

İnterferon-Alfa ile İlişkili Anterior İskemik Optik Nöropati

Two Cases of Anterior Ischaemic Optic Neuropathy Associated with Interferon-Alpha Treatment

M. Atila ARGİN¹, Erdem DİNÇ², Ayça YILMAZ¹, Engin ALTINTAŞ³
Cengiz PATA³, Aynur ÖZGE⁴

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

İnterferonlar, doğal glikoprotein yapıları sitokinler olup başta kronik viral hepatitler, solid tümörler ve hematolojik malignansiler olmak üzere geniş kullanım alanları vardır. Ancak interferon tedavisi sırasında değişik sistemik ve oküler yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Yan etkiler genellikle geri dönüşümlü ve hafif olmakla birlikte ciddi hatta ölümcül olabilmektedir. Bu yazıda kronik hepatit C enfeksiyonu tanısıyla interferon α ve ribavirin tedavisi alan ancak tedavi sırasında tek taraflı görme kaybı ortaya çıkan ve yapılan muayene-tetkikler sonucunda anterior iskemik optik nöropati teşhisi konulan iki olgu sunulmuştur. Her iki olguda da interferon α tedavisinin kesilmesiyle klinik bulguların gerilediği ve takiplerde optik atrofi geliştiği izlendi.

Anahtar Kelimeler: İnterferon, anterior iskemik optik nöropati.

ABSTRACT

Interferons are natural glycoprotein structured cytokins used in mainly chronic viral hepatitis, solid tumors and hematological malignancies, they are used in wide range of other indications. Various systemic and ocular adverse effects occur during interferon treatment. However, adverse effects are mild but sometimes serious even fatal. In this paper, we introduce two cases who are on interferon α and ribavirin treatment with chronic hepatitis-c indication, but those who have developed single sided blindness during this treatment and resulted in optic neuropathy at follow up examinations. After stopping of interferon alpha treatment, clinical symptoms regressed but optic atrophy developed in both cases.

Key Words: Interferon, anterior ischaemic optic neuropathy.

Ret-Vit 2009;17:149-152

GİRİŞ

İnterferonlar, farklı tip hücrelerce sentezlenen doğal glikoprotein yapısına sahip düşük moleküler ağırlıklı sitokinlerdir.¹ İnsan hücreleri tarafından 3 değişik yapıda interferon üretimi yapılmaktadır: lökositler (alfa), fibroblast (beta) ve aktive olmuş T hücreleri ve doğal öldürücüler (gama).² İnterferon- α antisitokin, antiviral, immünomodülatör ve antiproliferatif etkiye sahiptir.³ Bu etkilerinden dolayı başta kronik viral hepatitler, solid tümörler ve hematolojik malignansiler olmak üzere geniş kullanım alanı vardır.⁴ İnterferon α ile tedavi edilen viral

hepatit hastalarında çok değişik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir, bu yan etkiler genellikle hafif ve geri dönüşümlü olmakla birlikte zaman zaman ciddi, nadiren de ölümcül olabilmektedir.⁴ Ciddi nörolojik ve psikiyatrik yan etkilerin yanı sıra retinal vasküler oklüzyon, retinal hemorajiler ve anterior iskemik optik nöropati gibi oküler yan etkilerde bildirilmiştir.⁵⁻⁸ Bu yazıda kronik hepatit C tanısı ile interferon α ve ribavirin tedavisine başlanan, tedavi sırasında tek taraflı görme kaybı gelişen ve yapılan muayene-tetkikler sonucunda anterior iskemik optik nöropati teşhisi konulan iki ayrı olgu sunulmuştur.

Geliş Tarihi : 12/02/2008

Kabul Tarihi : 28/06/2008

Received : February 12, 2008

Accepted : June 28, 2008

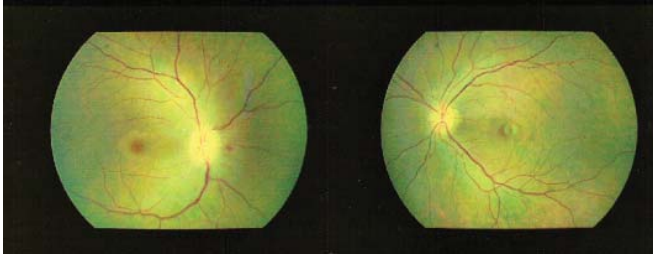
- 1- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Mersin, Doç. Dr.
- 2- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Mersin, Araş. Gör. Dr.
- 3- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D., Mersin, Doç. Dr.
- 4- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Mersin, Doç. Dr.

- 1- M.D., Associate Professor, Mersin University Medical Faculty, Department of Ophthalmology Mersin/TURKEY
ARGİN M.A., aargin59@hotmail.com
YILMAZ A., aycayilmaz@mersin.edu.tr
- 2- M.D., Mersin University Medical Faculty, Department of Ophthalmology Mersin/TURKEY
DİNÇ E., erdem_dinc@hotmail.com
- 3- M.D., Associate Professor, Mersin University Medical Faculty, Department of Internal Medicine Mersin/TURKEY
ALTINTAŞ E., enginaltintas@gmail.com
PATA C., cpata@yeditepe.edu.tr
- 4- M.D., Associate Professor, Mersin University Medical Faculty, Department of Neurology Mersin/TURKEY
ÖZGE A., aynurozge@gmail.com

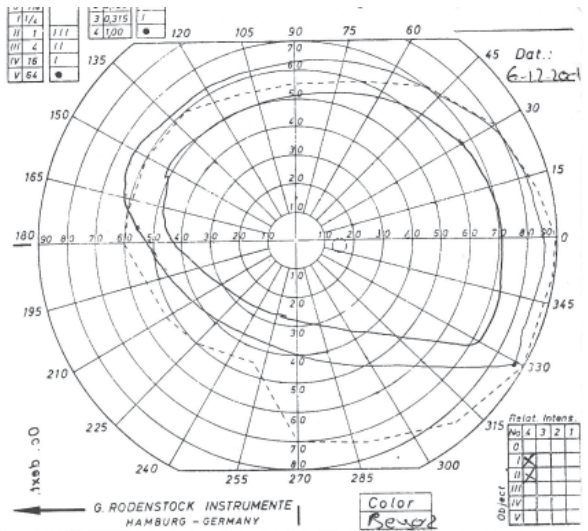
Correspondence: M.D. Associate Professor, M. Atila ARGİN
Mersin University Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Zeytinlibahçe Caddesi, Mersin/TURKEY

Olgu 1

Sağ femur ve sağ humerus lateral kondil kırığı nedeniyle yatırılan ve operasyon öncesi yapılan tetkiklerde Anti HCV pozitifliği saptanan 54 yaşındaki kadın hastanın özgeçmişinde kan transfüzyonu hikayesi vardı. Hipertansiyon nedeniyle takip edilen hastanın oftalmolojik muayenesi doğaldı. Yapılan ilk fizik muayene de ALT-AST ve diğer karaciğer fonksiyon testleri, üst batin ultrasonografi bulguları normaldi. Bakılan HCV RNA pozitif-



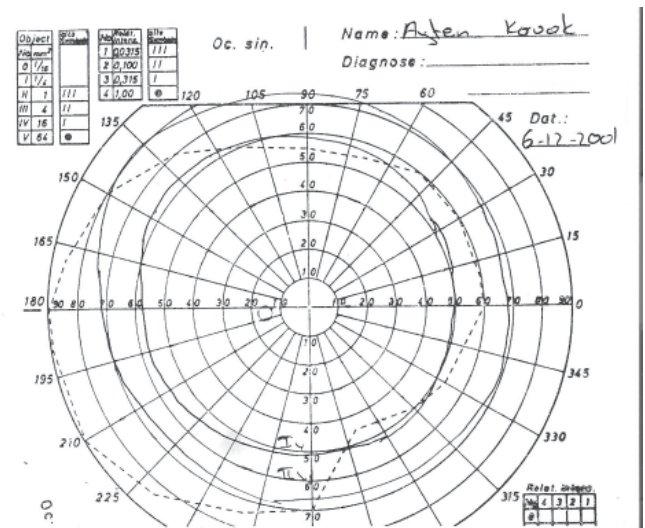
Resim 1: Sağ optik disk ödemi ve peripapiller splinter hemorajiler, sol optik disk normal.



Resim 2: Goldman perimetresinde sağ gözde belirgin altitudinal defekt (Üstte).

ti. İki aylık aralarla kontrol altına alınan hastanın ALT ve AST değerlerinde yükselme görülmesi üzerine karaciğer ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Laboratuvar tetkikleri ve biyopsi sonucunda hastaya kronik hepatit C tanısı kondu ve 9 milyon IU/hafta interferon α 2a (Roferon-A® Roche/İsviçre) ve 1200 mg/gün ribavirin (Copegus® Roche/Kanada) tedavisine başlandı. Hasta ilk iki ay 15 günlük aralarla daha sonra aylık kontrollerle değerlendirildi. Üçüncü ayda bakılan HCV RNA'nın negatif olması üzerine tedavinin bir yıla tamamlanması planlandı ancak tedavinin 6. ayında hasta sağ gözde bulanık görme şikayeti ile başvurdu. Oftalmolojik muayenede en iyi düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde 30 cm'den parmak sayma düzeyinde, sol gözde ise 8/10 düzeyindeydi. Sağ gözde afferent pupil defekti mevcuttu. Ölçülen göz içi basıncı her iki gözde normaldi. Her iki gözün ön segment muayenesi doğaldı. Fundus muayenesinde sağ gözde optik disk ödemi ile beraber peripapiller splinter hemorajiler izlenirken, sol göz doğaldı (Resim-1). Görme

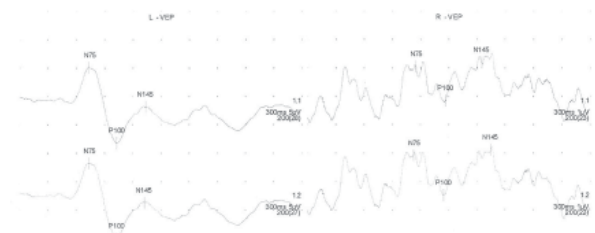
alanı testinde sağ gözde altitudinal defekt saptanırken, sol göz görme alanı normaldi (Resim-2). Görsel uyartılmış potansiyel (GUP) testi sağ gözde düşük amplitüdü gecikmiş cevap ile karakterize optik sinir hasarını gösterirken, sol gözde normal cevap alındı (Resim-3). Çekilen fundus floresein anjiogramda sağ gözde geç evrede sızıntı saptanırken, sol gözde bulgular normaldi (Resim-4). Hastanın tam kan sayımı, c-reaktif protein düzeyi, sedimentasyon değeri, romatoid faktör, antistreptolizin o, folik asit-vitamin B12 düzeyi, kanama-pıhtılaşma testleri, tiroid fonksiyon testleri, kortizon düzeyi normal sınırlardaydı ve kriyoglobulin negatifti. Yapılan biyokimyasal tetkiklerde AST, ALT ve trigliserit yüksekliği dışında herhangi bir anormal bulguya rastlanmadı. Çekilen serebral bilgisayarlı tomografi normaldi. İnterferon tedavisi kesilerek ribavirin ile tedaviye devam edildi. İnterferon tedavisinin kesilmesini takip eden 6 ay içerisinde sağ gözdeki retinal hemorajiler ve optik disk ödemi geriledi ancak optik atrofi ortaya çıktı (Resim-5).



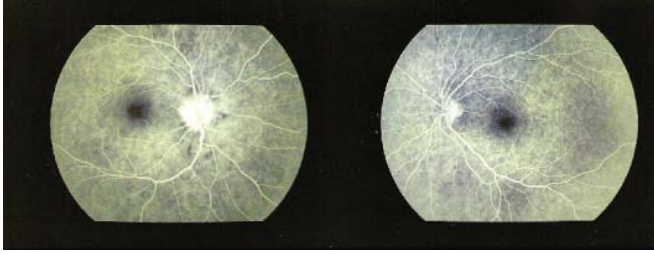
Olgu 2

Gastrointestinal şikayetler nedeniyle doktora başvuran ve yapılan tetkiklerinde Anti HCV pozitifliği saptanan 57 yaşındaki kadın hastanın yapılan biyokimyasal ve hematolojik tetkiklerinde AST, ALT, GGT yüksekliği dışında anormal bir bulguya rastlanmadı. Hastanın HCV RNA'sı

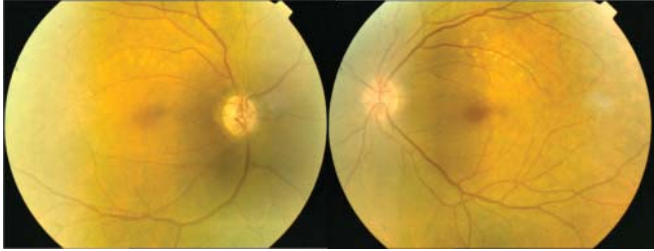
VEP-Pattern Protocol	Run	N75 ms	P100 ms	N145 ms	P100 μ V	Size
L - VEP	1.1	73.80	102.60	133.20	13.3	16
	1.2	73.80	102.60	132.00	13.4	16
R - VEP	1.1	114.60	146.10	185.10	1.3	16
	1.2	112.80	144.60	195.00	1.4	16



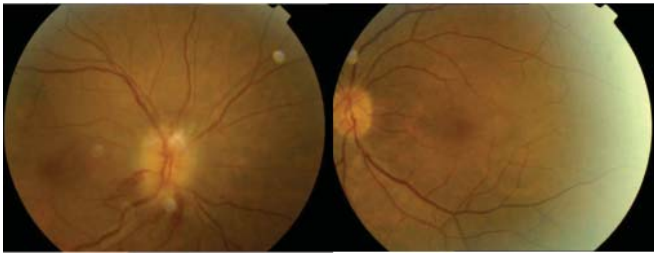
Resim 3: Sağ gözde düşük amplitüdü gecikmiş cevap (Üstte), sol gözde normal cevap (Altta).



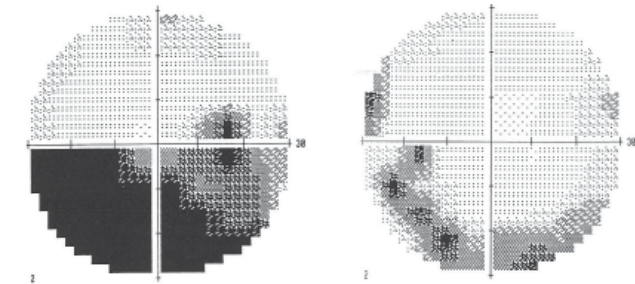
Resim 4: Fundus floresein anjiyografide sağ gözde peripapiller sızıntı, sol göz normal olarak izleniyor.



Resim 5: Sağ gözde optik disk soluk olarak izleniyor.

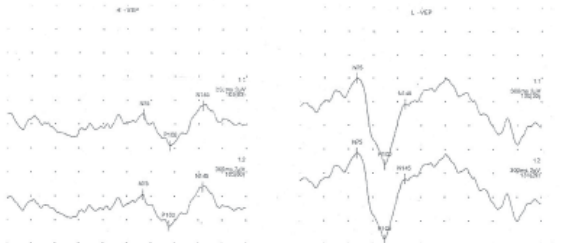


Resim 6: Sağ optik disk ödemi ve peripapiller splinter hemorajiler, sol optik disk normal.

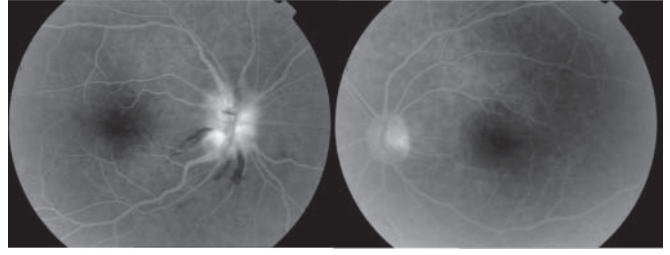


Resim 7: Sağ gözde altitudinal görme alanı defekti.

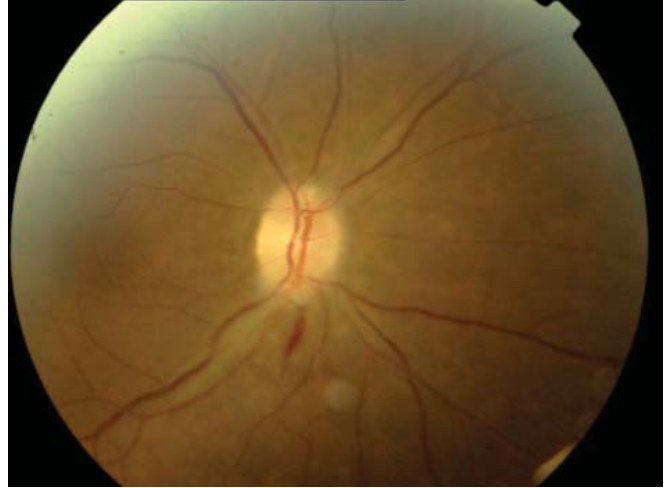
VEP-Pattern Protocol	Run	N75 ms	P100 ms	N145 ms	P100 µV	Size
R - VEP	1.1	171.00	204.30	245.40	2.6	16
	1.2	170.40	203.10	245.40	2.7	
L - VEP	1.1	69.60	105.30	129.90	7.3	16
	1.2	69.60	105.30	129.60	7.3	



Resim 8: Sağ gözde düşük amplitüdü gecikmiş cevap (Üstte), sol gözde normal cevap (Altta).



Resim 9: Fundus floresein anjiyografide sağ gözde peripapiller sızıntı, sol göz normal olarak izleniyor.



Resim 10: Sağ gözde optik disk soluk olarak izleniyor.

pozitif ve öyküsünde oftalmolojik problemi yoktu. Karaciğer ince iğne aspirasyon biyopsisi ve laboratuvar tetkikleri sonucunda kronik hepatit C enfeksiyonu tanısı konarak 1.5 µg/kg/hafta interferon α 2b (Intron-A® Schering Plough/A.B.D.) ile 1200 mg/gün ribavirin (Copegus® Roche/Kanada) tedavisine başlandı. Hasta ilk ay birer hafta aralarla daha sonra aylık kontrollerle değerlendirildi. Yapılan kontrollerde AST, ALT ve GGT değerleri normal düzeylere döndü ancak demir eksikliği anemisi ortaya çıktı. Tedavinin 9. ayında hasta sağ gözde bulanık görme şikayeti ile başvurdu. Oftalmolojik muayenede en iyi görme keskinliği sağ gözde 15/100, sol gözde 10/10 düzeyindeydi. Sağ gözde diskromatopsi mevcuttu ve her iki gözde ışık refleksleri alınabiliyordu. Ölçülen göz içi basıncı her iki gözde normaldi. Her iki gözün ön segment muayenesi doğaldı. Fundus muayenesinde sağ gözde optik disk ödemi ve peripapiller splinter hemorajiler izleniyordu, sol fundus muayenesi doğaldı (Resim-6). Görme alanı testinde sağ gözde belirgin olmak üzere her iki gözde altitudinal defekt saptandı (Resim-7). GUP testi sağ gözde preiazmatik düzeyde aksonal ve demyelinizan tipte etkilenme ile uyumlu tespit edildi (Resim-8). Çekilen fundus floresein anjiyogramda sağ gözde geç evre sızıntı saptanırken, sol gözde bulgular normaldi (Resim-9). Hastanın yapılan tetkiklerinde demir eksikliği anemisi ve primer hipertiroidi saptandı. C-reaktif protein, sedimentasyon değeri, romatoid faktör, folik asit-vitamin B12 düzeyi, kanama-pıhtılaşma testleri, C3c, C4 düzeyi normal olarak tespit edildi. ANA, Anti-DNA ve kriyoglobulin değerleri negatif ancak antitiroglobulin antikor seviyesi yüksekti. Çekilen orbital ve serebral bilgisayarlı tomografi normaldi. Hastanın inter-

feron α 2b ve ribavirin tedavisi kesildi. Tedavi kesilmesini takiben 4. ayda sağ gözdeki retinal hemorajiler ve optik disk ödemi geriledi ancak birinci olguya benzer şekilde optik atrofi ortaya çıktı (Resim-10). Hastanın son bakılan en iyi düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde 15/100, sol gözde 10/10'du.

TARTIŞMA

Optik nöropati; iskemik, inflamatuvar, kompresif ve toksik nedenlerle oluşabilmektedir.⁹ Toksik nöropati oluşturan ilaç veya toksinler optik sinire direkt olarak etki yapabildikleri gibi ajanın indirekt etkisi ile de iskemik optik nöropati veya optik nörit oluşabilmektedir.¹⁰ İnterferon kullanımına bağlı retinal vasküler oklüzyon, retinal hemorajiler ve anterior iskemik optik nöropati gibi nadir oftalmolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.^{8,11} Burada bildirilen iki olguda, ani görme kaybı ile beraber gelişen optik disk elevasyonu, splinter hemorajiler bize anterior iskemik optik nöropatiyi düşündürdü. İlk olguda hipertansiyon öyküsünün olması ve trigliserit yüksekliği, ikinci olguda ise gelişen anemi anterior iskemik optik nöropati gelişimi için ayrı risk faktörleriydi. Hastalara yapılan görme alanı değerlendirmesinde altitudinal bir kaybın olması ve yapılan GUP'da gecikmiş cevap ile karakterize optik sinir hasarının olması bu tanıyı destekler nitelikteydi. Ayrıca laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle inflamatuvar, kompresif, nutrisyonel nedenlere bağlı optik nöropatiler dışlandı.

İnterferon kullanımına bağlı optik nöropati gelişimi değişik yayınlarda bildirilmiş olmasına rağmen etki mekanizması tam olarak izah edilememiştir.^{4,8,12,13} İnterferonun otoantikör oluşturarak, immünkompleks depozitlerin retina ve optik sinirin küçük damarlarında birikerek iskemiye yol açacağı veya interferonun diğer sitokinleri aktive ederek damar duvarlarında inflamatuvar reaksiyonlar oluşturabileceği ileri sürülmüştür.^{8,13,14} Literatür incelendiğinde interferon kullanımına bağlı olarak graves hastalığı gibi otoimmün tiroid bezi hastalıklarının ortaya çıkabildiği bildirilmiştir.¹⁵ İkinci olguda ortaya çıkan primer hipertroidi tablosu ve antitiroglobulin antikor düzeyinin yüksekliği interferonun otoantikör oluşumuna neden olabileceğini destekler niteliktedir.

Bir çok olguda interferon kullanımına bağlı retinopati asemptomatik olarak izlenmekte ve genellikle tedavinin kesilmesiyle retinopati bulguları gerilemektedir.³ Diyabet, hipertansiyon ve anemi interferon kullanımına bağlı gelişecek retinopati için risk faktörleridir.¹⁶ İnterferon tedavisi sırasında gelişen retinal hemorajiler ve eksudalar iskemik bulgular olup, bunların interferon tedavisinin kesilmesinden sonra düzelmesi bu patolojilerin interferona bağlı olabileceğini göstermektedir. Bizim ilk olgumuzda hipertansiyon öyküsünün olması, ikinci olguda gelişen anemi retinopati için risk faktörleri olup tedavinin kesilmesiyle retinal hemorajiler gerilemiştir. Nishiwaki ve ark. interferon α 'nın rat retinal mikrosirkülasyonunda lökositlerin vasküler endotele adezyonunu artırdığını gözlemlemiş ve bu durumun mikroinfarktlara neden olabileceğini belirtmiştir.¹⁷ Salman ve ark. deneysel çalışmalarında uzun süre interferon alan ratların miyokardial kapillerlerinde kalınlaşma ve bununla birlikte lümenlerinde daralma tespit etmiştir.¹⁸ Purvin'e göre retinal damarlardan

daha çok posterior silier arterlerin tutulumu anterior iskemik optik nöropati için muhtemel bir sebeptir.¹³ Son yaptığımız bir deneysel çalışmada interferon α 'nın doza bağımlı olarak ratlarda optik sinir kapiller bazal membran kalınlaşması ve optik sinirde demyelinizasyon yaptığını gözledik.¹⁹

Bizim olgularımızda optik nöropatinin hangi ilaca bağlı olduğunu kesin olarak söylemek mümkün değildir ancak ilk olguda interferon tedavisinin kesilmesinden sonra oftalmolojik bulguların gerilemesi bu ilaca bağlı olarak gelişen bir oftalmolojik yan etkiyi gösterebilir. Ayrıca ribavirinin optik sinir üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. İnterferon tedavisi sırasında optik nöropati ortaya çıkması için gerekli interferon dozu ve ilacın kullanım süresi hakkında kesin bir bilgi yoktur. Bu nedenle interferon tedavisi altındaki hastalar özellikle predispoze risk faktörü olanlar, gelişebilecek optik nöropati açısından tedavi süreleri içinde yakın takibe alınmalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Balkwill FR.: Interferons. *Lancet*. 1989;1:1060-1063.
2. Streuli M, Nagata S, Weissman C.: At least three human type interferons: structure two. *Science*. 1980;209:1343-1346.
3. Yoav V, Yifat L, Anat L, et al.: Interferon- α associated bilateral simultaneous ischemic optic neuropathy *J Neuro-Ophthalmol*, 2003;23:4.
4. Manesis EK, Petrou C, Brouzas D, et al.: Optic tract neuropathy complicating low-dose interferon treatment. *Journal of Hepatology*. 1994;21:474-477.
5. Fontaine H, Pol S.: Side effects of interferon- α in treating hepatitis C virus infection. *Transplantation proceedings*. 2001;33:2327-2329.
6. Tunca A, Erbayrak M, Aytac S, et al.: Axonal neuropathy and hearing loss associated with alpha interferon treatment in chronic hepatitis B: a case report. *Turk J Gastroenterol*. 2004;15:97.
7. Oğundipe O, Smith M.: Bell's palsy during interferon therapy for chronic hepatitis C infection in patients with haemorrhagic disorders. *Haemophilia*. 2000;6:110-112.
8. Lohmann CP, Kroher G, Bogenrieder T, et al.: Sever loss of vision during adjuvant interferon alfa-2b treatment for malignant melanoma. *The Lancet*. 1999;353:1326.
9. Burde RM, Savino PJ, Trobe JD.: Optic neuropathies. In *Clinical Decisions in Neuro-Ophthalmology*. Third edition. 2002. Mosby, St. Louis, Missouri. Chapter 2. 27-58.
10. Kerrison JB.: Optic neuropathies caused by toxins and adverse drug reactions. *Ophthalmol Clin North Am*. 2004;17:481-488.
11. Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, et al.: Interferon associated retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:350-356.
12. Norcia F, Di Maria A, Prandini F, et al.: Natural interferon therapy: optic nerve ischemic damage?. *Ophthalmologica*. 1999;213:339-340.
13. Purvin VA.: Anterior ischemic optic neuropathy secondary to interferon alfa. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1041-1044.
14. Taylor JL, Grossberg SE.: The effects of interferon alpha on the production and action of other cytokines. *Semin Oncol*. 1998;25:23-29.
15. Cesur M, Gursoy A, Avcioglu U, et al.: Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis as the first manifestation of interferon- α -induced graves disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:864-865.
16. Jacobson DM, Vierkant RA, Belongia EA.: Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case control study of potential risk factors. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:1043-1047.
17. Nishiwaki H, Ogura Y, Miyamoto K, et al.: Interferon alfa induces leukocyte capillary trapping in rat retinal microcirculation. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:726-730.
18. Salman H, Bergman M, Besler H, et al.: The Effect of Interferon on Mouse Myocardial Capillaries. *Cancer March*. 15,1999/volume 85/number 6; 1375-1379.
19. Mehmet A, Yılmaz N, Zorludemir S, et al.: Interferon - alpha 2b may impair myelination of rat optic nerve. *Adv Ther*. 2006;23: 23-32.