

# Metotreksat İlişkili Pansitopeni ve Mukokütanöz Toksikite

## Methotrexate-Induced Pancytopenia and Mucocutaneous Toxicity

Ceren Erdoğan Eroğlu<sup>1</sup>, Esra Terzi Demirsoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

### ÖZ

Metotreksat onkolojik, romatolojik ve dermatolojik hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Metotreksatin düşük doz kullanımı; nadiren kemik iliği supresyonu, mukokütanöz toksisite, hepatotoksisite, pulmoner fibrozis, böbrek yetmezliği gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Yaş, eşlik eden hastalıklar, proton pompa inhibitörü ve non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar, metotreksatin haftalık yerine günlük kullanımı gibi çeşitli faktörler metotreksat toksisitesinin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Bu olgu sunumlarında kliniğimize pansitopeni ile başvuran olgulardan hareketle metotreksat toksisitesine yaklaşım ele alınacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** metotreksat, pansitopeni, mukokütanöz toksisite

### ABSTRACT

Methotrexate has been widely used for many years in the treatment of variety of diseases including neoplastic, rheumatic and dermatological diseases. However, the use of low dose methotrexate rarely may cause side effect, such as bone marrow suppressions, mucocutaneous toxicity, hepatotoxicity, pulmonary fibrosis, renal dysfunction. Various factors facilitate the emergence of methotrexate toxicity; such as age, concomitant diseases, use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs, daily use of methotrexate instead of weekly. In these case reports; the approach to methotrexate toxicity will be discussed with reference to our patients with pancytopenia.

**Keywords:** methotrexate, pancytopenia, mucocutaneous toxicity

### İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Ceren Erdoğan Eroğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

E-mail:erdogan@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 06.02.2021

Kabul Tarihi: 29.04.2021

## GİRİŞ

Metotreksat (MTX) onkolojik, romatolojik ve dermatolojik hastalıklarda yaygın olarak kullanılan; dihidrofolat redüktaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek DNA sentezini bozan antimetabolit bir ajandır (1). MTX'in DNA üzerindeki bu etkisi nedeniyle hızlı hücre döngüsüne sahip kemik iliği, gastrointestinal sistem, mukokütanöz (deri-mukozal) gibi dokular üzerinde yan etkilere neden olabilmektedir. MTX, düşük doz (maksimum 25mg/hafta) kullanımlarında nispeten güvenilir bir ajandır. Ancak daha nadir olmakla birlikte MTX'in düşük dozlarına bağlı yan etkiler de gözlenebilmektedir (2). Bu olgu sunumlarında romatoid artrit tanısı nedeniyle düşük doz MTX kullanan iki hastada gelişen pansitopeninin tartışılması amaçlanmıştır.

### OLGU 1

46 yaşında erkek hasta son 10 gündür el ve el bileklerinde ortaya çıkan cilt lezyonları nedeniyle dış merkeze başvurmuş. Dış merkezde yapılan tetkiklerinde pansitopeni saptanması üzerine hematoloji polikliniğimize yönlendirilmiş. 3 senedir bipolar bozukluk nedeniyle lityum tedavisi alan hasta; 2 senedir romatoid artrit nedeniyle düşük doz MTX ve oral folik asit tedavisi almaktaydı. Hastanın en son 1 ay önce Romatoloji poliklinik kontrolüne giderek almakta olduğu MTX dozu haftada 4 tablet (10 mg/hafta) olacak şekilde düzenlenmiş. Bipolar bozukluğu nedeniyle özellikle son 20 gündür sosyal iletişiminin azalmasından dolayı hastanın tam olarak ne kadar MTX aldığı tespit edilemedi. Elindeki kutudaki MTX tablet sayısı sayılarak hastanın 20 gün içinde kümülatif olarak MTX dozunun 75-80 mg olduğu düşünüldü. Fizik muayenesinde deri, gövde ve ekstremitelerde yer yer nekrotik krutlu ağrılı ülser plaklar (Resim-1,2,3,4) ve oral mukozayla dudaklarda yer yer nekrotik krutlu, ağrılı ülserler (Resim-5) saptandı.



Resim 1



Resim 2



Resim 3



Resim 4



Resim 5

Kan basıncı 130/80 mmHg, ateş 38,7°, Nabız 90 vuru/dk, oksijen saturasyonu %97 saptandı. Diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 10,7 g/dl, hematokrit %33,1, MCV 95,3 fl, lökosit sayısı  $0,7 \times 10^3/\text{mm}^3$ , nötrofil sayısı  $0,3 \times 10^3/\text{mm}^3$ , trombosit sayısı  $13,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ , CRP >305 mg/dl, saptandı. Vitamin B12, folik asit, ferritin düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri ve diğer biyokimyasal parametreleri normal bulundu. HBsAg, anti HCV, anti HIV, Brusella aglütinasyon negatif saptandı. Yapılan periferik yaymasında; eritrositler morfolojik olarak makrositer görünümdeydi. Lökosit ve nötrofil sayısında azalma saptandı. Trombositler tekli, ortalama 30-40 bin civarında sayıldı. Atipik hücre görülmedi.

Hasta ön planda akut metotratsat toksisitesine bağlı pansitopeni olarak değerlendirildi. Febril nötropeni olarak değerlendirilen hastaya piperasilin+tazobaktam 4x4,5 gr ve oral kandidiyazis için flukonazol 800 mg/gün yükleme sonrasında 400 mg/gün idame tedavisi başlandı. G-CSF (granülosit koloni uyarıcı faktör) tedavisi 48 MIU olarak başlandı. Metotratsata bağlı ciddi kemik iliği ve mukokutanöz toksisitesi için intravenöz folinik asit kurtarma tedavisi planlandı. Hastaya intravenöz folinik asit 50 mg 4x1, 3 gün uygulandı. Günlük hemogram takibi yapılarak trombosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Yatışının 14. gününde sistemik antibiyoterapisi

tamamlanan hastanın kliniğinin ve kan değerlerinin düzelmesi üzerine taburcu edildi (Tablo 1).

## OLGU 2

54 yaşında kadın hasta bir haftadır devam eden halsizlik, ishal, ağız ve dudakta yaygın yaralar nedeniyle başvurdu. 3 senedir romatoid artrit tanısı olan hastanın tedavisi kolsişin 2x1, prednizolon 5 mg 1x1, MTX haftalık 10 mg olarak tedavisi planlanmış. Hasta aynı zamanda ağrıları nedeniyle sık non-steroid anti-inflamatuar ilaç ve proton pompa inhibitörü kullanmaktaydı. Sorgulandığında hastanın romatoid artrit için uzun zamandır kontrole gitmediği ve düzenli ilaç kullanımı olmadığı anlaşıldı. Ancak son 1 aydır eklem şikayetleri artan hasta MTX'i günlük 1 tablet (2,5mg) şeklinde almış. Fizik muayenesinde ağız içerisinde ve dudak çevresinde ağrılı aftöz lezyonlar mevcuttu. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 9 g/dl, hematokrit %27,3, MCV 114 fl, lökosit sayısı  $2,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , nötrofil sayısı  $0,7 \times 10^3/\text{mm}^3$  ve trombosit sayısı  $26 \times 10^3/\text{mm}^3$  olarak saptanıp servise yatırıldı. Yapılan tetkiklerinde CRP 23,7 mg/dl, HBsAg, anti HCV, anti HIV negatif saptandı. Diğer biyokimyasal parametreleri normaldi. Periferik yaymasında eritrosit morfolojisi makrositer görünümdeydi. Atipik hücre görülmedi. Trombositler tekli, ortalama 30 bin civarında sayıldı. Gaita mikroskopisinde eritrosit lökosit görülmedi. Gaita kültüründe üreme olmadı.

Hasta ön planda akut metotratsat toksisitesi olarak değerlendirildi. Oral folik asit 1x1, intravenöz hidrasyon başlandı. 3 gün G-CSF tedavisi ile nötrofillerinde yükselme görüldü. Hastanın takiplerinde ateşi olmaması ve genel durumunun her gün iyiye gitmesi nedeniyle oral folik asit 1x1 tedaviye devam edildi. Hasta yatışının 7.gününde kliniği ve kan değerlerinin düzelmesi ile taburcu edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hematolojik parametreler

	OLGU 1					OLGU 2		
	1.GÜN	7.GÜN	10.GÜN	12.GÜN	14.GÜN	1.GÜN	4.GÜN	7.GÜN
Lökosit	700	2400	4100	5700	7600	2300	3300	4400
Nötrofil	0	200	1200	2600	2100	800	1100	1300
Lenfosit	600	1000	1500	2400	3300	800	1200	1500
Hemoglobin	10,7	12,2	12	13,1	13	9,6	9,1	10
Hematokrit	33	37,2	36,8	40,1	40	29,8	27,1	30,1
Trombosit	13800	10800	62700	94000	239000	59000	78000	158000

## TARTIŞMA

1940'lı yıllarda geliştirilen MTX, ilk olarak yüksek dozda (>1000 mg tek doz) lösemi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak ilerleyen yıllarda daha düşük dozlarda (15-25 mg/hafta) inflamatuvar artritlerde kullanıma girmiştir. MTX'in romatoid artritte kullanımı ilk kez 1951 yılında dökümente edilmiştir. Son 25-30 yıl içerisinde yetişkin romatoid artrit tedavisinde standart bir yaklaşım haline gelmeye başlamıştır (3). MTX kolay tolere edilebilir olması, etkililiği ve güvenilirliği nedeniyle romatoid artrit tedavisinin temel ilacı olmuştur ve herhangi bir kontraendikasyonu olmadıkça başlangıç tedavisi olarak kullanılması önerilmektedir (4).

Folik asitin yapısal analogu olan MTX, dihidrofolat redüktaz enziminin katalitik bölgesine bağlanarak timidilat, pürin nükleotidleri, serin ve metionin sentezini durdurarak DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder. MTX'in pürin baz metabolizmasındaki birkaç enzimi üzerindeki inhibitör etkisiyle adenosin birikimi yoluyla teröpatik etkisinin oluştuğu düşünülmektedir. Bu etkisini lenfosit ve makrofajların fonksiyonlarını, polimorfonükleer hücrelerin kemotaksisini, immunglobin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak gösterir (5,6).

MTX, hücre döngüsünün S fazında DNA ve RNA sentezini engelleyerek antiproliferatif etki gösterir (5). Bu etki özellikle hızlı hücre döngüsüne sahip hematopoetik, gastrointestinal, kutanöz hücreler olmak üzere diğer organ ve sistemlerin normal metabolizması üzerinde de etki göstererek yan etkilere neden olabilmektedir (5,7). MTX; kullanıldığı hastalığa göre yüksek (>500mg/m<sup>2</sup>), orta (50-500 mg/m<sup>2</sup>), düşük doz (50 mg/m<sup>2</sup>) tedavi rejimlerinde kullanılmaktadır. Yan etkiler daha sık yüksek doz kullanımda görülse de daha nadir olarak düşük doz kullanımda da gözlenebilmektedir (2). Düşük doz MTX kullanımına bağlı yan etkiler; doz bağımlı etki (A), idiyosenkratik etki (B), kümülatif doza bağlı etki (C) ve ilacın bırakılmasından sonra oluşan gecikmiş etki (D) olmak üzere dört kategori halinde sınıflandırılmıştır. Kategori A ve B mukokutanöz, gastrointestinal toksisite ve pansitopeniyi kapsar. Katagori C de hepatik fibrozis ve pulmoner toksisite gözlenirken kategori D teratojeniteyi içerir (7). Düşük doz MTX

kullanımı genellikle iyi tolere edilse de ilk 24-48 saat içerisinde gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal, stomatit), dermatolojik semptomlar (malar rash, alopesi), hafif santral sinir sistemi semptomları (baş ağrısı, konsatrasyon güçlüğü) gibi yaşamı tehdit etmeyen ve tedavinin kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler gözlenebilir (8). Daha nadir olarak major santral sinir sistemi bulguları, mukozit, kutanöz ülserler, myelosupresyon, hepatotoksisite, pulmoner bulgular gözlenebilir ve bu bulgular tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli bir klinikle karşımıza gelebilir (7,8). İlk olgunun 20 gün içerisinde toplam 75-80 mg MTX kullandığı düşünülmekte olup olguda daha nadir görülen pansitopeni, mukozit ve kutanöz ülserler mevcuttu. İkinci olgumuz günlük 2,5 mg MTX kullanmaktaydı pansitopeni, mukozit ve ön planda MTX ile ilişkili olduğu düşündürülen ishal şikayeti vardı. Yani kategori A ve B yi içeren akut toksisite bulguları mevcuttu.

Düşük doz MTX ilişkili mukokutanöz toksisite görülme oranı oldukça düşüktür. Bir çalışmada 1951 ile 1996 yılları arasında 66 hasta olduğu bildirilmiştir (7,9). Bir diğer çalışmada mukokutanöz toksisite prevalansının %8,9 olduğu belirtilmiştir. Mukokutanöz toksisite görülen hastaların yaklaşık %4 ünde tedavinin kesilmesi gerekmiş ve birkaç ay sonra toksisite bulguları gerilemiştir. Stomatit ve oral ülserasyonların görülme sıklığının %14 olduğu tahmin edilmekte olup bu hastaların %3'ünde tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Oral mukozada oluşan bu lezyonlar; hastanın yaşam kalitesini ciddi düzeyde bozup, devam eden tedaviye uyumunu da azaltabilmektedir (10,11).

Düşük doz MTX ilişkili hematolojik toksisiteler tek veya iki hücre serisinin etkilenmesi veya pansitopeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bir çalışmada romatoid artrit nedeniyle 3 yıl boyunca MTX tedavisi alan hastaların %5,2 sinde tek hücre serisinin etkilendiği sitopeni saptanmıştır. Hafif düzeyde lökopeni ve trombositopeni %12'ye kadar oranlarda görülebilmektedir. Pansitopeni insidansının %0,96-1,4 arasında olduğu düşünülmektedir. Literatürde pansitopeninin mortal seyrettiği vakalar olmakla birlikte miyelotoksisite vakaların ¼ ünde MTX alımının ilk 1 ayında öncelikle makrositoz olarak meydana gelip genellikle ilaca verilen 2 haftalık aradan

sonra düzelmektedir. Sitopeni nedeniyle MTX'ın kalıcı olarak kesildiği vakalar klinik pratikte nadirdir (%0-5,9) (10).

MTX ilişkili pansitopeni doz bağımlı olarak veya daha nadir olmak üzere idiosenkratik yan etkiyle tedavinin ilk 10 gününde gözlenir. Mukozit ise genellikle ilacın alımından sonraki ilk 7 gün içerisinde gerçekleşir. MTX'ın mukozal epitelyum hücrelerinde kemik iliğinden daha yüksek oranda birikmesi nedeniyle mukozit gelişimi pansitopeniden önce olmaktadır (7). Mukozit gelişimi lökosit ve trombosit sayılarının düşeceğinin habercisi olabilmektedir (9).

MTX'e bağlı akut toksisite gelişmesinde bazı risk faktörleri kolaylaştırıcı rol oynamaktadır. En yaygın nedenler arasında haftalık tedavi yerine günlük tedavi almak gibi doz ayarında yapılan hatalar ve hastanın kullanmakta olduğu ek ilaçlardır. Bu ilaçlar arasında başta non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar olmak üzere proton pompa inhibitörleri, penisilin, sulfonamid, tetrasiklin gibi antibiyotikler, diüretikler, salisilat, bazı anti epileptikler gibi pek çok ilaç bulunmaktadır. Diğer nedenler arasında ileri yaş (>55), renal fonksiyonlarda yetersizlik, düşük albumin seviyesi, enfeksiyon, yüksek dozda alkol alımı, folik asit eksikliği yer almaktadır (1,7). Kognitif fonksiyon bozukluğu olan, ek ilaç kullanımı çok olan veya yalnız yaşayan yaşlı hastaların, konuşma bozukluğu olan ve psikiyatrik tanısı olan hastaların MTX kullanımından kaçınılması gerektiği önerilmektedir (7). İlk olgu 3 yıldır bipolar bozukluk nedeniyle lityum tedavisi almasını gerektiren psikiyatrik hastalığı vardı. Psikiyatrik hastalığı nedeniyle hastanın kendisinden ne kadar MTX kullandığına dair düzgün bir anamnez alınmadı. İkinci olgumuzda ise düzenli ilaç kullanımı olmadığı ve düzenli olarak kontrollerine gitmediği anlaşıldı. Aynı zamanda hastanın sık non-steroid anti-inflamatuar ilaç ve proton pompa inhibitörü kullanımı öyküsü vardı. Her iki olgumuzda da romatoid artrit nedeniyle kullanmakta olduğu MTX tedavisini hatalı olarak haftalık olarak değil günlük olarak aldığı tespit edildi.

Normalde MTX tedavisi alan hastalarda gastrointestinal ve hematolojik yan etkileri önlemek amacıyla folik asit takviyesi verilmektedir. Ancak bazı vakalarda ilk olgudaki gibi oral folik asit takviyesi almasına rağmen akut

MTX toksisitesini düşündürecek klinik gelişebilmektedir. Toksikite bulguları bazı vakalarda mortal seyredebilir. Erken tedavi mortaliteyi azaltmaktadır. MTX kesilmeli, renal atılımı artırmak amacıyla intravenöz hidrasyon desteği ve antidot olarak folinik asit verilmelidir (7,9).

Sonuç olarak MTX kullanımına bağlı pansitopeni ve ciddi mukokutanöz yan etkiler düşük dozlarda da görülebilmektedir. MTX kullanan hastalarda bu yan etkilere karşı daha yakın takip edilmeli, eşlik eden hastalıkları nedeniyle beraberinde kullanmakta olduğu ilaçların yan etki görülme olasılığını artırabileceği unutulmamalıdır. İleri yaş, psikiyatrik hastalığı gibi ilaç uyumunun zor olacağı düşünülen veya düzenli kontrole gelemeyecek hastalarda MTX kullanımı tekrar gözden geçirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Demir FT, Tezcan Y, Türkoğlu Z, Başaran Ş: A case of Severe Low-dose Methotrexate-induced Toxicity. Med Bull Haseki. 2016; 54:252-254.
2. Arslan E, Özçelik F, Çakar M, Öztosun M, Demirbaş Ş, Sağlam K: Düşük Doz Oral Metotreksat Kullanımı ile Ortaya Çıkan Pansitopeni ve Deliryum Tablosu: Olgu Sunumu. Gülhane Tıp Derg. 2014;56: 182-184.
3. Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD: Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. Nat Rev Rheumatol. 2016 Dec;12(12):731-742.
4. Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP: Outcomes Related to Methotrexate Dose and Route of Administration in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33(2): 272-278.
5. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R: Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. Clin Ther. 2014 Mar 1;36(3):427-35.
6. Cronstein BN: Low-Dose Methotrexate: A Mainstay in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Pharmacological Reviews. 2005; 57:163-172.
7. Yélamos O, Català A, Vilarrasa E, Roé E, Puig L: Acute Severe Methotrexate Toxicity in Patients with Psoriasis: A Case Series and Discussion. Dermatology. 2014; 229:306-309.
8. Kivity S, Zafrir Y, Loebstein R, Puzner R, Moullem M, Mayan H: Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients. Autoimmun Rev. 2014 Nov;13(11):1109-13.

9. Yıldız B, Erdoğan H, Bulur I, Aslan A, Saraçođlu Z: Kutanöz ülserler ile seyreden akut metotreksat toksisitesi. *Osmangazi Journal of Medicine*. 2016;38:74-77.
10. Romão VC, Lima A, Bernardes M, Canhão H, Fonseca JE: Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: Can we predict toxicity? *Immunol Res*. 2014 Dec;60(2-3):289-310.
11. Demirkiran D, Kurt H, Yüksel M, Sari Y. Pancytopenia and Mucositis Encountered in the Early Stages of Methotrexate Treatment. *Eur J Health Sci*. 2017;3(1): XX.