

Kapesitabin ile Tedavi Edilen Bir Hastada Bilateral Kistoid Makula Ödemi

Bilateral Cystoid Macular Edema in A Patient Treated With Capecitabine

Ali KURT¹, Osman AHMET POLAT¹, Raşit KILIÇ¹

ÖZ

Yetmiş altı yaşındaki kadın hasta son 5-6 aydır olan bilateral ağrısız görme azalması şikayetiyle başvurdu. Düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri sağ gözde 20/640, solda 20/500 idi. Biyomikroskopik muayenesinde bilateral psödofoak olması dışında bir özellik yoktu. Göz içi basınçları normaldi. İndirekt retina ve optik koherens tomografi (OKT) muayenesinde bilateral şiddetli kistoid makula ödemi izlendi. Hastaya 10 ay önce kolon kanseri nedeniyle oral kapesitabin başlanmış olduğu ve 4 ay önce tedavisinin tamamlanmış olduğu öğrenildi. Kapesitabin dışında sistemik veya topikal bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Asetozolamid tablet, topikal steroid ve nonsteroid anti-inflamatuvar damla tedavisinden bir ay sonra düzeltilmiş en iyi görme düzeyleri sağ gözde 20/200, solda 20/63'e yükseldi. OKT'de kistoid makula ödeminin sağ gözde azaldığı, sol gözde kaybolduğu görüldü. Olgumuz literatürde kapesitabine kullanımına bağlı bilateral kistoid makula ödemi geliştiği raporlanan ilk olgudur.

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, kapesitabin, makula ödemi.

ABSTRACT

76 years old female patient applied our clinic with bilateral painless decreased vision for 5-6 months. Best corrected visual acuities were 20/640 in the right, 20/500 in the left eye. Slit lamp examination was unremarkable except bilateral pseudophakia. Intraocular pressures were within normal limits. Bilateral severe cystoid macular edema was identified in indirect retina examination and optical coherence tomography (OCT). Patient was initiated oral capecitabine therapy 10 months ago and the therapy was ceased 4 months ago. There wasn't any other topical or systemic medication history except capecitabine. After the treatment with oral acetazolamide and topical steroid and non-steroidal drops, best corrected visual acuities increased to 20/200 in right eye and 20/63 in the left eye. In OCT examination cystoid macular edema was decreased in the right eye and disappeared in the left eye. This is the first case reporting bilateral cystoid macula edema related to capecitabine therapy in the literature.

Key Words: Colon cancer, capecitabine, macular edema.

GİRİŞ

Kapesitabin (Xeloda-Roche-Birleşik Krallık) kanser dokusu içindeki timidin fosforilaz tarafından 5-fluorourasile (5-FU) dönüştürülen bir ön ilaçtır. Kolon kanseri tedavisinde ameliyat sonrası adjuvan amaçlı oral kullanılan bir ilaçtır ve en sık yan etkisi el ayak sendromudur¹. Oküler yan etkileri nadirdir; retinal venöz tromboz, yüzeysel keratit ve subepitelyal deposit oluşumu, lakrimal kanal tıkanıklığı şeklinde olgu sunumları bildirilmiştir²⁻⁵. Biz de bu vaka ile oral kapesita-

bin kullanımına bağlı bilateral kistoid makula ödemi (KMÖ) gelişen bir olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Sigmoid kolon adenokarsinomu dışında sistemik bir hastalığı bulunmayan 76 yaşında kadın hasta 5-6 aydır mevcut olan görme azlığı ile başvurdu. Hasta anemnezi sorgulandığında sigmoid kolon adenokarsinomu nedeniyle dış merkezde kemoterapi başlandığı ve dosyasından edinilen bilgiye göre

1- Yrd. Doç. Dr., Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Kırşehir, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 30.08.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 25.09.2017

Ret-Vit 2019; 28: 79-82

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ali KURT

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Kırşehir, Türkiye

Phone: +90 537 027 5488

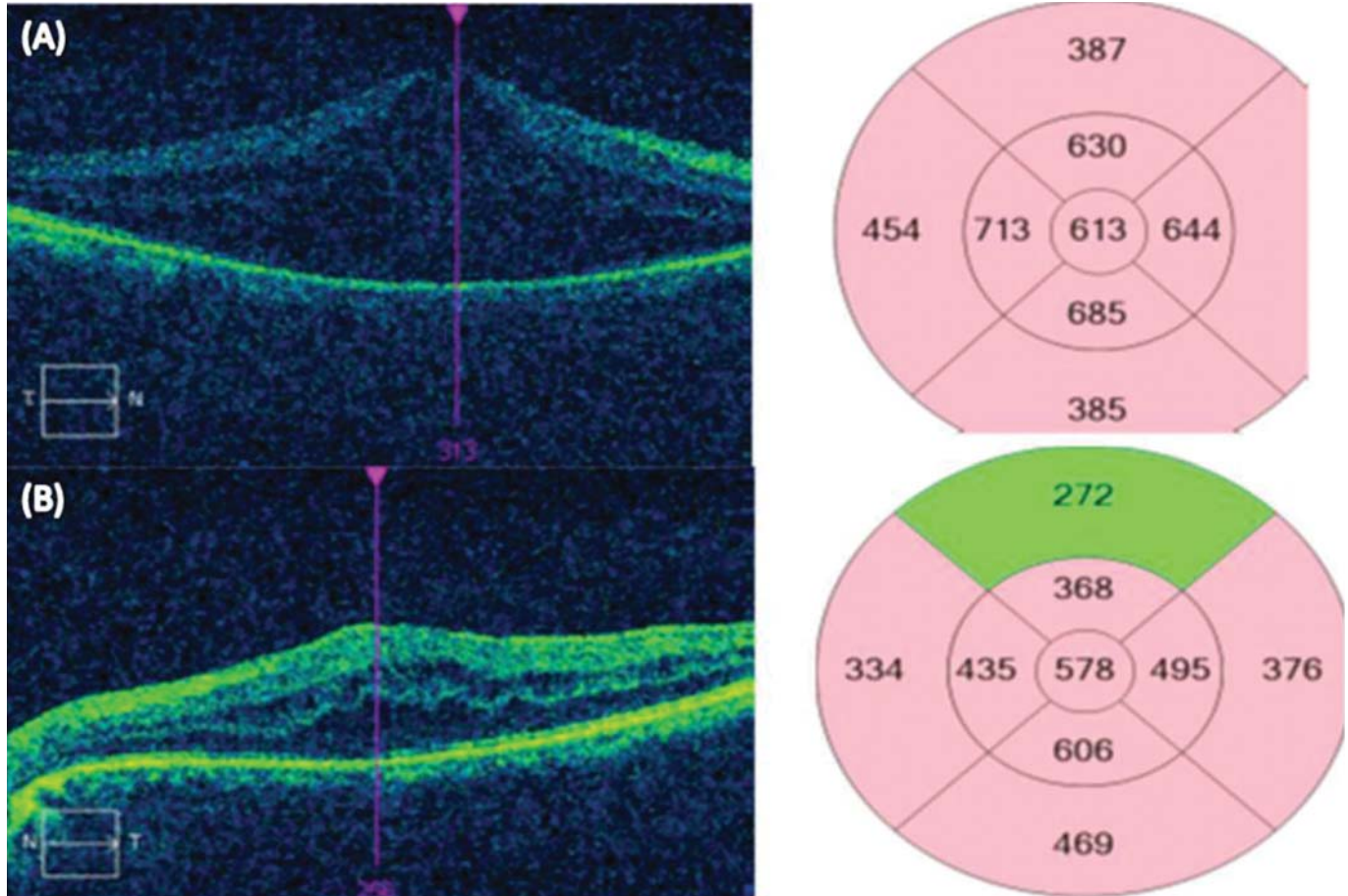
E-mail: dralikurt@gmail.com@gmail.com

oral kapesitabin 2x1000mg/gün pozolojide iki hafta ilaç kullanımı sonrası 1 hafta ara şeklinde 3 haftalık döngü ile tedaviye başlandığı öğrenildi. Tedaviden 70 gün sonra hastanın 4.kür dozu onkoloji birimi tarafından 2x2000mg/gün olarak artırıldığı belirlendi. Tedavisinin 3. ayında (4.kür bittikten 6 gün sonra) bir haftadır başlayan ve giderek artan bilateral ağrısız görme azalması ile başka bir göz kliniğine konsülte edilmiş. Düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri sağ gözde 20/640, sol gözde 20/500 olarak not edilmiş. Biyomikroskopik muayenesinde bilateral psödotak olması dışında bir özelliğin olmadığı ve göz içi basınçları normal olarak kaydedilmiş. Fundus ve optik koherens tomografi (OKT) muayenesinde bilateral şiddetli KMÖ izlenmiş. Cirrus HD spektral-domain OKT'de (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, ABD) santral makula kalınlıkları sırasıyla sağda 613 μm , solda 578 μm olarak tespit edilmiş (Şekil 1).

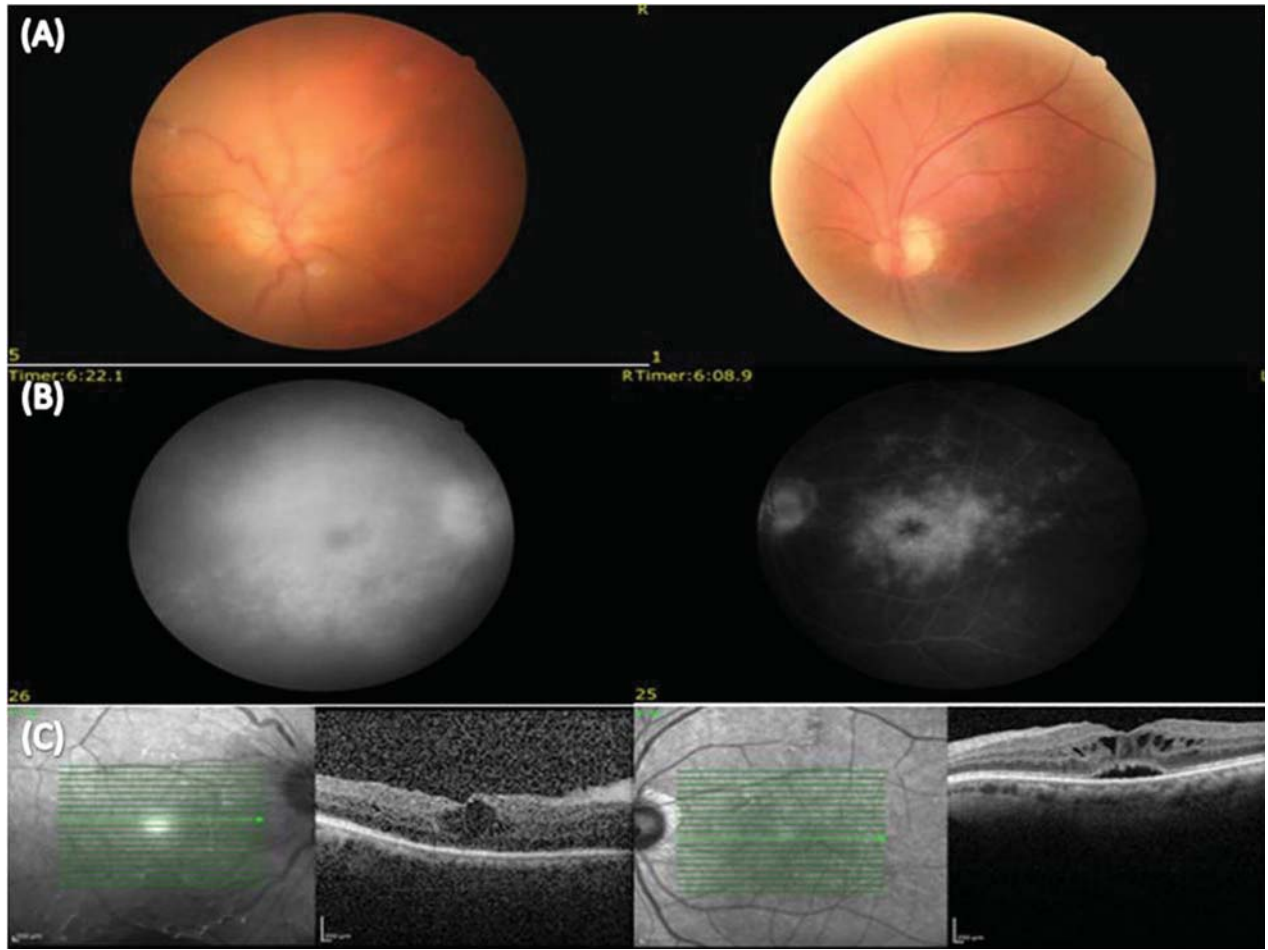
Göz konsültasyonu sonrası onkoloji birimi tarafından intrakranial metastaz araştırılmış ancak herhangi bir metastaz tespit edilmemiş. İlacın kullanılmasına 2 hafta ara verilmiş sonrasında akşam alınan ilaç dozu 1500mg'a düşürülmüş. Ancak hasta KMÖ için tekrar göz muayenesi için kontrolle gitmemiş ve bu nedenle de herhangi bir tedavi almamış. Dört kür daha (3 ay) kemoterapisine son dozda devam edilmiş.

Kapesitabin tedavisi bittikten 4 ay sonra hasta her iki gözde görme azlığı şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri sırasıyla sağ gözde 20/500, sol gözde 20/400 düzeyindeydi. Biomikroskopik muayenesinde bilateral psödotak olması dışında bir özellik yoktu ve göz içi basınçları normaldi. Fundus muayenesinde her iki gözde KMÖ görüldü. Fundus floresin anjiyografide (FFA) geç dönemde tipik KMÖ ile uyumlu içi boş kistoid boşlukların boya ile dolması sonucu görülen taç yaprağı şeklinde (petaloid) hiperflöresans izlendi. FFA'da sağ gözde geç fazda optik disk üzerinde, arka kapsüler opasite nedeniyle net olmakla birlikte, ılımlı hiperflöresans izlenmektedir. Spektral domain (SD) OKT'de (Heidelberg Mühendislik, Inc., Heidelberg, Almanya) bilateral KMÖ ve solda subfoveal seröz dekolman izlendi. Santral makula kalınlıkları sırasıyla sağda 475 μm , solda 437 μm idi (Şekil 2).

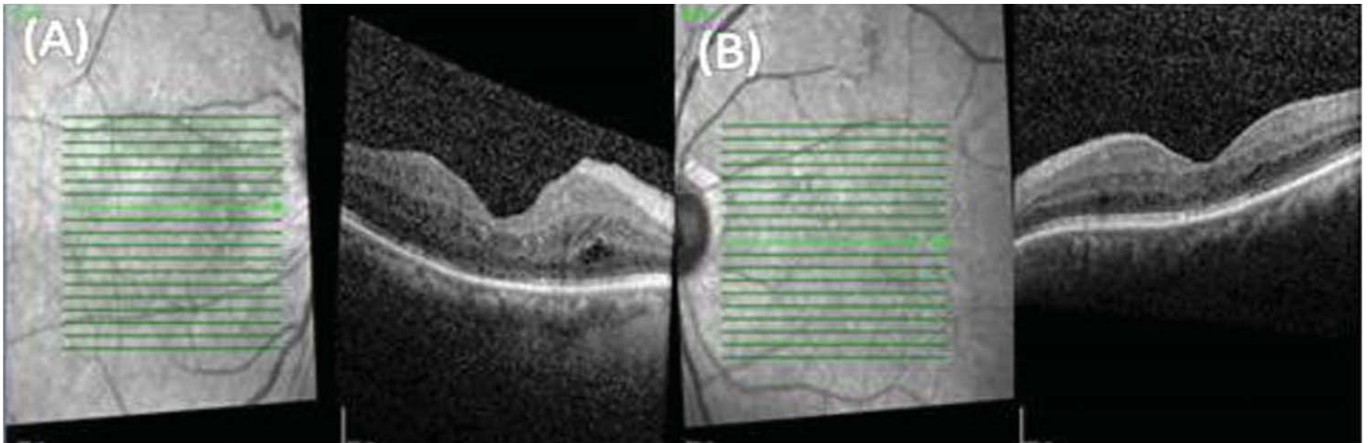
Asetozolamid 250 mg tablet günde iki kez, topikal prednisolone acetate 1% 4x1, nepafenak 0.1% damla 3x1 tedavisinden 1 ay sonra en iyi düzeltilmiş görme düzeyi sırasıyla sağ gözde 20/200, sol gözde 20/63 düzeyindeydi. SD-OKT'de santral makula kalınlıkları sırasıyla sağda 304 μm , solda 293 μm idi (Şekil 3). Bilateral kistoid makula ödemi belirgin düzelmişti. Sağ gözdeki devam eden görme azlığı posterior kapsüler opasiteye bağlandı.



Şekil 1. Olgunun ilk başvurduğu merkezde yapılan OCT kaydı: Sağda santral makula kalınlığı 613 μm (A) ve solda 578 μm (B).



Şekil 2. Başyuru anında: (A) Renkli fundus fotoğrafları. (B) FFA'da geç fazda taç yaprağı şeklindeki (petaloid) sızdırma (C) SD-OCT: Santral maküla kalınlığı sağda 475 μm ve solda 437 μm .



Şekil 3. Tedavi sonrası OCT bulguları: sağda santral maküla kalınlığı 304 μm (A) ve solda santral maküla kalınlığı 293 μm (B).

TARTIŞMA

Kistoid makula ödemi (KMÖ) spesifik bir hastalıktan ziyade birçok çeşitli durumun klinik özelliği olarak ortaya çıkar. Diabetik retinopati, retinal vasküler hastalıklar, üveitler, katarakt cerrahisi sonrası (Irvine Gass) KMÖ gelişimi ile ilişkili oküler durumlardır⁶. Antidiabetikler

(thiazolidinedionlar), taksan grubu (dokataksel and paklitaksel) gibi kematerapotik ilaçlar, tamoksifen, interferonlar, niasin gibi sistemik kullanılan birçok ilaç KMÖ'ye neden olabilir. Topikal olarak kullanılan prostaglandin analogları, epinefrin, beta-blokörler ve prezervatifler de KMÖ yapabilir⁷.

Kapesitabin kanser dokusu içindeki timidin fosforilaz tarafından 5-fluorourasile (5-FU) dönüştürülen bir ön ilaçtır. Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından metastatik kolon kanserinde oral uygulama kullanımı onaylanmıştır¹. Kapesitabinle ilişkili oküler yan etkiler olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Bir olguda retinal ven trombozu gelişimi tedavide oral alınan kapesitabinle birlikte intravenöz bevacizumab kullanılmasına bağlanmıştır². İki olguluk bildirimde kapesitabin kullanımına bağlı yüzeysel keratit ve subepitelyal korneal depositler görülmüştür³. Bir olguda bilateral lakrimal kanal tıkanıklığı gelişimi gözlenmiştir. Bu vakada kapesitabin kesildikten epifora şikayetinin kaybolduğu görülmüştür⁴. Deneysel model olarak köpeklerde yapılan çalışmada renal transplantasyon sonrası kapesitabin verilen toplam 6 köpeğin ikisinde süperfisyal keratit gelişmiştir⁵.

Bu ilacı 5-FU kabul edersek; literatürde sistemik 5-FU kullanılmasına bağlı retina patolojisi bir olguda bildirilmiştir. Ancak gelişen bilateral santral seröz korioretinopati kemoterapotiklere bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesi için intravenöz deksametazon kullanımına bağlanmıştır⁶.

Katarakt cerrahisi sonrası gelişen KMÖ ağrısız görme azalması yapar ve Irvine Gass sendromu olarak bilinir. Genellikle 6. aydan sonra klinik olarak iyileşme görülür⁹. Hastamızın katarakt cerrahileri 15 yıl önce yapılmış olduğu için ve görme azlığı öyküsü 5-6 aydır olduğu için ayırıcı tanıda Irvine Gass sendromu dışlanmıştır. Olgumuzun sistemik vasküler ve oküler bir hastalığı, topikal herhangi bir ilaç öyküsü yoktu. Hasta görme azlığının kemoterapi sonrası başladığını belirtti. Kapesitabin birlikte başka bir kemoterapotik ilaç kullanmamıştı. Kapesitabin tedavisi sona erdikten 4 ay süresince KMÖ için tedavi almamasına rağmen KMÖ azalmış ama tamamen düzelmemiştir (Şekil 1 ve Şekil 2). Bu hikaye ve bulgular nedeniyle makula ödemi kapesitabine bağlanmıştır.

Bu vakada da KMÖ oluşumu, kapesitabinin RPE'inde sıvı transportunu bozacak bir hücrel fonksiyon bozukluğuna yol açması sonucu ve/veya kan retina bariyerini bozan bir inflamasyona neden olması sonucu olabilir. Tedavide kullandığımız ilaçlara aldığımız olumlu yanıt bu hipotezleri destekler niteliktedir. Karbonik anhidraz inhibitörleri karbonik anhidraz inhibe ederek retina pigment epitelinden geçen sıvı transportunu artırır ve muhtemel bir RPE fonksiyon bozukluğu asetozolamid ile düzelmiş olabilir¹⁰. Olgumuzun FFA'sında sağ gözde optik diskte ılımlı bir hiperfloresans izlenmiştir. Sağ gözünde arka kapsül kesafeti ile net görüntü elde edilemese de ön kamara ve vitreusta belirgin hücre görülmemiş, retinit ve koroidit odağı izlenmemiştir, bununla birlikte FFA'sında sağ gözde optik diskte geç fazda izlenen ılımlı bir hiperfloresans arka segmentteki bir inflamasyonun göstergesi olabilir. Nepafenak gibi nonsteroid

anti-inflamatuar ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek, kortikosteroidler de fosfolipaz A2 inhibisyonu yaparak makula ödemi tedavisinde faydalı olabilirler ve bizim olgumuzda da ilaca bağlı oluşmuş bir inflamasyon bu tedaviler ile baskılanmış ve makula ödeminin düzelmesine yardımcı olmuş olabilir¹¹.

Sonuç olarak bir kanser ilacı olarak kullanılan kapesitabin kistoid makula ödeme ve görme azlığına neden olabilir ve tedavi ile gerileyebilir. Onkoloji hekimleri bu ilacı kullanırken görme azlığı tarifleyen hastalarını göz hekimine yönlendirmelidirler.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Koukourakis GV, Kouloulas V, Koukourakis MJ, Zachari- as GA, Zabatis H, Kouvaris J. Efficacy of the oral fluorouracil pro-drug capecitabine in cancer treatment: a review. *Molecules*. 2008;13(8):1897-922.
2. Gilbar P, Sorour N. Retinal vein thrombosis in a patient with metastatic colon cancer receiving XELOX chemotherapy combined with bevacizumab pre-hepatic resection. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(1):152-4.
3. Waikhom B, Fraunfelder FT, Henner WD. Severe ocular irritation and corneal deposits associated with capecitabine use. *N Engl J Med*. 2000;343(10):740-1
4. Noguchi Y, Mitani T, Kawara H, Tokuyama Y, Tamura Y, Uchiyama K, Shimizu Y. A case of lacrimal duct obstruction caused by capecitabine. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2015;42(1):123-5.
5. Zarfoss M, Bentley E, Milovancev M, Schmiedt C, Dubielzig R, McAnulty J. Histopathologic evidence of capecitabine corneal toxicity in dogs. *Vet Pathol*. 2007;44(5):700-2.
6. Badaró E, Novais E, Prodocimo LM, Sallum JM. Spectral-domain optical coherence tomography for macular edema. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:191847.
7. Makri OE, Georgalas I, Georgakopoulos CD. Drug-induced macular edema. *Drugs*. 2013 ;73(8):789-802.
8. Giralt J, Rey A, Villanueva R, Alforja S, Casaroli-Marano RP. Severe visual loss in a breast cancer patient on chemotherapy. *Med Oncol*. 2012 Dec;29(4):2567-9.
9. Shields MK, Adler PA, Fuzzard DR, Chalasani R, Teong JM. A Case of acute bilateral irvine-gass syndrome following uncomplicated phacoemulsification, demonstrated with optical coherence tomography. *Case Rep Ophthalmol*. 2015 30;6(1):143-8.
10. Rotsos TG, Moschos MM. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):919-930.
11. Pleyer U, Ursell PG, Rama P. Intraocular pressure effects of common topical steroids for post-cataract inflammation: are they all the same? *Ophthalmol Ther*. 2013;2(2):55-72.