

Metotreksat ve dermatolojide klinik kullanımları

Mukaddes KAVALA, Zafer TÜRKÖĞLU, Emin ÖZLÜ

ÖZET

Metotreksat dermatolojide yaklaşık 40 yıldır birçok inflamatuvar hastalıkta başarıyla kullanılan bir immunsupresif ilaçtır. Folik asid analogu olarak anti-proliferatif etkisi yanında adenosin üzerine etkileriyle anti-inflamatuvar özelliğindedir. Bu makalede, metotreksatın farmakokinetiği, etki mekanizması, dozaj ve tedavi şemaları eşliğinde değerlendirilerek yan etki profili ile birlikte, izlemde dikkat edeceğimiz hususlar gözden geçirilmiştir. Bu bilgiler ışığında metotreksatın dermatolojik hastalıklardaki klinik kullanımı gelecekte tedavi edilmemiş hastalıklarda umut olması dileğiyle son literatür tabanlı verilerle geniş olarak sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Metotreksat, dermatoloji, inflamatuvar hastalıklar

SUMMARY

Methotrexate and its clinical usages in dermatology

Methotrexate is an immunosuppressive drug for use in inflammatory diseases by dermatologists, and used successfully for over 40 years for a wide variety of cutaneous diseases. In addition to its antiproliferative properties due to being a folic acid analog, methotrexate has other more recently recognized anti-inflammatory properties related to its effects on adenosine. In this review pharmacokinetics, mode of administration, dosing guidelines, side effect profile, and medication interactions of methotrexate were evaluated, and important points to be considered during monitoring were reviewed. In the light of relevant information clinical usages of methotrexate in dermatological diseases were presented with recent literature data hoping to use this drug as a promising remedy of many untreated diseases in the future.

Key words: Methotrexate, dermatology, inflammatory diseases

Genel Bilgiler

Metotreksat (MTX) bir folik asit analogu olup, 50 yıldan uzun süredir dermatologlar tarafından çeşitli deri hastalıklarının tedavisinde prednisolondan sonra en sık kullanılan immunsupresif ajandır. Ucuz olması, steroid dozunu azaltıcı etkisinin bulunması, toksisite ve yan etkilerinin iyi bilinmesi, etkinlik verilerinin bulunması dermatolojide kullanımını arttırmaktadır⁽¹⁾.

Farmakokinetik

MTX oral, intramusküler, intravenöz veya subkutan yolla kullanılır. Dermatologlar ve hastaların çoğu tarafından alımı kolay olduğu için oral kullanım tercih edilir. MTX gastrointestinal sistemden hızla emilir. Oral kullanımın biyoyararlılığı parenteral kullanımla eşdeğerdir. Gastrointestinal intolerans

geliştiğinde veya tedaviye uyumsuzluk olduğunda kolay tolere edilen parenteral uygulamaya geçilir⁽²⁾. Oral alımdan 45 dk. 2 saat sonra maksimum kan seviyesine ulaşır. Serum yarılanma ömrü 6-8 saattir. Dolaşımında albumine bağlanarak ilk 12 saat içinde % 65-80 oranında idrarla atılır. MTX eritrosit ve hepatositlerde birikir. Klinik etki 2-3 haftada başlar, 8. haftada maksimuma ulaşır^(1,2).

Etki Mekanizması

MTX'in antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileri vardır. MTX antiproliferatif etkisini dihidrofolat reduktaz (DHFR) enzimini inhibe ederek; DNA ve RNA sentezi için gerekli olan pürin ve timidilat gibi folat bağımlı enzimlerin sentezini bloke ederek gösterir⁽³⁾.

Antiinflamatuvar etkisini ise purin sentezinde rol

Geliş tarihi: 17.03.2014

Kabul tarihi: 31.03.2014

İstanbul SB. Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

e-mail: cemzalu@gmail.com

oynayan 5-amino-imidazol-4-karboksamid ribonukleotid transformilaz (AICAR) enzimini inhibe ederek, antiinflamatuvar etkiye sahip adenzini artırarak gösterir. Hücre içi ve dışında adenzinin artması sonucu proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, apozitoz ve nötrofil göçü inhibe olur⁽³⁾.

Dozaj/Tedavi Şeması

MTX dermatolojide haftada 1 kez 25 mg'a kadar olan küçük dozlarda kullanılır. Oral uygulama tek doz yada 12 saat aralıklarla bölünmüş 3 doz şeklinde verilebilir. MTX tedavisine başlanacağı zaman genellikle yan etkileri aza indirmek için 7,5 mg'lık test dozu ile başlanması ve laboratuvar testlerinin 7 gün sonra yinelenmesi önerilmektedir. Her hastaya göre doz ayarlanmalı ve yeterli kontrolü sağlamak için doz artırılıp azaltulabilmelidir. Remisyon sağlandıktan sonra tedavi en düşük etkili MTX dozu ile devam ettirilir⁽⁴⁾.

Hasta Seçimi/İzlem

MTX tedavisi planlandığında tedavi öncesi tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin), idrar tetkiki, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT, ALP), hepatit serolojisi (HBV ve HCV), HIV ve tüberküloz testleri yapılmalıdır. Kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri tedavi süresince takip edilmelidir. Biyokimyasal testler tedavinin ilk 3 ayında ayda 1, sonra her 3 ayda bir yinelenmeli; kan sayımı ise tedavinin ilk 3 ayında haftada bir uygulanmalı ve herhangi bir yan etki yoksa test aralığı uzatılmalıdır^(4,5). Anemi, trombositopeni, lökopeni, tüberküloz, infeksiyonlar, peptik ülser, ülseratif kolit, alkolizm, immun yetmezlik, hamilelik ve laktasyon tedavi için kontrendikasyon oluşturur⁽⁴⁾. Aşırı alkol tüketimi, karaciğer enzim yüksekliği, karaciğer hastalığı, obezite, diyabetes mellitus, hepatit B ve C varlığı, hepatotoksik ilaçlara maruziyet hepatotoksosite için risk faktörlerini oluşturur. İleri yaş, renal yetmelik ve hipalbuminemi hematolojik toksisite için risk faktörleridir⁽⁶⁾.

İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

MTX tedavisinin en önemli yan etkileri bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal toksisite, hepatotoksosite ve hematolojik toksisitedir. Hepatotoksosite akut veya kronik olabilir. Akut toksisite karaciğer enzimlerinde geçici yükselme şeklinde görülürken, kronik toksisite yüksek doz kullanımına bağlı olarak gelişir. Hastaların % 10-20'sinde karaciğerde fibrozis, % 6-10'unda siroz görülür. Yapılan son çalışmalar MTX'in hepatotoksik etkisinin önceden düşünüldüğünden az olduğunu, diyabetes mellitus ve obezitenin daha çok karaciğer hasarına neden olduğunu göstermiştir⁽⁷⁾. Uzun süreli MTX tedavisinde karaciğer biyopsi kararı hâlen tartışmalı olmakla birlikte; karaciğer hastalığı riski taşımayan ve karaciğer fonksiyon testleri normal olan hastalarda kümülatif doz 3,5-4 g olduğunda; karaciğer hastalığı riski taşıyan, aşırı alkol tüketen, obez, diyabetik ve karaciğer enzimleri yüksek olan hastalarda başlangıçta veya tedaviden 2-4 ay sonra biyopsinin yapılması ve her ilave 1-1,5 g'da biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir⁽⁸⁾. Serumda fibrozis göstergesi olan prokollajen 3 aminopeptid (PIIINP) düzeyinin bakılması biyopsi gereksinimini azaltmaktadır⁽⁹⁾. Hematolojik yan etkiler megaloblastik anemi, lökopeni ve trombositopeniyi içerir. Tedaviden bir gün sonra 5 mg folik asit kullanımının gastrointestinal toksisite veya erken kemik iliği supresyonunu engelleyebileceği düşünülmektedir⁽⁶⁾. Hastaların % 2-19'unda MTX'in kesilmesini gerektiren kutane veya mukozal erozyonlar görülür. Pnömoni ve akciğer fibrozisi ender görülen yan etkilerdir. Ürtiker, akral eritem ve alopesi dermatolojik yan etkileri oluşturur⁽⁵⁾.

Birçok ilaç MTX metabolizmasını etkileyerek toksisiteye neden olmaktadır. Neomisin gibi bazı antibiyotikler ve retinoidler emilimi azaltarak hepatotoksositeye neden olurlar. Fenitoin, barbituratlar, tetrasiklinler, fenilbutazon, salisilatlar ve trimetoprim-sulfometaksazol MTX'in plazma proteinlerine bağlanmasını engelleyerek hematolojik toksisiteye neden olabilirler. Siklosporin MTX'in renal atılımını azaltır. NSAİ ilaçlar, salisilatlar ve

sulfonamidler MTX'in yarılanma ömrünü arttırırken, dipiridamol MTX'in hücre içinde birikimine yol açarak etkisini uzatır ⁽¹⁰⁾.

Klinik Kullanımları

Psöriasis: MTX dermatolojide en sık psöriasisde kullanılmaktadır. Psöriasisin eritrodermik, püstüler, artropatik ve jeneralize plakları içeren tüm klinik formlarında genellikle haftada 7,5-20 mg dozlarda etkili olduğu bildirilmiştir ⁽⁴⁾. Hastaların % 80'inde olumlu yanıt alınırken, % 60'ında tam remisyon izlenir. Düzelme genellikle tedavinin 2-3. haftasında başlar ve 8. haftada maksimuma ulaşır ⁽¹¹⁾. MTX'in uzun süreli kullanım etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; yaşları 19-76 arasında değişen, püstüler, artropatik ve eritrodermik psöriasis nedeniyle ortalama 237 hafta süreyle kümülatif doz ortalama 3394 mg olacak şekilde MTX kullanan 157 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve hastaların % 94'ünde tam ve tama yakın iyileşme, % 61'inde yan etki, % 20'sinde ise toksik etkilerle ilacın kesildiği bildirilmiştir. Yirmi altı yıllık takipte hastaların % 31'inde relaps olmaksızın tam iyileşme, % 20'sinde yan etki nedeniyle ilacın kesildiği, % 41'inde relaps ve % 8'inde (6'sında yaşlılığa bağlı, 2'sinde MTX'a bağlı) ölüm görülmüş ve uzun süreli, düşük doz MTX kullanımının şiddetli psöriasis tedavisinde etkili ve güvenilir bir ilaç olduğu bildirilmiştir ⁽¹²⁾. Yüz on üç psöriasis hastası ile yapılan başka bir retrospektif çalışmada, MTX haftada maksimum 15 mg dozda ortalama 8 yıl 11 ay boyunca kümülatif doz 4803 mg olacak şekilde kullanıldığı ve hastaların % 81'inde tam ve tama yakın iyileşme olduğu, % 73'ünde yan etki saptandığı ve % 29'unda yan etki nedeniyle ilacın kesildiği bildirilmiştir. Çalışmada 55 hastaya uygulanan karaciğer biyopsilerinde hastaların % 13'ünde fibroz, % 4'ünde siroz görülmüş; biyopsi ile tedavi süresi ve kümülatif doz arasında ve histolojik bulgular ile karaciğer enzim yüksekliği arasında ilişki bulunmamıştır. Yirmi iki yıllık takipte ölüm ve yaşamı tehdit eden yan etki görülmemiş ve şiddetli psöriasisde haftada 15 mg veya daha düşük doz MTX kullanımının dikkatli seçilen olgularda güvenilir bir tedavi olduğu bildirilmiştir

⁽¹³⁾. MTX tedavisi ile çocukluk çağı psöriasisinde de başarılı sonuçlar alınmış ve haftada 0.2-0.5 mg/kg dozda kullanılması önerilmiştir ^(14,15).

Pitriyazis Rubra Pilaris (PRP): Papüloskuamöz bir dermatozdur ve tedavisinde ilk sırada sistemik retinoidler yer almaktadır. MTX retinoid kullanılmayan PRP'li hastalarda monoterapi veya retinoidde dirençli hastalarda retinoide kombine edilerek kullanılır ^(16,17). Dickens ve ark. ⁽¹⁶⁾ PRP'li hastalara haftada 10-25 mg MTX'ı ortalama 6 ay süreyle kullandıklarında tüm hastalarda çok iyi yanıt aldıklarını bildirmişlerdir.

Başka bir çalışmada da retinoide dirençli PRP'li hastalarda ikili kombinasyon tedavisinin hepatotoksik etki görülmezsizin etkili bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁷⁾.

Sarkoidoz: Sistemik granulomatoz bir hastalık olan sarkoidozda deri lezyonları da görülür. Rekalsitran deri lezyonları nedeniyle veya yaygın hastalığı nedeniyle sistemik tedavi gereken sarkoidozlu hastalarda ilk seçenek olarak kortikosteroidler tek başına veya antimalaryaller ile birlikte kullanılır. Kortikosteroidi tolere edemeyen veya kortikosteroide dirençli olgularda MTX kullanılır. Yapılan bir çalışmada sistemik steroid tedavisine dirençli olan ve 17'sinde deri tutulumu gözlenen 50 hastaya haftada 10 mg MTX 2 yıl boyunca kullanıldığında 16 hastanın deri lezyonlarında tam iyileşme görülmüş ve MTX'in steroid dozunu azaltıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁸⁾. Webster ve ark. ⁽¹⁹⁾ ülseratif deri tutulumu olan sarkoidozlu hastalara MTX'ı monoterapi olarak haftada 15-22.5 mg 4-6 ay süreyle kullandıklarında lezyonlarda tam iyileşme gözlemişlerdir.

Vezikülobüllöz Hastalıklar: MTX vezikülobüllöz hastalıklardan en sık büllöz pemfigoidde kullanılmaktadır. Genellikle yaşlılarda görülen ve otoimmün büllü bir hastalık olan büllöz pemfigoid tedavisinde ilk seçenek sistemik kortikosteroidlerdir.

Yapılan çalışmalarda sistemik steroide dirençli veya sistemik steroid kontrendikasyonu olan hastalarda

MTX kullanımı ile iyi yanıtlar alındığı bildirilmiştir. Paul ve ark. (22) orta doz steroid kullanan hastaların tedavisine bir ay süreyle haftada 5-10 mg gibi düşük doz MTX eklediklerinde hastalarda tüm lezyonların düzeldiği, kortikosteroid dozunun azaltılabildiği görülmüş ve düşük doz ikili kombinasyonun BP'de ilk seçenek olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da sistemik steroid kullanmayan jeneralize BP'li 11 geriatric hastaya MTX haftada 5-12,5 mg ortalama 3-21 ay süreyle kullanıldığında lezyonlarının tamamen düzeldiği ve düşük doz MTX'in BP'de etkin bir seçenek olduğu bildirilmiştir (23).

MTX ile mukozal pemfigoidde de iyi yanıtlar alınmış; okuler pemfigoidi olan hastalara haftada 5-25 mg MTX 15 ay boyunca kullanıldığında, tüm hastalarda inflamasyonun baskılanıp görmenin düzeldiği bildirilmiştir (24).

Vezikülobüllöz hastalıklar içinde yer alan pemfigus ve Hailey Hailey hastalığında MTX'in geçici etkisinin olduğu, ilaç kesildikten sonra hastalığın alevlendiği belirtilmiştir (25,26).

Dermatomiyozi: İnflamatuvar miyopati ve karakteristik deri bulguları ile seyreden dermatomiyozi (DM) tedavisinde başta sistemik steroidler olmak üzere çeşitli immunsupresifler kullanılmaktadır. Kortikosteroid tedavisine dirençli deri lezyonları olan 13 DM'li hasta ile yapılan bir çalışmada, tedaviye adjuvan olarak haftada 2,5-30 mg MTX eklendiğinde hastaların % 61'inde deri lezyonlarında tam ve tama yakın düzelme görülmüş, hastaların % 76'sında steroid dozu azaltılmış ve düşük doz MTX'in steroid dozunu azaltıcı etkisi yanı sıra dirençli deri lezyonlarında etkili olduğu bildirilmiştir (20).

Kutane Lupus Eritematozus: Sistemik lupus eritematozusun deri bulgularından birini oluşturan kutane lupus eritematozusta ilk seçenek hidrokliklorokindir, ancak rekalsitran olgularda sistemik steroidler ve diğer immunsupresifler de kullanılır. Rekalsitran kutane lupus eritematozusta MTX'in etkilerini araştıran bir çalışmada; 43 hastaya ortalama 2-67 ay, haftada 7,5-25 mg MTX kullanıldı-

ğında hastaların % 98'inde tam iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (21).

Lenfoproliferatif Hastalıklar: Mikoziis fungoides (MF) genellikle yaşlı erkeklerde görülen, malign, yavaş seyirli T hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Eritrodermik MF'li 29 hasta ile yapılan bir çalışmada, haftada 5-12,5 mg MTX ortalama 31 ay kullanıldığında, hastaların % 41'inde tam remisyona, % 17'sinde kısmi remisyona görülmüş ve ortalama 8.4 yıl olduğu bildirilmiştir (27).

MTX, genellikle erişkinlerde görülen ve deri lenfoması ile birliktelik gösterebilen lenfomatoid papülozisin tedavisinde ilk seçenekler arasında yer alır. Kırk beş lenfomatoid papülozislili hasta ile yapılan bir çalışmada, haftada 10-60 mg MTX ile hastaların 39'unda uzun süreli remisyona sağlandığı gözlenmiştir (28). Başka bir çalışmada da toplam 5 ay boyunca haftada 7,5-15 mg dozlarda MTX kullanımı ile tüm hastalarda lezyonların düzeldiği bildirilmiştir (29).

Lenfoproliferatif hastalıklar arasında yer alan skuam veya hemorajik krutlarla kaplı papüllerle seyreden pitriyazis likenoides et varioliformis akuta ve kronik seyirli papüloskuamöz lezyonlarla karakterize pitriyazis likenoides kronika tedavisinde öncelikle eritromisin, tetrasiklin, retinoidler ve sistemik steroid yer almaktadır. Bu tedavilere direnç gösteren olgularda MTX'in yararlı olduğu ancak ilaç kesilince relaps geliştiği bildirilmiştir (30,31).

Ekzema: Son yıllarda yapılan çalışmalarda düşük doz MTX'in kronik ve tekrarlayan bir hastalık olan, deri kuruluğu ve kaşıntı ile seyreden atopik ekzema ile kılsız alanlarda kaşıntılı veziküller ile seyreden dizhidrozik ekzemada yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Sistemik steroide dirençli dizhidrozik ekzeması olan hastalarla yapılan bir çalışmada; haftada 12,5-22,5 mg MTX 4 hafta süreyle kullanıldığında lezyonların düzeldiği ve steroid dozunun azaltılabildiği bildirilmiştir (32).

Atopik dermatiti olan erişkin hastalara 24 hafta süreyle haftada ortalama 15 mg MTX kullanıldığını

da hastaların % 52'sinde semptomların düzeldiği ancak hastaların çoğunda ilaç kesildikten 12 hafta sonra relaps geliştiği bildirilmiştir ⁽³³⁾. Başka bir çalışmada 20 hasta ile yapılan 7,5-25 mg MTX 2 hf-3 ay süreyle kullanıldığında, hastaların 16'sında lezyonların iyileştiği ve % 43,5'inde yaşam kalitesinin düzeldiği gözlenmiştir ⁽³⁴⁾.

Zoller ve ark'nın ⁽³⁵⁾ çalışmasında ise 3-7 hafta süreyle, haftada 10-20 mg MTX kullanımının hastaların % 66.6'sında 3 aylık remisyon sağladığı gösterilmiştir. Her ne kadar yapılan çalışmalarda oldukça farklı tedavi yaklaşımları bildirilse de, MTX atopik dermatitte remisyon sağlayan ve bunu idame ettiren bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

Diğer Dermatolojik Hastalıklar: Literatür tarandığında MTX'in diğer dermatolojik hastalıklardaki kullanımının genellikle olgu bildirileri veya olgu serileri ile sınırlı olduğu ve bu hastalıklarda tek başına veya standart tedavilere ek olarak kullanıldığı görülmektedir.

Morfea: Sklerodermanın lokalize formu olan morfea tedaviye oldukça dirençlidir. Rekalsitran morfealı 9 hastaya 24 hafta boyunca haftada 7,5-25 mg değişen dozlarla MTX kullanıldığında hastaların % 66.6'sında düzelme gözlenmiştir ⁽³⁶⁾. MTX pediatrik morfealı hastalarda da kullanılmış, yaş ortalaması 6.8 yıl olan 10 hastaya IV kortikosteroide ek olarak 3 ay süreyle MTX kullanıldığında 9 hastada lezyonların düzeldiği bildirilmiştir ⁽³⁷⁾.

Behçet Hastalığı: Oral ve genital aft, göz tutulumu, eritema nodozum, artrit ve tromboflebit gibi damar tutulumuyla karakterize olan Behçet hastalığında MTX ile yapılan tek bir çalışma vardır. Bu çalışmada deri bulguları olan 2 kadın hastaya MTX haftada 10-20 mg kullanılarak deri lezyonlarının düzeldiği bildirilmiştir ⁽³⁸⁾.

Liken Planus: Deride kaşıntılı viyolase papüller ile seyreden; hepatit C, tiazid grubu diüretikler ve antimalaryal ilaçlarla da ilişkili olabilen liken planus mukozaları da tutabilir. Eroziv oral liken planusun

tedavisi oldukça zordur. Yapılan bir çalışmada eroziv oral liken planus lezyonları olan 18 hastanın 10'unda haftada 2,5-12,5 mg MTX kullanımı ile hastaların % 75'inde lezyonların iyileştiği gözlenmiştir ⁽³⁹⁾.

Keratoakantom: Merkezinde kuru yapışık keratin bulunan bu soliter tümörler histopatolojik olarak iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinoma benzer ve tedavisinde çeşitli seçenekler yer alır. Diğer tedavilere dirençli keratoakantom hastalarına 0.4-1,5 ml MTX intralezyonel 1-2 kez uygulandığında tüm hastalarda lezyonların düzeldiği ve 6 yıllık takipte nüks görülmediği bildirilmiştir ⁽⁴⁰⁾.

Reiter Sendromu: Reiter sendromunda sirsine balanit ve keratoderma blenorajika tarzında deri lezyonları görülür. Lally haftada 10-50 mg MTX'ı 2 hafta kullandıklarında hastaların % 90'ında deri lezyonlarının düzeldiği bildirilmiştir ⁽⁴¹⁾.

Relapsing Polikondrit: Kıkırdak dokusunun tekrarlayan inflamasyonu ile karakterize otoimmün bir hastalık olan relapsing polikondritte sistemik steroid dirençli olgularda tedaviye haftada ortalama 7,5 mg MTX eklenmesinin lezyonların baskılanmasında ve hastaların % 74'ünde steroid dozunun azaltılmasında etkili olduğu bildirilmiştir ⁽⁴²⁾.

Bunun dışında literatürde MTX ekstremitelerin simetrik tahta sertliği ile karakterize eozinofilik fasiitte, yüz, boyun ve üst ekstremitelerde sert parlak deri papülleri ile seyreden liken miksoedematoziste, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile birlikte görülebilen piyoderma gangrenozum ülserlerinde ve simetrik poliartrit ile selim deri nodülleri ile seyreden multisentrik retikülohistiyositoziste birer olguda kullanılmıştır. Tedavilerinde sistemik steroidlerin ilk sırada yer aldığı bu hastalıklarda MTX haftada 15 mg tedaviye eklendiğinde lezyonların düzeldiği ve steroid dozunun azaltıldığı bildirilmiştir ⁽⁴³⁻⁴⁶⁾.

Sonuç olarak, MTX dermatolojide en sık psöriasis başta olmak üzere çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde tek başına veya adjuvan olarak kullanılan etkin ve oldukça güvenilir bir ilaçtır.

KAYNAKLAR

1. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;(4):216-28.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2007.00135.x>
2. Roenigk HHJr, Auerbach R, Malbach H et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-85.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70508-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70508-0)
3. Dutz JP, Ho VC. Immunosuppressive agents in dermatology: an update. *Dermatol Clinic* 1998;16(2):235-50.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635\(05\)70006-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70006-1)
4. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwahl H. Methotrexate and psoriasis. 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824-37.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.11.906>
5. Lindsay K, Fraser AD, Layton A et al. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology* 2009;48(5):569-72.
<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep023>
6. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U et al. Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version) update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:51-99.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2012.07919.x>
7. Berends MA, Snoek J, de Jong EM et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(5):805-11.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03047.x>
8. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol* 2005;6(6):357-63.
<http://dx.doi.org/10.2165/00128071-200506060-00003>
9. Boffa MJ, Chalmers RJG. Methotrexate for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1996;21(6):399-408.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.1996.tb00142.x>
10. Hider SL, Bruce IN, Thomson W. The pharmacogenetics of methotrexate. *Rheumatology* 2007;46(10):1520-4.
<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem147>
11. Milojevic M, Citotoksiena V, Kardagli C. Dermatologia Beograd: Vojnoizdavacki Zavod. 2000; 2251-6.
12. Haustein UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years, experience with low dose long term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:382-8.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-3083.2000.00058.x>
13. Van Dooren-Greebe RJ, Kuljpers AL, Mulder J et al. Methotrexate revisited: effects of long term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:204-10.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb02901.x>
14. Collin B, Ogboli M, Moss C. Methotrexate therapy in 10 children with severe plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(3):295-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02907.x>
15. Juangin G, Zhigiand C, Zicla H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular Ps treatment in 30 case. *Pediatr Dermatol* 1998;15:144-6.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1470.1998.1998015144.x>
16. Griffiths WAD. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 1980;5:105-12.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.1980.tb01676.x>
17. Clayton BD, Jorizzo JL, Hitchcock MG et al. Adult pityriasis rubra pilaris: A 10 year case series. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:959-64.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(97\)80281-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(97)80281-2)
18. Lower EE, Baughmann RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995;55:846-51.
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1995.00430080088011>
19. Webster GF, Razzi LK, Sanchez M et al. Weekly dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:451-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70071-9](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(91)70071-9)
20. Kasteler JS, Callen JP. Low dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:67-71.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(97\)70327-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(97)70327-X)
21. Wenzel J, Braher S, Bauer R et al. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol* 2005;15:157-62.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06552.x>
22. Paul MA, Hyg MS, Jorizzo JL et al. Low dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:620-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(94\)70227-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(94)70227-6)
23. Heilborn JD, Backdahl MS, Albertioni F et al. Low dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:741-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70156-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70156-8)
24. Mc Cluskey P, Chang JH, Singh R et al. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2004;11:796-801.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.07.010>
25. Smith TJ, Brystyn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135:1275-6.
<http://dx.doi.org/10.1001/archderm.135.10.1275>
26. Fairirs GM, White JE, Leppard BJ, Goodwin PG. Methotrexate for intractable benign familial chronic pemphigus. *Br J Dermatol* 1986;115:640.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1986.tb05780.x>
27. Zackheim HS, Kashani SM, Hwang ST. Low dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:626-31.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)80062-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(96)80062-4)
28. Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30 positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(3):470-81.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)90442-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90442-9)
29. Gutte JN, Radhoh P, Khopkar V. Granulomatous and eccrinotropic lymphomatoid papulosis. *Indian D Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:82-4.
<http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.90951>
30. Cornelison RL, Knox JM, Everett MA. Methotrexate for the treatment of Mucha-Haberman disease. *Arch Dermatol* 1972;106:507-8.
<http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1972.01620130039009>
31. Lynch PJ, Saied NK. Methotrexate treatment of pityriasis lichenoides chronica and lymphomatoid papulosis. *Cutis* 1979;23:635-6.
32. Egan CA, Rallis TM, Meadows KP et al. Low dose methotrexate treatment for recalcitrant palmoplantar pompholyx. *J Am Acad Dermatol* 1994;40:612-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70446-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70446-9)
33. Weatherhead S, Wahie S, Reynolds N et al. An open label, dose-ranging study of methotrexate for moderate to severe

- adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007;156:346-51.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07686.x>
34. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Hayman R et al. Low dose methotrexate treatment for moderate to severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:43-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03351.x>
 35. Zoller L, Ramon M, Bergman R. Low dose methotrexate therapy is an effective in late-onset atopic dermatitis and idiopathic eczema. *Isr Med Assoc J* 2008;10:413-4.
 36. Seyger MMB, Hoogen FHJ, Boo T. Low dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:220-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70079-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70079-9)
 37. Vziel Y, Feldman BM, Krafchik BR et al. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000;136:91-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(00\)90056-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(00)90056-8)
 38. Jorizzo L, White WL, Wice CM et al. Low dose methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:973-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70156-V](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(91)70156-V)
 39. Torti DC, Jorizzo JL, Mc Carty MA. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. *Arch Dermatol* 2007;143:511-15.
<http://dx.doi.org/10.1001/archderm.143.4.511>
 40. Melton JL, Nelson BR, Stogh DB et al. Treatment of keratoacanthoma with intralesional methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1991;23:17-23.
 41. Lally EV, HG Jr. A review of methotrexate therapy in Reiter syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1985;15:139-45.
[http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(85\)90032-0](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(85)90032-0)
 42. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998;129:114-22.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-129-2-199807150-00011>
 43. Poplin S, Daragon A, Le Loet X. Treatment of eosinophilic fasciitis with methotrexate. *J Rheumatol* 1998;25:606-7.
 44. Helfrich DJ, Walker ER, Martinez AJ et al. Scleromyxedema myopathy: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1988;31:1437-41.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.1780311115>
 45. Teital AD. Treatment of pyoderma gangrenosum with methotrexate. *Cutis* 1996;57:326-8.
 46. Frank N, Amor B, Ayrat X et al. Multisentric reticulo-histiocytosis and methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:524-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)91405-6](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(95)91405-6)