

UZUN SÜRELİ METOTREKSAT TEDAVİSİ ALAN OLGUDA GELİŞEN ALVEOLAR HEMORAJİ SENDROMU

AN ALVEOLAR HEMORRHAGE SYNDROME CASE WHICH DEVELOPED IN LONG TIME METHOTREXATE TREATMENT

Pınar Yıldız GÜLHAN

Mehmet EKİCİ

Aydanur EKİCİ

Hüsnü BAYKAL

Kırıkkale Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

Anahtar sözcükler: Alveolar hemoraji sendromu, metotreksat

Key words: Alveolar hemorrhage syndromes, methotrexate

Geliş tarihi: 18 / 07 / 2011

Kabul tarihi: 12 / 09 / 2011

ÖZET

Alveolar hemoraji sendromları; tanısı geç bulunduğu mortalitesi yüksek olan, etyolojisinde immun ve nonimmun (hemostatik bozukluklar, infeksiyonlar, toksik ajanlar, ilaçlar, maligniteler ve üremi) birçok nedenin bulunduğu heterojen bir hastalık grubudur. Hastaların 1/3'ünde hemoptizi bulunmadığından ve radyolojik bulguları nonspesifik olduğundan tanı koymak güçtür. Kronik hastalıkları nedeniyle uzun süreli ilaç kullanmak zorunda olan hastalarda ilaca bağlı pulmoner toksisite gelişebileceği kesinlikle unutulmamalıdır ve bu ilaçlar konusunda mutlaka uyanık olunmalıdır. Metotreksat immunmodülatör bir ajan olarak sık kullanılan geniş spektrumlu bir ilaçtır. Birçok immunolojik hastalıkta primer olarak ya da kombinasyon tedavisinde kullanılabilir. Biz uzun süre düşük doz metotreksat tedavisi alan hastada gelişen bir alveolar hemoraji sendromu olgusunu sunduk.

GİRİŞ

Diffüz alveoler hemoraji ;alveoler kapiller arteriol ve venüllerin zedelenmesi sonucu distal hava boşluklarında kanın göllenmesi ile oluşan klinik bir sendromdur. Bir çok

SUMMARY

Alveolar hemorrhage syndromes an heterogeneous group of disorders that have many immune and nonimmun (hemostatic disorders, infections, toxic agents, drugs, malignancies and uremia) reasons and they have high mortality rates when diagnosed late. Diagnosis is difficult because one of thirty patient have no hemoptysis and radiological findings are nonspecific. Drug-induced pulmonary toxicity can be develop patients who have been using drugs for their chronic diseases for a long time and whe should be alert to these drugs. Methotrexate is one of the most widely used broad spectrum immunomodulatory drugs. It can be used upfront as a primary option or as a combination drug in various immunological conditions. We discuss here a patient who developed methotrexate-induced alveolar hemorrhage syndrome that treated with long term low-dose methotrexate.

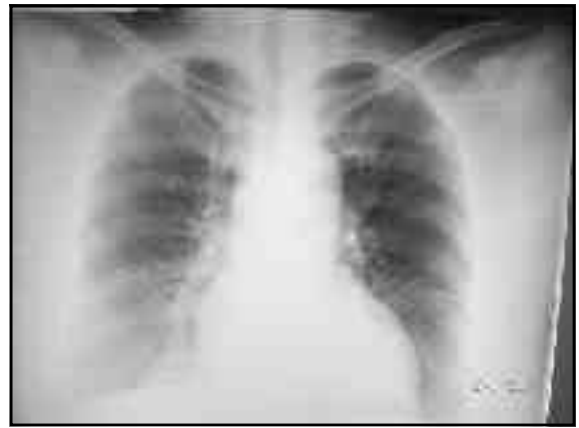
immün ve immün olmayan hastalığa bağlı olarak gelişebilir. Klasik klinik bulguları arasında hemoptizi, anemi ve akciğer grafisinde alveoler infiltrasyonlar yer alır. Hemoptizi dışında bu hastalarda en sık görülen semptomlar

ani başlayan öksürük ve nefes darlığıdır. Diffüz alveoler hemoraji sendromları üç farklı tablo ile ortaya çıkabilir; alveoler septalarda nötrofilik infiltrasyonla seyreden "pulmoner kapillerit", septalarda hasarlanma ve infiltrasyonun bulunmadığı "ılımlı pulmoner hemoraji" ve akut solunum sıkıntısına bağlı "diffüz alveolar hasar" (1-3). Bu tabloya yol açabilecek immün olmayan nedenler arasında varfarin, trombolitikler, antiplateletler başta olmak üzere penisilamin, amiodoron, nitrofrantoin, sirolimus, metotreksat, propiltiourasil gibi ilaçlarda yer almaktadır (4). Biz püstüler psoriasis tanısıyla 2004 yılından beri düşük doz metotreksat tedavisi alan hastada gelişen alveoler hemoraji olgusunu sunduk.

OLGU

50 yaşında kadın olgu yaklaşık 2 ay önce 10 gün devam eden kanlı balgam şikayeti ile dış merkeze başvurmuş. Olguya miflonide 400 inhale ve ismini bilmediği antihistaminik tedavisi başlanmış. 3 hafta verilen tedaviyi kullanan hastanın şikayetleri geçmesi üzerine hasta tekrar aynı merkeze başvurmuş. Hastaya çekilen HRCT'de sağ akciğer üst lob posterior ve alt lob laterobazal, sol akciğer lingula süperiorda periferik subpleval yerleşim gösteren her biri yaklaşık 2 cm çapında düzensiz nodüler lezyonlar görülen hasta tarafımıza yönlendirilmiş (Resim 2). Hastanemize kabulünde öksürük, kanlı balgam ve eforla artan nefes darlığı şikayetleri vardı. Olgu 15 yaşında psoriasis tanısı almış. Hastaya 2004 yılına kadar lokal tedaviler uygulanmış. 2004 yılında lokal tedavilerle lezyonları gerilemeyen hastaya 15-20 mg/hafta metotreksat tedavisi başlanmış ve düzenli kontrollerle doz ayarlaması yapılmış. Fizik muayenede; genel durumu iyi, bilinci açık, koperasyon ve oryantasyonu tamdı. Dinlemekle sol hemitoraks orta bölgede ralleri mevcuttu. Abdomende ve alt ve üst ekstre-

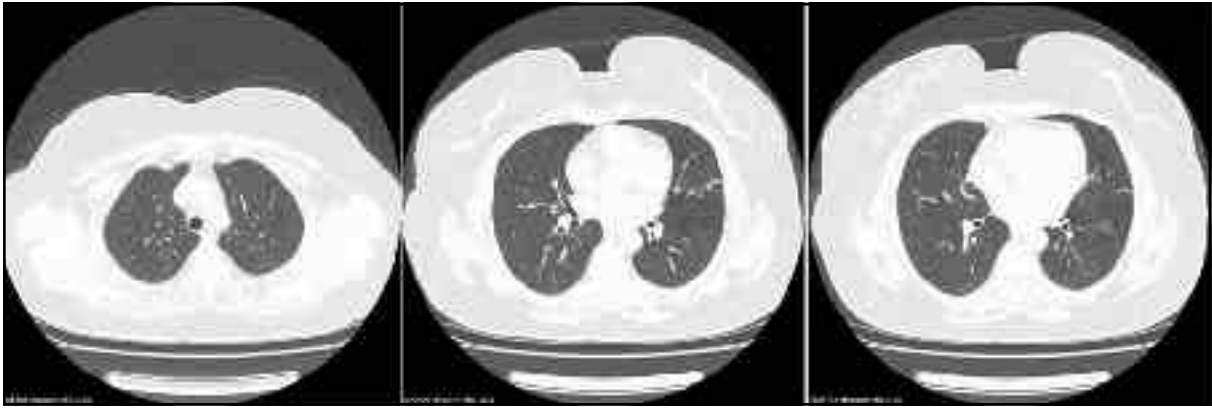
mitelerin ekstansör yüzlerinde psöriatik lezyonları mevcuttu. Kan basıncı 110/70, solunum sayısı, 16/dk nabız 80/dk, vücut sıcaklığı 36.2 derece idi. PA akciğer grafisinde bilateral alt zonlarda heterojenitesi ve sol orta zonda periferde dansite artışı mevcuttu (Resim 1). Hemogramda Hb değeri 11.3 gr/dl, beyaz küre sayısı $6.7 \cdot 10^3$ u/L, nötrofil sayısı $56.8 \cdot 10^3$ u/l, trombosit sayısı $165 \cdot 10^3$ u/l eozonofil sayısı 310^3 u/l idi. Biyokimya tetkiklerinde kan glukoz düzeyi 94 mgr/dl, Üre 39 mgr/dl, kreatinin 1 mgr/dl, AST 16 U/l, ALT 18 U/l, sedimantasyon: 35, C-reaktif protein 3 idi. Tam idrar tetkiki normaldi. Oda havasında arteriyel oksijen saturasyonu %96 idi. Solunum fonksiyon testinde FEV1: 1.60(69), FVC: 1.71(63), %FEV1: 94, PEF: 180(50), MEF: 2.34(74). Bu bulgularla olgu hemoptizi etyolojisi ön tanısı ile servisimize yatırıldı. Olgunun kullanmakta olduğu 15 mg/hafta metotreksat tedavisi stoplandı. Olguya bronkoskopi planlandı, ancak hasta işlemi kabul etmedi. Vaskülit ön tanısıyla p-ANCA, c-ANCA ve kollojen doku markerları gönderildi normal olarak geldi, kulak burun boğaz bölümüne nekrotik lezyonlar açısından danışıldı, patoloji saptanmadı. Beyaz küre, C-reaktif protein değerleri normal olan, balgam kültüründe üreme olmaya n hastada akciğere bağlı



Resim 1. Bilateral akciğer alt zonlarda heterojenite ve sol orta zonda periferde dansite artışı.



Resim 2. Sağ akciğer üst lob posterior ve alt lob laterobazal, sol akciğer lingula süperiorda periferik subplevral yerleşim gösteren herbiri yaklaşık 2 cm çapında düzensiz nodüler lezyonlar.



Resim 3. Sol akciğer superior lingular segmentte fibrotik çekinti.

enfeksiyon düşünülmedi. Olguya yatışının 2. gününde HRCT çekildi; sağ üst lob posterior kesimde 15x9 mm, sağ akciğer alt lob laterobazal segmentte 16x7 mm boyutta plevraya uzanan, komşu parankime spiküler uzanımları olan fibronodüler dansite artımları izlendi. Metotreksat tedavisinin kesilmesinden sonra dermatolojik lezyonları artan hasta dermatoloji bölümüne danışıldı; metotreksata bağlı alveolar hemoraji düşünülen olguya alternatif tedavi başlanması istendi; olguya lokal tedavi ve asitretin 25 mg/gün başlandı. Takibinde hastanın vital bulguları ve hemogram takibi yapıldı, hemoptizi kayboldu ve hemoglobin değeri taburculuğunda 13.6 gr/dl idi. Metotreksat tedavisinin kesilmesinden iki ay sonra çekilen HRCT’de olguda daha önce izlenen nodüler görünüm izlenmedi (Resim 3).

TARTIŞMA

Diffüz alveolar hemoraji alveolar kapiller arteriol ve venüllerin zedelenmesi sonucu distal hava boşluklarında kanın göllenmesi ile oluşan sıklıkla yaşamı tehdit eden, mortalitesi yüksek heterojen bir hastalık grubudur. Klasik klinik bulguları arasında hemoptizi anemi ve akciğer grafisinde alveolar infiltrasyonlar yer alır (1). Hemoptizi dışında bu hastalarda en sık görülen semptomlar ani başlayan öksürük ve nefes darlığıdır. Olgumuzda da hemoptizi, öksürük ve nefes darlığı mevcuttu. Etyolojisinde immun nedenler (sistemik vaskülitler, Good pasture sendromu, bağ dokusu hastalıkları ve pulmono-renal sendromlar) ve non immun nedenler (enfeksiyonlar, hemostatik bozukluklar, toksik ajanlar, ilaçlar, maligniteler ve üremi) gibi neden

ler yer alır (4). İlaçlar arasında akciğer toksisitesi yapan önemli ilaçlardan biride metotreksattır. Metotreksat; folat antagonisti olup; akciğer kanseri, meme kanseri, nonhodgkin lenfoma, lösemi gibi malignitlerin tedavisinde kullanıldığı gibi romatoid artrit, psöriazsi ve primer bilier siroz gibi pek çok hastalıkta antienflamatuar etkinliği nedeniyle kullanılmaktadır (5). Olgumuzda 6 yıldır düzenli takiplerle doz ayarlaması yapılarak düşük doz metotreksat tedavisi almaktaydı. Metotreksat toksisite insidansı; kullanım sıklığına, kullanılan diğer ilaçlara bağlı değişmekle birlikte %10 civarındadır. Metotreksata bağlı akciğer hasarı genellikle akut veya subakut başlangıçlı olup tedaviden aylar veya yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Genellikle ilacın verilmesinden bir-beş ay sonra ortaya çıkan dispne, nonprodüktük öksürük, ateş, baş ağrısı ve myalji görülür (5-6). Olgumuzda subakut başlangıçlı seyir görülmüş iki aydır medikal tedaviye cevap vermeyen öksürük ve nefes darlığı şikayeti mevcuttu. Periferik eozonofili siktir, solunum fonksiyon parametrelerinde restriktif tipte bozukluk görülür (5-6). Olgumuzda restriktif tipte solunum defekti mevcuttu. Metotreksatın neden olduğu pulmoner toksisitede en sık görülen durumlar; akut interstisyel pnömoni, plörötis ve plevral effüzyon, pulmone nodül, ve non kardiyojenik

pulmoner ödemdir (7). Tedavisi genellikle ilacın kesilmesidir. Şiddetli akciğer hasarı saptanan hastalarda oksijen verilmesi, yüksek doz kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Prognoz iyi olup mortalite %1'den azdır (5). Olgumuzda da tedavinin stoplanmasından iki ay sonra çekilen Toraks HRCT'de fibronodüller dansitelerde kaybolma izlendi.

İlacı bağılı gelişen akciğer toksisitesinden genelde dört mekanizma sorumludur; reaktif oksijen salınımına bağılı oksidatif hasarlanma, alveolar-kapiller endotel hücreleri üzerine direkt toksik etki, fosfolipit birikimine bağılı hasarlanma ve immun sistem aracılıklı hasarlanmadır (5). Metotreksata bağılı hasarlanmanın patogenezi tam bilinmemekle birlikte hipersensitivite mekanizmaları, idiosenkrotik immun reaksiyonların neden olabileceği düşünülmüştür (8).

Sonuç olarak; İlacı bağılı akciğer hasarı tanısı koyabilmek için öncelikle kuşkulananı ayrıntılı bir anamnez almak gerekir. İlaçlara bağılı akciğer hastalıklarının klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları spesifik olmadığından, hastaların kronik hastalar olup birden fazla ilaç kullanmasından dolayı tanısı güçtür. Bu nedenle akciğer toksisite potansiyeli olan kronik hastalıklarda kullanılan ilaçlar göğüs hastalıkları bölümü ile birlikte izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Taşbakan M, Özdemir Ö, Yıldız S, Öserkan F ve ark. Varfarin Toksisitesi ve Amiodaron ile İlişkili İki Alveolar Hemoraji Sendromu Olgusu. Yoğun Bakım Dergisi 2010; 9: 57-63.
2. Primack SL, Miller RR, Muller NL. Diffuse pulmonary hemorrhage: clinical, pathologic, and imaging features. AJR Am J Roentgenol 1995; 164: 295-300.
3. Cordier JF. Alveolar hemorrhage. In: Grassi C (ed). Pulmonary diseases. London: McGraw-Hill; 1999: 253-257.
4. Uzun O. Diffüz Alveolar Hemorajiler. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. (Editörler) Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. 1nd ed. İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi; 2010: 1143-1154.
5. Çelik P. İlaçlar ve Akciğer. Editörler: Özlü T, Metintas M, Ardiç S. Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Türk Toraks Derneği Yayınları, Poyraz Matbaacılık, Ankara; 2008: 509-522.
6. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE. Drug-induced Lung Injury. Semin Roentgenol 2002; 37: 72-81.

7. N. İlkuni, S. Iwami, S. Kasai, H. Tokuda. Non-cardiogenic Pulmonary Edema in Low-dose Oral Methotrexate Therapy. Internal Medicine 2004; 43: 846-51.
8. A. Sikka. Methotrexate-induced Pulmonary Toxicity. Journal Indian Academy of Clinical Medicine 2006; 7: 365-7.

Yazışma Adresi:

Dr. Pınar Yıldız GÜLHAN
Kırıkkale Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, KIRIKKALE
e-posta: pinaryildiz691@hotmail.com
