

ABORDAREA CHIRURGICALĂ A RETINOPATIEI DIABETICE

Surgical approach of diabetic retinopathy

Dr. Ovidiu SAMOILĂ

Într-un editorial cu valoare de-a dreptul literară, Gale (1) afirmă că supraviețuirea în diabet depinde în primul rând de trei factori: controlul metabolic, destin și caracter. În alți termeni este vorba despre controlul glicemic, evaluat în special prin hemoglobina glicozilată, despre susceptibilitate și genetică și despre dispoziția pacientului de a adera la regulile impuse de boală, de a se supune metodelor de screening și de tratament.

Deși scopul prevenției este de a îndepărta sau a elimina necesitatea actului chirurgical complicat, vom vedea că o atitudine chirurgicală este uneori inevitabilă sau chiar de dorit în momentul depistării retinopatiei diabetice, fie din cauza unui stadiu deja avansat, fie din cauza evidenței unui beneficiu al actului chirurgical precoce în anumite circumstanțe. În acest caz prevenim complicații sau evităm degradarea retinei.

Abordarea chirurgicală a retinopatiei diabetice cuprinde o serie de gesturi terapeutice de complexitate variabilă, de la injectarea unor substanțe terapeutice în cavitatea vitreană sau fotocoagularea laser, până la chirurgia complexă vitreo retiniană (vitrectomia posterioară). Laserul și injecțiile intraoculare pot fi necesare în etape precoce ale retinopatiei diabetice, cum ar fi edemul macular. Vitrectomia se referă în mod tradițional la tratamentul chirurgical al complicațiilor, în cazul pacienților la care tratamentul medical sau terapia laser au fost insuficiente sau ineficiente. Pe măsură ce a apărut o dezvoltare a sistemelor de vitrectomie, o miniaturizare a abordării globului ocular, indicațiile intervențiilor vitreo retiniene s-au extins și au inclus cazuri mai puțin avansate de retinopatie sau edeme maculare. Fotocoagularea laser sau/și injecțiile întreavireene cu agenți anti factori de creștere vasculari endoteli-

ali (anti-VEGF) pot controla în multe cazuri progresia retinopatiei mai ales dacă factorii de risc asociați progresiei sunt rezolvați: nivelul glicemiei, a hemoglobinei glicozilate, tensiunea arterială sau profilul lipidic. Totuși, chiar și în cazul unui management medical corect, un procent important de pacienți prezintă progresie constantă și necesită abordare chirurgicală prin vitrectomie posterioară.

Tratamentul laser

Anii 1970 și 1980 au pus bazele tratamentului laser în retinopatia diabetică, în special prin două studii: Diabetic Retinopathy Study (DRS) și Early Treatment Retinopathy Study (ETDRS). Acestea au demonstrat efectele benefice ale laserului în retinopatiile diabetice proliferative și respectiv în edemul macular (2). DRS a arătat că pan fotocoagularea laser oprește progresia neovasculară în retinopatia proliferativă, iar ETDRS a definit edemul macular clinic semnificativ pe baze stereofotografice, fără aparatura performantă care astăzi există și a arătat că fotocoagularea focală sau grid are un rol important în controlul edemului macular. Ulterior, tomografia în coerență optică a furnizat o perspectivă nouă asupra structurii retiniene și a permis o evaluare mult mai precisă a diferitelor metode terapeutice. Neinvazivă și perfect reproductibilă, metoda a permis pentru prima dată vizualizarea *in vivo* a straturilor retiniene. Tomografia a completat și în numeroase cazuri a eliminat alte proceduri diagnostice mai complicate, cum ar fi angiografie. Tomografia a permis actualizarea clasificării edemului macular: central, noncentral sau tracțional.

Tratamentul laser trebuie individualizat. Astfel, nu există un dozaj optim al pan fotocoagulării laser. DRS re-

comandă o doză de tratament retinian echivalentă unei arii de 157-314 mm²; ETDRS o arie echivalentă de 216-314 mm². Dificultățile de vizualizare a retinei (legate de echipamentul folosit) sau insuficienta cunoaștere a protocoalelor face ca de multe ori dozajul laser să fie insuficient, aspect subliniat spre exemplu în 1998, în Marea Britanie, în cadrul National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit (3).

Fotocoagularea laser are limitări serioase în special prin prisma caracterului său distructiv asupra retinei (Figura 1). Fotocoagularea focală sau grid nu crește acuitatea vizuală, cel mai adesea doar stabilizează edemul macular. Pan fotocoagularea laser distruge porțiuni largi din retină și restrânge astfel câmpul vizual periferic sau vederea nocturnă, interferând cu activități cotidiene precum condusul mașinii.

Injecțiile intravitreene

Limitările tratamentului laser au condus la cercetarea altor mecanisme decât cele vasculare ale retinopatiei diabetice. Implicația inflamației în special, în cadrul edemului macular diabetic a determinat dezvoltarea injecțiilor intravitreene cu steroizi (triamcinolon sau, mai nou, implanturi cu dexametazonă). Eficiența steroizilor injectați în cantitate redusă în corpul vitros, 4 mg, este în general temporară. Efectele secundare sunt posibile și includ în special dezvoltarea cataractei în timp și apariția glaucomului indus steroidic.

Cercetarea mecanismului angiogenetic a determinat apariția unor substanțe care sunt folosite cu succes în diferite etape ale retinopatiei diabetice. Substanțele anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept, ranimizumab) sunt comercializate și în România și pot fi utilizate pentru tratamentul edemului macular sau a retinopatiei diabetice proliferative, sub formă de injecții intravitreene în cantități infime, 0,05-0,1 ml (Figura 2). Injecțiile trebuie repetate lunar, ajungându-se la un număr mediu de injecții între 6 și 9 pe an pentru majoritatea pacienților.

În prezent, edemul macular este tratat printr-un protocol care combină terapia laser cu terapia anti-VEGF. Numeroase studii sunt realizate într-o rețea de colaborare care conduce cercetări multicentrice începând cu anul 2002 (4). Este vorba despre Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net). Se folosește un tratament laser mai puțin intensiv pentru edemul macular, comparativ cu protocolul ETDRS. În cadrul DRCR.net (Protocolul I) s-a evaluat eficiența a 0,5 mg de ranimizumab în combinație cu laser prompt (la 1 săptămână) sau întârziat (după cel puțin 24 săptămâni) sau 4 mg triamcinolon intravitrean în combinație cu laser prompt sau întârziat. Rezultatele la 5 ani au arătat că întârzierea laserului a determinat rezultate vizuale similare sau chiar mai bune în comparație cu tratamentul prompt. 55% dintre pacienții tratați cu triamcinolon au avut nevoie de chirurgia cataractei și aproximativ o treime au avut nevoie de tratament antiglaucomatos. DRCR.net protocolul T a comparat cele trei substanțe anti-VEGF. Tratamentul laser a fost inițiat dacă nu a existat o ameliorare după minim 2 injecții. În cazul afliberceptului, eficiența în reducerea grosimii maculare și în ameliorarea



FIGURA 1. Edem macular, înainte și după tratamentul laser focal

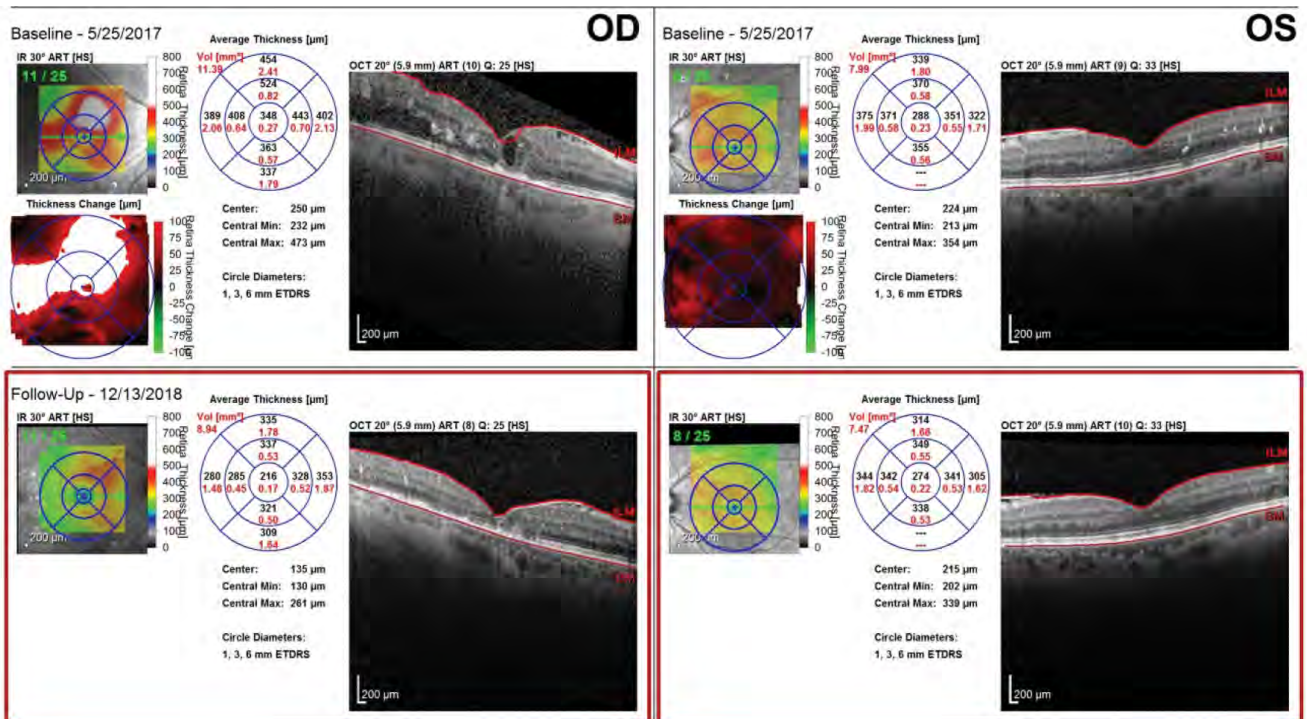


FIGURA 2. Aspectul tomografiei în coerență optică înainte și după injecțiile cu bevacizumab intravitrean. Edem macular diabetic central, remis după tratament

vederii a determinat o scădere a necesității tratamentului laser. Protocoalele I și T ale DRCR.net indică momentul schimbării tratamentului anti-VEGF pe steroidi: cel puțin 6 luni de anti-VEGF, laser grid/focal la 6 luni și steroidi la 9-12 luni după inițierea anti-VEGF.

Studiile clinice VISTA și VIVID au comparat tratamentul laser cu injecțiile cu aflibercept 2 mg, efectuate la un interval de 4 săptămâni sau 8 săptămâni, în cazul edemului macular central cu vederi între 20/40 și 20/320. Creșterea acuității vizuale s-a produs la mai puțin de 10% dintre cei tratați cu laser și la aproximativ 30% dintre cei cu aflibercept. Studiile RISE și RIDE au arătat utilitatea ranimzumabului în doze de 0,3 sau 0,5 mg, atât în controlul edemului macular, cât și în controlul evoluției retinopatiei diabetice. Tratamentul laser a fost indicat în cazuri selectate, începând cu luna a 3-a de tratament. Eficiența ranimzumabului a determinat injectarea pacienților tratați doar cu laser, după 24 de luni de la inițierea protocolului.

Injecțiile intravitreene anti-VEGF au crescut profilul de siguranță în managementul retinopatiei diabetice proliferative și a edemului macular. Din păcate, până la 40% dintre pacienții cu edem macular au fluid persistent la 1 an. Printre cauzele lipsei de răspuns la anti-VEGF se pot enumera: tratamentul inadecvat (insuficient de lung, doze prea rare), factorii sistemici (glicemii mari, hipertensiune), tahiflaxia anti-VEGF, implicarea mecanismelor inflamatorii, tracțiuni maculare sau edemele post vitrectomie. Tratamentul laser rămâne astfel un tratament adjuvant.

Observăm că indiferent de modalitatea terapeutică, pacientul cu retinopatie diabetică este supus unei observații intensive din partea oftalmologului.

Vitrectomia

În ciuda unui tratament adecvat, conform cu indicațiile ETDRS, aproximativ 4% dintre pacienți au nevoie de vitrectomie în primii 5 ani după laser.

Conceptul de chirurgie retiniană microinvasivă a devenit posibil odată cu apariția sistemelor chirurgicale de 23, 25 sau chiar 27 gauge (5). Inciziile sclerale au devenit submilimetrice, suturile nu au mai fost necesare. Tehnologia superioară a fluidicii, controlul in-

traoperator al presiunii și eficiența crescută a tăierii vitreotoamelor au însemnat dezvoltarea unor tehnici mai spectaculoase asupra retinei. Pen-sele coaxiale specializate au permis îndepărtarea cu mai mare ușurință a membranelor epiretiniene sau chiar a membranei limitante interne (6). Un beneficiu major al vitrectomiei este posibilitatea efectuării unei endofotocoagulări laser extensive.

Indicațiile vitrectomiei sunt:

– **Hemoragia vitreană.** Aceasta reprezintă una dintre principalele cauze de scădere a vederii la pacientul diabetic. Întârzierea nejustificată a vitrectomiei poate duce la dezlipire de retină tracțională. Diabetic retinopathy vitrectomy study (DRVS) (7) a așezat normativele pentru indicația chirurgicală, în anii '90. Vitrectomia este indicată precoce (la 1 lună) dacă diabetul este de tip 1 și este amânată în diabetul de tip 2 sau dacă există deja panfotocoagulare laser. DRVS a subliniat că vitrectomia precoce determină creșterea acuității vizuale cu cel puțin 3 linii în primul an și permite identificarea tracțiunii și completarea fotocoagulării laser, împiedicând astfel apariția neovaselor iriene (6).

– **Hemoragia maculară subhialoidiană**

– **Dezlipirea de retină tracțională** dacă macula este implicată sau amenințată. Vitrectomia este dificilă în aceste situații, se indică observarea tracțiunilor retiniene și implicării maculare.

– **Dezlipirea de retină combinată** (regmatogenă și tracțională).

– **Proliferarea severă fibrovasculară**

– **Edemul macular.** 10% dintre diabetici au edem macular (6). Intervenția chirurgicală nu este unanim recomandată în afara cazurilor cu tracțiune vitreoretiniană. DRCR.net (8) a raportat scăderea grosimii maculare după vitrectomie, ameliorarea vederii la aproximativ 38% din pacienții operați, dar și scăderea vederii la 22% dintre cei operați, la 6 luni. Studiul nu a prezentat un grup de

control, tratat cu lasersau anti VEGF, prin urmare nu se cunoaște impactul real al vitrectomiei în cazul edemului diabetic. Rezultatul vitrectomiei ar putea fi influențat de eliminarea membranelor epiretiniene sau de eliminarea membranei limitante interne (peeling).

– **Glaucomul neovascular** în cazurile în care există hemoragie vitreană. Scopul primordial este de a facilita endofotocoagularea laser.

Inovațiile tehnologice și utilizarea preoperatorie a agenților anti-VEGF au permis lărgirea indicațiilor vitrectomiei și aplicarea metodei în stadii mult mai puțin avansate de diabet. Se poate vorbi despre o profilaxie a proliferării retiniene. Prin endofotocoagularea eficientă a retinei, vitrectomia posterioară previne alte complicații ale retinopatiei diabetice.

Urmărirea pacientului cu retinopatie diabetică

Screeningul retinopatiei diabetice prezintă un raport cost-eficiență valoros în managementul diabetului.

În centre oftalmologie specializate, pacientul diabetic fără afectare oculară poate fi urmărit la 12-24 luni. Retinopatia diabetică ușoară se urmărește la 12-24 luni, cea moderată se urmărește la 6-12 luni iar în caz de edem macular clinic semnificativ la fiecare 1-3 luni, în funcție de localizare. În cazul edemului macular central sau în caz de retinopatie proliferativă urmărirea se face lunar (9). Tratamentul cu injecții intravitreene se realizează prin protocolul "Treat and extend", ceea ce duce la necesitatea controlului lunar pe termen îndelungat.

Chirurgia retinopatiei diabetice preprezintă o povară economică pentru societate (vitrectomia necesită o tehnologie de înaltă complexitate, costisitoare) și o povară pentru pacient (laserul distruge vederea, injecțiile intravitreene necesită repetare frecventă). Chirurgia vitreoretiniană a atins un grad de complexitate uimitor, totuși aceasta nu poate fi aplicabilă în orice situație. Aceste aspecte subliniază încă o dată cât de importante sunt centrele de screening și cât de valoroasă este profilaxia retinopatiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Gale EAM. How to survive diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(4):559-67.
2. Shah AR, Gardner TW. Diabetic retinopathy: research to clinical practice. *Clin diabetes Endocrinol*. 2017;3:9.
3. Scanlon PH. Why do patients still require surgery for the late complications of Proliferative Diabetic Retinopathy? *Eye*. 2010; 24(3):435-40.
4. Relhan N, Flynn HW. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(3):205-12.
5. De Maria M, Panchal B, Coassin M. Update on indications for diabetic vitrectomy and management of complications. *Ann Eye Sci*. 2018; 3:51-51.
6. Singh A, Stewart JM. Surgical considerations in diabetic vitrectomy. *Ann Eye Sci*. 2018;3:53-53.
7. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS), Department of Ophthalmology Academic Resources | Boston University. Available from: <https://www.bu.edu/eye/evidence-based-medicine/vitreo-retinal-studies/diabetic-retinopathy-vitrectomy-study-drvs/>
8. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee DRCR, Haller JA, Qin H, Apte RS, Beck RR, Bressler NM et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1087-1093.
9. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC et al. Guidelines on Diabetic Eye Care. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608-22.