



Romatoid Artritli Hastalarda Düşük Doz Metotreksata Bağlı Pansitopeni; Risk Faktörleri Yol Gösterici midir?

Low-Dose Methotrexate Induces Pancytopenia in Rheumatoid Arthritis Patients: Are the Risk Factors Predictors for Physicians?

Hava ÜSKÜDAR TEKE¹, Mustafa ÖZEN²

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

²Kayseri Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye

Özet

Metotreksat (MTX), romatoid artritli (RA) hastaların tedavisinde kullanılan antiproliferatif bir ajandır. Düşük doz MTX tedavisi, az görülen, fakat fatal olabilen bir yan etki olan pansitopeni tablosuna neden olabilir. Bu yazıda, RA tanısı ile MTX tedavisi almakta olan, çok sayıda risk faktörü ve eşlik eden hastalıkları olup, MTX'e bağlı pansitopeni gelişen üç olgu sunuldu. Romatoid artrit tanısı olan ve MTX tedavisine aday olan hastalarda, risk sınıflaması yapılması gerektiğini önermekteyiz. Multipl sayıda risk faktörü taşıyan, ilacı düzenli ve uygun şekilde alamayacak, aynı zamanda da düzenli takiplere gelemeyecek hastalarda MTX yerine farklı modifiye edici ajanlar tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Metotreksat, pansitopeni, risk faktörleri

Abstract

Methotrexate (MTX) is an antiproliferative agent that is used in the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA). It can cause pancytopenia, which is observed rarely but can be fatal. In this article, we present three RA cases on MTX with multiple risk factors and comorbid diseases who developed MTX toxicity and pancytopenia. We suggest that there should be risk classifications for RA patients who are candidates for MTX treatment. Patients with multiple risk factors, those with poor cooperation who might have problems in receiving medication, and those who do not seem to follow regular visits might be better started on another disease-modifying agent.

Key Words: Methotrexate, pancytopenia, risk factors

Giriş

Metotreksat (MTX), çeşitli malignite ve kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan antiproliferatif bir folik asit antagonistidir. Özellikle malign hastalıkların tedavisinde yüksek dozda kullanılan MTX, romatoid artrit (RA) gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ise düşük dozlarda kullanılmaktadır (1). Metotreksat tedavisi alan RA'lı hastalarda lökopeni, trombositopeni, megaloblastik anemi ve pansitopeniyi içeren hematolojik toksisite prevalansı %1-3 arasında değişmektedir (2). Metotreksat'a bağlı pansitopeni açısından risk faktörleri olan dehidratasyon, yüksek ortalama eritrosit volümü (MCV) düzeyi, hipoalbuminemi, hafta-

lık yerine günlük MTX alımı, renal yetmezlik, düşük folat düzeyi, folik asit almama, ileri yaş, enfeksiyon, multipl sayıda ilaç kullanımı gibi durumlarda MTX alan RA'lı hastaların takibinde, hematolojik toksisite gelişimi daha sık olmaktadır (3-6).

Bu yazıda, RA için düşük doz MTX alan ve takiplerinde pansitopeni gelişen 3 hasta risk faktörleri ve klinik takipleri ile beraber sunulmuştur.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Otuz beş yıldır seropozitif RA tanısı ile izlenmekte olan kadın hasta diyare, halsizlik, oral aftlar, yutma zorluğu yakınmaları ve

pansitopeni [hemoglobin (Hb): 7,18 gr/dL, MCV:100 fL, beyaz-küre: 0,572x10³/uL, absolü nötrofil sayısı (ANS): 0,016x10³/uL, trombosit sayısı: 8,885x10³/uL] tablosu ile hastanemize başvurdu. Hastanın RA için 5 yıldır haftada 3 kez 2,5 mg/gün (7,5 mg/hf) MTX ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) aldığı ve son 1 aydır ise MTX dozunun haftada 4 gün 2,5 mg/gün (10 mg/hafta) dozuna çıkarıldığı öğrenildi (kümülatif MTX dozu 3037 mg). Hasta, pansitopeni nedeni ile hematoloji servisine yatırıldı. Metotreksat ve NSAİ kesildi. Hastaya eritrosit süspansiyonu (ES) ve trombosit süspansiyon transfüzyonu yapıldı. Oral kandidiasis nedeni flukonazol, idrar yolu enfeksiyonu nedeni tazobactam-piperasilin başlandı. Pansitopeni etyolojisi açısından bakılan tiroid hormonları, ANA, anti-dsDNA, immünoglobulin G, A, M, B12 vitamini normal, hepatit belirteçleri, brusella, salmonella negatif saptandı. Batın ultrasonografisinde hepatomegali (HM), splenomegali (SM), lenfadenopati (LAP) saptanmadı. BUN 30 mg/dL, kreatinin (Cr) 1,1 mg/dL, albümin 3,1 mg/dL, C-reaktif protein (CRP) 221 mg/dL, folik asit 5,1 ng/mL (5-16) idi. Hastaya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisi sonucunda, eozinofilik öncüllerin artmış olduğu normosellüler bir tablo olduğu görüldü. Hastaya, folik asit ve granülosit koloni stimüle edici ajan (G-CSF) başlandı. Dehidratasyon nedeniyle hidrasyon yapıldı. Hastanın 3 günlük G-CSF tedavisi sonrası hematolojik parametreleri ve kliniği düzeldi.

Olgu 2

Bir yıldır seronegatif RA tanısı ile izlenen 60 yaşındaki kadın hasta ishal, halsizlik, ağız içerisinde yara, ateş, hematüri ve bulanıklı şikâyetleri ile başvurduğu acil serviste Hb 9,61 gr/dL, MCV 84 fL, BK 0,616x10³/uL, ANS 0,003x10³/uL, trombosit 6,03x10³/uL saptanması üzerine, pansitopeni ve febril nötropeni tanıları ile hematoloji servisine yatırıldı. Hastanın, RA için 15 gündür yanlılıkla günlük olarak 7,5 mg/gün dozunda MTX ve yanında NSAİ aldığı öğrenildi (kümülatif MTX dozu 112,5 mg). Metotreksat ve NSAİ kesildi. Febril nötropeniye yönelik antibiyotik tedavisi, renal yetmezlik ve ishal nedeni hidrasyon, anemi ve trombositopeni nedeni eritrosit ve trombosit süspansiyon transfüzyonu yapıldı. Pansitopeni nedeni olabilecek diğer durumlar araştırıldığında patolojik bulgu saptanmadı. Batın ultrasonografisinde de HM, SM ve LAP bulunmadı. BUN 60 mg/dL, Cr 2,9 mg/dL, K 3,2 mmol/L, AST 169 U/L, ALT 99 U/L albümin 3,1 mg/dL, CRP 230 mg/dL, folik asit 3,10 ng/mL (5-16) idi. Kemik iliği biyopsisinde eozinofillerde artış izlendi, hiposellüler kemik iliği (aplastik anemi) olarak raporlandı. Hastaya, folik asit ve G-CSF başlandı. Hastanın 5 günlük G-CSF tedavisi sonrası Hb 9,62 gr/dL, BK 7,79x10³/uL, ANS 6,36x10³/uL, trombosit 34,6 x10³/uL'ye yükseldi. Kan, idrar ve göğüs altındaki yara yeri kültürlerinde pseudomonas aeruginosa üreyen hasta, yaklaşık 35 gün boyunca intravenöz antibiyotik tedavisi aldı. Takiplerinde en son Hb 8,51gr/dL, BK 3,26x10³/uL, ANS 1,33x10³/uL, trombosit 106x10³/uL olan hasta klinik takibe alındı.

Olgu 3

Yaklaşık 20 yıldır seropozitif RA tanısı ile izlenen 74 yaşındaki erkek hasta genel durum bozukluğu, konuşma bozukluğu, hematüri, halsizlik, ateş ve ağız içerisinde yara şikâyetleri ile başvurduğu acil serviste Hb 6,0 gr/dL, MCV 71,4 fL, BK 0,440x10³/uL,

ANS 0,243x10³/uL, trombosit 13,0x10³/uL saptanması üzerine pansitopeni ve febril nötropeni tanıları ile dahiliye yoğun bakıma yatırıldı. Hastanın, RA için 10 yıldır MTX aldığı ve son 1 aydır MTX dozunun 7,5 mg/gün (haftada bir kez) dozuna çıkarıldığı, ilave olarak da sülfapiridin, leflunomide, INH ve NSAİ aldığı öğrenildi (kümülatif MTX dozu 3900 mg). Febril nötropeniye yönelik antibiyotik tedavisi verilen hastaya, anemi ve trombositopeni nedeni eritrosit ve trombosit süspansiyon transfüzyonu yapıldı. Pansitopeni etyolojisi açısından bakılan sekonder nedenler normal saptandı. Batın ultrasonografisinde HM, SM ve LAP saptanmadı. BUN 69 mg/dL, Cr 2,0 mg/dL, albümin 2,0 mg/dL, CRP 214 mg/dL, folik asit 0,91 ng/mL (5-16) idi. Kemik iliği aspirasyonu hiposellüler izlenirken, biyopsisi de aplastik anemi ile uyumlu idi. Hastaya, folik asit ve G-CSF başlandı. Günlük G-CSF ve antibiyotik tedavisi verilmesine rağmen beyazküre ve nötrofil sayısında yükselme olmayan hasta sepsis nedeni ile eksitus oldu. Hastaların klinik özellikleri ve takipleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tartışma

Metotreksat'a bağlı pansitopeni görülme sıklığı yaklaşık olarak %1-2 oranında olmasına rağmen, ölümcül sonuçlara neden olabilmektedir (2,3). Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da, MTX'e bağlı pansitopeni yüksek doz ilaç maruziyetinden sonra erken veya geç dönemde ortaya çıkabildiği gibi, ilaç dozundan bağımsız olarak idiyosenkratik bir reaksiyondan da kaynaklanabilmektedir (7). Metotreksat'a bağlı pansitopeni sıklıkla geç ortaya çıkar ve kümülatif doz ile ilişkilidir. Birinci ve 3.olgumuz uzun yıllardır MTX tedavisi almış ve kümülatif olarak yüksek dozda MTX almış olmasına karşın 2. olgumuz, 1 ve 3. olgunun total dozunun sadece 1/5'ini 15 gün gibi kısa bir sürede almasına rağmen pansitopeni tablosu ile başvurmuştur. Günlük alınan düşük doz, MTX'de kemik iliğini suprese edebilmektedir.

Metotreksat, çok yüksek selektivitesi olan bir dihidrofolat redüktaz enzim inhibitörüdür ve bu özelliğiyle DNA ve timidilat sentezi üretimini azaltarak hızlı çoğalma özelliği olan dokulardan oral mukoza, gastrointestinal sistem ve kemik iliğini etkiler (3). Üç olgumuzda da MTX sonrası oral mukoza hasarı nedeni mukozit, 1 ve 2. olgumuzda ise gastrointestinal doku hasarı oluşup ishal gelişmiştir.

Düşük doz MTX kullanımına bağlı gelişebilecek pansitopeni açısından, hastaların bazı klinik özellikleri yol gösterici olabilir. İleri yaş, hipotalbüminemi, yüksek MCV değeri, dehidratasyon, kreatin klirensinin 50 mL/dk altında olması, enfeksiyon, ek ilaç kullanımı, günlük MTX alınması, düşük folik asit düzeyi, folik asit kullanılmaması pansitopeni gelişimi açısından risk faktörleridir (8-12). Olgularımızın 3'ünde de CrCL< 50 mL/dk iken, hipotalbüminemi, enfeksiyon, ek ilaç kullanımı, mukozit, folik asit almamayı içeren risk faktörleri de olup, sadece 1. olgumuzda MCV yüksekliği mevcuttu. Birinci olgumuz folik asit almamasına rağmen, folik asit düzeyi normal idi. Olgularımızın birinde yanlılıkla günlük yüksek doz, diğerinde ise tedavi seçeneği olarak günlük düşük doz MTX tedavisi sonrası pansitopeni tablosu gelişmiştir.

Metotreksat'a bağlı gelişen pansitopeni durumunda, tedavi seçenekleri arasında granülosit koloni stimüle edici faktör kullanımı yer almaktadır (13,14). Ancak, MTX kullanan ve pansitopeni

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri, tedavi ve takipleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Yaş/Cinsiyet	71/kadın	60/kadın	74/erkek
Tanı	Romatoid artrit (35 yıldır)	Romatoid artrit (1 yıldır)	Romatoid artrit (20 yıldır)
MTX oral	2,5 mg/gün, haftada 3 gün 4 haftadır almaktaydı	7,5 mg/gün, haftada 7 gün 2 haftadır almaktaydı	7,5 mg/gün, haftada 1 gün 4 haftadır almaktaydı
MTX tedavi süresi	5 yıl	15 gün	10 yıl
Pansitopeni gelişinceye kadar aldığı kümülatif MTX dozu	3037 mg	112,5 mg	3900 mg
Başvuru şekli	Pansitopeni Mukozit İshal	Pansitopeni Enfeksiyon Ateş İshal Mukozit Hematüri	Pansitopeni Sepsis Enfeksiyon Ateş Mukozit Hematüri
Risk faktörleri	CrCl<50 mL/dk İleri yaş Hipoalbuminemi Dehidratasyon Enfeksiyon Günlük MTX Folik asit almama Mukozit	CrCl<50 mL/dk Hipoalbuminemi Dehidratasyon Enfeksiyon Günlük MTX Folik asit düşüklüğü Folik asit almama Mukozit	CrCl<50 mL/dk İleri yaş Hipoalbuminemi Enfeksiyon Folik asit almama Folik asit düşüklüğü Mukozit
Kullandığı ilaçlar	MCV yükseklığı Diklofenak -K İndometazin Kalsiyum Parasetamol Klopidogrel	Naproksen Valsartan-Hidroklorotiyazid Citalopram	Diklofenak-Na Salicylazosulfapyridine Leflunomide Isoniazide+vit.B6
Eşlik eden hastalıklar	Alzheimer Serebrovasküler hastalık	Hipertansiyon Depresyon	Serebrovasküler hastalık Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Geçirilmiş akciğer tüberkülozu
Tedavi	ES, trombosit, G-CSF, folik asit, antibiyotik, antifungal	ES, trombosit, G-CSF, folik asit, antibiyotik, antifungal	ES, trombosit, G-CSF, folik asit, antibiyotik, antifungal
Kemik iliği biyopsi sonucu	Normosellüler kemik iliği	Hiposellüler kemik iliği	Aplastik anemi
Tedavi sonucu	Düzeltilmiş	Kısmi düzelme	Ex (sepsis nedeni)

MTX: metotreksat; CrCl: kreatin klirensi; MCV: ortalama eritrosit volümü; ES: eritrosit süspansiyonu; G-CSF: granülosit koloni stimüle edici faktör

gelişen hastalarda kemik iliği biyopsisi yapıldıktan ve ikincil bir maligniteye bağlı pansitopeni ekarte edildikten sonra G-CSF başlanmalıdır. Metotreksat ile ilişkili pansitopeni mevcutsa, G-CSF ile 3 günden sonra bile yanıt almak mümkündür (14). Birinci olgumuzda G-CSF tedavisinden 3 gün sonra, 2.olgumuzda ise 5 gün sonra nötrofil sayılarında düzelme saptanmıştır. Üçüncü-olgumuzda G-CSF başlanmasına rağmen aplastik anemi nedeni yanıt alınmayıp, hasta sepsis nedeni ile eksitus olmuştur.

Sonuç

Romatoid artritli tanısı olan ve MTX kullanan 3 olgumuzun da multipl sayıda risk faktörü, komorbid hastalıkları olup pansitopeni açısından riskli grup içerisinde olduğu görülmektedir. Romatoid artrit tanısı olan ve MTX alan veya MTX başlanılması planlanan hastalarda risk sınıflaması yapılmalı, multipl sayıda

risk faktörü taşıyan, ilacı düzenli ve uygun şekilde alamayacak ve düzenli takiplere gelemeyecek hastalarda, MTX kontrollü bir şekilde verilmeli veya farklı bir ajan tedavi seçenekleri arasında düşünülmelidir. İlacın doğru kullanılması açısından hasta ve hasta yakınlarına ayrıntılı ilaç kullanım bilgisi verilmeli, MTX yanına mutlaka folik asit eklenmeli, MTX'e bağlı pansitopeni gelişimi açısından klinik işaretler olabilecek olan ishal, ateş, kusma, ağız içerisinde yara ortaya çıkması halinde en kısa zamanda hekime başvurmaları önerilmelidir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.Ü.T.; Tasarım - H.Ü.T.; Denetleme - H.Ü.T.; Kaynaklar - M.Ö.; Malzemeler - H.Ü.T.; Veri toplanması ve/veya işleme - H.Ü.T., M.Ö.; Analiz ve/veya yorum - H.Ü.T.; Literatür taraması - H.Ü.T.; Yazıyı yazan - H.Ü.T., M.Ö.; Eleştirel İnceleme - H.Ü.T.; Diğer - H.Ü.T., M.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.Ü.T.; Design - H.Ü.T.; Supervision - H.Ü.T.; Funding - M.Ö.; Materials - H.Ü.T.; Data Collection and/or Processing - H.Ü.T., M.Ö.; Analysis and/or Interpretation - H.Ü.T.; Literature Review - H.Ü.T.; Writer - H.Ü.T., M.Ö.; Critical Review - H.Ü.T.; Other - H.Ü.T., M.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Altındağ Ö, Küçükoğlu B. Intoxication due to high dose methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis: a case report. *Turk J Rheumatol* 2011;26:58-60. [\[CrossRef\]](#)
2. Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985;12:35-9.
3. Lim AYN, Gaffney K, Scott DGI. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases 5 years. *Rheumatology* 2005;44:1051-5. [\[CrossRef\]](#)
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 review of literature. *Ren Fail* 2006;28:95-7. [\[CrossRef\]](#)
6. Prett Singh YP, Aggarwal A, Msra R, Aggarwal V. Low dose methotrexate induced pancytopenia. *Clin Rheumatol* 2007;26:84-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Grove ML, Hassel AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *Q J Med* 2001;94:309-19. [\[CrossRef\]](#)
8. Nakazaki S, Murayama T, Katoh S. Cytopenia associated with low dose pulse methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 2001;41:929-37.
9. Calvo-Romero JM. Severe pancytopenia associated with low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2001;35:1575-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Laroche F, Perrot S, Menkes CJ. Pancytopenia in rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Presse Med* 1996;7:1144-6.
11. Gutierrez-Urena S, Molina JF, Gracia CO, Cuellar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:272-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Bruyn GA, Velthuisen E, Joosten P, Houtman PM. Pancytopenia related eosinophilia in rheumatoid arthritis: a specific methotrexate phenomenon? *J Rheumatol* 1995;22:1373-6.
13. 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. [\[CrossRef\]](#)
14. 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. [\[CrossRef\]](#)