

Kutanöz Ülserler ile Seyreden Akut Metotreksat Toksisitesi

¹Bahadır Yıldız, ²Hilal Kaya Erdoğan, ¹Işıl Bulur,
²Abdurrahman Aslan, ¹Zeynep Nurhan Saraçoğlu

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı

²Bilecik Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar

*email: bahadiryildiz@ogu.edu.tr

ÖZET: Psoriasis eritemli, skuamli ve endure plaklarla karakterize, en sık saçlı deri ve ekstansör yüzeyleri tutan kronik bir dermatozdur. Metotreksat psoriasis tedavisinde yaygın kullanılan sentetik bir folik asit analogudur. Kanda nadiren toksik düzeylere ulaşarak şiddetli yan etkilere sebep olur. Bu durumda akut dönemde psoriatik plaklarda ülserasyon ve nekrozla karakterize cilt bulguları ortaya çıkar. Çoğu olguda sebep, ilacın yanlılıkla haftalık rejim yerine daha kısa sürelerde veya bir defada çok miktarda alınmasıdır. Eşlik eden ileri yaş ve renal yetmezlik gibi nedenler de toksisiteye katkıda bulunur. Metotreksat toksisitesini erken dönemde tanımak ve hemen tedaviye başlamak açısından kutanöz bulgular oldukça önemlidir. Burada kliniğimize başvuran bir olgudan hareketle akut metotreksat toksisitesine yaklaşım ele alınacaktır..

ANAHTAR KELİMELER: kutanöz ülser, metotreksat, psoriasis

ACUTE METHOTREXATE TOXICITY PRESENTING WITH CUTANEOUS ULCERATIONS

ABSTRACT: Psoriasis is a chronic dermatosis characterized by erythematous, scaly and indurated plaques which are most often located on scalp and extensor surfaces. Methotrexate is a synthetic folic acid analogue which is commonly used for the treatment of psoriasis. It rarely reaches toxic levels in the blood and causes severe adverse effects. In this situation, skin findings characterized by ulcerations and necrosis on psoriatic plaques emerge at the acute stage. In the most of the cases, the reason is misuse of the drug which is taking medicine at short intervals or too much during a treatment session instead of weekly regimen. Additional causes such as renal failure and older age contribute toxicity. Cutaneous findings are quite important to recognize methotrexate toxicity at the early stages and to start the treatment immediately. Herein, the approach to acute methotrexate toxicity will be discussed with reference to a case who is referred to our clinic.

KEYWORDS: cutaneous ulceration, methotrexate, psoriasis

Sayın Editör,

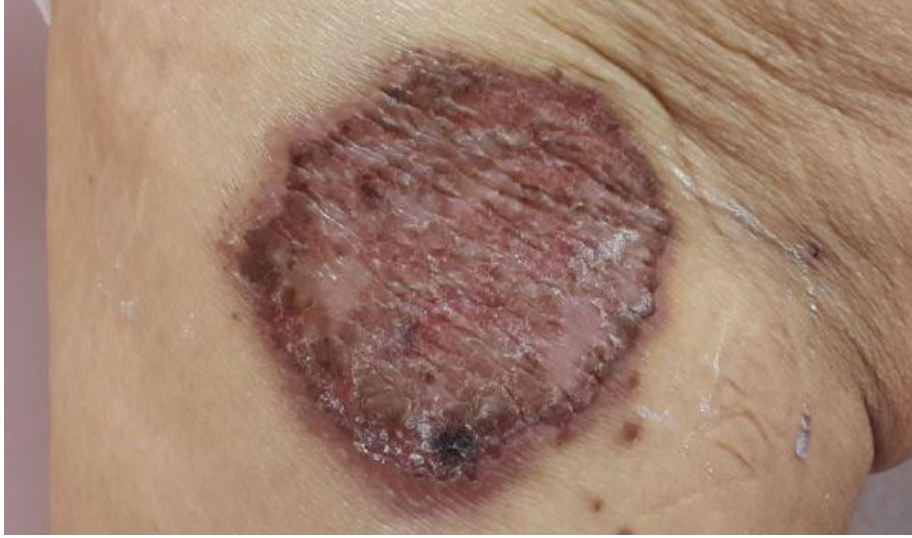
Metotreksat, psoriaziste yaygın kullanılan ve haftalık 25 mg'yi aşmayan dozlarda göreceli olarak güvenli bir tedavidir (1). Metotreksatın iyi bilinen ve kronik kullanımı sırasında daha sık karşılaşılan dispepsi, hepatotoksisite ve miyelosupresyon gibi yan etkileri mevcuttur (2,3). Şiddetli akut toksisiteye nadiren rastlanır, klinikte psoriatik plaklarda ülserasyon ve nekroz şeklinde bulgu verir (4). Tabloya sıklıkla mukozit ve pansitopeni eşlik eder (1). Kutanöz ülserasyon ve nekroz, akut

toksisitenin erken dönemde tanı ve tedavisi açısından önemli bir ipucu niteliğindedir. Burada kliniğimize başvuran bir olgu üzerinden akut metotreksat toksisitesinin kutanöz bulgularının tanınması ve tedavisinin literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Yetmiş iki yaşında kadın olgu, kliniğimize vücudunda son birkaç günde gelişen yaygın ülser psoriatik plaklar ve oral ülserlerle başvurdu. Öyküsünden yalnız yaşadığı, bilinen Alzheimer Hastalığı ve 10 yıldır

psoriazisi olduğu, 1 hafta önce başka bir merkezde oral metotreksat tedavisine başlandığı öğrenildi. Üç gün içinde yanlılıkla yaklaşık 80 mg dozunda oral metotreksat kullanmış, beraberinde folik asit desteği almamıştı. Dermatolojik muayenede,

öncesinde psoriatik lezyonların bulunduğu saçlı deri, gövde ve ekstremitelerde, yer yer nekrotik krutlu ağrılı ülser plaklar (Resim-1) ve oral mukozayla dudaklarda yer yer nekrotik krutlu, ağrılı ülserler (Resim-2) saptandı.



Resim 1: Sol uyluk superior yerleşimli eritemli, krutlu, ülser plak



Resim 2: Oral mukoza ve dudaklarda krutlu ülserasyonlar

Akut metotreksat toksisitesi tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Başvuru esnasında vital bulguları stabil iken, takiplerde ateş yüksekliği ve pansitopeni gelişti. Metotreksat düzeyi ve diğer rutin laboratuvar incelemeleri normal sınırlardaydı. Metotreksatın renal eliminasyonunu arttırmak için sıvı replasmanı, folinik asit replasmanı (6 saatte bir 25 mg),

idrar alkalinizasyonu, eritrosit süspansiyonu ve granulosit koloni stimulan faktör (3 gün, günde 1 kez) uygulandı. Tedaviyi takip eden 1 hafta içinde lezyonlar tekrar epitelize oldu. Kan metotreksat düzeyi ihmal edilebilir düzeylere inerken, hematolojik parametreler normal değerlerde saptandı.

Metotreksat psoriasis tedavisinde genellikle haftada 7.5 ila 25 mg arasındaki dozlarda kullanılır. Bu düşük doz şemasının direkt anti-inflamatuar etkisi olduğu, daha yüksek dozlarda ise metotreksatın mitotik aktivitesi yüksek hücreler üzerinde hücre döngüsünü engelleyen bir anti-metabolit gibi davrandığı düşünülmektedir (1).

Metotreksatın, çok sayıda yan etkisi mevcuttur. En sık karşılaşılan gastrointestinal intolerans olup, görece hafif seyirlidir. En sık şiddetli yan etki ise kemik iliği supresyonudur (1). Olgumuzda takipler sırasında pansitopeni gelişmiş ve tedavi sonrasında hızlı bir düzelme sağlanmıştı.

Akut toksisitede psoriatik plakların ülserasyon ve nekrozu nadir görülen ancak karakteristik bir bulgudur (1). Bu durum, metotreksat prekürsörü olan aminopterinine ait bir özelliktir ve ilacın uygulanmasından kısa süre sonra ortaya çıkar (2). Kutanöz ülserasyonun mekanizması, derinin tıpkı gastrointestinal ve hematopoetik sistem gibi hücre döngüsü hızlı, mitotik aktivitesi fazla olan hücrelerden oluşması nedeniyle metotreksatın anti-proliferatif etkilerine daha duyarlı olması ile açıklanabilir. Kutanöz ülserasyonlar normal deride de görülebilir ancak hiperproliferatif plaklara metotreksat geçişinin görece daha fazla olması, bu bölgelerin öncelikle etkilenmesinin ana nedenidir (3). Bununla beraber romatoid artrit gibi, tedavisinde metotreksatın kullanıldığı ancak lezyonların temel olarak deride olmadığı hastalıklarda da kutanöz ülserasyon meydana gelebilir. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte bu durumun lokal faktörlerle ilişkili direk toksisite nedeniyle oluştuğu ileri sürülmektedir (5).

Belirtiler uzun dönem tedavinin herhangi bir aşamasında veya yanlılıkla yüksek doz kullanımının gerçekleştiği herhangi bir dönemde meydana gelebilir (2). Olgumuzda ise şikayetler tedavinin ilk haftası içinde başlamıştı.

Metotreksat ilişkili kutanöz ülserasyonun tam insidansını kestirmek zor olsa da nadir görüldüğü söylenebilir (2). Bir çalışmada 1951 ile 1996 arasında sadece 66 hastanın bildirildiği belirtilmiştir (1). Kutanöz yan etkiler genellikle doz bağımlı olup, bazı risk faktörleri kolaylaştırıcı rol oynar (6). En yaygın olan, doz ayarında yapılan hatalar ve ilacın yanlış kullanımıdır. Bunun dışında başta

non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) olmak üzere ek ilaç kullanımı, renal fonksiyonlarda yetersizlik ve eşlik eden diğer sistemik hastalıklar, ilacın farmakokinetiği, yüksek dozda alkol alımı, enfeksiyonlar ve ileri yaş diğer yaygın sebeplerdir (1). Olgumuzda bu sayılan faktörlerden ileri yaş, ilacın yüksek dozda alım şeklinde yanlış kullanımı ve eşlik eden Alzheimer Hastalığı mevcuttu. Yapılan çalışmalarda olgumuzdaki gibi yalnız yaşayan ve kognitif fonksiyon yetersizliği olduğu düşünülen hastalarda özellikle oral metotreksat tedavisinin önerilmemesi gerektiği belirtilmiştir (1). İleri yaş grubu hastalarda dikkat edilmesi gereken diğer durumlarsa uzun süre NSAİİ vb. ilaç kullanımına sekonder renal fonksiyonların bozulması, enfeksiyonlara yatkınlığın veya antibiyotik gereksiniminin artması ve çoklu ilaç kullanımı nedeni ile ilaç etkileşimi riskinin yüksek olması şeklinde özetlenebilir. Metotreksat ilişkili mortalite oranları oldukça düşük olup, genellikle pansitopeniye sekonderdir (1). Olgumuzda takipler sırasında pansitopeni gelişmiş ancak erken tedaviyle mortalite önlenmiştir.

Akut toksisitede klinik belirtiler normal deride de görülebilmekle birlikte öncelikle psoriatik plaklarda hassasiyet, ağrı ve eritem şeklinde başlar ve yüzeysel ülserasyonlara ilerler (3). Olgumuzda ülseratif alanlar sadece psoriatik plaklarla sınırlıydı. Mukozit ise sıklıkla ilaç alımından sonraki ilk 3-7 gün içinde gelişir. Bu durum lökosit ve platelet sayılarının da kısa süre içinde düşeceğinin habercisi olarak görülmektedir (7). Olgumuzda da tedavinin ilk haftası içinde mukozit gelişmiş ve takip eden dönemde platelet ve lökosit sayıları giderek azalmıştı.

Tedavide metotreksat kesilerek, renal atılımı artırmak için acil sıvı desteği ve antidot olarak folinik asit verilmelidir. Erken müdahale ile mortalite azalmakta, lezyonlar 1-2 hafta içinde gerilemektedir. Eğer ilk 24 saat içinde folinik asit verilmezse yan etkiler kalıcı olabilir (4). Olgumuzda tedaviye erken dönemde başlanmış ve şikayetler yaklaşık 1 hafta içinde tamamen düzelmiştir.

Sonuç olarak metotreksat kullanımı sırasında oluşabilecek kutanöz ülserasyonlar akut toksisitenin ilk belirteci olabilmesi nedeniyle önemlidir. Bununla beraber tedavi öncesinde risk faktörlerinin belirlenmesi, uygun hasta seçimi, hasta ile iyi iletişim kurma ve işbirliği

içinde olma, düzenli klinik takip ve haftalık doz şemasının ve yan etkilerin ayrıntılı anlatılması gibi faktörlere dikkat edilmesi ile olumsuz sonuçların engellenebileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Yélamos, O., Català, A., Vilarrasa, E., Roé, E., & Puig, L. (2014). Acute severe methotrexate toxicity in patients with psoriasis: a case series and discussion. *Dermatology*, 229(4), 306-309.
2. Weidmann, A., Foulkes, A. C., Kirkham, N., & Reynolds, N. J. (2014). Methotrexate toxicity during treatment of chronic plaque psoriasis: a case report and review of the literature. *Dermatology and therapy*, 4(2), 145-156.
3. Koçak, A. Y., Koçak, O., Aslan, F., & Tektaş, M. (2013). Methotrexate toxicity presenting as cutaneous ulcerations on psoriatic plaques. *Cutaneous and ocular toxicology*, 32(4), 333-335.
4. Fridlington, J. L., Tripple, J. W., Reichenberg, J. S., Hall, C. S., & Diven, D. G. (2011). Acute methotrexate toxicity seen as plaque psoriasis ulceration and necrosis: A diagnostic clue. *Dermatology online journal*, 17(11).
5. Jesus, D. E. L., Martinez, W., Garcia-Silva, J., Almagro, M., Carmen, P. P., & Fonseca, E. (2001). Cutaneous ulceration as a sign of methotrexate toxicity. *European Journal of Dermatology*, 11(5), 450-2.
6. Jindal, N., Arora, K., Jindal, P., Jain, V. K., & Ghosh, S. (2013). Inflamed psoriatic plaques: Drug toxicity or disease exacerbation?. *Indian journal of pharmacology*, 45(4), 410.
7. Agarwal, K. K., Nath, A. K., & Thappa, D. M. (2008). Methotrexate toxicity presenting as ulceration of psoriatic plaques: a report of two cases. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 74(5), 481.