

Bir Hemodiyaliz Hastasında Düşük Doz Metotreksat Sonucu Gelişen Şiddetli Pansitopeni

Severe Pancytopenia Induced by Low-dose Methotrexate in a Hemodialysis Patient

ÖZ

Metotreksat, çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan önemli bir seçenek olup temel atılım yolu böbreklerdir. Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda metotreksat kullanımı sırasında ciddi pansitopeni görülebilmektedir. Bu makalede, hemodiyaliz programında olan ve romatoid artrit tedavisi için düşük doz metotreksat kullanımı sonucu şiddetli pansitopeni ve stomatit gelişen; folinik asit, granülosit koloni uyarıcı faktör, antibiyotik ve günlük diyaliz sonrası düzelen 35 yaşındaki kadın olguyu sunduk.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Metotreksat, Hemodiyaliz, Pansitopeni

ABSTRACT

Methotrexate has been used as an important alternative therapy in the treatment of various rheumatic diseases. It is primarily cleared by the kidney. Life-threatening marrow suppression in hemodialysis patients has been reported. A 35-year-old woman undergoing hemodialysis developed severe stomatitis and pancytopenia after low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. She recovered after folinic acid, granulocyte colony-stimulating factor, antibiotic and daily hemodialysis therapy.

KEY WORDS: Methotrexate, Hemodialysis, Pancytopenia

GİRİŞ

Metotreksat (MTX) antiinflamatuar ve immünsüpresif etkiye sahip bir folik asit antagonistidir. Çoğunlukla neoplastik hastalıklarda kullanılmakla birlikte romatoid artrit (RA) gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (1). MTX'in bulantı, stomatit, kemik iliği supresyonu, hepatik ve pulmoner toksisite gibi yan etkileri vardır. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların eşlik eden diğer hastalıkları nedeniyle çok sayıda ilaç kullanmaları toksisite riskini artırmaktadır. MTX ve metabolitleri böbreklerden hem glomerüler filtrasyon hem de tübüler sekresyon yoluyla itrah edilir. Bu nedenle kreatinin klirensi <10 ml/dk olan hastalarda MTX kullanımı önerilmez (2). İlacın diyaliz ile kısmen uzaklaştırılması mümkün olmakla birlikte literatürde hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi hastalarında şiddetli toksisite olguları bildirilmiştir (3-5).

Bu yazıda hemodiyaliz programında olan ve RA tedavisi için düşük doz MTX kullanımını sonrası şiddetli pansitopeni gelişen bir olguyu sunuyoruz.

OLGU

Kronik glomerülo nefrite bağlı kronik böbrek yetmezliği nedeniyle 6 yıldır hemodiyaliz programında olan 35 yaşındaki kadın hasta kliniğimize ateş ve ağız içinde yara şikayetleri ile başvurdu. Hasta 1 hafta kadar önce yaklaşık 6-7 aydır olan her iki el bileğinde, metakarpofalengeal ve proksimal interfalengial eklemlerde şişlik, ağrı ve 1,5 saat süren sabah tutukluluğu nedeniyle bir romatoloji kliniğine başvurmuştu. Hastaya Romatoid Artrit tanısı konularak Metotreksat 5 mg/hafta ve Metilprednizolon 4 mg/gün başlanmıştı. Ayrıca hasta Kalsiyum asetat ve eritropoetin 2x3000 U/hafta kullanıyordu. İlk doz MTX tedavisini aldıktan 5 gün sonra ağızda yaralar, yutma güçlüğü ve ateş

İrem Pembegül YİĞİT
Ramazan ULU
Yener YILDIZ
Ayhan DOĞUKAN
Hüseyin ÇELİKER

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Geliş Tarihi: 02.03.2010
Kabul Tarihi: 06.04.2010

Yazışma Adresi:
İrem PEMBEGÜL YİĞİT
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
23119 Elazığ, Türkiye
Tel : 0 424 233 35 55 / 27 38
Gsm : 0 533 419 63 41
E-posta : irempembegul@hotmail.com

şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinç açık, koopere idi. Cilt ve mukozalar soluk görünümde olup, ağız içinde aftöz lezyonlar ve kandidial plaklar mevcuttu. Kalp taşikardik, solunum sesleri doğaldı. Ateş 38,7°C, nabız:115/dk, TA:110/70 mmHg, solunum sayısı 22/dk idi. Laboratuvar incelemesinde periferik kanda lökosit 600/mm³, hemoglobin 5 gr/dL, hematokrit %18,8, ortalama eritrosit hacmi 93,5 fL, trombosit 15000/mm³, periferik yaymada %80 polimorfonüveli lökosit, %20 lenfosit, ciddi trompositopeni ve anizositoz saptandı. Total protein 6 gr/dl, albumin 3 gr/dl idi. Karaciğer fonksiyon testleri (AST-ALT), ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleri normaldi. Retikülosit sayımı %1 idi. Kan MTX düzeyleri teknik yetersizlik nedeniyle ölçülemedi. Kemik iliği aspirasyonunda tüm hücre serileri normal olarak saptandı. Hastaya febril nötropeni için sefaperazon-sulbaktam, teikoplanin ve flukanazol tedavisi başlandı. Folinik asit 20mg/gün infüze edildi, daha sonra 10 mg/gün folinik asit 6 saatte bir 48 saat boyunca infüzyon yapıldı ve 5 mcg/kg/gün granülosit koloni uyarıcı faktör başlandı. Hastanın hemodiyaliz programına high-flux membranla günlük olarak devam edildi. Hasta yatışının 10. gününde pansitopenisi düzelerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Metotreksat folik asit antagonistidir ve RA tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. MTX ve metabolitlerinin %10-30'u safra ile atılırken temel atılım böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyon ile olmaktadır. Sülfonamid, salisilat ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), MTX'in tübüler sekresyonunu kompetitif olarak inhibe ederek klirensini azaltırlar. Aynı zamanda bu ilaçlar, %50-60 oranında plazma proteinlerine bağlanan MTX'in albuminden ayrılmasına neden olarak serumdaki serbest MTX düzeylerinin artmasına yol açarlar (2).

Normal böbrek fonksiyonu olan RA hastalarında önerilen MTX dozu 5-7,5 mg/hafta olup, 2-5 mg artırılarak maksimum 15 mg/hafta dozunda kullanılabilir (6). Metotreksat, intrasellüler enzim olan dihidrofolat redüktazı kompetitif olarak inhibe eder ve bunun sonucunda folik asitin folinik asite dönüşümü bloke olur. Metotreksata bağlı hematolojik yan etkilerin oluşumunda bu enzimin inhibisyonu sonucu DNA sentezindeki bozulma ve hızlı hücre değişimine sahip kemik iliğinin baskılanması sorumlu tutulmaktadır. Ancak çok düşük dozlarda bile pansitopeni gelişmesi immünoallerjik mekanizma varlığını da düşündürülebilir. MTX'a bağlı pansitopeni %1,4 oranında görülmekte iken kronik üremili ve diyaliz tedavisindeki hastalarda pansitopeni insidansı bilinmemektedir (7). Ancak bu hasta grubunda ileri yaş, böbrek fonksiyon bozukluğu, hipoalbuminemi, düşük serum folik asit düzeyi, artmış ortalama eritrosit hacmi, beraberinde NSAİİ kullanımı, eşlik eden enfeksiyon ve/veya 5'ten fazla ilaç kullanımı gibi risk faktörleri nedeniyle pansitopeni insidansının %1,4 oranından daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. 496 hastanın olduğu

11 klinik çalışmayı içeren analize göre RA tedavisinde MTX kullanan hastaların böbrek fonksiyonu azalmış olanlarda kreatinin klirensi normal olanlara göre aşırı toksisite olasılığının 4 kat artmış olduğu saptanmıştır (8). Basile ve ark. 5 mg tek doz MTX kullanımından sonra 20. günde bile serum MTX düzeylerinin ölçülebilir düzeyde olduğunu gözlemlemişlerdir (2). Bizim hastamızın hemodiyaliz programında olması ve hipoalbumineminin varlığı toksisite için yeterli nedenler gibi görünmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında oral tek doz 2,5 mg MTX kullanımı ile ölümlerin olduğu belirtilmiştir (4,9). Ek olarak, tek doz intradermal MTX uygulamasından sonra hemodiyaliz hastasında pansitopeni geliştiği bildirilmiştir (10). Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda hem oral hem intradermal MTX kullanımı kümülatif dozdan bağımsız olarak tek uygulamada bile pansitopeniye neden olmaktadır.

MTX toksisitesinde periton diyalizi, hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve plazmaferez tedavilerinin çoğunlukla etkisiz olduğu bildirilmiştir (11). Ancak Wall ve ark. 6 hastada high-flux diyalizörle akut aralıklı hemodiyalizin MTX klirensinde etkili olduğunu bildirmişlerdir (ortalama 92,1±10,3 ml/dk)(12). Bununla birlikte, MTX'ın büyük bir oranda albumine bağlı olması nedeniyle MTX toksisitesi varlığında periton diyalizinin periton zarından anlamlı albumin kaybı aracılığı ile MTX'ın uzaklaştırılmasında daha etkili olduğu beklenir. Diskin ve ark. larının yaptığı bir çalışmada hem hemodiyaliz hem de periton diyaliz işlemlerinin birinci saatlerinde diyalizattaki MTX miktarları tamamen eşit bulunmuş, ancak birinci saatten sonra, rebound etkisine rağmen sürekli yenilenen diyalizat nedeniyle hemodiyalizin daha üstün olduğu gösterilmiştir. Eğer periton diyalizine devam edilecekse sık-saatlik değişimler yapılması gerektiği ileri sürülmüştür (5). MTX toksisitesini önlemek için en sık kullanılan yöntem beraberinde folinik asit kullanımıdır. Ancak bu yöntemin de hematolojik toksisiteyi önleyemediğine dair raporlar vardır (4,13). Biz hastamızda MTX alımını kestikten sonra, folinik asit, granülosit koloni uyarıcı faktör ve uygun antibiyotik tedavilerini uygulayarak high-flux diyalizör ile hemodiyaliz programına günlük devam ettik. Tedavinin 9. gününde hastanın periferik kanında beyaz küresi 4300/mm³, trombosit 115000/mm³ idi. Lezyonlarda önemli oranda gerileme oldu.

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında düşük doz bile olsa MTX kullanılması ile şiddetli pansitopeni gelişebilir. Dolayısıyla bu hastalarda MTX kullanılmamalı, toksisite gelişen hastalarda ilaç kesilip hızla folinik asit başlanmalı ve sık diyaliz uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cronstein BN: Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1951-1960
2. Basile C, Montanaro A, Semeraro A. Should low-dose methotrexate therapy be prescribed to dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:530-531
3. Cheung KK, Chow KM, Szeto CC, Tai MH, Kwan BC, Li PK. Fatal pancytopenia in a hemodialysis patient after treatment with low-dose methotrexate. *J Clin Rheumatol* 2009; 15:177-180
4. Sun CY, Lin HC, Chen YC, Tsai CR, Wu MS: Leukemoid reaction after methotrexate-induced pancytopenia in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Chang Gung Med* 2006; 29:513-516
5. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB: Removal of methotrexate by peritoneal dialysis and hemodialysis in a single patient with end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2006; 332: 156-158
6. Kremer JM, Lee JK: The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:822-831
7. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR: Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:272-276
8. Rheumatoid arthritis Clinical Trial Archive Group: The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22:218-223
9. Ellman MH, Ginsberg D: Low dose methotrexate and severe neutropenia in patients undergoing renal dialysis. *Arthritis Rheum* 1990; 33 (7):1060-1061
10. Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR: Pancytopenia after a single intradermal infiltration of methotrexate. *J Drugs Dermatol* 2005; 4:648-651
11. Seyffart G. *Poison Index: The treatment of acute intoxication.* Lengerich: Pabst Science Publishers, 1997; 449-451
12. Wall SM, Johansen MJ, Molony DA, DuBose TD Jr, Jaffe N, Madden T: Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:846-854
13. Seneschal J, Hélot-Hostein I, Taieb A: Pancytopenia induced by low-dose methotrexate in a haemodialysis patient treated for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol* 2007; 21:1135-1136