

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**CATEDRA DE OFTALMOLOGIE ȘI OPTOMETRIE**

**DUMBRĂVEANU Lilia, CUȘNIR Valeriu**

**UVEITELE ENDOGENE.  
PRINCIPII DE CLASIFICARE, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**  
*Recomandări metodice*

**CHIȘINĂU, 2022**

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**CATEDRA DE OFTALMOLOGIE ȘI OPTOMETRIE**

**DUMBRĂVEANU Lilia, CUȘNIR Valeriu**

**UVEITELE ENDOGENE.  
PRINCIPII DE CLASIFICARE, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**  
*Recomandări metodice*

**CHIȘINĂU**  
**Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina***  
**2022**

CZU: 617.72-002-07-08

D 89

Aprobat la Consiliul de Management al Calității a  
USMF „Nicolae Testemițanu”; proces- verbal nr. 03 din 22.12.2021

**Autori:**

*Dumbrăveanu Lilia* – dr. șt. med., conferențiar universitar

*Cușnir Valeriu* – dr. hab. șt. med., profesor universitar

**Recenzenți:**

*Bălba Rodica* – dr. șt. med., asistent universitar, medic oftalmolog centrul medical „Oculus Prim” or. Chișinău;

*Lopată Iulia* – dr. șt. med., asistent universitar, medic oftalmolog centrul medical „Optic-Lux” or. Chișinău.

**În redacția autorului.**

**Machetare computerizată:** *Caprari Feodosia*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

**Dumbrăveanu, Lilia.**

Uveitele endogene. Principii de clasificare, diagnostic și tratament: Recomandări metodice / Dumbrăveanu Lilia, Cușnir Valeriu; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Oftalmologie și Optometrie. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2022. – 81 p.: tab.

Bibliogr.: p. 79-80 (23 tit.). – În red. aut. – 150 ex.

ISBN 978-9975-82-262-6.

617.72-002-07-08

D 89

ISBN 978-9975-82-262-6

© CEP *Medicina*, 2022

© L. Dumbrăveanu, V. Cușnir, 2022

## INTRODUCERE

Această lucrare conține noțiunile și subiectele de bază referitoare la aspectele etiopatogenice, criteriile de diagnostic și tratament ale uveitelor endogene pe care studenții de la medicină generală, studenții de la optometrie, medicii rezidenți, medicii oftalmologi și medicii de familie trebuie să le cunoască.

Tema reflectă subiecte importante despre inflamațiile tunicii vasculare ale globului ocular, datorită frecvenței și gravității, precum și dificultăților ce apar în stabilirea diagnosticului și aplicarea unui tratament adecvat. Relația dintre analizorul optic și organismul în ansamblu are implicații interdisciplinare evidente. Necesitatea cooperării interdisciplinare (oftalmologie- pe de o parte, și o serie de alte discipline- medicină internă, reumatologie, boli infecțioase, parazitologie, fiziologie, urologie, ORL, stomatologie, pediatrie etc., pe de altă parte), cooperare ce are ca scop împiedicarea răspândirii invalidizărilor oculare și reabilitarea funcțiilor vizuale.

**Durata seminarului – 2 ore (90 minute).**

**Scopul:** prezentarea, aprofundarea și consolidarea cunoștințelor despre inflamațiile tunicii vasculare ale globului ocular; familiarizarea cu aspectele etiopatogenice, criteriile de clasificare ale uveitelor precum și cu principiile de diagnostic și tratament ale acestora.

Profesorul va orienta studentul spre implementarea corectă a materialelor publicate în domeniul inflamațiilor tunicii vasculare a globului ocular.

Studenții, rezidenții și tinerii medici trebuie să cunoască:

1. Anatomia și fiziologia tunicii vasculare a globului ocular.
2. Uveita. Epidemiologie. Principii de clasificare.
3. Etiopatogenie și particularități clinice ale uveitei.
4. Criteriile de diagnostic ale uveitei.
5. Principiile tratamentului uveitei.
6. Să folosească chestionare/sondaj de diagnostic pentru uveită.

Profesorul va acorda atenție aspectelor practice ale subiectelor sus-numite.

**Planul seminarului:**

1. Introducere – 5 minute. Expunerea scopului de către profesor.
2. Verificarea nivelului inițial de cunoștințe ale studentului referitoare la anatomia tunicii vasculare, funcțiile acesteia precum și inflamațiile tunicii vasculare a globului ocular. Familiarizarea cu chestionarele de diagnostic pentru uveită și completarea acestora – 30 minute.
3. Verificarea referatelor pregătite individual conform temelor propuse – 5 minute. Se va atrage atenția asupra faptului ca materialele prezentate de fiecare student să conțină surse bibliografice veridice, nu doar copii de pe internet.
4. Prezentarea, evaluarea, discutarea și analizarea referatelor – 30 minute.
5. Verificarea cunoștințelor prin testare – 20 minute.
6. Concluzii, totalizare, prezentarea temei pentru următorul seminar și a literaturii necesare – 5 minute.

**Locul desfășurării seminarului:**

Catedra de Oftalmologie și Optometrie;

Sala de studii.

## 1. Anatomia și fiziologia tunicii vasculare a globului ocular

Uveea (tractul uveal), reprezintă tunica medie (vasculară) a globului ocular și constă din trei porțiuni: iris, corp ciliar și coroidă. Uveea este numită stratul vascular deoarece structura sa cea mai mare, coroida, este compusă în principal din vase de sânge, care alimentează straturile exterioare ale retinei.

**Irisul** constituie partea anterioară a uveei, are o formă circulară, situată anterior cristalinului, adesea comparată cu o diafragmă a unui sistem optic. Deschiderea centrală, pupila- reglează iluminarea retinei. Diametrul pupilei poate varia de la 1 la 9 mm în funcție de condițiile iluminării. Diametrul mediu al irisului este de 12 mm, iar grosimea sa variază. Irisul împarte partea anterioară a segmentul globului în două camere anterioară și posterioară, iar pupila permite să circule umoarea apoasă din camera posterioară în camera anterioară. Histologic irisul conține următoarele straturi: 1) stratul marginal anterior, 2) stromă și mușchiul sfincterian, 3) epiteliul anterior și mușchiul dilatator, 4) epiteliul posterior. Culoarea irisului depinde de densitatea melanocitelor și densitatea pigmentului în interiorul melanocitului, variind de la gri la albastru și verde în funcție de densitatea pigmentului și a colagenului. Irisul are o funcție dublă: pe de o parte participă la constituirea barierei hematoapooase, iar pe de altă parte are rol optic de diafragm. Endoteliul vascular al irisului determină un fenomen de endocitoză, transportând activ umoarea apoasă din camera anterioară pe cale uveo-sclerală. Irisul are rol de ecran opac ce dozează cantitatea de lumină care ajunge la retină în funcție de intensitatea luminii. Orificiul pupilar împiedică lumina să treacă prin periferia cristalinului, reducând aberația sferică și cromatică. La îngustarea pupilei se adâncește focarul ocular prin reducerea cercurilor de difuziune la nivelul retinei, care devin mai mici, iar imaginea situată în axa opusă devine mai clară.

**Corpul ciliar** – porțiunea medie a uveei, are o formă inelară în plan frontal. Lățimea sa este de aproximativ 5,9 mm pe partea nazală și 6,7 mm pe cea temporală lateral. Corpul ciliar poate fi împărțit în două

părți: *pars plicata* (corona ciliaris) și *pars plana*. *Pars plicata* este porțiunea anterioară mai largă care conține procesele ciliare (aproximativ 70 până la 80 de procese ciliare). *Pars plana* este regiunea mai plată a corpului ciliar, se extinde de la partea posterioară a *pars plicata* până la ora serrata.

**Structura histologică a corpului ciliar include următoarele straturi:** **Stratul supraciliar** al corpului ciliar este adiacent sclerei; **Mușchiul ciliar**, constituit din două porțiuni-mușchiul Brucke-Wallace alcătuit din fibre longitudinale, inervat de nervul simpatic și intervine în vederea de departe (acomodația distală); Mușchiul Rouget-Muller alcătuit din fibre circulare, permite cristalinelui de a-și crește convexitatea, inervat de nervul parasimpatic, intervine în vederea de aproape (acomodația proximală); **Stroma ciliară** este alcătuită din țesut conjunctiv bine vascularizat, vase și nervi. Cercul arterial major al irisului este situat în stroma ciliară anterior mușchiului circular și lângă rădăcina irisului. **Două straturi de epiteliu:** unul extern pigmentat și altul intern nepigmentat. Ambele straturi epiteliale conțin componente celulare caracteristice celulelor implicate în mod activ în secreție. Vascularizația corpului ciliar este asigurată din marele cerc arterial al irisului, ce irigă atât mușchiul ciliar cât și procesele ciliare. Venele mușchiului ciliar, sub denumirea de vene ciliare anterioare, merg la plexul venos intrascleral, iar de aici la venele musculare ale mușchilor drepți. Venele proceselor ciliare urmează creasta acestora în regiunea *pars plana*, pentru ca sub denumirea de vene ciliare posterioare să ajungă în supracoroidă și în venele vorticoase. Acomodația se produce prin participarea a trei elemente: cristalinelui, corp ciliar, zonulă. Modificările de curbură ale cristalinelui se produc în regiunea centrală la nivelul feței sale anterioare. Curbura feței posterioare cristalinelui se modifică foarte puțin. Se produce o creștere a indicelui de refracție a cristalinelui acomodat, determinat de structura sa lamelară, concomitent are loc deplasarea antero-internă a corpului ciliar prin tracțiune pe coroidă, care poate avansa cu 0,5mm. Deplasarea anterioară a coroidei produce și deplasarea retinei. În timpul acomodației zonula se relaxează. Acomodația și vergența sunt declanșate reflex atât de vederea neclară cât și de

disparitatea retiniană. Formarea umorii apoase reprezintă un fenomen dublu pasiv, de difuziune și activ, de secreție, favorizat de sisteme enzimatică. Debitul secreției ciliare este de 2μl/minut.

**Coroida** se extinde de la *ora serrata* până la nervul optic și este situată între sclera și retină, asigurând nutriția straturilor retiniene exterioare. Se compune în principal din vase de sânge. Grosimea sa la nivelul polului posterior este de 0,22-0,3mm și se reduce la periferie la 0,1-0,15mm. I se descriu patru straturi: **Lamina supracoroidiană (lamina Fusca)** – traversează un spațiu potențial – supracoroidal, sau spațiu „perichoroidal” - între sclera și vasele coroidale. Spațiul supracoroidal este străbătut de arterele ciliare lungi posterioare și nervii din partea posterioară a porțiunii anterioare a globului ocular. **Stroma coroidiană** este pigmentată, vascularizată, compusă dintr-un strat subțire de țesut conjunctiv ce conține melanocite, fibroblaste, macrofage, limfocite și mastocite. Fibrilele de colagen sunt dispuse circular în jurul vaselor, care sunt ramuri ale arterelor ciliare posterioare scurte. Aceste vase sunt organizate în niveluri, cele cu dimensiuni mai mari ale lumenului ocupă stratul exterior (stratul lui Haller), se ramifică pe măsură ce trec spre interior, formând vase de mărime mijlocie (stratul Sattler), care continuă să se ramifice și formează un pat capilar. Venele se adună în fiecare cadran al ochiului și ies din coroidă ca patru (ocazional cinci) vene vorticoase mari. Venele coroidale sunt neobișnuite prin faptul că nu conțin valve. Vasele coroidale sunt inervate de sistemul nervos autonom. **Lamina choroidocapilară** formează un singur strat de capilare anastomozante, fenestrate, având lumenul larg. Lumenul acestor capilare este de aproximativ trei – patru ori mai mare decât cel al capilarului obișnuit, astfel încât două sau trei celule roșii din sânge pot să treacă prin ele concomitent, în timp ce în mod obișnuit prin capilar poate să treacă doar o singură celulă sanguină. Lamina choroidocapilară este mai densă în zona maculară, fiind singura sursă de sânge pentru o mică regiune a retinei.

**Membrana Bruch (lamina bazală)** Stratul interior al coroidalei, membrana lui Bruch, fuzionează cu retina. Se extinde de la nervul optic la *ora serrata*, unde suferă unele modificări înainte de a continua în corpul



ciliar. Funcția principală a coroidei constă în transportul substanțelor nutritive spre epiteliul pigmentar și fotoreceptorii retinieni și eliminarea produșilor de metabolism. Coroida îndeplinește și un rol termic prin bogăția patului vascular și abundența debitului. Se asigură astfel o ambianță izotermă pentru desfășurarea proceselor fotochimice din retină. Coroida are un rol important în menținerea tonusului ocular. Componentul sanguin uveal poate corecta valorile oftalmotonusului prin intrarea și ieșirea unei cantități de sânge din patul vascular coroidian. Coroida formează componenta vasculară a oftalmotonusului deoarece conține 8/10 din masa sanguină a globului ocular, dar acest rol rămîne totuși minor în comparație cu cel al umorii apoase. Prin bogăția sa de pigment, coroida are rol optic de cameră obscură, necesară formării unei imagini clare pe retină.

## 2. Uveita. Epidemiologie. Principii de clasificare

Uveita este un termen aplicat unei game largi de afecțiuni care se caracterizează prin inflamația tunicii vasculare a globului ocular. Inflamațiile uveei reprezintă o entitate nosologică heterogenă, variind în etiologie, țesut implicat și durata evoluției procesului inflamator intra-ocular care pot fi uneori asociate cu maladii sistemice. Insuficiența vizuală este frecventă la acești pacienți și poate rezulta direct din deteriorarea structurilor tractului uveal sau poate apărea din cauza efectelor secundare asupra țesuturilor învecinate. Cele mai frecvente complicații ale uveitei care afectează 2,8%-10% pacienți sunt: formarea accelerată a cataractei complicate, glaucomului postinflamator, edemului macular cistoid uveitic, opacifierea corpului vitros, decolarea de retină, keratopatia în bandă, subatrofia globului ocular. În 2010 uveita reprezenta 10% din 285 milioane de persoane cu deficiențe de vedere și 39 de milioane de orbi. Povara de îngrijire a sănătății oculare a pacienților cu uveită este semnificativă. Incidența uveitei în țările dezvoltate este de aproximativ 17 până la 52 de cazuri la 100.000 persoane într-un an, iar estimările prevalenței variază de la 38 la 714 cazuri la 100.000 într-o populație. Conform studiului efectuat de Thorne J.E și coaut., uveita neinfecțioasă reprezintă costuri medicale, sociale și de scădere a productivității de muncă în Statele Unite ale Americii și se aliniază la datele care arată că boala persistentă dă naștere unei morbidități oculare și sistemice considerabile. Uveită neinfecțioasă este mai frecventă în țările industrializate, cu o prevalență de 121 / 100.000 de persoane. Procesele inflamatorii ale tunicii vasculare reprezintă a cincea cea mai frecventă cauză de pierdere a vederii în țările dezvoltate, afectând tinerii (60-80% dintre pacienți au vârste cuprinse între 20 și 50 de ani). Pronosticul vizual rezervat este secundar dezvoltării complicațiilor oculare. Pacienții cu uveită dezvoltă mai frecvent cataractă (risc cu 25% mai mare) sau glaucom (risc cu 15% mai mare) decât populația generală.

## PRINCIPIILE CLASIFICĂRII UVEITELOR

- ❖ **După debut și durata evoluției uveitele sînt clasificate în:**
  - **Uveite acute** – debut brusc și evoluție cu o durată de până la 6-8 săptămîni.
  - **Uveite subacute**
  - **Uveite cronice** – debut frecvent insidios, uneori asimptomatic, avînd o evoluție lungă, peste 3 luni.
  
- ❖ **După localizarea procesului inflamator se descriu uveite (în special cele posterioare): retinite, coroidite, uveite-panuveite**
  - **Uveite focale**
  - **Uveite multifocale**
  - **Uveite difuze**
  
- **Retinite focale:**
  - Toxoplasmoză
  - Cisticercoză
  - Onhocercoză
  
- **Retinite multifocale:**
  - Lues
  - Meningococemia
  - Candidoza
  - Herpes simplex
  - Citomegalovirus
  
- **Coroidite focale:**
  - Toxoplasmoză
  - Tuberculoză
  - Nocardia
  
- **Coroidite multifocale:**
  - Histoplasmoza
  - Oftalmia simpatică

- Sindromul Vogt- Koyanagi-Harada
  - Coroidopatia bird shot
  - Coroidita serpiginoasă
  - Sarcoidoza
  - Lues
- **Coroidite difuze:**
- Vasculite
  - Boala Eales
  - Sindromul de mascaradă
  - Boli vasculare ale colagenului
- **Uveite-panuveite difuze:**
- Sarcoidoza
  - Lues
  - Sindromul Vogt- Koyanagi-Harada
  - Boala Behcet
- ❖ **În funcție de criteriul anatomic uveitele se împart în:**
- **Uveite anterioare** – irite, iridociclite, ciclite, cheratouveite
  - **Uveite intermediare** – pars planite
  - **Uveite posterioare** – coroidite, corioretinite, sclerouveite, uveoretinite, uveopapilite
  - **Panuveite**
  - **Endoftalmite**
- ❖ **După criteriul antomo-patologic:**
- **Uveite granulomatoase:** oftalmia simpatică, uveita din sifilis, TBC, sarcoidoză, etc.
  - **Uveite nongranulomatoase:** uveita din spondilită anchilozantă, artrita reumatoidă, sindromul Reiter, etc.
- ❖ **După criteriul etiologic:**
- **Uveite idiopatice** (la care cauza nu poate fi determinată)
  - **Uveită anterioară** – iridociclita heterocromică Fuchs

- **Uveite posterioare** – coroidita geografică
  - **Uveitele exogene** (determinate de agenții externi, după traumatisme sau invazie microbiană exogenă)
  - **Uveite endogene** (produse prin diseminarea hematogenă, a unei infecții extraoculare locoregionale sau la distanță, printr-un mecanism imunologic)
  - **Uveite infecțioase:**
    - *Bacteriene* – anterioare (din lues, TBC, lepră, boala Lyme, leptospiroză, riketsioză, boala Whipple)
      - posterioare (infecții cu micobacterii, meningococ, Brucella, Borrelia, Treponema)
    - *Virale* – anterioare (infecții cu herpes simplex, herpes zoster, adenovirus)
      - posterioare (infecții cu herpes simplex, herpes zoster, v.citomegalic, v. rubeolic, v. Ebstein-Barr, v. varicelă, v. Coxsackie)
    - *Fungice* – posterioare (cu Candida, Histoplasma, Fuzarium, Aspergillus)
      - *Parazitare* – anterioare (din oncoceroză)
        - posterioare (toxoplasmoză, toxocaroză, cisticercoză)
  - **Uveite nefecțioase:**
    - *Autoimune* – anterioare (asociate cu antigenul HLA-B27, artrita reumatoidă, spondilita ankilozantă, sindromul Reiter, colita ulcerosă, sarcoidoză, sclerodermia sistemică, psoriasis, cleroză în plăci, etc.)
      - posterioare (din boala Behcet, sindromul Vogt-Koyanagi-Harada, etc.)
      - panuveitele – oftalmia simpatică
    - *Neoplazice / sindromul de mascaradă:*
      - anterioare (leucemie, limfom, retinoblastom, melanom uveal, corp străin intaocular, xantogranulom juvenil)
      - posterioare (retinită pigmentară, reticulosarcom, decolare de retină, melanom uveal, leucemie, retinoblastom, scleroză multiplă)
- Grupul de standartizare a terminologiei în uveite a propus o metodă de evaluare a reacției inflamatorii la pacienții cu uveită. Reacția infla-

matorie a conținutului camerei anterioare este evaluată la examenul bio-microscopic cu un fascicul luminos de intensitate maximă de 1x1 mm sub un unghi de 45-60 grade raportat la numărul celulelor inflamatorii în umoarea apoasă. Gradul de severitate al reacției inflamatorii a conținutului camerei anterioare la pacienții cu uveită a fost descrisă anterior de Hogan și Kimura în 1959. Această clasificare a stat la baza dezvoltării criteriilor de tipizare a inflamației intraoculare elaborat și actualizat de grupul de lucru pentru standartizarea terminologiei în uveite în 2005 (SUN).

Odată cu creșterea permeabilității vasculare la pacienții cu uveită reacția inflamatorie a conținutului camerei anterioare poate obține următoarele caractere:

- **Seros** – manifestarea răspunsului inflamator al conținutului camerei anterioare este cauzat de afluxul proteic;
- **Purulent** (leucocitele polimorfonucleare și detritul necrotic cauzează hipopionul);
- **Fibrinos** (exsudat fibrinos intens);
- **Hemoragic** (celule inflamatorii cu eritrocite manifestate prin hipopion mixat cu hifem).

*Tabelul 1*

**Criteriile de cuantificare ale inflamației raportat la celularitatea camerei anterioare (conform rezultatelor grupului de standartizare a terminologiei in uveite), 2005Am. J. Ophthalmol. 2005; 140:509-516:**

Gradul inflamației	Fenomenul Tyndal	Aspectul biomicroscopic (numărul celulelor în umoarea apoasă)
0	-	<5 celule inflamatorii/câmp
1	Ușor	5-10 celule inflamatorii/câmp, fără precipitate endoteliale
2	Moderat	11-20 celule inflamatorii/câmp
3	Accentuat / marcat	21-50 celule inflamatorii/câmp
4	Grav	>50 celule inflamatorii/câmp
5	Foarte grav	Hypopion

*Tabelul 2*

**Criteriile de cuantificare ale inflamației raportat la celularitatea corpului vitros (conform rezultatelor grupului de standartizare a terminologiei în uveite) , 2005 Am. J. Ophthalmol. 2005; 140:509-516:**

<b>Gradul inflamației</b>	<b>Aspectul biomicroscopic (numărul celulelor în corpul vitros)</b>
0	-
0,5+	1-10
1+	10-20
2+	20-30
3+	30-100
4+	> 100

### 3. Etiopatogenia și particularitățile clinice ale uveitei

Ochiul încearcă să limiteze răspunsurile locale imune și inflamatorii pentru a păstra funcțiile vizuale. Acest fenomen, cunoscut sub numele de privilegiu imunitar ocular, este mediat de o combinație de mecanisme locale și sistemice. Deși se crede că privilegiul imunitar protejează ochiul de procesele inflamatorii, acesta nu este absolut și mecanismele sale sunt încă incomplet înțelese. Analizorul optic are o relație specială cu sistemul imunitar. Termenul a fost inventat în anii 1940 de Sir Peter Medawar, care a observat că grefele de țesut străin plasate în camera anterioară a ochiului nu au fost respinse. Ulterior, s-a constatat de mai mulți cercetători că este un fenomen extrem de complex, rezultat din câteva elemente: relația specială a sistemului imunitar-ochi prin prezența barierei hemato-retiniene, inhibarea locală a răspunsurilor imune de către microambientul intraocular unic și inducția sistemică a celulelor T reglatoare imunosupresoare prin mecanisme specifice ochilor. Fluidele oculare conțin citokina imunoinhibitorie TGF- $\beta$  și alte substanțe imunoinhibitoare, fiind capabile să reducă activitățile distructive ale celulelor inflamatorii atât ale sistemului imunitar înăscut, cât și al sistemului imunitar adaptativ. Cu toate acestea, deși este acceptat faptul că privilegiul imunitar protejează ochiul de fenomene inflamatorii și contribuie la succesul grefelor corneene, rolul său în protecția împotriva autoimunității oculare rămâne controversat. În timp ce conceptul de privilegiu imunitar este simplu, cercetările efectuate au dezvăluit caracterul său extrem de complex, încă incomplet înțeles.

**Mecanismele care intervin în menținerea privilegiului imunitar al analizorului optic:** (a) **Barierile fizice (bariera hemato-retiniană și lipsa limfaticelor eferente)** împiedică pătrunderea și ieșirea liberă a celulelor și a moleculelor de dimensiuni mari, în și din ochi. Integritatea barierei hemato-retiniene este evaluată în mod obișnuit în clinică prin testul angiografiei cu fluoresceină și oferă o măsură larg acceptată a sănătății oculare. (b) **Micromediul ocular inhibitor, compus din factori imunosupresori solubili, inhibă activitatea celulelor imune-**



**competente.** Factorii solubili includ factorul de creștere beta-transformant (TGF- $\beta$ ), neuropeptidele, hormonul stimulant alfa-melanocit ( $\alpha$ -MSH), peptida intestinală vasoactivă și altele. Celulele rezidente oculare inhibă direct celulele imune (cel puțin în cultură), secretând factori solubili. Printre primele identificate au fost celulele gliale Müller ale retinei. Epiteliul pigmentar al retinei, irisului și al corpului ciliar nu numai că inhibă celulele T, ci le induce, transformându-le în celule T reglatoare (Treg). **(c) În cele din urmă, analizorul optic are capacitatea de a regla activ răspunsurile imune sistemice.** Exemplul clasic este ACAID-fenomenului cunoscut sub numele de deviație imună asociată camerei anterioare, un răspuns imun unic și extrem de organizat la antigenii injectați în camera anterioară. Aceasta implică migrarea de la ochi la splina a celulelor ce prezintă antigen F4 / 80 +, care interacționează cu celulele T killer naturale și celulele B și culminează cu susținerea imunității reglatoare sistemice prin inducerea celulelor aferente CD4 + și CD8 + eferente Treg.

Procesele inflamatorii ale tunicii vasculare au fost asociate în primul rând cu genele HLA. Sunt deosebit de tipice și specifice asociațiile oftalmiei simpatice și ale bolii Vogt-Koyanagi-Harada cu HLA-DR4 (deși Vogt-Koyanagi-Harada este, de asemenea, puternic asociată cu HLA-DQ4) și a retinohoroidopatiei birdshot cu HLA-A29 (risc relativ de 49-224, în funcție de studiu). Deoarece moleculele HLA sunt implicate în prezentarea antigenului, se crede că asociațiile HLA reflectă recunoașterea anumitor antigeni și epitopi. Răspunsurile imune în oftalmia simpatică, precum și în boala Vogt-Koyanagi-Harada vizează antigenele legate de melanină. În retinohoroidopatia birdshot, boala Behçet și uveita intermediară, au fost raportate răspunsuri imune la arestina retiniană. Uveita neinfecțioasă poate fi asociată cu multiple afecțiuni autoimune sistemice sau poate apărea fără implicare extraoculară. Fenotipul clinic al inflamației intraoculare neinfecțioase este reprodus în modelele experimentale animale care sunt conduse de răspunsurile imune la autoantigen. Modelele animale, cum ar fi uveoretinita experimentală autoimună, susțin un rol pentru autoimunitate cu caracteristici clinico-

patologice, având o remarcabilă similitudine cu uveita la om. Nici un model experimental nu poate reproduce întreaga complexitate a bolii umane, este necesar să se dezvolte și să se utilizeze o varietate de modele pentru a reprezenta diferitele aspecte și diversele manifestări clinice / imunologice ale uveitei. Printre celelalte modele ale uveitei experimentale autoimune induse, modelul „umanizat” al uveitei experimentale autoimune, care este indus la șoarecii transgenici HLA clasa II, merită o atenție deosebită. Arestinul este antigenul ocular la care pacienții cu uveită răspund cel mai frecvent, dar nu este eficient în inducerea uveitei la șoareci. Cu toate acestea, șoarecii transgenici pentru oricare dintr-un număr de alele HLA clasa II, inclusiv HLA-DR3 (DRB1 \* 0301), HLA-DR4 (DRB1 \* 0401), HLA-DQ6 (DQB1 \* 0601) și HLA-DQ8 ( DQB1 \* 0302) (29), dezvoltă uveită experimentală autoimună după imunizare cu arestină retiniană. La șoarecii transgenici HLA-DR3, regiunea arestinului responsabilă de patologie a fost identificată ca fiind aceeași cu cea recunoscută de celulele T de la pacienții cu uveită. În timp ce transparența mediilor optice ale ochiului facilitează observarea procesului bolii folosind tehnici neinvazive, natura delicată a țesuturilor oculare face dificilă obținerea de specimene de țesut. Această limitare a împiedicat în mare măsură studiile mecanismelor implicate în boala uveitică. În ultimele decenii au fost dezvoltate modele experimentale de uveită autoimună direcționate către antigene specifice ochilor și au permis cercetătorilor să abordeze studiul mecanismelor de bază care conduc autoimunitatea oculară la un nivel complet nou. Deși, clasificarea uveitei distinge boala infecțioasă de uveita neinfecțioasă, în centrul terțiar, o treime dintre pacienți au uveită inflamatorie neinfecțioasă. Inflamația intraoculară poate fi asociată cu maladii sistemice (sarcoidoză, boala Behçet Adamantiades, sindromul Vogt-Koyanagi-Harada, sclerodermie sistemică, psoriasis, lupus eritematos sistemic, hepatită autoimună, scleroză multiplă ș.a.), în care ochiul este unul dintre mai multe organe implicate sau limitată la ochi (corioretinopatie birdshot). Cu toate acestea, multe cazuri de uveită neinfecțioasă nu se încadrează într-o clasificare definită și sunt denumite „idiopatice”. Pacienții cu

uveită neinfecțioasă prezintă frecvent răspunsuri imune vizate de antigeni oculari, cum ar fi melanina uveală și proteinele implicate în metabolismul său, arretina retiniană, proteina retinoidelor interfotoreceptoare (IRBP). Deși nu este clar dacă aceste răspunsuri imune reprezintă cauza etiologică sau un epifenomen al autoimunizării, se crede că susțin progresia bolii. Bolile din acest grup tind să aibă asociații puternice ale complexului major de histocompatibilitate (MHC), despre care se crede că indică o etiologie autoimună, deoarece moleculele MHC selectează și prezintă antigeni pentru recunoaștere de către celulele T. S-a demonstrat că uveita anterioară acută este cel mai frecvent tip de uveită asociată cu spondilartropatiile seronegative (SpA), reprezentând aproape 85% din cazuri în SUA. Conform rezultatelor studiului efectuat de Rothova A. și coaut., uveita amenință vederea și poate duce la pierderi vizuale importante și ireversibile. Până la 35% dintre pacienții cu uveită prezintă orbire sau tulburări de vedere la cel puțin un ochi și până la 20% cazuri din orbirea legală se datorează complicațiilor uveitei de rînd cu alte maladii oculare cum ar fi: cataracta, glaucomul, retinopatia diabetică, degenerescența maculară legată de vîrstă ca urmare a consecințelor uveitei și, ca atare, reprezintă o problemă semnificativă de sănătate publică. Dintre pacienții cu procese inflamatorii ale tunicii vasculare tratați în clinici de oftalmologie și centre de recomandare, 20%-70% prezintă pierderi majore de vedere. Datele anamnestice sunt esențiale pentru depistarea maladiilor sistemice despre care pacientul nu știe sau nu recunoaște că pot avea legătura cu inflamația intraoculară. Marea majoritate a cazurilor de uveită din boala Behcet este precedată de aftoza bucală, dar menționarea acestui simptom (aftoză) de către pacient oftalmologului sau medicului de familie nu este frecventă. Diferențierea uveitei cu sau fără asociere cu maladia sistemică e dificilă. Epiteliopatia în plăci este mai degrabă clasificată ca uveită posterioară izolată, dar poate, totuși, destul de frecvent să fie precedată de simptome generale, variind de la manifestări banale asemănătoare gripei până la meningo-encefalită. Toxoplasmoza oculară este întotdeauna o consecință a unei infecții toxoplasmitice generalizate congenitale sau dobîndite, cu toate acestea, cu ex-

cepția unor forme congenitale deosebit de severe, manifestările extra-oculare sunt cel mai adesea absente.

**Tiparele de asociere evolutivă dintre uveită și manifestări extraoculare includ 3 variante posibile:**

- 1. Manifestările sistemice anticipează uveita**
- 2. Manifestările sistemice și uveita debutează concomitent**
- 3. Uveita anticipează manifestările sistemice.**

Uveita infecțioasă și cea neinfecțioasă pot prezenta caracteristici clinice similare, considerate ca entități distincte ale bolii, deoarece fiziopatologia și strategiile terapeutice sunt foarte diferite. Deși sunt frecvente în țările în curs de dezvoltare, cauzele de uveită infecțioasă reprezintă minoritatea cazurilor de uveită. Cauzele uveitelor infecțioase includ implicarea microorganismelor precum lues, lepră, boala Lyme, leptospiroză, riketsioză, toxoplasma gondi, toxocara canis, citomegalovirusul, tuberculoza și virusurile herpetice. Se crede că uveita neinfecțioasă este urmarea a unui răspuns imun, iar terapia uveitei neinfecțioase include în mod obișnuit imunomodularea. Se presupune că majoritatea formelor de uveită se datorează răspunsului imun, deoarece nu este surprinzător faptul este adesea asociată cu boli sistemice autoimune. Modelele experimentale ale uveitei indică modificări paralele în mediul inflamator al microambientului intraocular. Uveita poate fi indusă experimental printr-o serie de mecanisme care determină diferențierea celulelor T native CD4 + de celulele efectoare patogene, rezultând leziuni ale țesuturilor. Deși celule efectoare patogene similare au fost recuperate din fluidele oculare și țesuturile oculare în caz de uveita, dovezile pentru celulele T autoreactive sunt mult mai limitate. În rest, însă, nu se identifică o astfel de asociere sistemică; aceste cazuri sunt, în general, etichetate ca „idiopatice”, recunoscând faptul că originea autoimună a majorității cazurilor de uveită este mai degrabă presupusă decât dovedită. Cazurile uveitei idiopatice reprezintă cea mai mare cohortă de pacienți observați în majoritatea practicilor clinice. Într-un studiu retrospectiv al cazurilor de uveită prezentate într-un centru terțiar, Rodriguez și colab au raportat 34% cazuri fiind idiopatice, 10,4% - asociate cu

spondilartropatii seronegative și 9,6% - asociate cu sarcoidoză, deși este de remarcat faptul că anumite condiții sunt de obicei asociate cu anumite localizări anatomice, cum ar fi uveita anterioară cu spondilartropatii seronegative. De asemenea, într-un raport al terapiei imunosupresive sistemice pentru bolile oculare, studiul retrospectiv al serviciilor de uveită terțiară din SUA, asociațiile sistemice principale la 4.911 pacienți cu uveită au fost sarcoidoza (7%), spondilartropatia seronegativă (5%), artrita idiopatică juvenilă (AIJ) (5%) și boala Behcet (3%). Studiile epidemiologice estimează prevalența populației de uveită în Statele Unite la puțin peste o mie, și indică faptul că cea mai mare parte a uveitei este anterioară după localizarea anatomică a procesului inflamator, ceea ce permite, în general, terapia cu succes doar cu medicație topică. Cea mai mare parte a provocării pentru terapia uveitei se referă la pacienții cu inflamații ce implică segmentul posterior al globului ocular, fie în cazul uveitei intermediare, implicării în proces inflamator al coroidei și/sau a retinei- (uveită posterioară) sau care implică întregul tract uveal- (panuveită). Diagnosticul etiopatogenic și tratamentul precoce al uveitelor previn leziunile ireversibile ale țesutului care amenință vederea cauzate de procesul inflamator intraocular.

**Criteriile de diagnostic ale uveitei** Examenul obiectiv al pacientului cu inflamație intraoculară este esențială pentru diagnostic deopotrivă cu datele anamnestice. Pentru o anamneză completă, întrebările adresate pacientului vor fi cele despre starea oculară, despre vederea acestuia și starea generală de sănătate.

Un anamnesic oftalmologic amplu și desfășurat include descrierea:

- acuzelor oculare principale și altor simptome
- problemelor vizuale pentru distanță și pentru aproape
- anamneza oftalmologică (antecedentele referitoare la intervențiile chirurgicale suportate, la tratamentul ocular anterior, maladiile asociate uveitei)
- necesitățile vizuale ale pacientului
- problemelor familiare oculare și/sau de sănătate

- starea generală de sănătate: vârsta pacientului, ocupația, obiceiuri alimentare (inclusiv tratamentele medicamentoase anterioare și curente și statutul alergic)

*Tabelul 3*

**Factori anamnestici importanți în diagnosticarea uveitelor**

<b>Factori dependenți de:</b>	<b>Factori asociați ce sugerează maladii sistemice:</b>
Durata evoluției uveitei	Statutul sistemului imunitar
Acută	Medicația sistemică
latentă	Traumatismele
Cronică	Călătoriile
Severitatea uveitei	Statutul social
Severă	Obiceiuri culinare
Inactivă	Ocupația
Implicarea oculară	Consumul de droguri
Unilaterală	Animale de companie
Bilaterală	Obiceiuri sexuale
Alternantă	
Focală	
Multifocală	
Difuză	
Rasa pacientului	
Genul pacientului	
Vârsta pacientului	

Semiologia dată se bazează pe evaluarea mai multor criterii, inclusiv cea a modului evolutiv al inflamației, localizarea anatomică a uveitei, intensitatea procesului inflamator, afectarea unuia sau a ambilor ochi, durata bolii oculare, frecvența recidivelor și/sau răspunsul la tratament. Standardizarea acestei analize este abordată conform criteriilor grupului internațional de lucru al terminologiei uveitelor. Elemente semiologice specifice, cum ar fi posibilul caracter granulomatos al inflamației sau prezența unor semne anumite la fund de ochi, sunt esențiale pentru un diagnostic etiologic. Anumite etiologii ale uveitei, sistemice

sau localizate la ochi, sunt definite de criteriile internaționale, dar chiar și astăzi clasificarea unor forme de uveită într-un cadru de diagnostic incontestabil rămâne dificilă. Iridociclita este cel mai frecvent tip de uveită întâlnită în țările occidentale, în timp ce uveita posterioară și panuveita sunt mai frecvent observate în țările în curs de dezvoltare datorită incidenței mai mari a uveitei infecțioase care implică segmentul posterior al ochiului. Abordarea terapeutică a procesului inflamator intraocular este în funcție de faptul dacă uveita este sau nu concomitentă cu manifestările extraoculare și dacă acestea sunt sau nu simptomatice. Așa cum s-a menționat anterior, asocierea dintre spondilartropatiile seronegative (SpA) și uveită a fost bine descrisă, deoarece uveita este cea mai frecventă manifestare extraoculară în cadrul spondiloartropatiilor și afectarea oculară este cu debut acut. Cu toate acestea, aproximativ 50% dintre pacienți tind să aibă procese inflamatorii ale tunicii vasculare recurente.

Examenul oftalmologic complex include probe funcționale și instrumentale.

#### **Funcționale:**

- ✓ Vizometria cu și fără corecție optică;
- ✓ Determinarea presiunii intraoculare
- ✓ Proba Schirmer
- ✓ Câmpul vizual

#### **Instrumentale:**

- ✓ Examen la lampa cu fantă (biomicroscopia);
- ✓ Gonioscopia;
- ✓ Oftalmoscopia directă a fundului de ochi și /sau indirectă;
- ✓ Examenul cu lentila Goldman cu 3 oglinzi;
- ✓ Cu lentila Volk de 90 D;
- ✓ Fotografierea segmentului anterior și posterior al globului ocular
- ✓ TCO a maculei și p.n.o.
- ✓ Angiografia fluoresceinică a retinei

#### **Exame de laborator:**

Analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, probe reumatice (sulfomucoizi, FR, PCR, ASLO), frotiu faringian. De menționat,

în cazul când suspectăm implicarea anumitor agenți patogeni cauzatori ai procesului inflamator este binevenită determinarea anticorpilor antibacterieni, anti-virali, anti-TBC, anti-toxoplasmă, anti-chlamidia, anti-HIV SIDA etc.

### **Explorări imagistice:**

- ✓ Rg. articulațiilor sacroileace sau/și a altor articulații periferice;
- ✓ Rg. sinusurilor paranazale, Rg. pulmonară.

### **Investigații imunologice:**

Examinările imunologice sunt orientate către aprecierea indicilor generali ai limfocitelor T și B. În calitate de probe-test se utilizează serul sanguin și leucocitele din sângele periferic. Aprecierea imunității tisulare (determinarea populațiilor de limfocite CD3+, CD4+, CD5+, CD8+, CD16+, CD19+, CDHLA DR+, indicilor imunoreglatori: CD4/CD8, CD4+CD8/CD3 și CD5/CD3 prin metoda imunofluorescentă cu utilizarea anticorpilor monoclonali).

### **Cercetări imunogenetice:**

Investigațiile imunogenetice cu determinarea complexului major de histocompatibilitate HLA-B27.

### **Studiul citokinelor**

Determinarea cantitativă a interleukinelor: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 și TNF- $\alpha$  în serul sanguine, în umoarea apoasă și în corpul vitros la pacienții cu uveită prin analiza imunoenzimatică ELISA.

### **Consultații interclinice**

Consultațiile interclinice ale pacienților cu uveită sunt indicate pentru a exclude infecțiile de focar, concretizarea diagnosticului și elaborarea unei conduite terapeutice de ansamblu. În acest scop, în funcție de caz, examenul următorilor specialiști la necesitate: reumatolog, internist, urolog/ginecolog, pediatru, endocrinolog, ORL, stomatolog, dermatolog, ftiziolog etc.



#### 4. Tratamentul pacienților cu uveită

Terapia în uveita neinfecțioasă are ca scop suprimarea sistemului imunitar și a inflamației intraoculare, reducerea recurențelor și menținerea/reabilitarea funcțiilor vizuale și variază de la terapia topică (picături oftalmice/unguente cu corticosteroizi) până la imunosupresia sistemică cu corticosteroizi în doză mare (orală, intravenoasă, intramusculară sau subcutanată). În mod ideal, tratamentul ar trebui să fie direcționat către mecanism și localizat la țesut pentru a maximiza profilul de eficacitate/cost/ durată/ efect secundar.

**Strategia terapeutică generală pentru tratarea pacienților cu uveită neinfecțioasă include:**

- **corticosteroizii:**
  - topic
  - periocular
  - subtenonian
  - sistemic
  - intravitrean
- **imunomodulatori**
- **midriatice – cicloplegice**
- **antiinflamatoare nesteroidiene**
- **substanțe biologice**
- **tratament fizioterapeutic-magnito, fono, electroforeză cu corticosteroizi, fermenți, resorbante**
- **tratament prin metode fizice-laser de pol anterior și posterior**
- **intervenții chirurgicale – la necesitate, în caz de cataractă, glaucom, decolare de retină**

Grupul de lucru pentru standardizarea terminologiei uveitei recomandă utilizarea corticosteroizilor ca terapie de primă linie pentru pacienții cu uveită în fază activă. Cu toate acestea, tratamentul pe termen lung cu corticosteroizi poate provoca reacții adverse sistemice și oculare grave. Inflamația intraoculară reprezintă o provocare terapeutică semni-

ficativă, având în vedere heterogenitatea spectrului uveitei. După declanșarea inițială, calea imunogenă este mai puțin asemănătoare pentru toate tipurile de inflamație intraoculară. Tratamentul convențional antiinflamator sau imunosupresor, deși foarte eficient în majoritatea entităților uveitice, este foarte nespecific și poate duce frecvent la efecte secundare sistemice. Uneori poate fi ineficient pentru unele uveite severe recalcitante.

### **Tratament cu corticosteroizi**

Corticosteroizii sunt bine cunoscuți pentru efectele sale antiinflamatoare și au fost utilizați pentru tratarea uveitei încă de la jumătatea secolului 20. Premiul Nobel a fost acordat în 1950 lui Philip Hench, Edward Kendall și Tadeus Reichstein pentru reușita obținută în tratamentul artritei reumatoide cu corticosteroizi. Una din primele publicații referitoare la utilizarea cortizonului pentru tratamentul a 14 pacienți cu uveită aparține lui Wood, care a descris modalitatea topică de tratament cu cortizon și indicațiile posibile: uveita, sclero-keratita, pemfigoidul ocular, combustiile oculare cu agent bazic-fază reabilitare, keratoconjunctivitele vermale. În epoca respectivă speranțele în aplicarea cortizonului erau imense. Studiu McLean. prezintă majorarea presiunii intraoculare la pacienții cu tratament cortizonic. Ulterior s-au efectuat cercetări privind preparate noi de steroizi: prednisonul și prednisolonul în 1955, dexametazona în 1958, fluorometolona în 1959. Rimexolona și Loteprednolul sunt remedii cu un efect mai mic de majorare a presiunii intraoculare.

Mecanismul de acțiune al corticosteroizilor este complex: steroidul se leagă de receptorul specific al membranei celulare și pătrunde în citoplasmă. La nivelul nucleului își exercită acțiunea, modificând transcripția ADN, producând ARN modificat care, schimbă acțiunea celulelor aferente. Efectul imunosupresiv al corticosteroizilor se datorează acțiunii sale asupra limfocitelor și fagocitelor. T limfocitele sunt eliminate din circulația vasculară, scăzând astfel răspunsul lor la inflamație, inhibă producția imunoglobulinelor de către B limfocite. Inhibă eliberarea fagocitelor, scade hemotaxisul și producția de mediatori inflamatori, cum ar fi IL-1 și TNF-a. Efectul antiinflamator al corticosteroizilor se datorează acțiunii asupra neutrofilelor, prevenind migrația lor spre fo-

carul inflamator. La fel s-a observat scăderea numărului monocitelor, eozinofilelor și a bazofilelor în serul sanguin. Toate schimbările menționate ale sistemului imun sunt temporare, componentele cheie par să includă:

- legarea directă a complexului glucocorticoid / receptor la gene implicate în cascada inflamatorie;
- efecte indirecte asupra altor factori de transcripție, cum ar fi activarea proteinei-1 sau a factorului nuclear-kappa B;
- efecte inhibitorii asupra multor molecule asociate inflamației, cum ar fi citokine, chemokine, metaboliți ai acidului arahidonic și molecule de adeziune;
- reglarea ascendentă a multor mediatori antiinflamatori.

*Tabelul 4*

**Durata de acțiune, efectul antiinflamator și doza echivalentă a corticosteroizilor**

<b>Durata acțiunii</b>	<b>Preparatul</b>	<b>Doza echivalentă</b>	<b>Efectul antiinflamator relativ</b>
Durată scurtă de acțiune	Cortizon	25	0,8
	Hidrocortizon	20	1,0
Durată medie de acțiune	Deflazacort	7,5	3
	Prednison	5	3,5
	Prednisolon	5	4
	Methylprednisolon	4	5
	Triamcinolon	4	5
	Paramethason	2	10
Durată lungă de acțiune	Dexamethason	0,75	25
	Betamethason	0,6	25

În timp ce acest mecanism multiplu de acțiune generează un răspuns antiinflamator excelent, provoacă, de asemenea, efecte secundare nedorite semnificative. Efectele secundare oculare (mai frecvente în cazul administrării topice sau locale) includ formarea accelerată a cataractei și creșterea presiunii intraoculare. Efectele secundare generale (mai frecvente în cazul administrării sistemice) includ hipertensiunea arterială, diabetul, sindromul Cushing, osteoporoza și tulburări ale somnului, dispoziției și apetitului. (*Tabelul 5*).

**Efectele adverse ale terapiei cu corticosteroizi**

<b>Schimbul de electroliți</b> Retenția Na, pierderea K, retenție hidrică, alcaloză hipokalemică, comă hiperosmolară.	<b>Neurologice</b> Cefalee, convulsii, hiperexcitabilitate, psihoză.
<b>Sistemul musculo-scheletal</b> Miopatie, osteoporoză, rupturi ale tendoanelor, necroza aseptică a colului femoral și humeral.	<b>Endocrinologice</b> Sindrom Cushing, dereglări ale ciclului menstrual, retard fizic, diabet, hirsutism, dereglări ale sistemului hipotalamo-pituitar-adrenal.
<b>Gastrointestinale</b> Greață, creșterea apetitului, ulcer gastric, hemoragii, perforații ale intestinului, pancreatită.	<b>Oftalmologice</b> Cataracta, glaucom, corioretinopatie centrală seroasă, activarea herpesului cornean, miopatii (ptoza, midriaza, dereglări ale acomodăției)
<b>Dermatologice</b> Transpirație abundentă, vindecarea lentă a plăgilor, atrofie cutanată, fragilitate capilară (echimoze), alopeție și altele.	<b>Altele</b> Hipertensiune arterială, creștere în greutate, tromboembolii, creșterea riscului de infecții.

Terapia cu corticosteroizi e utilizată pe scară largă în tratamentul uveitei neinfecțioase: administrată topic, injecții intravitreene și perioculare, implanturi intravitreene și sistemic. Corticosteroizii sunt compuși din 21 de molecule de carbon formate din trei inele hexanice, un inel pentanic și nucleu ciclopentanoperhidrofenantrenic. Receptorii corticosteroizilor au fost izolați în corpul ciliar, țesutul corneoscлерal și iris. Selectarea obținerii pentru o anumite cale de administrare este dictată de localizarea anatomică și severitatea inflamației oculare și a riscurilor efectelor adverse ale medicației corticosteroizilor atât locale cât și sistemice. Rata penetrării intraoculare a corticosteroizilor este determinată de calea administrării și integritatea anatomică a barierelor oculare.

Strategiile terapeutice (doza și durata) sunt determinate de factori multipli, cum ar fi: funcțiile vizuale afectate, severitatea inflamației oculare, evoluția clinică a uveitei, riscul de complicații grave, factorul cauzator al uveitei și starea generală a pacientului.

**Potențialele căi de administrare ale corticosteroidelor**

Topică	Procese inflamatorii ale suprafeței oculare Uveite anterioare
Perioculară	Uveitele anterioare însoțite de edem macular, formă clinică gravă, rezistentă la tratamentul topic; Uveitele intermediare, Edemul macular uveitic, Uveitele posterioare, Uveitele generalizate asociate cu boli sistemice
Intravitreană	Edem macular uveitic Vasculite retiniene, sindromul Vogt-Koyanagi-Harada, oftalmia simpatică
Sistemică	Uveita anterioară-rar, uveita intermediară, uveita posterioară, panuveita, sclerita, neurita optică

Pe de altă parte, utilizarea pe termen lung a dozelor moderate până la mari de corticosteroizi poate provoca diverse evenimente adverse.

**Corticosteroizii topici**

În cazul administrării topice a corticosteroidelor are loc efectul local antiinflamator și imunosupresiv la nivelul suprafeței oculare, dependentă de tipul corticosteroidului, structura chimică și gradul de penetrare intra-oculară. Utilizați topic, corticosteroizii sunt foarte eficienți în tratamentul uveitelor; iar eficiența lor în suprimarea rapidă a inflamației va reduce mult administrarea terapiei sistemice. Utilizarea topică a corticosteroidelor este indicată în cazul proceselor inflamatorii ale suprafeței oculare și a uveitelor anterioare, dar nu în cazul uveitelor intermediare, posterioare și panuveite fiindcă nu ating concentrații terapeutice scontate la nivelul corpului vitros, coroidelor și a retinei. În cazurile date se va selecta o altă cale de administrare a corticosteroidelor. Tratamentul local poate fi efectuat, în regim intensiv (cure scurte) cu instilații din oră în oră, în funcție de gradul inflamației sau în cure prelungite cu instilații la intervale mai mari, pentru

a menține sub control inflamația oculară. De regulă se utilizează reducerea treptată a dozelor corticosteroizilor, modalitate destinată uveitelor anterioare cu o evoluție clinică de gravitate ușoară și gravitate medie, necomplicate, cu grad de recurență redus (<1 recurență/an). În uveita anterioară granulomatoasă, instilațiile locale sunt insuficiente, frecvent fiind necesară trecerea directă la medicația imunosupresivă („mai bine mai devreme decât prea târziu”), confirmând această conduită. Uveita anterioară asociată cu spondiloartropatii se remite rapid prin folosirea topică a corticosteroizilor. Durata terapiei variază de la 2 săptămâni la câteva luni. Picăturile pot fi ușor administrate de pacient și frecvența dozelor poate fi modificată și redusă în funcție de gradul de inflamație.

Există o mare varietate de steroizi topici disponibili pe piață:

- Acetat de prednisolon 1%,
- Prednisolon succinat de sodiu 1%,
- Dexametazonă 0,1%,
- Rimexolonă 1%,
- Loteprednol etabonat 0,5%,
- Acetat de fluorometolon 0,1% sau 0,25%,
- Difluprednat 0,05%.

Dexametazonă sodică 0,1% și acetatul de prednisolon 1% sunt utilizate pe scară largă, având o potență echivalentă; difluprednatul 0,05% propus în SUA este considerat mai potent. Rimexolonul este un corticosteroid topic conceput special pentru a genera o creștere mai mică a presiunii intraoculare prin eliminarea unei grupări hidroxile. Studiile randomizate sugerează că Rimexolonul probabil induce o creștere mai mică a presiunii intraoculare decât dexametazonă sodică 0,1% sau acetatul de prednisolon 1%, dar este un corticosteroid mai slab și e mai util în controlul uveitei anterioare cronice la pacienții cu glaucom stabilit. În mod similar, loteprednolul etabonat 0,5% este asociat cu o creștere a presiunii intraoculare mai mică decât acetatul de prednisolon 1%, dar are și o capacitate redusă de control a inflamației camerei anterioare. Corticosteroizii subconjunctivali sub formă de dexametazonă sau beta-metazonă pot fi, de asemenea, utili în tratamentul pe termen scurt al

uveitei anterioare severe, iar triamcinolonul s-a dovedit a fi eficient în gestionarea scleritei anterioare fără inducerea unei boli necrozante, având o durată mai lungă decât dexametazona și betametazona. Cel mai frecvent utilizat este prednisolonul acetat 1%, indicat pentru majoritatea cazurilor de uveită anterioară necomplicată. Alte obțiuni terapeutice topice includ loteprednolul și rimexolonă care pot fi utilizate atunci când există o preocupare cu privire la presiunea intraoculară crescută. Cu toate acestea, este posibil ca acești agenți să nu fie adecvați pentru uveita anterioară severă. Studii efectuate au demonstrat eficacitatea soluției oftalmice difluprednat 0,05% în tratamentul uveitei anterioare care necesită administrare mai puțin frecventă în comparație cu acetatul de prednisolon de 1%. Utilizarea topică a steroizilor necesită monitorizare, iar terapia pe termen lung trebuie limitată, deoarece corticosteroidii pot provoca reacții nedorite. Steroizii topici se vor utiliza cu precauție la pacienții cu antecedente de infecție intraoculară și suprafața corneei compromise pentru a evita recurența sau debutul proceselor infecțioase, cum ar fi cheratita herpetică. Terapia topică necesită a fi agresivă la inițiere, cu administrare frecventă, pentru a stopa inflamația și a evita inflamația recurentă.

### **Corticosteroidi periocular**

O modalitate de aplicare a corticoterapiei este reprezentată de injecțiile perioculare, rezervate formelor recalcitante de uveite anterioare granulomatoase sau negranulomatoase, ce nu răspund terapiei cu steroizi topici și prezența semnelor de inflamație ale segmentului posterior. În acest scop se efectuează: anestezie, examinare și apoi injecția steroizilor selectați. Această abordare nu este nouă. Avantajele injecțiilor perioculare comparativ cu tratamentul topic includ abilitatea de a obține concentrații terapeutice scontate după sau în spatele cristalinului (soluția apoasă a medicamentului, care nu penetrează cornea poate pătrunde intraocular prin scleră, obținând un efect prolongat prin depozitarea preparatelor). Absorbția corticosteroidilor în acest caz se realizează transscleral și transcoroidal, obținând concentrații înalte în aria adiacentă injectării. Preparate: Metilprednisolon depot (Depomedrol) 40-80mg.

Subconjunctival, parabolbar, persistă aprox. 6 săptămîni, dar efectul lui se limitează la o săptămîină. Se administrează o fiolă la 2 săptămîni, de 4-5 ori succesiv, la pacienții care nu au avut o creștere a presiunii intra-oculare după administrarea topică sau sistemică de steroizi. Preparate steroidiene de scurtă durată se administrează la cei care necesită tratament săptămînal sau care sunt susceptibili a dezvolta o creștere a PIO. Metilprednisolon, soluție apoasă 40-80mg sau Triamcinolon 40mg – injectat în spațiul subtenonian sau profund parabolbar în sectorul temporal sau transpalpebral.

### **Administrarea subconjunctivală**

A demonstrat o supresie înaltă a inflamației corneene, comparativ cu cea sistemică, dar este inferioară celei obținute în administrarea topică. În unele cazuri ambele căi au un efect adițional și pot fi indicate la sfârșitul intervenției chirurgicale la pacienții cu risc înalt de inflamații, ocazional în uveita anterioară. Preparatul recomandat în administrarea subconjunctivală este Metilprednisolonul.

### **Administrarea subtenoniană**

Este utilă în cazul uveitelor intermediare cît și în edemul macular uveitic, mai rar în cazul uveitelor anterioare (eșec terapeutic sau proces inflamator sever cu un răspuns nesemnificativ al tratamentului steroidian topic) și în calitate de terapie adjuvantă în unele cazuri de uveită posterioară. Acest mod de administrare poate fi de asemenea util în cazul necesității profilaxiei preoperatorii în cazul ochilor cu uveită preexistentă și risc pentru edem macular postoperator. Cel mai folosit corticosteroid în acest caz este triamcinolona acetamidă. Durata efectului corticosteroidului este estimată la 6-8 săptămîni.

### **Injectia retrobulbară**

Cale de administrare, mult mai rar folosită pentru corticosteroizi dar cu efect similar administrării subtenoniene. Corticosteroizii administrați pe această cale sunt depozitați în regiunea maculară, la fel ca și în cazul administrării subtenoniene. În mod tradițional, injecțiile perio-



culare de corticosteroizi, sunt eficiente în controlul vitritei și edemului macular cistoid uveitic, formă clinică ușoară până la moderată, în boala inflamatorie oculară unilaterală, dar utilizarea lor este limitată de necesitatea injecțiilor repetate, creșterea PIO, inducerea ptozei, atrofia grăsimii orbitale. Mai recent, administrarea intraoculară de corticosteroizi a devenit răspândită. În cazurile uveitei anterioare, intermediare și posterioare în care terapia topică nu este suficientă, injecția subconjunctivală, subtenoniană, parabolbară pot oferi o alternativă. Cel mai comun agent utilizat în aceste injecții este acetat de triamcinolonă. Injecțiile date oferă beneficiul terapiei locale și al efectului extins, limitând în același timp efectele secundare sistemice.

### **Injecții intraoculare**

Are avantajul de a plasa substanța activă în situ, reducând doza terapeutică a administrării sistemice și a efectelor adverse posibile. Deoarece injecția intravitreană și/sau intracamerală a medicamentelor joacă un rol din ce în ce mai mare în oftalmologie, implementarea sa continuă să fie modificată și perfectată. Injecția intravitreană este o cale de administrare a unui medicament sau a unei alte substanțe, în care substanța este livrată în umorul vitros al ochiului. „Intravitrean” înseamnă literalmente „în interiorul unui ochi”. Injecțiile intravitreene au fost propuse și implementate pentru prima dată în 1911 când Ohm a introdus o injecție de aer în umorul vitros pentru a trata o retină detașată. La mijlocul anilor 1940, injecțiile intravitreene au devenit o modalitate standard de administrare a medicamentelor pentru tratarea endoftalmitei și a retinitei cu citomegalovirus. Cu toate acestea, absența agenților antimicrobieni adecvați a împiedicat utilizarea injecțiilor intravitreene dincolo de cele de aer și ulei de silicon, până în anii 1970. Dezvoltarea antibioticelor mai noi și mai sigure la sfârșitul anilor 1960 și începutul anilor 1970 a reînnoit interesul utilizării injecțiilor intravitreene pentru tratarea endoftalmitei. Acest lucru a fost motivat de rezultate slabe ale unui tratament alternativ al endoftalmitei. Au fost publicate două serii de cazuri ce demonstrează utilizarea cu succes a injecției intravitreene cu antibiotice pentru tratarea endoftalmitei. Utilizarea injecțiilor intravit-

reene pentru tratarea altor afecțiuni ale analizorului optic decât endoftalmia și detașarea retinei nu a câștigat impuls din cauza riscului procedurii. Chiar dacă procesele inflamatorii ale tunicii vasculare la modelele experimentale au fost tratate cu preparate corticosteroidiene intravitrean în anii 1980, utilizarea lor la om nu a fost raportată până la sfârșitul secolului al XX-lea. Ulterior au urmat rapoarte privind utilizarea 5-fluorouracilului în prevenirea proliferării fibroblastelor postvitrectomice la pacienții cu retinopatie proliferativă și utilizarea ulterioară a ganciclovirului intravitrean în tratamentul retinitei cu citomegalovirus la pacienții cu imunodeficiență dobândită (SIDA). Injecțiile intravitreene au fost propuse cu peste un secol în urmă, însă numărul efectuat al acestora a rămas relativ scăzut până la mijlocul anilor 2000. Până în 2001 numărul injecțiilor intravitreene a rămas destul de constant, în jur de 4.500 injecții pe an în SUA. În 2008, s-au efectuat peste 1 milion de injecții intravitreene. Numărul acestor injecții s-a dublat la 2 milioane doar 3 ani mai târziu, în 2011, când o altă injecție anti-VEGF –Aflibercept a devenit disponibilă pentru tratamentul DMLV, forma exudativă. Injecțiile intravitreene au atins un maxim istoric în 2016, ajungând la peste 5,9 milioane în SUA. Varietatea preparatelor medicamentoase injectate intravitrean a crescut semnificativ în ultimele decenii, injecțiile intravitreene devenind una dintre cele mai frecvent efectuate proceduri oftalmice în calitate de terapii antiinflamatoare, antivirale, antibacteriene și inhibitori ale factorului de creștere endotelial vascular (anti-VEGF).

Studii experimentale efectuate de Machemer și colab. au demonstrat rezultate promițătoare ale steroizilor intravitreeni în suprimarea inflamației, proliferării celulare și neovascularizării. De atunci, multiple studii au confirmat rezultate favorabile ale utilizării steroizilor administrați intravitrean pentru tratamentul diferitelor afecțiuni ale globului ocular, în special cele ale segmentului posterior, cum ar fi edemul macular cistoid, edemul macular la diabetici, neovascularizație coroidiană și edemul macular secundar ocluziilor vasculare retiniene. Se crede că efectul principal al steroizilor este stabilizarea barierei hemato-retiniene, reducerea exudației și reglarea descendentă a stimulilor inflamatori.

Steroizii, datorită proprietăților lor antiangiogenice și antiinflamatoare reduc migrația și activarea celulelor inflamatorii, determină creșterea inhibitorului activatorului plasminogen-1 (proteina matricei extracelulare), rezultând angiostază. De asemenea, inhibă producția de VEGF și stabilizează membranele endoteliale și bazale, reducând astfel permeabilitatea vasculară. Steroizii topici sunt incapabili să penetreze segmentul posterior pentru a atinge niveluri terapeutice adecvate de medicament. Steroizii utilizați intraocular sunt triamcinolon acetonidă (TA), fluocinolonă și dexametazonă. Doza de triamcinolonă a fost un subiect de dezbatere. În timp ce unele studii nu au demonstrat nici un beneficiu semnificativ al dozei de 4 mg triamcinolon acetonid, comparativ cu 1 mg sau 2 mg, Lam și colab. a demonstrat că, deși o doză mai mare (4 mg) a dus la un efect susținut asupra vederii și a grosimii maculare, au existat mai multe complicații oculare asociate, în special presiunea intraoculară crescută și cataracta, iar riscul acestora crește odată cu majorarea numărului injecțiilor intraoculare. În USA injecția cu triamcinolonă este preparată comercial în monodoze, în Europa nu este acceptată această metodă de preparare. De asemenea, s-a constatat că medicamentele care scad PIO erau necesare la 28% ochi în grupul cu triamcinolonă comparativ cu  $\leq 5\%$  în alte grupuri. În plus, intervenția chirurgicală a cataractei a fost necesară la 55% dintre ochi în grupul cu triamcinolonă, comparativ cu  $<15\%$  ochi în grupul cu ranibizumab. Studiile au arătat, de asemenea, rezultate promițătoare la pacienții cu edem macular diabetic refractar sau persistent. Triamcinolon acetonid administrat intravitrean a fost utilizată favorabil la pacienții cu sindrom Irvine-Gass în calitate de monoterapie sau în combinație cu anti-VEGF în DMLV, forma exudativă, precum și în combinație cu vitrectomia pars plana în retinopatia diabetică proliferativă și vitreoretinopatia proliferativă, la fel și în cazul uveitelor posterioare și a maladiilor autoimune.

O creștere acută a PIO poate avea loc după injecția intraoculară. În plus față de efectul dozelor de medicament injectat, PIO este, de asemenea, afectată de alți factori, cum ar fi refluxul medicamentului la locul injecției, volumul rezidual al medicamentului în seringă, diametrul acu-

lui utilizat și incizia sclerală selectată. Creșterea acută a PIO poate spori riscul de tulburări circulatorii intraoculare. Mai multe studii au raportat că majorarea valorilor PIO a revenit la normal în curând fără terapie hipotensivă după injecția intravitreană. Totuși efectele adverse oculare sunt severe. Endoftalmita infecțioasă rămâne cea mai devastatoare complicație după injecția intravitreană. Incidența ei variază de la 0,019% la 1,6%. Odată cu apariția protocoalelor clinice ale medicației intravitreene a existat o scădere semnificativă a incidenței endoftalmitei în studiile recente, comparativ cu studiile clinice anterioare. Utilizarea 5% povidonă-iod în fornixurile conjunctivale este universal acceptată și se recomandă insistent pentru a preveni endoftalmita. Proprietățile bactericide ale povidonei-iod nu sunt diminuate prin utilizarea anesteziei topice pe bază de gel, cu condiția să fie respectat timpul de expoziție adecvat. Utilizarea unui câmp operator aderent la pleoape steril împiedică contactul acului cu pleoapele și genele. Se recomandă utilizarea mănușilor. Studii recente au subliniat utilizarea măștii faciale și evitarea discuțiilor în sala de operație pentru reducerea contaminării bacteriene a aerului. Utilizarea antibioticelor pre- și post- injecție, conform studiilor efectuate, nu s-a dovedit a influența incidența endoftalmitei la acești pacienți.

### **Implanturi intravitreene cu corticosteroizi**

Terapia intravitreană devine treptat alegerea preferată a tratamentului pentru majoritatea bolilor oculare, inclusiv uveita neinfecțioasă datorită eficacității sale și a profilului de siguranță mai bun. Calea intravitreană permite administrarea unor doze relativ mai mici de medicament în timp ce se obține o concentrație ridicată în zonele țintă, evitând riscul de efecte secundare asociate cu utilizarea sistemică a medicamentului. Efecte secundare locale, cum ar fi cataracta, glaucomul, și endoftalmita infecțioasă sterilă, hipotonie, hemoragie intravitreană și detașare de retină au fost raportate la injectarea intravitreană a corticosteroizilor, deși incidența unor astfel de complicații este relativ scăzută. Pentru a răspunde necesității unei administrări frecvente de steroizi intraocular, au fost dezvoltate implanturi intravitreene cu eliberare prelungită, cum ar fi Retisert® (Bausch + Lomb, Bridgewater, NJ, SUA) și Ozurdex® (Aller-

gan, Irvine, CA, SUA). Retisert® este un dispozitiv cu eliberare susținută nebiodegradabil disponibil în două doze de 0,59 mg sau 2,1 mg și a fost aprobat în aprilie 2005 în Statele Unite pentru tratamentul uveitei cronice neinfecțioase, care afectează segmentul posterior al ochiului. Este un implant intravitreal de fluocinolonă acetonid cu livrare susținută, implantat chirurgical în segmentul posterior al globului ocular. Implantul este plasat chirurgical prin incizia pars plana cu un ac de 20G și se extinde circumferențial de 3,5 mm, 4 mm posterior și paralel cu limbul. După excizia vitrosului prolătat, o sutură de nailon sau prolăta 8-0 este utilizată pentru a ancora implantul la sclera. Procedura chirurgicală se efectuează sub anestezie locală sau generală, iar cadranul inferior este locul preferat pentru plasarea implantului de Retisert®. Implantul are o dimensiune totală de 3 mm × 2 mm × 5 mm și constă dintr-o peletă centrală de medicament de 1,5 mm. Eliberează fluocinolonă acetonid, corticosteroid sintetic, 0,6 μg / zi în prima lună și apoi 0,3-0,4 μg / zi la o rată stabilă în următoarele 30 de luni. Absorbția sistemică s-a dovedit a fi minimă. Studiile clinice au demonstrat îmbunătățirea acuității vizuale cu mai mult de trei linii după 34 de săptămâni de la implantul plasat la circa 19-21% dintre pacienți. Aproximativ 15-17% dintre beneficiarii Retisert care au observat o îmbunătățire a vederii la 34 de săptămâni și au reușit să mențină îmbunătățirea. S-a demonstrat că implantul Retisert reduce recidivele uveitei, îmbunătățește acuitatea vizuală și reduce necesitatea de terapie adjuvantă. Având o durată de viață limitată, Retisert poate necesita reimplantare la pacienții cu uveită cronică pentru a menține starea de remisie a bolii. O astfel de reimplantare se poate face cu sau fără schimbul vechiului implant. Cu toate acestea, s-a demonstrat că destinatarii Retisert dezvoltă anumite complicații, cum ar fi cataractă și glaucom, disocierea spontană sau dislocarea peletelor, necesitând adesea o intervenție chirurgicală suplimentară. În studiile care au comparat Retisert și terapia sistemică standard cu corticosteroidi, a existat o incidență crescută a cataractei și a glaucomului, unde s-a observat formarea cataractei la 88-93% la pacienții cu Retisert și 21-40% dintre pacienți au necesitat intervenție chirurgicală

pentru glaucom Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST). Datorită incidenței ridicate a glaucomului, e necesară monitorizarea PIO la fiecare 6-12 săptămâni după implantarea Retisert. Comparativ cu implantul DEX, Retisert este asociat cu o rată ridicată a efectelor secundare la 45% dintre pacienții necesită intervenție chirurgicală de glaucom și aproximativ 80% -100% dintre pacienții necesită intervenție chirurgicală de cataractă în termen de 3 ani de la implantare. Pe de altă parte, un singur implant Retisert 0,59 mg poate controla inflamația timp de până la 3 ani, reducând nevoia de reimplantare, în timp ce rata necesității reinjecției implantului DEX este de 5 ori mai mare datorită duratei de acțiune relativ mai scurte. Implantul Retisert poate necesita, de asemenea, explantare în caz de circumstanțe neprevăzute, inclusiv PIO necontrolată, epuizarea medicației de studiu, disocierea spontană a implantului de ancoră, liza suturii de ancorare, endoftalmită, hipotonie oculară marcată, necroză sclerală și protruzia implantului.

Dexametazona demonstrează o potență mai mare în inhibarea citokinelor, deși cu un timp de înjumătățire mai scurt în comparație cu triamcinolonă. Se administrează intravitrean sub forma unui implant biodegradabil (Ozurdex; Allergan, Irvine, CA, SUA) și este aprobat de Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru utilizare în ocluzie a ramului sau a venei centrale a retinei, uveită neinfecțioasă și la pacienții cu edem macular diabetic și pseudofak. A fost aprobat inițial în 2009 pentru tratamentul edemului macular. Ozurdex este conceput pentru a avea o distribuție susținută de 700 mcg de dexametazonă în cavitatea vitroasă, cu studii care arată prezența dexametazonei timp de până la 6 luni în vitros cu un vârf în primele 2 luni. În cazul implantului Ozurdex livrarea medicamentului durează aproximativ 3 luni și s-a dovedit a fi eficient în comparație cu injecțiile cu triamcinolonă intravitreană și Retisert. Oferă o alternativă pentru pacienții care pot avea nevoie de injecții intravitreene repetate, dar nu sunt încă pregătiți să continue cu implantarea chirurgicală Retisert. Într-un studiu comparative al implanturilor Ozurdex și Retisert, niciun ochi din grupul Ozurdex nu avea nevoie de medicamente suplimentare pentru glaucom, intervenții

chirurgicale sau laser, comparativ cu 44% din grupul cu Retisert. Ochii cu implant Retisert au avut o rată statistic mai mare de utilizare a medicației multiple pentru glaucom și intervenții chirurgicale. În ceea ce privește cataracta, în grupul Ozurdex, 50% din ochii fakici la momentul inițial au avut progresia cataractei și intervenția chirurgicală ulterioară, comparativ cu 100% din ochii fakici cu implant Retisert. Ochii cu implant Retisert au fost de 4,7 ori mai expuși riscului de progresie a cataractei. Utilizarea sistemică a corticosteroizilor și a agenților imunosupresori poate să nu atingă o concentrație eficientă în cavitatea vitroasă datorită proprietăților fiziologice ale barierei hemato-retiniene, ceea ce duce la necesitatea unor doze mai mari de acești agenți care din nou sunt asociați cu potențiale efecte secundare. Administrarea intravitreană a corticosteroizilor contribuie la reducerea unei serii de efecte adverse care sunt altfel asociate cu administrarea lor sistemică. Injecție cu triamcinolonă acetonid intravitrean. Triamcinolonul acetonid este cel mai utilizat corticosteroid pentru tratamentul edemului macular uveitic. Injctat intravitrean, triamcinolonul acetonid are un timp de înjumătățire mediu de 18,6 zile la ochii nonvitrectomizați și 3,2 zile la ochii postvitrectomizați. Se știe că o doză unică de 4 mg injectată în cavitatea vitroasă a unui ochi uman nonvitrectomizat, menține o concentrație dorită de medicament timp de aproximativ 3 luni din cauza solubilității hidrice scăzute. S-a estimat că o singură injecție intravitreană de triamcinolon acetonid poate produce o concentrație de  $0,22 \pm 0,24 \mu\text{g} / \text{ml}$ . S-a constatat că triamcinolonul acetonid a fost eficient în reducerea edemului macular cistoid cu o îmbunătățire semnificativă a acuității vizuale corectate (0,65-0,39 logMAR), în special la pacienții cu vârsta sub 60 de ani, dar creșterea presiunii intraoculare a fost observată la 43% dintre subiecți. Factorii care au favorizat un răspuns mai bun la injectarea intravitreană a Triamcinolonului acetonid inclus în studiul au fost la pacienții cu edem macular cistoid cu durată <1 an, vârstă mai mică și ochi nonvitrectomizat. Aproximativ 40% -70% dintre pacienți au prezentat creșteri ale PIO după o singură injecție intravitreană de triamcinolon acetonid, dar majorarea acesteia a fost tranzitorie și putea fi remisă efi-

cient cu medicamentele antiglaucomatoase. La ochii uveitici, riscul de dezvoltare și progresie a cataractei crește odată cu injecțiile multiple, aproape toți pacienții dezvoltând cataractă după cinci injecții. Endoftalmita după injectarea intravitreană a Triamcinolonului acetonid este o preocupare serioasă. Endoftalmita infecțioasă după injectarea intravitreană a Triamcinolonului acetonid are o incidență raportată de 0,45%-0,87%. Pseudoendoftalmita apare de obicei la pacienții pseudofakici sau afakici sau la pacienții cu iridectomie periferică, atunci când particulele de triamcinolona acetonid migrează în camera anterioară și maschează un hipopion. Endoftalmita sterilă apare datorită unei reacții inflamatorii fie la Triamcinolon acetonid, fie mai probabil la conservantul său, cum ar fi alcoolul benzilic. Factorii de risc pentru dezvoltarea endoftalmitei sterile după injectarea intravitreană a Triamcinolonului acetonid sunt pseudofakia cu capsulă posterioară lezată, edem macular cistoid rezultat din sindromul Irving-Gass, ochiul vitrectomizat și ochiul uveitic. În 2011s-a raportat pentru prima dată despre siguranța și eficacitatea implantului DEX. A fost demonstrat că implantul DEX este relativ sigur și poate reduce inflamația intraoculară, precum și a îmbunătăți în mod substanțial vederea la ochi cu uveită intermediară sau posterioară neinfecțioasă. De atunci, diferite studii au documentat eficacitatea implantului DEX în îmbunătățirea acuității vizuale, reducerea edemului macular cât și micșorarea grosimii maculei la pacienții cu uveită neinfecțioasă. Implantul DEX s-a dovedit a fi, de asemenea, bine tolerat la ochiul uveitic pediatric și în cazurile când este utilizat bilateral.

### **Alte implanturi intravitreene (de fluocinolonă acetonid, metotrexat)**

În ultimii ani, s-a înregistrat o dezvoltare amplă a terapiei intravitreene – au fost propuși mai mulți agenți imunomodulatori în medicația intravitreană la pacienții cu uveită, prin dezvoltarea de diferite formule noi pentru a obține eliberarea rapidă și controlată a moleculei de medicament în cavitatea vitroasă. Medicamentele intravitreene sunt acum considerate o opțiune de tratament sigură și eficientă pentru tratamentul uveitei neinfecțioase, în special la pacienții cu boală unilaterală



fără o componentă sistemică. Implantul intravitrean de fluocinolonă acetonid 0,19 mg (Iluvien, Alimera Sciences) a fost aprobat de FDA în 2014 pentru a trata ochii cu edem macular diabetic. Alimera și-a asigurat drepturile de a urmări o indicație secundară pentru uveita posterioară în Uniunea Europeană, Orientul Mijlociu și Africa. Jaffe și colab. au constatat că acuitatea vizuală a ochilor cu uveită intermediară neinfecțioasă, uveită posterioară sau panuveită tratată cu implantul injectabil de fluocinolonă acetonid s-a stabilizat sau s-a îmbunătățit după 1 an. Toți cei 11 ochi din studiu au rămas liniștiți și au necesitat mai puțină terapie adjuvantă în timpul celor 24 de luni de urmărire. Au existat dovezi ale rezoluției celulelor inflamatorii din camera anterioară; ceață vitrosă redusă; scăderea grosimii și volumului macular și scăderea grosimii stratului de fibre nervoase retiniane la tomografie în coerență optică (OCT); și absența recurențelor. Efectele adverse au inclus creșterea PIO și progresia cataractei. Implantul intravitrean de fluocinolonă acetonid 0,18 mg (Durasert, pSivida) este în prezent în curs de investigare pentru utilizare în uveita neinfecțioasă a segmentului posterior. Studiile esențiale de fază 3 ale tratamentului de 3 ani cu acest implant și-au îndeplinit obiectivul primar cu un profil de siguranță favorabil, dar rezultatele nu au fost publicate.

### **Metotrexat intravitrean**

Metotrexatul (MTX) este un agent nesteroidian care a fost utilizat în tratamentul pacienților cu uveită cu rezultate promițătoare. MTX este un antimetabolit care inhibă competitiv enzima dihidrofolat reductază și astfel scade producția de tetrahidrofolat care la rândul său inhibă formarea timidilatului, rezultând inhibarea replicării ADN și a transcrierii ARN. MTX este cel mai frecvent utilizat pentru artrita reumatoidă și cancer. MTX este acum utilizat tot mai des pentru tratamentul diferitor boli oftalmice. Calea intravitreală pentru MTX a fost folosită pentru prima dată în cazul limfomului intraocular. În seria de cazuri retrospective a 15 pacienți cu diferite boli intraoculare, toți cei patru pacienți cu inflamație intraoculară au prezentat un răspuns bun la MTX, susținând rolului său în tratamentul diferitor boli oculare. MTX își exercită acțiunea

antiinflamatorie prin eliberarea de adenozină în spațiul extracelular, unde acționează prin receptorul A2A pentru a inhiba activitatea neutrofilelor, macrofagelor și a celulelor T într-o manieră dependentă de doză. S-a efectuat un studiu prospectiv, intervențional, pentru a evalua utilizarea MTX intravitrean în tratamentul uveitei și a edemului macular uveitic, utilizând o doză de 400 μg MTX în 0,1 ml la 15 ochi. Rezultatele studiului au arătat că 87% dintre pacienți (13/15 ochi) au câștigat cel puțin 10 litere în decursul a 3 luni, îmbunătățind media acuității vizuale de la 1,06 logMAR preinjecție la 0,63 logMAR la 3 luni postinjecție. Cu toate acestea, nu s-a observat nici o diferență semnificativă statistic între valorile acuității vizuale post- injecție Metotrexat, comparativ cu cea după injecție cu corticosteroizi. Mai mult, s-a observat o reducere semnificativă statistic a scorului de ceață vitroasă și o scădere a grosimii centrale a maculei. Cinci pacienți au prezentat recidivă după o perioadă medie de 4 luni și au avut nevoie de reinjecții. Singurele evenimente adverse observate au fost durerea oculară cu o durată <24 ore și un caz de epiteliopatie corneeană care a fost tratată simptomatic. Acidul folic topic poate fi utilizat pentru tratarea decompensării corneei. Într-un alt studiu multicentric, retrospectiv, intervențional, realizat de Taylor și colab., au fost administrate 54 de injecții intravitreene de metotrxat la 38 de ochi a 30 de pacienți. Din 38 de ochi, 30 (79%) au prezentat un răspuns pozitiv cu scăderea inflamației intraoculare și ameliorarea acuității vizuale. Niciunul dintre pacienți nu a prezentat efecte adverse oculare. În plus, doza de corticosteroizi sistemici a fost redusă la opt din 14 pacienți (57%). Deși opt ochi au recidivat după o medie de 3 luni, majoritatea (73%) au intrat într-o perioadă extinsă de remisie de până la 18 luni. La metaanaliza ambelor studii în ansamblu, s-a observat o rată de răspuns de 80% la injecția de Metotrexat intravitrean. Agenții Metotrexat și anti-VEGF pot oferi o alternativă mai bună comparativ cu corticosteroizii la pacienții cu reacție la steroizi. Sunt necesare studii comparative prospective pentru a le evalua.

## **Tratamentul general/sistemic cu corticosteroizi al uveitelor**

Instituirea corticoterapiei sistemice este indicată în absența rezultatelor după terapia locală (persistența infiltratului inflamator). Corticoterapia de lungă durată trebuie condusă de reumatolog și oftalmolog în scopul monitorizării pacientului și prevenirea eventualelor efecte secundare. Prednisoloni 5mg., cu doză de atac-0,5, 1,0, 1,5mg/kgc/zi (60-100mg/zi, doză maximă) în funcție de gravitatea procesului inflamator ocular și articular, perfuziile repetate la 2 zile cu înjumătățirea ulterioară a dozei. Metilprednisolonul – perfuzii i/v 500-1000mg./zi, necesită a fi administrat la fiecare 24 ore în 3 administrări succesive. Dacă controlul bolii necesită mai mult de 10 mg de prednison pe zi, trebuie discutată terapia imunosupresivă. Pacientul va fi informat despre importanța reducerii corespunzătoare a steroizilor pentru a evita reapariția inflamației oculare. Steroizii sunt utilizați intravenos dacă este necesar un control imediat sau dacă pacientul nu tolerează doze mari de steroizi administrați pe cale orală. Se poate utiliza un regim de metilprednisolon intravenos 1 g / zi timp de 3 zile cu tranziție la steroizi orali. Profilul efectului secundar poate fi semnificativ, cu o incidență notabilă a osteoporozei chiar și la doze mici de până la 7,5 mg pe zi. Corticoterapia se indică în cazul uveitelor severe, sdr.Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidoză, în boala Behcet, artrită idiopatică juvenilă, afectare oculară bilaterală, ochi unic și oftalmie simpatică. Efectul este spectaculos, dar de scurtă durată și trebuie urmat de corticoterapie orală cu scăderea gradată a dozei. Utilizarea prelungită a steroizilor necesită o monitorizare atentă a densității osoase și o terapie și/sau profilaxie a osteoporozei. Este important să informăm pacienții despre posibile creșteri în greutate, modificări ale dispoziției, insomnie, hiperglicemie, atrofie cutanată și susceptibilitate la infecție. Efectele adverse mai puțin frecvente, dar mai severe, includ necroza osoasă aseptică, pancreatită, miopatie și psihoză. Pacienții tratați cu corticosteroizi și preparate antiinflamatoare nesteroidiene necesită monitorizare pentru apariția simptomelor gastrointestinale și, dacă apar, se inițiază tratamentul prompt. Cauzele eșecului terapeutic cu corticosteroizi poate fi corticorezistența, reactivarea

procesului inflamator uveal la tentativa de micșorare a dozei, inițierea tardivă a tratamentului, afectarea gravă a retinei, nervului optic și a maculei.

### **Terapia imunomodulatoare a pacienților cu uveită**

O etapa importantă în tratamentul uveitelor este rezervată medicamentelor imunomodulatoare: ciclosporina, azatioprina, clorambucilul (în boala Behcet), ciclofosfamida (în granulomatoza Wegener), methotrexatul, tacrolimus. Începând cu 1970, în tratamentul uveitelor cu evoluție clinică gravă, cu afectarea polului posterior al globului ocular, în cazul recidivelor multiple, implicarea în proces inflamator a ambilor ochi, cu compromiterea funcțiilor vizuale s-a încercat folosirea preparatelor citostatice și imunosupresive. Tratamentul etiopatogenic complex, inclusiv cu aceste remedii, în asociere cu corticosteroizii, a contribuit la micșorarea ratei recidivelor, a complicațiilor oculare, ameliorarea funcțiilor vizuale și a calității vieții acestor pacienți. Pacienții cu inflamație oculară cronică beneficiază adesea de tratament pe termen lung cu imunomodulatoare. Imunomodulatoarele pot fi luate în considerare la pacienții cu boli sistemice, cum ar fi sarcoidoza, sclerodermia sistemică, artrita reumatoidă și artrita idiopatică juvenilă. Alte scenarii includ intoleranță la steroizi sau cazuri de uveită, cum ar fi boala Behcet, oftalmia simpatică, sindromul Vogt-Koyanagi-Harada și sclerita reumatoidă care justifică utilizarea imediată a imunomodulatoarelor. Pacientul pediatric va fi monitorizat în echipă cu medicul oftalmolog, pediatru sau reumatolog. Medicamentele pentru terapia imunomodulatoare sunt administrate pentru reducerea inflamației și a minimiza utilizarea steroizilor topici și sistemici. Agenții imunomodulatori convenționali sunt primele opțiuni de scădere a dozelor steroizilor la pacienții cu uveită și inflamație activă refractară și/sau complicații care amenință vederea.

***Preparatele imunomodulatoare urmează a fi utilizate în tratarea uveitei autoimune în următoarele situații:***

- 1) agent de substituție al steroizilor;
- 2) când corticosteroizii nu reușesc să controleze inflamația persistentă, recurentă sau progresează la același ochi sau bilateral;

- 3) când uveita este asociată cu boli sistemice autoimune, imunomodulatoarele sunt utilizate pentru controlul ambelor;
- 4) în cazul recurențelor frecvente și/sau apariția complicațiilor nooftalmice oculare sau induse de steroizi.

Scopul tratamentului pentru pacienții cu uveită neinfecțioasă este menținerea remisiei pentru o perioadă cât mai îndelungată fără steroizi cu agenți imunomodulatori. Abordarea standardizată este o practică obișnuită în uveita mediată imun: medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și agenții imunomodulatori convenționali sunt de obicei indicați înainte de a continua tratamentul cu agenți biologici.

**Agenții imunomodulatori:**

*Antimetaboliți – metotrexat, azatioprină și micofenolat mofetil;*

*Inhibitorii calcineurinei – ciclosporina, tacrolimus și sirolimus;*

*Agenți alchilanți – ciclofosamidă și clorambucil;*

Datele literaturii indică un regim alternativ și/sau combinat de agenți imunomodulatori este cea mai bună alegere de tratament în cazurile de agravare a inflamației intraoculare. La acești pacienți se indică și alte medicamente convenționale imunomodulatoare și/sau un agent biologic. Medicamentele din același grup pot fi înlocuite unele cu altele de la tratamente mai agresive, la cele mai puțin agresive, cum ar fi injecțiile subcutanate. Mai mult, eșecul unui modificador de răspuns biologic într-un grup nu înseamnă neapărat că agenți similari din același grup vor fi, de asemenea, ineficienți. Corticosteroizii sunt de obicei asociați cu medicamente imunomodulatoare în funcție de gradul de inflamație intraoculară și de apariția posibilă a complicațiilor și/sau recidivelor. În caz de îmbunătățire a stării oculare și a reducerii inflamației oculare, doza corticosteroizilor este redusă treptat până la suspendare, împreună cu reducerea ulterioară și/sau renunțarea utilizării medicamentelor imunomodulatoare. Chiar dacă se obține remisia uveitei, nu există consens cu privire la momentul sistării terapiei imunomodulatoare. Medicația imunomodulatoare (fără corticosteroizi) în timpul remisiei ar trebui prelungită pentru o perioadă de minim 2 ani înainte de reducerea dozei, pentru a obține un control stabil al bolii și a reduce probabilitatea recu-

renței. Principiile de suspendare finală a imunomodulatorilor sunt, determinate de prezența bolii autoimune sistemice care este controlată de același agent imunomodulator, ce deseori necesită colaborare între oftalmolog și reumatolog. Sunt necesare studii suplimentare controlate pentru a evalua rezultatele remisiei pe termen lung după reducerea imunomodulatorilor. Opțiunile terapeutice imunomodulatoare în inflamațiile tunicii vasculare s-au extins foarte mult.

Metotrexatul este probabil cel mai popular antimetabolit, care are avantajul de a fi bine tolerat, având o singură administrare pe săptămână și un cost scăzut. Cele mai comune efecte adverse sunt gastrointestinale, dar acestea pot fi reduse prin administrarea subcutanată a Metotrexatului. Studiile referitoare la metotrexat recomandă administrarea intermitentă „clasică”, inițiată cu 2,5 mg și o creștere progresivă cu 2,5 mg săptămânal până la 10-15 mg în trei doze consecutive la interval de 12 ore. În cazul efectelor favorabile se revine la o doză de întreținere de 5-7,5 mg/săptămână. Metotrexatul interferează metabolismul acidului folic și sinteza acizilor nucleici în funcție de doza administrată. În doze mari (100-1000 mg/m<sup>2</sup>) Metotrexatul are efect antiproliferativ, prin inhibarea sintezei ADN-ului, iar în doze mici influențează sistemul imun și evoluția procesului inflamator, ce a permis utilizarea acestuia în tratamentul maladiilor reumatice autoimune.

Metotrexatul poate fi considerat o a doua opțiune, după Sulfasalazină, pentru tratamentul afectării periferice din spondiloartrite. Administrarea precoce a MTX suprimă uveita din spondilartropatiile seronegative și reduce efectele cumulative ale corticosteroizilor. Pentru uveitele asociate cu artrita idiopatică juvenilă imunosupresia sistemică (cel mai des cu antimetabolice – Methotrexat) și tratamentul cu anticorpi monoclonali este indicat în cazul răspunsului terapeutic insuficient la corticosteroizi. La copii, efectele terapiei sistemice cu corticosteroizi au particularități aparte. Conform datelor literaturii 75% din uveite au un răspuns bun la Metotrexat, în timp ce 25% necesită asocierea unui al doilea imunomodulator sau un tratament alternativ. Pe parcursul tratamentului cu Metotrexat, are loc reprofilarea sintezei citokinelor Th-1 la Th-2, stimulând diferențierea și eliberarea citokinelor antiinflamatoare.

Conform multiplelor studii, mltotrexatul posedă cel mai favorabil raport eficiență/toxicitate. Reacțiile adverse impun monitorizare lunară prin evaluarea transaminazelor, hemogramei și a creatininei în primele 6 luni, apoi la 1-2 luni, radiografie pulmonară la inițierea terapiei, apoi la un an, în funcție de simptomatologie. Administrarea concomitentă a acidului folic 1 mg/zi scade toxicitatea Metotrexatului. Ciclofosfamida administrată i/v este indicată în uveitele rezistente la corticoterapie, MTX, Ciclosporina A, Azatioprina și Mofetil micofenolat, rezultatele fiind net superioare administrării zilnice pe cale orală.

### **Midriatice – cicloplegice**

Posedă efect de relaxare al sfincterului irian și a mușchiului ciliar cu scăderea durerii și efect de profilaxie a sinechiilor iriene posterioare. În cazul pupilei ce se dilată greu se practică protejarea de lumină prin închiderea pleoapelor. Sunt utilizate cicloplegice cu o durată scurtă de acțiune care permit pupilei dilatate să rămână mobilă, evitând formarea sinechiilor posterioare în midriază. Prezența sinechiilor determină neregularități permanente ale pupilei, fiind extinse, pot conduce la glaucom. În ordinea descrescândă a activității, sunt utilizate: tropicamida, ciclo-pentolatul, homatropina și atropina. În practica zilnică este utilizată homatropina 2% sau 5%, câte o picătură de 2-4 ori/zi. În cazul uveitelor anterioare aceste substanțe calmează durerea, previn sinechiile posterioare sau le rup pe cele deja instalate. Atropina 1% este cel mai puternic midriatic-cicloplegic și se administrează în uveite severe de 3-5x/zi. Homatropina 0,5% va înlocui Atropina imediat după ce s-a dilatat pupila și se va administra de 3 ori/zi sau doar seara la culcare. Scopolamina 0,25% poate substitui de asemenea Atropina și se va administra de 3 ori/zi sau seara.

### **Antiinflamatoarele nesteroidiene**

Antiinflamatoarele nesteroidiene reprezintă o grupă de preparate folosită pe larg în tratamentul maladiilor analizorului optic. Utilizarea oftalmică este limitată de solubilitatea hidrică relativă a componentelor: acidul fenilacetic, fenilalcanoic și derivații de indol. Antiinflamatoarele nesteroidiene care conțin salicilați, fenamați, derivați ai pirazolonei pot

provoca reacții toxice sau posedă activitate antiinflamatorie insuficientă la nivelul țesuturilor oculare și, prin urmare, nu sunt folosiți ca agenți oftalmici. Majoritatea preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene sunt medicamente slab acide care se ionizează la pH-ul fluidului lacrimal și, prin urmare, au permeabilitate limitată prin corneea anionică.

*Tabelul 7*

**Acțiunea agenților midriatici – cicloplegici**

<b>Preparat</b>	<b>Efect maximal cicloplegic</b>	<b>Efect maximal midriatic</b>	<b>Durata acțiunii cicloplegice</b>	<b>Durata acțiunii midriatice</b>
Atropina	36 ore	30min.	1-2 săptămîni	7-10 zile
Homatropina	30-60min.	30-60min.	1-3 zile	1-3 zile
Scopolamina	60 min.	20-30 min.	5-7 zile	3-7 zile
Cyclopentolat	30-75 min.	15-30 min.	24 ore	24 ore
Tropicamid	20-35 min.	30 min.	10-40 min.	4-6 ore
Phenylephrin	-	20-60 min.	-	3-6 ore

Fiind administrate în asociere cu steroizi topici au efect sinergic, administrate separat, efectul lor antiinflamator este mult diminuat; preparatele topice se administrează cîte o pic. de 3-4 ori/zi în asociere cu steroizi topici.

**Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene oftalmice sunt:**

- **Diclofenac 0,1%,**
- **Flurbiprofen 0,03%,**
- **Indometacină 1,0%,**
- **Ketorolac trometamină 0,5%,**
- **Pranoprofen 0,1%,**
- **Nepafenac 0,1% și**
- **Bromfenac 0,09%**

Nepafenac este un promedament care penetrează corneea și este bioactivat prin hidrolaze intraoculare din țesutul ocular, inclusiv epitelul corpului ciliar, retina și coroida. Spre deosebire de corticoizi, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene nu au efect direct asupra



enzimei lipooxigenazei. Există două izoforme principale ale enzimei COX: COX-1 și COX-2. COX -1 este prezent în tractul gastro-intestinal, trombocite, rinichi și endoteliu vascular, fiind secretat permanent. COX -2 este o enzimă inductibilă în timpul proceselor inflamatorii și conform studiilor din ultimile decenii a fost dovedită implicarea ei în bolile retiniene. Inhibarea enzimelor COX produce scăderea sintezei prostaglandinelor endogene, ce favorizează vasodilatația oculară, mioza, perturbarea barierei hemato-oculare și migrația leucocitelor.

Ketorolac este raportat a fi cel mai puternic inhibitor al COX-1, în timp ce bromfenacul și amfenacul sunt cei mai puternici inhibitori ai COX-2. De asemenea preparatele antiinflamatoare nesteroidiene exercită acțiuni antiinflamatorii suplimentare prin suprimarea chemotaxiei celulelor polimorfonucleare și prin scăderea expresiei citokinelor inflamatorii, precum și a degranulării mastocitelor.

**Până în prezent, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene sunt utilizate în multe situații clinice aprobate de (FDA) și off-label:**

- **Prevenirea miozei induse chirurgical,**
- **Profilaxia și/sau tratamentul inflamației postoperatorii,**
- **Prevenirea și tratamentul edemului macular cistoid,**
- **Tratamentul conjunctivitei neinfecțioase,**
- **Durerea oculară asociată bolilor oculare inflamatorii sau chirurgiei refractive,**
- **Boli retiniene și coroidiene.**

Un interes sporit prezintă utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene la pacienții cu patologii ale segmentului posterior al globului ocular. Edemul macular diabetic e însoțit de creșterea permeabilității vasculare și a mediatorilor inflamației, cum ar fi interleukina-6, molecula de edeziune intercelulară-1, și/sau factorul de creștere endotelială vasculară. Multiple studii au demonstrat eficiența preparatului Nevanak în prevenirea edemului macular la pacienții diabetici după intervenția chirurgicală de cataractă. Dovezi ale studiilor susțin că COX-2 promovează angiogeneza și este prezent în membranele neovasculare coroidiene

umane. De fapt, inhibarea COX-2 de către medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene reduce producția de VEGF și, prin urmare, neovascularizarea coroidiană la modelele experimentale. Pentru aceste afecțiuni sunt în curs de desfășurare studii ale terapiei intravitreene cu remedii antiinflamatoare nesteroidiană.

Efectele adverse sistemice în cazul utilizării topice a antiinflamatoarelor nesteroidiene sunt destul de rare. Cu toate acestea sunt descrise exacerbarea astmului bronșic la utilizarea oftalmică a Indometacinei și a Diclofenacului. Se presupune că antiinflamatoarele nesteroidiene induc atacuri de astm prin inhibarea COX. Alte efecte adverse potențiale, în cazul absorbției sistemice, sunt ulcerarea gastro-intestinală, dereglări ale funcției hepatice și renale. Medicația orală a pacienților cu uveită asociată cu spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă este axată pe antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Mai des sunt indicate AINS clasice cu proprietăți de inhibiție atât COX-1 cât și COX-2: Diclofenac, Aciclofenac, Ketoprofen, Naproxen. La selectarea preparatului AINS se va ține cont de factorii individuali ai pacientului, inclusiv antecedentele personale, familiare și medicația cu anticoagulante. AINS vor fi administrate seara, pentru ameliorarea simptomatologiei nocturne. Se preferă AINS cu T 1/2 lung, recomandată fiind reevaluarea complianței și toleranței de rînd cu ajustarea dozelor la 6 săptămîni. Administrarea de durată a preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene este grefată de efecte secundare. Sunt considerați factori de risc pentru efectele secundare digestive ale antiinflamatoarelor nesteroidiene: vîrsta peste 65 ani, antecedente de ulcer sau hemoragie digestivă superioară, asocierea cu anticoagulante, corticosteroizi sau antiagregante plachetare, tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene în doze mari, consumul de alcool și fumatul, prezența *Helicobacter pylori* și comorbiditățile cardiovasculare, renale, hepatice și metabolice (diabet zaharat). Linder R. și colab. au studiat pronosticul și evoluția uveitelor asociate cu spondiloartrita anchilozantă la 84 pacienți (153 ochi). Acuitatea vizuală scăzută, rezultată în urma tratamentului era determinată de o vedere slabă chiar de la începutul studiului, cu implicarea în proces inflamator al retinei și pre-

zența edemului macular cistoid. Funcțiile vizuale diminuate s-au datorat evoluției îndelungate a uveitei, cu un număr mare de recidive ale inflamației oculare. Gradul și severitatea inflamației oculare active la pacienții cu uveită asociată cu spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă va fi corelată cu doza și durata tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene. Pronosticul uveitelor anterioare tratate cu antiinflamatoare nesteroidiene este, în cele mai multe cazuri, favorabilă.

### **Inhibitori ai T-limfocitelor**

Odată cu apariția biologiei experimentale și celulare, au fost identificați mai mulți biomarkeri ai inflamației intraoculare. Se știe că multe boli uveitice sunt puternic asociate cu anumite haplotipuri HLA. Actualmente se cunoaște că tot mai multe entități uveitice au o asociere semnificativă cu citokine specifice. Citokinele au fost recunoscute markeri biologici pentru unele boli inflamatorii intraoculare și au declanșat un impuls foarte puternic către o medicină personalizată a pacienților cu uveită. Progresele în cercetarea moleculară au permis dezvoltarea terapiilor țintite, care interferează cu molecule specifice ce provoacă inflamații și leziuni tisulare. Agenții biologici sunt utilizați pe scară largă în reumatologie și, în ultimii ani - pentru tratarea uveitei refractare. Agenții biologici, inclusiv inhibitori de citokine, anticorpi monoclonali și inhibitori ai factorului de creștere, au fost sintetizați utilizând tehnologia ADN-ului recombinant. În plus, au fost propuse diferite tipuri de injecții intravitreene pentru medicația bolilor oculare, inclusiv a uveitelor non-infecțioase. În ultimii ani terapia cu substanțe biologice este tot mai frecventă, cei mai studiați fiind inhibitorii TNF-a. Motivația terapeutică cu inhibitori TNF-a la pacienților cu uveită este bazată pe insuficiența efectului antimetaboliților și/sau intoleranța acestora.

Fiind un fenomen complex, privilegiul imun ocular implică inhibarea locală activă a moleculelor solubile și insolubile, activarea și funcția celulelor imune adaptive și înnăscute și, de asemenea, reglarea sistemică prin inducerea celulelor T-reglatoare. Citokinele și chemokinele sunt implicate în etiopatogenia uveitelor nefecțioase. Celulele auxiliare CD4<sup>+</sup> T sunt o parte esențială a sistemului imunitar uman.

Deși uveita posterioară descrie o serie de entități clinice diferite, toate formele sunt similare imunohistologic, caracterizate printr-o infiltrare în principal de celule T CD4<sup>+</sup>. Ciclosporina a fost inițial propusă pentru utilizare în cazul pacienților supuși transplantului de organe. Se leagă și inhibă reversibil calcineurina, care la rândul său inhibă activitatea celulelor T circulante. Acționează rapid, atingând eficacitatea maximă în decurs de 7-15 zile de la inițierea terapiei. La pacienții cu uveită administrarea ciclosporinei este pe cale orală cu doză de 2,5-5 mg / kg de două ori pe zi. În cadrul studiului multicentric retrospectiv SITE s-a demonstrat că intervalul de dozare de 150-250 mg/zi a avut efect similar, dar cu rate mai mici de efecte secundare, decât dozele mai mari de 250 mg/zi. Ciclosporina a demonstrat eficacitatea în diferite forme de uveită posterioară. Masuda și colab au efectuat un studiu randomizat, comparând ciclosporina cu colchicina la 96 de pacienți cu uveita asociată maladiei Behcet. Atât frecvența, cât și severitatea bolii au fost reduse în grupul cu ciclosporină. Studii mai mici, efectuate de Nussenblatt și colab. au raportat un beneficiu la pacienți cu uveită posterioară severă care includea sarcoidoză, vasculită retiniană idiopatică și boala Behcet. Ciclosporina A (CyA) este un antibiotic macrolid cu mecanism de acțiune similar Ciclosporinei. În cazul uveitei administrarea orală include 0,03-0,08 mg/kg/zi. Într-un studiu randomizat, controlat pe 37 de pacienți cu uveită posterioară refractară, Murphy și colab. au raportat o eficiență echivalentă în cele două grupuri, dar rate semnificativ mai mici de hipertensiune și hipercolesterolemie în grupul cu tacrolimus. Ciclosporina A (CyA) este eficientă în stoparea progresiei bolii inflamatorii oculare, evidențiind importanța celulelor T- limfocitelor în mecanismele etiopatogenice ale acestor maladii. Abilitatea de a stopa boala a fost demonstrată într-un studiu experimental și rezultatele obținute reprezintă o dovadă suplimentară a proceselor mediate de celulele T CD4<sup>+</sup> care induc distrugerea ireversibilă a celulelor foto-receptoare ale retinei. Prin urmare, uveita posterioară este considerată o boală autoimună mediată de celule T, deși mecanismele imunopatogene, dinamica și contribuția precisă a leucocitelor la aceste boli ale retinei și

potențialul beneficiu terapeutic al modulării acestor celule sunt încă neclare. CD4<sup>+</sup> interacționează direct cu moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) clasa II.

### **Clasificarea T-limfocitelor**

Celulele T reprezintă limfocite cu un rol central în imunitatea mediată celular. Mi multe subseturi de celule T sunt cunoscute, fiecare cu o funcție specifică. Există 2 tipuri de limfocite T helper: Limfocite Th1: secreta IL-2, IL-12 și interferon-gamma. Stimulează dezvoltarea macrofagelor și a limfocitelor T citotoxice. Limfocite Th2: secretă IL-4, IL-5, IL-6 și IL-10.

Celulele Th1 și IFN- $\gamma$  sunt considerate efectori majori în patogeneza uveitei autoimune experimentale (EAU). Prezența bolilor inflamatorii oculare la șoarecii cu deficit de IFN- $\gamma$  a indicat existența altor subseturi de celule Th și a dus la descoperirea subsetului Th17 care secretă IL-17 și IL-23.

### **Rolul citokinelor în calitate de markeri biologici la pacienții cu inflamații ale tunicii vasculare**

Pe parcursul unui răspuns imun, interacțiunea celulară se realizează prin expresia coordonată a citokinelor și a chemokinelor. Perturbarea marcată a citokinelor și chemokinelor este observată în multe boli acute și cronice. Citokinele joacă un rol important în inițierea și amplificarea procesului inflamator din organism prin menținerea homeostaziei limfocitelor. Cunoașterea și înțelegerea noastră despre citokine se bazează în mare parte pe modele de uveită autoimună experimentală. Într-un studiu realizat de Lane J. și *colab.*, fracțiunile de umoare apoasă au fost analizate pentru concentrația a 41 de citokine, chemocine și factori de creștere diferiți, implicați în inflamația indusă de citomegalovirus, Rezultatele testelor au oferit o perspectivă asupra interacțiunii diferitelor citokine, chemocine și interleukine în patogeneza multor entități uveitice și o argumentare a necesității inițierii terapiei specifice pentru unele dintre aceste boli.

### **Evaluarea citokinelor în umoarea apoasă și în corpul vitros**

Umoarea apoasă și umoarea vitroasă sunt importante pentru menținerea homeostazei fiziologice, nutriționale și metabolice în camera anterioară și, respectiv, în camera posterioară a globului ocular. Componentele umorii apoase și umorii vitroase sunt o reflectare a stării țesuturilor intraoculare și în cazul tulburărilor inflamatorii prezintă un profil biochimic modificat. Paracenteza camerei anterioare oferă un eșantion de umoare apoasă cu risc minim ca procedură ambulatorie pentru evaluarea citokinelor anormale sau a mediatorilor inflamatori în diferite boli inflamatorii intraoculare cu sau fără o asociere sistemică.

### **Profilul citokinelor în uveita autoimună neinfecțioasă**

Citokinele sunt din ce în ce mai cunoscuți markeri biologici în cadrul bolilor inflamatorii intraoculare. Studiile referitoare la citokinele implicate în inflamații oculare au contribuit la terapii noi, ținute pe medii inflamatori specifici ai uveitei. Progresele terapiei biologice a fost în mare parte susținute de dezvoltarea modelelor experimentale de uveită autoimună, împreună cu tehnici moleculare îmbunătățite. Eficiența terapiilor biologice au fost dovedite prin multiple studii randomizate în maladii sistemice și au revoluționat ulterior tratamentul și prognosticul artritei reumatoide, artritei idiopatice juvenile, artropatiilor seronegative și a bolii inflamatorii intestinale. Utilizarea agenților biologici care vizează factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) a devenit popular pentru diferite boli oculare. Ranibizumab, fragment de anticorp monoclonal ce vizează VEGF, este acum aprobat de FDA pentru tratamentul degenerescenței maculare legate de vârstă forma exudativă. Acest agent aprobat pentru utilizare în DMLV forma exudativă în urma studiilor clinice randomizare pentru prevenirea pierderii vizuale ulterioare, dar și îmbunătățirea acuității vizuale.

Bevacizumab, anticorp monoclonal ce vizează VEGF a fost inițial indicat pentru tratamentul cancerului de colon metastatic, a demonstrat, de asemenea, eficacitate în tratamentul degenerescenței maculare legate de vârstă forma exudativă. Rezultatele pozitive ale tratamentului cu Bevacizumab administrat intravitrean, de rînd cu costul semnificativ

mai mic comparativ cu ranibizumab, a popularizat acest agent anti-VEGF drept o alternativă „off-label” în tratamentul degenerescenței maculare legate de vârstă forma exudativă. Există dovezi de nivel 1 ale beneficiului tratamentului cu infliximab în uveita anterioară asociată cu spondilita anchilozantă. Studii de nivel 2 și 3 au confirmat eficacitatea multor agenți biologici în uveita anterioară și posterioară refractară, în special la pacienți cu boala Behcet. Utilizările bevacizumab și ranibizumab au trecut dincolo de tratarea degenerescenței maculare legate de vârstă forma exudativă. Acești agenți biologici au fost utilizați off-label pentru a trata numeroase afecțiuni, inclusiv edemul macular diabetic, retinopatia diabetică proliferativă, glaucomul neovascular, corioretinopatia seroasă centrală, edemul macular din boala ocluzivă venoasă și edemul macular pseudofakic. Utilizarea agenților anti-VEGF au fost raportați recent în tratamentul complicațiilor uveitice, inclusiv edemul macular uveitic, neovascularizarea coroidiană și retiniană. E bine cunoscut rolul patogenic al VEGF în complicațiile uveitei. Prin promovarea angiogenezei și a permeabilității vasculare crescute, VEGF joacă un rol important în procesul inflamator. La fel, expresia VEGF este corelată cu cea a citokinelor implicate în cascada inflamatorie și cu factorul nuclear-kb (NF-kb) - factor crucial în răspunsul inflamației. Pe lângă inducerea expresiei a numeroși mediatori inflamatori, de asemenea, NF-kb induce expresia VEGF. Mai multe citokine inflamatorii, inclusiv interleukina (IL) -1b, factorul de necroză tumorală (TNF) -a, IL-6, IL-8 și TGF-b pot regla nivelul producției VEGF prin diferite căi moleculare. La pacienți cu uveită și edem macular cistoid, uveita conține niveluri crescute ale VEGF. Rolul VEGF în promovarea neovascularizației retiniene a fost bine stabilit. VEGF este implicat în dezvoltarea edemului macular cistoid, neovascularizației coroidiene și retiniene, precum și în cascada inflamatorie, sugerează că inhibarea VEGF poate avea un potențial efect terapeutic atunci când aceste complicații apar în contextul uveitei. În timp ce inhibarea VEGF pare rezonabilă pentru tratarea complicațiilor uveitei cum ar fi edemul macular cistoid, neovascularizația coroidiană și neovascularizația retiniană, (care

sunt secundare angiogenezei și permeabilității vasculare crescute), rolul terapiei anti-VEGF pentru tratarea inflamației este mai puțin clară. Acetatul de corticosteroid triamcinolon a fost utilizat local pentru tratamentul uveitei și a complicațiilor acesteia precum edemul macular cistoid, neovascularizația coroidiană și neovascularizația retiniană. Se crede că mecanismul său de acțiune implică inhibarea sintezei prostaglandinelor și a leucotrienelor, precum și reglarea descendentă a aderenței celulare și a moleculelor majore de histocompatibilitate. La modelele experimentale de hipoxie, triamcinolonul scade nivelurile retiniene de IL-1b, TNF-a, NF-kb și VEGF. Spre deosebire de agenți anti-VEGF corticosteroizii sunt mai mult nespecifici în ceea ce privește mecanismul lor de acțiune. Deși nu există un consens cu privire la cel mai bun tratament pentru edemul macular cistoid uveitic, majoritatea studiilor susțin tratamentul agresiv al bolii inflamatorii, ca o componentă importantă a tratamentului. La pacienții cu coroidită multifocală, utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice reduce riscul edemului macular cistoid uveitic.

**Tratamentul anti-VEGF** poate fi motivat în cazurile uveitei în care edemul macular cistoid uveitic persistă. În unele studii nivelul activității procesului inflamator al uveitei nu a fost definită. Criterii standardizate pentru definirea activității bolii inflamatorii intraoculare au fost stabilite prin standardizarea Grupului internațional de lucru al Nomenclaturii Uveitei (SUN ). În multe rapoarte terapia anti-VEGF a fost utilizată pentru tratamentul edemului macular cistoid uveitic refractar în cadrul uveitei inactive, definiția „inactiv” nu a fost menționată. Prin urmare, este dificil să știm dacă inflamația a fost cu adevărat inactivă în aceste cazuri. Criteriile SUN definesc inactivitatea uveitei drept celule de grad 0 în camera anterioară sau mai puțin de 1 celulă pe câmp de examinare. Edemul macular cistoid uveitic este considerat o complicație structurală a uveitei și nu este luată în considerare în definiția activității bolii inflamatorii oculare. Prezența celulelor de grad 0,5/1 + în camera anterioară nu reprezintă o boală uveitică inactivă. Cu toate acestea, în două rapoarte care descriu utilizarea anti-VEGF în cadrul uveitei



inactive, definiția inactivității permise până la  $0,5/1 +$  celule în umoarea apoasă. Mai mult, în unele studii, pacienții au fost tratați concomitent cu triamcinolonă intravitrean. Eficiența terapiei anti-VEGF a fost greu de evaluat, bazându-ne pe criterii imprecise, care sugerează că s-ar putea să fi existat o inflamație activă încă prezentă, dacă tratamentul cu corticosteroidi și/sau imunosupresie, a condus la rezolvarea edemului macular cistoid uveitic. Având în vedere rezultate controversate obținute în diferitele studii din literatură, nu există dovezi clare care să susțină utilizarea de rutină a terapiei anti-VEGF intravitrean în edemul macular cistoid uveitic. Tratamentul edemului macular cistoid uveitic ar trebui să se axeze pe steroizi și/sau imunosupresoare. Se pare rezonabil să se ia în considerare terapia intravitreană anti-VEGF la pacienții cu edem macular cistoid uveitic cărora triamcinolonul intravitrean le este contraindicat. În viitor, medicina bazată pe dovezi va deschide calea pentru decizii clinice în cunoștință de cauză privind tratamentul uveitei. Identificarea biomarkerilor în umoarea apoasă ne poate oferi informații despre factorii etiologici ai uveitei.

Studiul efectuat de Ooi și colab., confirmă implicarea diverselor citokine în uveita autoimună neinfecțioasă. (*Tabelul 8*).

### **Tratamentul potențial „personalizat” al uveitei neinfecțioase**

Datorită lipsei unei înțelegeri a fiziopatologiei uveitei, terapiile convenționale ale uveitei se bazează în mare măsură pe imunosupresie nespecifică. Există o nevoie urgentă de a identifica și viza anumite citokine proinflamatorii responsabile de entități uveitice specifice pentru terapia personalizată. Cunoașterea insuficientă a mecanismelor etiopatogenice ale uveitei, împreună cu riscul de reacții adverse, limitează numărul pacienților cu terapie țintită cu agenți biologici. Odată cu etichetarea proteomică, ar trebui să țintim calea specifică de citokine pentru pacienții cu inflamație intraoculară. Dacă corticosteroidii au revoluționat tratamentul inflamației intraoculare la începutul anilor 1950, imunosupresia a introdus o nouă eră de terapie pentru pacienții cu inflamație intraoculară severă acum terapia țintită folosind substanțe biologice este indicată în entități uveitice specifice. Agenții biologici au fost

utilizați pentru prima dată în tratamentul inflamației oculare în anii 1990. Majoritatea acestor agenți biologici sunt anticorpi recombinanți ai citokinelor sau antagoniști ai citokinelor inflamatorii.

### **Clasificarea agenților biologici utilizați în tratamentul bolilor oculare:**

#### **Agenți anticitokinici**

*Blocatori ai FNT –a*

- anticorpi monoclonali
- Infliximab
- Adalimumab
- Golimumab
- Receptor solubil: Etanercept

*ANTI-IL-1*

- Canakinumab
- Gevokizumab
- Anakinra

*ANTI-IL-2: Daclizumab*

*ANTI-IL-6: Tocilizumab*

*ANTI-IL-17: Secukinumab*

#### **Terapia celulară**

*ANTI CD-20: Rituximab*

Inhibitor costimulator: Abatacept

#### **Alte tetapii**

- Interferon
- Imunoglobuline.
- Mecanismul de acțiune al produselor biologice este suprimarea specifică a răspunsurilor efectoare imune care sunt responsabile de deteriorarea țesuturilor. Multiple studii au fost axate pe utilizarea substanțelor biologice pentru tratamentul maladiilor inflamatorii oculare.

Un grup de experți a recomandat infliximabul în tratamentul manifestărilor oculare ale bolii Behçet. Eficacitatea adalimumabului și infliximabului în uveita refractară la pacienți cu boala Behçet a fost descrisă de Calvo-Río și *colab.*

**Variațiile markerilor biologici (citokinelor) în cadrul uveitelor**

Marker biologic (citokină)	Valori crescute în umoarea apoasă	Valori scăzute în umoarea apoasă
Interleukina-1(IL-1)	Sarcoidoză Uveită intermediară	
Interleukina-2(IL-2)	Uveita idiopatică, boala Behcet, ciclita heterocromică Fuchs, spondilita anchilozantă, uveita intermediară și posterioară	Boala Behcet, ciclita heterocromică Fuchs,
Interleukina-6(IL-6)	Uveita idiopatică, sarcoidoza, boala Behcet, boala Vogt-Koyanagi-Harada	
Interleukina-8(IL-8)	Uveita intermediară, edemul macular cistoid	
Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	Uveita idiopatică, boala Behcet, ciclita heterocromică Fuchs, boala Vogt-Koyanagi-Harada, spondilita anchilozantă	
TNF- $\alpha$	Uveita idiopatică, boala Behcet, Uveită intermediară, ciclita heterocromică Fuchs, spondilita anchilozantă	
Interleukina-10(IL-10)	Uveită intermediară, ciclita heterocromică Fuchs	Uveita idiopatică
TGF- $\beta$	boala Behcet	Uveita idiopatică
sTNF-R1	Uveita intermediară și posterioară	

La 124 de pacienți cu boală Behçet și uveită refractară la tratamentul convențional, 77 de pacienți tratați cu infliximab și 47 de pacienți cu adalimumab.

La majoritatea pacienților, s-a observat o scădere a celularității camerei anterioare și a corpului vitros, o reducere a grosimii maculare și îmbunătățiri ale acuității vizuale. Takeuchi și *colab.* a efectuat un studiu multicentric pentru a evalua eficacitatea și siguranța pe termen lung a

tratamentului cu infliximab la 164 pacienți cu uveită și boală Behçet. Infliximabul a redus frecvența acutizărilor, a îmbunătățit acuitatea vizuală și a fost, în general, bine tolerat, cu puține evenimente adverse. Aproximativ 80% din recidive au apărut în decurs de 1 an de la inițierea tratamentului cu infliximab, iar 90% din aceste recidive au fost controlate prin creșterea dozelor de corticoterapie topică și scurtarea intervalului dintre perfuziile de infliximab. Kruh și colab. a efectuat o analiză retrospectivă a siguranței și eficacității infliximabului pentru tratamentul uveitei refractare neinfecțioase. Dintre cei 88 de pacienți cu uveită cronică și recidivantă tratați cu infliximab, 72 de pacienți (81,8%) au obținut remisia maladiei. Treizeci și doi de pacienți (36,4%) au prezentat cel puțin un efect secundar, iar 17 pacienți (19,3%) au sistat tratamentul din cauza efectelor secundare. Cele mai frecvente efecte adverse au fost erupții cutanate (9,1%) și oboseală (8%). Infliximab induce o rată ridicată de remisie clinică a uveitei și este bine tolerat de majoritatea pacienților. Monitorizarea timpurie și optimizarea schemelor de dozare pot fi utile la pacienții tratați cu Infliximab pe termen lung. S-a dovedit a fi superior etanerceptului în prevenirea recidivelor și remisiei în diferite studii. Efectele secundare și dozarea acestor medicamente sunt prezentate în *tabelul 9*.

*Tabelul 9*

**Doze, efecte secundare ale preparatelor biologice la pacienții cu uveită refractară**

<b>Preparat biologic</b>	<b>Doza</b>	<b>Efect secundar</b>
Adalimumab (Humira)	40mg subcutan odată la două săptămâni	tulburări gastrointestinale, inclusiv hemoragie, hiperlipidemie, hipertensiune, dureri în piept, tahicardie, tuse, dispnee; modificări ale dispoziției, parestezie, hematurie, insuficiență renală, tulburări electrolitice, hiperuricemie, dureri musculo-scheletice, tulburări oculare (tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, edem palpebral), erupții cutanate, dermatită

Infliximab (Remicade)	3-10 mg / kg perfuzie i.v timp de 2-3 ore. La 0,2 și 6 săptămâni urmate la fiecare 6-8 săptămâni	Boli autoimune care se ameliorează la sistarea medicamentului, tulburări de coagulare ale sângelui, alergii secundare perfuziei, febră, oboseală, infecții ale tractului respirator superior, cefalee.
Rituximab (Mabthera)	1g perfuzie i.v. și se repetă la fiecare 2 săptămâni	Sindromul sever de eliberare de citokine (obligatoriu pentru păstrarea instalațiilor de resuscitare în timpul perfuziei), reacții adverse legate de perfuzie, crește riscul de encefalopatie multifocală progresivă, hipotensiune tranzitorie.
Interferon (Roferon-2A)	3 milioane de unități zilnic, reduceți la 0,3 milioane de unități sau doză mai mică pentru a menține boala sub control	Depresie și sinucid, neuropatie periferică, tinitus, probleme cardiovasculare, aritmii, sindrom gripal la 100% în prima săptămână de tratament; hipo/hipertiroidism, hiperglicemie, alopecie, piele uscată, gingivită, afte bucale, enzime hepatice majorate, pancreatită, infertilitate. Efecte adverse oculare: vedere încețoșată, edem macular.

### Adalimumab

Adalimumab este un anticorp monoclonal anti-factor de necroză tumorală umană (anti-TNF- $\alpha$ ). A fost primul medicament anticorp monoclonal complet uman aprobat de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA). Poate fi administrat subcutanat la fiecare două săptămâni. Adalimumab și Infliximab sunt cei mai bine studiați agenți anti-TNF în oftalmologie și într-adevăr au fost acum recomandați de un grup de experți pentru tratamentul manifestărilor oculare ale bolii Behçet și a altor forme de uveită.

Mai multe studii despre eficiența adalimumabului în tratamentul uveitei au fost publicate recent. De exemplu, Jaffe și colab. a efectuat un studiu multinațional de fază 3 care a implicat 217 pacienți cu uveită intermediară neinfecțioasă activă, uveită posterioară sau panuveită. Pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru tratament cu adalimumab sau placebo.

S-au obținut rezultate semnificativ mai bune ale celularității camerei anterioare și a corpului vitros, ale acuității vizuale în grupul cu tratament cu adalimumab comparativ cu placebo. Evenimentele adverse au fost raportate mai frecvent la pacienții cu adalimumab. Van Denderen *și colab.* a demonstrat efectul adalimumabului sistemic în tratarea uveitei acute la pacienți cu spondilită anchilozantă (77 de pacienți). Reducerea semnificativă a numărului de atacuri de uveită anterioară per pacient a fost observată în timpul tratamentului cu adalimumab. Pentru tratament anti- TNF-alfa, există acum dovezi substanțiale conform studiilor clinice. Studiile vizuale sponsorizate de AbbVie (AbbVie Inc., North Chicago, IL, SUA) la adulți au arătat că adalimumab a redus semnificativ riscul apariției acutizării uveitice sau a pierderii vederii la pacienții cu uveite neinfecțioase, intermediare, posterioare sau panuveită după reducerea completă a prednisonului atât în uveita activă, cât și inactivă. Profilul de siguranță a fost în concordanță cu cel aprobat de ADA. La copii, studiul randomizat placebo SYCAMORE, a analizat eficacitatea și siguranța terapiei cu adalimumab în artrita idiopatică juvenilă-uveita rezistentă la metotrexat, oferind dovezi ale eficacității adalimumabului comparativ cu metotrexatul. Cordero-Coma *și colab.* a evaluat imunogenitatea indusă de adalimumab pe baza nivelului seric al medicamentului și a răspunsurilor clinice la 25 de pacienți cu uveită neinfecțioasă rezistenți la terapia convențională. Eficacitatea pe termen scurt a adalimumabului intravitreal pentru tratamentul ochilor cu uveită neinfecțioasă activă a fost raportată de Hamam *și colab.* Șase pacienți (12 ochi) au finalizat 26 de săptămâni de tratament cu adalimumab administrat intravitreal. Șapte ochi au avut o îmbunătățire a acuității vizuale cu cel puțin două linii, la nouă din zece ochi a dispărut celularitatea vitroasă la 26 de săptămâni și cinci din opt ochi cu edem macular au avut o vindecare completă. Adalimumab administrat intravitreal a fost eficient în controlul inflamației, atestat prin scăderea edemului macular și îmbunătățirea acuității vizuale la majoritatea ochilor din această studiu.

În studiu Simonini *și colab.*, a fost comparată eficacitatea infliximab cu adalimumab în uveita pediatrică neinfecțioasă. În ceea ce pri-

vește remisia, ambii agenți au fost comparabili, dar s-a constatat că adalimumab este superior infliximabului. Efectele secundare importante și doza pentru acest medicament au fost enumerate în *Tabelul 9*.

### **Golimumab**

Golimumab – anticorp monoclonal anti-TNF $\alpha$  complet umanizat, aprobat pentru tratamentul artritei reumatoide, a artritei psoriazice și a spondilitei anchilozante. Împreună cu alți agenți biologici, acest anticorp monoclonal a fost utilizat recent și la pacienții cu uveită asociată cu artrită idiopatică juvenilă. În general, utilizarea acestor medicamente și a altor substanțe biologice a extins gama medicamentelor care pot fi utilizate în uveita refractară. William și *colab.*, au raportat rezultate bune cu Golimumab la trei pacienți cu uveită anterioară asociată cu artrită idiopatică juvenilă.

### **Daclizumab**

Daclizumab este un anticorp monoclonal recombinant al izotipului IgG1 uman compus din 90% secvențe de anticorpi umani și 10% himerici, se leagă de CD25 cu afinitate ridicată și inhibă răspunsurile mediate de IL-2 ale celulelor T activate. Într-un raport al Nussenblatt și *colab.*, patru din 39 de pacienți au dezvoltat o tumoare malignă solidă în timpul tratamentului cu daclizumab, perioada de urmărire fiind de 11 ani. Prin urmare, a fost retras în 2009.

### **Anakinra**

Anakinra este un omolog recombinant neglicozilat al HuIL1Ra, o moleculă imunomodulatoare naturală, inhibă competitiv legarea IL1 $\alpha$  și IL1 $\beta$  de receptorul IL1 tip 1, care se exprimă într-o mare varietate de țesuturi și organe. Teoh și *colab.* a raportat un răspuns bun la acest agent în tulburările inflamatorii mediate de IL-1 (sindromul CINCA). În plus, se desfășoară un studiu clinic la Institutul Național de Artrită și Boli Musculo-Scheletice și de Piele (numărul de referință al studiului clinic NCT01441076) pentru utilizarea anakinra în boala Behcet.

### **Tocilizumab (anticorp monoclonal anti IL-6R)**

Tocilizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant și inhibă răspunsurile mediate de IL-6 prin vizarea receptorilor IL-6 membrani, cât și de cei solubili cu afinitate ridicată. Studiul Muselier *și colab.*, a demonstrat eficiența Tocilizumabului în tratamentul uveitei refractare.

### **Secukinumab (AIN 457) (anticorp anti IL-17A)**

Secukinumab este un anticorp monoclonal IgG1k complet umanizat care neutralizează IL-17A. S-a dovedit a fi destul de eficient în tratamentul pacienților cu uveită anterioară și posterioară fără efecte adverse.

### **Rituximab (anticorp monoclonal anti CD20)**

Rituximab este un anticorp monoclonal himeric recombinant cu eficacitate de asociere la CD20. Mecanismul său de acțiune este bazat pe blocarea CD20. A fost utilizat pentru prima dată în tratamentul limfomului cu celule B non-Hodkgin. Ulterior a fost utilizat pentru tratamentul artritei reumatoide, sclerozei multiple, lupusului eritematos sistemic și granulomatozei Wegener. În plus, a fost utilizat și pentru tratamentul uveitei refractare. Efectele secundare și dozarea rituximabului sunt prezentate în *Tabelul 9*.

### **Interferon- $\alpha$**

IFN- $\alpha$  este un interferon de tip I și a fost utilizat în tratamentul uveitei datorită efectelor sale antiproliferative, antiangiogene și apoptotice. Are capacitatea de a modula răspunsurile imune, activând în mod specific celulele dendritice, citolitice T și killerii naturali. Interferonul  $\alpha$ -2A și Interferonul  $\alpha$ -2B sunt interferoni recombiñați, utilizând tehnologia ADN recombinant cu *E. coli*.

Mai recent, s-au folosit interferoni cu o durată mai mare de acțiune, permițând administrarea săptămânală (Pegasys, peginterferon  $\alpha$ -2a; VirafenonPeg, peginterferon  $\alpha$ -2b), dar există date insuficiente despre eficacitatea acestora.

Majoritatea substanțelor biologice, în principal Infliximab, s-au dovedit a fi foarte eficiente în tratamentul uveitei refractare severe, în special la pacienții cu boala Behcet. Cu toate acestea, având în vedere efectele adverse variate, tratamentul cu acești agenți trebuie monitorizat minuțios.



## **Abatacept**

Este o proteină de fuziune ce împiedică celulele care prezintă antigen să transmită semnalele co-stimulatoare către celulele T pentru a le activa pe deplin. Există rapoarte de caz și studii de control de caz care atestă eficacitatea abataceptului în tratamentul uveitei refractare la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă.

## **Sirolimus**

Sirolimus (rapamicina) este un antibiotic macrolid și un puternic imunosupresor care inhibă ținta rapamicinei la mamifere. Se știe că Sirolimus întrerupe cascada inflamatorie prin inhibarea expresiei IL-2, IL-4 și IL-15, care la rândul său suprimă activarea și proliferarea celulelor T. Inhibă producția, semnalizarea și activitatea multor factori de creștere și anticorpi implicați în cascada inflamatorie a uveitei. S-a demonstrat, de asemenea, că scade expresia mai multor gene legate de inflamație, cum ar fi IL-8, polipeptida II activatoare de monocite endoteliale, proteina chemotactică 2 granulocitară, ciclooxygenaza 1 și 2 și oxidul nitric. Este indicată administrarea intravitreană pentru tratamentul uveitei neinfecțioase, se depozitează în porțiunea inferioară a corpului vitros. Depozitul se dizolvă ulterior lent pe o perioadă de 60 de zile după administrarea unică intravitreană și se difuzează prin umoarea vitroasă către alte structuri oculare. Studiul Sirolimus – abordare terapeutică în uveită (SAVE), efectuat la 30 de pacienți pentru a evalua comparativă a eficacității sirolimusului intravitrean (352 μg) și subconjunctival (1320 μg). Nguyen și colab. a arătat că medicamentul pare să fie bine tolerat pe ambele căi cu scoruri reduse de ceață vitroasă. În timp ce îmbunătățirea acuității vizuale a fost observată la doar 30% dintre pacienți. Reducerea grosimii centrale a maculei a fost observată la 3 luni comparativ cu valoarea inițială, dar beneficiile nu au putut fi susținute până la 6 luni, sugerând necesitatea repetării injecțiilor. La sfârșitul unui an de studiu SAVE, Ibrahim și colab. a raportat reducerea cetei vitroase la 70% din ochi. Deși nu a existat nici o îmbunătățire statistic semnificativă a acuității vizuale medii sau modificarea grosimii centrale a maculei, studiul SAVE a stabilit că sirolimus a fost bine tolerat de ochi

atunci când a fost injectat în mod repetat. Studiul SAVE-2 ce a comparat efectul a 880 µg de sirolimus intravitrean cu 440 µg administrat la fiecare 2 luni a fost inițiat în 2019. Rezultate intermediare publicate de Sepah și colab. au raportat o eficacitate egală a ambelor grupuri de doză în reducerea celularității vitroase, în timp ce doza mică de sirolimus a fost mai eficientă în reducerea edemului macular uveitic.

## CHESTIONAR

### UVEITE – FORMA SPECIFICĂ A ISTORICULUI MALADIEI

Acest chestionar este pentru a obține informații relevante despre sănătatea dvs. Vă rugăm să RĂSPUNDEȚI LA TOATE ÎNTREBĂRILE. Dacă nu sunteți sigur, ghiciți.

Instrucțiuni: Vă rugăm să răspundeți la fiecare întrebare încercuind răspunsul corespunzător, fie **Da**, fie **Nu**. Anamnestical familial (Inclusiv bunici materni și paterni, unchi, mătuși, veri primari, mamă, tată, surori și frați).

Aceste întrebări se referă la familia ta, nu la tine.

Întrebările despre propria sănătate vor apărea într-o secțiune ulterioară.

*A avut cineva din familia ta (fără a te include pe tine):*

Tuberculoza	Da	Nu
Artrita	Da	Nu
Anemia Severă	Da	Nu
Hipertensiune arteriala	Da	Nu
Diabet zaharat	Da	Nu
Alergie	Da	Nu
Alergie la flori, plante	Da	Nu
Astma	Da	Nu
Hiv SIDA	Da	Nu
Guta	Da	Nu
Sifilis	Da	Nu

*Este cineva în familia ta care a avut probleme de sănătate cu:*

Ochii	Da	Nu
Pielea	Da	Nu
Rinichii	Da	Nu
Plămâni	Da	Nu

Intestinele	Da	Nu
Creierul	Da	Nu
Glanda tiroida, alte glande	Da	Nu

*Istoricul social*

În ce țări ai trăit? (Vă rugăm să enumerați vârstele și numărul de ani în fiecare țară unde ați locuit)

---



---

Ai locuit vreodată înafara Moldovei?	Da	Nu
Consumați droguri în mod regulat?	Da	Nu
Fumați?	Da	Nu
Luați sau ați luat vreodată tablete contraceptive?	Da	Nu
Ai mâncat vreodată carne crudă pentru hamburgeri?	Da	Nu
Ați avut vreodată un cățeluș (cu vârsta mai mică de 3 ani)?	Da	Nu
Dacă da, a fost deparazitat?	Da	Nu
Ați avut vreodată o pisica (cu vârsta mai mică de 3 ani)?	Da	Nu
Dacă da, a fost deparazitată?	Da	Nu
În copilărie frecvent te jucai în cutii cu nisip cu pisoi sau cățeii?	Da	Nu

*Istoria ta din trecut*

Te-ai bucurat de o sănătate bună anterior?	Da	Nu
Suferi de boli cronice?	Da	Nu

*Ați avut vreodată una dintre următoarele maladii:*

Infecții respiratorii	Da	Nu
Tuberculoza	Da	Nu
Pneumonie	Da	Nu
Reumatism	Da	Nu

Artrită	Da	Nu
Febra fânului (Alergie)	Da	Nu
Astm	Da	Nu
Hiv SIDA	Da	Nu
Tonzilită severă	Da	Nu
Infecție Streptococică	Da	Nu
Diaree persistentă severă	Da	Nu
Gripă severă	Da	Nu
Diabet zaharat	Da	Nu
Scarlatină	Da	Nu
Iritații ale pielii	Da	Nu
Pleurezie	Da	Nu
Infecții parazitare	Da	Nu
Alte boli grave	Da	Nu
Ați avut vreodată febră reumatică?	Da	Nu
Dacă da, aveți complicații cardiace sau renale?	Da	Nu
Ați avut vreodată febră persistentă inexplicabilă?	Da	Nu
Ai fost vreodată tratat pentru anemie severă?	Da	Nu
Ați avut vreodată sau ați fost vreodată tratat pentru sifilis?	Da	Nu
Te-a tratat vreodată un medic pentru o tumoare sau cancer?	Da	Nu
Ați avut gonoree?	Da	Nu
Puterea ta a fost la înălțime în ultimii 5 ani?	Da	Nu
Ați avut sângerări din gură?	Da	Nu
Ați avut sângerări din nas?	Da	Nu
Ați avut sângerări din plămâni?	Da	Nu
Ați avut sângerări din stomac?	Da	Nu
Ați avut sângerări din intestin sau rectum?	Da	Nu
Te învinețești ușor de la lovituri?	Da	Nu

Ai fost tratat cu raze X (radioterapie)? Da Nu

Ați avut vreodată răni grave? Da Nu

Ați avut intervenții chirurgicale? Da Nu

Dacă da, vă rugăm să le enumerați în ordinea cronologică:

Tipul operației Data, luna, anul

---

---

---

---

---

---

### *Antecedente/Istoricul trecut*

#### **Cap**

Suferi mult din cauza durerilor frecvente de cap severe? Da Nu

Aveți adesea perioade de amețeli severe? Da Nu

Te simți frecvent istovit? Da Nu

Aveți amorțeală constantă sau furnicături în vreunul dintre părțile corpului? Da Nu

A fost vreo parte a corpului tău paralizată? Da Nu

Ați avut vreodată o criză epileptică sau convulsii? Da Nu

Ați avut vreodată un traumatism cranian? Da Nu

#### **Urechi**

Aveți zgomote constante în urechi? Da Nu

Ai avut vreodată probleme mastoide? Da Nu

Ați avut vreodată o infecție a urechii? Da Nu

#### **Nas și gât**

Ți-au fost îndepărtate amigdalele sau adenoizii? Da Nu

Ai răgușeală persistentă?	Da	Nu
Ești deseori deranjat de episoade mai lungi de strănut?	Da	Nu
Este nasul tău deseori înfundat?	Da	Nu
Ai avut uneori sângerări nazale prelungite?	Da	Nu
Suferiți de eliminări nazale constante?	Da	Nu
Ai avut probleme cu sinusurile?	Da	Nu
Vi s-au făcut radiografiile pentru sinusuri?	Da	Nu

### **Dinții**

Ai făcut un control dentar în ultimul an?	Da	Nu
Ați efectuat radiografiile dentare în ultimul an?	Da	Nu
Ați avut un abces dentar?	Da	Nu

### **Pielea**

Sunteți deseori deranjați de prurit sever?	Da	Nu
Pielea ta adesea are o erupție cutanată?	Da	Nu
Ești adesea deranjat de furunculul?	Da	Nu

### **Sistemul respirator**

Suferiți adesea de răceli severe?	Da	Nu
Suferiți frecvent de pneumonii severe?	Da	Nu
Suferiți frecvent de tuse puternică permanentă?	Da	Nu
Ai tușit vreodată cu sânge?	Da	Nu
Tușești și expectorezi spută?	Da	Nu
Ați avut o afecțiune pulmonară cronică?	Da	Nu
Ai locuit vreodată cu cineva care avea TBC?	Da	Nu
Aveți uneori transpirații severe pe timp de noapte?	Da	Nu
Aveți crize de frisoane și febră?	Da	Nu

### **Gastrointestinal**

Suferiți des de constipații?	Da	Nu
Suferiți des de diaree?	Da	Nu

### **Sistemul biliar**

Ați avut vreodată icter (ochi și piele galbene)?	Da	Nu
Ați avut vreodată probleme grave cu ficatul sau vezica biliară?	Da	Nu
Suferi de accese de colecistită?	Da	Nu

### **Sistemul articular**

Sunt articulațiile dvs. dureroase și umflate?	Da	Nu
Ați avut vreodată articulațiile de culoare roșie sau fierbinte la atingere?	Da	Nu
Simțiți constant mușchii și articulațiile rigide	Da	Nu
Suferi de o dizabilitate articulară gravă?	Da	Nu
Aveți de obicei dureri severe în brațe sau picioare?	Da	Nu
Durerile din spate constituie un obstacol pentru munca ta?	Da	Nu
Ai un spate rigid?	Da	Nu
Aveți rigiditate musculară sau articulară după inactivitate sau somn?	Da	Nu

### **Sistemul genitourinar**

A spus vreodată un medic că aveți o boală de rinichi sau a vezicii urinare?	Da	Nu
---	----	----

Dacă la întrebarea de mai sus răspunsul este da, vă rugăm să explicați:

---

---

---

Urinezi mai des decât în mod normal?	Da	Nu
Ați urinat vreodată cu sânge?	Da	Nu
Aveți senzație de arsură sau durere când urinați?	Da	Nu
Ați avut cândva eliminări/scurgeri peniene?	Da	Nu



### **Sistemul neuromuscular**

Aveți dureri matinale in regiunea lombara sau când va treziți?	Da	Nu
Aveți durere cu caracter înțepător?	Da	Nu
Aveți mereu starea de oboseala?	Da	Nu
Deseori sunteți bolnav?	Da	Nu
Sunteți nevoit sa stați la pat din cauza bolii?	Da	Nu
Aveți în general o stare de sănătate proasta?	Da	Nu

### ***Caracteristicile bolii de bază***

Care este greutate dvs? \_\_\_\_\_ kg

Care este înălțimea dvs? \_\_\_\_\_ Cm

Ați pierdut mai mult de 5 kg în ultimul an? Da Nu

Aveți această patologie la ochi pentru prima dată Da Nu

A avut cineva din familie aceiași patologie ca dvs? Da Nu

Cunoașteți pe cineva care are aceiași patologie ca dvs? Da Nu

X \_\_\_\_\_ X

---

Semnătura pacientului

## TESTE DE VERIFICARE A CUNOȘTIȚELOR

1. Uveea este:
  - a) Tunica externă a globului ocular
  - b) Tunica medie a globului ocular
  - c) Tunica internă a globului ocular
  - d) Conține vase multiple
  - e) Constă din 4 componente
2. Părțile componente ale uveei sunt:
  - a) Conjunctiva
  - b) Corneea
  - c) Irisul
  - d) Coroida
  - e) Corpul ciliar
3. Irisul:
  - a) Constituie partea anterioară a uveei,
  - b) Situat anterior cristalinului,
  - c) Este comparat cu o diafragmă a unui sistem optic
  - d) Constituie partea medie a uveei
  - e) Participă în secreția umorii apoase
4. Histologic irisul conține următoarele straturi:
  - a) Strat marginal anterior,
  - b) Stromă și mușchiul sfincterian,
  - c) Epiteliul anterior și mușchiul dilatator,
  - d) Epiteliu posterior
  - e) Stratul celulelor ganglionare
5. Variațiile diametrului pupilar sunt:
  - a) 1,5-9,0 mm
  - b) 0,5-2,0 mm
  - c) 1,0-5,0 mm
  - d) 1,5-3,0 mm
  - e) 7,0-8,0 mm

6. Enumerați caracterele potrivite corpului ciliar:
- Porțiunea medie a uveei,
  - Constă din pars plicata (corona ciliaris)
  - Constă din pars plana
  - Participă în procesul acomodăției
  - Secretă umoare apoasă
7. Structura histologică a corpului ciliar include următoarele straturi:
- Supraciliar;
  - Mușchiul ciliar,
  - Stroma ciliară
  - Două straturi de epiteliu (extern pigmentat și intern nepigmentat)
  - Stratul plexiform intern
8. Mușchiul ciliar:
- Constă din 2 porțiuni
  - Conține fibre longitudinale- mușchiul Brucke-Wallace
  - Intervine în vederea de departe (acomodația distală)
  - Conține fibre circulare- mușchiul Rouget-Muller
  - Intervine în vederea de aproape (acomodația proximală)
9. Acomodația se produce prin participarea elementelor:
- Cristalin,
  - Corp ciliar,
  - Zonulă
  - Corneea
  - Corp vitros
10. Coroida:
- Este situată între sclera și retină,
  - Furnizează substanțe nutritive straturilor retiniene exterioare.
  - Se compune în principal din vase de sânge
  - Participă în procesul acomodăției
  - Furnizează substanțe nutritive cristalinului

11. Straturile coroidei:
  - a) Lamina supracoroidiană (lamina Fusca)
  - b) Stroma coroidiană
  - c) Lamina choroidocapilară
  - d) Membrana Bruch (lamina bazală)
  - e) Stratul celulelor fotoreceptoare
  
12. Uveita este:
  - a) Inflamația tunicii vasculare a globului ocular
  - b) Inflamația corneei
  - c) Inflamația sclerei
  - d) Inflamația tunicii interne a globului ocular
  - e) Inflamația papilei nervului optic
  
13. Cele mai frecvente complicații ale uveitelor sunt:
  - a) Cataracta
  - b) Glaucomul
  - c) Decolarea de retină
  - d) Edemul macular cistoid
  - e) Leucomul cornean
  
14. Uveitele infecțioase pot fi:
  - a) Bacteriene
  - b) Virale
  - c) Fungice
  - d) Parazitare
  - e) Autoimune
  
15. Uveitele non-infecțioase sunt asociate cu:
  - a) Antigenul HLA-B27
  - b) Artrita reumatoidă
  - c) Boala Behcet
  - d) Spondilita ankilozantă
  - e) Sindromul Reiter

16. Uveitele neoplazice/sindromul de mascaradă sunt cauzate de:
- Melanom uveal
  - Corp străin intraocular
  - Leucemie
  - Retinoblastom
  - Colită ulceroasă
17. Un anamnesic oftalmologic amplu și desfășurat include descrierea:
- Acuzelor oculare principale și altor simptome
  - Problemelor vizuale la distanță și în apropiere
  - Anamneza oftalmologică (antecedentele referitoare la intervențiile chirurgicale suportate)
  - Tratamentul ocular anterior, maladiile asociate uveitei
  - Problemele familiare oculare și/sau de sănătate
18. Strategia terapeutică generală pentru tratarea pacienților cu uveită neinfecțioasă include:
- Remedii antibacteriene
  - Corticosteroidii
  - Imunomodulatori
  - Antiinflamatoare nesteroidiene
  - Substanțe biologice
19. Mecanismul de acțiune al corticosteroidilor este:
- Efect imunosupresiv
  - Efect antiviral
  - Inhibă permeabilitatea și vasodilatația
  - Scade hemotaxișul și producția de mediatori inflamatori
  - Efect antiinflamator
20. Semnele subiective în iridociclită sunt:
- Scăderea acuității vizuale
  - Fotofobie
  - Dureri oculare
  - Înjumătățirea câmpului vizual
  - Secreție conjunctivală abundentă

21. Semnele obiective ale uveitei anterioare includ:
- Precipitate endoteliale corneene
  - Umoarea apoasă opalescentă
  - Camera anterioară mică
  - Sinechii irido-cristaliniene
  - Midriază
22. Diagnosticul diferențial al uveitei anterioare se face cu:
- Conjunctivita
  - Accesul acut de glaucom
  - Keratita
  - Degenerescenta corneeană
  - Sindromul pseudoexfoliativ
23. Semnele obiective ale uveitei posterioare includ:
- Tulburări vitreene
  - Focare corio-retiniene
  - Precipitate endoteliale corneene
  - Tulburări ale umorii apoase
  - Sinechii irido-corneene
24. Agenții imunomodulatori sunt:
- Metotrexat,
  - Azatioprină
  - Tacrolimus
  - Ciclofosfamidă
  - Triamcinolonă
25. Scopul midriaticelor-cicloplegicelor în uveite este:
- Efect de relaxare a sfincterului irian și a mușchiului ciliar
  - Scăderea durerii
  - Profilaxia sinechiilor iriene posterioare
  - Scad producția umorii apoase
  - Scad presiunea intraoculară

## RĂSPUNSURI LA TESTE

<p><b>1.</b> a, d <b>2.</b> c, d, e <b>3.</b> a, b, c <b>4.</b> a, b, c, d <b>5.</b> a <b>6.</b> a, b, c, d, e <b>7.</b> a, b, c, d <b>8.</b> a, b, c, d, e <b>9.</b> a, b, c <b>10.</b>a, b, c <b>11.</b>a, b, c, d <b>12.</b>a <b>13.</b>a, b, c, d</p>	<p><b>14.</b> a, b, c, d <b>15.</b> a, b, c, d, e <b>16.</b> a, b, c, d <b>17.</b> a, b, c, d, e <b>18.</b> b, c, d, e <b>19.</b> a, c, d, e <b>20.</b> a, b, c <b>21.</b> a, b, d <b>22.</b> a, b <b>23.</b> a, b <b>24.</b> a, b, c, d <b>25.</b> a, b, c</p>
---	---

## BIBLIOGRAFIE

1. Valeriu Cușnir, Lilia Dumbraveanu, Vitalie Cușnir, Nicolae Bobescu. Tratatamentul glaucomului uveitic anti-VEGF: experiență proprie. Reuniunea anuală a oftalmologilor 2020 (RAO). Iași, 2020.pag 25-26.
2. Dick, N. Tundia, R. Sorg, C. Zhao, J. Chao, A. Joshi, *et al...*Risk of ocular complications in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis *Ophthalmology*, 123 (2016), pp. 655-662.
3. Cușnir Valeriu N., Dumbrăveanu Lilia G., Bobescu Doina V. Etiopathogenes and contemporary aspects of inflammatory glaucoma. Chișinău, 2021.
4. Dumbrăveanu Lilia. Clinica, diagnosticul și tratamentul uveitelor asociate cu spondiloartrita anchilozantă și artrită reactivă. Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2011. 144 pag.
5. Groppa Liliana. Compendiu de reumatologie. Chișinău, 2009.152 pag.
6. Кушнир В.Н. Клиника, диагностика, патогенез и лечение заболеваний глаз, ассоциированных с инфицированностью вирусом гепатита В. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2001. 45с.
7. Tempest-Roe S, Joshi L, Dick AD, Taylor SR. Local therapies for inflammatory eye disease in translation: past, present and future. *BMC Ophthalmol.* 2013;13(1):39.
8. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Martínez-Castillo S, Arévalo JF, Díaz-Llopis M. Update on the principles and novel local and systemic therapies for the treatment of non-infectious uveitis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12(1):38–45.
9. Suhler EB, Thorne JE, Mittal M, et al. Corticosteroid-related adverse events systematically increase with corticosteroid dose in noninfectious intermediate, posterior, or panuveitis: post hoc analyses from the VISUAL-1 and VISUAL-2 trials. *Ophthalmology* 2017;124:1799–807.
10. Foster CS, Vitale AT. Diagnosis and treatment of uveitis. 2. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.
11. Jaffe GJ, Lin P, Keenan RT, Ashton P, Skalak C, Stinnett SS. Injectable fluocinolone acetonide long-acting implant for noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis. Two years results. *Ophthalmology.* 2016;123(9):1940-1948.
12. Tan HY, Agarwal A, Lee CS, Chhablani J, Gupta V, Khatri M, et al. Management of noninfectious posterior uveitis with intravitreal drug therapy. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1983–2020.
13. Lilia Dumbraveanu, Valeriu Cușnir, Veronica Goțișan, Vadim Popovici. Aspecte clinice și funcționale ale uveitelor endogene. Reuniunea anuală a oftalmologilor 2020 (RAO). Iași, 2020.pag. 67-68.



14. Sève P., Kodjikian L., Adélaïde L., Jamilloux Y. Uveitis in adults: What do rheumatologists need to know? *Jt. Bone Spine*. 2015;82:308–314. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.06.002.
15. Thorne J.E., Suhler E., Skup M., Tari S., Macaulay D., Chao J., Ganguli A. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:1237–1245. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.3229.
16. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW et al. : Expert panel recommendations for the use of biological agents of antitumor necrosis factor in patients with inflammatory eye disorders. *Ophthalmology*. 2014; 121 (3): 785-96.e3. 10.1016 / j.optha.2013.09.048.
17. Calvo-Rio V, Blanco R, Beltran E et al. : Anti-TNF- $\alpha$  therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a one-year follow-up study in 124 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53 (12): 2223–31. 10.1093 / rheumatology / keu266 . F1000 Recommendation.
18. Schwartzman S, Schwartzman M: The use of biological therapies in uveitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 49 (3): 307-16. 10.1007 / s12016-014-8455-6.
19. Cordero-Coma M, Calleja-Antolin S, Garzo-Garcia I et al.: Adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis: immunogenicity and clinical relevance of serum drug levels and anti-drug antibodies. *Ophthalmology*. 2016 123 (12): 2618-25. 10.1016 / j. optha. 2016.08.025 Recommendation F100010.
20. Hamam RN, Barikian AW, Antonios RS et al.: Intravitreal adalimumab in active non-infectious uveitis: a pilot study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 24 (3): 319-26. 10.3109 / 09273948.2014.990041.
21. Farhood, Q. K. & Twfeeq, S. M. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab in diabetic retinopathy patients. *Clin Ophthalmol* 8, 599–604 (2014).
22. V. Cusnir, L. Dumbraveanu, R. Mindruta-Stratan, V. Cusnir Jr., T. Pavlovschi. Aspectele de diagnostic a bolii Edheim-Chester. *Buletin informativ 2021. Zilele medicale ale Spitalului Clinic de Urgenta. Iasi. 2021. Pag. 88.*
23. V. Cuşnir, Lilia Dumbrăveanu, Ludmila Surăţel, Vit. Cuşnir, Doina Bobescu. Elemente de patogenie și tratament ale glaucomului inflamator (RAO). *Iași, 2022.pag. 147-148.*

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Anatomia și fiziologia tunicii vasculare a globului ocular .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Uveita. Epidemiologie. Principii de clasificare .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Etiopatogenia și particularitățile clinice ale uveitei .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Tratamentul pacienților cu uveită .....</b>	<b>24</b>
<b>CHESTIONAR .....</b>	<b>66</b>
<b>TESTE DE VERIFICARE A CUNOȘTINȚELOR .....</b>	<b>73</b>
<b>RĂSPUNSURI LA TESTE .....</b>	<b>78</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>79</b>