Olgu Sunumu / *Case Report*

İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi (Medical Journal of İzmir Hospital) 24 (2): 173-175, 2020

BURKİTT LENFOMALI HASTADA METOTREXAT'A BAĞLI HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONUNDA BAŞARILI DESENSİTİZASYON

SUCCESSFUL DESENSITIZATION IN HYPERSENSITIVITY REACTION DUE TO METHOTREXATE IN A PATIENT WITH BURKITT LYMPHOMA

Ferda BİLGİR

Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Bölümü, İzmir

Anahtar Sözcükler: Methotrexate, desensitizasyon, hipersensitivite reaksiyonu
Keywords: Methotrexate, desensitization, hypersensitivity reactions

Yazının alınma tarihi: 03.02.2020 Kabul tarihi: 07.05.2020 Online basım: 20.05.2020

ÖZ

Giriş: *Methotrexate, otoimmün hastalıklarda ve kanser tedavisinde sıklıkla kullanılan anti- neoplastik bir ilaçtır. Yüksek doz Methotrexate'a bağlı yan etkiler sık görülmesine karşın hipersensitivite reaksiyonları nadirdir.*

Olgu: *46 yaşındaki erkek hasta kliniğimize deride kaşıntı, kızarıklık nedeniyle başvurdu. Burkitt Lenfoma tanısı mevcut olan hastanın Methotrexate uygulandıktan sonra bu şikayetlerinin ortaya çıktığı tespit edildi. Hastalığın tedavisi için bu ilaca devam edilmesi gerektiği bildirildi. Hipersensitivite reaksiyonları geliştikten sonra aynı ilacın kullanımı riskli olduğu için Methotrexate desensitizasyon yapılarak verildi. Hızlı desensitizasyon protokolü uygulanarak Methotrexate'in tolere edilmesi sağlandı.*

Sonuç: *Uyguladığımız desensitizasyon protokolü ile hasta kemoterapisini sorunsuz bir şekilde tamamladı. Bu protokol Methotrexate'a bağlı anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlarda etkili ve güvenlidir.*

SUMMARY

Introduction*: Methotrexate is an anti-neoplastic drug that is frequently used in autoimmune diseases and cancer treatment. Although side effects due to high dose Mtx are common, hypersensitivity reactions are rare.*

Case: *A 46-year-old male patient was admitted to our clinic because of itching and rash. It was found that the patient with the diagnosis of Burkitt Lymphoma had these complaints after Methotrexate application. It was reported that this drug should be continued for the treatment of the disease. Since the use of the same drug is hazardous after the development of hypersensitivity reactions, Methotrexate was given by desensitization. Methotrexate was tolerated by applying rapid desensitization protocol.*

Conclusion: *The patient completed the chemotherapy without any problem with the desensitization protocol we applied. This protocol is effective and safe in anaphylactic / anaphylactoid reactions due to Methotrexate.*

GİRİŞ

Metorexate (Mtx) dihidrofolat redüktaz aktivitesini inhibe eden antineoplastik bir ilaçtır. Çocuk ve erişkin kanserlerinde, otoimmün hastalıklarda sık kullanılmaktadır. Hematolojik malignitelerde ve solid tümörlerde yüksek dozlarda, intravenöz veya intratekal yollarla uygulanmaktadır. Yüksek doz Mtx'a bağlı mukozit, kemik iliği supresyonu, karaciğer ve böbrek hasarı, nörotoksisite gibi yan etkiler sık görülürken hipersensitivite reaksiyonları (HSRs) nadirdir (1-3).

Desensitizasyon, hipersensitivite gelişen ilacın belirli aralıklarla, kademeli olarak artan dozlarda verilmesi esasına dayanır. ilaçlarına bağlı erken (Tip 1) ve bazı geç tip (Tip 4) HSRs'da desensitizasyon uygulanabilmektedir.

Literatürde Mtx'e bağlı HSRs'da uygulanan başarılı desensitizasyon protokolleri mevcuttur. Bizde Burkitt lenfoma tedavisi sırasında uygulanan Mtx'a bağlı erken HSR'u gelişen hastada uyguladığımız desensitizasyonu paylaşmayı amaçladık.

OLGU

Hastamız Burkitt lenfoma tanısı konulan 46 yaşında erkek hastaydı. Kronik hastalık yada ilaç kullanımı yoktu. Daha önce ilaç ilişkili allerjik reaksiyon yaşamamıştı. Burkitt lenfoma için 4 kür CODOX-M/IVAC kemoterapi rejimi ardından otolog kemik iliği nakli planlanmıştı. 1. kür kemoterapi protokolündeki Mtx uygulandıktan 20 dakika sonra allerjik reaksiyon gelişmişti. Mtx tedavisine devam edilmesi gerektiği için Allerji-İmmünoloji Polikliniğine yönlendirilmişti.

Hasta epikrizinde Mtx'in önerilen protokole uygun olarak yavaş infüzyonla verildiği belirtilmekteydi. İnfüzyon tamamlandıktan 20 dakika sonra şiddetli kaşıntı, kızarıklık, nefes darlığı, tansiyon düşüklüğü olduğu anlaşılmaktaydı. Bu tablonun erken tip HSR (anaflaktik/anaflaktoid) olduğu düşünüldü. Reaksiyonun Mtx infüzyonundan sonra ortaya çıkması ve Mtx dışında bir ilaç kullanılmaması allerjik reaksiyonun bu ilaca bağlı olduğunu göstermekteydi.

Hastanın antihistaminik ve steroid ilaç dozları azaltılarak stoplandıktan sonra Mtx ile yapılan deri testleri negatif bulundu. CODOX-M/IVAC kemoterapi protokolüne bağlı kemik iliği supresyonunun şiddetli olması ve uzun sürmesi nedeniyle hematoloji kliniği tarafından protokol değişikliği düşünüldüğü ve tedaviye Hyper CVAD/ Mtx–Cytarabine ile devam edilmesinin planlandığı öğrenildi. Bu yeni kemoterapi şemasında yine Mtx bulunduğu için Mtx'ın desensitizasyon yapılarak verilmesi planlandı.

Hastaya Mtx uygulanmadan 30 dakika önce difenhidramin 1 mg/kg, ranitidin 4 mg/kg, prednizon 1 mg/kg ile IV premedikasyon yapıldı. Daha sonra Mtx toplam dozunun 1/1000'i 90 dakikada, 1/100'ü ikinci 90 dakikada, 1/10 'u sonraki 6 saatte, toplam dozun geriye kalanı da sonraki 18 saatte gidecek şekilde 27 saat süren infüzyon ile verildi (Tablo 1). Desensitizasyon başarıyla tamamlandı. Protokolün uygulanması sırasında ve daha sonra herhangi bir alerjik reaksiyon gözlenmedi. Hastaya Hyper CVAD/ Mtx –Cytarabine 4 kür planlanmıştı. Mtx bu desensitizasyon protokolü ile verilerek 4 kür kemoterapi sorunsuz tamamlandı. Daha sonra otolog kemik iliği nakli başarıyla uygulandı.

Tablo 1. Mtx ile hızlı desensitizasyon protokolü

Doz	Süre
1/1,000	90 dakika
1/100	90 dakika
1/10	6 saat
Geri kalan doz	18 saat
Toplam infüzyon süresi	27 saat

TARTIŞMA

Mtx çocuk ve erişkinlerde akut lenfoblastik lösemi, B hücreli lenfoma, osteosarkoma tedavisinde yüksek dozlarda kullanılmaktadır. İntravenöz ve intratekal yüksek doz kullanımları sırasında yan etkiler dışında erken ve geç tip HSRs gözlenebilmektedir (1-5).

HSR geliştiğinde aynı ilacın tekrar kullanılması risklidir. Hastalığın tedavisi için alternatif ilaç yoksa yada yeteri kadar etkili değilse premedikasyon ve desensitizasyon yöntemi ile aynı ilaç tekrar verilebilir. İlacın bu yöntemler dışında verilmesi fatal sonuçlanabilir.

Tip 1 immünolojik reaksiyonlar (anaflaktik) IgE aracılıdır ve daha önce ilaçla karşılaşmayı gerektirir. IgE aracılı olmayan non immünolojik reaksiyonlar (anaflaktoid) ilk dozda ortaya çıkmaktadır. Her iki reaksiyonun kliniği ve tedavisi aynıdır. Anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlarda desensitizasyon yapılabilir. Mtx ilişkili HSRs çoğu ilaç birkaç kez uygulandıktan sonra ortaya çıkan immünolojik reaksiyonlardır (4,5). İlk dozda ortaya çıkan non immünolojik reaksiyonlar daha azdır (6,7). Mtx ilişkili Tip 2 ve 3 reaksiyonlarda aynı ilaç tekrar kullanılmamaktadır.

Hastamızda prik ve intradermal testlerin negatif bulunması, allerjik reaksiyonun ilk dozda ortaya çıkması reaksiyonun IgE aracılı olmadığını (nonimmünolojik) düşündürdü. Bu tip erken HSRs (non IgE) için hızlı desensitizasyon önerilmektedir. Desensitizasyonda seçilecek yöntem reaksiyonun şiddetine ve tipine (erken/geç) göre

belirlenmektedir. Erken HSRs'da hızlı, geç HSRs'da yavaş desensitizasyon yöntemleri tercih edilmektedir.

Mtx ilişkili HSRs'da ilk desensitizasyon 1989'da Recker tarafından yapılmıştır (8). Hastamızda Mtx için sık kullanılan ve başarı oranı yüksek bir desensitizasyon protokolü uygulanarak ilacın tolere edilmesi sağlandı (9).

SONUÇ

Mtx birçok tümöral hastalığın tedavisinde kullanılması zorunlu olan bir ilaçtır. Mtx kullanılmadığında tümörün hızlı progresyonu engellenemeyebilir. Hipersensitivite geliştiğinde tedavinin kesintiye uğramaması için desensitizasyon yapılarak ilacın tolere edilmesi sağlanmalıdır.

Mtx'in kullanıldığı kanser hastalarında yapılan deneysel ve klinik çalışmalar desensitizasyon gibi uzamış infüzyonların ilaç toksisitesini artırmadığını ve etkinliğini azaltmadığını göstermektedir (10). Alternatif ilaç bulunmadığında ya da yeteri kadar etkili olmadığında Mtx desensitizasyonu için bu protokol etkili ve güvenlidir.

KAYNAKLAR

1. al-Lamki Z, Thomas E, el-Banna N, Jaffe N. Acute urticaria and hepatitis complicating high-dose methotrexate therapy. Med Pediatr Oncol 1995; 24(2): 137-40.
2. Haykin ME, Gorman M, van Hoff J, Fulbright RK, Baehring JM. Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity. J Neurooncol 2006; 76 (2): 153–7.
3. Elkiran ET, Altundag K, Aksoy S, Onal IK, Tekuzman G. Systemic anaphylactic reaction following intrathecal administration of methotrexate in adult patient with primary central nervous system lymphoma. Am J Hematol 2004; 75 (4): 265.
4. Davis KA, Williams P, Walker JC. Successful desensitization to high-dose methotrexate after systemic anaphylaxis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2003; 90 (1): 87–9.
5. Ozguven AA, Uysal K, Gunes D, Koroglu T, Gurcu O, Olgun N. Delayed renal excretion of methotrexate after a severe anaphylactic reaction to methotrexate in a child with osteosarcoma. Journal of Pediatric Hematology/oncology 2009; 31(4):289–91.
6. Mac Ginnitie AJ, Walensky LD, Turvey SE, Orange JS, Bonilla FA, Silverman LB et al. Management of an anaphylactoid reaction to methotrexate with a stepwise graded challenge. Pediatr Allergy Immunol 2003; 14 (5): 409–11.
7. Alkins SA, Byrd JC, Morgan SK, Ward FT, Weiss RB. Anaphylactoid reactions to methotrexate. Cancer 1996; 77 (10): 2123–6.
8. Recker DP, Minor JR, Miller FW. Successful prevention of an anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate. DICP 1989; 23 (12): 1032.
9. Caldeira T, Costa V, Silva I, Oliva T, et al. Anaphylactoid reaction to highdose methotrexate and re-administration after a successful desensitization. Pediatr Hematol Oncol 2008; 25(2): 131–4.
10. Von Stackelberg A, Hartmann R, Bührer C, Fengler R, Janka-Schaub G, Reiter A et al. High-dose compared with intermediate-dose methoterxate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia. Blood 2008; 111(5): 2573–80.

Sorumlu yazar

Ferda Bilgir (Doç. Dr)
Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Allerji ve İmmünoloji Bölümü, İzmir
Tel:0232 2444444
E-posta:fbilgir@yahoo.com
ORCID:0000-0001-9739-1607