

Kolsişin İlişkili Pansitopeni ve Polinöropati

Colchicine Related Pancytopenia and Polyneuropathy

Ceren Erdoğan¹, Esra Terzi Demirsoy²

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

Kolsişin gut artriti atakları, ailevi Akdeniz ateşi, Behçet hastalığı gibi farklı hastalıkların tedavisinde kullanılır. Anti-mitotik bir ajan olan kolsişinin en sık yan etkisi ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi 5 gastrointestinal semptomlardır. Miyelosupresyon, miyonöropati ve multiple organ yetersizliğini içeren ciddi yan etkiler nadirdir. Bu yan etkiler overdozda veya tedavi dozunda kullanımı olan böbrek yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğundan dolayı kolsişin atılımı azalan hastalarda meydana gelir

Anahtar Kelimeler: Kolsişin; Yan etkiler; Pansitopeni; Polinöropati

ABSTRACT

Colchicine is used in the treatment of different diseases such as attacks of gout arthritis, familial Mediterranean fever, Behçet disease. As colchicine is an anti-mitotic agent, the most side effects of oral colchicine are gastrointestinal symptoms including diarrhea, nausea, vomiting and abdominal pain. The most serious effects include myelosuppression, myoneuropathy and multiple organ failure which are rare. This occurs with overdose or therapeutic dosing in patients with reduced clearance of colchicine due to renal insufficiency and hepatic dysfunction.

Key words: Colchicine; side effects; pancytopenia; polyneuropathy

İletişim / Correspondence:

Dr. Esra Terzi Demirsoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

E-mail: esraterzi@gmail.com

Başvuru Tarihi: 27.02.2017

Kabul Tarihi: 8.11.2017

OLGU

72 yaşındaki kadın hasta yaklaşık 3 ay önce başlayan bulantı, kusma, ishal, halsizlik yakınmasıyla dış merkeze başvurdu. 3 aylık süreçte 10 kg kadar kilo kaybı mevcuttu. Aynı zamanda yataktan çıkamayacak kadar yoğun bir şekilde halsizlik ve güçsüzlük tarifleyip 3 ay içinde yatağa bağımlı hale geldi. Hastanın özgeçmişinde hipertansiyon, gut, romatoid artrit ve hipotiroidizm tanıları vardı. Levotiroksin 100mcg 1x1, metilprednizolon 4mg 1x1, anjiotensin reseptör blokörü 1x1, kolşisin 0,5 mg 2x1 kullanmaktaydı. 5 yıl önce gut hastalığı nedeniyle kolşisin başlanan hasta öncesinde sadece atak dönemlerinde kullanırken son 1 yıldır hergün kolşisin kullanıyordu. Sigara alkol kullanımı olmayan hastanın aile öyküsünde de özellik yoktu. Hasta dış merkezden pansitopeni saptanması üzerine Hematoloji kliniğimize kabul edildi.

Yapılan muayenesinde tansiyon değeri 120/60 mmHg, nabız 81/dk, vücut sıcaklığı 36,2 °C bulundu. Fizik muayenesinde periferik lenf bezi büyümesi saptanmadı. Akciğer muayenesinde her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu ral ronküs yoktu. Batın muayenesinde batın rahat defans rebound, hepatosplenomegali saptanmadı. Traube açıktı.

Nörolojik muayenesinde her iki alt ekstemitede proksimal kaslarda belirgin olmak üzere motor kuvvet kaybı (3/5) ve hafif hipoestezi mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Akciğer grafisi ve EKG'sinde özellik yoktu. Hastanın tam kan sayımında WBC 1100/mm³, NEU 200/mm³, Hb 8,7gr/dl, Hct % 25,5, MCV 81 fl, PLT 85.000/mm³ bulundu. Biyokimyasında üre:61mg/dL (13-43 mg/dl), kreatinin:1,94 mg/dl (0,6-1,1 mg/dl), AST:59 U/L (0-35 U/L), ALT:50 U/L (0-45 U/L), GGT:116 U/L (9-36 U/L), ALP:57 U/L (40-150 U/L), LDH:229 U/L (125-245 U/L). Kreatinin kinaz 150 U/L (29-168 U/L) Elektrolit bozukluğu yoktu. Ferritin: 337 Folat: 4,83 B12: 458 Retikülosit Üretim İndeksi 2,1 bulundu. Direkt Coombs Testi negatifti. Periferik yaymasında anizositoz dışında eritrosit morfolojisi normal saptandı. Atipik hücre görülmedi. HbsAg HIV HCV negatifti. Gaita kültüründe üreme olmadı. Gaita Direkt bakıda lökosit eritrosit görülmedi. Yapılan gastroskopisinde patoloji yoktu. Hastanın

yapılan batın ussünde karaciğer parankim ekosunda grade 1 yağlanmaya sekonder artış dışında patoloji yoktu.

EMG'sine mix tip sensorimotor polinöropati saptandı. Hastadaki mevcut pansitopeni, gastrointestinal semptomlar ve nöropatinin ön planda kolşisine bağlı olabileceği düşünülerek kolşisin kesildi. Hastaya intravenöz hidrasyon ve bulantı için semptomatik tedavi başlandı. Günlük klinik durumu ve kan değerleri takip edildi. Kolşisin kesildikten 2 gün gibi kısa sürede gastrointestinal yan etkiler gerilemeye başladı. 1 hafta içerisinde nötrofil değerlerinde artış gözlenmesi ve hastanın takiplerinde ateş ve crp yüksekliği olmaması nedeniyle G-CSF başlanmadı. Hastanın halsizlik ve yorgunluk şikayeti giderek düzelişle yürümeye başladı. Yatışının 14. gününde kan değerleri WBC 6000, NEU 4300, lym 1500 Hb 9,7 Hct 28,9 PLT 226000 olarak taburcu edildi (Tablo 1).

Tablo 1: Hematolojik parametreler

Başvuru	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün	6. gün	14. gün
WBC	1500	1600	1800	1800	1900	2600	2900
NEU	200	400	500	500	700	1100	1400
LYM	700	800	700	700	700	900	1000
HB	8,7	9,2	9,4	9,1	9,1	9,3	9,5
HCT	25,5	27,2	27,7	26,1	26,1	26,5	27,7
PLT	85000	115000	108000	111000	111000	123000	125000

TARTIŞMA

Kolşisin intraselüler tubulin proteinine bağlanarak yeni mikrotübüllere polimerizasyonunu engelleyen antimitotik etkili bir ajandır. E-selektinler, L-selektinler gibi membranlardaki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder (1). Kolşisin bu etkileri tüm hücrelerde gösterir. Bu da terapatik ve toksik dozda görülen bulguların mekanizmasını açıklar (3). Kolşisinin enteral absorpsiyonu en çok ileumdan olmaktadır. Karaciğerde sitokrom P450 sistemi CYP 3A4 alt tipi ile metabolize olduktan sonra %20-%30'u idrar yoluyla atılır (1). Kolşisin metabolizasyonunda herhangi bir basamakta meydana gelen problem kolşisin toksisitesine neden olabilmektedir. Kolşisin terapatik indeksi düşük bir ilaçtır. Dengeye ulaştığı zaman plazma

konsantrasyonu 0.5-3 ng/mL'dir ve toksisite 3 ng/mL'den itibaren görülür. Oral alımda plazma yarı ömrü ortalama 9-12 saat arasında değişmektedir. Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu süre uzayabileceği gibi toksisite ihtimali de artmaktadır (1). Toksikite riskinin artırıcı diğer bir etmen de hastanın yaşı ve özellikle CYP 3A4 üzerinden metabolize olan ilaçlarla birlikte kullanımı ile ilişkilidir (1).

Kolşisine bağlı toksisite 3 evreye ayrılabilir. Bu evreler genellikle kolşisin doz aşımında görülür. İlk evre ilacın alımından 24 saat içerisinde bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkilerin baskın olduğu dönemi içerir (3). Bu evredeki yan etkilerin ortaya çıkması ciddi multisistemik yan etkiler meydana gelmeden kolşisin tedavisinin kesilmesine dair uyarıcı özelliktedir (4). İkinci evre 24-72 saat sonra ortaya çıkan mortal komplikasyonlar multiorgan hasarını içeren evredir (3). Bu evrede solunum sistemine ait santral solunum depresyonu, solunum kaslarında güçsüzlük, pulmoner ödem; kardiyovasküler sisteme ait intravasküler volüm azlığı, kardiyak atım volüm azlığı ve ritim bozukluklarına bağlı şok gelişebilir.

Hipofosfatemi, hiponatremi, hipokalemi, hipokalsemi, metabolik asidoz gibi metabolik anormalliklerle sıklıkla karşılaşılır. Hematolojik bulgular kemik iliği süpresyonuna bağlıdır. Granülositopeni, trombositopeni, retiküloistopeni görülebilir ve her 3 evrede de ortaya çıkabilir. Nöromuskuler sisteme ait olarak miyopati, nöropati ve kombine nöromiyopati görülebilmektedir. Proksimal kas güçsüzlüğü, distal duyu bozukluğu, distal arefleksi ve aksonal nöropati görülebilir (5). Bu evrede meydana gelen mortaliteden solunum yetmezliği, kardiyovasküler kollaps, hematolojik bulgulara sekonder gelişebilecek hemoraji ve ciddi enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır (6, 7). İlk iki evreyi atlatabilen hastalar genellikle iyileşir. Üçüncü evre ilaç alımından 7-10 gün arasında ortaya çıkan organ disfonksiyonlarında düzelmeyi, alopesi gelişmesini içeren evredir (6, 7). Daha nadir görülmesine rağmen terapötik dozlarda da kolşisin doz aşımında evre 2 ve 3'te görülen yan etkiler saptanabilir. Literatürde terapötik dozlarda kullanımına rağmen doz aşımında gözlenen yan etkilerin görüldüğü olgular mevcuttur. Altıparmak

ve arkadaşlarının sunduğu 6 olgunun 4 tanesinde renal fonksiyon bozukluğu mevcut olup, tedavi dozunda kolşisin kullanımı olan hastalarda nöromiyopati gelişmiştir (5).

I. Chattopadhyay ve ark. sunduğu 73 yaşında terapatik dozda kolşisin kullanımında rabdomiyoliz gelişmiştir (8). Kemik iliği süpresyonu özellikle akut intoksikasyon olabildiği gibi literatürlerde terapötik dozda kolşisin kullanımına bağlı kemik iliği süpresyonu gözlenen vakalar bulunmaktadır. Kam Hon Yoon ve ark. 46 yaşında diyabetik nefropatisi mevcut terapötik dozda kolşisin kullanımı olan hastada nöropati ve pansitopeni geliştiğini göstermiştir. Nötropeni için G-CSF başarılı bir şekilde kullanılmıştır (9). Dağ Ersel ve ark. tedavi dozunda kolşisin kullanımı mevcut olan 74 yaşında renal fonksiyonu bozukluğu olan, polinöropati ve pansitopeniyi de içeren multiorgan yetersizliği gelişen bir olgu sunmuştur (3).

Bizim hastamız 72 yaşında ve başvuruda üre kreatinin değerleri yüksekti ve uzun süren bulantı kusma ishal yakınması mevcuttu. Bu tür gastrointestinal yan etkilerin görülmesi kolşisin tedavisinin bırakılması yönünde uyarıcı olmasına rağmen hastamızda kolşisin kullanımına devam edilmişti. Alt ekstremitelerde proksimal kaslarda güçsüzlük distallerde bilateral duyu kaybı mevcut olup son 2 aydır neredeyse immobil olması gibi nöropati düşündürcek bulguları vardı. Hipertansiyon, romatoid artrit, hipotiroidizm gibi ek hastalıkları mevcut olan hasta primer olarak CYP3A4 üzerinden metabolize olan kolşisin etkisini artıracak herhangi bir ilaç kullanmamaktaydı. Terapötik dozda kolşisin kullanmasına rağmen hastamız yaşı, böbrek fonksiyonlarında azalma ve gastrointestinal yan etkilere rağmen ilaç kullanımına devam edilmesinin kolşisin toksisite riskini arttırdığını düşünmekteyiz. Sonuç olarak bu vaka sık olarak kullanılan kolşisine bağlı nadir görülmesine rağmen ciddi yan etkilerine dikkat çekmek amacıyla yazılmıştır. Bu yan etkiler doz aşımından bağımsız olarak düşük dozlarda bile gözlemlenmektedir. Hastanın yaşı, ek komorbid durumları, kullandığı ilaçlar bu etkilerin görülmesinde etkilidir. Kolşisin tedavisi alan hastalara bulantı, kusma ve ishal gibi yan etkiler görüldüğü takdirde ilacın kesilmesi gerektiği anlatılmalıdır. Kolşisin kullanımında böbrek ve

hepatik yetersizliği olanlar ve yaşlı hastalarda terapötik dozlarda bile kolşisin toksisitesi görülebileceği unutulmamalı ve bu hastalar daha dikkatli takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tunca M. Kolşisin 2011. RAED Dergisi 4.1 2012; 11-6.
2. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. Clin Toxicol 2010; 48:407-14.
3. Dağ E, Türkel Y, Gökçe B. Kolşisin ile ilişkili Polinöropati ve Multi-Organ Yetmezliği. Turkish Journal of Neurology (Türk Noroloji Dergisi) 2013; 19: 69-71.
4. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y et al. Colchicine toxicity, clinical pharmacology, risk factors, features and management. Semin Arthritis Rheum. 1991;21:143-55.
5. Altıparmak MR, Pamuk ON, Pamuk GE et al. Colchicine neuromyopathy: a report of six cases. Clin Exp Rheumatol 2002; 20:13-6.
6. Stapczynski JS, Rothstein RJ, Gaye WA et al. Colchicine overdose: Report of two cases and review of the literature. Ann Emerg Med 1981; 10: 364-9.
7. Akçabay M, Öztürk M, Tuncer B, et al. Akut Kolşisin Zehirlenmesi. Turkish Journal of Intensive Care Medicine (Yoğun Bakım Dergisi) 2003; 3.1: 55-8.
8. Chattopadhyay I, Shetty HGM, Routledge PA et al. Colchicine induced rhabdomyolysis. Postgrad Med J 2001; 77,905: 191-192.
9. Yoon, K. H. Colchicine induced toxicity and pancytopenia at usual doses and treatment with granulocyte colony-stimulating factor. J Rheumatol 2001; 28: 1199-200.