

Complicații oftalmologice ale tratamentului cu hidroxiclorochină

Hidroxiclorochina este un medicament bine tolerat în tratamentul diferitelor afecțiuni reumatologice. În ceea ce privește ochiul, hidroxiclorochina poate avea un impact negativ asupra corneei, corpului ciliar și retinei. Nu au fost raportate cazuri de cataractă legate direct de tratamentul cu hidroxiclorochină.



Dr. Cristina Beșleagă

Medic primar Oftalmologie,
Clinica de Oftalmologie
Neuroptics, București



**Dr. Mihai
Alexandru Milicescu**

Medic specialist Oftalmologie,
Clinica de Oftalmologie
Neuroptics, București



**Șef de lucrari
Dr. Mihaela Milicescu**

Medic primar reumatologie, Doctor
în Științe Medicale, Spitalul Clinic
„Prof. Dr. I. Cantacuzino”, București



**Dr. Adina
Ionela Botezan**

Medic specialist Oftalmologie,
Clinica de Oftalmologie
Neuroptics, București

Efectele toxice asupra retinei se manifestă la nivel macular. În timp ce toxicitatea incipientă poate fi asimptomatică, pacienții cu stadii mai avansate de toxicitate pot acuza schimbări în percepția culorilor sau scotoame paracentrale. Toxicitatea avansată la hidroxiclorochină se prezintă sub forma unei maculopatii în formă de țintă. Deoarece toxicitatea retiniană este de obicei ireversibilă, detectarea precoce a acesteia și întreruperea administrării agentului responsabil reprezintă cel mai bun tratament. Toxicitatea corneeană se manifestă prin depunerea intraepitelială a medicamentului în cornee, ceea ce afectează rar vederea. Disfuncția corpului ciliar perturbă acomodarea și este rară.

Retinopatia indusă de hidroxiclorochină este cel mai mult influențată de doza zilnică și durata de administrare. Riscul de toxicitate este mai mic la o doză reală de <5,0 mg/kg/zi pentru hidroxiclorochină. Pacienții prezintă un risc redus în primii 5 ani de tratament. Alți factori de risc majori includ boala renală (eGFR <60 ml/min/1,73m²), utilizarea concomitentă a altor medicamente (de exemplu, tamoxifenul) și boala maculară preexistentă, care poate afecta testarea și susceptibilitatea la hidroxiclorochină. La dozele recomandate, riscul de toxicitate în primii 5 ani este sub 1% iar în primii 10 ani este sub 2%, dar crește la aproximativ 20% după 20 de ani. Cu toate acestea, dacă un pacient nu a prezentat toxicitate după ce au trecut 20 de ani, are doar un risc de 4% de a dezvoltă toxicitate în anul următor.

Hidroxiclorochina se leagă de melanină, se acumulează în epiteliul pigmentar retinian (RPE) și rămâne acolo pentru perioade lungi de timp. Ea are toxicitate directă asupra RPE, determinând leziuni celulare și atrofie. Aceasta se întâmplă datorită perturbării metabolismului RPE, în special din cauza leziunilor lizozomale, și a activității de fagocitoză reduse față de segmentele externe ale fotoreceptorilor eliminați. Acumularea segmentelor externe ale fotoreceptorilor duce la degenerescența RPE, migrația în retina externă și în cele din urmă pierderea fotoreceptorilor.

Se recomandă efectuarea unui examen oftalmologic complet înainte de începerea sau în primul an de tratament cu hidroxiclorochină. În cadrul acestui examen, pacienții ar trebui să facă o examinare a fundului de ochi; câmpurile vizuale (fig. 1) și tomografia de coerență optică (fig. 2) ar trebui să fie adăugate în cazul în care există maculopatie. Screeningul anual ar trebui să înceapă după 5 ani de utilizare a medicamentului pentru cei mai mulți pacienți, dar ar trebui să înceapă mai devreme la cei la care există factori de risc majori. Screeningul anual ar

trebui să includă atât câmpuri vizuale, cât și OCT. Pentru retinopatie, pacienții ar trebui să fie întrebați despre vederea centrală slabă, schimbări în percepția culorilor, pete oarbe centrale, dificultăți la citit și metamorfopsii. Pentru keratopatie, pacienții ar trebui să fie întrebați despre halouri din jurul luminilor, scăderea acuității vizuale sau fotofobie. Pentru disfuncția corpului ciliar, pacienții ar trebui să fie întrebați despre dificultăți în citire și alte activități care necesită acomodare.

Maculopatia indusă de hidroxiclorochină prezintă caracteristici comune cu mai multe boli dobândite sau congenitale ale maculei. Diagnosticul diferențial include degenerescența maculară legată de vârstă, distrofia conurilor, boala Stargardt etc.

La primele semne de toxicitate retiniană, hidroxiclorochina ar trebui întreruptă pentru a preveni deteriorarea ulterioară a retinei și pierderea vederii. În general,

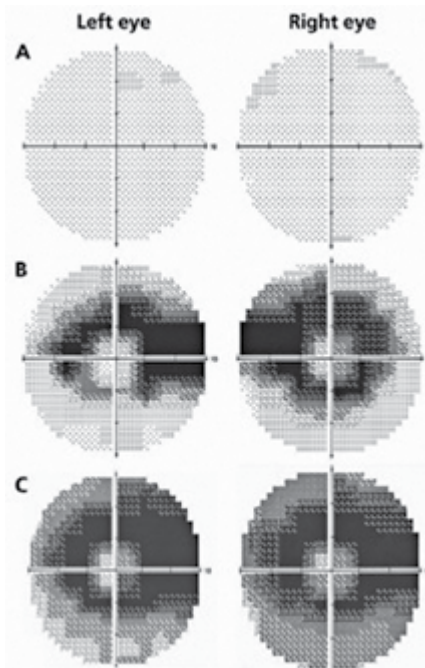


Fig. 1: Modificare progresivă a perimetriei computerizate

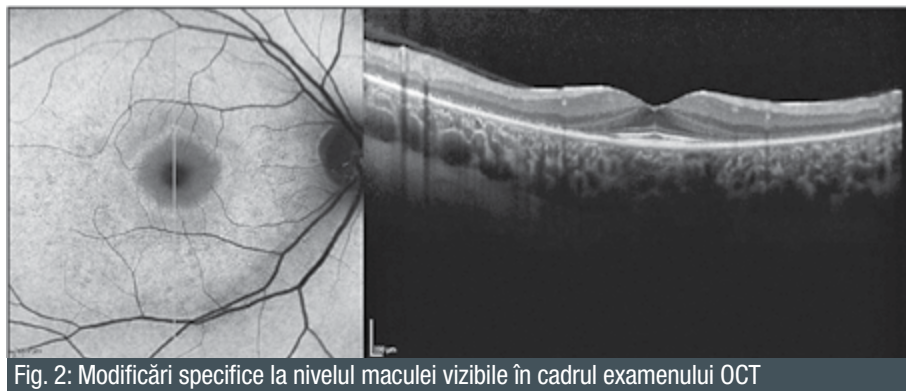


Fig. 2: Modificări specifice la nivelul maculei vizibile în cadrul examenului OCT

retinopatia indusă de hidroxichlorochină și clorochină nu este reversibilă, și chiar și după întreruperea medicamentului, se pare că distrucția celulară continuă pentru o perioadă de timp. Cu toate acestea, cu cât este pusă în evidență mai devreme retinopatia, cu atât este mai mare șansa de conservare a vederii. S-a raportat totuși reversibilitatea completă a keratopatiei.

Trebuie de asemenea avut în vedere și asocierea tratamentelor (hidroxichlorochină cu corticoterapie) care poate fi generatoare de cataractă și glaucom secundar cortizonic. De asemenea întreruperea hidroxichlorochinei și controlul bolii reumatologice prin corticoterapie poate duce la apariția cataractei. Din fericire, față de maculopatie, patologia de cristalin este rezolvabilă prin operația de cataractă. Alegerea cristalinului artificial trebuie să țină cont și de statusul retinian, mai ales dacă au apărut efecte toxice la acest nivel. Un cristalin artificial multifocal, deși indicat mai ales în cazul persoanelor tinere, s-ar putea să nu își facă efectul dorit în situația asocierii unei patologii maculare și ar trebui optat pentru un cristalin artificial monofocal.

În cadrul clinicii Neuroptics ne ocupăm adesea cu urmărirea și identificarea patologiilor oftalmologice ale pacienților aflați în tratament cu hidroxichlorochină și corticoterapie. Urmărirea apariției patologiilor maculei presupune o anamneză amănunțită prin identificarea semnelor și simptomelor vizuale specifice dar și un examen oftalmologic amănunțit al tuturor structurilor oculare. Examinarea este ulterior completată de investigații precum OCT macular și câmp vizual (perimetrie computerizată).

Ulterior, împreună cu medicul reumatolog, colaborăm pentru a stabili continuarea sau întreruperea tratamentului cu hidroxichlorochină, inițierea terapiilor alternative și stabilirea unui echilibru între riscurile și beneficiile tratamentelor reumatologice în funcție de activitatea

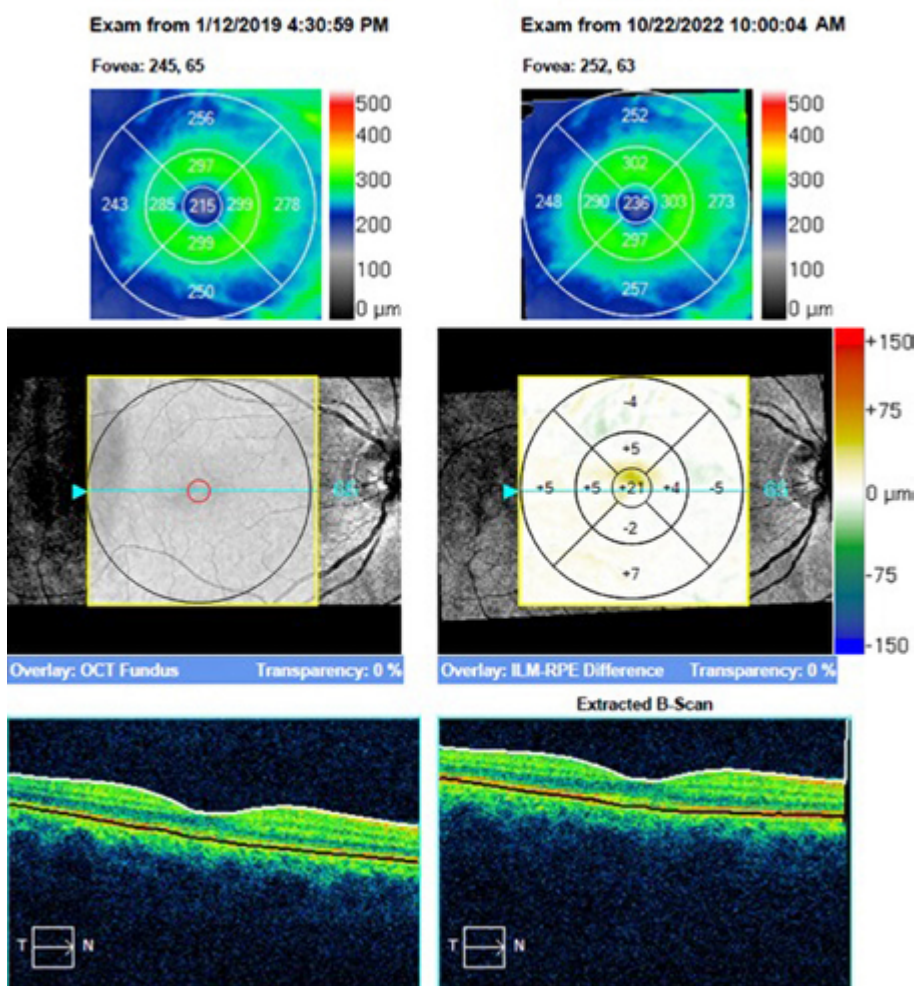


Fig. 3: Apariția leziunilor maculare într-un interval de 3 ani după inițierea tratamentului cu hidroxichlorochină în urmă cu 10 ani

bolii, durata tratamentului și soluții medicochirurgicale oftalmologice (fig. 3).

Referințe:

Yam, J.C. & Kwok, A.K. 2006. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J* 12: 294-304.
 Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, for the American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology*. 2016; 123:1386-94.
 Lang, G.K. *Ophthalmology: A PocketTextbook Atlas* (Thieme, Stuttgart, 2007).

Clinica de Neurologie și Oftalmologie
NEUROPTICS

