



Talasemi Majörlü Bir Hastada Deferipron Kullanımına Bağlı Gelişen Katarakt

Cataract Formation due to use of Deferiprone in a Patient with Thalassemia Major

Barbaros Şahin Karagün¹, Yurdanur Kılıncı¹, İlgen Şaşmaz¹, Ali Bülent Antmen¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı. ADANA

Cukurova Medical Journal 2015;40 (Ek Sayı 1):112-116.

ABSTRACT

Thalassemias are a heterogeneous group of autosomal recessive diseases characterized by hypochromic microcytic anemia and occur as a result of defective synthesis of one or more hemoglobin chains. In patients, life-threatening clinical manifestations may occur because of severe iron overload due to frequent blood transfusions. Ocular changes in patients with thalassemia are to be encountered depending on the disease itself or chelator used in the treatment, but not very often. These changes are usually cataracts, optic neuropathy, retinal pigment epithelium (RPE) degeneration, RPE mottling, retinal venous tortuosity, vitreoretinal hemorrhages and obliteration of the iris pattern. Desferrioxamine that is used as the first iron-binding chelating has well-known complications such as optic neuropathy and retinal toxicity. However, Deferiprone that used more common recently has replaced the Desferrioxamine but, there is very little information in the literature about the ocular toxicity of deferiprone. In this case report, we have reported a patient with deferiprone-induced cataract formation in order to draw attention to a little-known complication of the drug.

Key words: Thalassemia; cataract; deferibron; child

ÖZET

Talasemiler; otozomal resesif kalıtım gösteren, hemoglobin zincirlerinden birinin veya bir kaçının hasarlı sentezi sonucu ortaya çıkan hipokrom mikroster anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Hastaların sık transfüzyona maruz kalması sonucunda aşırı demir birikimine bağlı yaşamı tehdit eden önemli klinik bulgular ortaya çıkar. Talasemili hastalarda hastalığın kendisine ya da kullanılan şelatör tedavisine bağlı olarak oküler değişikliklere çok sık olmasa da rastlanmaktadır. Bu değişiklikler genellikle katarakt, optik nöropati, retinal pigment epitelinde (RPE) dejenerasyon, RPE mottling, retinal venous tortuosity, vitreoretinal hemorrhages and obliteration of iris patern şeklindedir. İlk defa demir bağlayıcı şelatör olarak kullanılmaya başlanan deferoxamin optik nöropati ve retinal toksisite gibi iyi bilinen komplikasyonlara sahiptir. Ancak deferoxaminin yerini alan ve yakın dönemde sık kullanılan deferipronun oküler toksisitesi ile ilgili literatürde daha önce bildirilmiş az sayıda bilgi vardır. Bu olgu deferipron kullanımına bağlı gelişen katarakt oluşumuna dikkat çekmek amacıyla bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Talasemi; katarakt; deferibron; çocuk

GİRİŞ

Talasemiler; otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının eksik sentezi sonucu ortaya çıkan

hipokrom mikroster anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. İlk defa 1925 yılında pediatrist Thomas Cooley tarafından derin anemi ve splenomegali ile gelen bebeklerde tanımlanmıştır.

Dünyada en sık olarak görülen genetik hastalık olarak kabul edilmektedir.

Doğum sırasında normal olan bebeklerde 3. aydan sonra anemi belirginleşmeye başlayıp, hemoglobin düzeyleri ilk altı ay ile bir yıl içinde transfüzyon gerektirecek düzeylere kadar düşer. Hastalar sıklıkla anemi ve hepatosplenomegali nedeniyle kliniklere başvururlar. Uygun transfüzyon programına alınmayan hastalarda, Cooley anemisinin tipik bulguları ortaya çıkar. Bu bulgular arasında en dikkat çekici olanları; büyüme-gelişme geriliği, maksillalarda belirginleşme, burun kökünde basıklık olan atipik bir yüz görünümüdür. Ayrıca kafa, uzun kemik değişiklikleri ve kemik iliği genişlemesine bağlı uzun kemik kortekslerindeki incelmeden dolayı spontan kırıklar görülebilir^{1,2}.

Transfüzyona bağlı gelişen aşırı demir birikimi sonucunda; nörolojik bulgular, hemostatik problemler, renal tübüler bozukluklar, endokrin disfonksiyonlar, safra taşları, bacak ülserleri gibi önemli klinik bulgular ortaya çıkar. Talasemili hastalarda hastalığın kendisine ya da kullanılan şelatör tedavisine bağlı olarak oküler değişikliklere rastlanmaktadır. Bu değişiklikler; katarakt, optik nöropati, retinal pigment epitelinde (RPE) dejenerasyon, RPE'de beneklenme, retinal venöz damarlarda kıvrım artışı, vitreoretinal kanamalar ve iris atrofisini içermektedir. Şelasyon amacıyla kullanılan ilaçların asıl amacı siderozise bağlı gelişen sistemik komplikasyonlardan korunmaktır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar retina da demir, bakır, çinko, kobalt ve nikel gibi metallerle şelasyon yaparak vücuttan uzaklaştırmaktadır³⁻¹⁰.

İlk defa demir bağlayıcı şelatör olarak talasemi hastalarında kullanılmaya başlanan deferoxamin (DFO) optik nöropati ve retinal toksisite gibi iyi bilinen yan etkilere sahiptir. Ancak deferoxaminin yerini alan deferipronun (DFP) oküler toksisitesi ile ilgili literatürde daha önce bildirilmiş az sayıda yayın vardır. Biz de bu olguyu DFP kullanımı sonrası gelişen lens opasitesi oluşumuna dikkat çekmek amacıyla bildirdik.

OLGU

12 yaşında erkek hasta 12 aylıktan itibaren talasemi major nedeni ile kan transfüzyonu almaktaydı. 2 ay önce başlayan ve giderek artan sol gözünde görüş kaybı şikayeti ile başvurdu. Talasemi dışında hastanın kayıtlarından daha önce oküler bir rahatsızlığının olmadığı biliniyordu. 1 yıl önce demir aşırı yükü nedeniyle şelasyon amacıyla daha önce kullanmış olduğu şelasyon tedavisi kesilerek DFP başlanmıştı. Başka herhangi bir ilaç kullanımı yoktu. Genel muayenesinde talasemik bir yüz görünümü, kısa boy ve ciltte aşırı hiperpigmentasyon dikkati çekmekteydi. Oftalmolojik muayenede görme keskinliği (visual acuity (VA)) sağ gözde: Tam (10/10) , sol gözde el hareketleri seviyesinde idi. Ön segment sağda doğal, sol gözde lense kesif izlendi.(Resim-1) Fundoskopik muayenesinde ise sağda vitreus, retina, optik disk ve vasküler yapılar normal olarak izlendi, solda ise katarakt nedeniyle retina aydınlanmıyordu.



Resim 1. Talasemili hastanın tek gözde katarakt görünümü.

TARTIŞMA

Talasemi sendromları alfa ya da beta globulin zincirlerinin biosentezinin kalıtsal bozukluklardır. Tüm dünya için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tedavi konusundaki en önemli gelişme hastaların düzenli transfüzyon programlarına alınması ve

transfüzyon sonucunda gelişecek olan demir aşırı yükünü vücuttan uzaklaştırabilmek için demir şelatörlerinin kullanılabilir olmasıdır. Son 30 yıl içinde düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi ile talasemi majorlu hastaların prognozunda belirgin iyileşme sağlanmıştır. Hastalar için kullanılan demir şelatörleri organlarda fazla demir birikimini engelleyip, toksik demir depolarını azaltarak, doku demir düzeylerini düşürmektedir^{1,2}.

İlk defa 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanan desferroxamin (DFO) heksadentat bir şelatördür. Gastrointestinal sistemden emilmez ancak parenteral olarak kullanılabilir. Vücutta biriken demiri sıkı bir şekilde bağlar ve demir-DFO kompleksi şeklinde idrar ve gaita ile vücuttan atılır. Etkili bir şelatör olmasına rağmen enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar (kızarıklık, morluk), hematolojik toksisite, nefes darlığı, baş ağrısı, baş dönmesi, 8-12 saat süren infüzyon süresi ve beraberinde pompa kullanım sıkıntıları nedeniyle hastaların tedaviye uyumu zor olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda alternatif demir şelatörlerinin geliştirilmesi konusunda önemli gelişmeler sağlanmıştır².

İlk oral demir şelatörü olan deferipron (DFP) Bidentat şelatördür. 1987 yılında klinik çalışmalarda kullanılmaya başlamıştır. 1999 yılında EMEA (European Medicines Agency) onayı sonrası tedavi programlarına girmiştir. En önemli avantajı, toksik demirin dokulardan uzaklaştırılmasını sağlayacak şekilde kolaylıkla hücre membranlarını geçebilmesidir. Bu özelliği ile miyositlerin içine girerek kardiyak demirin uzaklaştırılmasına olanak sağlamaktadır. DFP günde üç dozda 25-75 mgr/kg/gün olarak kullanılmaktadır².

Bilinen en sık yan etkisi; agranülositoz olup bunun dışında gastrointestinal yakınmalar (eroziv gastrit), artralji, hepatik fibrozis, çinko eksikliği, katarakt ve lensde subkapsüler opasite artışına neden olmaktadır. Deferipron dışında ilaç kullanımı olmayan bu olguda ilaca bağlı katarakt dışında başka yan etkiye rastlanmadı^{1,2}.

Lens üzerinde deposit artışına neden olan birkaç durum vardır. Myotonik distrofi ve hipokalsemi, polikromatik değişik renkli iridescent birikimlerle ilişkilidir. Wilson hastalığı ve Chalcosis'de anterior lens kapsülünde güneş ışığı (sunflower) şeklinde birikimlere yol açar. Demir intraoküler yabancı molekül olarak lens epitelinde demir molekülü olarak depolanabilir. Ayrıca fenotiazin, kortikosteroid, miyotikler ve amiodarone gibi ilaçlar lens yapısında ilaca bağlı değişikliklere sebep olabilirler. Özellikle topikal uzun süreli, subkonjunktival, ve sistemik kortikosteroid kullanımı posterior subkapsular katarakt oluşumuna yol açabilir. Miyotik ilaç kullanımına bağlı gelişen katarakt oluşumu ilk önce anterior ve posterior lens kapsül ve epitel içinde küçük vakuoller şeklinde görülür. Amiodarone ve fenotiazin kullanımı da anterior lens epitelinde pigment birikimlerin oluşumuna yol açar³⁻⁷,

561 daltonluk moleküler ağırlığı olan Deferoxamine ile karşılaştırıldığında, küçük suda eriyebilen 139 daltonluk moleküler ağırlığa sahip Deferipron tüm vücuttaki hücre membranlarını kolaylıkla geçebilmektedir. Dolayısıyla DFP tıpkı kan beyin bariyerini geçtiği gibi kan oküler bariyeri de geçip aköz humor içerisinde belirli düzeylere ulaşmaktadır. Böylelikle glutation peroksidaz enzim aktivitesini azaltarak lentiküler opasitelerin oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir³.

Taneja R ve ark. 45 talasemi hastasında oküler değişiklikleri saptamak amacıyla yaptıkları çalışmalarında; sadece kan transfüzyonu alan 6 hastadan oluşan grup-A'da sadece 1 hastada lens opasitesi şeklinde oküler tutulum görülmüştür. Aynı grupta fundus değişiklikleri olarak Retinal pigment epitelinde (RPE) beneklenme, retinal venöz damarlarda kıvrım artışı ve disk hiperemisi saptanmıştır. Kan transfüzyonu ile birlikte Desferrioxamine (DFO) alan 6 hastadan oluşan grup-B'de 3 hastada lens opasitesi saptanmıştır. Fundus değişikliği olarak RPE dejenerasyon, retinal venöz damarlarda kıvrım artışı dikkati çekmiştir. Kan transfüzyonu yanı sıra yüksek ferritin düzeyleri nedeniyle Desferrioxamine ve

Deferipron kullanan 13 hastadan oluşan grup-C'de 8 hastada lens opasitesi saptanmıştır. Fundus değişikliği olarak RPE degeneration, RPE beneklenme, retinal venöz damarlarda kıvrım artışı ve disk hiperemisi saptanmıştır. Kan transfüzyonu yanı sıra Deferipron kullanan 20 hastadan oluşan grup-D'de 6 hastada lens opasitesi saptanmıştır. Fundus değişikliği olarak RPE degeneration, RPE beneklenme, retinal venous damarlarda kıvrım artışı ve disk hiperemisi saptanmıştır.

Bu çalışma ile DFO ile tedavi olan 19 hastanın 11'de lens opasitesi saptanması lens opasitesileri ile DFO tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiyi ortaya çıkarıyordu. Aynı çalışmada DFP tedavisi alan 33 hastanın 14'ünde lens opasitesi varken DFP tedavisi almayan 12 hastanın 4'ünde lens opasitesi vardı. Ancak lens opasitesi oluşumu ve DFP tedavisi arasında bir korelasyon saptanmamıştı. Ayrıca yüksek doz DFP tedavisi alan hastalarda DFO ile karşılaştırıldığında fundus değişikliklerinin daha fazla görüldüğü saptandı. RPE dejeneration, beneklenme, retinal venous damarlarda kıvrım artışı gibi fundus değişiklikleri olan hastalarda serum demir, ferritin ve kan transfüzyonu sayısının çok daha fazla olduğu saptandı. Çalışmada uzamış tedaviye maruz kalan bireylerde lens opasitesinin sıklığı ve oluşan yoğunluğunda artış olduğu bildirildi⁴.

Talasemili hastalarda oküler tutulum Taneja ve ark. çalışmalarında %58 iken, Gartaganis ve ark çalışmalarında %41.3, Gaba ve ark. çalışmalarında %71.4 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda lens opasiteleri ile ortalama serum demir, ferritin düzeyleri ve kan transfüzyon sayısı arasında korelasyon saptanmıştı. Deferipron-demir kompleksi posterior kapsül boyunca ultrafitratlar ve bitişik kortekste birikimler oluşturabilir⁴⁻⁸.

Bizim hastamızda görülen bu lensteki opasite artışının DFP bağlı olduğunu düşünmekteyiz çünkü opasite artışı ilaç başladıktan sonra gelişmiş ve hasta DFP dışında başka bir ilaç kullanmamıştı. İlaç başlanmadan önce yapılan göz muayenesinde her hangi bir patolojiye rastlanmamıştı. Yinede bize göre lens opasitesindeki artış kesinlikle DFP

ye bağlı bir özellik değildi. Ancak bu patolojiden sorumlu en önemli ajan DFP idi.

Sonuç olarak; talasemi hastalarının takibini yapan hematoloji uzmanları ve bu konuda hastaların takip tedavisinde yardımcı olan diğer medikal bölümler, şelasyon tedavisi kullanan hastalarda gelişebilecek bu ve benzeri komplikasyonlar açısından uyanık olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, Osman N, Açıkgöz Ö. Talasemiler. Bakırköy Tıp Dergisi. 2006;2:33-40.
2. Yeşilipek A. Talasemi Tedavisindeki Gelişmeler. Güncel Pediatri Dergisi. 2005;3:1
3. Mehdizadeh M, Nowroozzadeh MH. Posterior subcapsular opacity in two patients with thalassaemia major following deferiprone consumption. Clin Exp Optom. 2009; 92:392-4.
4. Taneja R, Malik P, Sharma M, Agarwal MC. Multiple transfused thalassaemia major: ocular manifestations in a hospital-based population. Indian J Ophthalmol. 2010;58:125-30.
5. Gaba A, Souza PD, Chandra J, Narayan S, Sen S. Ocular changes in beta thalassaemia. Ann Ophthalmol. 1998;30:357-60.
6. Gartaganis S, Ismiridis K, Papageorgiou O. Ocular abnormalities in patients with beta thalassaemia. Am J Ophthalmol. 1989;108:699-703.
7. Taher A, Bashshur Z, Shamseddeen WA, Abdulnour RE, Aoun E, Koussa S, Baz P. Ocular findings among thalassaemia patients. Am J Ophthalmol 2006;142:704-5.
8. Aessopos A, Floudas CS, Kati M, Tsironi M, Giakoumi X, Livir-Rallatos C, Farmakis D. Loss of vision associated with angioid streaks in beta-thalassaemia intermedia. Int J Hematol. 2008;87:35-8.
9. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, Logan W et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. N Engl J Med. 1986;314:869-73.

10. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassaemia. Hematology Am Soc

Hematol Educ Program. 2004;14–34.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Barbaros Şahin Karagün
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
ADANA
E-mail: drbkaragun@yahoo.com

Geliş tarihi/Received on : 02.06.2015

Kabul tarihi/Accepted on: 10.07.2015