



Nadir Bir Üveit Etkeni: Vemurafenib

A Rare Cause of Uveitis: Vemurafenib

● Selçuk Sızma, ● Nuhkan Görkemli, ● Ebru Esen, ● Nihal Demircan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Yirmi beş yaşında bir kadın hasta her iki gözde görmede azalma ve kızarıklık yakınması ile başvurdu. Sağ omzunda nodüler melanom nedeniyle ameliyat olma öyküsü vardı ve ağızdan vemurafenib tedavisi almaktaydı. Orta şiddette bilateral panüveit tanısıyla sistemik inceleme için hastaneye yatırıldı. Laboratuvar sonuçları ve sistemik değerlendirme ile nedene yönelik veri elde edilemedi. Vemurafenib bağlı üveit olguları bildirilmiş olduğu için olay ilaca bağlı üveit olarak değerlendirildi. Hasta onkoloji bölümü ile değerlendirilerek vemurafenib kesildi, topikal ve sistemik kortikosteroid tedavisi başlandı. Üveit tablosu geriledi ve hastanın görme keskinliği normale döndü. Hastanın 8 aylık kontrolünde nüks saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: İlaça bağlı üveit, melanom, vemurafenib

Abstract

A 25-year-old female presented with a decrease of vision and redness in both eyes. She had a history of nodular melanoma in her right shoulder, which was excised surgically and she was under oral vemurafenib treatment. She was diagnosed with moderately severe bilateral panuveitis and hospitalized for systemic investigation and workup. The laboratory test results were unremarkable and systemic workup failed to reveal an etiology. The condition was considered vemurafenib-induced uveitis, as the drug is known to be associated with uveitis. After reevaluation with the oncology department, vemurafenib was stopped and topical and systemic corticosteroid therapy was started. The uveitis resolved and her vision returned to normal. No sign of recurrence was detected at 8-month follow-up.

Keywords: Drug-induced uveitis, melanoma, vemurafenib

Giriş

Uygulama yolundan bağımsız olarak çeşitli ilaçların üveit ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve bu tabloya ilaca bağlı üveit adı verilmektedir. Daha çok sayıda ilaç ilişkili olsa da en sık bildirilen ilaçlar arasında cidofovir, rifabutin, bisfosfonatlar, sülfonamidler, tümör nekroz faktörü inhibitörleri ve florokinolonlar yer almaktadır. Altta yatan mekanizmanın enflamatuvar ya da toksik kökenli olduğu öne sürülmüştür.^{1,2} Bu nedenle, üveiti tedavi ederken hekim her zaman etiolojide bir ilacın sorumlu olabileceğini akılda bulundurmaktadır.

Güçlü bir oral BRAF^{V600} inhibitörü olan Vemurafenib (Zelboraf, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre), ileri evre kutanöz melanoma karşı etkili olduğu gösterilmiş yeni bir ilaçtır.³ İlacın mortalite riskini azaltmada dakarbazinden daha etkili olduğu bulunmuştur.⁴ Vemurafenibin bildirilen sistemik yan etkileri artralji (%53), alopesi (%45), yorgunluk

(%38), bulantı (%35) ve fotosensitivitedir (%33).⁵ Ayrıca, üveit vemurafenib ile ilişkili olduğu en sık bildirilen yan etki iken bunun konjonktivit ve kuru göz (sırasıyla %4, %2,8 ve %2) izlenmektedir.³ Yan etkiler nedeniyle ilacın kesilmesi kararı verilirken bunun sağkalım üzerine olası olumsuz etkisi gözardı edilmemelidir. Üveit söz konusu olduğunda, steroidlerin oküler enflamasyonu baskıladığı bildirilmiştir; ancak, bazı yazarlar tedavinin durdurulmasından yanadır.⁵

Bu olgu sunumunun amacı vemurafenib ile indüklenen panüveit olgusunu bildirmektir.

Olgu Sunumu

Yirmi beş yaşında bir kadın hasta her iki gözde görmede azalma ve kızarıklık yakınması ile başvurdu. Sağ omzunda nodüler melanom nedeniyle ameliyat olma öyküsü vardı ve başka bir merkezde 960 mg/gün vemurafenib tedavisi başlanmıştı. Aile öyküsünde özellik yoktu.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Selçuk Sızma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

E-posta: selcuk.sizmaz@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-3138-1507

Geliş Tarihi/Received: 05.12.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.05.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Sağ gözde görme keskinliği 20/200 idi ve düzeltme ile görmeye iyileşme yoktu. Sol gözünde düzeltilmiş görme keskinliği 20/20 idi. Her iki gözde göz içi basıncı değerleri normaldi. Biyomikroskop muayenesinde her iki gözde ön kamarada 2-3+ hücre, arka sineşi ve lenste pigment birikimi görüldü. Bu bulguların hepsi sağ gözde daha şiddetli idi. Vitreustaki hücreler nedeniyle sağ gözde fundus berrak değildi. Sol gözde vitreusta hücre vardı; ancak optik sinir, maküla ve periferik retina normal görünümdeydi. Floresein anjiyografide, sağ göz, vitreal enflamasyon nedeniyle görüntülenemedi; anjiyogramın geç fazında izlenen periferik vasküler sızıntı dışında sol göz normaldi. Sağ göz optik koherens tomografi ile de görüntülenemedi; ancak sol gözde retina normaldi ve arka vitreusta hücre kümeleri vardı (Şekil 1). Hasta bilateral panüveit tanısı ile araştırılmak üzere yatırıldı.

Olası etiyolojileri değerlendirmek üzere yapılan tanısal testlerin sonuçları ile nedene yönelik veri elde edilemedi. Sistemik inceleme de spesifik bir tanı ile sonuçlanmadı.

Hastanın öyküsü daha ayrıntılı olarak sorgulandığında, hasta geçmişte yaşadığı benzer semptomlarının vemurafenib tedavisinin kesilmesiyle gerilediğini bildirdi. Hasta hastanemizin onkoloji bölümünde değerlendirildi ve vemurafenib tedavisinin kesilmesi önerildi. Hastaya 1 mg/kg oral prednizon, her iki göze topikal prednizolon asetat (saatte bir) ve sikloplejik damla (günde üç kez) başlandı.

Enflamatuvar bulguların gerilemesi üzerine sistemik ve topikal steroidler azaltılarak kesildi. Hasta 8 aydır izlenmekte olup üveit veya melanoma ait nüks belirtisine rastlanmamıştır.

Tartışma

Burada vemurafenib ile indüklenen bilateral üveit olgumuzu sunuyoruz. Vemurafenibin faz 3 çalışmasında hiç üveit bildirilmemiştir.⁶ Ancak, vemurafenibin yan etkisi olarak üveit başka olgu sunumlarında bildirilmiştir.⁷ Bu nedenle, nadir de olsa, üveit tedavinin önemli bir yan etkisidir.

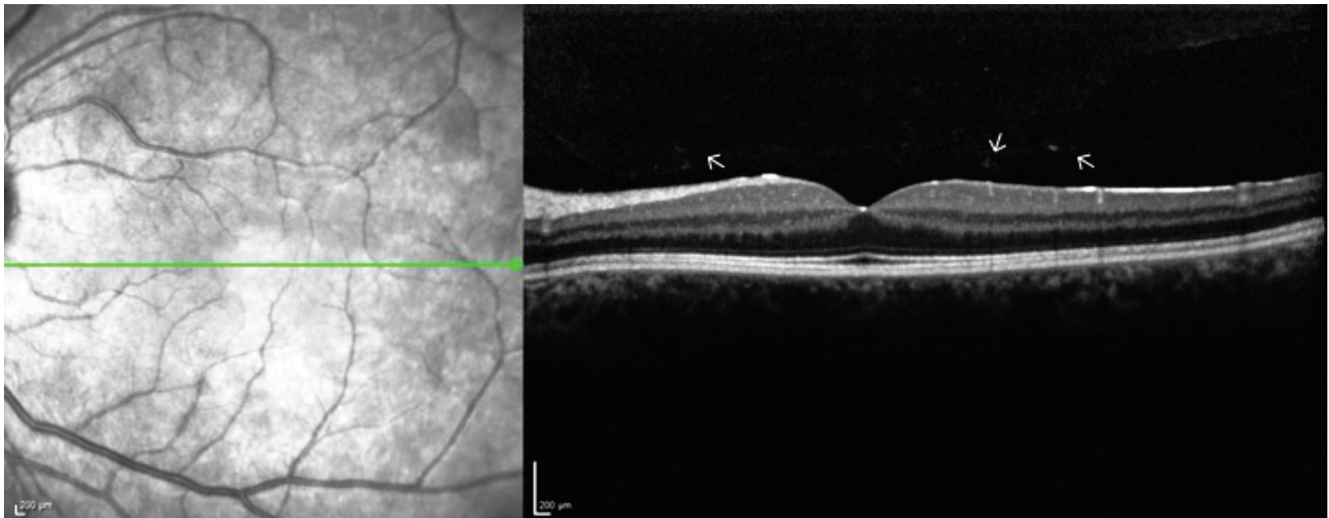
Vemurafenib ile indüklenen üveitin patogenezinde çeşitli mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan biri subklinik uveal metastazların vemurafenib ile indüklenen lenfositik infiltrasyonudur. İkincisi melanomdaki melanositler ile koroitte bulunan ortak antijenlere karşı olası bir enflamatuvar yanıtıdır.^{3,5} İlk vemurafenib tedavisi ile üveit semptomlarının başlangıcı arasındaki süre 1 ila 85 hafta (ortalama 27 hafta) arasında değişmektedir.⁵

Kapsamlı bir etiyolojik inceleme ve sistemik değerlendirmeye rağmen olası bir neden saptanamadığı için üveitin vemurafenibe bağlı geliştiğini kabul ettik. Ayrıca, ilacın kesilmesi ile bulgular geriledi ve 8 aylık takip boyunca nüks görülmedi.

Olgumuzda bilateral panüveit vardı. Guedj ve ark.⁷, yaşları 69-81 arasında olan vemurafenib ile indüklenen 7 bilateral üveit olgusunu bildirmişlerdir. Bu hastaların altısında ön üveit saptanırken birinde ciddi panüveit mevcuttu. Bizim hastamızın bu hastalara göre çok gençti ve literatürde vemurafenib ile indüklenen üveit gelişen en genç hastaydı. Üveitin seyri yaşlılarda daha az şiddetli olabilir.

İlaç kaynaklı üveit olgularında tedaviyi sonlandırıp sonlandırmamak tartışmalı bir konudur. Bu, onkologlar ile iş birliği içerisinde her hastanın oküler bulguları ve sistemik durumu göz önüne alınarak kararlaştırılmalıdır. Yakın zamanda Fierz ve ark.⁸ tarafından, ön üveite rağmen vemurafenib tedavisine devam edildiği, ön üveitin ise topikal steroid tedavisi ile kontrol edilebildiği bildirilmiştir. Vemurafenib ile indüklenen üveitin ilk kez bildirildiği rapordan birinde ilaç kesilmiş ve üveit sistemik steroid ile tedavi edilmiştir.⁹ Bizim hastamızda bu olgu ile benzerlik gösterdi.

Sonuç olarak, üveit metastatik melanomda başarılı bir tedavi seçeneği olan vemurafenibin nadir görülen yan etkisi değildir. Vemurafenib kullanımının artmasıyla, bu ilaç ile ilişkili üveit olgularının klinik çeşitliliği de artmaktadır. Hafif olgular topikal steroidler ile kontrol edilebilir; ancak, ciddi olgularda sistemik hastalığın kötüleşme riskine ve sistemik steroid tedavisine rağmen tedavinin kesilmesi gerekebilir.



Şekil 1. Arka kutbun optik koherens tomografi görüntüsü. Arka vitreusta hiperreflektif (oklar) hücre kümeleri dikkati çekmektedir

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Selçuk Sızmaz, Nuhkan Görkemli, Ebru Esen, Nihal Demircan, Konsept: Selçuk Sızmaz, Ebru Esen, Nihal Demircan, Dizayn: Selçuk Sızmaz, Ebru Esen, Nihal Demircan, Veri Toplama veya İşleme: Selçuk Sızmaz, Nuhkan Görkemli, Analiz veya Yorumlama: Selçuk Sızmaz, Ebru Esen, Nihal Demircan, Literatür Arama: Selçuk Sızmaz, Nuhkan Görkemli, Yazan: Selçuk Sızmaz, Ebru Esen, Nihal Demircan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:557-570.
2. London NJ, Garg SJ, Moorthy RS, Cunningham ET. Drug-induced uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013;3:43.
3. Choe CH, McArthur GA, Caro I, Kempen JH, Amaravadi RK. Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with vemurafenib. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:831-837.
4. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, Demidov LV, Hassel JC, Rutkowski P, Mohr P, Dummer R, Trefzer U, Larkin JM, Utikal J, Dreno B, Nyakas M, Middleton MR, Becker JC, Casey M, Sherman LJ, Wu FS, Ouellet D, Martin AM, Patel K, Schadendorf D; METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Eng J Med.* 2012;376:107-114.
5. Daniel MC, Heinzelmann S, Neß T. Simultaneous treatment of severe vemurafenib-induced uveitis and metastatic melanoma. *J Clin Exp Ophthalmol* 2016;7:513.
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507-2516.
7. Guedj M, Queant A, Funck-Brentano E, Kramkimel N, Lellouch J, Monnet D, Longvert C, Gantzer A, Brezin AP. Uveitis in patients with late-stage cutaneous melanoma treated with vemurafenib. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:1421-1425.
8. Fierz FC, Meier F, Chaloupka K, Böni C. Intraocular inflammation associated with new therapies for cutaneous melanoma - case series and review. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2016;223:540-544.
9. Wolf SE, Meenken C, Moll AC, Haanen JB, van der Heijden MS. Severe pan-uveitis in a patient treated with vemurafenib for metastatic melanoma. *BMC Cancer.* 2013;13:561.