

Böbrek İşlevleri Bozuk İki Olguda Metotreksat Kullanımına Bağlı Pansitopeni Gelişmesi

Methotrexate-induced Pancytopenia in Two Patients with Renal Dysfunction

ÖZ

Birincil atılım yeri böbrekler olan Metotreksat (MTX) böbrek işlevleri bozuk olan olgularda plazmada birikime uğramakta ve kemik iliğinde toksik etki yaparak pansitopeniye neden olabilmektedir. Bu olgu raporunda, MTX kullanımına bağlı pansitopeni gelişen ileri yaşta iki olgu sunulmuştur. Hemodiyaliz tedavisinde olan ilk olguya seronegatif artrit, konjestif kalp yetersizliği bulunan ikinci olguya romatoid artrit tanısı kondu ve her iki olguya düşük doz MTX (7,5 mg/hafta) tedavisi verildi

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Metotreksat, Toksikite, Pansitopeni, Böbrek yetersizliği, Diyaliz

ABSTRACT

Methotrexate (MTX) is cleared primarily by renal excretion. The excretion of MTX is delayed in subjects with renal dysfunction and elevated plasma MTX concentrations develop which lead to bone marrow toxicities and possible pancytopenia. In this case report, we presented two advanced age patients with MTX-induced pancytopenia. The first patient on hemodialysis was diagnosed with seronegative arthritis while the second patient with congestive heart failure was diagnosed with rheumatoid arthritis and both of them were given treatment with a low dose of MTX (7.5 mg/week),

KEY WORDS: Methotrexate, Toxicity, Pancytopenia, Renal failure, Haemodialysis

GİRİŞ

Metotreksat (MTX), çeşitli malignite ve kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan antiproliferatif bir folik asit antagonistidir (1,2). Birincil atılım yeri (%80-90) böbrekler olduğundan, böbrek işlevleri bozuk olgularda birikime uğrayarak kemik iliği üzerinde toksik etki yapmakta ve pansitopeniye neden olabilmektedir (1,2). MTX ayrıca metabolitleri yolu ile tubulopitelial hücelere doğrudan toksik etki yaparak ve/veya MTX kristalleri intratubuler obstrüksiyona yol açarak böbrek işlevlerini akut olarak bozabilmektedir (2,3,4). MTX'in kemik iliği ve böbreklerin dışında ayrıca karaciğer, gastrointestinal sistem (GİS), akciğerler, cilt ve merkezi sinir sisteminde de önemli toksik etkiler yapabileceği bildirilmiştir(1).

OLGU-1

Son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile haftada üç kez hemodiyaliz tedavisi gören

ve yaklaşık 15 yıldır diz eklemlerinde ağrı şikâyeti bulunan 67 yaşındaki bayan olguya sinoviyal biyopsi ile kronik sinovit tanısı kondu. Romatoloji konsültasyonu sonucu olguya seronegatif artrit tanısı konularak MTX 7,5 mg/hafta ve folik asit 5 mg/gün şeklinde antiromatizmal tedaviye başlandı. Tedaviden yaklaşık 3 ay sonra oral aftı gelişen olgunun yapılan tetkiklerinde üre: 86 mg/dl, kreatinin: 4,7 mg/dl, albumin: 3,1 g/dl lökosit: 1200/mm³, trombosit: 17.640/mm³ ve Hct: %20,1 olarak saptandı. MTX toksitesine bağlı pansitopeni tanısı konulan ve MTX tedavisi kesilen olgunun 12 gün sonra tekrarlanan tam kan tetkikinde lökosit: 5400/mm³, trombosit: 93.000/mm³ ve Hct: %22,7 şeklinde kan tablosunda düzelme gözlemlendi.

OLGU-2

Konjestif kalp yetmezliği ve üst GİS kanaması nedeni ile kliniğe yatırılan 73 yaşındaki erkek olgunun yapılan tetkiklerinde, üre: 288mg/dl, kreatinin: 1,3mg/dl, albumin: 2,8 g/dl, trombosit: 10.000/mm³, lökosit:

Yusuf OĞUZ¹

Tayfun EYİLETEN¹

Murat KARAMAN²

Seyid Ahmet AY²

Mahmut İlker YILMAZ¹

- 1 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 2 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 28.04.2010

Kabul Tarihi : 16.08.2010

Yazışma Adresi:

Murat KARAMAN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Ankara, Türkiye

Tel : 0 312 304 40 15

Gsm : 0 555 489 53 94

E-posta : drmuratkaraman@gmail.com

3100/mm³ ve Hct: %24 saptandı. Pansitopeni geliştiği gözlenen olgunun hikayesinden 20 gün önce romatoid artrit tanısı ile 7,5 mg/hafta dozunda MTX tedavisine başlandığı anlaşıldı. MTX tedavisi kesilen hastanın tekrarlanan tetkiklerinde kreatinin: 3,1mg/dl, üre: 278mg/dl, trombosit: 6000/mm³ ve lökosit: 1060/mm³ olarak saptandı. Hematoloji konsültasyonu sonucu olguya 1 doz CSF, 2 ünite eritrosit ve 1 ünite trombosit süspansiyonu uygulandı. MTX'in kesilmesinden 10 gün sonra yapılan tam kan tetkikinde lökosit: 6300/mm³, trombosit: 107.000/mm³, Hct: %31 olarak saptandı. Kan tablosunda düzelme gözlenen, ancak konjestif kalp yetmezliği tanısı bulunan ve kreatinin yüksekliği devam eden olgu devamlı hemodiyaliz programına alınarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

MTX kullanan olgularda böbrek işlev bozukluğu, ileri yaş, düşük serum folik asit düzeyi, hipoalbuminemi ve birlikte NSAİD kullanımı şeklinde çeşitli predispozan etkenlere bağlı olarak başta pansitopeni olmak üzere değişik organlarda toksik etkilerin ortaya çıktığı gözlenmiştir (1,7,8).

MTX'in plazma proteinlerine sıkı bağlanması sonucu hemodiyalizle atılımı beklenen düzeyde olmadığı ve bu olgularda plazmada birikime uğrayarak pansitopeniye neden olabileceği bildirilmiştir (5,6,7). Diğer yandan MTX'in poliglutamasyona uğradığı ve ortaya çıkan poliglutame edilmiş MTX metabolitlerinin hücre içinde birikebileceği saptanmıştır. MTX ve metabolitlerinin hücre içinde oluşan bu birikimi MTX ve metabolitlerinin diyalizle yeterince atlamamasının nedenlerinden biri olabileceği ileri sürülmüştür (8). Hemodiyaliz tedavisinde olan ilk olguda düşük doz MTX kullanılmasına rağmen MTX'a bağlı pansitopeni gelişmesi bu iki mekanizma ile açıklanabilir.

Yapılan çalışmalarda MTX'in, kreatinin klirensi >50 ml/dk olan olgularda dozu azaltılmadan uygulanabileceği, kreatinin klirensi 10-50 ml/dk arasında olan olgularda ise dozu %50 azaltılarak kullanılabilceği, buna karşılık kreatinin klirensi <10 ml/dk olduğunda bu ilacın kullanılmasından kaçınılması gerektiği bildirilmiştir (7,8,9). Diğer yandan bazı çalışmalarda hemodiyaliz olgularında MTX'in dozu %50 azaltılarak kullanılabilceği belirtilmekle birlikte, bu olgularda MTX'in kullanılıp kullanılmayacağı halen tartışmalıdır (2,5,6). Kronik inflamatuvar hastalıklar için alternatif tedavilerin bulunduğu diyaliz olgularında MTX kullanımı önerilmezken, sadece MTX'a cevaplı malignitesi bulunan diyaliz olgularında ise yakın gözlem altında kullanımının söz konusu olabileceği bildirilmiştir (2). Hemodiyaliz tedavisi gören ve seronegatif artrit tanısı konulan ilk olguda pansitopeni gelişmesi seronegatif artrit için başka alternatif tedaviler dururken, ilk planda MTX tedavisinin düşünülmesinin doğru bir tedavi yaklaşımı olmadığını göstermektedir.

MTX tübulo-epitelial hücrelere doğrudan toksik etki yaparak ve/veya MTX kristallerinin tubuluslarda birikime

uğraması sonucu böbrek işlevlerini akut olarak bozabilmektedir (1,2,4). Ayrıca afferent arteriyollerde vazokonstriksiyon yaparak glomerüler filtrasyon hızında geçici azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir (4). Bu ilacın çeşitli organlarda yaptığı toksik etkilerin doğrudan plazma konsantrasyonuna ve dolaylı olarak böbrek işlevlerine bağlı olduğu saptanmıştır (2,3,4). Böylece böbrek işlev bozukluğu MTX toksisitesi için en önemli predispozan etken olarak gözükmektedir. Yeni yapılan in vivo bir çalışmada, MTX toksisitesine bağlı gelişen böbrek işlev bozukluklarının ilacın kesilmesi ile genelde geri dönüşümlü olduğu gözlendiyse de, bu toksisitenin renal tubuler hücrelerde yaptığı hasarın kalıcı olabileceği bildirilmiştir (4).

İleri yaş ve konjestif kalp yetersizliği nedeni ile GFR'si düşük olan ikinci olguda, MTX'in yukarıda belirtilen mekanizmalarla böbrek işlevlerini daha da bozduğu ve ilacın kendisi ve/veya metabolitlerinin plazmada birikmesi sonucu pansitopeniye yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle, ilaç yan etkisi yönünden yüksek risk taşıyan bu olguda potansiyel nefrotoksik ve pansitopenik bir ilaç olan MTX kullanılmasının uygun bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmemektedir.

Her iki olgu göz önüne alındığında pansitopeni gelişmesinde en önemli predispozan etkenin böbrek işlev bozukluğu olduğu gözükmektedir. İleri yaşın da bu predispozisyona katkı yaptığı düşünülmektedir. MTX ile birlikte NSAİD alımı pansitopeni riskini artırmaktadır. Kronik ağrı şikâyetleri bulunan bu olguların tedavi sırasında NSAİD kullanma olasılığı yüksektir. Yaşlı olgularda iştahsızlığa bağlı oral alımın azalması ve birlikte bulunan hastalıklar nedeni ile malnütrisyon ve hipoalbuminemi gelişebilir. Hipoalbumineminin MTX'in yan etkileri için bir predispozan etken olduğu ileri sürülmüştür (7,8). Her iki olguda hipoalbuminemi bulunması bu olgularda MTX'a bağlı pansitopeni gelişmesine katkı yapmış olabilir.

Sunulan iki olguda MTX toksisitesi riskini artıran olgularla ilgili predispozan etkenlerin yanında, tedavi uygulaması ile ilgili bazı sorunların da var olduğu gözlenmiştir. Hemodiyaliz olgularının MTX toksisitesi yönünden yüksek riskli grup teşkil ettiği bilinmesine rağmen hemodiyaliz tedavisinde olan ilk olguya diğer alternatif tedaviler dururken MTX tedavisi başlandığı gözlenmiştir. Bu olguda MTX düşük dozda verilmesine ve birlikte folik asit başlanmasına rağmen ilk olguda pansitopeni gelişmesi beklenen bir durumdur. İkinci olguya romatoid artrit tanısı konmuş ve ayaktan MTX tedavisine başlanmıştır. Konjestif kalp yetersizliği ve ileri yaşa bağlı böbrek perfüzyon bozukluğu bulunma olasılığı yüksek olan ikinci olguya potansiyel nefrotoksik olan MTX verilmesi pansitopeni gelişme riskini artırmıştır. Bu uygulama ile hafif düzeyde olan böbrek işlev bozukluğunun belirgin hale gelerek pansitopeninin ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca MTX tedavisi sırasında ikinci olguya folik asit verilmemesi olguda pansitopeninin gelişmesine katkı yapmış olabilir. Çok sayıda predispozan etken ile birlikte olan her iki olguya zorlayıcı bir endikasyon olmadan MTX tedavisi

başlanması olgularda pansitopeninin gelişmesinde en önemli etken olarak gözükmektedir. Bu nedenle MTX tedavisine başlamadan önce tedavi endikasyonunun çok iyi belirlenmesi ve MTX toksisitesi riskini artıran predispozan etkenlerin araştırılması gerekmektedir.

MTX tedavisine bağlı pansitopeni gelişen olgularda tedavide atılacak ilk adım ilacın kesilmesidir. İlacın kesilmesi ile çoğu olguda pansitopeninin geri dönüşümlü olduğu saptanmıştır. Sunulan iki olguda da MTX in kesilmesinde 10–12 gün sonra kan tablosunun düzeldiği gözlenmiştir. Bu iki olguda sadece ilacın kesilmesi ile pansitopeni tablosunun düzelmesi düşük doz ve kısa süreli kullanıma bağlı olabilir. Öte yandan literatürde ilacın kesilmesine rağmen pansitopenisi düzelmeyen ve fatal seyreden olgulara MTX'in atılımı için hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve plazmaferez tedavilerinin uygulandığı gözlenmiştir. Ancak bu yöntemlerin tedavi değerlerinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (7,8) Bununla birlikte yüksek akımlı hemodiyaliz yöntemleri ile MTX klirensinin %75 oranında sağlanabildiği bildirilmiştir (7,8).

Böbrek işlevleri normalin üst sınırında olan ve ABY yönünden yüksek risk taşıyan olgularda tedavi sırasında hidrasyonun sağlanması ve idrarın alkalileştirilmesinin MTX nefrotoksitesinin önlenmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (2,4). Bu yöntemle MTX'in idrar yolu ile atılımı artırılarak plazma ilaç düzeyleri düşürülmeye çalışılmaktadır. Hidrasyonun uygulanmadığı veya yetersiz kaldığı çok yüksek plazma MTX konsantrasyonu bulunan olgularda plazma ilaç düzeyini hızla düşürmek için lökoverin veya karboksipeptidaz G2 (CPDG2) tedavileri uygulanmaktadır (2). Bu tedaviler ayrıca yüksek doz MTX kullanımı veya predispozan etkenler nedeni ile plazma MTX konsantrasyonu yükselmesi beklenen olgularda profilaktik amaçla da uygulanabilmektedir (2,8). Ancak bu tedavilerin plazma ilaç düzeylerinin ölçümünü gerektirmesi, kullanımlarını sınırlandırabilmektedir.

Pansitopeni dışında MTX'a bağlı gelişen komplikasyonlar açısından olgular değerlendirildiğinde ilk olguda oral aftöz lezyonlar, ikinci olguda nefrotoksisteye bağlı böbrek işlev bozukluğu gözlenmiştir. İkinci olguda gelişen GİS kanamasının da MTX'a bağlı oluşması olasıdır. Her iki olguda kemik iliği dışında diğer organ tutulumlarının da gözlenmiş olması, MTX kullanan olgularda pansitopeninin yanında diğer organ tutulumlarına ait komplikasyonların da sık gelişebileceğini ve olguların bu yönden de yakın gözlem altında tutulması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak MTX tedavisine başlamadan önce tedavi endikasyonunun tam belirlenmesi ve ilaca bağlı komplikasyonların gelişmesi açısından risk derecelendirilmesinin yapılması gerekmektedir. Yüksek riskli olgulara MTX uygulanması önerilmezken, orta ve düşük riskli gruplara kreatinin klirensine göre dozun azaltılması, folik asit verilmesi ve hidrasyonla idrarın alkalileştirilmesi şeklindeki önlemlerle yakın gözlem altında bu ilacın uygulanabileceği bildirilmiştir. Diğer yandan, normal ko-

şullarda hemodiyaliz olgularında MTX tedavisi önerilmezken, MTX'dan başka alternatif tedavisi bulunmayan özellikle malign hastalıklarla birlikte olan hemodiyaliz olgularına doz azaltılması yapılarak bu tedavinin uygulanması söz konusu olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kremer JM, Maini RN, Romain PL: Major side effects of low-dose methotrexate. Uptodate 2009; 17.1 version.
2. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, Bacci G, Craft AW, Adamson PC: High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004; 100: 2222-2232
3. Fong CM, Lee AC: High-dose methotrexate-associated acute renal failure may be an avoidable complications. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 51-57
4. Grönroos M, Chen M, Jahnukaiken T, Capitanio A, Aizman RI, Celsi G: Methotrexate induces cell swelling and necrosis in renal tubular cells. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 624-629
5. Boey O, Van Hooland S, Woestenburg A, Van der Niepen P, Verbeelen D: Methotrexate should not be used for patients with end-stage kidney disease. *Acta Clin Belg* 2006; 61: 166-169
6. Thomson AH, Daly M, Knepil J, Harden P, Symonds P: Methotrexate removal during haemodialysis in a patient with advanced laryngeal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 38: 566-570
7. Basile C, Montanaro A, Semeraro A: Should low dose methotrexate therapy be prescribed to dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 530-531
8. Cheung KKT, Chow KM, Szeto CC, Tai MH, Kwan BC, Li PK: Fatal pancytopenia in a hemodialysis patient after treatment with low-dose methotrexate. *Journal of Clinical Rheumatology* 2009; 15: 177-180
9. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, Golper TA, Morrison G, Siger I, Swan SK, Bennet W: Drug prescribing in renal failure. (edt). Philadelphia, Pennsylvania: 1999; 75-77