Klorokvinska in hidroksiklorokvinska retinopatija

Avtorica: Petra Zorman, dr. med.
Mentorji: Doc. dr. Polona Jaki - Mekjavič, dr. med.
Prof. dr. Marko Hawlina, dr. med.
Asist. dr. Martina Jarc - Vidmar, dr. med.

Ljubljana, 25. 3. 2014

Revised recomendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy

Ophthalmology, february 2011, 118: 415-422

Michael F. Marmor, Ulrich Kellner, Timothy Y.Y. Lai, Jonathan S. Lyons, Williams F. Mieler

Špela Markelj

Dr. Nataša Vidovič Valentinčič

KLOROKVIN {K} in HIDROKSIKLOROKVIN {HK}

- HK je analog K
  - Manj potenten in manj toksičen
- Sprva kot antimalarika, kasneje za zdravljenje predvsem v revmatologiji in dermatologiji:

  →**SLE**, **RA**, Porphyria cutanea tarda, Sjögrenov sindrom, dermatomiozitis, sarkoidoza
- Delovanje: imunomodulatorno, protivnetno, antiproliferativno, zavirata agregacijo trombocitov, povečata glukozno toleranco, povečata izločanje porfirinov…
- Stranski učinki: **retinopatija**, izguba las, slabost, motnje spanja, poslabšanje sluha, glavobol, kožni izpuščaji…
- V Sloveniji: klorokin = Resochin®

HK/K RETINOPATIJA

Natančnega mehanizma okvare mrežnice pri K in HK ne poznamo

→vežeta se na melanin v RPE in se na ta način kopičita (podaljšan toksični učinek)

→primarna okvara v makuli: absorpcija svetlobe? Metabolizem čepnic?

MAKULOPATIJA: bilateralna; najprej obroč depigmentacije RPE okrog fovee (klinično kot paracentralni skotom), ki se razširi kasneje v foveo (↓ vidna ostrina)

↓

RETINOPATIJA: razširjena atrofija mrežnice, izrazito RPE (↓ vidna ostrina, periferni vid, nočni vid)

HK/K RETINOPATIJA

- Zgodnje faze retinopatije so lahko tudi reverzibilne (?)
- “bull’s eye” retinopatija je ireverzibilna, lahko se slabša še 1 leto in več po prenehanju terapije s HK/K
  - Ker se zdravilo nakopiči?
  - Ker prizadete celice počasi propadajo?

EPIDEMIOLOGIJA

- Tveganje za HK/K retinopatijo je nizko!!
- Prevalenca po zadnjih raziskavah za HK:

  Odvisna od trajanja terapije:

  - V prvih 5 letih: nekaj/1000 pacientov
  - Po 5-7 letih jemanja: okrog 1% in narašča

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA HK/K RETINOPATIJO

Povezani z dozo:

- KUMULATIVNA DOZA
  - Jemanje več kot 5-7 let
  - Kumulativna doza preko 1000g HK/460g K
- DNEVNA DOZA
  - Preko 400mg/dan HK oz 250mg/dan K
  - pri zelo nizkih pacientih je potrebno preračunati dnevno dozo na 6,5 mg/kg HK oz 3,5 mg/kg K

    *675 pacientov na HK 2009, California → 6,5x**61,5**=400 → M pod 162,6 cm (46%) in Ž pod 167,64 cm (56%)
- BOLEZEN LEDVIC ali JETER

*Walvick MD, Walvick MP, Tongson E, Ngo CH: Hydroxychloroquine: lean body weight dosing. *Ophthalmology* 2011, 118(10):2100; author reply 2101

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA HK/K RETINOPATIJO

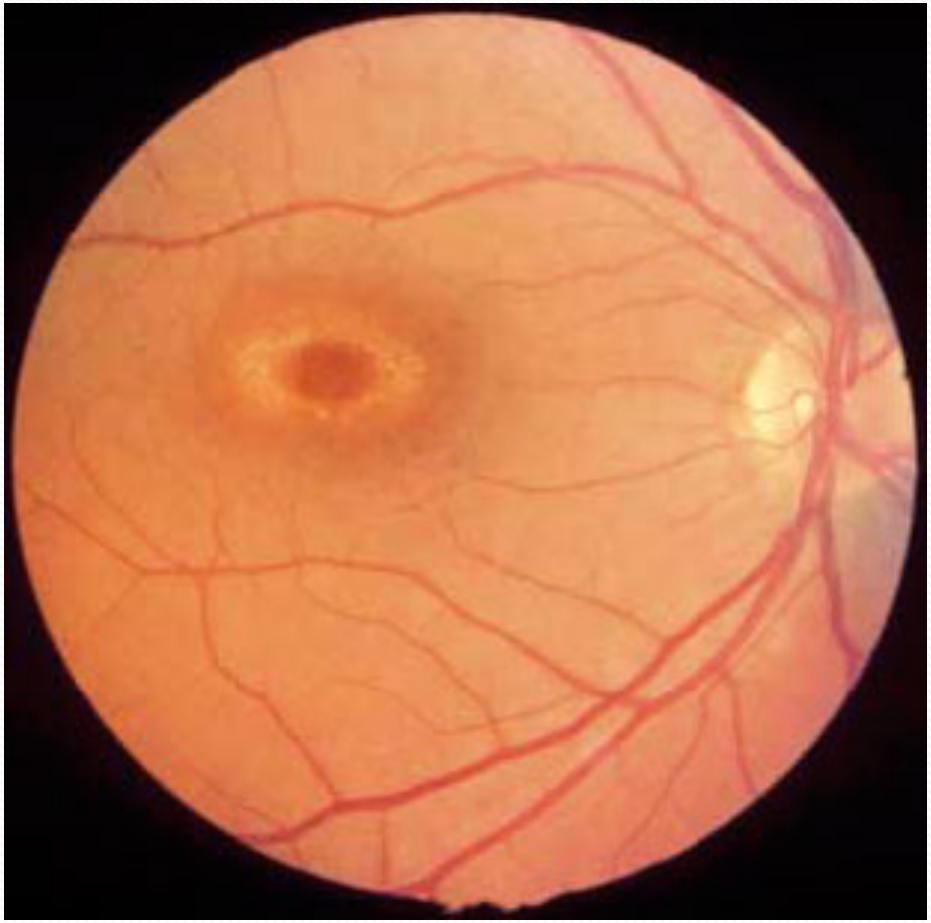
Drugo:

- STAROST
  - Degenerativne spremembe mrežnice?
- BOLEZEN MREŽNICE ali RUMENE PEGE
  - Makulopatija kontraindikacija za terapijo s HK/K?
- GENETSKI FAKTORJI ?

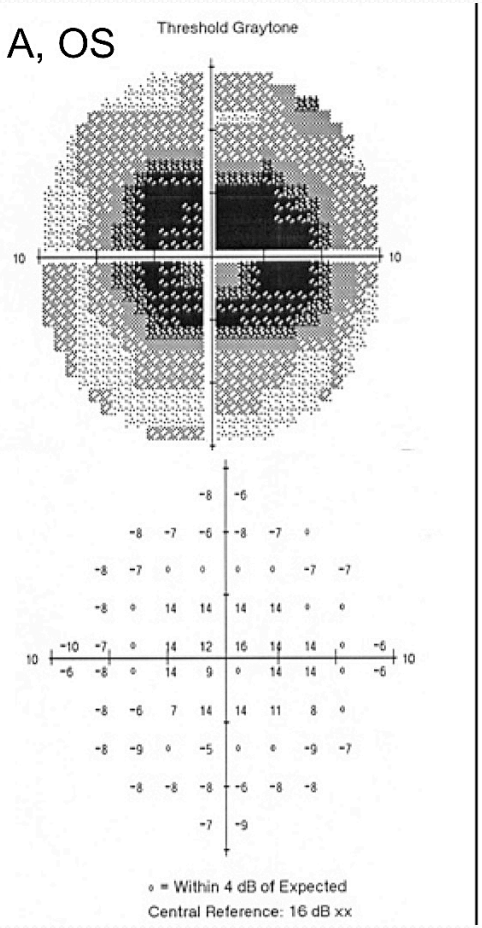
KLINIČNE PREISKAVE -subjektivne-

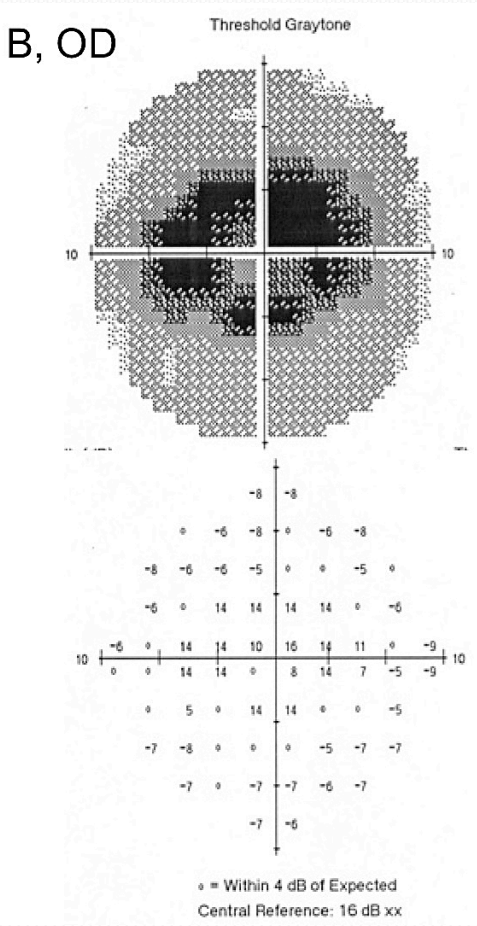
1. OFTALMOLOŠKI PREGLED
   - KORIGIRANA VIDNA OSTRINA
   - BM: **cornea verticillata**
   - Fd v MM
2. VIDNO POLJE (Octopus M2 top)
   - Parafoveolarno zmanjšana občutljivost mrežnice →paracentralni skotom 2°-6° od centra
   - Makularni program!!!
   - Če zazna spremebno centralno ali parafoveolarno → v kratkem ponoviti preiskavo → ev. mfERG

KLINIČNE PREISKAVE
-subjektivne-



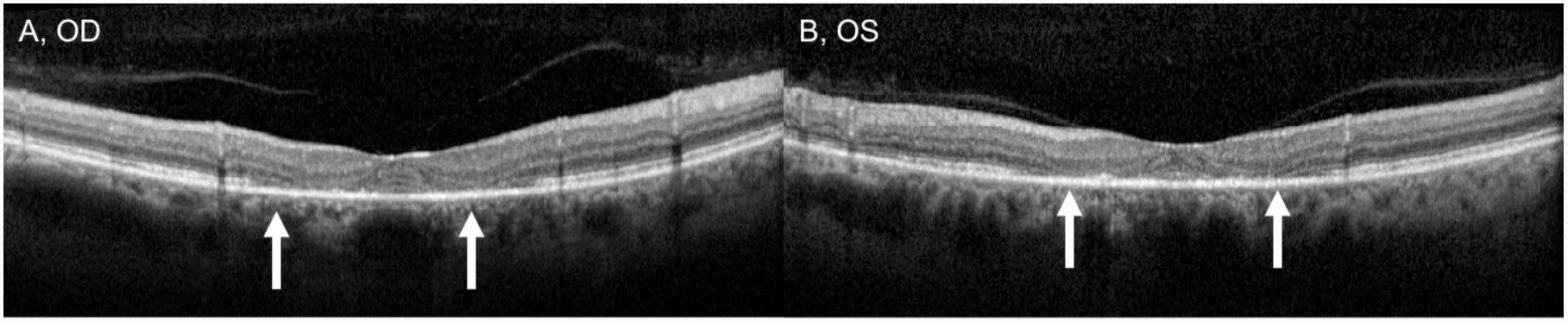
KLINIČNE PREISKAVE
-subjektivne-





KLINIČNE PREISKAVE -objektivne-

1. **SD-OCT**
   - Zgodnje spremembe: lokalizirano stanjšanje slojev mrežnice parafoveolarno (običajno “IS/OS spoja”)- tipično 2°-3° od centra + izguba sloja zunanjega dela čepnic
   - Pozne spremembe: stanjšanje zunanjega jedrnega sloja, poškodba RPE

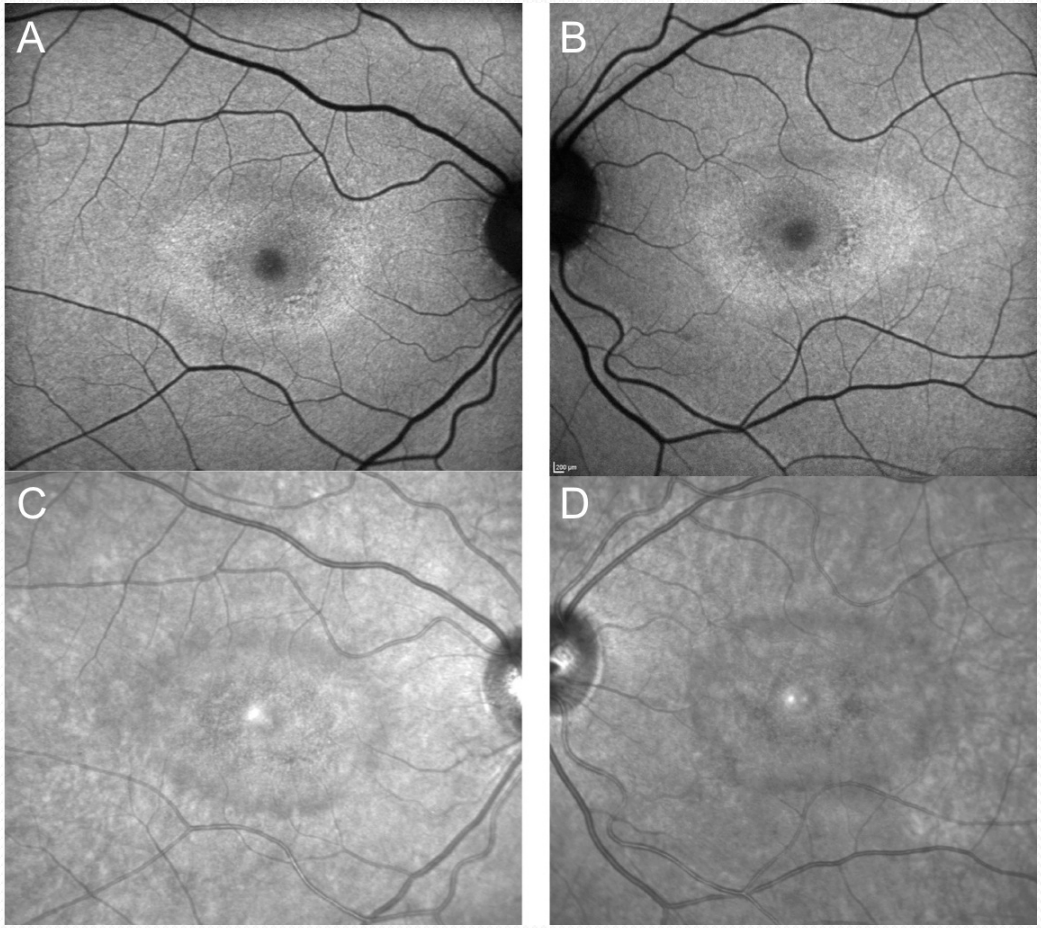


KLINIČNE PREISKAVE -objektivne-

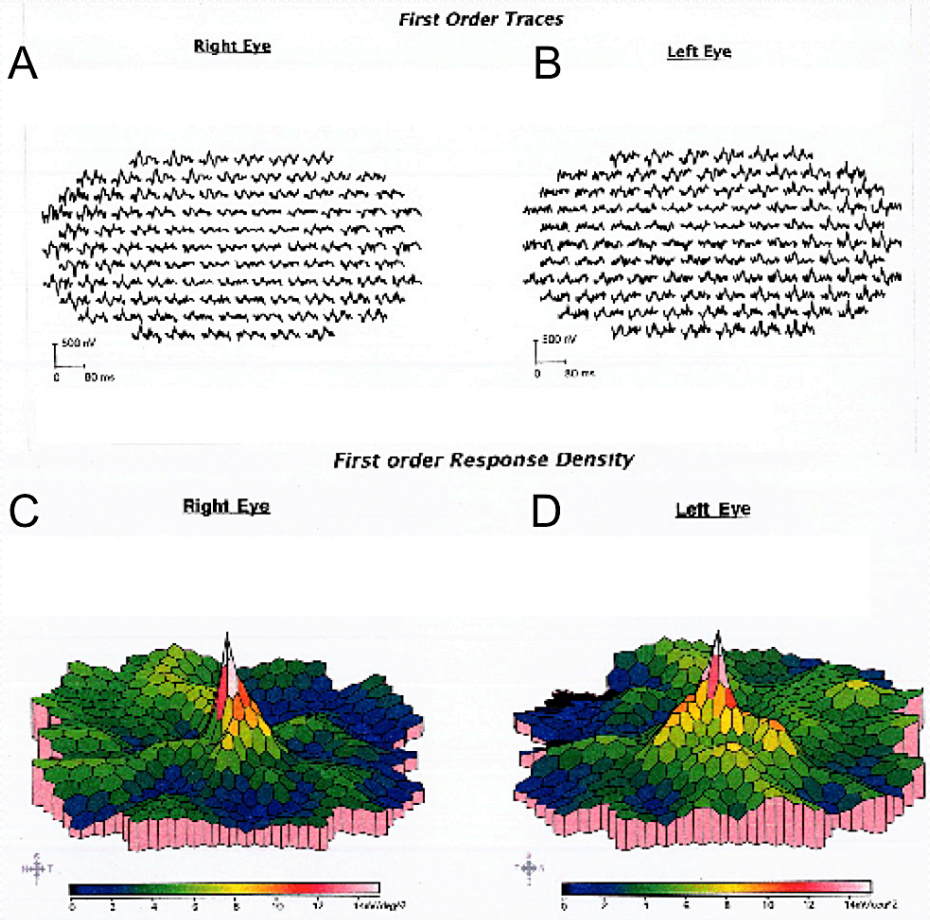
2. **AF**
   - Subtilni RPE defekti- ↓ AF
   - Področja zgodnje poškodbe fotoreceptorjev- ↑ AF
   - *prednost pred FA: hitrejša, cenejša, manj invazivna

3. **mfERG**
   - Lokalni topografsko organizirani odzivi z mrežnice zad. pola
   - Lokalizirano paracentralno ↓ ERG

KLINIČNE PREISKAVE
-objektivne-



KLINIČNE PREISKAVE
-objektivne-



KLINIČNE PREISKAVE, ki niso priporočljive za presejanje!

1. **FF**
   - Se priporoča ob prvem pregledu oz. ko prisotne spremembe na oč. ozadju
2. **TD-OCT**
3. **FA**
   - Zazna subtilne spremembe RPE, vendar ni bolj občutljiva kot omenjeni objektivni testi
4. **FULL FIELD ERG**
   - Pokaže anomalije pri HK/K retinopatiji šele v pozni fazi, zato ni primeren za presejanje
   - Uporaben za oceno globalne funkcije mrežnice pri manifestni retinopatiji
5. **AMSLERJEVA MREŽA***
   - Test preveč odvisen od pacientovega razumevanja in pozornosti na spremembe (lahko kot dodatno orodje)
6. **ISHIHARA**
   - Ni dovolj senzitiven niti dovolj specifičen test (lahko kot dodatno orodje)
7. **EOG**
   - Opisani so tudi normalni EOG pri HK/K retinopatiji, zato test ni zanesljiv

*Flach AJ: Amsler grids for chloroquine toxicity. *Ophthalmology* 2011, 118(10):2099-2100;

PRESEJANJE

Nimamo kriterijev za diagnosticiranje zgodnje HK/K retinopatije pred neko določeno minimalno izgubo vida!!!

→CILJ PRESEJANJA: zgodnje odkrivanje HK/K retinopatije, da preprečimo resnejšo izgubo vida

Michael F. Marmor: "With good screening, one should never see bull's-eye retinopathy."

PRESEJANJE

prvi pregled-pred uvedbo HK/K ali v 1. letu jemanja

- Pogovor s pacientom → osvestiti pacienta, oceniti dej. tveganja
- Oftalmološki pregled (Vis, BM, Fd v MM) → oceniti dejavnike tveganja
- M2 top* → če spremembe, ponoviti M2 top → če ponovljive spremembe, mfERG
- Vsaj eden od objektivnih testov: SD-OCT, AF, mfERG
- FF-ni nujno, je pa uporabno

↓ ↓ prisotni dej. tveganja

↓ **pregled na 1 leto**

↓

pregled čez 5 let

- Pogovor s pacientom
- Oftalmološki pregled (Vis, BM, Fd v MM)
- M2 top
- Vsaj eden od objektivnih testov: SD-OCT, AF, mfERG

↓

pregled na 1 leto

* Pulido JS, Barkmeier AJ, Leavitt JA, Lewis RA: Screening for hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* 2012, 119(1):207

PRESEJANJE v Slo

prvi pregled-pred uvedbo K

- Pogovor s pacientom → osvestiti pacienta, oceniti dej. tveganja
- Oftalmološki pregled (Vis, BM, Fd v MM) → oceniti dejavnike tveganja
- M2 top → če spremembe, ponoviti M2 top → če ponovljive spremembe, mfERG
- SD-OCT, AF →če spremembe, mfERG
- Ishihara

↓

pregled čez 1 leto

UKREPI

- Ne poznamo terapije na HK/K retinopatijo
  →edini ukrep je prenehanje jemanja zdravila
- Odločitev o ukinitvi terapije je MULTIDISCIPLINARNA
- HK/K se zelo počasi izločata iz telesa-učinki vidni še 3 - 6 mesecev po prenehanju
  →vidnja funkcija se lahko še dalj časa slabša po prenehanju jemanja

UKREPI

A. NAKAZANE SPREMEMBE
→ponoviti teste in opraviti dodatne (mfERG)

B. MOGOČA OKVARA S HK/K
→prenehati jemati HK/K
→če prenehanje ni mogoče, sledenje **na 3 – 6 mesecev**

C. VERJETNA ali EVIDENTNA OKVARA S HK/K
→prenehati jemati HK/K
→če prenehanje ni mogoče, sledenje **na 3 mesece** + pacient mora biti natančno seznanjen s tveganjem za izgubo vida

↓

↓

Pregled 3 mesece po prenehanju

↓

Pregledi na 1 leto - dokler niso vsi parametri stabilni

KLINIČNI PRIMERI

N.T., ž, 1965

7.6.2010-HOSPITALIZACIJA:

- A: Maja 2009 je opazila poslabšanje vida na obe očesi. Predsem zelo slabo vidi v mraku. Paracentralno vidi bliskanje in "črne pikice". Za SLE je zbolela pri 19 letih. Pred več leti je že jemala Resochin, potem je terapijo prekinila in pred 2 leti spet začela. Resochina ne prejema več od januarja 2010.
- Vis: DO 0,8 cc
- LO 1,0 cc
- Tpn: DO 12
  LO 10
- Ishihara: DO/LO 9/11
- BM DO/LO: zrkli bledi, roženici prozorni, prekata čista, začetne skalitve v lečah
- Fd DO/LO: PNO bledorožnati, ostro omejeni, v nivoju, žilje primerno, blaga pregrupacija pigmenta v makuli

7.10.2010 (AMB. ZA BOLEZNI MREŽNICE):

- A: Poslabšanja vida ne opaža.
- Vis: DO 0,9p cc
  LO 0,8-0,9p
- Fd DO/LO: PNO bledorožnati, ostro omejeni, v nivoju, žilje primerno, v makulah "bull's eye" spremembe

11.10.2012

- A: Ne opaža sprememb vidne ostrine.
- Vis: DO 0,8p cc
  LO 0,6-0,7p cc

13.2.2014

- Vis: DO 0,6 cc
  LO 0,5 cc

N.T., ž, 1965

- **Foto fundi** (13.2.2014):

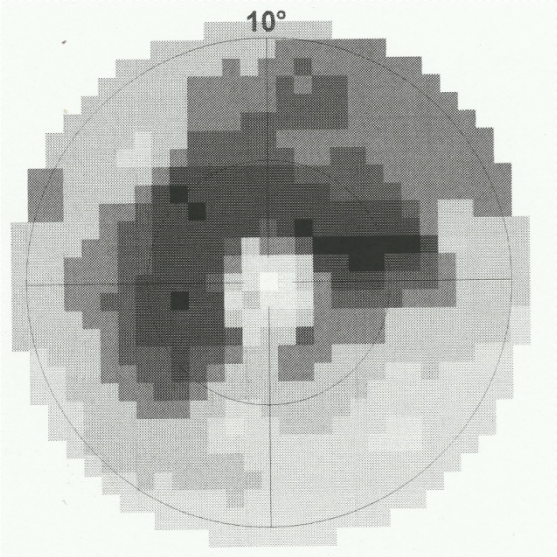




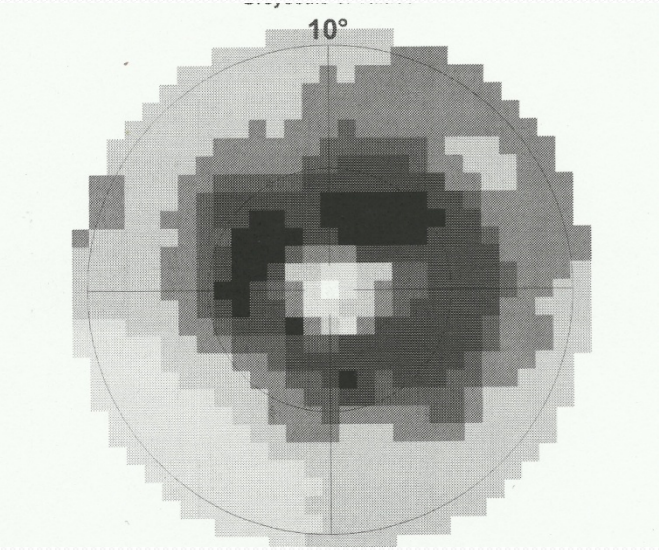
N.T., ž, 1965

- **Octopus M2top** (9.6.2010):

DO

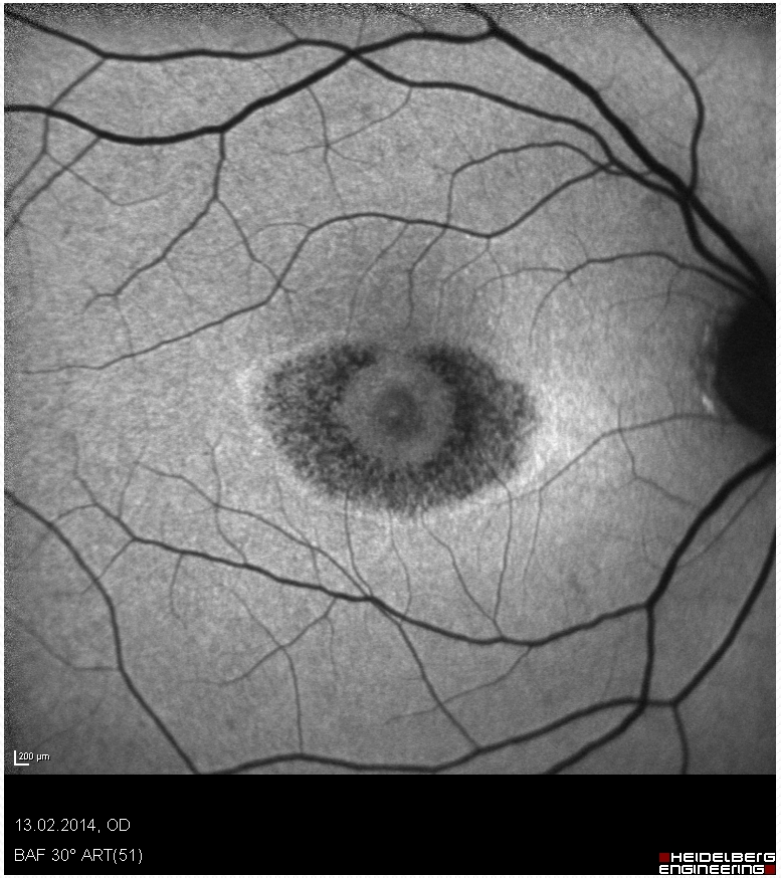


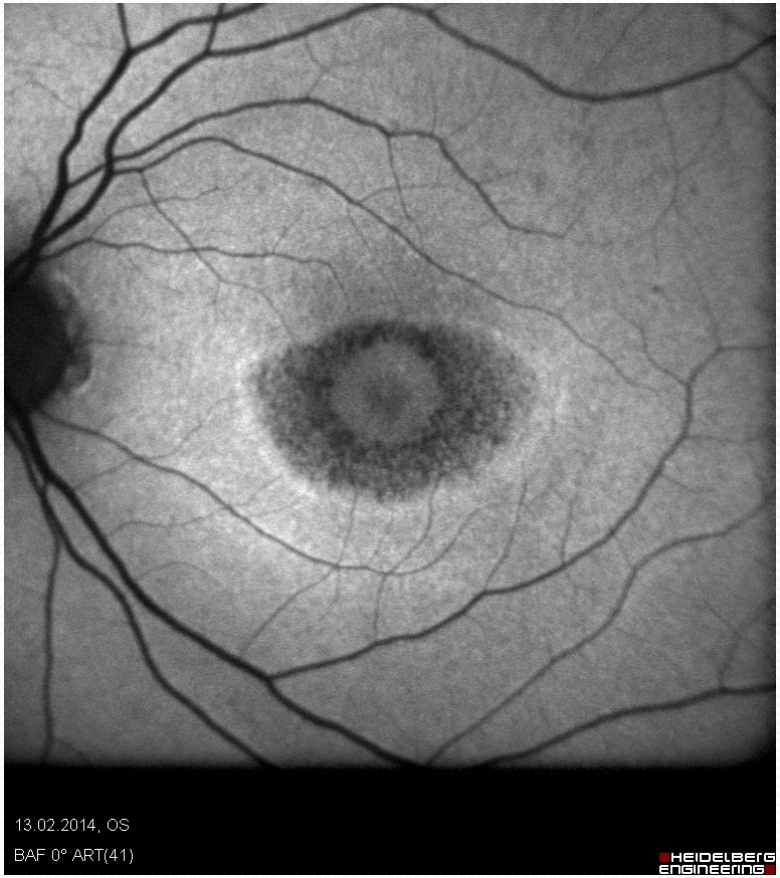
LO



N.T., ž, 1965

- **AF** (3.2.2014):

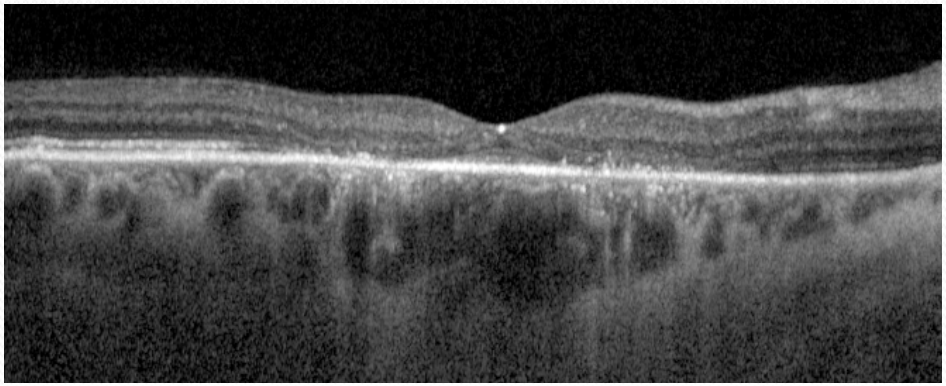




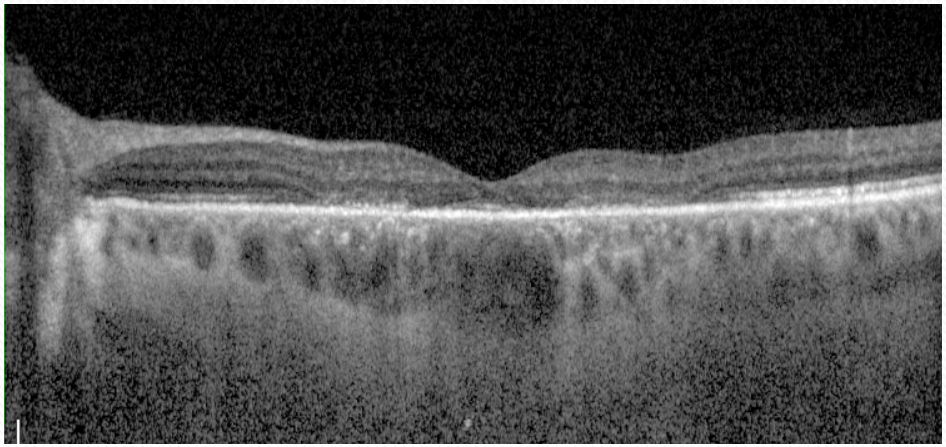
N.T., ž, 1965

- **OCT-SLO** (13.2.2014):

DO



LO



N.T., ž, 1965

- **MF ERG** (10.3.2010):

  MNENJE: Z desnega in levega očesa so prisotne elektrofiziološke spremembe, ki kažejo na znižano funkcijo centralne mrežnice (abnormen MF ERG) ter subnormalna je funkcija periferne mrežnice (mejno spremenjen SF ERG)

T.T., ž, 1960

24.8.2011(SPLOŠNA AMBULANTA):

- A: Pol leta opaža slabši vid, predvsem na daljavo. 8 let se zdravi zaradi SLE z Resochinom (1 tbl=250mg na dan) in Medrolom. Škili od otroštva in slabše vidi na levo oko.
- Vis: DO 0,6p cc
  LO 0,7 cc
- Tpn: DO 17mmHg
  LO 18 mmHg
- Ishihara: DO/LO 1/11
- BM DO/LO: zrkli bledi, roženici prozorni, prekata čista, leči čisti
- Fd DO/LO: PNO omejeni, rožnati, v nivoju, v makulah ob fovei obročasta pregrupacija pigmenta in stanjšan RPE parafoveolarno, žilje primerno
- MNENJE: Gospa že ima razvito resochinsko makulopatijo, svetujem prekinitev zdravljenja z Resochinom.

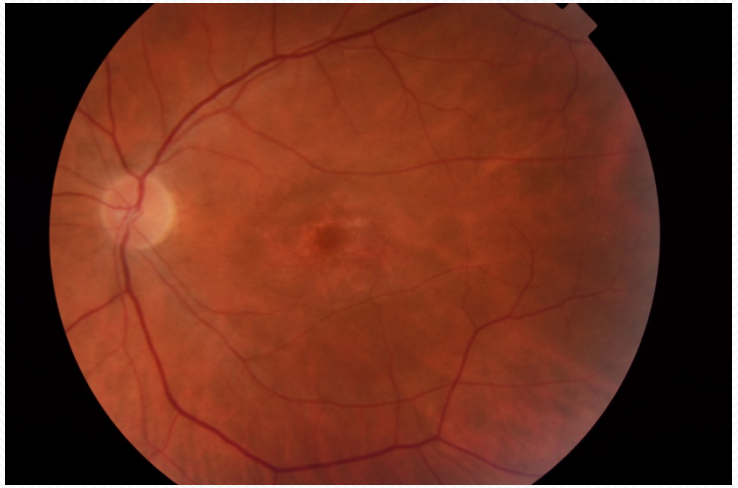
→Resochin ukinjen

……

14.11.2013 (AMB. ZA BOLEZNI MREŽNICE):

- A: Ne opaža sprememb v vidni ostrini
- Vis: DO/LO 0,4cc

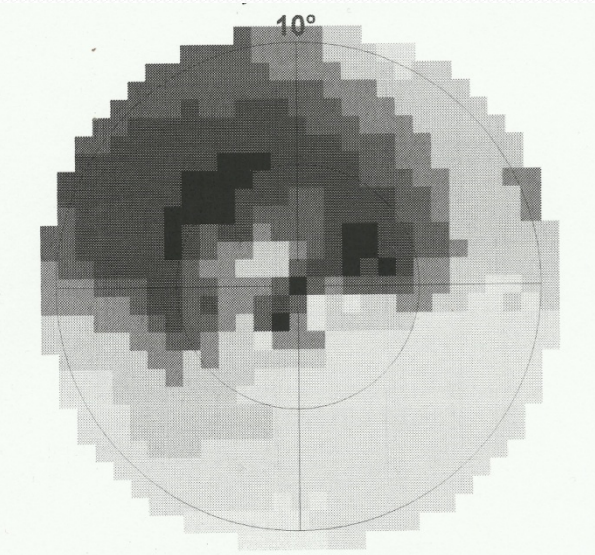
- **Foto fundi**

	DO	LO
18.10.2011		
14.11.2013		

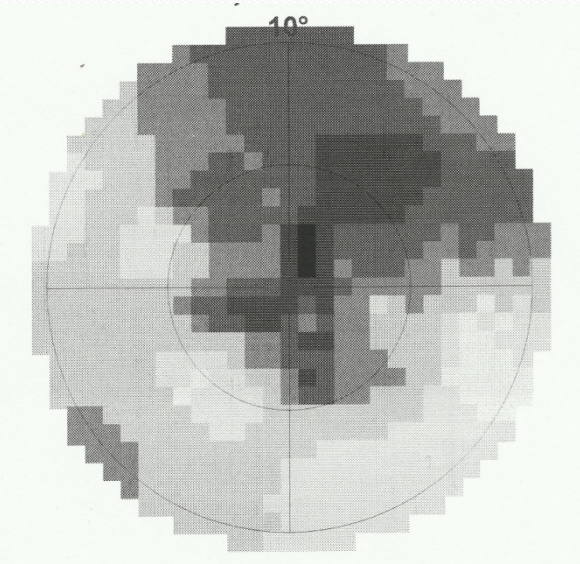
T.T., ž, 1960

- **Octopus M2top** (24.8.2011):

DO



LO

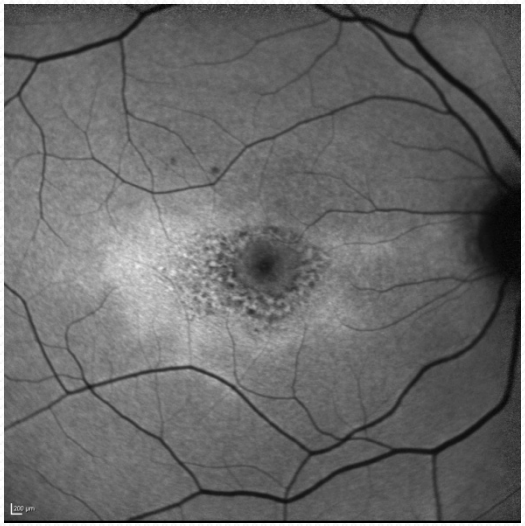


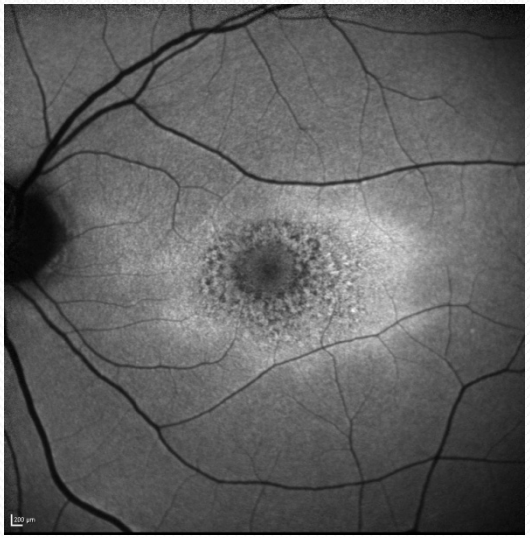
AF

DO

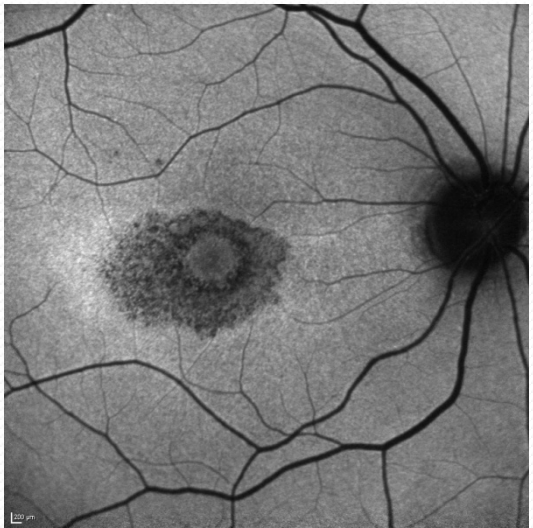
LO

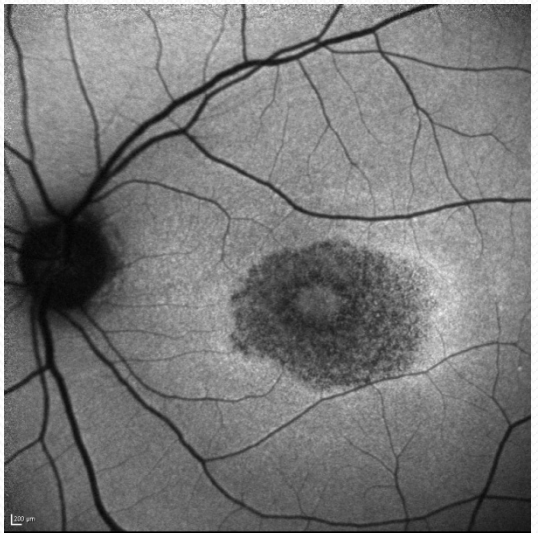
18.10.2011





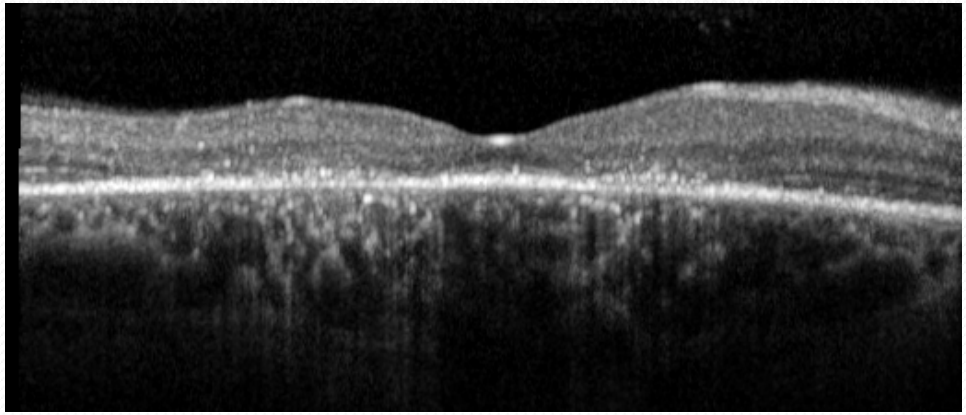
14.11.2013



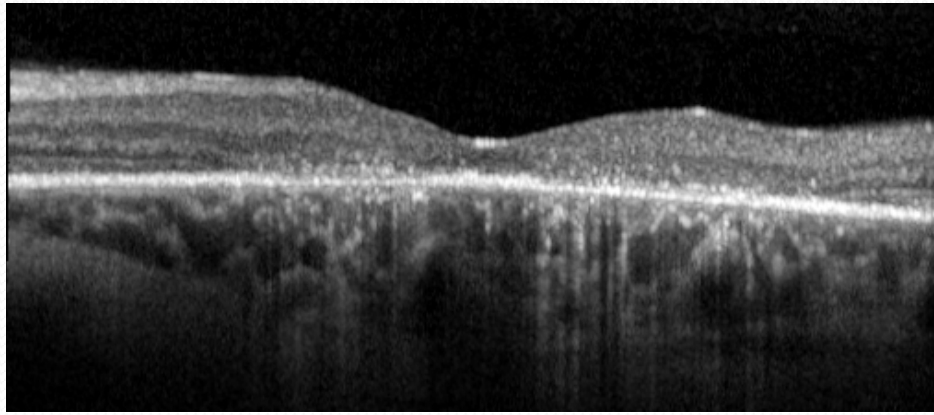


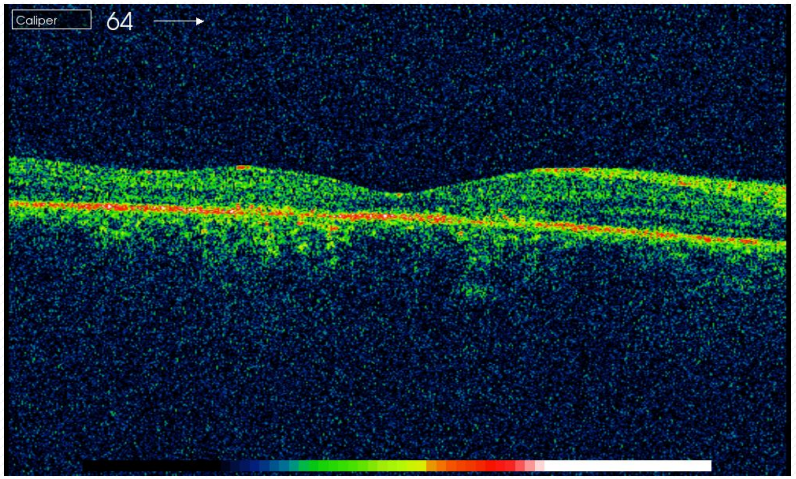
- **OCT** (14.11.13):

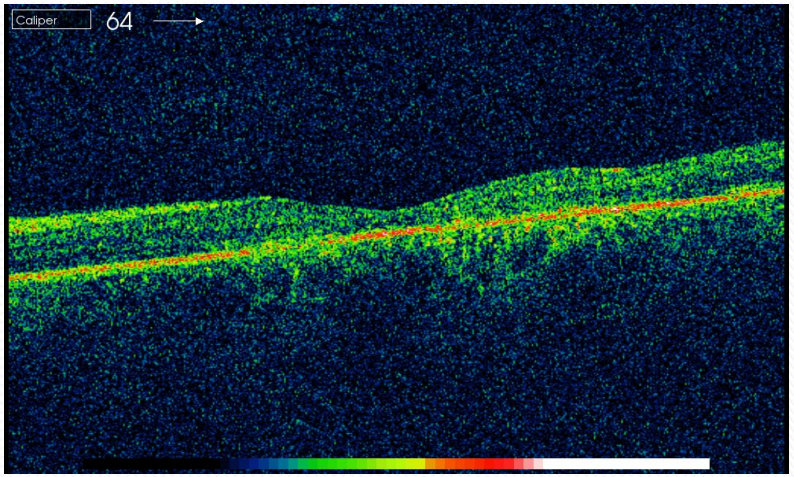
DO



LO







T.T., ž, 1960

- **MF ERG** (5.12.2011):

  MNENJE: Z desnega in levega očesa je abnormna funkcija centralne in periferne mrežnice (centralno je abnormen MF ERG, znižan je SF ERG)

M.Z.I., ž, 1953

24.9.2007 (NOF):

- Toksična retinopatija-37 let jemala Resochin zaradi SLE
- Vis: DO prsti na 50cm
  LO prsti pred očesom
- Tn: DO/LO 6 mmHg

29.9.2008 (NOF):

- Ishihara DO/LO 0/15
- Divergentni strabizem
- BM DO/LO: zrkli bledi, roženici prozorni, IOL na mestu
- Fd DO/LO: PNO omejeni, svetlejši, žilje ožje, mrežnica centralno atrofična in stanjšana

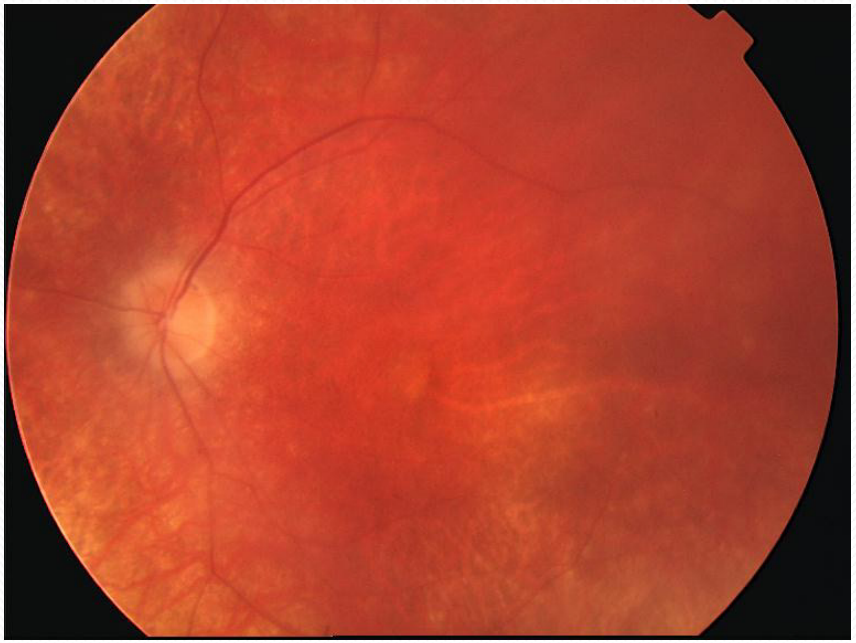
M.Z.I., ž, 1953

- **Foto fundi** (26.3.2012):

DO



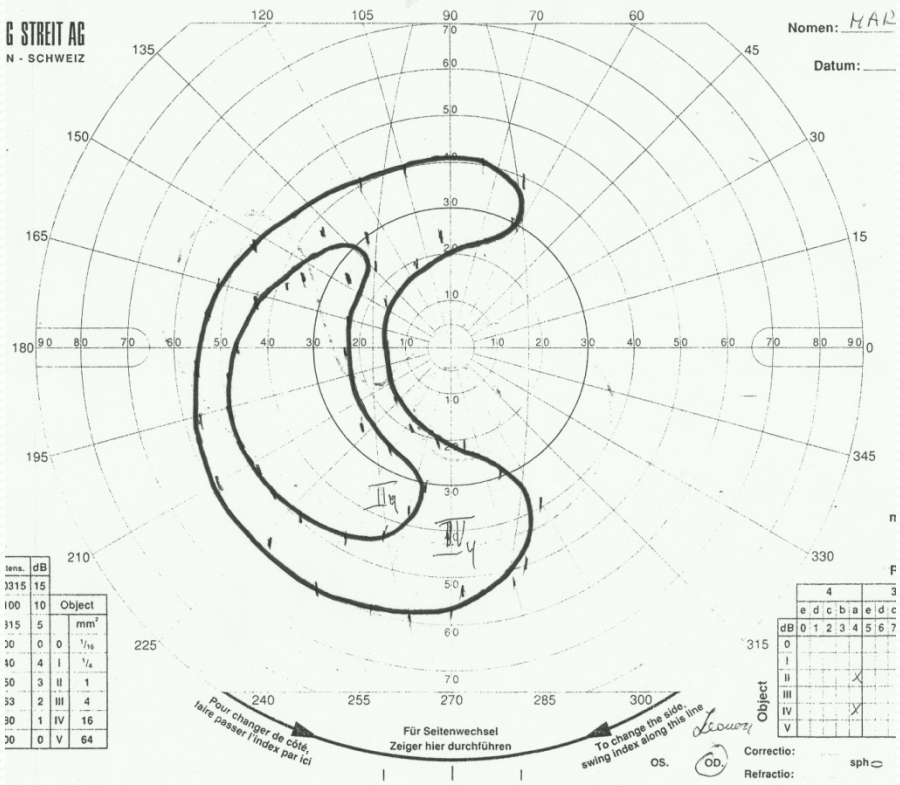
LO (PCO)



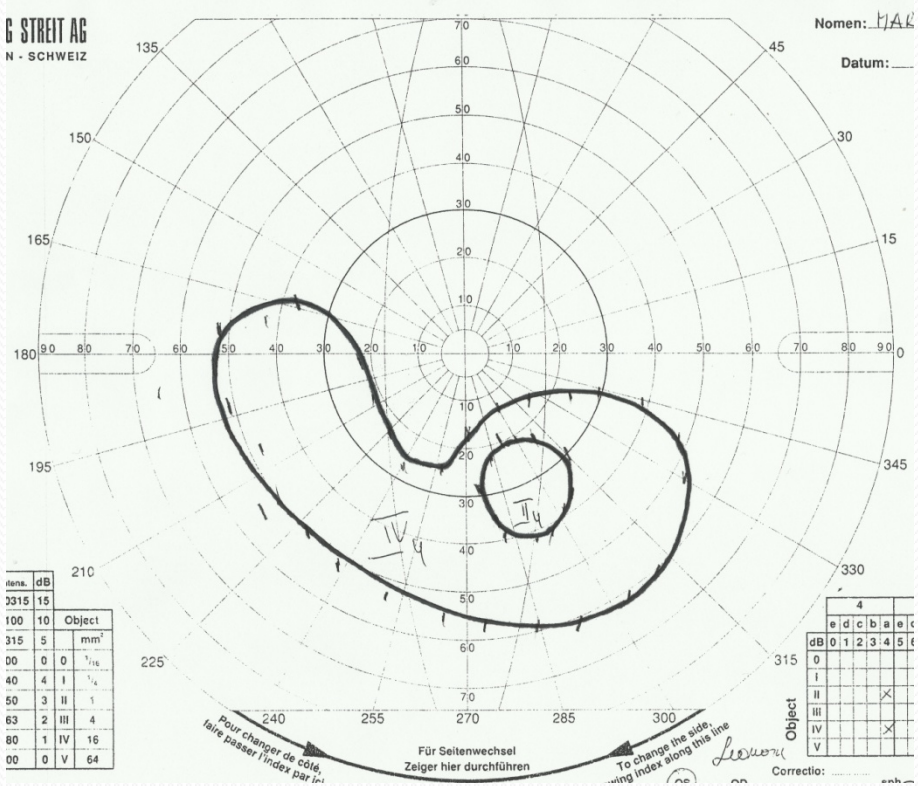
M.Z.I., ž, 1953

- **Campus Goldman** (26.3.2012):

DO



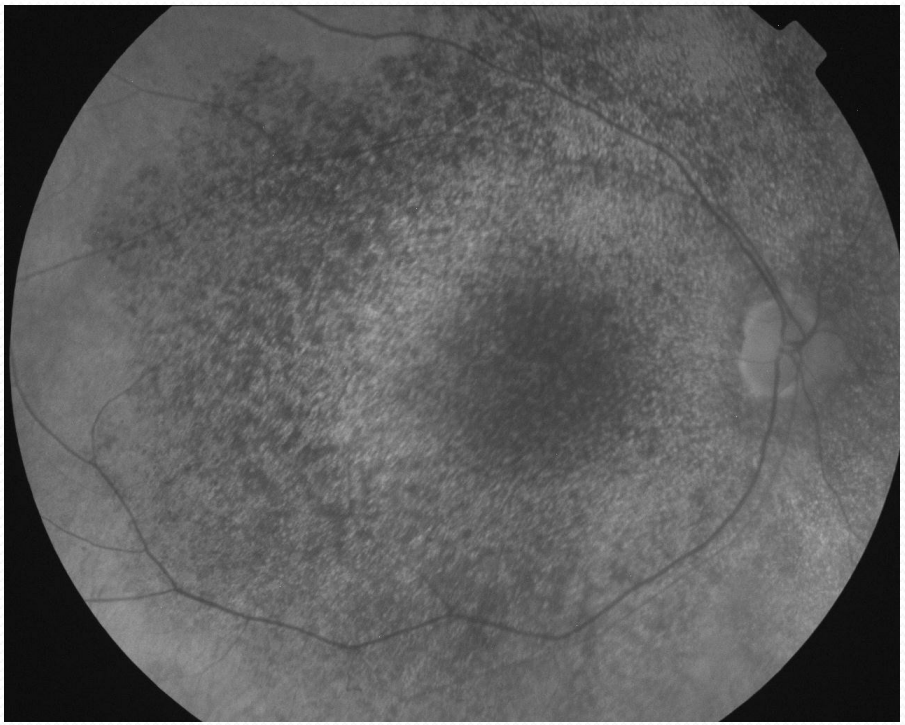
LO



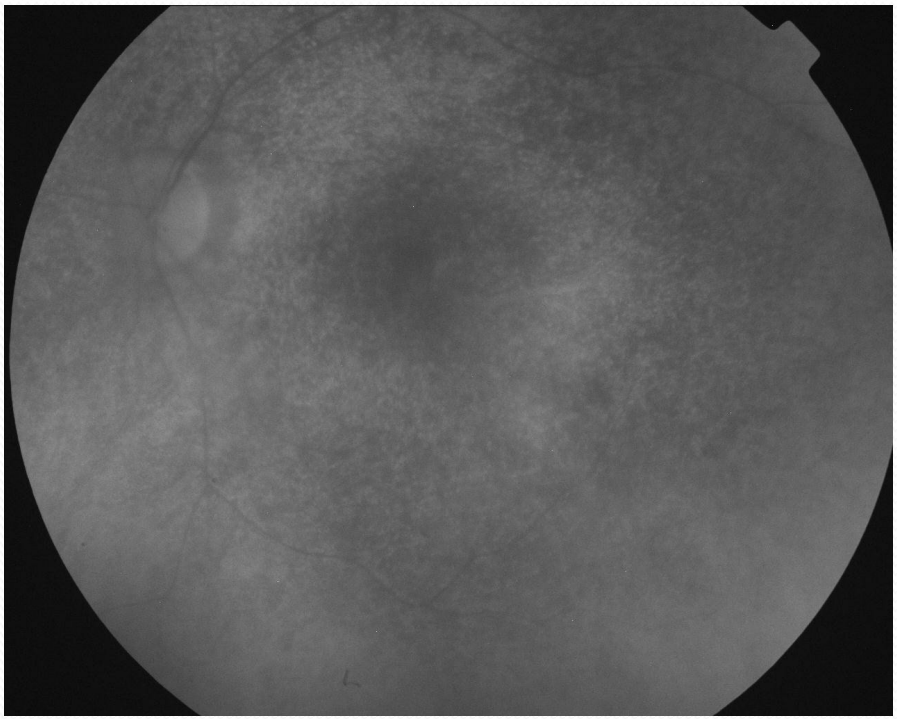
M.Z.I., ž, 1953

- **AF** (26.3.2012):

DO



LO



M.Z.I., ž, 1953

- **ERG in VEP** (11.6.2007):

  MNENJE: Z desnega in levega očesa so prisotne elektrofiziološke spremembe za hudo prizadetost funkcije centralne in periferne mrežnice (abnormen SF ERG, neizziven slikovni ERG).

  Elektrofiziološki znaki so v soglasju z generalizirano prizadetostjo funkcije mrežnice, prizadetostjo čepnic in paličnic.

ZAKLJUČEK

- HK/K retinopatija je redka
- Okvare so ireverzibilne
- **Retinopatije s presejanjem ne moremo preprečiti!!!**

  →Cilj presejanja: preprečiti VEČJE okvare vida
- Presejanje pacintov za HK/K retinopatijo je potrebno opravljati v večjih centrih, ki imajo določene preiskavne metode na voljo

VIRI

- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF: Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011, 118(2):415-422
- Walvick MD, Walvick MP, Tongson E, Ngo CH: Hydroxychloroquine: lean body weight dosing. *Ophthalmology* 2011, 118(10):2100; author reply 2101
- Flach AJ: Amsler grids for chloroquine toxicity. *Ophthalmology* 2011, 118(10): 2099-2100;
- Pulido JS, Barkmeier AJ, Leavitt JA, Lewis RA: Screening for hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* 2012, 119(1):207
- Marmor MF: Efficient and effective screening for hydroxychloroquine toxicity. *AJO* 2013, 155(3): 413-414
- Marmor MF: Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch. Ophthalmology* 2012, 130(4):461-469
- Chen JJ, Tarantola, RM, Kay CN, Mahajan VB. Hydroxychloroquine (Plaquenil) Toxicity and Recommendations for Screening. EyeRounds.org. August 30, 2011. Available from: http://EyeRounds.org/cases/139-plaquenil-toxicity.htm -datum stika: 22. 2. 2014
- Ochsendorf FR: Use of antimalarials in dermatology. JDDG 2010, 8:829–845
- Markelj Š, Vidovič – Valentinčič N: Revised recomendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy-predstavitev članka, april 2011

HVALA ZA POZORNOST!