

Seria przypadków: retrospektywny przegląd przypadków zatorów w obrębie siatkówki wykrytych podczas badania przesiewowego w kierunku retinopatii cukrzycowej: czy istnieją korzyści z kierowania do specjalistów w celu dalszej diagnostyki i leczenia?

Rehan Ahmed, BA, Vijay Khetpal, MD, Lawrence M. Merin, RBP, FIMI, Amy S. Chomsky, MD

WPROWADZENIE

Wraz z coraz większym rozpowszechnieniem programów badań przesiewowych w kierunku retinopatii cukrzycowej z zastosowaniem zdjęć siatkówki powstaje wiele nowych problemów klinicznych i społeczno-ekonomicznych. Obserwacje poczynione podczas badań w kierunku retinopatii zapoczątkowały tworzenie zaleceń dotyczących kierowania do specjalistów i badań kontrolnych.¹ Postępowanie w przypadku innych patologii, takich jak zator tętniczek siatkówki, jest jednak niejasne.

Związek między występowaniem tych zmian a zapadalnością na choroby sercowo-naczyniowe i śmiertelnością został w piśmiennictwie dobrze udokumentowany.^{2,3} Występowanie zatorów tętniczek siatkówki wiąże się z większym ryzykiem występowania udarów mózgu,⁴ co wykazano w analizie dwóch dużych badań populacyjnych, która uwidoczniała umiarkowany wzrost śmiertelności ogólnej i z powodu udarów mózgu niezależnie od sercowo-naczyniowych czynników ryzyka.⁵

Zatory tętniczek siatkówki zidentyfikowano u 1,3-1,4%^{6,7} osób >40 roku życia. Zmiany w postaci blaszek wklinowane są w tętniczki siatkówki. Mają one owalny lub romboidalny kształt, z refleksem lub bez.^{8,9} Zatory o widocznym refleksie są złożone z kryształów cholesterolu, natomiast bez refleksu składają się z włókienka, płytek krwi i złożeń wapnia.¹⁰ Zatory cholesterolowe, znane także pod nazwą blaszki Hollenhorsta, występują najczęściej, stanowiąc około 80% przypadków.^{7,11} Istnieje wiele potencjalnych źródeł zatorów tętniczek siatkówki. Uważa się, że zatory cholesterolowe powstają z miażdżycowo zmienionych blaszek w tętnicy szyjnej wewnętrznej lub wspólnej, a płytkowo-włókniste ze ściennych zatorów w tętnicy szyjnej, natomiast uwapnione zatory to fragmenty uwapnionych zmian na zastawkach serca.^{12,13}

Związek między cukrzycą i zatorami naczyń siatkówki nie jest dobrze poznany. Spośród dwóch dużych badań, których tematem były zatory naczyń siatkówki – Beaver Dam Eye Study (BDES)⁶ i Blue Mountains Eye Study (BMES)⁷ – jedynie BDES wykazało, że u osób z zatorami naczyń siatkówki częściej występowała cukrzyca niż w grupie osób bez zatorów.

Ponieważ występowanie zatorów tętniczek siatkówki wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu i rozwoju choroby sercowo-naczyniowej, pacjenci, u których stwierdzono zator tętniczek siatkówki, czasami przechodzą diagnostykę w kierunku chorób sercowo-naczyniowych.⁵ Częstość występowania i zróżnicowanie wyników badania układu sercowo-naczyniowego oraz chirurgiczne czy farmakologiczne interwencje u osób z zatorami tętniczek siatkówki nie zostały dokładnie opisane. Celem tego retrospektywnego przeglądu przypadków klinicznych było scharakteryzowanie i ocena postępowania w przypadku zatorów tętniczek siatkówki w populacji chorych na cukrzycę typu 2.

PYTANIA

1. Jaki jest związek między występowaniem zatorów tętniczek siatkówki a cukrzycą, chorobą naczyń i śmiertelnością całkowitą?
2. Czy pacjenci z bezobjawowymi zatorami tętniczek siatkówki, wykrytymi podczas badania przesiewowego w kierunku retinopatii cukrzycowej, powinni być kierowani do dalszej diagnostyki i leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego?
3. Jaka jest efektywność kosztowa wykonywania dalszych badań obrazowych po przypadkowym rozpoznaniu zatoru tętniczek siatkówki?

OPIS BADANIA

Projekt badania i metody

Przeprowadziliśmy retrospektywne badanie polegające na przeglądaniu kart informacyjnych wszystkich pacjentów podlegających badaniom przesiewowym w kierunku retinopatii w klinikach Nashville i Murfreesboro Tennessee Veterans Administration (VA) Hospitals w okresie od 1 maja 2003 do 30 września 2006 roku. Badania przesiewowe prowadzono za pomocą fotografii cyfrowej o wysokiej rozdzielczości oraz scentralizowanego oceniania obrazów. W każdym oku wykonano dwa 45-stopniowe zdjęcia o rozdzielczości 6,3 megapiksela za pomocą aparatu do badania dna oka firmy Canon CR6-45NM wyposażonego w kamerę cyfrową Canon EOS D-60. Obrazy były następnie transmitowane do Vanderbilt Ophthalmic Imaging Center, gdzie oceniały je co najmniej dwie osoby, doświadczone w ocenie takich obrazów (>14 000 ocenianych przypadków każdy), pod względem obecności zmian związanych z retinopatią cukrzycową lub innych istotnych patologii. Jeśli znaleziono zmiany wewnątrznaczyniowe, zdjęcia ponownie oceniał okulista. Nie oceniano rodzaju zatoru. Jeśli na zdjęciu zlokalizowano zator naczyń siatkówki, do lekarza kierującego na badanie wysłano pilne powiadomienie (jako element programu badań przesiewowych).

Spośród 7819 pacjentów VA, którzy uczestniczyli w klinicznym badaniu przesiewowym w kierunku retinopatii cukrzycowej, u 149 osób zdiagnozowano zator tętniczek siatkówki. Ci pacjenci zostali skierowani do lekarzy rodzinnych w celu dalszej diagnostyki i ewentualnego leczenia. Zbieraliśmy informacje na temat chorób sercowo-naczyniowych, przyjmowanych leków przeciwpłytkowych (np. kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu).

grełu) i interwencji chirurgicznych przed i po badaniu przesiewowym.

WYNIKI

W stu pięćdziesięciu jeden oczach u 149 mężczyzn (1,9%) spośród 7819 chorych na cukrzycę zdiagnozowano zatory tętniczek siatkówki. Zarówno osoby dokonujące wstępnej oceny zdjęć siatkówki, jak i specjaliści byli zgodni co do rozpoznania zatoru we wszystkich przypadkach. Średnia wieku chorych, u których rozpoznano zator tętniczek siatkówki, wynosiła 67 lat (zakres 30-88 lat). U 109 chorych (73%) stwierdzono uprzednio chorobę układu sercowo-naczyniowego. Osiemdziesięciu jeden chorych (54%) paliło tytoń. Jedynie u czterech (2,7%) stwierdzono objawowe zatory naczyń siatkówki (np. amaurosis fugax) oparte na objawach opisywanych uprzednio lub po badaniach przesiewowych. W tabeli 1 podsumowano badania obrazowe zlecone przez lekarzy rodzinnych po stwierdzeniu zatoru tętniczek siatkówki.

Pośród pacjentów, u których przeprowadzono badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych, u 21 (22%) stwierdzono istotne zwężenie tętnicy szyjnej (definiowane jako zwężenie >70%). Pięciu (3%), z których u jednego występował amaurosis fugax, poddano endarterektomii tętnicy szyjnej w uzupełnieniu leczenia przeciwplatekowego. U trzynastu chorych, którzy zostali poddani badaniu echokardiograficznemu, stwierdzono wadę zastawkową. Spośród 106 chorych poddanych badaniu ultrasonograficznemu tętnic szyjnych lub echokardiograficznemu, u 34 (32%) stwierdzono istotne odchylenia od stanu prawidłowego. W tabeli 2 przedstawiono chorych, którym przepisywano leki przeciwplatekowe przed i po badaniu przesiewowym.

OMÓWIENIE

Wong i Klein² sugerują, że wstępne postępowanie z chorymi z zatorami naczyń siatkówki powinno obejmować kompletne badanie medyczne w celu stratyfikacji ryzyka, ze szczególnym uwzględnieniem dających się modyfikować czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie, dyslipidemia i cukrzyca. Jeśli te zmiany występują, powinny być leczone, a w planowaniu dalszego postępowania diagnostycznego należy uwzględnić całościowe ryzyko kliniczne. W jaki sposób kolejne badania obrazowe kształtują postępowanie z chorym, poza zbieraniem wywiadu i badaniem przedmiotowym, nie jest jasne. Mimo że stratyfikacja ryzyka może zwiększyć kliniczną pewność

Tabela 1. Badania po skriningu w kierunku retinopatii cukrzycowej przeprowadzonym u 149 pacjentów

Badanie obrazowe	n
Badanie ultrasonograficzne tętnicy szyjnej	96 (64%)
Badanie echokardiograficzne	60 (40%)
Badania ultrasonograficzne tętnic szyjnych i echokardiograficzne	50 (34%)
Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych albo echokardiograficzne	106 (71%)

Tabela 2. Pacjenci stosujący leki przeciwplatekowe przed i po przeprowadzonym badaniu przesiewowym

Grupa	Stosujący leki przeciwplatekowe przed badaniem	Stosujący leki przeciwplatekowe po badaniu
Wszyscy pacjenci (n=149)	87 (58%)	129 (87%)
Zwężenia tętnicy szyjnej >70% (n=21)	9 (43%)	16 (76%)
Wada zastawkowa (n=13)	8 (62%)	11 (85%)

w podejmowaniu kolejnych decyzji diagnostycznych, u około 80% chorych poddanych badaniu obrazowemu tętnicy szyjnej wewnętrznej w naszym badaniu – wszyscy znajdowali się w grupie zwiększonego ryzyka z powodu cukrzycy – nie uwidoczniło istotnego zwężenia tętnicy szyjnej.^{11,14} Na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że u większości osób, u których wystąpiły bezobjawowe zatory tętniczek siatkówki, nie dochodzi do istotnego zwężenia tętnicy szyjnej.

Nie jest także pewne, czy należy wykonywać badanie echokardiograficzne.² W naszym badaniu u 13 chorych prawdopodobne źródło zatorów zidentyfikowano dzięki badaniu echokardiograficznemu. Mimo iż w każdym przypadku udowodniono występowanie choroby naczyń, przeprowadzona diagnostyka nie zawsze pozwalała na zidentyfikowanie źródła zatoru.

W grupie zwiększonego ryzyka udaru mózgu znajdowali się zarówno chorzy z objawowymi, jak i bezobjawowymi zatorami tętniczek siatkówki.⁴ Mimo względnie niskiej czułości badań obrazowych prowadzonych przez lekarzy rodzinnych samo stwierdzenie zatoru naczyń siatkówki ostrzegало lekarza pierwszego kontaktu przed zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby naczyniowej u pacjenta. Czterdziestu dwóch chorych (28%) otrzymało leki przeciwplatekowe od razu po rozpoznaniu zatoru, a u 13 (8,7%) z nich nie rozpoznano wcześniej choroby sercowo-naczyniowej. Wydaje się, że zwrócenie uwagi lekarzy prowadzących na zator tętniczek siatkówki zdiagnozowany w rutynowym przesiewowym badaniu cyfrowym może pomóc w identyfikacji pacjentów, którzy nie przyjmują jeszcze leków prze-

ciwplatekowych, ale mogliby odnieść korzyść z ich włączenia.

Endarterektomie tętnicy szyjnej przeprowadzono pięć razy (3,4%) u chorych po rozpoznaniu zatoru naczyń siatkówki. Zabieg przeprowadzono po badaniu ultrasonograficznym, w którym uwidoczniło istotnego stopnia zwężenie. To postępowanie jest zgodne z wynikami badania Schwarza i wsp.,¹⁵ którzy byli przeciwni wykonywaniu endarterektomii u chorych z zaturem tętniczek siatkówki bez typowych wskazań do tego zabiegu (np. objawów, stopnia stenozji, wieku). Co więcej, decyzja o wykonaniu endarterektomii tętnicy szyjnej ze względu na chorobowość i śmiertelność, jaką jest obarczona, u osób bez objawów jest kontrowersyjna.²

Przedstawione badanie cechuje się kilkoma ograniczeniami. Po pierwsze, było retrospektywne, bez standaryzacji decyzji diagnostycznych i terapeutycznych podejmowanych przez lekarzy pierwszego kontaktu. Chociaż badanie decyzji podejmowanych przez lekarzy podstawowej opieki medycznej może być korzystne, celem tego badania było przeprowadzenie podstawowej analizy postępowania z pacjentami kierowanymi z powodu zatorów naczyń siatkówki w warunkach rzeczywistej praktyki. Na jego obraz składają się kliniczne decyzje różnych lekarzy, różniących się stosowanymi metodami. Przedstawione badanie ograniczone było do populacji systemu VA, co ułatwiło analizę, ponieważ lekarze i pacjenci znajdowali się w elektronicznej bazie danych. Analiza różnych systemów medycznych i schematów postępowania byłaby bardziej kompleksowa.

Po drugie, w badaniu nie określono konkretnego rodzaju zatorów (cholesterolo-

lowych, płytkowo-trombinowych lub uwapnionych). Badanie przeprowadzone przez Sharmę i wsp.¹⁶ wykazało niewielką zgodność klasyfikowania zatorów naczyń siatkówki zarówno między oceniającymi, jak i w zakresie obserwacji poczynionych przez tego samego badacza. Mimo że objawy kliniczne mogą się różnić w zależności od typu, każdy może się charakteryzować istotną zachorowalnością, a przez to nie jest jasne, czy idące za tym postępowanie powinno się istotnie różnić. Konieczne są dalsze badania stwierdzające, czy rodzaj zatoru wpływa na sposób postępowania i leczenia.

Po trzecie, w przedstawionym badaniu brali udział jedynie chorzy na cukrzycę, będącą istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Decyzje podejmowane przez lekarzy rodzinnych mogą odzwierciedlać bardziej agresywny sposób postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Wyniki naszego badania mogą więc być zawyżone pod względem częstości prowadzenia badań kontrolnych w porównaniu z pacjentami z zatorami naczyń siatkówki, ale bez cukrzycy. Analiza algorytmu podejmowania decyzji przez lekarzy rodzinnych przyczyniłaby się zapewne do wyjaśnienia wątpliwości.

Interesujące jest także, iż w naszym badaniu częstość występowania zatorów tętniczek siatkówki była większa niż w BDES⁶ i BMES⁷ (odpowiednio 1,3 i 1,4%). Nie jest to zaskakujące, jeśli się weźmie pod uwagę, że badana populacja składała się wyłącznie z chorych na cukrzycę, którzy z tego powodu cechują się zwiększonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Ponadto, w populacji leczonej w VA częściej niż w przytaczanych badaniach mogą występować także inne niż cukrzyca czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu, zaawansowany wiek i nadciśnienie tętnicze.

Uważamy, że w przypadku zdiagnozowania zatoru naczyń siatkówki w badaniu przesiewowym w kierunku retinopatii cukrzycowej pacjent powinien być skierowany do dalszej diagnostyki. Mimo że nie istnieją szczególne strategie służące identyfikacji osób, które mogą odnieść korzyść z kolejnych badań obrazowych, włączenie leczenia może być niezbędne. W celu oszacowania stosunku kosztów do korzyści płynących z konkretnego postępowania diagnostycznego w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych ba-

dań. Nie ma jednak wątpliwości, że chorzy na cukrzycę typu 2 stanowią populację wysokiego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w przyszłości, a co za tym idzie, mogą wymagać bardziej szczegółowej oceny.

Jak wykazaliśmy, 28% pacjentów w badanej populacji w wyniku przeprowadzonego postępowania diagnostycznego wymagało wprowadzenia nowych interwencji medycznych (np. leczenia przeciwplatekowego), a kilku (3%) natychmiastowych interwencji chirurgicznych. Rutynowe badanie przesiewowe w postaci fotografii siatkówki daje unikalną możliwość odkrycia zmian zatorowych, a następnie zapoczątkowania możliwych interwencji terapeutycznych zanim dojdzie do poważniejszych powikłań.

WSKAZÓWKI KLINICZNE

- Chorzy na cukrzycę z zatorami naczyń siatkówki mogą być obciążeni większym ryzykiem udaru mózgu, choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelnością niż chorzy z samą cukrzycą.
- Przypadkowe stwierdzenie zatorów podczas badania przesiewowego w kierunku retinopatii cukrzycowej daje istotną możliwość rozpoczęcia diagnostyki i leczenia.
- Postępowanie w przypadku rozpoznania zatorów tętniczek siatkówki powinno obejmować identyfikację czynników ryzyka oraz włączenie leków przeciwplatekowych lub zabieg chirurgii naczyniowej.

Podziękowania

Badanie powstało dzięki wsparciu Challenge Grant from Research to Prevent Blindness. Wyniki badania prezentowano częściowo w postaci plakatu na spotkaniu Association for Research in Vision and Ophthalmology w dniu 10 maja 2007 roku w Fort Lauderdale na Florydzie.

Clinical Diabetes, Vol. 26, No. 4, 2008, p. 179. Case Series: Retrospective Review of Incidental Retinal Emboli Found on Diabetic Retinopathy Screening: Is There a Benefit to Referral for Work-Up and Possible Management?

Piśmiennictwo

1 American Academy of Ophthalmology PPPC, Retina Panel: Preferred practice pattern for diabetic retinopathy [article online]. San Francisco, Calif,

- American Academy of Ophthalmology, September 2003. Available online from <http://one.aao.org/Assets/ShowAsset.aspx?id=b008f58f-ba43-4a67-b67b-05ad0fa99d65>
- 2 Wong TY, Klein R: Retinal arteriolar emboli: epidemiology and risk of stroke. *Curr Opin Ophthalmol* 13:142–146, 2002
- 3 Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM: Retinal emboli and cardiovascular disease: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 121:1446–1451, 2003
- 4 Bruno A, Jones WL, Austin JK, Carter S, Qualls C: Vascular outcome in men with asymptomatic retinal cholesterol emboli: a cohort study. *Ann Intern Med* 122:249–253, 1995
- 5 Wang JJ, Cugati S, Knudtson MD, Rochtchina E, Klein R, Klein BE, Wong TY, Mitchell P: Retinal arteriolar emboli and long-term mortality: pooled data analysis from two older populations. *Stroke* 37:1833–1836, 2006
- 6 Klein R, Klein BE, Jensen SC, Moss SE, Meuer SM: Retinal emboli and stroke: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 117:1063–1068, 1999
- 7 Mitchell P, Wang JJ, Li W, Leeder SR, Smith W: Prevalence of asymptomatic retinal emboli in an Australian urban community. *Stroke* 28:63–66, 1997
- 8 Hagedoorn A: Cholesterol emboli. *Arch Ophthalmol* 76:604–605, 1966
- 9 Hollenhorst RW: Significance of bright plaques in the retinal arterioles. *JAMA* 178:23–29, 1961
- 10 Crompton MR: Retinal emboli in stenosis of the internal carotid artery. *Lancet* 1:886, 1963
- 11 O'Donnell BA, Mitchell P: The clinical features and associations of retinal emboli. *Aust N Z J Ophthalmol* 20:11–17, 1992
- 12 Russell RW: The source of retinal emboli. *Lancet* 2:789–792, 1968
- 13 Merchant MP, Gupta SR, Naheedy MH: The relation of retinal artery occlusion and carotid artery stenosis. *Stroke* 19:1239–1242, 1988
- 14 Bruno A, Russell PW, Jones WL, Austin JK, Weinstein ES, Steel SR: Concomitants of asymptomatic retinal cholesterol emboli. *Stroke* 23:900–902, 1992
- 15 Schwarcz TH, Eton D, Ellenby MI, Stelmack T, McMahon TT, Mulder S, Meyer JP, Eldrup-Jorgensen J, Durham JR, Flanigan DP, Schuler JJ: Hollenhorst plaques: retinal manifestations and the role of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 11:635–641, 1990
- 16 Sharma S, Pater JL, Lam M, Cruess AF: Can different types of retinal emboli be reliably differentiated from one another? An inter- and intraobserver agreement study. *Can J Ophthalmol* 33:144–148, 1998

Reban Ahmed, BA, jest studentem medycyny; Vijay Khetpal, MD, jest pracownikiem naukowym; Lawrence M. Merin, RBP, FIMI, jest profesorem nadzwyczajnym okulistyki i dyrektorem Vanderbilt Ophthalmic Imaging Center; Amy S. Chomsky, MD, jest profesorem nadzwyczajnym okulistyki w Vanderbilt Eye Institute w Vanderbilt University Medical Center w Nashville, Tenn. Pan Merin jest także dyrektorem Vanderbilt Ophthalmic Imaging Center, a dr Chomsky jest kierownikiem okulistyki w Veterans Administration Tennessee Valley Healthcare System w Nashville.