

Romatoid Artritli Bir Hastada Metotreksat Yüksek Doz Kullanımına Bağlı Toksikite: Olgu Sunumu

Toxicity Due to High Dose Methotrexate in a Patient with Rheumatoid Arthritis: Case Report

Ali Doğan¹, Ömer Ekinci^{1*}, İsmet Kızılkaya², Ergin Turgut², Mehmet Maruf Kayran², Cengiz Demir¹

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye

ÖZET

Romatoid artrit (RA) etiolojisi tam olarak bilinmeyen, eklemlerde sinoviyal hücre çoğalması ve inflamasyona bağlı eklem harabiyeti ile karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Metotreksat (MTX) romatoid artrit tedavisinde düşük dozlarda ve haftalık periyotlarla kullanılan hastalık modifiye edici bir anti-romatizmal ajandır (DMARD). Yüksek dozlarda MTX kullanımına bağlı toksisite tablosu olarak kemik iliği süpresyonu, mukozit, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir. MTX'in toksik etkisi ile meydana gelen pansitopeni ve mukozit tablosu filgrastim ve kalsiyum folinat tedavisi ile düzeltilebilir. Düşük doz olarak haftalık 15 mg MTX kullanması gerekirken, yanlışlıkla günlük olarak 15 mg kullanmaya bağlı pansitopeni ile mukozit tablosu gelişen olgumuzu sunduk. Özellikle dikkatli kullanım gerektiren ilaçlar için hasta ve hasta yakınlarına uygun eğitim verilmesi ve hastaların sık aralıklı takibe alınması gerektiğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Metotreksat, toksisite, pansitopeni, mukozit

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease whose etiology is not fully known and is characterised by destruction of synovial membrane which is caused by inflammation in the joints and synovial cell proliferation. Methotrexate (MTX) is one of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) that is used at low doses and at weekly intervals in the treatment of rheumatoid arthritis. At high doses of MTX, toxicity such as bone marrow suppression, mucositis, liver and kidney dysfunction may occur. Pancytopenia and mucositis caused by methotrexate overdose can be treated with calcium folinate and filgrastim. In our case report, we presented a patient who accidentally took 15 mg/day MTX when was being treated with weekly based low-dose 15 mg/week MTX, as a result developed serious side effects such as pancytopenia and mucositis. Especially for medications that require careful handling, appropriate training and detailed information should be given to patients and their relatives and patients should be frequently monitored.

Key Words: Methotrexate, toxicity, pancytopenia, mucositis

Giriş

Romatoid artrit (RA) etiolojisi tam olarak bilinmeyen, eklemlerde sinoviyal hücre çoğalması ve inflamasyona bağlı eklem harabiyeti ile karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Hastalığın progresif seyretmesi nedeniyle erken dönemden itibaren anti-inflamatuvar etki yapan modifiye edici ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar içinde en sık kullanılanı metotreksattır (2). Metotreksat (MTX) yüksek dozlarda malignitelerde, düşük dozlarda ise RA gibi kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan antiproliferatif etkiye sahip bir folik asit antagonistidir (3). Düşük doz MTX tedavisi alan

RA hastalarında miyelosüpresyona bağlı lökopeni, trombositopeni, anemi gibi sitopeni tabloları oluşabilmektedir (4). Yüksek dozda kullanıma bağlı olarak daha ağır sitopeniler ve MTX'in epitel dokuda birikmesi sonucu mukozit ile cilt ülserleri meydana gelebilmektedir (5). RA nedeniyle haftalık 15 mg MTX kullanması gerekirken, 7 gün boyunca günlük 15 mg MTX kullandıktan sonra halsizlik, ağızda yaralar, yutma güçlüğü ve deride dökülme şikayetleriyle başvuran hastayı sunduk.

Olgu Sunumu

Kırk dört yaşında bayan hasta ağızda ve dudaklarda yara, çiğneme ve yutma güçlüğü, oral

beslenmede azalma, parmak derisinde soyulma ve halsizlik şikâyetleri ile hastanemize başvurdu (Şekil 1). Özgeçmişinde 5 yıldır RA hastalığı olduğu öğrenildi. Sorgusunda hastanın RA için bir hafta öncesine kadar yaklaşık 4 yıldır düzenli olarak haftada bir kez oral 15 mg MTX ve hastalık aktivitesine göre aralıklı metilprednizolon aldığı öğrenildi. Bir hafta önce hasta oral MTX kullanımını tolere edemediği için hastayı takip eden doktor tarafından haftada bir kez 15 mg subkutan yapılmak üzere MTX başlanmış. Hastanın ilacı her gün 15 mg olmak üzere 7 gün boyunca kullanmış olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde ağız mukozası kuru, ağız içi ve dudaklarda kanamalı ülsere lezyonlar ve el derisinde soyulma izleri görüldü. Tam kan sayımında total lökosit $0.4 \times 10^9/L$, nötrofil $0.1 \times 10^9/L$, hemoglobin 9.5gr/dL, trombosit $44 \times 10^9/L$ saptandı. Periferik kan yaymasında eritrosit morfolojisi normal, trombosit sayısı sayım ile uyumlu şekilde düşük, parçali ve lenfosit

sayısında azalma saptandı. Hasta MTX kullanımına bağlı akut toksite öntanısı ile servise yatırıldı. Biyokimyasal tetkikler normal idi. Pansitopeniye yönelik bakılan vitamin B12, folat düzeyi normal, hepatit belirteçleri, ANA, Anti-dsDNA, Brusella ve Salmonella testleri negatif bulundu.

Hastanın kullandığı MTX kesilerek granülosit koloni stimüle edici faktör olarak filgrastim 30 milyon ünite (MÜ)/gün subkutan ve MTX antidotu olarak kalsiyum folinat 4x50 mg/gün intravenöz başlandı. Filgrastim yapılan hastanın lökositleri tedavinin üçüncü gününde yükselmeye başladı. Kalsiyum folinat iki gün boyunca 4x50 mg olarak, daha sonra iki gün 4x25 mg olarak verildi ve sonrasında oral folik asit tablet ile devam edildi. Hastanın takipleri sırasında kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı olmadı. Yedi günlük tedavi sonrası hastanın mukoziti ile pansitopenisi düzeldi ve ayaktan takibe alındı (Şekil 2). Hastanın ilk geliş ve taburculuk dönemi tetkikleri tablo 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Tedavi öncesi mukozadaki lezyonlar.



Şekil 2. Tedavi sonrası lezyonlarda düzelme.

Tablo 1. Hastanın ilk başvuru ve taburculuğu dönemindeki tetkik sonuçları

İlk geliş tetkikler	Taburculuk dönemi tetkikler	Normal aralık
Lökosit: $0.4 \times 10^9/L$	Lökosit: $7.4 \times 10^9/L$	4-11 $\times 10^9/L$
Nötrofil: $0.2 \times 10^9/L$	Nötrofil: $5.2 \times 10^9/L$	2-8 $\times 10^9/L$
Lenfosit: $0.1 \times 10^9/L$	Lenfosit: $1.9 \times 10^9/L$	1-5 $\times 10^9/L$
Hemoglobin: 9.5 gr/dL	Hemoglobin: 12.5 gr/dL	11-18 g/dL
Hematokrit: %30	Hematokrit: %37	%35-55
MCV: 82	MCV: 83	80-100 fL
PLT: $25 \times 10^9/L$	PLT: $142 \times 10^9/L$	150-400 $\times 10^9/L$
ALT: 38	ALT: 33	0-41 U/L
Kreatinin: 1.09	Kreatinin: 0.86	0.84-1.22 mg/dl
LDH: 209	LDH: 193	125-220 U/L
Albumin: 3.8	Albumin: 3.7	3.5-5.2 gr/dL

Tartışma

MTX selektivitesi yüksek olan bir dihidrofolat redüktaz enzim inhibitörüdür. DNA ve timidilat sentezi üretimini azaltarak özellikle oral mukozaya, kemik iliği ve gastrointestinal sistem gibi hızlı çoğalma özelliği olan dokuları etkiler (6). RA tedavisinde kullanılan düşük doz MTX'a bağlı pansitopeni görülme sıklığı %1-2 gibi düşük oranlarda olmasına rağmen ölümcül sonuçlara sebep olabilmektedir (1). Düşük doz MTX kullanan 420 hastanın 5 yıl süreyle takip edildiği bir çalışmada altı hastada lökopeni, üç hastada trombositopeni ve bir hastada pansitopeni olmak üzere toplam on (%2.4) hastada hematolojik toksisite saptanmıştır (7).

MTX kullanımına bağlı pansitopeni geliştiği düşünülen olgularda pansitopeninin diğer olası nedenleri dışlandıktan sonra granülosit koloni stimüle edici faktörlerin (filgrastim v.b.) kullanımı önerilmektedir (8,9). MTX'a bağlı pansitopenide filgrastim tedavisi ile genellikle ilk üç günden sonra yanıt alınıyor (9). Bizim vakamızda kemik iliği supresyonu ani başlangıçlı idi. Subkutan MTX başlanmadan önce yapılan kan sayımının normal olduğu görüldü. İlk aşamada MTX'a bağlı toksisite olarak kabul edildi ve kemik iliği biyopsisi yapılmadı. Pansitopeni yapabilecek diğer hastalıklar da göz önünde bulundurularak viral seroloji ve romatolojik hastalık belirteçleri çalışıldı ve sonrasında filgrastim başlandı. Filgrastim tedavisinin üçüncü gününden itibaren lökosit değerleri yükselmeye başladı. Bakılan viral seroloji ve romatolojik hastalık belirteçleri negatif bulundu.

MTX kullanımına bağlı gelişen pansitopenide; dehidratasyon, hipoalbuminemi, böbrek yetmezliği, folat düşüklüğü, ileri yaş, analjezik kullanımı ve enfeksiyonlar gibi bazı risk faktörleri tanımlanmıştır (10,11). Bizim hastamızda da kolaylaştırıcı faktör olarak oral alım bozukluğuna bağlı dehidratasyon vardı.

Ardışık MTX kullanımının diğer yan etkilerinden bir tanesi de ilacın kümülatif etkiye bağlı epitel dokularda birikmesi sonucu ilk hafta içinde gelişen mukozittir. Bu durum kan hücre sayılarının kısa süre içinde düşeceğinin habercisi olarak görülmektedir (12). Toksik etki ortadan kalktıktan sonraki birkaç gün içinde epitelizasyon ile iyileşme görülmektedir. Bizim vakamızda da MTX alımından sonraki ilk 3-4 gün içinde mukozit gelişmiş olup ilaç kesildikten sonra yedinci günden itibaren iyileşme görülmüştür.

Sonuç olarak; RA tedavisinde uzun süreli MTX kullanımı etkili ve güvenli kabul edilmektedir. Ancak nadir de olsa pansitopeni ile seyreden kemik iliği baskılanması, mukozit, cilt ülserleri, toksik hepatit ve böbrek fonksiyon bozuklukları gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Önerilen dozlardan fazla MTX kullanımı hayatı tehdit edebilecek intoksikasyonlara neden olabilir. RA tanısı konulmuş olan bir hastada bulantı, kusma, ateş, oral ülserler ve cilde döküntüler görüldüğünde MTX intoksikasyonu akla gelmeli ve ilaç dozu sorgulanmalıdır. RA tedavisi olarak MTX tedavisi başlanması düşünülen ancak ilaç uyumu olmayan ve düzenli takiplere gelemeyecek hastalarda MTX yerine farklı ajanlar tercih edilebilir.

Kaynaklar

1. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. Klinik Romatoloji, İstanbul 1999; 269-279.
2. Kremer JM, Maini RN, Romain PL. Major side effects of low-dose methotrexate. Uptodate 2009; 17.1 version.
3. Altındağ Ö, Küçükoğlu B. Intoxication due to high dose methotrexate in a patient with arthritis: a case report. Turk J Rheumatol 2011; 26: 58-60.
4. Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. J Rheumatol Suppl 1985; 12: 35-39.
5. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 1998; 25(1): 36-43.
6. Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(8): 1051-1055.
7. Nakazaki s, Muruyama T, Katoh S. Cytopenia associated with low dose pulse methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Ryumachi 2001; 41(6): 929-937.
8. Yoon KH, Ng SC. Early onset methotrexate-induced pancytopenia and response to G-CSF: a report of two cases. J Clin Rheumatol 2001; 7(1): 17-20.
9. Steger GG, Mader RM, Gnant MF, Marosi C, Lenz K, Jakesz R. GM-CSF in the treatment of a patient with severe methotrexate intoxication. J Intern Med 1993; 233(6): 499-502.
10. Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(8): 1051-1055.

11. Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. Clin Rheumatol 2007; 26(1): 84-87.
12. Agarwal KK, Nath AK, Thappa DM. Methotrexate toxicity presenting as ulceration of psoriatic plaques: a report of two cases. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74(5): 481-484.