

Akne Vulgaris Tedavisi İçin İso­tre­ti­no­in Alan Bir Olguda Gelişen Çift Taraflı Optik Sinir Atrofisi♦

Umut Aslı Dinç (*), Banu Öncel (*), Ebru Görgün (*), Melda Yenerel (*), Demir Başar (*)

ÖZET

Bu çalışmada akne vulgaris için sistemik isotretinoin tedavisi sonrasında çift taraflı optik atrofi gelişen bir olgu sunulmaktadır. Son altı ayda haftada 80 mg isotretinoin tedavisi alan 18 yaşındaki bayan olgu baş ve göz ağrısı şikayetiyle başvurdu. Yapılan oftalmolojik muayenede her iki gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşelinde 1.0 düzeyinde olup, fundus muayenesinde özellikle temporal bölgelerde olmak üzere optik sinir solukluğu saptandı. Optik atrofiye bağlı olarak retina sinir tabakası kalınlığı azalmıştı ve görsel uyartılmış potansiyel genlikleri düşüktü. Optik atrofi sistemik isotretinoin tedavisinin olası ve nadir bir komplikasyonudur. Oral isotretinoin tedavisi alan olgular ilaca bağlı oftalmolojik yan etkilerin gözlemlenebilmesi için sıkı takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İso­tre­ti­no­in, optik atrofi.

SUMMARY

A Case with Bilateral Optic Nerve Atrophy Associated with Isotretinoin Treatment for Acne Vulgaris

A case of bilateral optic atrophy in a patient who was receiving systemic isotretinoin treatment for acne vulgaris is described. An 18-year-old girl who has been receiving 80 mg/week of isotretinoin for the last 6 months presented with ocular pain and headache. Ophthalmological examination revealed a best corrected visual acuity of 20/20 and fundus evaluation revealed optic disc pallor particularly in the temporal region in both eyes. Retinal nerve fiber layer thickness was decreased and pattern visual evoked potential amplitudes were diminished related to optic atrophy. Optic nerve atrophy is a possible and rare complication of systemic isotretinoin therapy. Patients taking oral isotretinoin should be followed closely for monitoring drug related ocular side effects.

Key Words: Isotretinoin, optic atrophy.

(*) Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

♦ Bu çalışma 26-29 Mayıs 2007 tarihleri arasında düzenlenen 8. Avrupa Nöro-Oftalmoloji Topluluğu Kongresi'nde (EUNOS) sunulmuştur.

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Umut Aslı Dinç, Şakir Kesenir Sokak No:28, Balmumcu - Beşiktaş, İstanbul E-posta: umutdinc@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 16.09.2008

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 27.09.2008

Kabul Tarihi: 08.10.2008

GİRİŞ

İsoetretinoin (13-cis-retinoik asit) özellikle son yıllarda ciddi inatçı noduler akne, akne vulgaris, ciddi inatçı psoriasis tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir terapötik ajandır (1). İsoetretinoin kullanımı nedeniyle oluşan yan etkiler arasında en sık olarak oküler yan etkilerin geliştiğine ve bunların doza bağımlı olduğuna inanılmaktadır (2). Bu nedenle, oral isoetretinoin tedavisi alan hastalar oküler yan etkilerin gözlemlenebilmesi için sıkı takip edilmelidir. Bu çalışmada önemli ve nadir görülen bir yan etki olarak akne vulgaris için sistemik isoetretinoin tedavisi alan bir olguda gelişen çift taraflı optik atrofi tartışılmaktadır (3).

OLGU SUNUMU

Onsekiz yaşında kadın hasta son iki haftadır devam eden ani başlangıçlı ciddi göz ve baş ağrısı ile kliniğimize başvurdu. Hastamız son 6 aydır haftada 80 mg isoetretinoin tedavisi aldığını ve şiddetli baş ağrısı şikayetinin başlaması sonrasında tedaviyi kendiliğinden iki haftadır bıraktığını ifade etmekteydi. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan olgunun anamnez sorgulamasında annesindeki preeklamsiye bağılı olarak preterm eylem ile doğduğu öğrenildi. Yapılan oftalmolojik muayenede en iyi düzeltilmiş görme keskinliği her iki gözde Snellen eşelinde 1.0 düzeyinde olup, göziçi basıncı düzeyleri normal sınırlardaydı. Biyomikroskopide her iki gözde ön segment bulguları doğaldı. Fundus muayenesinde her iki gözde özellikle temporal bölgelerde belirgin olan optik disk solukluğu tespit edildi (Şekil 1a ve 1b).

Direkt ve indirekt pupilla ışık refleksleri normal olup ve afferent pupilla defekti saptanmadı. Ishihara

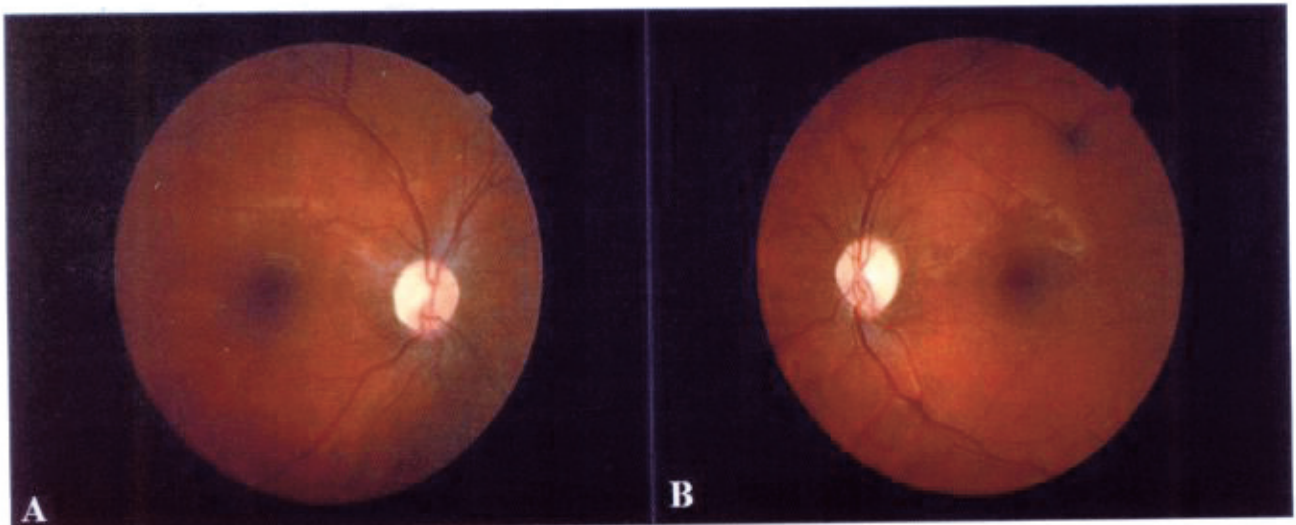
psödoizokromatik renk testiyle ölçülen renkli görme düzeyi her iki gözde 2/38 idi. Anomoloskop ile yapılan renk görme testine koopere olamadığı için mavi-yeşil defektleri doğru bir şekilde belirlenemedi. Santral 30 derece statik görme alanı ve 45 derece kinetik görme alanı testlerinde (Humphrey Field Analyzer II-i, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin-CA, USA) sol homonim alt kuadrantanopsi saptandı (Şekil 2a ve 2b).

Retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığı parametreleri optik koherens tomografi (Stratus-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin-CA, USA) ile incelendi. Ortalama RNFL kalınlığı sağ gözde 69.8 µm ve sol gözde ise 70.2 µm olarak bulundu.(Şekil 3).

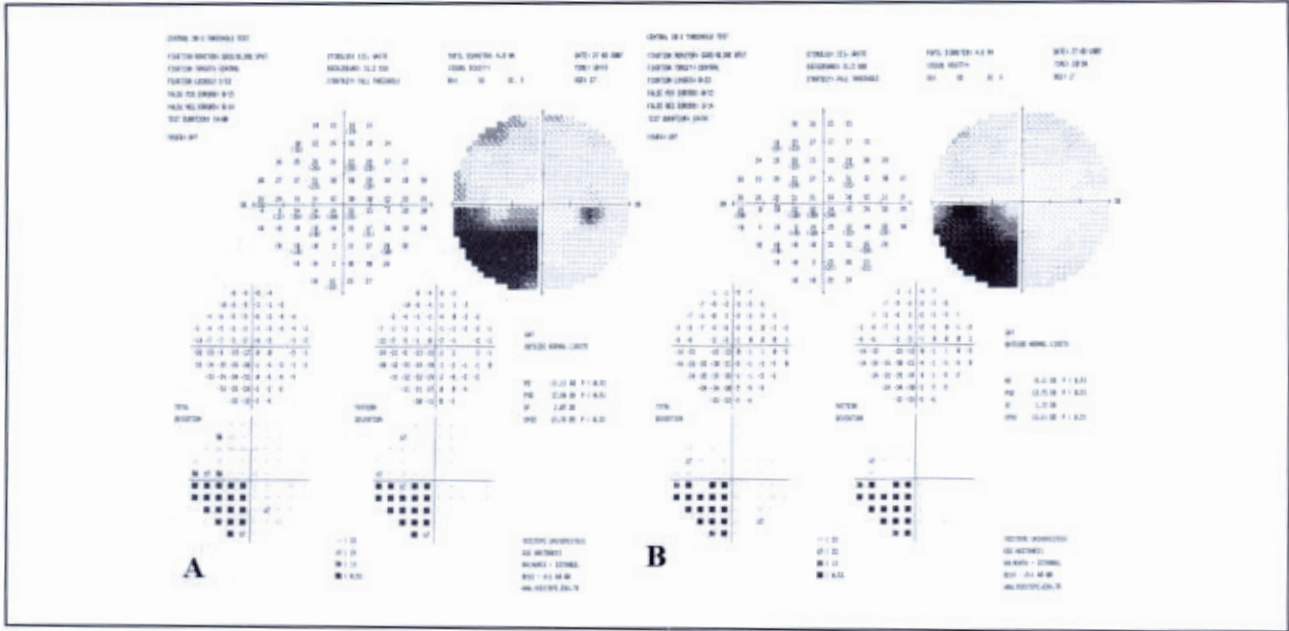
Elektrofizyolojik testler Uluslararası Klinik Görme Elektrofizyolojisi Topluluğu önerileri (ISCEV) doğrultusunda (The Roland Consult RETIscan System, Wiesbaden, Germany) gerçekleştirilmiştir. Her iki gözde patern elektoretinografi (ERG), fotopik ERG, skotopik ERG ve 30 Hz flicker cevapları normal sınırlar içindeydi. Ancak patern görsel uyarılmış potansiyel (Visual evoked potential, PVEP) incelemesinde P100 dalga latansında belirgin bir gecikme olmadan P100 dalga genliğinde ciddi bir düşüş tespit edildi. P100 dalga genliği sağ gözde 1.5 µV ve sol gözde 3.3 µV idi.

Yapılan nörolojik ve sistemik muayeneler normal sınırlarda saptandı. Kranial manyetik rezonans inceleme (MRI) ve MRI anjiyografi görüntüleme yöntemleri uygulandı. Kranial MRI incelemesinde sağ temporo-parieto-okspital bölge periventriküler beyaz maddede ensefalomalazi alanı olduğu görüldü (Şekil 4). MRI anjiyografi bulguları normal sınırlarda idi.

Şekil 1a ve 1b. Olgunun sağ ve sol gözüne ait fundus fotoğraflarında belirgin olarak temporal alanlarda optik disk solukluğu izlenmektedir.



Şekil 2a ve 2b. Santral 30 derece görme alanı testinde sol homonim alt kuadrantanopsi görülmektedir.



TARTIŞMA

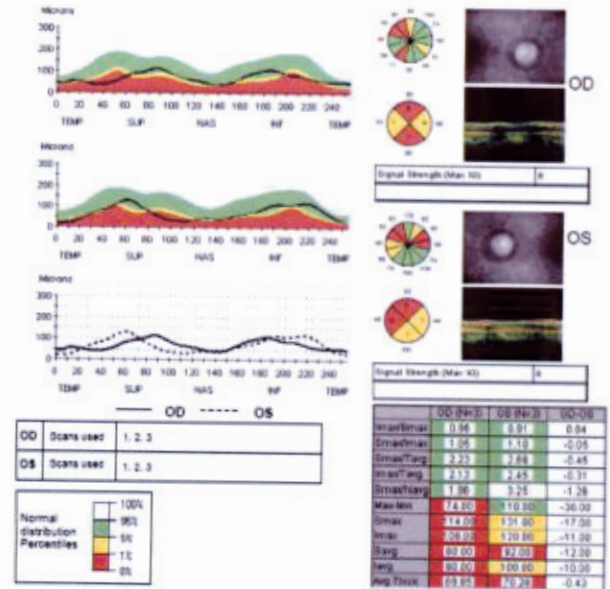
İsotretinoine ait oküler yan etkiler Dünya Sağlık Organizasyonu Sınıflama Sistemine göre mutlak, muhtemel ve mümkün (certain, probable and possible) olarak üçe ayrılmaktadır (4,5). İsoetretinoinin mutlak oküler yan etkilerinden bazıları arasında bozuk meibomian bez sekresyonu, meibomian bez atrofisi, blefarokonjonktivit, kuru göz, keratit, myopi, fotofobi ve azalmış karanlık adaptasyonu yer almaktadır (2). Sözkonusu olguda gerçekleştirilen elektrofizyolojik testlerde rod disfonksiyonunu ve gece görme bozukluğunu destekleyecek herhangi bir bulgu bulunmamıştır.

İsotretinoinin muhtemel oküler yan etkileri arasında azalmış renkli görme ve kalıcı karanlık adaptasyonu kaybı sayılabilir (2). Bu olguda azalmış renkli görme mevcut olduğu halde fotopik kon ERG ve 30 Hz flicker cevapları normal sınırlarda tespit edilmiştir. Bu nedenle, azalmış renkli görme düzeyinin optik atrofiye bağlı olduğu düşünülmektedir.

İsotretinoin kullanımına bağlı mümkün oküler yan etkilerden bazıları ise optik nörit, diplopi, optik disk ödemi ve beraberinde idyopatik intrakraniyal hipertansiyondur (IIH) (2,6). İsoetretinoin kullanan bir hastada baş ağrısı ve bulanık görme şikayetleri geliştiğinde IIH'ye bağlı gelişen papilödem tablosunu ekarte etmek için acil olarak detaylı bir oftalmolojik muayene gerekmektedir. Olgumuzda fundus muayenesinde herhangi bir optik disk ödemi saptanmamıştır. Sadece, her iki gözde özellikle optik sinir başının temporal kısmında oldukça be-

lirgin olan optik disk solukluğu olduğu tespit edilmiştir. Bizim düşüncemize göre hastamızın tarif ettiği iki haftalık bir süreçte herhangi bir optik disk ödemi bulgusu olmadan IIH'ye bağlı optik atrofi gelişmeansı çok zayıftır. Yapılan nörolojik muayenede kayda değer bir patoloji saptanmadığından ve daha evvel değinilen oftalmolo-

Şekil 3. Optik koherens tomografiyle değerlendirilen retina sinir lifi tabakası incelemesinde her iki gözde retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki azalma dikkat çekmektedir.



Şekil 4. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye görülen sağ temporo-parieto-okspital bölgede periventriküler beyaz maddedeki ensefalomalazi alan izlenmektedir.



lojik bulgular doğrultusunda lomber ponksiyondan kaçınılmıştır.

Kraniyal MRI'da sağ temporo-parieto-okspital bölgede periventriküler beyaz maddedeki ensefalomalazik alan perimetri ile tesbit edilen sol inferior homonim kuadrantanopsi ile örtüşmektedir. Sözkonusu ensefalomalazi alanının pre-term doğum sırasındaki olası hipoksiye bağlı gelişmiş olduğu düşünülmektedir ve bu ensefalomalazik alan klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Optik atrofi retina gangliyon hücre hasarının işareti olup, retina gangliyon hücrelerinin gövdelerinden lateral genikulate cisimdeki sinapslarına kadar herhangi bir kısımda meydana gelen tahribat sonucunda oluşmaktadır. Bu nedenlerle, perimetri ile tesbit edilen sol alt homonim kuadrantanopsinin sadece rastlantısal bir bulgu olduğuna ve isotretinoin kullanımına bağlı gelişen olası optik atrofiden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır.

PVEP, görme yollarının optik sinirden oksipital kortekse kadar fizyolojik durumunu ortaya koymak için

kullanılmaktadır. P100 dalga latansında uzama ve genliğinde azalma optik sinir hastalıklarında tesbit edilmektedir. Olgumuzda tespit edilen belirgin optik sinir hasarı PVEP'de P100 dalga genliğindeki dikkat çekici azalmayla kanıtlanmıştır. Otozomal dominant optik atrofi, kalıtsal olarak gelişen optik nöropatilerin en sık tipi olup ve görme keskinliğinde kayıp olmadan veya hafif bir azalma ile yavaş şekilde seyretme eğilimindedir (7). Olgumuzda, kalıtsal optik nöropatileri düşündürecek herhangi bir aile hikayesi olmamakla beraber anne ve babasının oftalmolojik muayeneleri de tamamen sağlam olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak; olgumuzda optik koherens tomografi ile tespit edilen RNFL kaybı ve PVEP ile kaydedilen belirgin genlik azalması ile uyumlu olan çift taraflı optik atrofünün isotretinoin kullanımı sonrasında geliştiği düşünülmektedir. Sistemik isotretinoin tedavisi alan hastalar oküler yan etkiler açısından uyarılmalı, oluşabilecek oküler belirtiler açısından bilgilendirilmeli ve tedavi süresince oftalmolojik açıdan takip edilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R: Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:299-305.
2. Santaella RM, Fraunfelder FW: Ocular adverse effects associated with systemic medications. *Drugs* 2007; 67(1):75-93.
3. Dinc UA, Yenerel NM, Görgün E, Oral D, Öncel B, Öncel M: A Case with Bilateral Optic Nerve Atrophy Associated with Isotretinoin Treatment for Acne Vulgaris. *Neuro-Ophthalmology* 2007;31(2): 117.3 (p49).
4. World Health Organization (WHO). The WHO Technical Report Series No. 498. International drug monitoring: the role of national centers. Geneva: WHO, 1972.
5. Edwards IR, Biriell C: Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1995; 10:93-102.
6. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Corbett JJ: Isotretinoin-associated intracranial hypertension. *Ophthalmology* 2004; 111:1248-1250.
7. Bioussé V, Newman NJ: Hereditary optic neuropathies. In *Albert & Jakobiec's principles and practice of Ophthalmology*, 3rd edition. Albert DM, Miller JW. Eds. Canada, Saunders Elsevier 2008, 3907-3918.