

Anterior Segment Eye Deposits following Long-term Chlorpromazine Therapy

Norouzi H, MD; Mohammad Rabei H, MD*; Lashgari A, MD

Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: mhrabei@yahoo.com

Purpose: To report a case of anterior segment eye deposits in a patient on long-term chlorpromazine therapy.

Case Report: A 34 years old man had been on chlorpromazine therapy for 5 years with a total dose of 1,100 gram. Since one year ago, He presented with gradual onset of decreased visual acuity in both eyes. Slit-lamp examination revealed multiple fine yellow-brown deposits on the corneal endothelium, especially in the interpalpebral portion, and stellate opacity on the anterior crystalline lens capsule in both eyes. In vivo confocal microscopy identified multiple hyperreflective irregular dot-shaped deposits, varying in size, with a peak density at the level of pre-Descemet's membrane.

Conclusions: Long-term chlorpromazine therapy induced irreversible deposits in the corneal endothelium and crystalline lens, which can lead to visual loss. Therefore, periodic ophthalmologic examinations are useful in patients who take chlorpromazine for long-term duration.

Keywords: Chlorpromazine, Corneal Deposits, Confocal Microscopy, Cataract

• Bina J Ophthalmol 2013; 19 (1): 72-76.

Received: 17 May 2013

Accepted: 27 July 2013

یافته‌های سگمان قدامی چشم، به دنبال مصرف بلندمدت کلرپرومازین

دکتر حمید نوروزی^۱، دکتر حسین محمدربیع^۱ و دکتر علی لشگری^۲

هدف: معرفی یک مورد رسوبات چشمی کلرپرومازین به دنبال مصرف بلندمدت آن توسط بیمار.

معرفی بیمار: بیمار مرد ۳۴ ساله‌ای بود که به دلیل اختلالات رفتاری، به مدت حدود ۵ سال تحت درمان با کلرپرومازین با دوز کلی بیش از ۱۱۰۰ گرم بود و به دلیل کاهش تدریجی بینایی هر دو چشم از یک سال قبل، توسط خانواده‌اش به این مرکز آورده شد. در معاینه با اسلیت‌لمپ، رسوبات ظریف و منتشر زرد قهوه‌ای در اندوتلیوم قرنیه، با تراکم بیش‌تر در ناحیه بین پلکی و کدورت ستاره‌ای شکل در کپسول قدامی عدسی، در هر دو چشم مشاهده شد. در بررسی قرنیه با میکروسکوپ کانفوکال، رسوبات هایپررفلکتیو متعدد کروی، نامنظم، با اندازه‌های مختلف و با بیش‌ترین تراکم در ناحیه پره‌دسمه دیده شد.

نتیجه‌گیری: مصرف بلندمدت کلرپرومازین موجب رسوب غیرقابل برگشت در اندوتلیوم قرنیه و عدسی چشم می‌گردد و با کاهش بینایی همراه است. بنابراین در بیمارانی که به مدت طولانی از کلرپرومازین استفاده می‌کنند، انجام معاینات دوره‌ای چشم سودمند می‌باشد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۲؛ دوره ۱۹، شماره ۱: ۷۶-۷۲.

• پاسخ‌گو: دکتر حسین محمدربیع (e-mail: mhrabei@yahoo.com)

۱- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دستیار چشم‌پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- خیابان شهید مدنی- بیمارستان امام حسین- بخش چشم

دریافت مقاله: ۲۷ اردیبهشت ۱۳۹۲

تایید مقاله: ۵ مرداد ۱۳۹۲

مقدمه

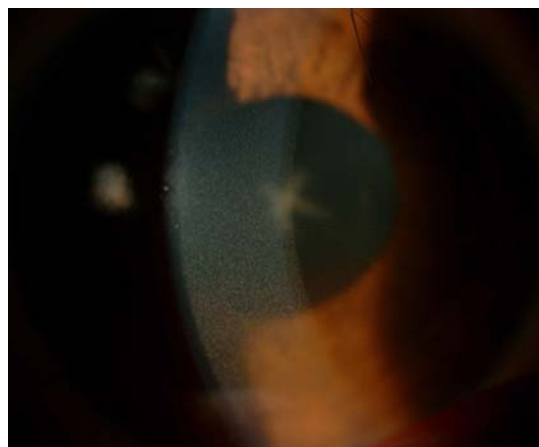
کلروپرومازین از خانواده فنوتیازین‌ها و از نورولپتیک‌های کم‌قدرت (low potency) است که در درمان بسیاری از اختلالات سایکوتیک به کار می‌رود. رسوبات قرنیه و کدورت قدامی عدسی، از عوارض شناخته‌شده و غیر قابل برگشت کلروپرومازین هستند که در مصرف بلندمدت آن رخ می‌دهند^{۱-۴}. این عارضه نخستین بار توسط Greiner & Berry در سال ۱۹۶۴ گزارش شدند^۵. در مطالعه حاضر، بیماری معرفی می‌گردد که با مصرف بلندمدت کلروپرومازین دچار رسوبات قرنیه و عدسی شده بود و تحت بررسی با میکروسکوپ کانفوکال قرار گرفت.

گزارش مورد

بیمار مرد ۳۴ ساله‌ای بود که به دلیل کاهش دید، توسط خانواده‌اش به این مرکز آورده شد. کاهش دید بیمار به صورت تدریجی و از یک سال پیش شروع شده و در هر دو چشم بود. وی دچار عقب‌ماندگی ذهنی بود و به دلیل اختلالات رفتاری و سایکوز، از ۵ سال قبل، تحت درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک قرار گرفته بود. در هنگام مراجعه، بیمار تحت درمان با هالوپریدول و کلروپرومازین بود. وی به مدت بیش از ۵ سال و با مقدار متوسط

روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم، کلروپرومازین مصرف کرده بود که مقدار کلی مصرف دارو بیش از ۱۱۰۰ گرم بود. در شرح حال، سابقه بیماری دیگر و جراحی را ذکر نمی‌کرد. هم‌چنین سابقه بیماری خاصی در خانواده وجود نداشت.

بهترین دید اصلاح‌شده (BCVA) در هر دو چشم، حداقل ۱/۱۰ بود. با توجه به اختلالات رفتاری و عقب‌ماندگی ذهنی بیمار، امکان ارزیابی دقیق حدت بینایی وجود نداشت، بنابراین میزان گفته‌شده، بیانگر حداقل بینایی ثبت‌شده از بیمار طی چندین نوبت ارزیابی است و ممکن است میزان واقعی حدت بینایی بیمار بیش از این باشد. واکنش مردمکی مارکوس گان، منفی بود و حرکات چشم طبیعی بودند. در معاینه با اسلیت‌لمپ، پلک‌ها و ملتحمه طبیعی بودند و آثاری از پیگمنتیشن در پوست پلک و ملتحمه دیده نمی‌شد. رسوبات گرانولر ظریف گرد، به رنگ زرد قهوه‌ای و بسیار متراکم، در سرتاسر اندوتلیوم قرنیه هر دو چشم، به ویژه در ناحیه بین پلکی قرنیه، دیده شدند. اتاق قدامی عمیق و شفاف بود. عنیبه طبیعی بود و مردمک‌ها، گرد، با اندازه و رفلکس طبیعی بودند. در معاینه عدسی، کدورت ستاره‌ای شکل و سفیدرنگ، در ناحیه مرکزی کپسول قدامی عدسی، در هر دو چشم دیده شد (تصویر ۱).



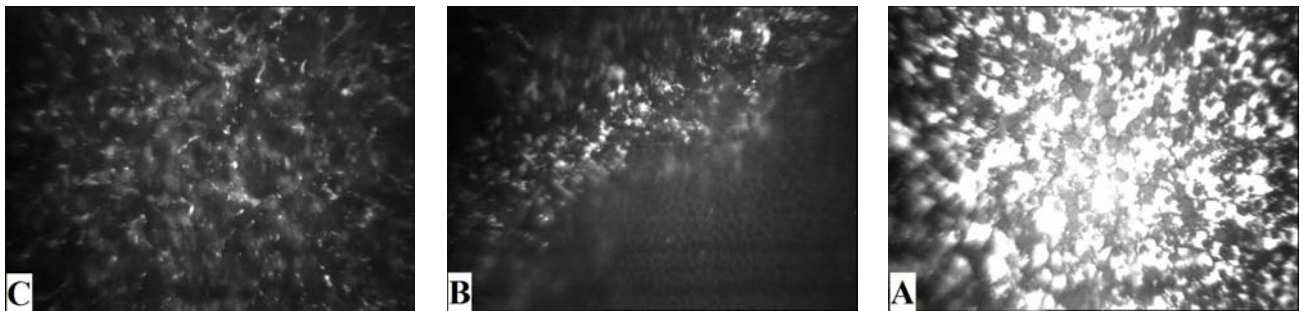
تصویر ۱- تصاویر فوتواسلیت از چشم راست و چپ بیمار: رسوبات گرانولر ظریف گرد، به رنگ زرد قهوه‌ای و بسیار متراکم در سرتاسر اندوتلیوم قرنیه و کدورت ستاره‌ای شکل در مرکز کپسول قدامی عدسی در هر دو چشم دیده می‌شوند (به دلیل وضعیت ذهنی و عدم همکاری بیمار، گرفتن تصاویر با کیفیت بهتر مقدور نبود).

باز، زجاجیه طبیعی بود و یافته پاتولوژیکی از قبیل پیگمنتیشن، در شبکیه مشاهده نشد. در OCT ناحیه ماکولا، به جز کدورت خفیف مدیا، نکته

فشار داخل چشمی که با تونومتر گلدمن ارزیابی شد، در چشم راست ۱۴ و در چشم چپ ۱۳ میلی‌متر جیوه بود. در معاینه سگمان خلفی با اسلیت‌لمپ و افتالموسکپ غیرمستقیم با مردمک

متعدد گرد، نامنظم و با اندازه‌های مختلف در قرنیه بیمار دیده شدند (تصویر ۲) که بیش‌ترین تراکم آن در ناحیه پره‌دسمه و بعد از آن، به ترتیب در نواحی ساب‌اپی‌تلیال، استرومای خلفی، قدامی و میانی بود. استرومای میانی کم‌ترین شدت درگیری را داشت. اغلب سلول‌های اندوتلیوم قرنیه به واسطه تراکم رسوبات در ناحیه پره‌دسمه، قابل مشاهده نبودند ولی سلول‌های قابل مشاهده، دارای شکل و ابعاد طبیعی بودند.

پاتولوژیک دیگری یافت نشد (تصویر ۲). متاسفانه به دلیل وضعیت اقتصادی و عدم پی‌گیری بیمار، امکان بررسی بهتر و کامل‌تر ضایعات ته چشم به وسیله آنژیوگرافی فلورسئین، اتوفلورسئین ته چشم یا الکترورتینوگرافی وجود نداشت. از طرفی، ارزیابی دقیق حدت بینایی با توجه به وضعیت ذهنی بیمار مقدور نبود و احتمالاً دید بیمار بیش از مقدار گفته‌شده بوده است. در بررسی با میکروسکوپ کانفوکال، رسوبات هایپرفلکتیو



تصویر ۲- تصاویر کانفوکال میکروسکوپی قرنیه که نمایانگر رسوبات هایپرفلکتیو متعدد گرد، نامنظم و با اندازه‌های مختلف در لایه‌های مختلف قرنیه می‌باشد: (A) ناحیه پره دسمه، (B) ساب‌اپی‌تلیال و (C) استرومای قدامی

کسانی که روزانه بیش از ۲ گرم دارو مصرف می‌کردند به ۶ ماه کاهش می‌یافت. از این رو، به نظر می‌رسد که احتمال پیدایش رسوبات چشمی، بیش‌تر به مقدار روزانه دارو وابسته است تا به مقدار تجمعی مصرف‌شده آن. متاسفانه این رسوبات، بعد از قطع مصرف دارو، باقی می‌مانند^۴ و حتا موارد نادری از بروز رسوبات عدسی بعد از قطع کلرپرومازین گزارش شده‌اند.^۵

مسمومیت چشمی ناشی از کلرپرومازین، احتمالاً در اثر واکنش متقابل این دارو با نور خورشید رخ می‌دهد، نور خورشید موجب دناتور و کدر شدن پروتئین‌های سگمان قدامی چشم و رسوب آن‌ها در ملتحمه، قرنیه و عدسی چشم می‌شود.^{۳،۴} ماهیت دقیق این پیگمان‌ها مشخص نیست ولی به نظر می‌رسد که از ترکیب رسوب ملانین با کلرپرومازین یا متابولیت‌های آن تشکیل شده باشند.^۶

در بیمار ما، با معاینه اسلیت‌لمپ، در هر دو چشم، رسوبات گرانولر ظریف گرد، به رنگ زرد قهوه‌ای و بسیار متراکم در سرتاسر اندوتلیوم قرنیه، با شدت و تراکم بیش‌تر در ناحیه بین پلکی آن دیده شدند. مشابه این رسوبات، در مطالعات و موارد گزارش‌شده قبلی نیز دیده شده بود.^{۱-۴}

در بررسی با میکروسکوپ کانفوکال، این رسوبات علاوه بر لایه

بحث

کلرپرومازین (Largactil, Thorazine) از خانواده فنوتیازین‌ها و از نورولپتیک‌های کم‌قدرت است که به عنوان ضدسایکوز و آرام‌بخش، در درمان بسیاری از اختلالات سایکوتیک، به ویژه شیوزوفرنی، به کار می‌رود. مصرف این دارو برای مدت طولانی و با مقدار بالا، می‌تواند موجب رسوب در پوست نواحی بدون پوشش بدن (مانند پلک) و نیز رسوب در قسمت‌های مختلف چشم، به ویژه ملتحمه بین پلکی، قرنیه و عدسی شود. شیوع عوارض چشمی در بین مصرف‌کنندگان مزمن این دارو، متغیر و بین ۱۵ تا ۷۴ درصد گزارش شده است و به نظر می‌رسد که عوامل فردی در حساسیت فرد نسبت به بروز این عوارض نقش داشته باشند.^۷ طبق مطالعه Alexander و همکاران^۸، شایع‌ترین عوارض چشمی، رسوبات عدسی (با شیوع ۶۷ درصد) و رسوبات قرنیه (با شیوع ۴۵ درصد) می‌باشند. این رسوبات وابسته به دوز هستند. در دوزهای تجمعی کم‌تر از ۵۰۰ گرم، رسوبات عدسی به ندرت ایجاد می‌گردند. در حالی که در دوزهای تجمعی ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ گرم، این احتمال افزایش می‌یابد. در مطالعه Thaler و همکاران^۹، رسوبات عدسی در بیمارانی که روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم کلرپرومازین مصرف می‌کردند، طی مدت ۱۴ تا ۲۰ ماه رخ می‌داد. این مدت در

در بیمار ما، هیچ علامتی دال بر رسوب دارو در سگمان خلفی چشم مشاهده نشد. خوشبختانه عوارض سمی ناشی از مصرف کلروپرومازین در شبکیه نسبت به درگیری قرنیه و عدسی به ندرت دیده می‌شود. مصرف کلروپرومازین در مقادیر بالا (۲۴۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۲ ماه) با تغییرات پیگمانتری شبکیه، نازک شدن عروق و رنگ‌پریدگی دیسک اپتیک همراه است.^{۱۰} عارضه چشمی دیگر کلروپرومازین، فلج تطابق است که به دلیل خواص آنتی‌کولینرژیک آن رخ می‌دهد.^{۱۱} در بیمار ما به دلیل عدم همکاری در ارزیابی دید نزدیک، امکان بررسی فلج تطابق وجود نداشت.

شدت رسوبات قرنیه و عدسی در این بیمار توجیه‌کننده کاهش دید شدید وی نبود (BCVA حداقل ۱/۱۰). متاسفانه به دلیل وضعیت اقتصادی و عدم پی‌گیری بیمار، امکان ارزیابی‌های تکمیلی مانند آنژیوگرافی فلورسئین و یا الکتوروتینوگرافی وجود نداشت. از طرفی ارزیابی دقیق حدت بینایی با توجه به وضعیت ذهنی بیمار مقدور نبوده و احتمالاً حدت بینایی بیمار بیش از مقدار ذکر شده می‌باشد.

با توجه به این که عوارض چشمی کلروپرومازین، در صورت بروز، غیرقابل برگشت می‌باشند؛ معاینه دوره‌ای بیماران، به ویژه معاینه عدسی بعد از گشاد کردن مردمک، نقش به‌سزایی در تشخیص زودهنگام این عارضه دارد تا با کاهش دوز دارو یا تغییر آن به داروهای فاقد عوارض چشمی (مانند هالوپریدول و تری‌فلوپرازین) از پیش‌رفت این عوارض جلوگیری گردد. با این که نقش پرتو فرابنفش در بروز رسوبات چشمی تقریباً ثابت شده است ولی در مطالعه Alexander^۷ و همکاران^۷، استفاده از عینک آفتابی جهت جلوگیری از این عارضه، با موفقیت همراه نبوده است.

نتیجه‌گیری

مصرف بلندمدت کلروپرومازین موجب تشکیل رسوبات غیر قابل برگشت در اندوتلیوم قرنیه و عدسی می‌گردد و با کاهش حدت بینایی همراه است. بنابراین در بیماران که به مدت طولانی از کلروپرومازین استفاده می‌کنند، توصیه به انجام معاینات کامل چشم‌پزشکی قبل از شروع دارو و سپس معاینات دوره‌ای منظم، سودمند خواهد بود و با مشاهده بروز رسوبات چشمی، می‌توان از طریق کاهش مقدار دارو یا تغییر نوع دارو، از پیش‌رفت عوارض و کاهش بینایی جلوگیری کرد.

اندوتلیوم، در تمام لایه‌های استروما نیز دیده شدند ولی شکل و اندازه سلول‌های اندوتلیوم طبیعی بود. در گزارش‌های قبلی، محل رسوبات قرنیه معمولاً در لایه‌های اندوتلیوم، غشای دسمه و استرومای خلفی ذکر شده است، با این حال، رسوبات پیگمانته در تمام لایه‌های قرنیه نیز گزارش شده است.^۴ این نحوه توزیع رسوبات در قرنیه، موید آن است که احتمالاً کلروپرومازین، از طریق مایع زلالیه وارد اتاق قدامی می‌شود و در اندوتلیوم قرنیه رسوب می‌کند.^۳ در توجیه رسوبات ایجاد شده در اندوتلیوم قرنیه، نقش گیرنده‌های دوپامینی D₂ در سلول‌های اندوتلیوم را نیز مطرح کرده‌اند. به این صورت که کلروپرومازین از طریق مایع زلالیه، به اندوتلیوم قرنیه می‌رسد و با اتصال به این گیرنده‌ها، در سطح سلول‌های اندوتلیوم رسوب می‌کند.^۳ هم‌چنین، تراکم بیش‌تر رسوبات در ناحیه بین پلکی قرنیه را می‌توان با فوتوتوکسیسیتی ناشی از دارو توجیه کرد.^۱ این واکنش در اثر مواجهه کلروپرومازین یا رسوبات قرنیه‌ای آن با پرتوهای فرابنفش با طول موج بلند رخ می‌دهد و می‌تواند موجب آسیب به سلول‌های اندوتلیوم قرنیه نیز بشود.^۹ رسوبات قرنیه نسبت به رسوبات عدسی، شیوع کم‌تری دارند و در بیمارانی که رسوبات واضح در عدسی چشم دارند، دیده می‌شوند.^۸

در بیمار ما، کدورت ستاره‌ای شکل و سفیدرنگ در ناحیه مرکزی کپسول قدامی عدسی در هر دو چشم مشاهده شد و سایر قسمت‌های عدسی طبیعی بودند. در موارد گزارش شده قبلی نیز، مشابه این یافته ثبت شده است.^{۴-۱}

کلروپرومازین می‌تواند موجب پیگمنتیشن قسمت مرکزی کپسول قدامی عدسی شود که نسبت به پیگمنتیشن قرنیه، در مصرف مقادیر کم‌تری از دارو رخ می‌دهد. در ۵۰ درصد بیمارانی که بیش از ۱۰۰۰ گرم کلروپرومازین مصرف کرده‌اند، این رسوبات دیده می‌شوند.^۴ شدت درگیری عدسی، از رسوبات غبارمانند بدون علامت تا کدورت ستاره‌ای شکل مختل‌کننده بینایی متغیر است.^۸ ناحیه زایای سلول‌های اپی‌تلیوم عدسی، در ناحیه محیطی کپسول قدامی آن واقع شده است. این سلول‌ها پس از تکثیر در این ناحیه، به سمت مرکز عدسی حرکت می‌کنند. بنابراین، در توجیه کدورت ستاره‌ای شکل در مرکز کپسول قدامی عدسی می‌توان گفت که طی حرکت رو به مرکز (centripetal) این سلول‌ها، رسوبات در سیتوپلاسم آن‌ها ایجاد می‌گردند و این سلول‌ها به تدریج در مرکز تجمع می‌یابند و نمای گفته‌شده را ایجاد می‌کنند.^۱

منابع

1. Razeghinejad MR, Nowroozzadeh MH, Zamani M, Amini N. In vivo observations of chlorpromazine ocular deposits in a patient on long-term chlorpromazine therapy. *Clin Exp Ophthalmol* 2008;36:560-563.
2. Toshida H, Uesugi Y, Ebihara N, Murakami A. In vivo observations of a case of chlorpromazine deposits in the cornea using an HRT II Rostock cornea module. *Cornea* 2006;26:1141-1143.
3. Phua YS, Patel DV, McGhee CN. In vivo confocal microstructural analysis of corneal endothelial changes in a patient on long-term chlorpromazine therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:721-723.
4. Webber SK, Domniz Y, Sutton GL, Rogers CM, Lawless MA. Corneal deposition after high-dose chlorpromazine hydrochloride therapy. *Cornea* 2001;20:217-219.
5. Greiner AC, Berry K. Skin pigmentation and corneal and lens opacities with prolonged chlorpromazine therapy. *Can Med Assoc J* 1964;90:663-665.
6. Subashini K, Rao VA. Chlorpromazine-induced cataract and corneal pigmentation. *Indian J pharmacol* 2004;36:323-324.
7. Alexander LJ, Bowerman L, Thompson LR. The prevalence of the ocular side effects of chlorpromazine in the Tuscaloosa Veterans Administration patient population. *J Am Optom Assoc* 1985;56:872-876.
8. Thaler JS, Curinga R, Kiracofe G. relation of graded ocular anterior chamber pigmentation to phenothiazine intake in schizophrenics- quantification procedures. *Am J Optom Physiol Opt* 1985;62:600-604.
9. Hull DS, Csukas S, Green K. Chlorpromazine-induced corneal endothelial phototoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:502-508.
10. Siddal JR. The ocular toxic findings with prolonged and high dosage chlorpromazine intake. *Arch Ophthalmol* 1965;74:460-464.
11. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs* 2010;24:501-526.