

Henoch-Schönlein Purpura'lı bir Olguda Azatiyopirin'e bağlı Alopesi

Azathioprine-associated Alopecia in a Patient with Henoch-Schönlein Purpura

Erkan ŞENGÜL, Tayfun EYİLETEN, Müjdat YENİCESU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji BD, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Erkan ŞENGÜL
Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji
BD, Ankara, Türkiye
GSM : 0542 560 48 02
E-posta : dr.erkansengul@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24.07.2009, Kabul Tarihi: 17.09.2009

ÖZ

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), deri, eklem, sindirim sistemi ve böbrekleri etkileyen bir küçük damar vaskülitidir. Azatiyopirin (AZA), solid organ transplantasyonlarından sonra rejeksiyonu önlemek ve otoimmün-inflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır. Kortikosteroid ve AZA'nın böbrek fonksiyon bozukluğunun olmadığı HSP nefritinde faydalı etkileri bildirilmiştir. AZA ile ilişkili kemik iliği baskılanması, karaciğer toksisitesi, pankreatit, deri döküntüleri, ateş, kusma, karın ağrısı gibi komplikasyonlar tedavi sırasında sıklıkla gelişmektedir. Burada, AZA tedavisinin az rastlanan bir komplikasyonu olan alopesi gelişen bir olgu sunulmuştur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Alopesi, Azatiyopirin, Glomerülonefrit, Henoch-Schönlein purpurası

ABSTRACT

Henoch-Schönlein (HSP) purpura is a small vessel vasculitis affecting the skin, joint, gut, and kidneys. Azathioprine is a drug used to prevent rejection after solid organ transplantation and treat autoimmune-inflammatory diseases. It has been reported that corticosteroid and AZA have some useful effect in HSP nephritis without renal dysfunction. AZA-associated side effects such as myelosuppression, hepatotoxicity, pancreatitis, skin rash, fever, nausea, and abdominal pain often develop during the therapy. We report a case of alopecia as a rare complication of AZA therapy.

KEYWORDS: Alopecia, Azathioprine, Glomerulonephritis, Henoch-Schönlein purpura

GİRİŞ

Henoch-Schönlein (HSP) purpurası daha çok çocuklarda görülmekle birlikte her yaşta görülebilen; deri, eklem, sindirim sistemi ve böbrekleri etkileyen bir küçük damar vaskülitidir. HSP nefriti, ekstrarenal bulguların varlığı ile IgA nefropatisinden ayrılmaktadır (1).

Azatiyopirin (AZA), solid organ transplantasyonlarından sonra rejeksiyonu önlemek ve otoimmün-inflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda HSP nefritinin tedavisi ile ilgili olarak yeterli veri olmamakla birlikte kortikosteroid ve AZA tedavisinin faydalı olduğu bildirilmiştir. AZA kullanımına bağlı yan etkiler sıklıkla gelişmekte olup kemik iliği baskılanması, karaciğer toksisitesi, pankreatit, deri döküntüleri, ateş, artralji, bulantı, kusma, karın ağrısından anafilaktik reaksiyonların ortaya çıkmasına kadar değişmektedir (2-5). Alopesi, AZA ile tedavinin az rastlanan bir komplikasyonudur.

OLGU

22 yaşında bir erkek hasta her iki ayakta başlayan yukarıya doğru yayılan döküntü, dizlerde ve ayak bileklerinde ağrı yakınmaları ile başvurdu. Hastanın sorgulamasında 1 aydan beri karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal yakınmaları mevcuttu. Özgeçmişinde başka bir özellik yoktu. Fizik muayenede genel durum iyi, arter kan basıncı: 130/90 mmHg, nabız: 88/dakika/ritmik idi. Her iki alt ekstremitede yaygın purpura ile uyumlu döküntüleri mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde; hemogloblin: 14,2 gr/dl, hematokrit: %39,6, lökosit: 10.400/mm³, trombosit: 220.000 /mm³, üre: 41 mg/dl, kreatinin: 1.1 mg/dl, AST:18 IU/L, ALP: 15 IU/L idi. İdrarın mikroskopik incelemesinde her sahada 10 eritrosit tespit edildi. 24 saatlik idrarda protein miktarı 800 mg/gün olarak saptandı. Anti-nükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, antinötrofil sitoplazmik antikor (C-ANCA ve P-ANCA), romatoid faktör (RF), HBsAg ve Anti-HCV analizleri negatif idi. Yapılan cilt biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu bulundu.

Anjiyotensin II tip 1 reseptör blokleri başlanan hastanın 1 ay sonraki tetkiklerinde 24 saatlik idrarda protein: 1100 mg/gün olarak saptandı. Hastaya yapılan böbrek biyopsisi bulguları ise IgA nefropatisi (Lee sınıflamasına göre grade II) ile uyumlu bulundu. Hastaya kademeli olarak azaltılmak üzere 0,5 mg/kg/gün prednisolon başlandı. Takiplerde proteinüri miktarının 1800 mg/gün'e yükselmesi nedeniyle tedaviye AZA (İmuran®) 50 mg 2x1/gün olarak ilave edildi. Klinik izlemde hastanın yakınmaları ve fizik muayene bulguları tamamen ortadan kalktı. Ancak, AZA kullanımının 2. ayında yaygın saç dökülmesi (Şekil 1) ve laboratuvar analizinde ciddi düzeyde trombositopeni (24.000/mm³) gelişti. Saçlı deriden yapılan punch biyopside anajen kıl folikülü sayısında azalma saptandı. İlacın kesilmesini takip eden 2 hafta içinde trombosit düzeyleri normal seviyelere (185.000/mm³) yükseldi. Alopesi bulguları iyileşmeye başladı. Hastanın laboratuvar takiplerinde ortalama serum kreatinin düzeyi 1,1 mg/dl idi. İdrarın mikroskopik incelemelerinde mikroskopik hematüri devam etti. 24 saatlik idrarda protein atılımı genellikle 1 gr/gün'ün altında bulundu.



Şekil 1: Azatiyopirin kullanımına bağlı gelişen alopesi.

TARTIŞMA

AZA, 6-merkaptopürininin bir imidazol türevi olup 6-merkaptopurin ve 6-tioguanin ile birlikte 3 major tiopurinleri oluşturmaktadır (6). HSP nefritlerinde olduğu gibi birçok klinik durumda faydalı etkileri gösterilmiştir. Ciddi glomerülonefriti olan çocuklarda prednison ve AZA kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada, erken tedavi ile kronik hasar bulgularının önlenildiği ve sonuçlar üzerinde faydalı olduğu saptanmıştır (2). Yine bir başka çalışmada steroid ile birlikte AZA kullanımının tek

başına steroid kullanımına göre histopatolojik bulgularda ve klinik sonuçlarda daha fazla iyileşme sağladığı ortaya konmuştur (7).

Bu olumlu verilerin yanında, AZA kullanımı genellikle iyi tolere edilmekle birlikte ilaca bağlı yan etkiler sıklıkla gelişmektedir. AZA kullanımının uzun süreli sonuçlarının incelendiği bir çalışmada, 129 hastanın 16 tanesinde pankreatit, hepatit, trombositopeni, gastrointestinal intolerans gibi ilacın kesilmesini gerektirecek bir komplikasyon saptanmıştır. 2 hastada ise alopesi gelişmiştir (3). Bir başka çalışmada ise AZA kullanılan 106 hastanın 36 tanesinde (%34) lökopeni, 5 tanesinde ise (%4,7) trombositopeni saptanmıştır (5).

AZA ile ilişkili yan etkiler alerjik ve nonalerjik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Alerjik reaksiyonlar nadir ve dozdan bağımsızdır. İlacın verilmesini izleyen haftalar içinde gelişmektedir. Kemik iliği baskılanması ve hepatotoksisite gibi alerjik olmayan reaksiyonlar ise doz bağımlıdır ve tiopurin metabolitlerinin birikimine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. AZA kullanan hastalarda özellikle tedavinin ilk haftalarında sık laboratuvar takibi ve hastaların yan etkiler açısından bilgilendirilmesi önerilmektedir (6).

Tiopurin (S)-metiltransferaz AZA'nın metabolizmasında etkili enzim olup klinik cevabı belirlediği ileri sürülmektedir. Enzim aktivitesinin düşüklüğü AZA ve diğer tiopurinlerin metilasyonunu azaltmaktadır. Diğer taraftan, yüksek tiopurin (S)-metiltransferaz aktivitesi toksik metabolitlerin oluşumunda artışa ve ilacın etkinliğinde azalmaya yol açmaktadır (6).

Bizim hastamızda alopesi ve ciddi trombositopeninin tedavinin 2. ayından sonra gelişmiş olması bu durumun ilacın toksik metabolitlerinin birikimi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, AZA ile tedaviye bağlı alopesi nadir görülen bir komplikasyondur. Trombositopeni ilacın doz bağımlı kemik iliği baskılanması ile ilişkilidir. İlacın kesilmesi ile düzelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Feehally J, Floege J: IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (eds), *Comprehensive Clinical Nephrology* (3 th ed). Mosby Elsevier, Philadelphia 2007; 253-264
2. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, Sharma AK: Effective therapy for severe Henoch-Schonlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: A clinical and histopathologic study. *J Pediatr* 2000; 136: 370-375
3. Sood A, Midha V, Sood N, Bansal M: Long term results of use of azathioprine in patients with ulcerative colitis in India. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7332-7336

4. Demirtaş-Ertan G, Rowshani AT, ten Berge IJ: Azathioprine-induced shock in a patient suffering from undifferentiated erosive oligoarthritis. *Neth J Med* 2006; 64: 124-126
5. Colli MV, Amaro TA, Pinto AL, Gaburri PD, Fonseca Chebli JM: Azathioprine toxicity in Crohn's disease: Incidence, approach and course. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54: 415-421
6. Al Hadithy AF, de Boer NK, Derijks LJ, Escher JC, Mulder CJ, Brouwers JR: Thiopurines in inflammatory bowel disease: Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 282-297
7. Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, Kim PK, Jeong HJ: Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in children? *Pediatr Nephrol* 2000; 20: 1087-1092