

Düşük Doz Metotreksat Kullanımına Bağlı Pansitopeni (Olgu Sunumu)

PANCYTOPENIA DEVELOPED FOLLOWING LOW-DOSE METHOTREXATE THERAPY: CASE REPORT

Cihan TOP*, Alev ERİKÇİ**, Mehmet DANACI***

* Yrd.Doç.Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servisi,

** Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servisi,

*** Prof.Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servisi, İSTANBUL

Özet

Metotreksat (MTX), 1950'li yılların ortalarından beri sistemik romatizmal hastalıkların tedavisinde yerini almıştır. MTX ilk defa kanser ilacı olarak geliştirilmiştir. Günümüzde romatoid artrit ve pek çok hastalığın tedavisinde düşük dozlar da kullanılmaktadır. MTX kullanımı sırasında pansitopeni nadiren gelişebilir. Bu toksisite hayatı tehdit eder boyutta olabilir. Bu raporda romatoid artrit için düşük doz MTX kullanımı sonucu gelişmiş ciddi kemik iliği baskılanması olgusunu sunduk. MTX yüksek dozu veya hematolojik toksisiteden şüphelenilen durumlarda derhal folinik asit (lökovorin) uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler : Metotreksat, Pansitopeni, Romatoid Artrit

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:93-95

Summary

The use of methotrexate (MTX) for the treatment of systemic rheumatic diseases has been evolved since the mid-1950s. MTX was initially developed as an anti-cancer drug ; now it is being used at lower doses in a variety of diseases including rheumatoid arthritis. Pancytopenia can rarely occur when using methotrexate. This toxicity can be life threatening. In this report, we presented a case of serious bone marrow supression due to use of low-dose MTX for rheumatoid arthritis. Folinic acid (leucovorin) should be administered immediately for suspected MTX overdose or hematologic toxicity.

Key Words : Methotrexate, Pancytopenia, Rheumatoid Arthritis

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:93-95

MTX, cilt ve eklemleri etkileyen pek çok inflamatuvar hastalığın tedavisinde 1951'den bu yana yaygın olarak kullanılmaktadır. MTX'in anti-inflamatuvar etkinliği ilk olarak romatoid artrit ve psöriyatik artritli hastalarda gösterilmiştir (1,2). MTX anti-inflamatuvar etki yanında, immunosupressif etki potansiyeline de sahiptir. Anti-inflamatuvar etkinliği adenozin metabolizması üzerine olan etki nedeniyledir. Farmakolojik dozlarda, endoteliyal hücreler ve fibroblastlardan adenozin salınımını arttırır. Bu durum ise, nötrofillerin bu hücrelere adezyonunu engeller. Nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonu sistemik vaskülit patogenezinde önemli bir basamağı teşkil eder. Bu nedenle, son yıllarda MTX hem immunosupressif hem de anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle sistemik vaskülit (özellikle Wegener granülomatozu, Takayasu arteriti, dev hücreli arterit) tedavisinde de yaygın kullanım alanı bulmuştur (3-6).

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14

Düşük doz, haftalık MTX tedavisi alan hastalarda sık görülen yan etkiler bulantı ve stomatittir. Kemik iliği supresyonu, hepatik ve pulmoner toksisite ise çok seyrek görülen yan etkilerdir (5-7). Düşük doz MTX'a bağlı bakteriyel respiratuvar ve cilt enfeksiyonlarında orta düzeyde artış olduğu rapor edilmiştir. Hayatı tehdit edebilen fırsatçı enfeksiyonlar (özellikle Pneumocystis carinii) ise nadiren görülebilmektedir (2).

Olgu Sunumu

Dört yıldır romatoid artrit nedeniyle tedavi gören 66 yaşındaki bayan hasta son bir yıldır MTX 10mg/hafta kullanmaktaydı. Rutin kontroller sırasında, pansitopeni geliştiği saptanan hasta, takip ve tedavi amacıyla İç Hastalıkları Servisi'ne yatırıldı. Fizik muayenede ; genel durum iyi, şuur açık, koopere, oryante, yardımla aktifti. Cilt ve mukozalar soluk görünümde, kalp ve akciğerler dinlemek-

93

le tabii, ek ses ve üfürüm yoktu. Her iki elde , özellikle metakarpafalangeal eklemlerde daha belirgin olmak üzere deformite vardı. Diğer sistem bulguları tabii olarak değerlendirildi.

Laboratuvar tetkiklerinde; periferik kanda lökosit 600 / μ L (polimorfonüveli lökosit %50, lenfosit %39, monosit %6, eosinofil %5), trombosit 17 000 / μ L, eritrosit 2.12 milyon/ μ L, hemoglobin 6.4 g/dL, hematokrit %18.7 , ortalama eritrosit hacmi 88.3 fL , ortalama eritrosit hemoglobini 30.1 pg , ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu 34.1 g/dL, eritrosit dağılım genişliği %22.7, periferik yayma ile ciddi trombositopeni ve anizositoz gözlemlendi. Total protein %4.6g, albumin %2.7g idi. Serum MTX düzeyi 0.83 μ mol/L olarak saptandı (toksik olmayan değer \leq 0.05 μ mol/L). Diğer laboratuvar tetkikler (tam idrar, hepatik ve renal fonksiyon testleri, parsiyel tromboplastin zamanı) normal sınırlarda saptandı. Hastada MTX'a bağlı kemik iliği toksisitesi geliştiği düşünülerek, MTX tedavisine son verildi. Folinik asit (Leucovorin) 100 mg/m² iv infüze edildi, daha sonra 6 saatte bir 10 mg/m² p.o. leukovorin ve 5 mcg/kg/gün granülosit koloni uyarıcı faktör (Neupogen) başlandı. Hastaya aynı zamanda 2 ünite taze tam kan ve 2 ünite trombosit süspansiyonu uygulandı. Transfüzyonlar ve folinik asit uygulaması ile hastaneye yatışının 7. gününde pansitopeni tablosu tümüyle düzeldi.

Tartışma

MTX dihidrofolat redüktaz (DHFR) inhibitörüdür. MTX, DHFR enzimini inhibe ederek pürin biyosentezi üzerine etkisini gösterir. Ayrıca timidilik ve inosinik asit biyosentezi üzerine de etki gösterir. MTX, in-vivo MTX poliglutamata dönüşür. Uzun etkili olan bu aktif metabolit, DHFR dışında diğer folat bağımlı enzimleri de (timidilat sentetaz, 5-aminoimidazol-karboksamid-ribonükleotid-transformilaz) inhibe eder. MTX, aynı zamanda interlökin-1, interlökin-2 ve interlökin-6 süpresyonuna neden olur (5,8) .

MTX ve metabolitlerinin temel atılım yolu böbreklerdir. Ayrıca % 10-31 oranında da safra ile atılır (5). MTX ve metabolitleri böbreklerden hem glomerüler filtrasyon hem de tübüler sekresyon ile

itrah edilir. Fenilbutazon, penisilin, sülfonamidler, salisilatlar ve probenesid gibi organik asitler, MTX'ın tübüler sekresyonunu kompetitif olarak inhibe ederek klirensini azaltırlar. MTX %50-60 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Aspirin, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve sülfonamid gibi proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlar, MTX'ın albuminden ayrılmasına yol açarak serumda serbest MTX düzeyinin artışına yol açarlar. Steroidler de MTX klirensini azaltabilmektedir. MTX toksisitesi riski yüksek olan olgularda, renal fonksiyonları etkileyebilen ilaçlardan kaçınılmalıdır (5,6).

MTX, özellikle romatoid artrit ve psöriyatik artrit tedavisinde yüksek derecede etkin ve güvenilir bir ajan olması nedeniyle sık kullanılmaktadır. Ancak, seyrek de olsa kemik iliği süpresyonu, pulmoner ve hepatik toksisite gibi ciddi yan etkiler de görülebilmektedir (1). MTX yüksek dozlarda sitotoksik etki göstermektedir. Bu şekilde lökopeni ile sonuçlanan miyelosüpresyona neden olabilmektedir. Düşük doz MTX'in ise ciddi düzeyde miyelosüpresyona neden olması beklenen bir etki değildir. Çünkü MTX'ın düşük dozlardaki etkisi, sitotoksik etki dışındaki diğer mekanizmalara (anti-inflamatuar) bağlıdır (2,5,6).

Folinik asit (lökovorin), MTX varlığında dahi, timidilat, pürin ve metionin sentezini restore eder. Folinik asit, kanser kemoterapisinde yüksek doz MTX ile birlikte normal hücreleri MTX toksisitesinden korumak için kullanılır. Ayrıca, akut MTX intoksikasyonu ve hematolojik toksisite durumunda da kullanılır. Hatta, romatoid artritli olgularda MTX'ın yan etkilerini azaltmak için birlikte kullanılabilir (5,6,8-10).

Bizim olgumuzda gelişen düşük doz MTX'a bağlı pansitopeninin, MTX klirensinin ileri yaş ve saptayamadığımız diğer nedenlerden dolayı azalmış olması, hipoalbuminemi nedeniyle serbest MTX düzeyinin artması gibi nedenlerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ciddi düzeyde miyelosüpresyon gelişmiş olgumuzda, derhal uygulanan folinik asit ve granülosit koloni stimule edici faktörlerin dramatik düzelme sağladığını gözlemledik. Özellikle nutrisyonel durumu bozuk,

hipoalbuminemi mevcut, ileri yaştaki (>60 yaş) olgularda renal fonksiyonları etkileyebilecek ve MTX klirensini azaltabilecek ilaç kullanımından kaçınılmalı, hematolojik parametreler yalnızca takip edilerek, toksisiteden şüphelenilen durumlarda derhal folinik asit uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cuellar ML, Espinoza LR. Methotrexate use in psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23(4):797.
2. Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23(4):955-67.
3. Langford CA, Sneller CM, Hoffman SG. Methotrexate use in systemic vasculitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23(4):841-53.
4. Cronstein BN: Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:1951-60.
5. Furst ED, Clements JP. Immunosuppressives. In: Klippel HJ, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, 2nd ed. London: Mosby. 1998: 3.section 9.1-10.
6. Weinblatt ME. Methotrexate. In.: Kelley NW, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Textbook of Rheumatology*, Fifth edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 771-86.
7. Bridges SL, Moreland LW. Perioperative use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis undergoing orthopedic surgery. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23(4): 381.
8. Rugo SH. Cancer. In: Tierney ML, Mc Phee ST, Papadakis MA. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 38th ed. San Francisco: Lange, 1999:68-103.
9. Mofenson HC, Caraccio RT, Greensher T. Acute poisoning. In: Rakel RE, ed. *Conn's Current Therapy*, 49th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 1195-240.
10. Ural AU, Beyan C, Kaptan K, Avcu F, Taştan B, Çetin T, Yalçın A. Pancytopenia developed following low-dose methotrexate therapy for psoriasis. *Gülhane Tıp Dergisi* 2000; 42(2):198-9.

Geliş Tarihi: 10.04.2001

Yazışma adresi : Dr.Cihan TOP

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
İç Hastalıkları Servisi,
81327 Üsküdar, İSTANBUL