

Przydatność wybranych badań okulistycznych u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym

The utility of selected ocular examinations in individuals with systemic lupus erythematosus

Marta P. Wiącek, Monika Modrzejewska

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2 w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński, FEBO

Streszczenie: Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą autoimmunologiczną, w której odkładanie kompleksów antygen–przeciwciała może prowadzić do uszkodzenia wielu narządów, w tym również oka. Zmiany oczne mogą być skutkiem zarówno samej choroby, jak i powikłań zastosowanego leczenia.

Celem pracy jest przedstawienie możliwości zastosowania urządzeń, które są wykorzystywane w okulistyce podczas interpretacji zmian ocznych u pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym.

Ultrabiomikroskopia i optyczna koherentna tomografia wysokiej rozdzielczości umożliwiają ocenę morfologii przedniego odcinka oka ze szczególnym uwzględnieniem rogówki i kąta przesączania u chorych z toczeniem. Mikroskopia konfokalna *in vivo* obrazuje poszczególne warstwy rogówki i umiejscowienie w nich depozytów komórek zapalnych oraz złogów chlorochiny. Analizator biomechaniki rogówki ocenia zmianę parametrów jej sztywności i oporności. W badaniach optycznej koherentnej tomografii regionu plamki oraz multifokalnej elektroretinografii jest możliwe określenie cech makulopatii już w jej stadium subklinicznym. Ocena parametrów i charakteru przepływu naczyniowego w tętnicach ocznych badanych podczas angiografii fluoresceinowej i ultrasonografii dopplerowskiej pozwala na stwierdzenie, czy doszło do czynnościowych i morfologicznych zmian w krążeniu gałki. Odpowiednie wykorzystanie wyników uzyskanych za pomocą dostępnych urządzeń pomiarowych i ich interpretacja mogą mieć kluczowe znaczenie we wczesnym wykrywaniu zmian ocznych powstałych w przebiegu różnych chorób obejmujących narząd wzroku, w tym w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego.

Słowa kluczowe: nowoczesne techniki badawcze, toczeń rumieniowaty układowy, zmiany oczne.

Summary: Systemic lupus erythematosus belongs to the group of autoimmune diseases, in which the accumulation of antigen – antibody complexes may lead to multiple organ failure. Ocular manifestation of the disease is also possible. Ocular changes are attributable to either the disease itself or to the complications associated with administered therapies. The aim of this research was to present the utility of ophthalmic and diagnostic devices in interpreting ocular changes in patients with systemic lupus erythematosus.

Ultrasound biomicroscopy and spectral domain optical coherence tomography provide the insight into the anterior segment morphology with special emphasis on the cornea and iridocorneal angle in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Confocal microscopy presents particular corneal layers *in vivo* what enables detecting the location of inflammatory and chloroquine deposits. Ocular Response Analyzer estimates changes in corneal hysteresis and resistance parameters in patients with systemic lupus erythematosus. The optical coherence tomography of the macula and multifocal electroretinography enable detecting subclinical forms of maculopathy. Evaluation of arterial flow parameters and characteristics in ocular circulation measured during fluorescein angiography and colour Doppler imaging quantifies functional and morphological changes in ocular circulation.

The appropriate use of diagnostic devices along with accurate interpretation of findings may be crucial for early detection of ocular changes in many diseases with ocular involvement, including systemic lupus erythematosus.

Key words: systemic lupus erythematosus, ocular changes, modern diagnostic techniques.

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (Systemic Lupus Erythematosus – SLE) należy do grupy chorób autoimmunologicznych, a $\frac{2}{3}$ chorujących na to schorzenie to młode osoby w wieku od 16 do 55 lat. Zachorowalność na SLE jest geograficznie zmienna, szacuje się jednak, że w krajach rozwiniętych rozpoznanie to obejmuje 2–12 przypadków/ 100 tys. osób rocznie. W Polsce dotąd zdiagnozowano około 60000–80000 przypadków SLE. Przewlekły charakter, z okresami nawracających zaostrzeń i remisji, jest cechą charakterystyczną dla tej choroby (1–2).

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa u około 30% chorych z SLE stwierdza się dolegliwości oczne lub zmiany chorobowe w narządzie wzroku. Wśród nich znane są objawy obejmujące przedni odcinek oka pod postacią uczucia suchości oczu (27%), światłowstrętu (17%), łzawienia (10%), pieczenia oczu (8%), świądu (5%), przewlekłego przekrwienia spojówek (7%) oraz zapalenia nadtwardówki i twardówki (2). Zaburzenia widzenia u chorych z SLE mogą mieć związek z powikłaniami naczyniowymi obserwowanymi na dnie oka. Należą do nich zapalenie okołonaczyniowe siatkówki oraz rozległe ogniska niedokrwienne

ze strefą braku perfuzji, powstałe w konsekwencji zajęcia tętniczek. Zmiany te mogą być zlokalizowane zarówno na obwodzie, jak i w obszarze plamkowym, gdzie może dojść do procesu neowaskularyzacji, a wtórnie do wysiękowego obrzęku plamki lub krwotoku do ciała szklistego. Niekiedy zmiany okulistyczne są wynikiem niekorzystnych efektów zastosowanej terapii (2–4).

Cel

Celem pracy jest przedstawienie możliwości zastosowania nowoczesnych narzędzi badawczych, które są wykorzystywane w okulistyce do interpretacji wyników badań okulistycznych przeprowadzonych u chorych z SLE. Może być to przydatne do planowania leczenia i monitorowania zmian ocznych u tych pacjentów.

Badania przedniego odcinka oka

Badania obrazowe przedniego odcinka oka mogą być szczególnie użyteczne w diagnostyce chorób z zajęciem rogówki w przebiegu SLE. Ultrabiomikroskopia pozwala na określenie kształtu rogówki i jej grubości, głębokości komory przedniej i kąta przesączania, a optyczna koherentna tomografia (Optical Coherence Tomography – OCT) jest pomocna w ocenie grubości filmu łzowego. Rzadką manifestacją oczną SLE jest zapalenie miąższu rogówki, które może być przyczyną okresowego przymglenia widzenia oraz obrzęku spojówki i powiek. Zmiany oczne mogą się pojawiać jednocześnie ze zmianami skórными lub być pierwszym objawem SLE (5). Wymienione badania mogą być przydatne do określenia umiejscowienia nacieku oraz cech jego opalescencji. Zapalenie rogówki u chorych z SLE charakteryzuje obecność wrzecionowatych depozytów w tylnej części istoty właściwej, prawdopodobnie utworzonych wskutek nagromadzenia się kompleksów antygen–przeciwciała. Chociaż miejscowe leczenie steroidami oraz terapia SLE prowadzą do ustąpienia objawów *keratitis*, w macierzy można obserwować depozyty w stadium nieaktywnym. Użycie mikroskopu konfokalnego umożliwi dokładną analizę struktury rogówki, wraz z przyżyciowym uwidocznieniem komórek poszczególnych warstw i oceną zapalnych depozytów. Jednym z ograniczeń tej metody jest bardzo wąskie pole powierzchni poddawane badaniu (zwykle 300 x 300 μm). Powyżej wymienione metody znajdują zastosowanie w diagnostyce nawracających stanów zapalnych rogówki i przedniego odcinka oka oraz monitorowaniu ich leczenia. Aby jednak można było je wdrożyć, konieczne są dostęp do specjalistycznego sprzętu i wykwalifikowany personel (5).

Mikroskopia konfokalna znajduje zastosowanie w szczególnej ocenie złogów chlorochiny (CQ) w rogówce. Wyniki badań wykonanych u pacjentów leczonych CQ wykazały nieprawidłową i odwrotną refleksyjność komórek warstwy podstawnej, obecność depozytów w przedniej części macierzy oraz nieprawidłowości zarówno budowy nerwów, jak i ich przebiegu – zwiększona krętość i zmniejszona średnica. Obecność fagocytów z pochłoniętymi cząsteczkami leków w tych warstwach pozwala na zrozumienie metabolizmu leku i fizjologii rogówki. Zastosowanie tej nowoczesnej technologii może być wykorzystane do wykrycia morfologicznych powikłań ocznych we wczesnym, bezobjawowym stadium SLE (6, 7).

Odkładanie się kompleksów immunologicznych w tkanec łącznej istoty właściwej rogówki może mieć wpływ na jej

właściwości biomechaniczne u pacjentów z SLE. Prawdopodobnie jest to związane z nasiloną apoptozą komórek macierzy. To zjawisko pośrednio udowodnili Yazici i wsp. – za pomocą analizatora biomechaniki rogówki (Ocular Response Analyzer – ORA) zmierzili wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego (Intraocular Pressure – IOP) oraz sztywność (histerezę) rogówki (8). Dzięki temu urządzeniu można dokonywać pomiarów różnicy parametrów wewnętrznej i zewnętrznej aplanacji rogówki wywołanej strumieniem powietrza z wykorzystaniem rozproszenia promieniowania podczerwonego oraz analizować je graficznie. Analiza wykazała obniżone parametry zarówno sztywności rogówki (Corneal Hysteresis – CH), jak i jej oporności (Corneal Resistance Factor – CRF). Nie wykazano istotnej statystycznej zależności między mierzonymi parametrami a wartościami centralnej grubości rogówki (Central Corneal Thickness – CCT) u badanych z żadnej z grup – SLE i grupy kontrolnej. Nie odnotowano także statystycznej istotności w przypadku oceny IOP mierzonego z wykorzystaniem tonometrii metodą Goldmanna. W przebiegu SLE nie obserwuje się wzrostu IOP, lecz są obniżone właściwości biomechaniczne rogówki. Planując operację refrakcyjną u pacjenta z SLE, warto wziąć pod uwagę badania CH i CRF, gdyż procedura LASIK wpływa na obniżenie wartości tych parametrów. Pogorszenie właściwości biomechanicznych rogówki może być przyczyną częstszego występowania stanów zapalnych, bliznowacenia oraz zmian degeneracyjnych nabłonka i macierzy rogówki u pacjentów z SLE. Niewykluczone, że ważną rolę w tych procesach odgrywiają zmiany grubości rogówki, jej sztywności lub uwodnienia (8, 9). Wzrost IOP może być efektem jatrogennego działania pulsów glikokortykosteroidów podanych ogólnoustrojowo, w tym przypadku opisywany jest około 10-procentowy wzrost wartości tego parametru. Ryzyko wzrostu IOP należy rozpatrywać indywidualnie jako jedno z powikłań terapii, uwzględniając pozostałe czynniki ryzyka takie jak wywiad rodzinny czy budowa przedniego odcinka gałki ocznej. Występowanie jaskry jest opisywane u około 3% chorych z SLE, jest związane z występowaniem jaskry otwartego kąta wtórnej do stosowania steroidoterapii (10). Znane są także przypadki ostrego ataku jaskry w przebiegu zapalenia błony naczyniowej jako pierwszej manifestacji SLE oraz w przebiegu neowaskularyzacji (10–12). Wówczas dokładna ocena kąta przesączania jest możliwa dzięki zastosowaniu optycznej koherentnej tomografii o wysokiej rozdzielczości (Spectral-Domain Optical Coherence Tomography – SD-OCT) oraz gonioskopii.

Badania tylnego odcinka oka

Badanie OCT umożliwia szybką i dokładną ocenę obecności płynu pod- i śródsiatkówkowego oraz pomiar grubości siatkówki w okolicy plamkowej. Nieinwazyjność badania przemawia za jego użytecznością w monitorowaniu stanu pacjenta i wczesnym wykryciu powikłań choroby podstawowej lub zastosowanej terapii. Zmiany w plamce mogą być powikłaniem SLE, pojawić się wtórnie do powikłań naczyniowych lub mogą stanowić efekt uboczny terapii hydroksychlorochiną (HCQ) lub chlorochiną (CQ) (13, 14).

Ocenia się, że podczas terapii HCQ retinopatia występuje u 0–4% leczonych chorych, w pojedynczych doniesieniach podawane są jednak wyższe wartości, nawet do 6,7%. Retinopatia pojawiająca się w trakcie stosowania terapii HCQ może

być związana ze skumulowaniem dawki leku – po przekroczeniu dawki 1000 g częstość jej występowania znacząco wzrasta. Jeśli zostanie zastosowana dobową dawką 100 mg, stan ten uzyskuje się po 7 latach terapii. Dlatego wdrożenie regularnych badań okulistycznych jest zalecane po 5 latach od rozpoczęcia leczenia. Zaburzenia metabolizmu leku związane z dysfunkcją nerek lub wątroby zwiększają stężenie leku we krwi. Nasilony stres oksydacyjny, np. w przebiegu nadciśnienia tętniczego, może przyspieszać powstawanie makulopatii (15). Technika SD-OCT jest pomocna w badaniu dna oka, gdy SLE znajduje się w stadium bezobjawowym. Stwierdza się istotne zmniejszenie grubości wewnętrznej warstwy siatkówki w okolicach przydołkowej i okołodołkowej, a także całkowitej grubości siatkówki w obszarze przydołkowym w kwadrantach górnym, nosowym i dolnym – w porównaniu z tymi parametrami u osób zdrowych (16). Ulviye i wsp. nie odnotowali istotnej zależności między wartościami parametrów grubości siatkówki w obszarze plamkowym – mierzonych aparatem SD-OCT, a czasem trwania leczenia HCQ. Mogą wystąpić także hiperrefleksyjne ścięczenie siatkówki oraz hipoechogeniczna przestrzeń płynowa w obrębie plamki (17).

Badanie angiografii fluoresceinowej (AF, Fluorescein Angiography – FA) umożliwia ocenę morfologiczną i czynnościową mikrokrążenia naczyń naczyniówki i siatkówki. W tym badaniu obserwuje się zmniejszoną średnicę naczyń siatkówki istotnie zależną od stężenia czynnika aktywującego układ dopełniacza (CRP), immunoglobuliny G i przeciwciał antykardiolipinowych (18). Ponadto jest ono przydatne do potwierdzania, czy doszło do zmian zakrzepowych, zatorowych oraz zapalnych w przebiegu SLE. W późnym stadium choroby natomiast zwraca uwagę pierścień hipopigmentacji wokół dołka, tzw. wole oko („bull’s eye”), który może powstać wskutek stosowania HCQ (15, 18, 19).

Inne badania

Przewlekłe zmiany w mikrokrążeniu u chorych z SLE mogą prowadzić z czasem do nieodwracalnego uszkodzenia narządów, w tym również oka. W odniesieniu do częstości manifestacji ocznych retinopatia u pacjentów z SLE występuje na drugim miejscu – tuż po zespole Sjögrena. Dotyka 3–29% pacjentów z SLE – od około 3% chorych leczonych ambulatoryjnie do 29% chorych hospitalizowanych z powodu jego zaostrzenia. Skurcz naczyń w krążeniu pozagąłkowym pozwala na prognozę powikłań sercowych i mózgowych. Zmiany naczyniowe zarówno w naczyniach krążenia naczyniówkowego i siatkówkowego, jak i tętnicach pozagąłkowych mogą zostać określone dodatkowymi badaniami. Ultrasonografia dopplerowska w kolorze (CDI) pozwala zmierzyć parametry przepływu skurczowego i rozkurczowego krwi oraz wskaźnika oporu naczyniowego (RI) w tętnicy środkowej siatkówki (CRA), tętnicy ocznej (OA), tętnicach rzęskowych tylnych – przysrodkowej (MPCA) oraz bocznej (LPCA). W badaniu Modrzejewskiej i wsp. wykazano istotny wzrost oporu naczyniowego we wszystkich badanych tętnicach u pacjentów z SLE – wg porównania wartości tego parametru u badanych z grupy kontrolnej (4). Wzrost oporu w CRA korelował z obecnością przeciwciał antykardiolipidowych, przeciwko β 2-glikoproteinie, oraz antykoagulantu toczniowego. Wzrost wartości RI w naczyniach pozagąłkowych o małym przekroju wskazywał na jego korelację z aktywnością SLE oraz wiekiem badanych. Na wystąpienie ww. zmian u pacjentów z SLE może

wpływać wiele zmian morfologicznych i czynnościowych. Innym rodzajem zmian są zaburzenia autoregulacji krążenia pozagąłkowego wynikające z odkładania się kompleksów antygen–przeciwciała i zlogów fibryny w ścianie naczyń oraz aktywacji komórek śródbłonka. To prowadzi do nasilonego skurczu naczyń i wzrostu częstości powikłań zakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z czynnikiem V Leiden. Warto podkreślić, że liczba badań oceniających wpływ SLE na krążenie oczne jest niewystarczająca, a dostępne doniesienia nie wyjaśniają jednoznacznie charakterystyki przepływów w tętnicach pozagąłkowych u tych pacjentów (4, 20).

Do badań czynnościowych o największej czułości, wykrywających zaburzenia zanim pojawią się zmiany morfologiczne dostrzegalne w badaniach dodatkowych, należą badania elektrofizjologiczne. Wielogniskowy elektroretinogram (mfERG) jest badaniem krótko trwającym i nieinwazyjnym, które umożliwia ocenę funkcji regionu czopkowego i analizę topograficzną siatkówki. U pacjentów z SLE badano odpowiedź systemu czopkowego z obszaru plamki, stwierdzono obniżenie: 30-procentowe amplitudy fali N1 pochodzącej z fotoreceptorów, 17-procentowe amplitudy fali P1 obrazującej komórki dwubiegunowe oraz 30-procentowe amplitudy fali N2 w centralnym regionie dołka (21). Badacze nie są zgodni w opinii, czy skumulowanie dawki HCQ wpływa na czas trwania leczenia (21, 22). Są natomiast zgodni, że CQ wpływa na zaburzenia czynnościowe czopków w okolicy dołeczka (R1) i okolicy przydołeczkowej (R2, R3, R4). Stwierdzono również, że zmiany w przewodzeniu po podaniu obu leków są różne. U chorych leczonych CQ częściej występuje obniżenie amplitudy P1 w regionach dołeczka i przyrodkowym, w przypadku leczenia HCQ natomiast – w okołodołkowym. Obniżenie amplitud fal N1 i N2 nie pozwala wykluczyć uszkodzenia zarówno w obrębie fotoreceptorów, jak i komórek dwubiegunowych (21, 23).

W 2011 roku American Academy of Ophthalmology wprowadziła zalecenia, które obejmowały ocenę badań mfERG, SD-OCT oraz FA wykonywanych u chorych leczonych HCQ w ramach wczesnej diagnostyki retinopatii i monitorowania powikłań. Raport Browning nie wykazał jednak zwiększonej skuteczności poszerzonego skringingu, a jedynie znaczący wzrost kosztów wykonania tych badań (24, 25). Badanie perymetrii statycznej umożliwia stwierdzenie obecności charakterystycznego dla leczenia HCQ pierścieniowatego mroczka przyrodkowego nawet w bezobjawowym stadium bez pogorszenia ostrości wzroku. Za użyciem stymulacji siatkówki światłem białym przemawia wyższa swoistość testu, czerwony bodziec natomiast charakteryzuje się większą czułością (23, 25). Wykorzystanie precyzyjnych urządzeń pomiarowych może okazać się użyteczne w badaniu chorych z SLE, niemniej jednak wprowadzenie ich do rutynowego monitorowania powikłań ocznych u badanych z tej grupy nie znajduje uzasadnienia ekonomicznego. Takie postępowanie powinno być zaplanowane indywidualnie dla każdego chorego – na podstawie zgłaszanych objawów, wyników badania przedmiotowego, a także oceny, jakie może być ryzyko wystąpienia powikłań w narządzie wzroku.

Podsumowanie

Rosnące zainteresowanie wykorzystaniem nowoczesnych technik w diagnostyce okulistycznej stwarza szansę dla pacjen-

ta z SLE na wczesną diagnozę okulistyczną zarówno w czasie rozwoju choroby, jak i po włączeniu terapii. Czas trwania badania i jego inwazyjność są minimalizowane, a precyzja i dokładność pomiarowa coraz lepsze. Najnowsza technika nie może jednak zastąpić wszechstronnie wykształconego lekarza, jego doświadczenia i dokładnego badania podmiotowego. Nieoceniłone są także rola badania przedniego odcinka oka w biomikroskopii i wnikliwa ocena dna oka. Wyzwaniem dla lekarza jest obecnie trafny wybór dostępnych urządzeń pomiarowych i umiejętność z nich korzystanie, a zwłaszcza interpretacja wyników uzyskanych za ich pomocą.

Piśmiennictwo:

- Brydak-Godowska J: *General and ocular symptoms in systemic lupus erythematosus (SLE)*. *Klin Oczna*. 2007; 109(1–3): 68–70.
- Ostaniek L, Modrzejewska M, Bobrowska-Snarska D, Brzosko M: *Zmiany oczne u chorych na toczeń rumieniowaty układowy i zespół antyfosfolipidowy*. *Pol Arch Med Wewn*. 2007; 117 Supl: 18–23.
- Brydak-Godowska J: *Zmiany oczne a stan internistyczny w układowym toczeniu rumieniowatym – obserwacje własne*. *Klin Oczna*. 2007; 109(1–3): 11–14.
- Modrzejewska M, Ostaniek L, Bobrowska-Snarska D, Karczewicz D, Wilk G, Brzosko M, et al.: *Ocular circulation in systemic lupus erythematosus*. *Med Sci Monit*. 2009; 15(11): CR 573–578.
- Adan CB, Trevisani VF, Vasconcellos M, de Freitas D, de Souza LB, Mannis M: *Bilateral deep keratitis caused by systemic lupus erythematosus*. *Cornea*. 2004 Mar; 23(2): 207–209.
- Paladini I, Menchini U, Mencucci R: *In vivo confocal microscopy in chloroquine-induced keratopathy*. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013 Jan-Mar; 20(1): 77–79.
- Słowik C, Somodi S, von Gruben C, Richter A, Guthoff R: *Detection of morphological corneal changes caused by chloroquine therapy using confocal in vivo microscopy*. *Ophthalmologe*. 1997 Feb; 94(2): 147–151.
- Yazici AT, Kara N, Yüksel K, Altinkaynak H, Baz O, Bozkurt E, et al.: *The biomechanical properties of the cornea in patients with systemic lupus erythematosus*. *Eye (Lond)*. 2011 Aug; 25(8): 1005–1009.
- Luce DA: *Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer*. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31: 156–162.
- Zhang J, Huang W, Gao X, Che H, Yu K, Zhang X: *Glaucoma secondary to systemic lupus erythematosus*. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127(19): 3428–3431.
- Gehlen M, Canto AP, Skare TL, Araújo F, Haider O: *Short-term, high-dose systemic steroids and intraocular pressure*. *Can J Ophthalmol*. 2009 Aug; 44(4): 465.
- Carli L, Tani C, Querci F, Della Rossa A, Vagnani S, Baldini C, et al.: *Analysis of the prevalence of cataracts and glaucoma in systemic lupus erythematosus and evaluation of the rheumatologists' practice for the monitoring of glucocorticoid eye toxicity*. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul; 32(7): 1071–1073.
- Ozturk B, Bozkurt B, Karademir Z, Kerimoglu H: *Follow-up of lupus choroidopathy with optical coherence tomography*. *Lupus*. 2011 Oct; 20(10): 1076–1078.
- Noma H, Shimizu H, Mimura T: *Unilateral macular edema with central retinal vein occlusion in systemic lupus erythematosus: a case report*. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: 865–867.
- Geamănu Pancă A, Popa-Cherecheanu A, Marinescu B, Geamănu CD, Voinea LM: *Retinal toxicity associated with chronic exposure to hydroxychloroquine and its ocular screening*. *Review*. *J Med Life*. 2014 Sep 15; 7(3): 322–326. Epub 2014 Sep 25.
- Ulviye Y, Betul T, Nur TH, Selda C: *Spectral domain optical coherence tomography for early detection of retinal alterations in patients using hydroxychloroquine*. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Apr; 61(4): 168–171.
- Rodríguez-Hurtado FJ, Sáez-Moreno JA, Rodríguez-Ferrer JM: *Maculopathy in patient with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine*. *Reumatol Clin*. 2012 Sep-Oct; 8(5): 280–283.
- Lee JH, Kim SS, Kim GT: *Microvascular findings in patients with systemic lupus erythematosus assessed by fundus photography with fluorescein angiography*. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Nov-Dec; 31(6): 871–876.
- Androudi S, Dastiridou A, Symeonidis C, Kump L, Praidou A, Brazitikos P, et al.: *Retinal vasculitis in rheumatic diseases: an unseen burden*. *Clin Rheumatol*. 2013 Jan; 32(1): 7–13.
- Wright SA, O'Prey FM, Hamilton PK, Lockhart CJ, McCann A, McHenry MT, et al.: *Colour Doppler ultrasound of the ocular circulation in patients with systemic lupus erythematosus identifies altered microcirculatory haemodynamics*. *Lupus*. 2009 Oct; 18(11): 950–957.
- Raster M, Horn F, Jünemann A, Rosa AA, Souza GS, Gomes BD, et al.: *Retinal disorders in northern Brazilian patients treated with chloroquine assessed by multifocal ERG*. *Doc Ophthalmol*. 2011 Apr; 122(2): 77–86.
- Rüther K, Foerster J, Berndt S, Schroeter J: *Chloroquine/hydroxychloroquine: variability of retinotoxic cumulative doses*. *Ophthalmologe*. 2007 Oct; 104(10): 875–879.
- Salu P, Uvijls A, van den Brande P, Leroy BP: *Normalization of generalized retinal function and progression of maculopathy after cessation of therapy in a case of severe hydroxychloroquine retinopathy with 19 years follow-up*. *Doc Ophthalmol*. 2010 Jun; 120(3): 251–264.
- Browning DJ: *Impact of the revised american academy of ophthalmology guidelines regarding hydroxychloroquine screening on actual practice*. *Am J Ophthalmol*. 2013 Mar; 155(3): 418–428.e1.
- Browning DJ: *Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity*. *Am J Ophthalmol*. 2002 May; 133(5): 649–656.

Praca wpłynęła do Redakcji 26.01.2015 r. (1512)
Zakwalifikowano do druku 27.08.2015 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. Marta P. Wiącek
al. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
e-mail: marta.p.wiacek@gmail.com