

# YÜKSEK DOZDA METOTREKSAT KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN PANSİTOPENİ VE STOMATİT : OLGU SUNUMU

## PANCYTOPENIA AND STOMATITIS INDUCED BY HIGH DOSE METHOTREXATE USE: CASE REPORT

Aysun Yakut <sup>1</sup>, Ahmet Numan Demir <sup>1</sup>, Gülbüz Sezgin <sup>2</sup>, Ersan Emre <sup>1</sup>, Refik Demirtunç <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

İletişim Gülbüz Sezgin, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel: 444 0 620 / E-mail: gulbuzsezgin@gmail.com

### ÖZET

Romatoid artrit (RA), sinoviyal hücre proliferasyonu ve inflamasyonun eklemde destrüksiyon yapması ile karakterize, idiyopatik, kronik, ilerleyici, otoimmün, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın progresyonunu engellemek amacıyla hastalığı modifiye edici ilaçlar kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar içinde, öncelikli ilk tercih ilaç metotrekstir (MTX). Bu yazıda, RA tanısı ile MTX tedavisi başlanıp, yüksek doz MTX alan, bunun sonucunda stomatit ve pansitopeni gelişen olgu sunulmak istenirken, ilacı düzenli ve uygun şekilde alamayacak, aynı zamanda da düzenli takiplere gelemeyecek hastalarda MTX yerine farklı modifiye edici ajanlar tercih edilmesi gerekliliği vurgulanmak istenmiştir. **Anahtar Kelimeler:** metotrekstir, pansitopeni, stomatit, romatoid artrit

### GİRİŞ

MTX, çeşitli malignite ve kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan antiproliferatif bir folik asit antagonistidir. Özellikle malign hastalıkların tedavisinde yüksek dozda kullanılan MTX, RA gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ise düşük dozlarda kullanılmaktadır (1). MTX tedavisi alan RA'lı hastalarda lökopeni, trombositopeni, megaloblastik anemi ve pansitopeniyi içeren hematolojik toksisite prevalansı %1-3 arasında değişmektedir (2). MTX'a bağlı pansitopeni açısından risk faktörleri olan dehidratasyon, yüksek ortalama eritrosit volümü (MCV) düzeyi, hipoalbuminemi, haftalık yerine günlük MTX alımı, renal yetmezlik, düşük folat düzeyi, folik asit almama, ileri yaş, enfeksiyon, polifarmasi gibi durumlarda MTX alan RA'lı hastaların takibinde, hematolojik toksisite gelişimi daha sık olmaktadır (3-6).

### OLGU SUNUMU

Yetmişbeş yaşında kadın hasta ağızını açamama, ağız içinde iltihaplı yaralar, yemek yememe, iştah-

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic idiopathic progressive autoimmune systemic inflammatory disease characterized by destructive effects of synovial cell proliferation and inflammation on the joints. In order to prevent its progression, disease modifying drugs are used. Among these, Methotrexate (MTX) is the drug of choice. The initial aim of the report is to present a patient with RA who developed stomatitis and pancytopenia under high dose MTX whereas the second aim is to emphasize the importance of choosing different modifying agents instead of MTX in patients who are not compliant with follow-up visits.

**Keywords:** methotrexate, pancytopenia, stomatitis, rheumatoid arthritis

sızlık ve vajinal kanama ile acil iç hastalıkları kliniğine başvurdu (Resim 1). Hastanın pansitopenisi olması üzerine iç hastalıkları servisine interne edildi. Özgeçmişinde; 10 yıldır hipertansiyon, 20 yıldır osteoporoz, 15 yıldır koroner arter hastalığı tanıları mevcuttu. Son dört aydır eklem ağrısı olması üzerine 1 hafta önce dış merkezde tetkik edilip, RA düşünülerek prednol 16mg/gün ve haftada bir gün MTX sabah 5 mg-akşam 5 mg alması önerildiği, hastanın MTX 10 mg/gün 7 gün boyunca kullandığı anlaşıldı. İlacın beşinci gününde ağızını açamama, ağız içi iltihaplı yaralar, yemek yememe, iştahsızlık şikayetleri ile dış merkezde amoklavlin-klavulanik asit 1 g tb 2x1 p.o ile tedavi başlandığı ve iki gün sonra vajinal kanaması da eklenmesi üzerine tarafımıza başvurduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde; ağız içinde iltihaplı yaralar dışında ek bulguları yoktu. MTX'a bağlı pansitopeni düşünülen hastanın diğer laboratuvar incelemesi normal saptandı (Tablo-I/ Tablo-II). Batın ultrasonografisinde de hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati bulunmadı.

neupogen 48 milyon ünite 1x1 sc ve folik asit tb 1x1 po başlandı. Hastanın vajinal kanaması için acil kadın doğum kliniğinden konsültasyon istenildi; uterus ve over yaşı ile uyumlu olup patolojik lezyon tespit edilmedi ve trombosit sayısı 2000 olan hastaya bir ünite trombosit aferezi verilmesi sonrasında kanaması kontrol altına alındı. Çevre kanı yaymasında; hipokromik normositer anemi, az sayıda parçalı ve birkaç tane olgun lenfosit saptanırken, atipik hücre ve trombosit kümeleri tespit edilmedi. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunda piperasilin-tazobaktam 3x4.5 mg/gün iv ve oral candidiyazisi nedeniyle flukanazol tb 2x1 po. tedavisi önerildi. 3 kez Neupogen tedavisi alan hastanın, tedavisinin beşinci gününde beyaz kan hücreleri yükseldi.



Resim 1. Metotreksat alımına bağlı gelişen stomatit.

**Tablo 1.** Hastanın hastaneye ilk başvurusunda ve taburculuğundaki tam kan sayımı

Başvurusundaki tam kan sonuçları	Taburculuk öncesi tam kan sonuçları
WBC: 720	WBC:7930
Hbg: 9.93 gr/dL	Hgb:10.14 gr/dL
Hct: 30.9%	Hct:31.4
MCV: 91.1	MCV: 90.4
Trombosit: 15800	Trombosit:120700
Nötrofil: 140(%19,4)	Nötrofil:5330 (%67.2)
Lenfosit: 540 (%75.9)	Lenfosit:1820 (%22.9)
Eozinofil: %2.61	Eozinofil: %2.49
CRP: 18.7 mg/dL	CRP:2.5 mg/ dL

**Tablo 2.** Pansitopeninin etyolojisine yönelik diğer tetkikler

Albumin:2,6 gr/dL
ALT:11 U/L
AST:9 U/L
BUN: 19 mg/dL
Kreatinin: 0,82 mg/dL
Folat: 2 ng/mL
LDH: 114 U/L
Ürik Asit: 2,2 mg/dL
Sedimantasyon: 9 mm/saat
ANA, Anti-dsDNA, İmmüoglobulin G, A, M ve vitamin B12 normal
Hepatit belirteçleri, Brusella, Salmonella negatif

## TARTIŞMA

MTX, çok yüksek selektivitesi olan bir dihidrofolat redüktaz enzim inhibitörüdür ve bu nedenle DNA ve timidilat sentezi üretimini azaltarak hızlı çoğalma özelliği olan dokulardan özellikle oral mukoza, gastrointestinal sistem ve kemik iliğini etkiler (3).

RA, sinoviyal hücre proliferasyonu ve inflamasyonunun eklemde destrüksiyon yapması ile karakterize, nedeni bilinmeyen, kronik, ilerleyici, otoimmün, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın progresif seyretmesini engellemek amacıyla hastalığı modifiye edici ilaçlar kullanılarak progresyonu engellenmeye çalışılmaktadır. Bu grup ilaçlar içinde, öncelikli ilk tercih ilaç metotreksattır (7,8).

MTX'a bağlı gelişen pansitopeni durumunda, tedavi seçenekleri arasında granülosit koloni stimüle edici faktör kullanımı yer almaktadır (9,10). Ancak, MTX kullanan ve pansitopeni gelişen hastalarda kemik iliği biyopsisi yapıldıktan ve sekonder bir maligniteye bağlı pansitopeni ekarte edildikten sonra G-CSF başlanmalıdır. MTX ile ilişkili pansitopeni mevcutsa, G-CSF ile 3 günden sonra bile yanıt almak mümkündür (10). Ancak olgumuzda kemik iliği supresyonu ani başlangıçlı ve primer MTX`a bağlı olduğu düşünüldüğünden invaziv işlem yapılmadı. Olgumuzda G-CSF tedavisinin beşinci gününde lökopenisi düzeltildi.

RA tanısı ile MTX tedavisi başlanan hastalarda, hastaların ilaca olan uyumu çok önemli, ilacı düzenli ve uygun şekilde alamayacak, aynı zamanda da düzenli takiplere gelemeyecek hastalarda MTX yerine farklı modifiye edici ajanlar tercih edilmesi gereklidir.

Sonuç olarak; romatoid artrit tedavisinde uzun süreli MTX kullanımı oldukça etkili ve güvenlidir. Ancak nadiren, agranulositoz için pansitopeni ile kemik iliği baskılanması, mukoza dokularında inf-

lamasyon ve nekrotik değişiklikler, karaciğer hücresi nekrozu ve hepatik siroz, akciğer fibrozu ve böbrek fonksiyon bozuklukları gibi şiddetli yan etkilere neden olabilmektedir. Bu yazıda yanlışlıkla aşırı doz MTX kullanan ve buna bağlı lökopeni ve nötropeni gelişen 75 yaşında bir kadın olgu sunuldu. MTX genellikle iyi tolere edilirse de beklenmeyen ve hayatı tehdit edebilecek intoksikasyona neden olabilir. RA tanısı konulmuş olan bir hastada yüksek ateş, şiddetli bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal veya oral ülserler görüldüğünde . MTX intoksikasyonu akla gelmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Altındağ Ö, Küçükkoğlu B. Intoxication due to high dose methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis: a case report. Turk J Rheumatol 2011; 26:58-60.
2. Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1985;12:35-39.
3. Lim AYN, Gaffney K, Scott DGI. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases 5 years. Rheumatology 2005; 44: 1051-1055.
4. Güler N, Kısacık B, Utku U, Çevik A, Erçolak V, Ecemiş G, et al. Low dose methotrexate associated pancytopenia in a patient with rheumatoid arthritis. Turk J Phys Med Rehab 2008; 54:79-81.
5. Yang CP, Kuo MC, Guh JY, Chen HC. Pancytopenia after low dose methotrexate therapy in a hemodialysis patient: case report and re-view of literature. Ren Fail 2006; 28:95-97.
6. Prett Singh YP, Aggarwal A, Msra R, Aggarwal V. Low dose methotrexate induced pancytopenia. Clin Rheumatol 2007; 26: 84-87.
7. DoanT, Massarotti E: Rheumatoid arthritis: an overview of new and emerging therapies, J Clin Pharmacol 2005;45:751-762.
8. Lee DM, Weinblatt ME: Rheumatoidarthritis, Lancet 2001;358 : 903-911.
9. Steger CG, Mader RM, Gnant MF, Marosi C, Lenz K, Jakesz R. GM-CSF in the treatment of a patient with severe methotrexate intoxication. J Intern Med 1993; 233:499-502.
10. Yoon KH, Ng SC. Early onset methotrexate-induced pancytopenia and response to G-CSF: a report of two cases. J Clin Rheumatol 2001; 7: 17-20.
11. Ghobara TS, Cahill DJ, Ford WC, Collyer HM, Wilson PE, Al-Nuaim L, et al. Effects of assisted hatching method and age on implantation rates of IVF and ICSI. Reprod Biomed Online 2006; 13: 261-267.