



Prostaglandin İlişkili Periorbitopati: Olgu Sunumu ve Temel Fizyopatolojik Hatırlatma

Prostaglandin-Associated Periorbitopathy: Report of three Cases and Review of Fundamental Physiopathology

Murat Küçükevcilioğlu, Atilla Bayer

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Prostaglandin analogları latanoprost, travoprost ve prostamidlerden bimatoprost etkin göz içi basıncı düşüşü sağlamaları ile glokom pratiğinde sıkça kullanılmaktadır. Tedaviye bağlı trikomegali, perioküler pigmentasyon artışı ve tüylenme artışı iyi bilinen perioküler değişikliklerdir. Ancak son yıllarda üst kapak sulkusunda derinleşme, ptozis, enoftalmus, dermatoşaloziste gerileme ve alt kapak lateral orbital yağ pake prolapsusunda azalma ile karakterize yeni bir yan etki olan prostaglandin ilişkili periorbitopati tarif edilmiştir. Bu olgu sunumunda yerli literatürde hiç değinilmemiş olan bu nadir yan etkiyi bimatoprost ve travoprost tedavisi alan 3 olguda bildirmeyi ve ilgili temel fizyopatolojiyi hatırlatmayı istedik. (*Turk J Ophthalmol 2013; 43: 57-60*)

Anahtar Kelimeler: Prostaglandin analogları, bimatoprost, periorbitopati

Summary

Prostaglandin analogues, latanoprost and travoprost, and one of the prostamides, bimatoprost, are widely used in glaucoma practice with their efficacious intraocular pressure-lowering effect. Treatment-related trichomegaly, increase in periocular pigmentation and adnexal hair growth are well-known periocular changes. But recently, a new and infrequent side effect called prostaglandin-associated periorbitopathy characterized by deepening of the upper lid sulcus, ptosis, enophthalmus, regression in dermatochalasis and lower lid lateral orbital fat pad prolapsus has been determined. In this case report, we wanted to present this rare side effect in three glaucoma patients who received bimatoprost and travoprost and to remind related fundamental physiopathology. (*Turk J Ophthalmol 2013; 43: 57-60*)

Key Words: Prostaglandin analogues, bimatoprost, periorbitopathy

Giriş

Prostaglandin F2 α analogları (Latanoprost, Xalatan, Pfizer Inc, New York, NY; Travoprost, Travatan, Alcon, Fort Worth, TX, USA) ve prostaglandin benzeri moleküler yapıya sahip prostamidlerden (prostaglandin etanolamin) tedavi amaçlı kullanılabilen tek molekül olan Bimatoprost (Lumigan, Allergan, Irvine, CA, USA) günümüzde oküler hipertansiyon ve glokom tedavisinde önemli yere sahiptir. Aköz humorün hem klasik (trabeküler) hem de alternatif (uveoskleral) yoldan dışa akımını artırarak düşük yan etki profili ile, uzun süreli ve etkili göz içi basıncı düşüşü sağlamaları yanında günlük tek doz uygulanabilmeleri diğer glokom tedavi ajanlarına olan üstünlükleridir.^{1,2} Fakat tamamen yan etkiden yoksun değildirler ve en sık karşılaşılan yan etkileri konjunktival hiperemi, iris ve perioküler cilt pigmentasyonunda artış,

trikomegali ve kan aköz bariyerini bozmaları sebebiyle oluşan kistoid makular ödemdir.^{3,4} Son yıllarda topikal prostaglandin tedavilerine bağlı gelişen periorbital değişiklikler klinisyenler arasında dikkat çekmeye başlamıştır. Casson ve Selva çok iyi bilinen bir yan etki olan trikomegaliye bağlı cerrahi tedavi gerektiren kirpik pitozunu tarif ederken, bazı yazarlar ise üst kapak sulkusunda belirginleşme, dermatoşaloziste gerileme ve enoftalmusla karakterize farklı bir yan etkiyi sınırlı sayıda hastada bildirmişlerdir.⁵⁻¹⁰ Ülkemizden ise Aydın ve ark. Bimatoprost tedavisi alan 2 hastada benzer klinik tabloyu bildirmişlerdir.¹¹ Pasquale ise klinik tabloyu prostaglandin ilişkili periorbitopati (PIP) olarak isimlendirmiştir.¹² Biz bu vaka sunumunda uluslararası literatürde az, ulusal literatürde ise hiç değinilmemiş olan bu yan etkiyi topikal Bimatoprost veya Travoprost tedavisi alan 3 olguda bildirmeyi ve ilgili temel fizyopatolojiyi hatırlatmayı istedik. Hastalardan fotoğraflarının tıbbi makalelerde kullanılması için izin alınmıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Murat Küçükevcilioğlu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 312 304 58 72 E-posta: mkucukevcilioğlu@gata.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 09.01.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.04.2012

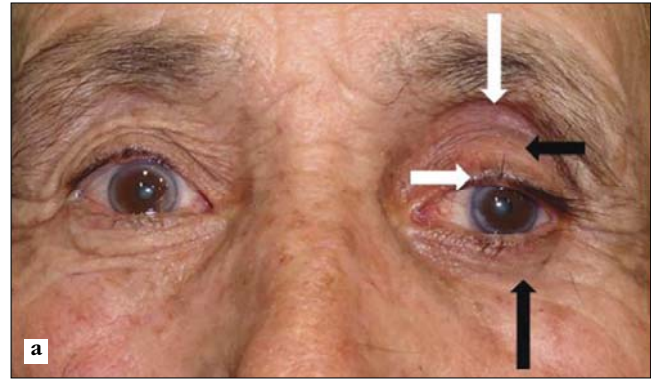
Olgu Sunumları

Olgu 1: Yetmiş iki yaşında erkek hasta sol gözde ağrı ve görme yokluğu yakınmasıyla başvurduğu kliniğimiz genel polikliniğinden ileri değerlendirme amacıyla glokom birimine yönlendirilmişti. Başvuruda görme keskinliği düzeltilmesiz sağda 0,7, solda P – düzeyindeydi. Primer bakış pozisyonunda solda 20 derece ekzotropya ve rölatif afferent pupil defekti mevcuttu. Applanasyon tonometresi ile göz içi basıncı (GİB) sağda 19 mmHg ve solda 54 mmHg idi. Biyomikroskopik muayenede her iki gözde arkus senilis ve +1 nükleer skleroz, sol gözde ilaveten epitelyal kornea ödemi ve psödoeksfolyasyon izlenmekteydi. Fundoskopik muayene sağda normal iken solda optik diskte belirgin total jeneralize çanaklaşma mevcuttu. Hastaya sol göz psödoeksfolyasyon glokomu tanısı ile başlanan topikal Bimatoprost 1x1 ve Dorzolamid-Timolol (Cosopt, Merck and Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA) kombinasyonu 2x1 tedavisi sonrası birinci hafta kontrolünde sol gözde epitelyal kornea ödemi gerilemişti ve GİB 22 mmHg idi. İkinci ay kontrolünde ise sağ göz ile karşılaştırıldığında solda trikomegali, üst kapak sulkusunda belirgin derinleşme, dermatoşaloziste gerileme, minimal pitozis ve daha silik bir alt kapak lateral orbital yağ pake prolapsusu izlenmekteydi (Resim 1a). Hertel ekzofthalmometresi ile solda 2 mm göreceli enoftalmus mevcuttu (Resim 1b). Hastanın tedaviden önceki döneme ait vesikalik fotoğrafında yukarıda bahsedilen asimetrik periorbital değişikliklerin bulunmadığı görüldü (Resim 1c). Hasta ile görüşülerek olgunun ileri evre glokom olması ve mevcut tedavi ile iyi GİB kontrolü nedeniyle aynı tedaviye devam edilmesi kararı alındı.

Olgu 2: Elli dokuz yaşında erkek hasta her iki göz primer açılı kapanması glokomu nedeniyle takip edilmekteydi ve son bir yılda maksimal antiglokomatöz tedaviye (Dorzolamid+Timolol, Bimatoprost, Brimonidin) rağmen applanasyon tonometresi ile GİB ölçümleri sağda 38 mmHg, solda ise 33 mmHg idi. Optik disk optik koherens tomografi incelemesinde sağda özellikle üst temporal kadranda retina sinir lifi tabakasında incelleme ve görme alanı tetkikinde sağ gözde alt arkuat defekt mevcuttu. Mütakiben mevcut +3 nükleer skleroz ve topikal tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle her iki göze kombine fakoemulsifikasyon ve trabekülektomi cerrahisi uygulandı. Ameliyat sonrası lazer süttürolizis işlemi esnasında Hoskins lensinin göze iyi yerleştirilemediği saptandı ve hasta tedavi öncesine göre gözlerinde küçülme olduğunu ifade etmekteydi. Hastanın tedavi öncesi döneme ait fotoğrafıyla karşılaştırıldığında sağ gözde iriste koyulaşma, her iki gözde üst kapak sulkusunda derinleşme, dermatoşaloziste gerileme, alt kapak lateral orbital yağ pake prolapsusunda silikleşme ve belirgin pitozis olduğu görüldü (Resim 2a, Resim 2b). Kapak aralığı ve levator fonksiyonu sırasıyla sağ gözde 4 mm ve 13 mm, solda ise 5 mm ve 14 mm olarak ölçüldü. Hertel ekzofthalmometresi ile ölçüm her iki gözde 16 mm idi. Ameliyat sonrası her iki göz için topikal tedaviye gerek duyulmadı ve ameliyatın üzerinden 3 ay geçmesine rağmen PİP tablosunda gerileme olmadığı görüldü.

Olgu 3: Elli üç yaşında erkek hasta sağ göz psödoeksfolyasyon glokomu nedeniyle 2 yıldır topikal

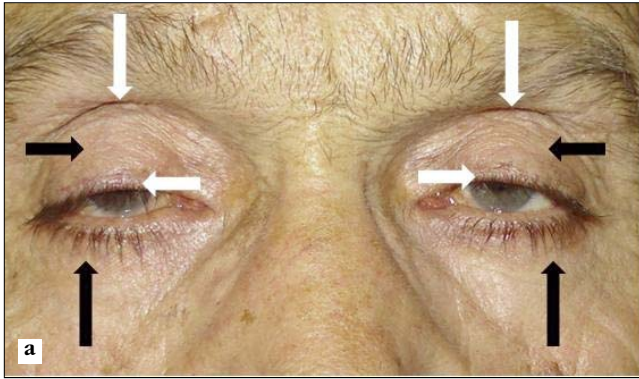
Travoprost tedavisi almaktaydı ve planlı kontrolü için kliniğimiz glokom birimine başvurmuştu. Göz içi basıncı sağda 13 mmHg ve solda 15 mmHg olarak ölçüldü. Dilate fundus muayenesinde optik disk görünümüleri ve görme alanı değerlendirmesi her iki gözde normaldi. Ancak optik disk optik koherens tomografi incelemesinde sağ gözde üst temporal kadranda minimal retina sinir lifi incelmeleri mevcuttu. Dış muayenede sağ gözde trikomegali, kapak kenarında kapiller telenjektazi, perioküler pigmentasyon artışı ve alt kapak lateral orbital yağ pake prolapsusunda silikleşme mevcuttu, ancak üst kapak sulkusunda derinleşme, pitozis ve enoftalmus saptanmadı (Resim 3a, Resim 3b). Hastanın kozmetik görünümünden şikayetçi olmaması ve iyi GİB kontrolü nedeniyle mevcut tedaviye devam etme kararı alındı.



Resim 1. Olgu 1 ikinci ay kontrolü: (a) solda trikomegali, üst kapak sulkusunda belirgin derinleşme (uzun beyaz ok), dermatoşaloziste gerileme (kısa siyah ok), minimal pitozis (kısa beyaz ok) ve daha silik alt kapak lateral orbital yağ pake prolapsusu (uzun siyah ok); (b) solda enoftalmus; (c) tedavi öncesi vesikalik fotoğrafta bahsedilen periorbital değişiklikler yok

Tartışma

Prostaglandin analoglarının melanogenezis ve kıl folikülü döngüsü üzerindeki uyarıcı etkileri ile iris-periorbital cilt pigmentasyonunda artış ve trikomegali geliştirebildikleri iyi bilinmektedir.^{13,14} Ancak PİP gelişimi için kesin mekanizmalar ortaya konulamamıştır. Başlangıçta Peplinski ve Albiani klinik tablodan Bimatoprostun Müller kası üzerindeki etkisinin sorumlu olduğunu düşünmüşlerdir.⁶ Ancak sulkustaki derinleşmenin yalnızca bu mekanizma ile açıklanamayacağı belirtilmiştir ki, Putterman'ın yıllar önce Müller kası konjonktival rezeksiyonunun üst kapak sulkusu üzerinde hiçbir değişiklik yapmadığını gözlemlemesi bu yargıyı desteklemektedir.¹⁵ Ayrıca vakalarda enoftalmus ve yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan göz kapakları dolgunluğundaki belirgin gerilemenin sulkusta derinleşmeye eşlik etmesi preaponevrotik ve orbital yağ dokularında olan değişikliklerin ana etken olabileceğini düşündürmüştür.⁷ Prostaglandin ve prostamidler hücre zarı fosfolipidlerinden Fosfolipaz A2 ile serbestleşen araşidonik asitin siklooksijenazasyonu ile oluşan eikonozoidlerdir.¹⁶ Hücre büyümesi, dönüşümü ve dengesi üzerindeki düzenleyici etkileri yanında yağ dokusu üzerinde de düzenleyici etkileri söz konusudur. PGD2 ve PGJ2 proadipojenik etkiye sahipken, PGF2 α antiadipojenik etkiye sahiptir.¹⁷⁻¹⁹ PGF2 α baskılayıcı etkisini asıl olarak FP reseptörleri üzerinden hücre içi uyardığı enzimatik yollar ile gerçekleştirmektedir.^{19,20} Bimatoprost başta olmak üzere prostamidlerin ise FP dışında kendi özgül reseptörleri ile işlev gördükleri düşünülmüş,



Resim 2. (a) sağda iriste koyulaşma, bilateral üst kapak sulkusunda derinleşme (uzun beyaz ok), dermatoşalozişte gerileme (kısa siyah ok), pitozis (kısa beyaz ok) ve daha silik alt kapak lateral orbital yağ pake prolapsusu (uzun siyah ok); (b) tedavi öncesi vesikalık fotoğrafta bahsedilen periorbital değişiklikler yok

ancak invitro çalışmalar Bimatoprostun göz dokularında (kornea, sklera, siliyer cisim, iris) FP reseptörlerine yüksek oranda bağlanma özelliği olan 17-phenyl-PGF2 α metabolitine hızlıca hidrolize olduğunu göstermiştir.²¹ Moleküler düzeyde saptanmış antiadipojenik teori Park ve ark.nın PGF2 α analogu ve bimatoprost tedavisi alan hastalarda adipoz dokudaki atrofiyi histopatolojik olarak göstermesi ile kuvvetlenmiştir.²²

PİP komponentlerinin ortaya çıkış zamanı çeşitli yayınlarda 1-60 ay arasında bildirilmiştir.⁶⁻¹¹ Bizimde ilk olgumuzda 2. aydaki kontrolünde PİP değişiklikleri izlenmişti, ancak ikinci ve üçüncü olguda hasta kayıtlarından değişikliklerin başlama zamanı belirlenemedi. Bazı yazarlar tedavi sonlandırıldıktan sonra 1-6 ay içinde geri dönüşüm olabileceğini bildirmişlerse de Aydın ve ark. 24 aylık takipte PİP tablosunda belirgin düzelme izlememişlerdir.^{6,7,9,11} Bizim birinci ve üçüncü olgumuzda hastaların herhangi bir şikayeti olmaması sebebiyle mevcut tedaviye devam edildi. İkinci olgumuzda ise cerrahi tedavi ile iyi bir GİB kontrolü sağlandı ve cerrahi üzerinden üç ay geçmesine rağmen PİP tablosunda gerileme görülmedi. Ayırt edici bir klinik özellik olarak Bimatoprost tedavisi alan ilk iki olguda üst kapak sulkusunda belirgin derinleşme izlenirken Travoprost tedavisi alan üçüncü olguda ise trikomegali ve periorbital pigmentasyon artışının daha belirgin olduğu gözlemlendi. Bu gözlem Bimatoprostun yağ dokusu üzerinde daha etkili iken Travoprost gibi PGF2 α analoglarının daha çok kıl folikülü ve melanositler üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Park ve ark. destekleyici olarak Bimatoprost, Latanoprost ve Travoprost tedavisi alan hastalarda histopatolojik olarak en çok yağ dokusu atrofisinin Bimatoprost alan grupta olduğunu bildirmişlerdir.²² Ancak kesin kaniya varmak için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.



Resim 3.(a) sağda trikomegali, kapiller telenjektazi ve perioküler pigmentasyon artışı; (b) sağda daha silik alt kapak lateral orbital yağ pake prolapsusu

PİP tablosu geliştiğinde hasta ile görüşülerek farklı tıbbi ve cerrahi tedavi alternatifleri önerilebilir. Ancak ilk olguda görüldüğü üzere hastaların şikayeti olmadığında mevcut tedavinin devamı düşünülebilir. Tedavinin devamı halinde ise PİP tablosunda ilerleme olup olmayacağı hakkında kesin bilgi yoktur. Bu nedenle geniş serili ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tek taraflı olarak PİP yarattığı ciddi asimetri ile kozmetik açıdan ciddi sorun yaratması yanında çift taraflı olduğunda blefarözaloziste ve yağ doku prolapsusunda yarattığı gerileme ve eşlik eden trikomegali ile arzu edilen bir kozmetik görünüm kazandırılabilir. Bu açıdan prostaglandin analogları tiroid oftalmopatiye medikal dekompresyon, blefarözalozis ve yağ pakelerinin tedavisi gibi potansiyel uygulama alanlarına sahiptirler. Ancak PİP klinik olarak glokom hastalarında GİB ölçümlerinde, üst yerleşimli göz cerrahilerinde, lazer süttürolizis, bleb iğneleme ve lazer uygulamalarında güçlükler yol açabilir. Diğer yandan yarattığı asimetrik görüntü nedeniyle konu hakkında bilgisi olmayan göz hekimleri tarafından gereksiz görüntüleme tetkiklerinin istenmesine ve bazen de gereksiz cerrahi müdahalelere yol açabilir. Bu açıdan PİP değişimlerinin göz hekimleri tarafından iyi bilinmesi ve hastaların PİP gelişimi ile oluşabilecek kozmetik görüntü değişiklikleri yönünden bilgilendirilmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Easthope SE, Perry CM. Topical bimatoprost: a review of its use in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 2002;19:231-48.
2. Hodge WG, Lachaine J, Steffensen I et al. The efficacy and harm of prostaglandin analogues for IOP reduction in glaucoma patients compared to dorzolamide and brimonidine: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:7-12.
3. Vogel R, Strahlman E, Rittenhouse KD. Adverse events associated with commonly used glaucoma drugs. *Int Ophthalmol Clin*. 1999;39:107-24.
4. Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:203-18.
5. Casson RJ, Selva D. Lash ptosis caused by latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:932-3.
6. Peplinski LS, Albani Smith K. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *Optom Vis Sci*. 2004;81:574-7.
7. Filippopoulos T, Paula JS, Torun N, Hatton MP, Pasquale LR, Grosskreutz CL. Periorbital changes associated with topical bimatoprost. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2008;24:302-7.
8. Tappeiner C, Perren B, Iliev ME, Frueh BH, Goldblum D. Orbital fat atrophy in glaucoma patients treated with topical bimatoprost--can bimatoprost cause enophthalmos? *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;225:443-5.
9. Yam JC, Yuen NS, Chan CW. Bilateral deepening of upper lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25:471-2.
10. Yang HK, Park KH, Kim TW, Kim DM. Deepening of eyelid superior sulcus during topical travoprost treatment. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53:176-9.
11. Aydin S, Işıkligil I, Tekşen YA, Kir E. Recovery of orbital fat pad prolapsus and deepening of the lid sulcus from topical bimatoprost therapy: 2 case reports and review of the literature. *Cutan Ocul Toxicol*. 2010;29:212-6.
12. Pasquale LR. Prostaglandin-associated periorbitopathy. *Glaucoma Today (Therapeutics Update)*:Early Summer 2011.
13. Stjernschantz JW, Albert DM, Hu DN, Drago F, Wistrand PJ. Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:162-75.
14. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:185-202.
15. Putterman AM. A clamp for strengthening Müller's muscle in the treatment of ptosis. Modification, theory, and clamp for the Fasanella-Servat ptosis operation. *Arch Ophthalmol*. 1972;87:665-7.
16. Helliwell RJ, Adams LF, Mitchell MD. Prostaglandin synthases: recent developments and a novel hypothesis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70:101-13.
17. Fujimori K, Aritake K, Urade Y. A novel pathway to enhance adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells by up-regulation of lipocalin-type prostaglandin D synthase mediated by liver X receptor-activated sterol regulatory element-binding protein-1c. *J Biol Chem*. 2007;282:18458-66.
18. Reginato MJ, Krakow SL, Bailey ST, Lazar MA. Prostaglandins promote and block adipogenesis through opposing effects on peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem*. 1998;273:1855-8.
19. Serro G, Lepak NM. PG F2a (FP) receptor agonists are potent adipose differentiation inhibitors for primary culture of adipocyte precursors in defined medium. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;233:200-2.
20. Ueno T, Fujimori K. Novel suppression mechanism operating in early phase of adipogenesis by positive feedback loop for enhancement of cyclooxygenase-2 expression through prostaglandin F2α receptor mediated activation of MEK/ERK-CREB cascade. *FEBS J*. 2011;278:2901-12.
21. Davies SS, Ju WK, Neufeld AH, Abran D, Chemtob S, Roberts LJ 2nd. Hydrolysis of bimatoprost (Lumigan) to its free acid by ocular tissue in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003;19:45-54.
22. Park J, Cho HK, Moon JI. Changes to upper eyelid orbital fat from use of topical bimatoprost, travoprost, and latanoprost. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55:22-7.