КАЗУИСТИКА
CASE REPORTS

МЕТОТРЕКСАТ-ИНДУЦИРАН ПНЕВМОНИТ – ДВА КЛИНИЧНИ СЛУЧАЯ

М. П. Атанасова, А. Тодоров и Ст. Хинев
Клиника по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Александровска“ – София

METHOTREXATE-INDUCED PNEUMONITIS – TWO CASE REPORTS

M. P. Atanasova, A. Todorov and St. Hinev
Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia

Резюме:
Метотрексатът е едно от най-често използваните модифициращо болестта средство за лечение на ревматоиден артрит. Метотрексат-индуцираният пневмонит е рядък страничен ефект, но един от най-сериозните. Необходимо е да бъдат подчертани епидемиологията, патогенезата, клиничните признаци и диагностичните критерии за метотрексат-индуцирания пневмонит. Представяме двама пациенти, лекувани с метотрексат по повод ревматоиден артрит, за които с голяма вероятност може да се счита, че са развили метотрексат-индуциран пневмонит. На базата на тези клинични случаи могат да бъдат направени следните изводи: метотрексат-индуцираният пневмонит е диагноза на изключването; пациентите с вероятна диагноза метотрексат-индуциран пневмонит се приемат в интензивно отделение в тежко клинично състояние и с повишен риск от летален изход; необходимо е представяне на повече подобни случаи за изработване на стратегия за лечение.

Ключови думи: метотрексат, ревматоиден артрит, пневмонит, интензивно лечение

Адрес за кореспонденция: *Д-р М. П. Атанасова, дм, Клиника по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Александровска", ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София*

Summary:
Methotrexate is one of the most widely used disease-modifying drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Methotrexate-induced pneumonitis is rare, but represents one of the most serious side effects of methotrexate. It is necessary to highlight the epidemiology, pathophysiology, clinical features and diagnostic criteria of methotrexate-induced pneumonitis. We present two patients with rheumatoid arthritis who developed methotrexate-induced pneumonitis with high probability. The following conclusions can be made: methotrexate-induced pneumonitis is a diagnosis of exclusion; patients with a probable diagnosis methotrexate-induced pneumonitis are admitted to ICU with severe clinical features and with an increased risk of death; a few more studies are required in order to establish guidelines for adequate treatment.

Key words: methotrexate, rheumatoid arthritis, pneumonitis, intensive care

Address for correspondence: *M. P. Atanasova, M. D., Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, UMHAT “Aleksandrovska”, 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia*

Метотрексатът е най-често прилаганото конвенционално модифициращо болестта антиревматично средство. Във високи дози притежава антипролиферативни свойства, а в ниски дози има имуносупресивни и противовъзпалителни свойства. Метотрексатът въздейства върху тъкани с висока честота на клетъчното деление, като кожа, гастроинтестинален тракт (ГИТ), черен дроб, костен мозък. Медикаментът има силно изразен тератогенен ефект. Влиянието на метотрексата върху белия дроб е слабо проучено.

Най-често описваното белодробно усложнение при пациенти, лекувани продължително време с метотрексат по повод на ревматоиден ар-

трит, е развитието на белодробна фиброза. Послабо известно усложнение е синдром на остро белодробно увреждане при пациенти, лекувани с високи дози метотрексат по повод хематологични заболявания. Поради наличието на имунна компрометираност при тези пациенти е важно да се диференцира потенциално застрашаващият живота синдром на остро белодробно увреждане от други остро настъпили белодробни усложнения, развили се в резултат на суперпонирани бактериална, вирусна или гъбична инфекция.

Спектърът на белодробна токсичност, предизвикана от метотрексата, включва [1, 2]:

– пневмонит
– интерстициална фиброза
– белодробен оток
– бронхит с хиперактивност на горните дихателни пътища (ГДП)
– облитериращ бронхиолит с пневмония
– белодробни инфилтрати.

Симптоматичните прояви от страна на белия дроб са неспецифични и включват: непродуктивна кашлица, затруднено, учестено дишане, болки в гърдите, симптоми на неразположение и обща слабост. Времето от появата на началните симптоми от страна на белия дроб след приема на метотрексат варира. Увреждането не зависи от дозата – наблюдавана е проява както при 7,5 mg, така и при дози над 3600 mg. Известно е, че дори еднократна доза метотрексат може да причини белодробно увреждане [3].

Патофизиология

Механизмът не е добре проучен, но се смята, че важна роля играе модулацията на цитокините чрез P 38-MAP киназа [4]. Механизмът за развитие на метотрексат-индуциран пневмонит представлява реакция на свръхчувствителност, медиирана от активирани Т-клетки [5]. Изследването на бронхоалвеоларен лаваж представя специфичен имунен отговор, който се характеризира с лимфоцитна инфилтрация и увеличено съотношение CD4+ Т-клетки/CD8+ Т-клетки [6]. Стимулирането на алвеоларни клетки II тип под въздействие на метотрексата, води до освобождаване на цитокини и развитие на алвеолит [7]. Метотрексатът стимулира продукцията на IL-8 от бронхиалните и алвеоларните клетки, който играе главна роля в патогенезата на метотрексат-индуцирания пневмонит. Имунологичният отговор се влияе от вида на кумулативната доза приложен метотрексат. Неутрофилите доминират при въздействие на ниски кумулативни дози метотрексат, а лимфоцитите – при високи [8]. Леко изразена неутрофилия се наблюдава при метотрексат-индуцирания пневмонит, като неутрофилията се свързва с повишен риск от развитие на белодробна фиброза [9, 10, 11]. Тъй като пациентите, приемащи метотрексат, са с повишен риск от инфекции заради основното им заболяване, следва да се отхвърли инфекциозен агент като причина за белодробната патология.

Епидемиология

Честотата на метотрексат-индуцирания пневмонит е трудно да бъде оценена, тъй като сред пациентите, развили това тежко белодробно усложнение, са такива, които приемат и други цитотоксични медикаменти, също така и пациенти с инфекции, както и с придружаваща белодробна патология. По литературни данни честотата се движи от 0,86 до 6,9% [12]. Смъртността от метотрексат-индуцирания пневмонит варира между 17 и 30%, като се приема, че летален изход се среща средно при около 20% [13, 14, 15, 16, 17, 18]. Ранното развитие на метотрексат-индуцирания пневмонит (по-малко от 6 месеца след началото на лечението с метотрексат) се счита, че е с по-голяма честота на летален изход в сравнение с честотата при късно развитие (повече от 6 месеца прием на метотрексат) [8].

Диференциална диагноза

В широк диференциалнодиагностичен план следва да бъдат обсъдени следните патологични състояния:

1. Инфекции: бактериални, опортюнистични (пневмоцистис каринии, криптококус), вирусни (цитомегаловирус), микобактерия
2. Бързопрогресираща белодробна фиброза
3. Остър респираторен дистрес-синдром
4. Белодробно засягане при малигнени заболявания (напр. при лимфоми)
5. Облитериращ бронхиолит с пневмония
6. Алергичен алвеолит
7. Левокамерна сърдечна недостатъчност
8. Бронхит с хиперактивни дихателни пътища.

Диагностични критерии

В литературата съществуват диагностични критерии, покриването на които създава предпоставка за поставяне на диагнозата метотрексат-индуциран пневмонит:

Критерии на Carson et al., 1987 [19]

Клинични

1. Клиничен ход, протичащ със свръхчувствителност

Рентгенографски

2. Възстановяване на нормалния рентгенографски образ с изчезване на инфилтратите след преустановяване приема на метотрексат

Инфекциозни

3. Изключване на инфекциозен причинител или друго белодробно заболяване

Хистологични

4. Патологоанатомично заключение за лекарствено предизвикано увреждане (пневмонит или токсична лекарствена реакция).

При наличие на три или четири от изброените по-горе критерии, диагнозата метотрексат-индуциран пневмонит се счита за вероятна, при наличие на два – възможна, а при наличие на един критерий – малко вероятна.

Критерии на Kremer et al., 1997 [14]

Главни критерии:

Хистологични

1. Пневмонит, установен чрез хистопатологично изследване

Рентгенологични

2. Рентгенов образ на интерстициални или алвеоларни инфилтрати

Инфекциозни

3. Хемокултура (ако пациентът е фебрилен) или храчка (при наличие на експекторация) трябва да са негативни за наличие на микроорганизми

Второстепенни критерии:

Клинични

4. Задух

5. Суха кашлица

Лабораторни

6. O_2 Sat < 90%

7. Левкоцити < 15 000 mm^3

Функционално изследване на дишането

8. Открива се рестриктивен тип дефицит и намален дифузионен капацитет.

За дефинитивно поставяне на диагнозата е необходимо наличието на: 1, 2 и 3 главни критерии и най-малко на три от второстепенните критерии. Метотрексат-индуциран пневмонит се счита за вероятна диагноза при наличие на: 2 и 3 главни критерия и на два от второстепенните.

Критерии на Searles, McKendry, 1987 [20]

Клинични

1. Диспнея с остро начало

2. Фебрилитет > 38°C

3. Тахипнея ≥ 28/мин, суха кашлица

Лабораторни

4. Левкоцити < 15 000 със/без еозинофилия

5. PO_2 < 55 mm Hg на атмосферен въздух

Инфекциозни

6. Отрицателно микробиологично изследване на кръв или храчка (задължителен критерий)

Рентгенографски

7. Рентгенови данни за интерстициални или алвеоларни инфилтрати

8. Рестриктивен тип недостатъчност, нарушена дифузия

Хистологични

9. Хистопатологично доказателство за бронхиолит или интерстициален пневмонит с наличие на гигантски клетки и без данни за инфекция (патогенни микроорганизми).

Авторите определят като дефинитивна диагнозата метотрексат-индуциран пневмонит при наличие на ≥ 6 критерия от 9. Вероятна диагноза се счита при наличие на 5 от 9 критерия. А за възможна причина – при 4 от 9 критерия.

Най-новата версия на критерии за поставяне на диагнозата метотрексат-индуциран пневмонит представлява адаптиран вариант на съществуващите критерии, разработен и предложен от Chikura, Sathi, Dawson [21].

Критерии на Chikura, Sathi, Dawson, 2008

Клинични

1. Остро/подостро начало на диспнея

2. Суха кашлица

Лабораторни

1. O_2 Sat < 90% на атмосферен въздух

Инфекциозни

2. Отрицателно микробиологично изследване на кръв или храчка (задължителен критерий)

Компютъртомографски

3. Дифузни интерстициални промени, дифузни билатерални засенчвания

Хистопатологични

4. Лимфоцитни инфилтрати, дифузна алвеоларна увреда, периваскуларни инфилтрати и пролиферация на II тип пневмоцити

Бронхоалвеоларен лаваж

5. Лимфоцитоза > 30% ± повишено съотношение CD4+/CD8+

Лечение

6. Бързо възстановяване след прекратяване на метотрексата със/без кортикостероидно лечение

Метотрексат-индуциран пневмонит се смята за дефинитивна диагноза при наличието на 5 от 8 критерия. За вероятна диагноза – при 4 от 8 критерия. За възможна причина се счита покриването на 3 от 8 критерия. Малко вероятна причина е при < 3 от 8 критерия.

РИСКОВИ ФАКТОРИ

В литературата се обсъждат рисковите фактори за развитие на метотрексат-индуциран пневмонит, като често твърденията по отношение на тяхното диференциране са противоречиви. Най-често като рискови фактори се описват: женски пол; възрастни пациенти; налично бе-

лодробно заболяване, съществуващо преди започване на лечението с метотрексат; придружаващи заболявания – диабет и бъбречна недостатъчност; хипоалбуминемия; ежедневен прием на метотрексат; високи дневни дози метотрексат [15, 16, 20, 22-27]. Не се установяват доказателства за връзка между метотрексат-индуциран пневмонит и тютюнопушене, кортикостероидна терапия, и едновременен прием на метотрексат и на аспирин или на метотрексат в комбинация с нестероидни противовъзпалителни средства [25].

Клинични случаи

Представяме два случая от нашата практика в интензивно отделение (ИО), за които с голяма вероятност би могло да се твърди, че се отнася за метотрексат-индуциран пневмонит.

Клиничен случай 1. Пациентка ЯИЦ, на 60 г., ИЗ № 11697 с ревматоиден артрит, диагностициран от четири години, с данни от епикриза за прием на метотрексат в парентерална форма от около месец (1 mg метотрексат на 10 дни), поради „непоносимост към таблетната форма". По анамнестични данни, снети от самата пациентка и близките ù, последната седмица е приемала ежедневно таблетна форма на метотрексат, причината за което остава неясна. При постъпването в ИО – клинични и лабораторни данни за остра бъбречна недостатъчност и костномозъчна аплазия. Като придружаващи заболявания са посочени: захарен диабет (ЗД) II тип, хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) I ст., бронхиална астма, артериална хипертония (АХ), исхемична болест на сърцето (ИБС) и медикаментозен дерматит. Пациентката постъпва в ИО в тежко общо състояние: тахидиспнея с дихателна честота над 28/мин, суха, непродуктивна кашлица и фебрилитет до 39,1°C. От изследванията се установяват: левкоцити 1,7 (пациентката е с панцитопения), PaO_2 е 7,1 mm Hg на атмосферен въздух, хипоалбуминемия. Изпратената хемокултура е отрицателна. Рентген на бял дроб: множество двустранно разположени инфилтративни засенчвания в средни и долни белодробни полета. След временно подобряване на общото състояние, преодоляване на дихателната недостатъчност (ДН) и нормализиране на някои показатели от параклиниката (хемоглобин, левкоцити, йонограма), пациентката се влошава, установява се общомозъчна симптоматика с налична вратна ригидност, Керниг положителен двустранно и се обсервира хеморагичен мозъчен инсулт.

Клиничен случай 2. Пациентка ИЙН, на 63 г., ИЗ № 20758 със серопозитивен ревматоиден артрит III рентгенов стадий активна форма, диагностициран преди 1 година и с прием на 10 mg метотрексат на седмица, в продължение на 6 месеца. Пациентката е с клинични и лабораторни данни за остра бъбречна недостатъчност и медикаментозно-индуцирана агранулоцитоза. Придружаващи заболявания: АХ III ст., ИБС – състояние след прекаран миокарден инфаркт, предсърдно мъждене – извънпристъпна форма, митрална стеноза и митрална инсуфициенция. Пациентката постъпва в много тежко общо състояние: сомнолентна, с тахидиспнея – дихателна честота 26-28/мин, фебрилитет до 38,5°C. От изследванията се установяват: левкоцити 0,6, PaO_2 е 6,5 mm Hg на атмосферен въздух, тежка хипоалбуминемия. Изпратената хемокултура е без растеж. На направената рентгенография на бял дроб се установяват дифузни засенчвания крайхилусно и в горните белодробни сегменти, с характеристики на множествени огнища. Пациентката за кратко време прогресивно се влошава, със задълбочаване на ДН, хипотония, тахикардия и олигоанурия.

От двата представени случая прави впечатление следното: и двете пациентки са с хроничен прием на метотрексат с давност по-малко от 6 месеца по повод ревматоиден артрит. И при двата клинични случая са налични костномозъчна аплазия и остра бъбречна недостатъчност. Поводът за постъпването им в ИО е острата ДН. От споменатите в литературата рискови фактори, при клиничен случай 1 се откриват: женски пол, ЗД, белодробно заболяване, съществуващо преди започване на лечението с метотрексат, хипоалбуминемия и ежедневен прием на метотрексат, а при клиничен случай 2: женски пол и хипоалбуминемия. От критериите за метотрексат-индуциран пневмонит според Searles et al., 1987, и при двата случая се установява съвпадение по над 7 критерия, което ни кара да приемем именно такава форма на пневмонит. В подкрепа на това наше твърдение може да се счита най-вече първият случай, при който прекратяване приема на метотрексат в комбинация с приложеното лечение, доведе до преодоляване на ДН. При постъпването в ИО пациентката от втория клиничен случай беше в много тежко състояние – ДН и обостряне на придружаващите заболявания. Въпреки приложената комплексна терапия пациентката екзитира няколко часа по-късно, за което най-вероятно е от значение като цяло забавянето при поставяне на диагнозата и късното постъпване в ИО.

Изводи

От представените случаи се налагат следните изводи:

1. Пациентите със съмнение за метотрексат-индуциран пневмонит, постъпват в ИО в много тежко общо състояние, с разгърната картина на ДН и с повишен риск от летален изход.

2. Пациентите със съмнение за метотрексат-индуциран пневмонит постъпват в ИО с напреднала изява на придружаващите заболявания във фаза на декомпенсация.

3. Метотрексат-индуцираният пневмонит като диагноза се поставя трудно и тази диагноза е диагноза на изключването.

4. Необходимо е проследяване, представяне и регистриране на повече случаи, имащи отношение към усложнения от страна на белия дроб в резултат на приложение на метотрексат, с цел изработване на протокол за поведение и провеждане на адекватно и своевременно лечение.

Библиография

1. Bernstein, M. L., D. B. Sobel et R. S. Wimmer. Noncardiogeniic pulmonary edema following injection of methotrexate into the cerebrospinal fluid. – Cancer, 50, 1982, № 5, 866-868.
2. Alarcon, G. S., W. Y. Koopman et M. J. McCarty. Nonperipheral accelerated nodulosis in a methotrexate-treated rheumatoid arthritis patient. – Arthritis Rheum., 36, 1993, № 1, 132-133.
3. Chhabra, P. et al. Methotrexate induced lung injury in a patient with primary CNS lymphoma: a case report. – Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis., 4, 2012, № 1.
4. Kim, X. J., M. Song et J. C. Ryu. Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38 MAPK pathway. – Toxicology, 256, 2009, № 3, 183-190.
5. Akoun, G. M. et al. Leukocyte migration inhibition in methotrexate-induced pneumonitis. Evidence for an immunologic cell-mediated mechanism. – Chest, 91, 1987, № 1, 96-99.
6. Eneiow, P. I. et al. Structurel and functional consequences of alveolar cell recognition by CD8(+) T lymphocytes in experimental lung disease. – J. Clin. Invest., 102, 1998, № 9, 1653-1661.
7. Yamauchi, Y. et al. Methotrexate induced interleukin-8 production by human bronchial and alveolar epithelial cell. – Clin. Sci. (Lond.), 106, 2004, № 6, 619-625.
8. Chicura, B. et al. Variation of immunological response in methotrexate-induced pneumonitis. – Rheumatology (Oxford), 47, 2008, № 11, 1647-1650.
9. Obayashi, Y. et al. The role of neutrophils in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. – Chest, 112, 1997, № 5, 1338-1343.
10. Leduc, D. et al. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Discrepancies between lung biopsy and bronchoalveolar lavage findings. – Chest, 104, 1993, № 5, 1620-1623.
11. Rosner, V. et al. Contribution of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy to diagnosis and prognosis of drug-induced pneumopathies. – Rev. Pneumol. Clin., 51 1995, № 5, 269-274.
12. Grove, M. L. et al. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. – Q. J. Med., 94, 2001, № 6, 309-319.
13. Hilliquin, P. et al. Occurrence of pulmonary complication during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. – Br. J. Rheumatol., 35, 1996, Suppl. 1, 441-445.
14. Kremer, J. M. et al. Clinical, laboratory, radiographic and histipathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. – Arthritis Rheum., 40, 1997, № 10, 1829-1837.
15. Bartram, R. S. et al. Interstitial pneumonitis in northeastem England: comment on the article by Kremer et al. – Arthritis Rheumatol., 41, 1998, № 7, 1327-1328.
16. Weiner, R. S. et al. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. Assessment of risk factors. – Ann. Intern. Med., 104, 1986, № 2, 168-175.
17. Imokawa, S. et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histipathological findings in the nine patients. – Eur. Resp. J., 15, 2000, № 2, 373-381.
18. Kinder, A. J. et al. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment, duration and incidence of adverse drug reactions. – Rheumatology, 44, 2005, № 1, 61-66.
19. Carson, C. W. et al. Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. – Semin. Arthritis Rheum., 16, 1987, № 3, 186-195.
20. Searles, G. et R. J. McKendry. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. – J. Rheumatol., 14, 1987, № 6, 1164-1171.
21. Chikura, B., N. Sathi et J. K. Dawson. Methotrexate induced pneumonitis: a review article. – Curr. Res. Med. Rev., 5, 2009, № 1, 12-20.
22. Salaffi, F. et al. Methotrexate-induced pneumonitis with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature. – Clin. Rheumatol., 16, 1997, № 3, 296-304.
23. Weinblatt, M. E. et al. Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. 84-month update. – Arthritis Rheum., 35, 1992, № 2, 129-137.
24. Golden, M. R. et al. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. – J. Rheumatol., 22, 1995, № 6, 1043-1047.
25. Carroll, G. J. et al. Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. – J. Rheumatol., 21, 1994, № 1, 51-54.
26. Alarcon, G. S. et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. – Ann. Intem. Med., 127, 1997, № 5, 356-364.
27. Ohosone, Y. et al. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. – J. Rheumatol., 24, 1997, № 12, 2299-2303.

Постъпила за печат на 10 май 2013 г.