

Hidroksiklorokin Retinopatisi

HYDROXYCHLOROQUINE RETINAL TOXICITY

Özlem YENİCE*, Haluk KAZOKOĞLU**, Eren CERMAN***

* Uz.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

** Prof.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

*** Asis.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, İSTANBUL

Özet

Hidroksiklorokin retinopatili bir olgu ile retinopatinin tespitinde hasta takibinin önemini vurgulamak.

55 yaşında sistemik lupus eritematosus tanısı ile üç yıldır hidroksiklorokin kullanmakta olan bayan hasta polikliniğimize başvurdu. Hastanın muayenesi yapılarak takip için kontrolere çağrıldı. Hasta verilen randevulara gelmedi ve ondört ay sonra görmede azalma şikayeti ile tekrar kliniğimize başvurduğunda görmeleri sağda 3/10 ve solda 6/10'a gerilemişti. Fundus muayenesindeki bilateral hedef göz (bull's eye) görünümü ile hidroksiklorokin retinopatisi tanısı konuldu. Bu esnada hastanın kullandığı toplam doz 438 g'dı. Hastanın ilacı kesildikten sonra retinopati ilerledi ve görmeleri bilateral 1/10'a kadar geriledi.

Hidroksiklorokin retinopatisi ileri derecede ve geri dönüşümsüz görme kaybı oluşturabilir. Bu nedenle hastaların yakın takibi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiklorokin retinopatisi, Bull's eye, Toksik makülopati

T Klin Oftalmoloji 2004, 13:45-48

Summary

In order to validate the importance of regular follow-ups in hydroxychloroquine retinopathy, we described a case with hydroxychloroquine toxicity.

A-55 year old woman with systemic lupus erythematosus was referred to our clinic who was using hydroxychloroquine for three years. She was told to have regular ophthalmologic examinations that she did not come. Fourteen months later, she came with the complaint of decreasing visual acuity which were 3/10 and 6/10 for the right and left eye respectively. Her fundus examination revealed bilateral bull's eye at macula leading to diagnosis of hydroxychloroquine retinal toxicity. Total dosage at this time was 438 g. Her visual deterioration continued to bilateral 1/10 level after discontinuation of the drug.

Hydroxychloroquine retinopathy is a cause of severe and progressive visual loss. Regular ophthalmological follow-up is mandatory to avoid hydroxychloroquine toxicity.

KeyWords: Chloroquine retinopathy, Bull's eye, Toxic maculopathy

T Klin J Ophthalmol 2004, 13:45-48

4-aminokinolinler (klorokin ve hidroksiklorokin) romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus dermatitinin tedavisinde oldukça sık olarak kullanılan ilaçlardır (1). Bu ilaçların alternatiflerine göre göz dışında ciddi yan etkilerinin bulunmaması ve antienflamatuvar etkilerinin yanı sıra antitrombotik ve antilipidemik etkileri de sahip olmaları esas tercih edilme nedenlerini oluşturmaktadır. Klorokin tedavisi ile pigmenter makulopati arasındaki ilişki ilk olarak Cambioggi tarafından 1957'de sistemik lupus eritematosus için tedavi gören bir olguda bildirilmiştir (2). Toksisitenin en fazla olduğu dokular kornea, silier cisim ve retinadır (3).

Hastaların çoğu başta asemptomatiktir. Genel görme bozuklukları, odaklanmada zorlanma gibi şikayetler fundus değişikliklerinden önce başlar (4,5). Bu şikayetler genellikle görme alanı defektleri ile korelasyon gösterir (6,7). Kinolin retinopatisi genelde değişken ve önceden tahmin edilemezdir fakat tipik olarak simetrik ve özellikle tedavi devam ettiği sürece ve çoğunlukla tedavi kesildikten sonraki üç sene boyunca ilerleme gösterir (6,8). İlaç kesildikten sonra retinopatinin progresif olma ihtimali ilerlemiş retinopatilerde daha fazla iken, düzelme ihtimali retinopatinin erken safhalarında daha fazladır (9,10).

Ülkemizde de oldukça sık olarak kullanılan hidroksiklorokin ile ilgili yerli literatürde daha önceden bildirilmiş olgu sunumu bulunmamaktadır. Bu konunun ciddi sonuçlarına dikkat çekmek amacı ile hidroksiklorokin kullanımına bağlı ileri derecede görme azalması gelişen bir olgu sunulmaktadır.

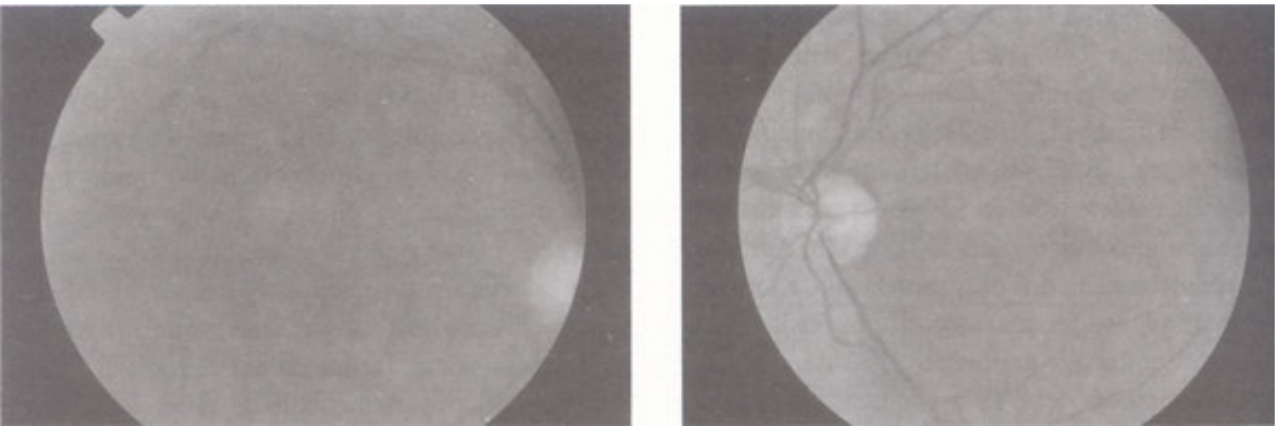
Olgu Sunumu

Beş yıldır sistemik lupus eritematozis tanısı ile hastanemiz romatoloji polikliniğinde takip edilen ve üç senedir 400 mg/gün olarak hidroksiklorokin kullanan 53 yaşındaki bayan hasta göz konsültasyonu istenerek polikliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde çocukluğundan beri mevcut olan sağ ezotropisi mevcuttu. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Ağustos 1999'da yapılan ilk muayenesinde düzeltilmiş görme keskinliği sağda 4/10 ve solda 10/10 seviyesindeydi. Ön segment ve fundus muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmayan hastaya, sağ strabismik ambliyopi tanısı konuldu ve klorokin toksisitesi açısından görme alanı randevusu verildi. Hasta verilen randevulara gelmedi. Eylül 2000 tarihinde (Toplam doz= 438g, günlük doz=6.153mg/kg) baktığı yerin ortasında karanlık noktalar ve görme azalması şikayeti ile polikliniğimize tekrar başvurduğunda; görme keskinliğinin sağda 3/10 ve solda 6/10 seviyesine gerilediği görüldü. Amsler şemasında hasta fovea çevresinde halka şeklinde skotom tariflemekteydi. Ön segment muayenesinde patoloji saptanmayan hastanın, fundus muayenesinde makülada bilateral halka şeklinde pigment epitel değişikliği saptandı

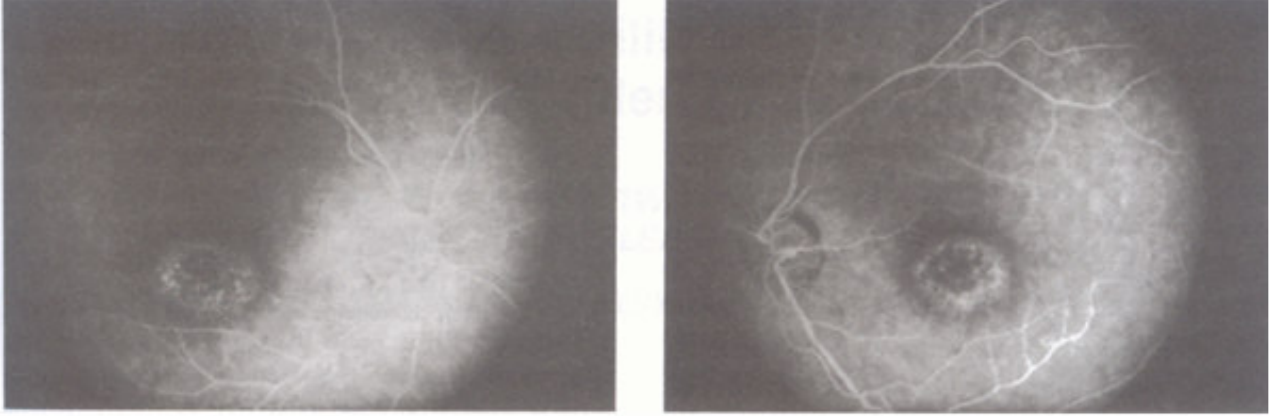
(Şekil 1a,b). Hastanın ilacı kesildi. Fundus floresein anjiyografide; her iki gözde makülada yuvarlak granüler homojen hiperfloresans noktalar bunun etrafında koroid fazıyla uyumlu halka şeklinde para-santral hiperfloresans alan ve bunun dışında geniş hipofloresans halka görülerek hedef göz (Bull's eye) makülopatisi tanısı konuldu (Şekil 2a,b). Hastanın ilacının kesilmesinden iki ay sonraki muayenesinde; görme keskinliği sağda 1/10 ve solda 16/100, beş ay sonra ise bilateral 1/10 seviyesine kadar geriledi. 2003 yılında yapılan son muayenesinde görme keskinliğinin ve fundus muayenesinin değişmediği görüldü.

Tartışma

Kinolinler nükleik asit ve melanin gibi hücrel komponentlerle etkileşerek iris ve retina pigment epiteli gibi melanin içeren dokularda birikirler (5,11). Retina pigment epiteline (RPE) ve fotoreseptörlere direkt olarak toksik etki gösterirler (12). RPE'ye olan hasardan önce görülen en erken histopatolojik değişiklik ganglion hücrelerindeki membranöz sitoplazmik cisimcikler ve fotoreseptörlerin dış segmentlerindeki dejeneratif değişikliklerdir. Klorokin pigmente hücrelerde şişmelere melanin konsantrasyonunda azalmaya ve dehidrogenaz enzimlerinde azalmaya sebep olur. (13). İç segmentteki elipsoid yapılarıdaki oksidatif enzimlerin azaldığını gösteren çalışmalar da vardır (14). Rod ve konların kaybolmasını pigment epitelinin dış retinal tabakalara göçü izler ve iç retinal tabakalar etkilenmez (12).



Şekil 1. Makülada (a: sağ göz, b: sol göz) hedef göz "bull's eye" görünümü.



Şekil 2. Olgunun FFA görüntüsü; Makülada hiperpigmente alanın maskelenme ve çevresindeki atrofik halkanın pencere defekti şeklinde hiperflorasan olarak boyandığı hedef göz (a:sağ göz,b:sol göz) görülmektedir.

Antimalaryellerle ilgili bugüne kadar bildirilen yayınlarda daha çok klorokinle ilgili vakalara rastlansa da; bunun sebebi önceden düşünüldüğü gibi hidrosiklorokinin daha güvenli olmasından ziyade, klorokinin daha uzun süreden beri kullanılıyor olmasına bağlanmıştır (15). Bizim olgumuzda da önerilen güvenlik doz aralığında ve kısa süreli ilaç kullanımına rağmen toksisitenin görülmesi bu düşüncüyü desteklemektedir (16). Bernstein (17,18) 1960, 1989 yılları arasında hidrosiklorokin toksisitesi olarak bildirilen tüm olguları (toplam 21 adet) incelemiş, bunlardan sadece ikisinin beş yıldan az süreyle ilaç kullanan vakalar olduğunu bildirmiştir. Son olarak, ilacın kesilmesinden beş yıl sonraya kadar görme azalmasının ilerlediği yeni bir olgu bildirilmiştir (19). Bununla birlikte detaylı literatür incelemesinde 6,5 mg/kg günlük dozun altında, bizim olgumuzdaki kadar kısa süreli kullanımda ve bu kadar ileri derecede bir görme azalmasına rastlanmamıştır. Sonuç olarak hidrosiklorokinin retina toksisitesinin 1054-3923 g gibi yüksek toplam dozlarda bile görülmediği yayınların yanı sıra (20) önerilen dozlarda dahi retinopati gelişen olguların (15,21,22) bulunması bu ilaçların kullanımında rutin oftalmolojik takibin önemini göstermektedir.

Klorokin ve hidrosiklorokinin yan etkilerinin çeşitliliği kadar, hastaların takibi içinde henüz ortak bir karara varılamamıştır. İngiltere’de başlangıç muayenesi sonrası hastaya Amsler şeması verilerek, ancak bir semptom oluşuncaya kadar hiçbir takip önerilmemektedir (1). Amerika Birle-

şik Devletleri’nde ise Amerikan Akademi tarafından hastalar risk gruplarına ayrılarak (Tablo 1) belirli aralıklarla takipleri önerilmektedir (23). Biz kliniğimizde tüm bu verileri ve ilacın ülkemizde kullanım sıklığını, takip için önerilen çeşitli testlerin etkinliklerini (24, 25) ve uygulanabilirliklerini de göz önünde bulundurarak bir takip protokolü oluşturduk (Tablo 2). Romatoloji ve dermatoloji poliklinikleri ile görüşülerek hastalara ilaç başlanmadan önce göz polikliniğinde görme keskinliği, renkli görme muayenesi (İshihara’nın renkli plakaları), biyomikroskopik muayene, göz bebeği büyütülerek detaylı fundus muayenesi yapılmakta, bazal 10-2 görme alanı (Humphrey) çekilmekte ve makülada görülen diğer patolojilerin varlığında (pigment epitel değişikliği vb) fundus fotoğrafı alınmaktadır. Hastaların eline Amsler şemaları verilerek önemi ve evde ayda bir kez kontrol etmeleri ve anlatılarak daha sonra risk gruplarına göre kontrollere çağrılmaktadır (Tablo 1 ve Tablo 2). Kontroller esnasında görme, ön segment ve fundus

Tablo 1. Hidrosiklorokin kullanımı risk parametreleri

	Düşük Risk	Yüksek Risk
Doz	<6,5mg/kg	>6,5 mg/kg
Kullanım Süresi	< 5 yıl	> 5 yıl
Yaş	<60	>60
Karaciğer/Böbrek yetmezliği	Yok	Var
Retina patolojisi*	Yok	Var

*Senil maküla dejeneresansı

Tablo 2. Hidroksiklorokin kullanımı takip protokolü

Yaş	Düşük Risk	Yüksek Risk
<40 yıl	İki yılda bir	Altı ayda bir
40-50 yıl	Yılda bir	Altı ayda bir
>50 yıl	Altı ayda bir	Üç ayda bir

muayenesi tekrarlanarak muayene bulgularında patoloji saptanan her olguda veya yılda bir kez rutin olarak görme alanı tekrarlanmaktadır.

Yukarıdaki olguda, bazal görme muayenesinin ve ilaç kullanımı boyunca rutin oftalmolojik takiplerin önemi görülmektedir. Kinolin retinopatisi uzun dönem ilaç kullanımı ile ortaya çıkan ciddi, ilerleyici ve geri dönüşümsüz görme kaybı oluşturur. Bu nedenle, toksisiteden kaçınmanın en iyi yolu doğru bir protokolle hastaların takip edilmesidir.

KAYNAKLAR

- Blyth C, Lane C. Hydroxychloroquine retinopathy: is screening necessary? Editorial Brit Med J 1998; 316: 717-8.
- Cambiaggi A. Unusual ocular lesions in case of systemic lupus erythematosus. Arch Ophthalmol 1957; 57: 451-53.
- Lozier JR, Friedlaender MH. Complications of antimalarial therapy. Int Ophthalmol Clin 1989; 29: 172-8.
- Easterbrook M. Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. Can J Ophthalmol 1992; 27: 237-9.
- Easterbrook M. The long-term safety of hydroxychloroquine. Sem Arthritis Reum 1993; 23: 62-7.
- Okun E, Gouras P, Barnstein HN, Sallman L. Chloroquine retinopathy: a report of eight cases with ERG and dark adaptation findings. Arch Ophthalmol 1963; 69: 59-71.
- Hart WMJ, Bure RM, Johnston GP, Drews RC. Static perimetry in chloroquine retinopathy: perifoveal patterns of visual field depression. Arch Ophthalmol 1984; 102: 377-80.
- Hobbs HE. Eye changes with chloroquine. Brit Med J 1966; 1: 1109-11.
- Brinkley JR, Dubois EL, Ryan SJ. Long-term course of chloroquine retinopathy after cessation of medication. Am J Ophthalmol 1979; 88: 1-11.
- Crews SJ, Cantab MB. Chloroquine retinopathy with recovery in early stages. Lancet 1964; 2: 436-8.
- Aylward JM. Hydroxychloroquine and chloroquine: assessing the risk of retinal toxicity. J Am Optom Assoc 1993; 64: 787-97.
- Michealson IC. Retinal degenerations. In: Michaelson IC, eds. Textbook of the Fundus of the Eye. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980: 406-34.
- Meier-Ruge W. Experimental investigation of the morphogenesis of chloroquine retinopathy. Arch Ophthalmol 1965; 73: 540-4.
- Yanoff M, Tsou KC. A tetrazolium study of the whole eye. Effect of chloroquine in the incubation medium. Am J Ophthalmol 1965; 59: 808-10.
- Finbloom D, Silver K, Newsome E, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use in the development of retinal toxicity. J Rheumatol 1985; 12: 692-4.
- Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. Screening for drug toxicity. Am Journal Ophthalmol 2002; 133: 649-56.
- Bernstein H N. Ocular safety of hydroxychloroquine. Ann Ophthalmol 1991; 112: 528-34.
- Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine sulphate. South Med J 1992; 85: 274-8.
- Wei LC, Chen SN, Ho CL, Kuo YH, Ho JD. Progression of hydroxychloroquine retinopathy after discontinuation therapy: case report. Chang Gung Med J 2001; 24: 329-34.
- Bienfang D, Coblyn JS, Liang MH, Corzillius M. Hydroxychloroquine retinopathy despite regular ophthalmologic evaluation: a consecutive series. J Rheumatol 2000; 27: 2703-6.
- Mavrikakis , Papazoglou S, Sfrikakis PP, Vaiopoulos G, Rougas K. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. J Rheumatic Diseases 1996; 55: 187-9.
- Herman K, Leys A, Spillers W. (Hydroxy) – Chloroquine retinal toxicity: Two case reports and safety guidelines. Bull. Soc. Belge Ophthalmol 2002; 284: 21-9.
- Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Am J Ophthalmol 2002; 109: 1377-82.
- Gündüz K, Okka M, Zengin N, Okudan S, Özbayrak N, Acaroğlu Ş. Klorokin tedavisinde retina toksisitesinin araştırılması. T Klin Oftalmoloji 1995; 4: 47-51.
- Köse S, Akkın C, Yağcı A, Ateş H, Haznedaroğlu G. Klorokin retinopatisinin saptanması ve izlenmesinde kullanılan yöntemlerin etkinliği. MN Oftalmoloji 1993; 2: 299-301.

Geliş Tarihi: 30.06.2003

Yazışma Adresi: Dr Özlem YENİCE
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, İSTANBUL
yeniceozlem@yahoo.com