

Akut Metotreksat Toksisitesinin Erken Belirtisi; Deri Ülserleri[¶]

CUTANEOUS ULCERATION AS AN EARLY MANIFESTATION OF METHOTREXATE TOXICITY

Neslihan ŞENDUR*, Gökşun KARAMAN**, Ekin ŞAVK**, Esra ŞAHİNKARAKAŞ***

* Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

*** Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, AYDIN

Özet

Metotreksat (MTX) sağaltımının iyi bilinen yan etkileri kemik iliği supresyonu, oral ve gastrointestinal sistem ülserleri ile uzun süreli kullanımda da karaciğer fibrozisidir. Bu yazıda MTX'in bir toksik etkisi olan, daha seyrek ve erken ortaya çıkan mevcut psoriatik plaklarda erozyon ve ülserasyon gelişimini izlediğimiz olgu sunulmuştur. MTX sağaltımı gören psoriatik hastaların lezyonlar üzerinde erozyon ve ülserasyonların gelişmesi halinde MTX toksisitesi açısından yakın takibi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Metotreksat, Toksisite

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:593-596

Summary

Bone marrow suppression, oral and gastrointestinal ulcers, and on long-term application carcinogenesis and development of liver fibrosis are well-known side effects of methotrexate therapy. We describe a case of psoriasis to emphasize a less common and early manifestation of methotrexate toxicity, which is erosions and ulcerations of existing psoriatic plaques.

Patients with psoriasis receiving methotrexate therapy should be monitored closely for methotrexate toxicity when erosions and ulcerations appear on psoriatic plaques.

Key Words: Psoriasis, Methotrexate, Toxicity

T Klin J Med Sci 2002, 22:593-596

Metotreksat (MTX), antipsoriatik ajan olarak ilk kez 1958'de kullanılmaya başlanmıştır. Folik asit antagonisti olup, psoriasis tedavisinde özellikle püstüler psoriasisle oldukça etkili bir ilaçtır. Ayrıca psoriatik artrit ve romatoid artrit'te de kullanılmaktadır.

Etkisini, DNA sentezini S fazında inhibe ederek gösterir. Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder. MTX, dihidrofolik asitten 10⁵ kat daha fazla afiniteye sahiptir. Dihidrofolat redüktaz enzimi için yarışa girer. Böylece tetrahidrofolik asit yapımı bloklanır ve pürin sentezi inhibe olur. Keratinositlere ve proliferen olan lenfoid hücrelere etkilidir. Adenozin salınımını artırır. Nötrofil yapımını ve reaktif oksijen yapımını inhibe eder. Güvenlik profili iyi olup haftada bir kez kullanılır.

Ancak başta hepatik olmak üzere bazı yan etkileri vardır ve tedaviye başlamadan önce kontrendikasyonlarının iyi bilinmesi gerekir. MTX'in akut yan etkileri doza bağlıdır. Oral mukoza gibi hızlı büyüyen dokularda erozyonlar, gastrointestinal sistemde; diyare, kanama ve ülserler, kemik iliği supresyonuna bağlı olarak; trombositopeni, lökopeni ve anemi, deri lezyonu olarak da anajen effluviuma neden olur. Belirgin yüksek dozda ise psoriatik plaklarda erozyon ve ülserlere sebep olabilir. Nadir görülen bir akut MTX toksisitesi de renal hasardır.

Kronik yan etkileri ise; hepatotoksisite, pulmoner fibrozis ve spermatogenezisin inhibisyonudur (1-3).

Yazımızda; uzun süre düzensiz MTX tedavisi kullanan ve psoriatik plakların yerlerinde erozyon ve ülserasyon saptadığımız bayan hasta, literatür bilgileri gözden geçirilerek MTX toksisitesinin erken belirtisine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Olgu

54 yaşında bayan hasta, vücudunun muhtelif yerlerinde, değişik büyüklükte ağrılı yaralar, saç dökülmesi ve halsizlik şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Yapılan sorgulamada; soy geçmişinde; annesinde hipertansiyon ve diabet hastalıkları olduğu tespit edildi. Öz geçmişinde; 15 yıl önce psoriasis tanısı aldığı ve bu hastalığı nedeniyle çeşitli kremler kullandığı, 7 yıl önce 5 mg /gün dozunda MTX başlandığı ve bu ilacın hastalığına iyi gelmesi nedeniyle; yaralarının arttığı dönemde iyileşme oluncaya kadar ilacını aldığı sonra kullanmadığı ve bu dönemde kontrole gitmediği öğrenildi.

Sistem sorgusunda; saç dökülmesi, halsizlik ve son 2 hafta önce başlayan kanlı ishal şikayetleri olan hastanın yapılan fizik muayenesinde; skleralarda solukluk, akciğer bazallerinde seslerde kabalaşma, midklavikular hattı 2 cm geçen palpabl karaciğer ve (+) pretibial ödem tespit edildi.



Şekil 1. Metotreksata bağlı diffüz saç kaybı.

Dermatolojik muayenesinde; frontal bölgeden oksipital bölgeye yayılan alanda diffüz saç kaybı ve belirgin aktif saç dökülmesi (Şekil 1), inframamarian bölge, inguinal bölgeler, pubis üzerinde yaklaşık 0.5 – 5 cm çapında, keskin sınırlı, etrafı hiperpigmente yada livid renkli bir sınır ile çevrelenmiş, ortası bazılarında erozyon, bazılarında ülsere olan plaklar (Şekil 2,3,4) gözlemlendi. Ayrıca sırtta, her iki gluteal bölgede ve femoral bölgede benzer plaklar tespit edildi. Hasta; MTX'a bağlı deri ülsерleri, invers psoriasis, SKLE, pemfigus vejetans, intertrigo ve sarkoidoz ön tanıları ile hospitalize edilerek, mevcut lezyonlarından punch deri biyopsisi alındı ve gerekli laboratuvar tetkikleri yapıldı.

Histopatolojik incelemede; yüzeyde hiperparakeratoz, epidermiste belirgin akantoz, yüzeyel dermada kapiller proliferasyonu, ödem ve hafif dereceli yangısal infiltrasyon saptandı. Direk İmmunfloresan yöntemle dermoepidermal bileşkede az sayıda granüler IgM ve IgA birikimi saptandı. Tespit edilen bu histopatolojik ve direk immunfloresan bulguları nonspesifik olarak değerlendirildi. Yapılan



Şekil 2. İframamarian, inguinal bölge ve pubiste erode – ülsere lezyonlar.

laboratuvar tetkiklerinde; Hb: 7.7g/dl, Htc: %22.2, trombosit: 304000, sedim: 85mm/sa, AKŞ: 92 mg/dl, BUN: 11 mg/dl, kreatinin: 0.9 mg/dl, AST: 26 IU/L, ALT: 27 IU/L, GGT: 25 U/L, ALP: 74 IU/L, AST: 261 U/L, ALT: 271 U/L, total protein: 5.8 gr/dl, albumin: 2.4 gr/dl, globulin: 3.4 gr/dl, kolesterol: 105 gr/dl, trig: 182 mg/dl, total bilirubin: 0.2 mg/dl, direkt bilirubin: 0.12 mg/dl,



Şekil 3. İframamarian bölgede lezyonların yakından görünümü.



Şekil 4. İnguinal bölge ve pubiste lezyonların yakından görünümü.

indirekt bilirubin: 0.08 mg/dl, Fe: 38 ug/dl, IBC: 275 ug/dl, Fe sa:%12, TDBK: 313 ug/dl, transferrin: 250 ug/dl, ferritin: 532 ng/ml, TİT: Normal, EKG ve akciğer grafisi: Normal, hepatit markerleri: (-), tümör markerleri: (-), HIV, VDRL: (-), Total ANA: (-), anti-dsDNA: (-), anti-RNP/sm: (-), anti-SS-A/SS-B: (-), gaitada gizli kan: (-) olarak tespit edildi.

Abdominal US'de; kaba, granüler parankimli karaciğer, sol böbrekte ektazi alanı, post menopozal dönem ile uyumlu iç genitaler görüldü.

Hematolojik muayene ve bulguları kronik hastalık anemisi olarak değerlendirildi. Sarkoidoz açısından Göğüs Hastalıkları tarafından toraks BT ile değerlendirilen hastada bir patoloji saptanmadı. Gastroenteroloji bölümü tarafından konsülte edilen hastada mevcut bulguların kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu olmadığı belirtildi.

Dermatolojik bulguları açısından semptomatik tedavisi uygulanan ve MTX tedavisi sonlandırılan hastada deri bulguları; MTX'a bağlı deri erozyonları ve ülserleri olarak değerlendirildi ve izleme alındı.

Kronik hastalık anemisi yönünden tedavisi düzenlenen hastanın yatışından 12 gün sonra mevcut deri lezyonlarında epitelizasyon saptandı. MTX tedavisinin sonlandırılmasından bir ay sonra yapılan laboratuvar tetkiklerinde daha önce yüksek değerlerde bulunan kan biyokimya sonuçlarının normal düzeylerde olduğu gözlemlendi. Kontrol muayenesinde yeni psoriatik plakların gözlenmesi üzerine 45 mg/gün dozunda asitretin (Neotigason) başlanan hastanın polikliniğimizde takibi sürmektedir.

Tartışma

Metotreksat genellikle oral olarak kullanılan ve iyi tolere edilen bir ajandır. İntramüsküler veya intravenöz olarak da kullanılabilir. Böbrekten değişmeden atılır. Aynı zamanda karaciğerde foliglutamat formda metabolize olur. Metotreksatın devamlı olarak verilmesi uygun değildir. Pulse tedavi şeklinde, 25-50 mg, İM veya İV olarak 10-14 gün süreyle uygulanabilir. En popüler kullanım şekli ise intermitant tedavidir. Haftada 1 kez, 3'e bölünmüş dozlarda 12 saat arayla verilir. Bu yöntem antipsoriatik etkiyi artırır ve yan etkileri azaltır. Bugün kullanılan doz, haftada 7.5 - 22.5 mg, olmak üzere 12 saatte bir bölünmüş dozlar halindedir. Bu şekilde potansiyel düzelme %75 oranında toksisite olmadan sağlanmış olur. Kalan lezyonlar da topikal olarak tedavi edilebilir. Tedavi sırasında yakın takip gerekir (1,2). Olgumuz, belirtilen doz şemasından farklı ve tutarsız dozlarda MTX kullanmış, takipleri yapılmamıştır. Başlangıçta tam kan, trombosit sayısı 2 haftada bir, sonra 4 haftada bir yapılması gerekmektedir. Aynı zamanda hepatik ve renal fonksiyonların da takipleri şarttır. Pulmoner fibrozis açısından 18 -24 ayda bir akciğer grafisi ile izlenmelidir. Asıl problem hepatik hastalığın nasıl izlenmesi gerektiğidir.

MTX kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde tanı koyduracak değişiklikler olmadan önce fibrozis ve siroz gelişebilmektedir. Bu nedenle laboratuvar testleri her zaman yeterli olmamaktadır. Bunun için yeterli bir protokol de yoktur. Bugün pek çok kişinin ortak görüşü; izlem protokolünde MTX total dozunun 1.5 gr'ı geçmediği durumlarda karaciğer biyopsisinin gerekli olmadığıdır (1,2). Hastamızın yapılan tetkik ve muayenelerinde kronik karaciğer hastalığı bulgularına rastlanmamıştır. Psoriatik plaklarda erozyon ve ülserlerin oluşması bu yönde uyarıcı ve toksisiteye dikkat çekici olmuştur.

Literatür taramalarında, Pearce HP ve arkadaşları (3), Kaplan DL ve ark.(4), Arevalo-Lopez A ve ark. (5), Bauer J ve ark. (6), Ben- Amitai ve ark.(7)'nin bildirdikleri olgulardaki kutanöz lezyonlar ile bizim olgumuzun kutanöz bulguları aynı şekildedir. Bu bildirilerde; kutanöz lezyonların MTX toksisitesinin ilk belirtisi olarak ortaya çıktığı, nonsteroidal antienflamatuvar kullanımı, renal yetmezlik, yaşın ileri olmasının da MTX toksisitesi için bir risk faktörü oluşturabileceği belirtilmektedir (3-5). Olgumuzda renal yetmezlik bulguları saptanmamıştır ve literatürde belirtildiğinin aksine bizim olgumuz daha genç yaştaadır. Bu nedenle MTX toksisitesi için hastamızın risk faktörü taşıdığı düşünmemektediriz.

Sunulan olguların ortak özelliği metotreksat dozundaki değişim yani farklı pozolojilerde uygulanmış olmasıdır (4-7). Hastamız da kontrolsüz bir şekilde toplam dozun hesaplanmasına imkan vermeyecek aralık ve dozlarda MTX kullanmıştır. Haftalık dozlar dışında MTX kullanılması S fazında bölünen yeni hücre popülasyonlarını hedef aldığı için toksisite riskini artırmaktadır. Bu lezyonlarda iyileşme hızlıdır. MTX kesilmesinden 12 - 15 gün sonra tam epitelizasyon gelişir. Bizim olgumuzda da doz kesildikten 12 gün sonra lezyonlar epitelize olmuştur. MTX primer olarak böbreklerden atıldığı için böbrek fonksiyonlarında azalma MTX'ın kan düzeylerini yükseltebilir. Bu nedenle tedavi öncesinde kreatinin klirensi tayini ve tedavi süresince de hastanın renal durumunun izlenmesi önemlidir. Hastamızda renal fonksiyonlar normal bulunmuştur.

Metotreksat plazma proteinlerine bağlanır ve beraberinde verilen, bağlanma bölgeleri için yarışa giren ilaçlar MTX'ın kan düzeylerini yükseltirler. Bunlar NSAİ ilaçlar, sülfonamidler ve salisilatlardır. Bu ilaçlar aynı zamanda MTX'ın renal tübüler sekresyonunu da inhibe ederler (8-10). Hastamız da dönem dönem eklem ağrıları nedeniyle NSAİ ilaçlar kullandığını ifade etmektedir. Metotreksatın erken toksisite belirtilerinin ortaya çıkmasında bu da rol oynamış olabilir.

Metotreksat toksisitesinin doza bağımlı kutanöz bulgularının psoriasis dışında diğer hastalıklarda kullanımında da benzer şekilde deride erozyon ve ülserlere

neden olduğu ilk kez 1998 yılında olgu sunumu ile bildirilmiş ve daha sonra benzer yayınlar da bunu desteklemiştir (7,11,12).

Olgumuz; psoriasis tedavisinde MTX kullanılacak hastaların seçiminde dikkatli olunması, MTX verilen hastaların mutlaka takiplerinin yapılması gerektiği, hastalarda psoriatik lezyonlarda erozyonlar ve ülserasyonların olduğu gözlenirse bunun MTX toksisitesinin ilk habercisi olduğunun unutulmaması gerektiğini vurgulamak düşüncesi ile sunulmuştur. Aynı şekilde gövdesinde ağrılı erozyon ve ülserlerle başvuran, ancak herhangi bir dermatolojik hastalığın deri belirtileri ile uyumluluk göstermeyen hastaların MTX kullanıp kullanmadıkları yönünde sorgulanmaları gerekliliğini de ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. Erythematopapulo-squamous diseases. *Dermatology*. 2thEd. Springer – Verlag, Berlin, 2000: 601-2
- Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. Ed:Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, 5th Ed. McGraw Hill, New York, 1999: 515-6.
- Pearce HP, Wilson BB. Erosion of psoriatic plaques: An early sign of methotrexate toxicity. *J Am Acad Dermatol*, 1996: 35: 835-8.
- Kaplan DL, Olsen EA. Erosion of psoriatic plaques after chronic methotrexate administration. *Int J Dermatol*. 1988; 27(1): 59 –62.
- Arevalo – Lopez A. Acute methotrexate toxicity in psoriasis. *Gac Med Mex* 1999; 135(5): 513 –6.
- Bauer J, Fartasch M, Schuler G, Schell H. Ulcerative stomatitis as clinical clue to inadvertent methotrexate overdose. *Hautartz* 1999; 50(9): 670 –3.
- Ben – Amitai D, Hodak E, David M. Cutaneous ulceration: an unusual sign of methotrexate toxicity – first report in a patient without psoriasis. *Ann Pharmacother* 1998; 32(6): 651-3.
- Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 234-7.
- Evans WE, Christensen ML. Drug interactions with methotrexate. *J Rheumatol* 1985; 12(12): 15 –20.
- Zachariae H. Methotrexate side – effects. *Br J Dermatol* 1990; 122(36):127-33.
- Montero LC, Gomez RS, Quiros JF. Cutaneous ulceration in a patient with rheumatoid arthritis receiving treatment with methotrexate. *J Rheumatol* 2000; 27(9): 2290-1.
- Millot F, Auriol F, Brecheteau P, Guilhot F. Acral erythema in children receiving high – dose methotrexate. *Pediatr Dermatol* 1999; 16 (5): 398-400.

Geliş Tarihi: 10.01.2002

Yazışma Adresi: Dr. Neslihan ŞENDUR
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, 09100 AYDIN

**30 Eylül- 4 Ekim 2001 tarihleri arasında Bilkent – Ankara'da yapılan XV. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumunda poster olarak sunulmuştur.*