

Metotreksata Bağlı Gelişen Pulmoner Toksikite

Methotrexate-related Pulmonary Toxicity

Selim Erkan Akdemir¹, Pınar Çelik¹, Timur Pırıldar²

Özet

Folat antagonisti olan metotreksat, inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda kullanılır. Metotreksat kullanımına bağlı pulmoner toksisite nadirdir. Romatoid artrit nedeniyle 3 ay önce haftada bir 10 mg intramusküler metotreksat ve 4 mg prednizolon başlanan 67 yaşında kadın hastada, nefes darlığı, öksürük, ateş ve ağız içinde yara yakınmaları ortaya çıkması, toraks bilgisayarlı tomografide her iki akciğerde üst loblarda periferik yerleşimli ve alt loblarda alveolar düşük dansitede opasiteler ve konsolide alanların görülmesi üzerine olası dispne nedenleri dışlanmış, klinik ve radyolojik olarak metotreksata bağlı pulmoner toksisite düşünülmüş ve kortikosteroid tedavisi ile belirgin düzelme sağlanmıştır. Tanı ve tedavide gecikme ölümcül sonuçlara yol açabileceği için metotreksat kullanımına bağlı pulmoner toksisite gelişebileceği akla getirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Akciğer, metotreksat, toksisite.

Abstract

Methotrexate (folate-antagonist) is used in the treatment of several inflammatory and neoplastic diseases. However pulmonary toxicity due to methotrexate is uncommon. Herein, we present a 67-year-old woman with rheumatoid arthritis who was treated with methotrexate 10 mg intramuscular weekly and oral methylprednisolone 4mg daily. She was admitted with dyspnea, cough, fever, and oral ulcers. Thoracic computed tomography revealed bilateral alveolar low intensity areas and consolidation in peripheral region of upper and lower lobes. Other possible causes of dyspnea were excluded. Based on the clinical and radiographic findings, the patient was diagnosed with methotrexate-related pulmonary toxicity. Her overall status improved dramatically with corticosteroid therapy. The clinician should keep in mind the possibility of methotrexate-related pulmonary toxicity in cases, as in our case, since delay in diagnosis and treatment can be fatal.

Key words: Lung, methotrexate, toxicity.

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, Manisa

¹Department of Chest Diseases, Celal Bayar University Faculty of Medicine, Manisa, Turkey

²Department of Rheumatology, Celal Bayar University Faculty Of Medicine, Manisa, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 08.11.2015 **Kabul tarihi (Accepted):** 12.01.2016

İletişim (Correspondence): Selim Erkan Akdemir, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

e-mail: drselimakdemir@yahoo.com



Romatoid artrit, otoimmün hastalıklar grubunda ele alınan çevresel, kalıtsal ve hormonal faktörlerin etkileşimi ile geliştiği düşünülen bir hastalıktır (1). Toplumda en sık görülen kronik, eroziv, otoimmün ve inflamatuvar bir poliartrittir. Primer olarak bir eklem hastalığı görünümünde olmakla birlikte çeşitli eklem dışı tutulumları da olan sistemik bir hastalıktır (2). Romatoid artrit prevalansı %0,5 ile 2 arasında değişmektedir. Kadınları erkeklere göre 2-4 kat daha fazla etkiler ve en sık 35-45 yaş arası kadınlarda görülür.

Akciğer tutulumu romatoid artritte sık görülmeyle birlikte prevalansı ve nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Plöropulmoner komplikasyonlar hastalığın morbidite ve mortalitesini arttıran faktörlerden biridir (3). Romatoid artrit kadınlarda sık görülür, fakat akciğer tutulumu erkeklerde daha fazladır. Romatoid artrite bağlı akciğer tutulumu; effüzyonlu ve effüzyonsuz plevral tutulum, nekrobiyotik (romatoid) nodüller, kaplan sendromu, diffüz interstisyel pnömonitis ve fibrozis, pulmoner arteritis şeklinde görülebilmektedir (4,5). Romatoid artrit tedavisinde non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, metotreksat, hidroklorokin, sülfasalazin, siklosporin, kortikosteroidler, leflunamid, TNF- α inhibitörleri (etanercept, infliximab, adalimumab ve interlökin 1 inhibitörü (anakinra) kullanılabilir (6-8).

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek hücrelerde tetrafolat seviyesini düşüren folik asit antagonisti bir ilaçtır (9). En sık gözlenen yan etkileri gastrointestinal yakınmalar, alopesi, kemik iliği baskılanması, mukozada inflamasyon, karaciğer nekrozu ve nefrotoksitesidir (%10-30)(10). Romatoid artrit tanısı konulmuş olan bir hastada yüksek ateş, şiddetli bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal veya oral ülserler görüldüğünde metotreksat entoksikasyonu akla gelmelidir.

Burada, romatoid artrit tanısıyla 3 aydır metotreksat alan kadın olgu, pulmoner toksisite gelişmesi nedeniyle sunulmaktadır.

OLGU

Altmış yedi yaşında kadın hastaya, hastanemiz romatoloji kliniğinde 2 yıl önce romatoid artrit tanısı konmuş ve salazoprin başlanmış. Tedaviye yanıt alınamaması üzerine 3 ay önce metotreksat (haftada 10 mg) ve prednizolon (4 mg/gün) başlanmış. Son bir aydır kuru öksürük ve nefes darlığı olması, son günlerde ateş ve ağız içinde yara yakınmaları başlaması üzerine romatoloji kliniğine yatırılmış. Hastanın genel durumu orta, dispneik görünümdeydi. Dudak ve dilde aftöz lezyonlar mevcuttu (Şekil 1). Solunum sistemi oskültasyonunda bilateral tüm zonlarda inspi-

ratuvar ralleri mevcut idi. Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde sağ akciğer alt zonda heterojen dansite ve bilateral üst zonlarda periferde retiküler dansite artımı izlendi (Şekil 2). Laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre sayısı $11.940/mm^3$, hematokrit: % 38, hemoglobin: 13,3 g/dl ve biyokimyasal testleri normal idi. Kan gazı: SaO₂: % 84, PaO₂: 49 mmHg, PaCO₂: 30 mmHg, pH: 7,46 idi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) her iki akciğerde üst loblarda periferik yerleşimli, her iki akciğer alt loblarda peribronşial kalınlaşmalar ile seyreden alveolar düşük dansitede opasiteler, ayrıca sol akciğer alt lob posterior segment ve sağ akciğer alt lob posterior segmentte konsolide alanlar izlendi (Şekil 3). Hastaya o dönemde klinikte karbonmonoksit gazı olmaması nedeniyle DLCO ölçümü yapılamadı.



Şekil 1: Dudaklarda ve dilde aftöz lezyonlar.



Şekil 2: Tedavi öncesi PA akciğer grafisinde bilateral alt zonlarda heterojen dansite artımı.



Şekil 3: Tedavi öncesi toraks BT parankim kesitlerinde her iki akciğerde üst loblarda periferik yerleşimli, her iki akciğer alt loblarda peribronşial kalınlaşmalar ile seyreden alveolar düşük dansitede opasiteler, bilateral alt lob posterior segmentlerde konsolide alanlar.

Hastada klinik ve radyolojik olarak pulmoner tromboemboli düşünülmedi. Pnömoni tanısı ile levofloksasin başlandı. Fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Gönderilen bronş lavajı ve bronkoalveolar lavaj kültürlerinde üreme olmadı. Gönderilen materyallerin sitolojisi benign ve BAL CD4/CD8 oranı 0,5 olarak sonuçlandı. Beş günlük antibiyotik tedavisi ile klinik ve radyolojik düzelme olmaması, balgam, bronş lavajı ve kan kültürlerinde herhangi bir üreme saptanmaması, hipoksinin düzelmemesi ve ağız içindeki aftöz lezyonların da görülmesi üzerine metotreksata bağlı pulmoner toksisite olabileceği düşünüldü. Metotreksat kesildi. Hastaya prednizolon 80 mg/gün başlandı. Kortikosteroid tedavinin 7. gününde oda havasında oksijen satürasyonu %92'ye yükseldi. PA akciğer grafisinde belirgin regresyon izlendi, hasta mobilize olmaya başladı, kortikosteroid tedavisi azaltıldı. Romatoid artrit nedeni ile steroid tedavisine 4 mg/gün doz ile devam edildi. Tedavinin birinci ayında poliklinik kontrolleri ile değerlendirilen hastanın akciğer grafisi ve toraks BT'de patolojik bulgu izlenmedi (Şekil 4-5).



Şekil 4: Tedavi sonrası birinci ayda PA akciğer grafisi.



Şekil 5: Tedavi sonrası birinci ayda toraks BT parankim kesitleri.

TARTIŞMA

Metotreksat elli yıldır antiproliferatif etkisi nedeni ile kanser tedavisinde, yaklaşık 20 yıldır da romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Etkisini tedavi başladıktan sonra 3-6 hafta içinde gösterir ve genelde iyi tolere edilir. Metotreksat toksisitesi en sık doza bağlı olarak ortaya çıkar. En sık görülen yan etkisi kemik iliği toksisitesi olup düşük dozlarda bile ortaya çıkabilir. Metotreksat ile tedavi edilen 420 romatoid artrit hastasında 60 aylık izlemde 10 hastada (%2,4) hematolojik toksisite geliştiği bildirilmiştir (10). Metotreksata bağlı akciğer hastalığının patogenezi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonu, doğrudan toksik ilaç reaksiyonu, immünolojik bir reaksiyon, folat yetersizliği veya idiyosenkrazi reaksiyonu gibi çok değişik teoriler ileri sürülmüştür (11).

İlaça bağlı pulmoner toksisitenin ayırıcı tanısı zordur. Klinik, radyolojik, histolojik bulguların spesifik olmayışı ve altta yatan hastalığın bulunuşu tanı koymayı güçleştirmektedir (12). Metotreksata bağlı pulmoner toksisitenin yüksek ve olası tanısında majör ve minör kriterler bildirilmiştir. Majör kriterler; histopatolojik olarak hipersensitivite pnömonitisin gösterilmesi, radyolojik olarak pulmoner interstiyel veya alveoler infiltratlarının olması, balgam ve kan kültüründe (ateş varsa) mikroorganizmanın üretilmemesi, minör kriterler; 8 haftadan kısa süren nefes darlığı, nonprodüktif öksürük, oda havasında satürasyonun % 90'ın altında olması, DLCO'un 70'in altında olması, kan beyaz küre sayısının 15.000 mm³'ün altında olması (13). Majör kriterlerden en az bir tanesi ve minör kriterlerden en az 3 tanesi varsa kesin metotreksat pnömoniti, major kriterlerden histopatoloji dışındaki iki kritere ek olarak minör kriterlerden en az iki tanesi varsa olası metotreksat pnömonitisini düşündürür (14,15).

Olgumuzda, yukarıda tarif edilen kriterlerden 2 majör ve 4 minör kriter mevcut idi. Olgumuzda romatoid artrit akciğer tutulumu da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar arasında yer almakla birlikte 3 ay önce metotreksat başlanması, yaklaşık bir aydır solunumsal yakınmalarının olması, oral aftöz lezyonlar gibi diğer toksisite bulgularının da eşlik etmesi romatoid artritin akciğer tutulumundan uzaklaştırmıştır.

Metotreksata bağlı pulmoner toksisite oldukça nadir olup %0,5-7 oranlarında görülmektedir (7,16-18). Metotreksata bağlı pulmoner tutulum düşük doz kullanıma bağlı gelişebileceği gibi daha sıklıkla uzun süreli ve yüksek doz kullanım sonucunda tedavinin başlangıcından haftalar sonra ortaya çıkmaktadır (10). Genellikle subakut başlangıçlı kuru öksürük, ateş, nefes darlığı, bilateral akciğer infiltrasyonları ve restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu ile tanımlanır. Toraks BT'de bilateral interstisyel ve/veya alveoler infiltrasyonlar, septal kalınlaşma, buzlu cam görüntüsü ve konsolidasyon alanları görülür (16-18). Akciğer biyopsisinde; interstisyel infiltrasyonlar, granülomlar veya perivasküler inflamasyonun eşlik ettiği yaygın bir alveoler hasar izlenir (10). Romatoid artritli bir hastada yukarıda bahsedilen klinik ve radyolojik bulgular saptandığında ayırıcı tanıda akciğerin fırsatçı enfeksiyonlarını da akla getirmek gerekir. Balgam ve kan kültürlerinde üreme saptanmaması, nonspesifik antibiyotik tedavilerine cevap alınamaması durumunda enfeksiyon dışlanabilmektedir. Metotreksata bağlı akciğer dışı komplikasyonlar; gastrointestinal intolerans, hepatotoksisite, hematolojik yan etkiler, alopesi, ürtiker, mükokutanöz ülserler ve küçük damarlarda vaskülit (19). Mukokütanöz yan etkiler hafif oral ülserlerden ilerleyici ciddi özefagus, mesane ve vaginal ülserlere kadar geniş bir spektrumda görülebilir (20). Olgumuzda bu yan etkiler içinde sadece oral ülserler olduğu gözlenmiş, oral ülsere neden olabilecek enfeksiyon, vaskülit vb. gibi nedenler dışlandıktan sonra metotreksatın yan etkisi olarak değerlendirilmiş, kortikosteroid tedavisiyle belirgin düzelme sağlanmıştır. Moisa ve ark.(9) yaptıkları bir çalışmada, yüksek doz metotreksat kullanımı sırasında karaciğer nekrozu, pansitopeni ve mukozite bağlı 4 ölüm bildirilmiş ve doktorların dikkati metotreksatın olası ölümcül yan etkilerine çekmiştir. Metotreksatın sıklıkla deri, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi üzerine yan etkileri vardır, ancak bu yan etkiler şiddetli değildir. Yaşamı tehdit eden yan etkiler ise pulmoner toksisite, hepatotoksisite ve hematolojik yan etkilerdir (15). Metotreksata bağlı pulmoner toksisiteden şüphelenildiğinde, ilaç derhal kesilmelidir. Kortikosteroidler düzelme hızlandırabildiği için şiddetli olgularda önerilmektedir (10). Olgumuzda da metotreksata bağlı pulmoner toksisiteden şüphelenildiği için metotreksat hemen kesildi, solunum yetmezliği bulgularının da olması üzerine kortikosteroid tedavisi başlandı. Kortikosteroid ile kısa bir süre sonra klinik ve radyolojik düzelme sağlandı. Kortikosteroid dozu azaltılarak romatoid artrit tedavisi için uygun görülen doza indirildi. Hastamız romatoid artrit tedavisine prednizolone 4 mg/gün dozunda devam etmektedir, yaklaşık 3

aydır izlem altında olup herhangi bir solunumsal yakınması yoktur.

Sonuç olarak; ilaca bağlı pulmoner toksisite tanısı koyabilmek için öncelikle şüphelenip ayrıntılı anamnez almak gerekir. İlaçlara bağlı akciğer hastalığının gelişmesinin klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgularının spesifik olmaması, hastaların kronik hastalar olması ve birden fazla ilaç kullanmaları nedeniyle pulmoner toksisite tanısı koymak güçtür. Metotreksat tedavisi sonucu gelişen pulmoner toksisite nadirdir, tedavi edilmediği takdirde ölümcül seyredebilmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - S.E.A., P.Ç., T.P.; Tasarım ve Dizayn - S.E.A., P.Ç., T.P.; Denetleme - S.E.A., P.Ç., T.P.; Kaynaklar - P.Ç.; Malzemeler - S.E.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme - P.Ç., T.P.; Analiz ve/veya Yorum - P.Ç.; Literatür Taraması - T.P.; Yazıyı Yazan - S.E.A.; Eleştirel İnceleme - P.Ç.

KAYNAKLAR

1. Direskeneli H, Yavuz ŞK, Fresko İ, Çakır N, Ertenli İ. Romatoid artrit etyopatogenezi, eklem bulguları, laboratuvar bulguları, ayırıcı tanı ve tedavi ilkeleri. In: Hamuryudan V Ed. Romatoid Artrit. Ankara: MD Yayıncılık, 2002:8-55.
2. Appelboom T, Halberg P. History MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). Rheumatology. Edinburg: Mosby; 2003.
3. Schwarz Ml. Pulmonary manifestations of the collagen vasculer diseases. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Eds. Fishman's Pulmonary Diseases And Disorders. Vol 1, 13th ed. New York: The Mc Grow Hill; 1998:1122-26.
4. Cohen JM, Miller A, Spiera H. Interstitial pneumonitis complicating rheumatoid arthritis. Sustained remission with azathioprine therapy. Chest 1977; 72:521-4.
5. Cervantes-Perez P, Toro-perez AH, Rodriguez-Juvado P. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. JAMA 1980; 243:1715-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Ataman Ş, Borman P, Evci D, Aydoğ E, Ayhan F, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Turkish league against rheumatism. Turk J Rheumatol 2011; 26:273-94. [\[CrossRef\]](#)
7. Jakubovic BD, Donovan A, Webster PM, Shear NH. Methotrexate-induced pulmonary toxicity. Can Respir J 2013; 20:153-5. [\[CrossRef\]](#)

8. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43:613-26. [\[CrossRef\]](#)
9. Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner HD. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Sci Int* 2006; 156:154-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Ohosone Y, Okano Y, Kameda H, Hama N, Matsumura M, Nojima T, et al. Toxicity of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis-clinical characteristics in patients with MTX-induced pancytopenia and interstitial pneumonitis. *Ryumachi* 1997; 37:16-23.
11. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27:277-92. [\[CrossRef\]](#)
12. Cooper JA Jr, Whitw DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 1. Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 321-40.
13. Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and review of the literature. *J Rheumatol* 1987; 14:1164-71.
14. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med* 1997; 127:356-64.
15. D'Andrea N, Triolo L, Margagnoni G, Aratari A, Sanguinetti CM. Methotrexate-induced pneumonitis in Crohn's disease. Case report and review of the literature. *Multi-discip Respir Med* 2010; 31:312-9. [\[CrossRef\]](#)
16. McKenna KE, Burrows D. Pulmonary toxicity in a patient with psoriasis receiving methotrexate therapy. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:24-7. [\[CrossRef\]](#)
17. Wollina U, Stander K, Barta U. Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis-short and long-term toxicity in 104 patients. *Clin Rheumatol* 2001; 20:406-10. [\[CrossRef\]](#)
18. Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP 3rd. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18:243-52.
19. Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:513-28.
20. Nadir I, Şencan M. Düşük doz metotreksata bağlı pansitopeni gelişen romatoid artrit olgusu. *C. U. Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 24:81-2.