



Sitarabine Bağlı Kornea Toksisitesi: İki Olguda Loteprednol Etabonat %0,5 ile Kliniğin Düzelmeleri ve Semptomların Rahatlaması

Cytarabine-Induced Corneal Toxicity: Clinical Features and Relief of Symptoms with Loteprednol Etabonate 0.5% in Two Patients

© Gökçen Özcan*, © Ömür Özlenen Uçakhan**

*Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kırşehir, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Bu çalışmanın amacı yüksek doz sitarabin kemoterapisi sonrası toksik keratopati gelişen ve topikal loteprednol etabonate %0,5 tedavisini takiben semptomları düzelen 2 olgu bildirmektir. Akut miyeloid lösemili 25 yaşında kadın ile 26 yaşında erkek iki olgu, konsolidasyon kemoterapisi sonrası gelişen oküler rahatsızlık, fotofobi ve bulanık görme semptomları ile kliniğimize sevk edildi. Her iki olguda bilateral santral korneal epitelyal mikrokistler mevcuttu. *In vivo* konfokal mikroskopide, özellikle bazal epitel tabakalarında yüksek reflektivitede yaygın granüler ve düzensiz intraepitelyal opasiteler izlendi. Loteprednol etabonate %0,5, her iki olguda semptomları bir haftadan kısa sürede hafifletti ve tedaviden 2-3 hafta sonra epitelyal mikrokistler kayboldu. Sitarabine bağlı kornea toksisitesi için standart bir tedavi protokolü olmamasına rağmen, deksametazonun %0,1 ve prednizolon fosfatın %1,0 tedavide etkili olduğu bildirilmiştir. Olgu sunumumuzda, her iki olguda günde dört kez loteprednol etabonat %0,5'te semptomların baskılanmasında etkili olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi, sitarabin, sitarabine bağlı kornea toksisitesi, korneal mikrokistler, loteprednol etabonat, *in vivo* konfokal mikroskopi

Abstract

We report two patients who developed toxic keratopathy following high-dose cytarabine chemotherapy and whose symptoms resolved following topical loteprednol etabonate 0.5% treatment. A 25-year-old woman and a 26-year-old man with acute myeloid leukemia were referred to our department with symptoms of ocular discomfort, photophobia, and blurred vision after consolidation chemotherapy. Central corneal epithelial microcysts were observed bilaterally in both patients, and *in vivo* confocal microscopy showed highly reflective disseminated granular and irregular intraepithelial opacities, mainly in the basal epithelial layers. Loteprednol etabonate 0.5% relieved both patients' symptoms in less than a week, and the microcysts disappeared in 2 to 3 weeks of treatment. Although there is no standardized treatment protocol for cytarabine-induced corneal toxicity, dexamethasone 0.1% and prednisolone phosphate 1.0% were reported to be effective in the resolution of discomfort and symptoms. In the two patients we report herein, loteprednol etabonate 0.5% four times daily was also effective in suppressing the symptoms.

Keywords: Acute myeloid leukemia, cytarabine, cytarabine-induced corneal toxicity, corneal microcysts, loteprednol etabonate, *in vivo* confocal microscopy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gökçen Özcan, Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kırşehir, Türkiye

E-posta: drgokcencondu@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-2616-5941

Geliş Tarihi/Received: 16.07.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.12.2020

Cite this article as: Özcan G, Özlenen Uçakhan Ö. Cytarabine-Induced Corneal Toxicity: Clinical Features and Relief of Symptoms with Loteprednol Etabonate 0.5% in Two Patients. Turk J Ophthalmol 2021;51:114-117

©Telif Hakkı 2021 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Sitarabin esas olarak akut lenfoblastik olmayan lösemi tedavisinde kullanılan bir anti-metabolittir. Sitarabin tedavisine bağlı kornea toksisitesi tedavinin konsantrasyonuna ve süresine bağlıdır ve özellikle akut miyeloid lösemide (AML) konsolidasyon tedavisi için yüksek doz intravenöz tedavi alan hastalarda karşımıza çıkmaktadır.^{1,2} İntravenöz infüzyonu takiben ilaç kan-beyin bariyerini geçer ve aköz ile gözyaşı yoluyla korneaya ulaşır.¹ Sitarabine bağlı korneal toksisite, kornea epitelinde mikrokist oluşumu ile karakterizedir. Korneal toksik keratopati, kalıcı hasar veya skar olmadan iyileşir ve görme genellikle bazal seviyeye geri döner. Semptomların gerilemesi 10 ile 14 gün sürer ve etkilenen hücre hattının deskuamasyonunu izler. Nadir de olsa düşük doz sitarabin tedavisine bağlı kornea toksisitesi bildirilmiştir.³ Sitarabine bağlı kornea toksisitesi için standart bir tedavi protokolü olmamakla birlikte deksametazon ve prednizolon damlalarının tedavide etkili olduğu bildirilmiştir.^{1,4,5} Bu çalışmada topikal bir steroid olan loteprednol etabonatın sitarabine bağlı kornea toksisitesi tedavisinde deksametazon ve prednizolon kadar etkili olduğunu vurgulamak istiyoruz.

Olgu Sunumları

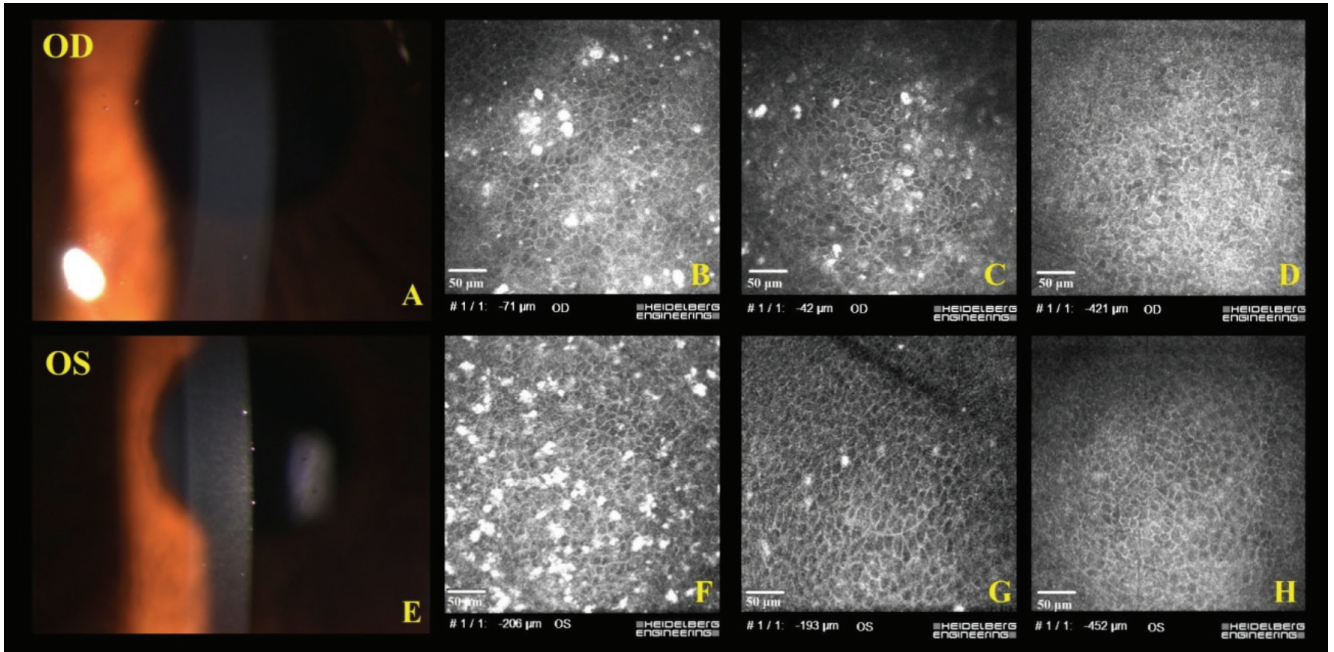
Olgu 1

Akut miyelomonositik lösemi (AML-M4) tanısı alan 25 yaşında kadın hasta, sitarabin ile son doz konsolidasyon kemoterapisini takiben 2 gün önce başlayan gözde yabancı cisim hissi ve fotofobi öyküsü ile başvurdu. Hasta 2 gün arayla 3 doz 6 g/m²/gün sitarabin tedavisi almış ve topikal kortikosteroid

profilaksisi kullanmamıştı. Hastanın her iki gözde oküler rahatsızlık hissi ve fotofobi şikayeti vardı ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/20 idi. Biyomikroskopik muayenede alt konjonktivada bilateral evre 3 boyanma ve santral korneada daha yoğun olmak üzere kornea epitelinde mikrokistler saptandı (Resim 1A ve 1E). *In vivo* konfokal mikroskopide (İVKM), özellikle bazal epitel tabakalarında, 8 ile 20 µm çapında yüksek reflektivitede yaygın granüler ve düzensiz intraepitelyal opasiteler izlendi (Şekil 1B ve 1F). Bazal epitel tabakalarına kıyasla epitelial kanat hücre tabakalarında daha az sayıda intraepitelyal opasite izlendi (Şekil 1C ve 1G). Günde 4 kez %0,5 loteprednol etabonat ve prezervansız yapay gözyaşı damlası reçete edildi. Tedaviden dört gün sonra hastanın şikayetleri tamamen geriledi. Tedaviden 3 hafta sonra mikrokistler tamamen kayboldu ve İVKM'de bazal epitel tabakalarından ziyade daha yüzeysel birkaç hiperreflektif alan görüldü (Şekil 1D ve 1H). Loteprednol göz damlası daha sonra azaltılarak ilerleyen haftalarda kesildi.

Olgu 2

Akut monositik lösemi (AML-M5) tanılı 26 yaşında erkek hasta, sitarabin ile yapılan son konsolidasyon kemoterapisinden sonra başlayan ve 4 gündür süren bulanık görme ve gözde rahatsızlık şikayeti ile başvurdu. Hasta 2 gün arayla 3 kez 6 gr/m²/gün sitarabin tedavisi almıştı. Hastaya kemoterapiye başlamadan önceki günden itibaren profilaktik %1 topikal prednizolon fosfat göz damlası kullanması önerilmesine rağmen, hasta bunu düzenli olarak yapmadığını söyledi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği sağ ve sol gözde sırasıyla 20/25 ve 20/20 idi. Biyomikroskopik muayenede bilateral korneal epitelial mikrokistler izlendi (Resim 2A ve 2D). Kornea veya konjonktiva



Şekil 1. Hasta 1, sağ (üst sıra) ve sol (alt sıra) göz: %0,5 loteprednol etabonat tedavisinde önce ve sonra izlenen biyomikroskopi ve *in vivo* konfokal mikroskopi (İVKM) bulguları. Tedaviden önce biyomikroskopide, korneal epitelial mikrokistler (A, E) izlendi ve İVKM'de esas olarak bazal epitelial tabakalarda olan (B, F) ve epitelial kanat hücreleri tabakalarında (C, G) daha az sayıda izlenen hiperreflektif opasiteler görüldü. Tedaviye başlandıktan iki hafta sonra bazal epitelial hücre tabakasının hiperreflektif opasitelerden neredeyse arınmış olduğu görüldü (D, H)

yüzeyinde boyanma saptanmadı. İVKM'de, yine bazal epitel tabakalarına kıyasla epitelyal kanat hücre tabakalarında (Şekil 2C ve 2F) 9 ile 18 µm çapında yüksek reflektivitede yaygın granüler ve düzensiz intraepitelyal opasiteler izlendi (Şekil 2B ve 2E). Hastanın şikayetleri 5 günde geriledi ve mikrokistler günde 4 kez %0,5 loteprednol etabonat ve prezervansız yapay gözyaşı damla ile 2 haftada kayboldu. Loteprednol göz damlası daha sonra azaltılarak ilerleyen haftalarda kesildi.

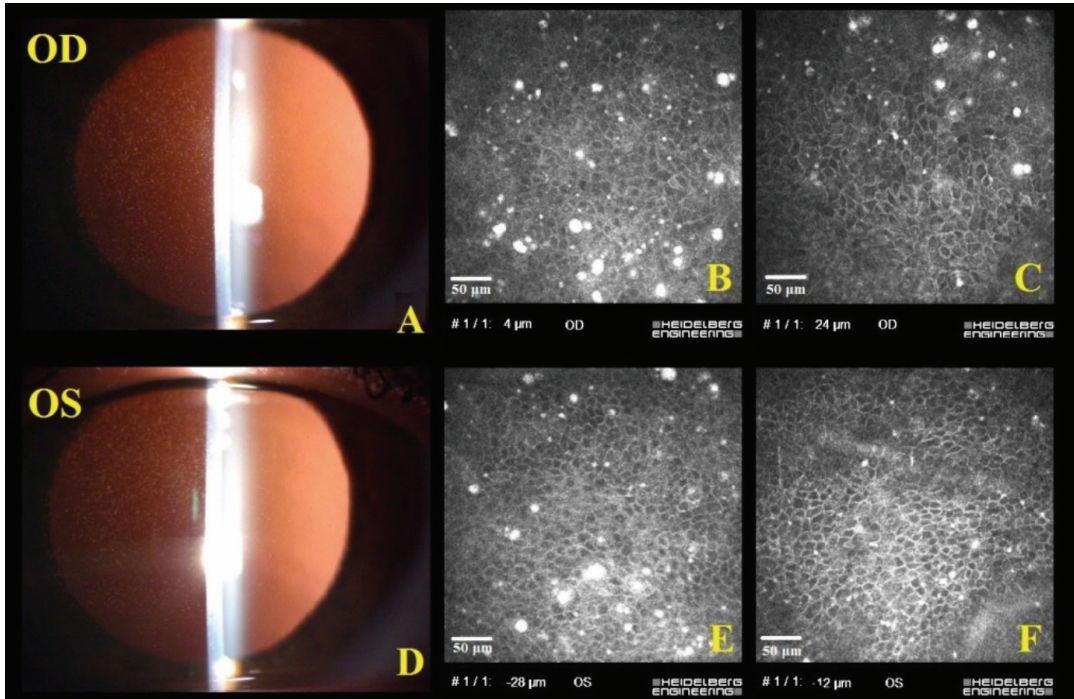
Tartışma

AML hastalarında tam remisyona sağlandıktan sonra nükslerin önlenmesinde sitarabin bazlı konsolidasyon kemoterapisinin zorunlu olduğu kanıtlanmıştır.⁶ Yüksek doz (3 doz 6g/m²/gün) sitarabin tedavisinin, konsolidasyon için düşük doz sitarabin tedavisinden (5 doz 0,4g/m² veya 0,1g/m²) daha üstün olduğu bildirilmiştir.⁷ Oküler semptomlar sitarabin tedavisine başlandıktan sonra 1 hafta içinde gelişir ve topikal kortikosteroidler ile önlenir. Hastalar genellikle gözde sulanma, fotofobi, yabancı cisim hissi ve bazen görme keskinliğinde azalmadan şikayet ederler. Biyomikroskopik muayenede konjonktival hiperemi, yüzeysel punktat keratopati ve konjonktival punktat boyamanın eşlik edebildiği korneal epitelyal mikrokistler görülebilir.

Korneal mikrokist oluşumunun kesin mekanizması bilinmemektedir. Sitarabin, hücre bölünmesinin S fazında DNA polimerazı inhibe ettiğinden, kornea epitelinin bazal tabakasını doldurmak için merkeze doğru göç eden yeni oluşan transient amplifikatör hücrelerin sitarabin toksisitesine karşı

daha savunmasız olması beklenmektedir. Periferik epitelyal kök hücreler santral bazal hücrelere göre daha uzun hücre siklus süresine sahip olduklarından, sitarabine toksisitesine aynı düzeyde duyarlı olmayabilirler; bu nedenle periferik kornea tipik olarak saydam kalır ve periferik korneada mikrokistlerin izlenmediği saydam bir kornea bölgesi görülür.¹ Bazal hücreler korneanın daha yüzeysel tabakalarına kayar ve dinamik değişim ve sürekli proliferasyon ile deskuamasyona uğrar, bu nedenle semptomlar geriler. İVKM semptomlarının izlendiği ilk birkaç günde bazal hücre tabakasında 8 ile 20 µm boyutunda hiperreflektif opasiteler görülür. Takip eden 4-9 gün içinde bu hiperreflektif opasiteler yüzeysel tabakalara geçer ve kanat hücreleri ile apikal hücreleri de etkiler. Guthoff ve ark.⁸ ayrıca intraepitelyal yüksek reflektivite gösteren elemanların, semptomların görüldüğü ilk günde, İVKM'de sadece bazal tabakada izlendiğini, ancak 9. ile 14. günlerde esas olarak daha yüzeysel tabakalarda görüldüğünü bildirmiştir. Histolojik olarak, bu opasitelerin sitoplazmik debris içeren piknotik çekirdeklere sahip dejenerasyon hücreleri temsil ettiği gösterilmiştir.⁹

Topikal kortikosteroid profilaksisi verilmediğinde sitarabine bağlı kornea toksisitesi insidansının %85-92 arasında olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Bu nedenle topikal steroidler tedaviye başlamadan 1 gün önce başlanır ve tedavi boyunca kullanılır. Topikal kortikosteroid göz damlalarının insidansı %8-16'ya düşürdüğü bildirilmiştir.^{2,10} Etki mekanizması bilinmemekle birlikte kortikosteroid göz damlalarının DNA replikasyonunda kısmi azalmaya neden olarak kornea epitel hücrelerini sitarabinin etkilerine daha az duyarlı hale getirdiği hipotezi öne sürülmüştür.² Plasebo ile profilaktik steroid kullanımının karşılaştırıldığı



Şekil 2. Hasta 2, sağ (üst sıra) ve sol (alt sıra) göz: %0,5 loteprednol etabonat tedavisine başlamadan önce arkadan aydınlatmalı biyomikroskopide bilateral olarak çok sayıda santral korneal epitelyal mikrokist saptandı (A, D). İVKM'de epitelyal kanat hücre tabakasından ziyade bazal epitelyal hücre tabakasında (B, E) düzensiz hiperreflektif opasiteler izlendi (C, F). Tedaviden sonra bu hastanın İVKM ölçümü yapılmadı

randomize, çift kör bir çalışmada, kortikosteroidlerin konjonktival hiperemi ve görmeye azalmayı önlediği ve mikrokist oluşum derecesini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir.² Ayrıca, profilaktik topikal kortikosteroid kullanımı, gözde sulanma, fotofobi ve yabancı cisim hissi gibi sitarabine bağlı kornea toksisitesi semptomlarını kesinlikle hafifletmektedir. Sitarabine bağlı kornea toksisitesine karşı profilakside %0,1 betametazon sodyum fosfat, %0,1 deksametazon ve %1 prednizolon fosfat göz damlası kullanılması daha önce önerilmiştir.^{1,2} Bizim iki olgumuzda da %0,5 loteprednol etabonat göz damlası hastaların semptomlarını baskılamada ve fotofobiyi gidermede oldukça etkiliydi. Bu hastalar zaten immunsuprese olduğu için %0,5 loteprednol etabonat kullanımı oküler yüzeyde sekonder enfeksiyon riskini azaltabileceği gibi kısa süreli topikal kortikosteroid kullanımına bağlı intraoküler basınçta yükselme gibi yan etki riskini de en aza indirebilir.

Sitarabinin kompetitif inhibitörü olan topikal 2-deoksisisitidin kullanımının, sistemik sitarabinin neden olduğu doza bağlı kornea toksisitesinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilaç ticari olarak temin edilememektedir.¹¹ Yapay gözyaşı damlaları ise gözyaşında sitarabini seyrelterek semptomların giderilmesine yardımcı olabilir; bu nedenle topikal kortikosteroid profilaksisine topikal lubrikanların eklenmesi genellikle önerilir.⁴

Akut ön üveit ve optik nöropati yüksek doz sitarabin tedavisinin diğer nadir görülen komplikasyonlarıdır.¹² Hematopoetik hücre transplantasyonu için indüksiyon evresinde total vücut ışınlanması ile birlikte kullanılan yüksek doz sitarabin tedavisi nadiren kapiller perfüzyon bozukluğunun eşlik ettiği retinal mikrovasküler hasarı, neovaskülarizasyonu, vitreus kanamasını ve maküla ödemi indükleyebilir.¹³

Özetle, göz hekimleri sitarabine bağlı oküler toksisitenin bulgu ve belirtileri hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Onkologların ise sitarabin ile yüksek doz kemoterapi alması gereken hastalarda, topikal kortikosteroid tedavisi ve yapay gözyaşı ile lubrikasyona başlanması için oftalmoloji konsültasyonu istenmesinin önemini bilmesi gerekmektedir. Sitarabine bağlı keratopati tanısı konulduktan sonra oküler rahatsızlık, fotofobi ve yabancı cisim hissini gidermede %0,5 loteprednol etabonat gibi topikal hafif etkili steroidler ve sık lubrikasyon, topikal deksametazon ve prednizolon göz damlaları kadar etkili olabilir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.Ö.U., G.Ö., **Konsept:** Ö.Ö.U., G.Ö., **Dizayn:** Ö.Ö.U., G.Ö., **Veri Toplama veya İşleme:** G.Ö., Ö.Ö.U., **Analiz veya Yorumlama:** G.Ö., Ö.Ö.U., **Literatür Arama:** G.Ö., Ö.Ö.U., **Yazan:** G.Ö., Ö.Ö.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma kısmen Ankara Üniversitesi'nden alınan bir araştırma desteği kapsamında desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Lochhead J, Salmon JF, Bron AJ. Cytarabine induced corneal toxicity. *Eye (Lond)*. 2003;17:677-678.
2. Lass JH, Lazarus HM, Reed MD, Herzig RH. Topical corticosteroid therapy for corneal toxicity from systemically administered cytarabine. *Am J Ophthalmol*. 1982;94:617-621.
3. Kumar L, Dua H, Agarwal S, Singh S, Kochupillai V. Ocular toxicity of low dose cytosar. *N Z Med J*. 1987;100:361.
4. Higa GM, Gockerman JP, Hunt AL, Jones MR, Horne BJ. The use of prophylactic eye drops during high-dose cytosine arabinoside therapy. *Cancer*. 1991;68:1691-1693.
5. Dhillon VK, Faraj LA, Elalfy MS, Bhatt U, Said DG, Dua HS. Corneal microcysts. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:147-148.
6. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre OR, Frei E 3rd. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1994;331:896-903.
7. Magina KN, Pregartner G, Zebisch A, Wölfler A, Neumeister P, Greinix HT, Berghold A, Sill H. Cytarabine dose in the consolidation treatment of AML: A systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2004;130:946-948.
8. Guthoff T, Tietze B, Meinhardt B, Becher J, Guthoff R. Cytosine-arabinside-induced keratopathy: A model of corneal proliferation kinetics keratopathy. *Ophthalmologica*. 2010;224:308-311.
9. Hopen G, Mondino BJ, Johnson BL, Chervenick PA. Corneal toxicity with systemic cytarabine. *Am J Ophthalmol*. 1981;91:500-504.
10. Herzig RH, Wolff SN, Lazarus HM, Phillips GL, Karanes C, Herzig GP. High-dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia. *Blood*. 1983;62:361-369.
11. Lazarus HM, Hartnett ME, Reed MD, Murphy BF, Lass JH. Comparison of the prophylactic effects of 2-deoxycytidine and prednisolone for high-dose intravenous cytarabine-induced keratitis. *Am J Ophthalmol*. 1987;104:476-480.
12. Hoffman DL, Howard JR, Sarma R, Riggs JE. Encephalopathy, myelopathy, optic neuropathy, and anosmia associated with intravenous cytosine arabinoside. *Clin Neuropharmacol*. 1993;16:258-262.
13. Vogler WR, Winton EF, Heffner LT, Gordon DS, Sternberg P, Crocker I, Reynolds R, Dobbs CK. Ophthalmological and other toxicities related to cytosine arabinoside and total body irradiation as preparative regimen for bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1990;6:405-409.