Ocular Coherence Tomography findings in retinal toxicity with hydroxychloroquine

Dr. Habib Yousef*

(Received 2 / 6 / 2019. Accepted 26 / 6 / 2019)

□ ABSTRACT □

Aim: to study SD-OCT findings in patients taking hydroxychloroquine , and to evaluate the possibility to detect retinal damage before appearance of clinical symptoms.
Methods: 15 asymptomatic patients who takes hydroxychloroquine as treatment for rheumatoid arthritis for 3 years at least and compare them with 15 of controls, examination was done using SD-OCT to measure retinal layers thickness, and compare imaging results with clinical examination.
Results: patients mean age was 54.17±11.23 years while controls mean age was 51.78±8.46 years. The difference was significant between patients and controls in central retinal thickness and parafoveal region ,whereas no significant difference was found in perifoveal thicknesor retinal nerve fiber layer thickness. And IS/OS damage was found in most patients.
Conclusion: hydroxychloroquine causes retinal injury which can be detected using SD-OCT prior to any apparent visual symptoms.
Keywords: Ocular Coherence Tomography (OCT), Hydroxychloroquine

* **Associate professor- Faculty Of Medicine - Tishreen University .**

موجودات التصوير المقطعي المتماسك في السمية الشبكية بالهيدروكسي كلوروكين

د. حبيب يوسف*

(تاريخ الإيداع 2 / 6 / 2019. قُبِل للنشر في 26 / 6 /2019)

□ ملخّص □

الهدف: دراسة موجودات فحص SD-OCT لدى المرضى الذين يتناولون هيدروكسي كلوروكين، وتقييم إمكانية كشفه للأذية الشبكية قبل أن تظهر الأعراض السريرية.

الطرائق: تمت دراسة 15 مريض غير عرضي ممن يتناولون هيدروكسي الكلوروكين في سياق علاج التهاب المفاصل الرثياني لمدة 3 سنوات أو أكثر ومقارنتهم مع 15 من الشواهد، تم الفحص باستخدام جهاز SD-OCT وتسجيل ثخانات الطبقات الشبكية ، ومقارنة موجودات التصوير مع الفحص السريري

النتائج: بلغ وسطي أعمار المرضى 54.17 ± 11.23عاماً، في حين كان متوسط أعمار الشواهد 51.78± 8.46 عاما كان الفارق هاماً بين المرضى والشواهد في ثخانة الشبكية المركزية والمنطقة المجاورة للنقرة في حين لم يكن الفارق هاماً في ثخانة المنطقة حول النقرة وطبقة الألياف العصبية حول الحليمة، كما أظهرت طبقة IS/OS أذيات لدى معظم المرضى

الخلاصة: يسبب الهيدروكسي كلوروكين أذيات شبكية يمكن كشفها باستخدام SD-OCT باكراً قبل أن تظهر أي أعراض بصرية .

الكلمات المفتاحية: التصوير المقطعي المتماسك، هيدروكسي كلوروكينز

* **أستاذ مساعد – كلية الطب البشري- جامعة تشرين.**

مقدمة:

يستخدم الهيدروكسي كلوروكين كثيرا في علاج الأمراض المناعية الذاتية كالتهاب المفاصل الرثياني، ورغم أنه يعتبر أكثر أماناً من الكلوروكين إلا أن تناوله المزمن قد يؤدي إلى سمية شبكية تظهر بالفحص السريري لقعر العين في المراحل المتقدمة.[1]

تزداد خطورة السمية الشبكية بالهيدروكسي كلوروكين مع جرعة يومية > 6.5 مغ/كغ ، وجرعة تراكمية > 1000 غ، ومدة علاج تتجاوز 5 سنوات.

وعند حدوث السمية الشبكية تكون غير عرضية في بدايتها، ثم تظهر أبكر العلامات المتمثلة بتأثر الرؤية الليلية ورؤية الألوان والعتمات جانب المركزية،وبعدها تظهر الأذيات الضمورية في الشبكية ومظهر عين الثور.[3,2]

لذا فإن الكشف المبكر عن الأذية الشبكية المحدثة بالهيدروكسي كلوروكين يوقف الأذية في بدايتها ويسمح بإيقاف الدواء وتخفيف الأذيات الدائمة، ويعتبر جهاز SD_OCT أحد أهم طرق الكشف المبكر عن الأذيات الشبكية الباكرة عن طريق كشف الضياع الباكر في طبقة المستقبلات الضوئية أو RPE وقياس ثخانات الطبقات الشبكية لكشف الترقق الحاصل.[4]

أهمية البحث وأهدافه:

الأهمية: بسبب شيوع استخدام الدواء وكونه يسبب عند تراكمه سمية شبكية تسبب أذيات غير عكوسة

الهدف: تقييم وظيفة SD_OCT في الكشف الباكر عن السمية الشبكية بالهيدروكسي كلوروكين

طرائق البحث ومواده:

شملت هذه الدراسة الحالة – الشاهد مجموعتين ؛ أولى هذه المجموعات شملت 15 مريضاً غير عضيين ممن يتناولون هيدروكسي الكلوروكين لعلاج التهاب المفاصل الرثياني لفترة تجاوزت 3 سنوات. تم استبعاد المرضى الذين لديهم اعتلال عصب بصري (كالزرق مثلاً) ، اعتلال شبكية، هجمات سابقة من التهاب العنبة والشبكية، سوابق جراحات داخل العين، وقصة قصور كبدي أو كلوي. في حين شملت المجموعة الثانية 15 من الشواهد الطبيعيين (تمت الدراسة في مشفى تشرينالجامعي، من أيار 2018 حتى تشرين أول 2018).

تم دراسة العينين لكل شخص في المجموعتين باستخدام جهاز SD–OCT وتم لكل مريض قياس ثخانة النقرة المركزية (CFT) و ثخانة جوار وحول النقرة بالميكرونات، كما تم قياس ثخانة طبقة الألياف العصبية (RNFL) وتقييم سلامة الوصل بين القطعتين الداخلية والخارجية للمستقبلات الضوئية IS\OS ، وباستخدام OCT تم لكل مريض أجراء فحص خطي مار من النقرة، وفحص شبكي مركزي بشكل مربع بطول ضلع 7 مم ، ورسم خريطة لثخانة النقرة وجوار وحول النقرة، وثخانة RNFL بشكل دائرة حول الحليمة

تم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS الإصدار 23.0 بعد تجميع البيانات في صفحات Excel وتم تلخيص البيانات بشكل (متوسط ± انحراف معياري) للبيانات الرقمية وبشكل نسب مئوية للبيانات الفئوية.قورنت البيانات الرقمية باستخدام اختبار T للعينات المستقلة، وكانت النتائج هامة احصائيا عند قيمة P ≤ 0.05.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

جميع مرضى الدراسة كانوا من النساء، وجميع المريضات لديهن التهاب مفاصل رثياني كسبب للمعالجة، بلغ وسطي أعمار المرضى 54.17± 11.23عاماً، في حين كان متوسط أعمار الشواهد 51.78± 8.46 عاما ، بلغ وسطي مدة المعالجة بالهيدروكسي كلوروكين 4.82 ± 2.1 سنة (مجال بين 3.17 و 8.5 سنة) في حين بلغ وسطي الجرعة التراكمية 431.45± 220.15 غ (مجال بين 285.5 و 765 غ) ، وكان الفحص السريري طبيعي لدى جميع المرضى وكانوا غير عرضيين.

فيما يتعلق بموجودات SD–OCT فكما يظهر في الجدول 1 كان الفارق هاماً إحصائياً بين المرضى والشواهد في بعض قياسات الشبكية ولم يكن هاماً في بعضها الآخر.

في ثخانة الشبكية المركزية CFT بلغت لدى المرضى 234.24 ± 15.26 μm مقارنة مع 250.15 ± 17.2 μm لدى الشواهد بأهمية إحصائية بلغت 0.023 ، أما ثخانة جوار النقرة الإجمالية parafoveal فقد بلغت 312.78 ± 18.47μm عند المرضى و 324.15 ± 21.23 μm عند الشواهد بفارق هام إحصائيا 0.008 ، في حين بلغت ثخانة حول النقرة perifoveal 288.45 ± 17.33μm و 289.11 ± 19.13μm لدى المرضى والشواهد على الترتيب دون فارق هام إحصائياً 0.56.

أما ثخانة طبقة الألياف العصبية حول العصب البصري RNFL فقد بلغت 115.38 ± 12.11 μm عند المرضى و 116.25 ± 12.89μm عند الأصحاء دون فارق هام إحصائياً 0.35.

وفيما يتعلق بالوصل بين القطعتين الداخلية والخارجية للمستقبلات الضوئية لوحظ كما يوضح الجدول 2 وجود ترقق في هذه الطبقة في 26 عيناً (86.67%) وعيوب نقطية في 22 عيناً (73.33%) من المرضى

الجدول 1: مقارنة المرضى والشواهد من حيث العمر وثخانات الشبكية على OCT

	المرضى (30 عيناً)	الشواهد (30 عيناً)	P value
العمر سنة	54.17± 11.23	51.78± 8.46	0.1
μm CFT	234.24 ± 15.26	250.15 ± 17.2	0.023
μm Para	312.78 ± 18.47	324.15 ± 21.23	0.008
μm Peri	288.45 ± 17.33	289.11 ± 19.13	0.56
μm RNFL	115.38 ± 12.11	116.25 ± 12.89	0.35

الجدول 2: نسبة تغيرات طبقة IS\OS لدى المرضى

ترقق 26 عيناً (86.67%)
عيوب نقطية 22 عيناً (73.33%)

المناقشة:

قمنا في دراستنا بتقييم 30 عيناً ل 15 مريضاً تم علاجهم بالهيدروكسي كلوروكين لمدة تتجاوز 3 سنوات في سياق التهاب مفاصل رثياني ، وكان جميع المرضى من النساء، وجميع المرضى غير عرضيين من الناحية العينية. وقارنا

المرضى مع عدد مماثل من الشواهد الطبيعيين ، وتمت المقارنة باستخدام جهاز SD–OCT الذي يقيم منطقة اللطخة وحول العصب البصري.

وجدت دراستنا ترقق في ثخانة الشبكية المركزية CFT وجوار النقرة Parafovea بشكل هام إحصائياً لدى المرضى نتيجة تناول الهيدروكسي كلوروكين كما حصل ترقق وضمور في طبقة المستقبلات الضوئية لديهم في حين لم تتأثر ثخانة حول النقرة وطبقة الألياف العصبية لدى المرضى ، أي أن الهيدروكسي كلوروكين يميل في تأثيره السمي لمركز النقرة بطبقاتها الخارجية.

لم نجد في دراستنا علاقة واضحة بين الجرعة أو مدة العلاج والأثر السمي ولم تترافق زيادة الجرعة بالضرورة مع زيادة الأذية الشبكية ما يدل على وجود عوامل أخرى تحدد مقدار الأذية الشبكية

في دراسة أجريت على ثلاثين عيناً لمرضى يتناولون هيدروكسي كلوروكين لدراسة الأثر السمي على الشبكية قبل وبعد إيقاف الدواء وجدت نقصاً في عكوسية طبقة IS/OS مع ضمورات نقطية فيها وضمور في طبقة RPE وترقق الطبقة النووية الخارجية. اتفقت دراستنا مع هذه الدراسة في موجودات IS/OS في حين لم نجد تغيرات هامة على مستوى RPE و الطبقة النووية الخارجية، وقد يعود ذلك إلى أن دراستنا شملت المرضى غير العرضيين وهو ما لم تشترطه هذه الدراسة.[5]

وفي دراسة أخرى لتقييم تغيرات الشبكية باستخدام جهاز SD–OCT شملت 51 عيناً لمرضى يتناولون الهيدروكسي كلوروكين و 30 عيناً لمرضى أصحاء، وجدت كما في دراستنا ترققاً في IS/OS لدى المرضى، كما وجدت ترققا في طبقة الخلايا العقدية وهو ما لم نقم بدراسته ولكننا درسنا طبقة الألياف العصبية ولم نجد اختلافاً فيها بين المرضى والشواهد، ذلك لأن دراستنا كانت للأذيات الباكرة أما في المراحل المتقدمة من الأذية قد تتأثر مختلف طبقات الشبكية الخارجية والداخلية. [6]

وفي دراسة ثالثة لتقييم إمكانية استخدام SD–OCT كإجراء ماسح للأذيات الشبكية الباكرة مقارنة مع الساحة البصرية ، وجدت تغيرات في طبقة IS/OS بشكل ضمورات نقطية موافقة لمناطق عتمات الساحة البصرية، واستنتجت الدراسة إمكانية استخدام SD–OCT للمسح كإجراء دقيق وأكثر موضوعية من الساحة البصرية كونه أقل اعتماداً على تعاون المريض، وتوافقت نتيجة هذه الدراسة في قسمها الخاص ب SD–OCT مع دراستنا.[7]

الاستنتاجات والتوصيات:

وجدت دراستنا ترققاً في طبقة IS/OS في منطقة النقرة وجوارها باستخدام جهاز SD–OCT لتقييم التغيرات الشبكية لدى المرضى غير العرضيين من الناحية العينية ممن يتناولون الهيدروكسي كلوروكين لعلاج التهاب المفاصل الرثياني لفترة تجاوزت الثلاث سنوات. في حين لم تتأثر المنطقة حول النقرة أو طبقة الألياف العصبية حول الحليمة . وهذا يوضح أهمية SD–OCT لكشف الأذيات الباكرة للشبكية في هذا السياق ، ما يسمح بتعديل العلاج الجهازي قبل حدوث تغيرات شبكية مؤثرة على القدرة البصرية قد تكون غير عكوسة.

المراجع :

1. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: Risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. Arch Ophthalmol. 2011;129:30–9.
2. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. Invest ophthalmol Vis Sci. 1978;17:1158–75.
3. Hallberg A, Naeser P, Andersson A. Effects of long-term chloroquine exposure on the phospholipid metabolism in retina and pigment epithelium of the mouse. Acta Ophtalmol. 1990;68:125–30.
4. Kuhn H, Keller P, Kovács E, Steiger A. Lack of correlation between melanin affinity and retinopathy in mice and cats treated with chloroquine or flunitrazepam. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 1981;216:177–90.
5- Lally et al, Expanded spectral domain‐OCT findings in the early detection of hydroxychloroquine retinopathy and changes following drug cessation, Int J Retin Vitr (2016) 2:18,2016.
6- Hasim Uslu, et al, Effect of Hydroxychloroquine on the Retinal Layers: A Quantitative Evaluation with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography, Journal of Ophthalmology, 19 July 2016
7- Eric Chen, Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the “flying saucer” sign), Clinical Ophthalmology, 4 october 2010.