește șase tipuri de retinopatii diabetice, de la tip zero, până la tip V, prezentând posibilele complicații în fiecare caz. În același timp, noile descoperiri în domeniul mecanismelor patogenetice ale retinopatiei diabetice, ale edemului macular diabetic, permit elaborarea de metode noi de tratament, medicamentos sau chirurgical, revoluționare, înalt selective, care dau rezultate bune. Astfel s-a introdus lasercoagularea retinei, care a redus semnificativ gradul progresiei modificărilor retinei. Corticoterapia sau terapia cu agenți anti-VEGF ținesc asupra procesului inflamator incriminat, sau asupra procesului de neoangiogeneză. Pentru formele avansate de retinopatii, utile sunt vitrectomiile cu rezolvarea chirurgicală și a altor maladii oculare concomitente. Rezultatele cercetărilor demonstrează o eficacitate înaltă a acestor metode, utilizate individual sau în combinație.

Cuvinte cheie: Retinopatia diabetică, edem macular.

Un număr estimativ de 346 mln de oameni au fost afectați de diabet în întreaga lume în 2011, iar numărul acestora se așteaptă că se va dubla din 2005 până în 2030. Retinopatia diabetică (RD) constituie cauza principală de pierdere a vederii în rândul populației apte de muncă, iar edemul macular diabetic (EMD) reprezintă cauza primordială de pierdere a vederii raportate în cadrul diabetului(4,10). Patogeneza edemului macular diabetic implică dereglarea barierei hemo-retinale (BHR), care e compusă dintr-o BHR internă și una externă. BHR internă e constituită din joncțiuni strânse între celulele endoteliale ale vaselor retinale, precum și celulele gliale ale retinei (astrocite și celulele Muller), formând o barieră, care, în mod normal, este impermeabilă pentru proteine. BHR externă e alcătuită de joncțiunile strânse între celulele epitelului pigmentar al retinei. Se consideră că EMD e datorat în primul rând dereglării BHR interne, dar există dovezi că disfuncția BHR externe poate juca rol în EMD. Dereglarea BHR permite extravazarea proteinelor și a altor substanțe, din capilare în spațiul extracelular. Aceasta cauzează un schimb în balanța presiunii hidrostatice și oncotice, favorizând acumularea lichidului în spațiul extracelular și dezvoltarea edemului macular. Mecanismele principale de dereglare a integrității BHR sunt complexe și necesită o revizuire extensivă, dar câțiva factori mai importanți sunt descriși în continuare.

Unele din primele modificări depistate histologic într-o retină diabetică, constituie adeziunea leucocitelor de capilare, la fel precum și acumularea produșilor finali ai glicării avansate (AGEs). Aceste modificări contribuie la activarea mediatorilor inflamației și ai morții celulelor endoteliale. Moartea celulelor endoteliale favorizează ruptura BHR și poate cauza amplificarea ischemiei. Adăugător la pierderea celulelor, intervine și ruptura joncțiunilor strânse intercelulare ale celulelor endoteliale. O altă modificare histologică asociată cu dezvoltarea RD este pierderea de pericite, celule care sunt asociate cu capilare și sunt localizate în afara BHR. Funcția lor este de a stabili vasele sangvine. Pierderea de pericite poate fi legată cu acumularea de AGEs și de mediatori proinflamatori, fiind asociată cu formarea de microanevrisme și ruperea BHR. [5]

Există necesitatea unui sistem bine stabilit de gradare și clasificare a retinopatiei diabetice, în vederea stabilirii tacticii terapeutice și evaluării posibilității dezvoltării complicațiilor. În acest sens, este utilă gradarea propusă de Dr. Borja Costegui (Spania). El definește tipul zero de RDP, în cadrul căreia există o decolare totală posterioară a corpului vitros.

Indicațiile principale pentru tratament chirurgical, în acest caz, vor fi hemoragiile vitriale. Pentru maladia tip I, există doar câteva aderențe vitreoretinale, localizate la nivelul discului sau a arcadei vasculare. Rezultatele chirurgie în ambele tipuri sunt bune. Tipul II presupune o adeziune vitreoretinală limitată la cel puțin două diametre de PNO distanță. Poate fi prezentă sau absentă tracția, în combinație cu decolarea regmatogenă a retinei. În tipul III – vitrosul este aderent la disc, pe traiectul arcadei vasculare și maculă. În acest grup de pacienți, rata complicațiilor constituie aproximativ 7%. În cadrul tipului IV de afectare, vitrosul e atașat de disc, în afara arcadei vasculare, fiind decolat doar la nivelul maculei. În acest caz, riscul dezvoltării membranelor epiretinale și decolării de retină variază între 8 și 10%. În tipul V de maladie, există o aderare completă a vitrosului, persistând un risc înalt al complicațiilor (12-15%). [9]

Opțiuni existente de tratament al retinopatiei diabetice și edemului macular diabetic**Fotocoagularea cu laser**

Tehnica presupune aplicarea de mici arsuri cu laser (în jur de 50mcm), doar în porțiunile îngroșate ale maculei, inclusiv tratamentul direct (focal) al microanevrismelor, la fel ca și aplicarea de spoturi la două – trei lățimi distanță, în alte zone decât cele afectate de microanevrisme. În timp ce înainte laserul focal/în grilă era folosit ca monoterapie, acum e utilizat în asociere cu terapia anti-VEGF, tipic când EMD persistă și nu se înregistrează îmbunătățiri după șase luni de injectare lunară de agenți anti-VEGF. Se trece la terapia anti-VEGF în cazul ochilor care nu au suportat un tratament complet cu laser al zonelor cu microanevrisme, din cadrul ariei de edem și tratamentul în grilă al restului zonelor de edem. Utilizarea laserului va continua să fie o parte importantă din managementul EMD la anumiți pacienți, mai ales în țările în curs de dezvoltare, deoarece costul mic și cerințele de conduită mai reduse, comparativ cu noile metode de tratament, îl mențin ca pe o modalitate preferată de terapie. Adăugător la utilizarea tradițională a laserului cu argon sau diod, sunt evaluate multe tehnologii noi cu laser. Una din ele este un laser fotocoagulator navigabil (NAVILAS), care integrează o fantă de scanare laser cu angiografie fluorescentă și un calculator care dirijează cu laserul. Recent s-a demonstrat că acest sistem laser a crescut acuratețea aplicațiilor laser în comparație cu tehnicile manu-

ale standarde, însă trebuie de determinat încă dacă această îmbunătățire a acurateții se va transpune în rezultate clinice mai bune. Alte tehnologii noi laser includ laser-diod cu micro-impulsuri infrapragale și terapia retinală selectivă (SRT), care au drept scop reducerea dereglărilor retinale și tisulare. Un recent studiu clinic randomizat a demonstrat rezultate superioare, cât privește obiectivului primar, precum acuitatea vizuală, în utilizarea laserului-diod cu microimpulsuri, cu densitate înaltă infrapragală, în comparație cu laserul standard ETDRS, la 1 an de monitorizare. Rezultate încurajatoare au fost obținute și în urma utilizării SRT. [4]

Corticosteroizi

Există dovezi evidente ale rolului semnificativ jucat de inflamație în dezvoltarea EMD. Leucostaza este centrală în dezvoltarea retinopatiei diabetice. Prin eliberarea de radicali liberi și enzime, leucocitele pot altera direct celulele endoteliale și crește permeabilitatea BHR. De asemenea leucocitele eliberează diverse citokine, care acționează prin mai multe căi de semnalizare, conducând la creșterea permeabilității vasculare. Citokinele implicate în alterarea mediată de leucocite, includ VEGF, factorul necrozei tumorale – alfa (TNF- α) și interleukina-6 (IL-6). Molecula de adeziune intercelulară – 1 (ICAM-1) este o moleculă care joacă rolul primordial în leucostază. În retinopatiile diabetice modelate pe animale, inhibarea ICAM-1 cu anticorpi previne leucoadeziunea și alterarea BHR, ceea ce demonstrează rolul principal al leucocitelor în dezvoltarea EMD. Având în vedere rolul aparent al inflamației în patogeniza EMD, de curând au fost utilizați steroizii în tratamentul acestuia. Modul lor de acțiune poate fi mai larg decât abilitatea de a inhiba expresia VEGF. Două studii randomizate recente, controlate de DRCR.net au arătat rolul pe care ar trebui să-l joace corticoterapia în tratamentul EMD. În primul studiu, au fost comparate utilizarea laserului focal/în grilă cu folosirea a 1-4 mg de triamcinolon intravitreal, cu un posibil tratament repetat la fiecare 4 luni, în fiecare direcție de cercetare. La patru luni, grupul cu triamcinolon a arătat rezultate mai bune ale acuității vizuale, la un an – rezultatele au fost asemănătoare în ambele grupe, iar la doi ani, mai efectiv s-a dovedit a fi laserul, în comparație cu lotul pacienților tratați cu steroizi intravitreali. Aceste rezultate au fost obținute în trei ani de urmărire. În al doilea studiu au fost comparate lasercoagulare în monoterapie, cu terapia asociată laser și utilizarea de 4mg triamcinolon intravitreal. Alte două loturi suplimentare au utilizat ranibizumab intravitreal și agenți anti-VEGF. La fel ca și în studiul precedent, terapia asociată triamcinolon și laser s-a dovedit superioară monoterapiei cu laser, pentru nivelul acuității vizuale, la 24 de săptămâni de monitorizare. Totuși, la unul și doi ani, valorile acuității vizuale erau similare în ambele grupe, dar cu o rată mare de cataracte și tensiune intraoculară crescută în lotul cu utilizarea concomitentă a triamcinolonului și laserului. În subgrupa de pacienți cu artifație inițială, utilizarea triamcinolonului împreună cu laser s-a dovedit a fi mai efectivă decât utilizarea doar a laserului și echivalentă cu rezultatele utilizării anti-VEGF terapiei, descrise în secțiunea următoare.

Terapia anti-VEGF

Familia VEGF (1) constituie o subgrupă de factori de creștere, care include VEGF-A, B, C, D, E și factorul de creștere placentar (PIGF). VEGF-A este acel membru al familiei factorilor de creștere, care are rol în patogenia bolilor oculare

și semnalele sale induc angiogeneza, precum și o creștere a permeabilității vasculare. PIGF pare a avea o importanță mai mică. VEGF-A există în cel puțin nouă isoforme, datorită clivării alternative. Isoforma VEGF-A 165 este predominantă și pare a fi cea mai importantă în patogenia bolilor oculare, inclusiv EMD. Isoformele diferă în afinitatea lor de a lega heparina, datorită cărui fapt unele isoforme sunt strict legate de matrița extracelulară (ECM), iar alte sunt liber difuzabile. VEGF-A 165 are o abilitate intermediară de a lega heparina. Isoformele care leagă heparina și au o afinitate înaltă față de ECM, pot fi suseptibile unui clivaj proteolitic și deveni ușor difuzabile. VEGF-A este ligandul a doi receptori majori ai tirozin-kinazei (RTKs), VEGFR-1 și VEGFR-2. Funcția VEGFR-1 nu este cunoscută pe deplin. În asociere cu VEGF-A, ea de asemenea leagă PIGF și pare a fi implicată în chemotaxisul monocitelor, precum și activarea metaloproteinazei-9 matriceale (MMP-9), descrise mai jos. VEGFR-2 pare a fi principalul receptor responsabil de angiogeneza, mitogeneza și inducerea permeabilității vasculare. PIGF de asemenea pare a fi implicat în creșterea permeabilității vasculare, precum și în creșterea permeabilității celulelor RPE. Expresia de VEGF-A poate fi indusă de către hipoxie, datorită transcripției factorului indus de hipoxie (hypoxia-inducible factor – HIF) și crește permeabilitatea vasculară datorită efectelor în lanț. VEGF-A induce fosforilarea proteinelor de adeziune strânsă, ocludin și zonula ocludens-1, conducând la dezmembrarea joncțiunilor strânse. VEGF-A, de asemenea, poate induce fosforilarea și ca urmare destabilizarea cadherinei endoteliale și a moleculelor de adeziune intercelulară. Fiecare din aceste efecte conduc la creșterea permeabilității vasculare. A fost arătat că VEGF induce formarea de organele veziculo-vacuolare (VVOs) în interiorul celulelor endoteliale, care se pot transforma în pori transendoteliali, permițând pasajul moleculelor mai mari și a lichidului prin celulele endoteliale. Adăugător la acestea, efectul mai direct al VEGF este de a induce expresia de ICAM-1. Cum a fost deja menționat, acest fapt este critic pentru leucostază, care poate conduce la pierderea de celule endoteliale, eliberarea de radicali liberi și a multor mediatori pro-inflamatori. Mai mult ca atât, ischemia indusă de leucostază și pierderea de celule endoteliale poate crește și mai mult expresia de VEGF. (3) Datorită rolului central în patogenia EMD, VEGF a constituit o țintă importantă în strategiile de tratament. O multitudine de agenți anti-VEGF sunt disponibili. Adicional la monoterapia cu laser și terapia asociată laser plus triamcinolon, au fost incluse două loturi cu utilizarea de ranibizumab, cu folosirea imediată sau amânată a laserului. Fiecare din subgrupele cu utilizarea de ranibizumab au arătat rezultate mai bune, în comparație cu utilizarea doar a laserului, sau a laserului și triamcinolonei. Alt studiu randomizat extins, a arătat rezultate asemănătoare pentru ranibizumab în tratamentul EMD. Rezultate promițătoare în legătură cu tratamentul EMD, au fost raportate pentru utilizarea bevacizumabului într-un studiu larg retrospectiv și unul mai mic prospectiv și a utilizării pegaptanibului într-o cercetare randomizată. [1, 2, 3, 4, 6, 10]

Vitrecomie

Indicațiile principale pentru tratament chirurgical în cadrul EMD constituie sindromul hialoid posterior și EMD difuz care nu răspunde la tratament convențional cu laser sau terapia medicamentoasă, individual sau în combinație. La nivelul ochilor cu sindromul membranelor hialoide posterioare, aria

de vitros atașată la maculă se contractă într-un mod similar membranelor epiretinale. Edemul apărut este non-respnsiv la tratamentul cu laser. Totuși, conform studiilor publicate acum 20 de ani, au fost raportate rezultate conform cărora vitrectomia îmbunătățește funcțiile vizuale, teoria constând în aceea că intervenția înlătură tracția asupra maculei, realizată de către vitrosul contractat, astfel reducând și edemul. Beneficiile vitrectomiei sunt multiple.(7,8) Cercetătorii au demonstrat că segmentele fotoreceptoare se îmbunătățesc, conform rezultatelor OCT-ului. Înlăturarea vitrosului atașat facilitează difuzia de nutrienți și a altor factori metabolici. În cadrul altor studii s-a arătat că ochii cu EMD realizează o îmbunătățire a microcirclăției ca urmare a vitrectomiei prin pars plan. Un raport din Japonia a arătat că pacienții supuși vitrectomiei prin pars plana, raportează o îmbunătățire a calității vieții, în urma anchetării conform chestionarului VFQ-25.

Vitrectomia la pacienți cu RDP avansată este dificilă, dar posibilă. Problemele apar la nivelul segmentului anterior și posterior. Se afirmă că principalele condiții dificile pe care le creează acestea, țin de reducerea vizibilității retinei și a vitrosului. Problemele polului anterior includ: neovascularizarea irisului, cu prezența sau absența sângelui în camera anterioară, pupile înguste, cataracte dense și sânge dens retrolenticular. La nivelul polului posterior, condițiile de îngreunare a vitrectomiei sunt hemoragia vitreană veche, organizată; decolare de retină tracțională, înaltă; membrane dense preretiniene; retină atrofică, avasculară, subțire; decolare de retină combinată, regmatogenă și tracțională. Dacă există sânge în camera anterioară, este suficient lavajul bimanual. Dacă cristalinul este opacifiat, este utilă extracția cataractei. Pentru formele ușoară și medie

de RDP este aplicabilă facoemulsificarea cu implantarea de IOL în camera posterioară. Cât privește hemoragia retrolenticulară, se notează că este posibilă secționarea bazei vitrosului. Componentele corpului vitros stabilizează hemoragia. Există o multitudine de strategii de prevenire a hemoragiei intraoperatorii. În primul rând pacienții suspendează tratamentul cu remedii anticoagulante și antiagregante, după posibilitate. În cazurile când aceasta este imposibil datorită riscului cardiovascular și cerebral înalt, creșterea presiunii intraoculare poate fi utilă în reducerea ratei hemoragiilor. În acest scop pot fi utilizate canule cu valve. La fel există mai multe beneficii ale injectării intravitreale, cu 3-10 zile preoperatoriu, de agenți anti-VEGF(9,10). Alte situații, care creează greutate pentru intervențiile vitriene, sunt aderențele posterioare vitreoretinale (tipurile zero – cinci de afectare), care pot avea localizări și arii variate. Tehnica bimanuală este utilă în astfel de situații. Pentru adeziunile focale, cu plăci fibrinoase și celulare, utilizarea vitezelor mari la vitrectom, pot izola membranele. Pentru cazurile cu decolările regmatogene sau tracționale de retină, sunt utile canulele cu valve și folosirea triamcinolonului pentru vizualizarea corpului vitros. Suplimentar, este benefică utilizarea perfluorcarbonului și a uleiului siliconic[7, 8].

Concluzii:

Descoperirile din ultimii ani în domeniul mecanismelor patogene ale RD și EM permit elaborarea de noi metode de tratament ca lasercoagularea retinei, corticoterapia și terapia cu agenți anti-VEGF, rezolvarea chirurgicală a formelor avansate de retinopatie. Tot odată sunt în fază de cercetare și multe alte metode și remedii de tratament.

Bibliografie:

1. Cheryl Guttman Krader, Anti-VEGF drug Retrospective claims analysis explores relative risks of various anti-VEGF agents //Eurotimes.-11.2011.-volume16.-issue 10/-p.27.
2. Cheryl Guttman Krader, Treating DME Impressive visual acuity gains and prevention of moderate vision loss with ranibizumab //Eurotimes.-02.2012.-volume17.-issue2.-p.27.
3. Cheryl Guttman Krader, VEGF trap Study suggests treatment every eight weeks feasible //Eurotimes.-11.2011.-volume16.-issue 11.-p.26.
4. Dermot McGrath, Bevacizumab for DME Two-year study results compare bevacizumab versus macular laser therapy in diabetic macular oedema //Eurotimes.-04.2011.-volume16.-issue4.-p.32.
5. Gearoid Tuohy, Macular Oedema, OCT provides quantitative anatomic information //Eurotimes.-06.2012.-volume17.issue 6.-p.38.
6. Gearoid Tuohy, New Indication, Ranibizumab plus laser treatment for DME //Eurotimes.-09.2010.-volume15.-issue 9.-p.48.
7. Roibeard O'hEineachain, Vitrectomy in diabetic eyes with advanced retinopathy is difficult but possible //Eurotimes.-02.2012.-volume17.-issue2.-p.28.
8. Roibeard O'hEineachain, Vitrectomy in DME surgical procedure can reduce macular swelling but produce mixed results on visual acuity //Eurotimes.-04.2012.-volume17.-issue4.-p.36.
9. Roibeard O'hEineachain, Retinopathy grading system for proliferative diabetic retinopathy provides useful guide to treatment //Eurotimes.-04.2012.-volume17.-issue4.-p.35.
10. Yan Lu, Nan Zhou, Xiao Huang, Effect of intravitreal injection of bevacizumab-chitosan nanoparticles on retina of diabetic rats // International Journal of Ophthalmology, Feb.2014, volume7, number 1, p.1-7

Cușnir Vitalie

Doctor oftalmolog

mun. Chișinău, clinica oftalmologie nr.2

USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.079455073

E-mail: vitcusnir@gmail.com