

Bir Ailevi Akdeniz Ateşi Olgusunda Kas Güçsüzlüğü: Kolşisin Toksikitesi Mi Yoksa Polimiyozit Mi?

*Muscle Weakness in An Fmf Case:
Is it Caused by Colchicine Intoxicity or Polymyositis?*

Sibel Takcı, İbrahim Tekeoğlu

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Corresponding to:

Asistan Sibel Takcı, Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok.no: 195 Adapazarı Sakarya – Türkiye
Tel: 05548708544 Mail: sibel.takci@gmail.com

Abstract

Application: 13.04.2013 Accepted: 01.09.2013

The 21 years old woman, with the diagnosis of familial mediterranean fever for 13 years and suffering from diarrhea and weakness, was referred to rheumatology outpatient clinic. Although clinical findings, laboratory, muscle biopsy and electromyography showed that the cause of weakness might be colchicine toxicity in first look case was consistent to inflammatory myositis more than colchicine toxicity. Muscle weakness improved after discontinuation of colchicine and responded well to the treatment of polymyositis. We discussed whether the patient had had colchicine toxicity or polymyositis?

Keywords: colchicine toxicity, myopathy, polymyositis, familial mediterranean fever

Özet

Başvuru Tarihi: 13.04.2013 Kabul Tarihi: 01.09.2013

Yirmi bir yaşında 13 yıldır ailevi akdeniz ateşi tanılı hasta ishal ve güçsüzlük şikayetiyle Romatoloji kliniğimize başvurdu. Kas güçsüzlüğü klinik bulgular, labarotuar, kas biyopsisi ve elektromiyografi ile değerlendirildiğinde başlangıçta kolşisin toksisitesinden şüphelenmemize rağmen olgu inflamatuvar miyozit ile daha çok uyumluydu. Kas güçsüzlüğü, kolşisin kesilmesinden ve polimiyozit tedavisinden sonra düzeldi. Sunduğumuz olgu kolşisin toksisitesi mi yoksa polimiyozit miydi?

Anahtar Kelimeler: kolşisin toksisitesi, miyopati, polimiyozit, ailevi akdeniz ateşi

Introduction

Kaslarda inflamasyonla seyreden hastalıklar, polimiyozit ve dermatomiyozit gibi idiopatik inflamatuvar miyozitlerden, enfeksiyon, metabolik, nörolojik, mitokondriyal, endokrin, ilaç ve vaskülit kökenli miyopatilere kadar geniş bir yelpaze içermektedir.¹ Miyopati yapan ilaçlar; fibratlar, alkol, penisilamin, interferon alfa, prokainamid, zidovudine, diüretikler, laksatifler, licorice, amfoterisin B, vinkristin, klorokin, hidroksiklorokin, kinakrin, amiodarone, perhexilene, kortikosteroidler, kolşisin, ipeka şurubu ve emetindir.² Kolşisin genellikle gut, Behçet hastalığı, ailevi akdeniz ateşi (FMF) ve amiloidoz tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.³ Kolşisin terapötik aralığı dar olan potansiyel toksik bir ilaçtır. Etkilenen hastalarda proksimal kas kuvvetsizliği, distal duyu kaybı ve arefleksi olur.¹ Ekstremitelerde uyuşukluk veya güçsüzlük gibi nörolojik semptomlar varlığında özellikle kreatinin klirensi 0.83 mL/s'den daha az olan (1.24-2.08 mL/s) yüksek riskli hastalarda kolşisin miyopati ve nöropatisi göz önünde bulundurulmalıdır.⁴ Serum kreatinin kinaz (CK) düzeyleri hemen her zaman yüksektir. Kolşisin kesilmesinden sonra miyopati hızlı bir şekilde düzelir, ancak aksonal nöropati daha yavaş iyileşir. Kas biyopsisi belirgin bir nekroz ve inflamasyon olmadan vakuolar miyopati gösterir.² Elektromiyografide keskin pozitif dalgalar ve polifazik miyopatik potansiyellere rastlanmaktadır. Sinir ileti testlerinde derin tendon reflekslerinin azalmasının eşlik ettiği asemptomatik aksonal polinöropati görülmektedir.¹

İdiyopatik inflamatuvar miyozitler (İİM), otoimmünite zemininde gelişen, proksimal iskelet kaslarının inflamasyonuna bağlı heterojen bir hastalık grubudur. Polimiyozit (PM), dermatomiyozit (DM), kanserle ilişkili miyozit ve bağı dokusu hastalıklarına ikincil olarak gelişen miyozit, İİM alt gruplarını oluşturur.⁵ Serum CK, rutin hasta değerlendirmesi ve klinik olayları belirlemek için kullanılan en güvenilir enzim testidir. Aktif miyozitli hastaların %90'ından fazlasında anormal elektromiyografi (EMG) vardır. Biyopsi inflamatuvar miyopatinin tanısını doğrulanmasında altın standarttır. Biyopsi yapılacak kasların tespitinde inflamasyon olan kas gruplarını belirlemek için MRI ile inceleme yapılması doğru kastan biyopsi alınması için faydalı bir yöntemdir.⁶ Klinik araştırmalarda, İİM tanı kriterleri olarak, Bohan-Peter kriterleri kullanılmaktadır. Kriterlerin, kesin tanı koydurma duyarlılığı %70, özgüllüğü %93 olarak bildirilmiştir.⁷ Geleneksel birinci sıra medikasyonda kortikosteroidler

kullanılır, steroid etkisizse ikinci sıra ajanlar tedaviye eklenir. İkinci sıra ilaçlar; azathiopurin, metotreksat, mikofenolat mofetil, leflunomid, siklofosamid, takrolimus, siklosporin, TNF inhibitörleri ve intravenöz immunglobulin (IVIG) içerir.⁸ Tedaviye cevabı değerlendirilmede kas enzimleri ve kas kuvveti değerlendirilir.⁶

Bu sunuda FMF nedeniyle kolşisin kullanan ve kas güçsüzlüğü gelişen bir olgu üzerinde bu kas güçsüzlüğünün kolşisin toksisitesine mi yoksa İİM birlikteliğine mi bağlı olduğu tartışıldı.

Olgu

Yaklaşık 3 aydır yol yürürken istemsiz düşme, 15 gündür ayaklarda şişme, kızarma ve ağrı ve 1 haftadır varolan ishal şikayetleriyle başvuran 21 yaşında bayan hastaya 13 sene önce FMF tanısı konmuş. Kolşisin 1 mg/gün başlanmış. Tanıdan 7 sene sonra kolşisin 2 mg/gün'e kadar çıkmış. Aynı yıl böbreklerden alınan biyopside amiloid nefroz saptanmış. Bir sene sonra yapılan gen analizinde M694V homozigot mutasyon, E148Q heterozigot mutasyon saptanmış. Hastanın 4 sene önce yaklaşık 3-4 ay süren günde 4-5 kez olan sulu ishali olmuş. Kolşisin dozu 1 mg/gün'e düşülmüş. Rektum biyopsisinde de amiloidoz saptanmış. Hastanın yaklaşık 1 senedir karın ağrısı olmamış. Haftada 1 kez ateşi oluyormuş. Parasetamolle ateşi düşüyormuş. Hastanın soygeçmişinde annede FMF ve böbrek yetmezliğinden vefat ve teyze oğlunda da FMF varlığı mevcuttu. Hastanın sabah tutukluğu ayaklarda yaklaşık yarım saat sürüyordu. Tüm eklemelerde artralji mevcuttu. Fizik muayenede, her iki ayak dorsum ve lateralinde keratotik hiperpigmente lezyon mevcuttu.

Kas gücü değerlendirmesi Tablo 1' deki gibiydi.

Hastanın bilateral derin tendon refleksleri (DTR) hipoaktif, patolojik refleksler negatifti. Eklem muayenesinde sol diz ve ayak bilekleri şiş, hassas ve ısı artışı mevcuttu. Ağrı değerlendirmesi (VAS): 10 idi. Laboratuvar değerlendirmede; hemoglobin (HGB): 10.5 g/dl (12.2-18.1 g/dl), beyaz kan hücresi (WBC): 17.3 K/ul (4.6-10.2 K/ul), hematokrit (HCT): %28.2 (%37.7-53.7), trombosit (PLT): 440 K/ul (142-424 K/ul), ortalama eritrosit hacmi (MCV): 77.2fl (80.0-97.0 fl), üre: 35 mg/dl (18-45 mg/dl), kreatinin: 0.81 mg/dl (0.57-1.11 mg/dl), sodyum (Na): 140 mmol/l (136-145 mmol/l), potasyum (K): 4.2 mmol/l

(3.5-5.1 mmol/l), aspartat aminotransferaz (AST): 36 U/l (5-34 U/l), alanin aminotransferaz (ALT): 10 U/l (0-55 U/l), laktat dehidrogenaz (LDH): 600 U/l (125-220 U/l), CK: 388 U/l (29-168 U/l), C-Reaktif Protein (CRP): 99 mg/dl (0-5 mg/dl), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 88 mm/saat (0-20 mm/saat), anti nükleer antikor (ANA): negatif, ekstrakte edilebilir nükleer antijen antikorları (ENA) profili: negatif, spot idrarda protein: 3 pozitif, 24 saatlik idrarda mikroalbumin: 479, 24 saatlik idrarda protein: 1465.8, 24 saatlik idrar volümü: 1830 idi. Troid fonksiyon testleri normaldi. Hastadan yapılan sağ gastrocnemius kasının açık cerrahi biyopsisinde; daha çok perivasküler alanda belirginleşen eozinofilik sitoplazma ile karakterize kas hücrelerinde dejenerasyon bulguları mevcuttu. Bir sahada perifasiküler alanda hafif derecede lenfositik hücre varlığı görüldü. Hastanın iğne EMG'sinde incelenen kaslarda yoğun spontan denervasyonlar gözlemlendi. Polifazik küçük boylu motor ünit aksiyon potansiyelleri ve interferans gözlemlendi. Biyopsi ve EMG sonuçları miyozit ile uyumluydu. İshal açısından enfeksiyon hastalıkları kliniği tarafından konsülte edildi. Gayta mikroskopisinde lökosit mevcuttu. Gayta kültüründe üreme olmadı. Üç gün antibiyotik tedavisi verildi ve kolşisin kesildi. Hasta amiloidoz olduğu için nefroloji kliniğinin de görüşü alınarak polimiyozit ön tanısı ile folik asit 10 mg/hafta, metotreksat 7.5 mg / hafta ve metilprednizolon 30 mg pulse 3 gün ve sonrasında oral 32 mg/gün olacak şekilde tedavisi başlandı. Metotreksat, folik asit ve metilprednizolon tedavisinin başlanması ve kolşisin kesilmesinin 2. haftası içerisinde kas gücünde ve eklem bulgularında düzelme saptandı, 1 hafta içerisinde kas enzimlerinde düşme görüldü ve ishali düzeldi.

Taburculukta VAS: 0 cm idi. Kas gücü değerlendirmesi tablo 1'deki gibiydi. Laboratuvar değerlendirmede; AST: 29 U/l, ALT: 12 U/l, LDH: 370 U/l, CK: 41 U/l, CRP: 18.4 mg/dl, ESH: 69 mm/saat idi. Hasta metotreksat 7,5 mg/hf, folik asit 10 mg/hafta, metilprednizolon 8 mg/gün ve kolşisin 0.5 mg/gün tedavisi ile taburcu edildi. Hastaya 1 hafta sonra kolşisin 1 mg/gün şeklinde devam etmesi önerildi.

Hastanın 1 ay sonra yapılan kontrolünde ishal ve karın ağrısı olmamıştı. Artraljisi yoktu. VAS: 0 idi. Kas kuvvetlerindeki düzelme sebat ediyordu. Laboratuvar değerlendirmede; CRP: 19 mg/dl, ESH: 59 mm/saat, hemogram ve biyokimya değerleri normaldi. Hastanın mevcut tedavisine devamı ile birlikte

poliklinik kontrolü önerildi.

Tablo 1: Hastaneye yatışta ve taburculukta kas gücü değerlendirilmesi	Yatış		Taburculuk	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
KAS				
Omuz abduktörleri	3/5	3/5	4/5	4/5
Omuz fleksörleri	3/5	3/5	4/5	4/5
Dirsek fleksörleri	3/5	3/5	4/5	4/5
Dirsek ekstansörleri	4/5	4/5	4/5	4/5
El bileği ekstansörleri	3/5	3/5	4/5	4/5
Parmak fleksörleri (orta parmak distal falanks)	5/5	5/5	5/5	5/5
Parmak abduktörleri (küçük parmak)	3/5	3/5	5/5	5/5
Kalça fleksörleri	3/5	3/5	4/5	4/5
Diz ekstansörleri	2/5	2/5	5/5	5/5
Ayak bileği dorsifleksörleri	4/5	4/5	5/5	5/5
Ayak bileği plantar fleksörleri	5/5	5/5	5/5	5/5
Başparmak ekstansörleri	3/5	3/5	4/5	4/5



Resim 1: Her iki ayak dorsum ve lateralinde keratotik hiperpigmente lezyon

Hasta 1 sene boyunca takip edildi. Kas gücü değerlerindeki düzelme sebat etti. Karın ağrısı ve ishal olmadı. Laboratuvar değerlendirmesinde; HGB: 8.4 g/dl, WBC: 22.7 K/u/l, HCT: % 27.1, PLT: 597 K/u/l, MCV: 89.3 fl, üre: 66 mg/dl, kreatinin: 1.6 mg/dl, AST: 35 U/l, ALT: 12 U/l, LDH: 193 U/l, CRP: 25 mg/dl, ESH: 51 mm/saat idi. Hastanın üre, kreatinin yüksekliği nefroloji kliniği tarafından renal amiloidoza sekonder olarak değerlendirildi ve daha önceki mevcut tedavisine devamı önerildi.

Anemi açısından hematoloji kliniği tarafından değerlendirilen hastaya demir eksikliği anemisi tedavisi başlandı. Şu anda folik asit 10 mg/hafta , metotreksat 5 mg, metilprednizolon 8 mg/gün, kolşisin 1 mg/gün kullanıyor.

Tartışma

Hastamızın kolşisine bağlı toksik myopati mi yada FMF ve inflamatuvar miyozit birlikteliği mi olduğunu tartışmak gerekmektedir.

Hastamızda FMF tanı kriterleri bakıldığında periyodik karın ağrısı ve ateş atakları, aile öyküsü, amiloid nefropatisi ve homozigot MEF 694V pozitifliği vardı. İnflamatuvar miyozit tanı kriterlerine bakıldığında Bohan Peter tanı kriterlerine göre hasta kesin polimyozit kriterlerini dolduruyordu ve EMG ve kas biyopsi sonuçları miyozitle uyumlu geldi. CK, AST ve LDH gibi kas enzimleri ve inflamatuvar laboratuvar değerlerinin yüksekliği (CRP ve ESH) de bunu destekliyordu. İmmüsupresan

tedavi ile kas kuvvetleri düzeldi ve kas enzimlerinde düşme görüldü. Diğer yandan hasta kolşisine bağlı toksik myopati de olabilir. Hastamızda kreatinin klirensinin alt sınırdaki olması (57 mL/min) ve düşük kilolu (33 kg) olması nedeni ile kolşisin toksisitesi gelişme olasılığı yüksekti. Ayrıca kolşisin kesilmesi sonrası kas kuvvetleri düzeldi ve kas enzimlerinde düşme görüldü. Hastanın mevcut EMG bulgularına göre inflamatuvar miyozit ile ilaç myopatisi arasında ayırım yapmak mümkün olmayabilir. Çünkü EMG yöntemi ile myopatinin toksik mi yoksa otoimmün inflamatuvar bir hastalık mı olduğu ayırt edilememektedir.⁹

Hastada ilk etapta kolşisin toksisitesine bağlı olduğu düşünülen kas güçsüzlüğü olmakla birlikte inflamatuvar laboratuvar değerlerinin yüksekliği (CRP ve ESH) ve immüsupresan tedavi ile kas gücünün normale dönmesi tablonun FMF ve İİM'in birlikte olduğu bir overlap sendromu olduğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Yılmaz S, İlaça Bağlı Miyopatiler, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008, 34 (3), 129-133,
2. Hochberg C, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, Metabolik, ilaca-bağlı ve diğer inflamatuvar olmayan miyopatiler, Arasil T, Duruöz T, Dinçer K, Uğurlu H, Şenel K, Romatoloji, 4. baskı, Cilt 2 Ankara, Rotatıp, 2011, s:1475-1476
3. Zuckner J. Drug-related myopathies. Rheum Dis Clin North Am 1994;20:1017-1032
4. SSL Choi, KF Chan, HK Ng, WP Mak ,Colchicine-induced myopathy and neuropathy HKMJ 1999;5:204-7
5. Dimitri D. inflammatory myopathies: diagnosis and classifications. Presse Med 2009;38:1141-63
6. Hochberg C, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, İnflamatuvar Kas Hastalıklarının Klinik Özellikleri, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi, Arasil T, Duruöz T, Dinçer K, Uğurlu H, Şenel K, Romatoloji, 4. baskı, Cilt 2 Ankara, Rotatıp, 2011, s: 1441-1442
7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1975;292:344
8. A. Jemima, C. Lisa, Novel approaches in the treatment of myositis and myopathies, Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease (2012)4(5) 369– 377
9. Beyazova M, Kutsal YG, İğne elektromiyografisi, 2. Baskı, Cilt 1, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011, s: 538