

Psöriyazisli Bir Hastada Metotreksata Bağlı Akciğer Tutulumu

Enver Yalnız, Berna Kömürcüoğlu, Selay Gürbüz, Emel Pala Çelikten

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

Metotreksat, şiddetli kronik inflamatuvar hastalıklarda ve neoplastik durumlarda kullanılan bir folat antagonistidir. Akciğer tutulumu, metotreksat tedavisinin nadir gözlenen, ancak ciddi bir yan etkisidir. Özellikle psöriyazis tedavisi sırasında, çok nadir bildirilmiştir. Kırk dört yaşında erkek olgu; nefes darlığı, kuru öksürük ve ateş yakınmaları ile kliniğimize yatırıldı. Olguya, 65 gün önce psöriyazis tanısı ile metotreksat tedavisi başlanmış ve 325 mg kümülatif doz almıştı. PA akciğer grafisinde bilateral yaygın interstisyel nodüler infiltrasyonlar vardı. Toraks bilgisayarlı tomografide (BT), bilateral interstisyel ve alveoler infiltrasyonlar, peribronkovasküler kalınlaşma ve interlobüler septal kalınlaşmalar görüldü. Solunum fonksiyon testinde; restriktif solunum bozukluğu vardı. Metotreksat kesildikten sonra semptomlar hızla düzeldi, bir ay sonraki pulmoner fonksiyon testleri ve toraks BT'deki radyolojik değişikliklerde tam düzelme gözlemlendi. Metotreksata bağlı interstisyel pnömonit genellikle geri dönüşlü bir komplikasyon olarak kabul edilse de, ölümcül olabilir. Bu nedenle düşük doz metotreksat tedavisi alan olgularda bile, solunum semptomları geliştiğinde, erken dönemde düşünülmesi ve araştırılmasıdır.

Anahtar sözcükler: psöriyazis, metotreksat, akciğer tutulumu

Toraks Dergisi, 2003;4(2):179-182

ABSTRACT

Pulmonary Involvement in a Patient With Psoriasis Due to Methotrexate Therapy

Methotrexate (MTX) is a folate antagonist used in several chronic inflammatory and neoplastic conditions. Pulmonary involvement is a rare adverse effect of MTX therapy and is particularly uncommon in psoriasis therapy. A 44-year-old male patient admitted to our hospital with shortness of breath, dry cough and fever. He was started on a MTX treatment 65 days ago and has taken 325mg cumulative dose of MTX. Chest-X-ray revealed diffuse bilateral interstitial infiltrates. Chest computed tomography (CT) scans demonstrated bilateral interstitial and alveolar infiltrates, peribroncho-vascular thickening and interlobular septal thickening. Pulmonary function studies revealed a restrictive ventilatory defect. After MTX treatment was discontinued, his symptoms rapidly resolved. Complete improvement was determined in pulmonary function tests and radiological changes on thoracic CT scan one month after the discontinuation of the MTX treatment. As interstitial pneumonitis is a potentially fatal but reversible complication, early respiratory symptoms even in patients on low-dose MTX treatment should be appropriately investigated.

Key words: psoriasis, methotrexate, pulmonary involvement

GİRİŞ

Metotreksat, psöriyazis tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan bir folik asit antagonistidir. En sık gözlenen yan etkileri karaciğer toksisitesi ve hematolojik toksisitedir. Daha az sıklıkla (%0.5-14), akciğer toksisitesi de görülebilir. Ancak

psöriyazisli hastalarda metotreksata bağlı akciğer tutulumu nadiren bildirilmiştir [1-3]. Toksikite doza değil, daha çok verilme sıklığına bağlı gelişir. 2-4 haftada bir verilen tedaviden çok, günlük veya haftalık tedavi verilen olgularda siktir. Metotreksata bağlı akciğer hasarının mekanizması bilinmemektedir [4,5].

Metotreksata bağlı akciğer hastalığı, tedavinin başlangıcından sonraki haftalar içinde gözlenir. Subakut başlangıçlı olup, diğer sitotoksik ilaçlarda da görülebilen kronik pnömo-

Yazışma adresi: Dr. Enver Yalnız
Ankara cad. No: 255/1 K: 5 D: 14 35040 Bornova/İzmir
Tel: 0232 433 33 33/251
e-posta:enveryalniz@ttnet.net.tr



Şekil 1. Olgunun kliniğine yatırıldığında çekilen PA akciğer grafisinde, bilateral orta ve alt zonlarda retikülonodüler dansite artışı.

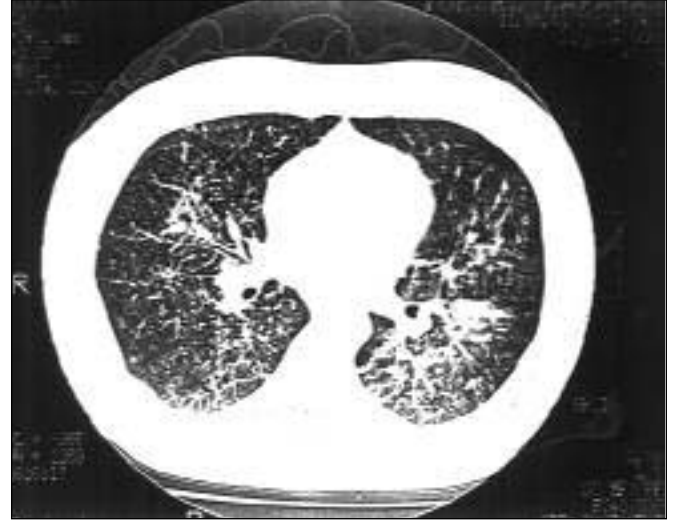
nit şeklinde ortaya çıkar. Tipik olarak subakut başlangıçlı nefes darlığı, kuru öksürük, ateş, iki taraflı akciğer infiltrasyonları ve restriktif solunum fonksiyon bozukluğu ile tanımlanır. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT); iki taraflı interstisyel ve/veya alveoler infiltrasyonlar, septal kalınlaşma, buzlu cam görüntüsü ve konsolidasyon görülür [1,3,6]. Akciğer biyopsisinde; interstisyel infiltrasyonlar, granülomlar veya perivasküler inflamasyonun eşlik ettiği yaygın bir alveoler hasar izlenir [6].

Metotreksata bağlı akciğer tutulumundan şüphelenildiğinde ilaç derhal kesilmelidir. Kortikosteroidler iyileşmeyi hızlandırabildiği için şiddetli veya fulminan olgularda önerilebilir. Prognoz genellikle iyidir, fakat ölümcül de olabilir [3,6,7].

OLGU

Kırk dört yaşında erkek olgu; 10 gündür devam eden ateş, nefes darlığı, kuru öksürük ve halsizlik yakınmalarıyla başvurdu. Altmış beş gün önce kol, gövde ve bacak derisindeki hiperemik, kurutlu lezyonlar nedeniyle psöriyazis tanısı konulan olguya, prednol tablet 16 mg/gün ve metotreksat tablet 5 mg/gün (toplam doz: 325 mg) tedavisi başlanmış ve olgu hastanemize başvuruncaya kadar bu ilaçları düzenli kullanmıştı. Özgeçmişinde; 1987 yılında aktif akciğer tüberkülozu geçiren kardeşi ile temas ve 6 paket/yıl sigara öyküsü vardı. Hastaya o dönemde izoniazid profilaksisi yapılmamıştı.

Fizik muayenesinde; kan basıncı: 100/60 mmHg, ateş: 37.8°C, nabız: 88/dak, solunum sayısı: 18/dak idi. İncelemede; karın bölgesi ve bacaklarda hiperemik, döküntülü lezyonları vardı. Her iki hemitoraks alt kısmında oskültasyonda, inspi-ratuar orta raller alındı. Diğer sistem muayeneleri normaldi.



Şekil 2. Olgunun başvurusunda çekilen toraks YRBT'de; tüm zonlarda retikülonodüler infiltrasyonlar, peribronşiyal kalınlaşmalar ve interlobüler septal kalınlaşmalar.

Laboratuvar bulguları; sedimentasyon: 88 mm/saat, hemoglobin: 12.8 gr/dL, lökosit: 12 600/mm³, periferik yaymada %80 nötrofil, %14 lenfosit, %4 monosit ve %2 eozinofil, SGOT: 115 İU/L, SGPT: 197 İU/L. Balgamda özgül olmayan kültürde üreme olmadı, asidoalkalo rezistan basil direkt bakı ve Löwenstein kültürü negatif idi. HIV, hepatit marker'ları, LE hücresi, ANA, AntiDNA ve RF negatif veya normal sınırlarda saptandı. Solunum fonksiyon testinde (SFT); restriktif tipte solunum bozukluğu (FVC:3.66 L [%70], FEV₁: 2.94 L [%68], FEV₁/FVC:%80) vardı.

Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde orta ve alt zonlarda daha yoğun bilateral retikülonodüler yoğunluk artışı izlendi (Şekil 1). Toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi (YRBT) parankim kesitlerinde; her iki akciğerin üst lobundan başlayıp diyafram düzeyine kadar devam eden, sant-ralinde daha çok lokalize retikülonodüler infiltrasyonlar ve peribronkovasküler kalınlaşmalar, periferinde ise lokalize interlobüler septal kalınlaşmalar mevcuttu (Şekil 2). Batın ultrasonografisi (USG) normaldi.

Bronkoskopide; tüm bronş sistemi mukozası hiperemikti, sağ orta lobdan bronkoalveoler lavaj (BAL) ve sağ alt lob lateral bazal segmentten transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) yapıldı. BAL sıvısındaki hücre oranları; %38 lenfosit, %38 alveoler makrofaj, %14 eozinofil ve %10 nötrofil idi. TBAB patolojik incelemesi; interstisyel alanda kalınlaşma, eozinofil içeren infiltrasyon ve miksoid bağ dokusu ile "eozinofiliyle tanımlanan interstisyel hastalıkları akla getirmektedir" olarak yorumlandı.

Yapılan incelemeler sonucunda, BAL sıvısında lenfosit, nötrofil ve eozinofil artışı ile mikst tipte alveolite yol açabilecek diğer olası nedenler; sarkoidoz, kollajen doku hastalığı



Şekil 3. Olgunun metotreksat tedavisinin kesilmesinden bir ay sonra çekilen PA akciğer grafisinde lezyonlarda tam regresyon.



Şekil 4. Olgunun metotreksat tedavisinin kesilmesinden bir ay sonra çekilen toraks YRBT'de, lezyonlarda tam regresyon.

ğının akciğer tutulumu, idiyopatik pulmoner fibrozis, AIDS, infeksiyon hastalıkları (tüberküloz, viral ve mantar enfeksiyonları) dışlandı.

Hastanın günlük olarak metotreksat tedavisi alması ve semptomların bu tedavinin başlanmasından belli bir süre sonra ortaya çıkması, uyumlu radyolojik ve laboratuvar bulguları (restriktif solunum fonksiyon bozukluğu, BAL sıvısındaki eozinofil ve lenfosit hakimiyeti, TBAB'nin patolojik bulguları) göz önüne alınarak ilaca bağlı akciğer hastalığı düşünüldü ve metotreksat tedavisi kesildi.

Olgunun izleminde; ilaç kesildikten kısa bir süre sonra klinik yakınmaları kayboldu ve birinci ay kontrolünde ise SFT, PA akciğer grafisi ve toraks YRBT görüntüleri tamamen normale döndü (Şekil 3, 4). Metotreksat tedavisi kesildikten sonra karın bölgesi ve bacaklardaki döküntülerde artma izlenmedi.

TARTIŞMA

Metotreksata bağlı akciğer hastalığının patogenezi hâlâ tam olarak bilinmiyor. Aşırı duyarlılık reaksiyonu, doğrudan toksik ilaç reaksiyonu, immünolojik bir reaksiyon, folat yetersizliği veya idiyosinkratik reaksiyon gibi çok değişik teoriler ileri sürülmüştür [8]. Metotreksat dozu ile akciğer patolojisinin doğrudan ilişkisinin olmaması toksik etki teorisini, metotreksat tedavisi altında spontan remisyonun gözlenmesi ise aşırı duyarlılık reaksiyonu teorisini zayıflatmıştır [1,6,8]. Günümüzde psöriyazis tedavisinde metotreksatın çok yaygın olarak kullanılmasına rağmen akciğer tutulumu gelişen olgu sayısının az olması, pulmoner tutulumun idiyosinkratik bir reaksiyona bağlı olabileceği teorisini güçlendirmiştir [1].

İlaca bağlı akciğer tutulumunun ayırıcı tanısı zordur. Kli-

nik, histolojik bulguların özgül olmayışı ve altta yatan hastalığın bulunuşu, ilaca bağlı akciğer hastalığının tanımlanmasında zorluk yaratır [9]. Metotreksata bağlı akciğer tutulumunun tanısı için dört ölçüt bildirilmiştir [10-12]. Bunlar ilaç alımından sonra solunum semptomlarının başlaması, başta enfeksiyon olmak üzere ayırıcı tanıya giren diğer akciğer hastalıklarının dışlanması, akciğer patolojisinin ilaca bağlı akciğer toksisitesi ile uyumlu olması ve akciğer grafisinde yeni, yavaş gelişen infiltrasyonların bulunmasıdır. Bu dört ölçütün hepsinin olması "büyük olasılıkla" metotreksat pnömoniti, ilk üçünün olması "olasılıkla" metotreksat pnömoniti dedirir. Akciğer biyopsisi yapılmış olgulardaki histoloji, metotreksata bağlı akciğer toksisitesinde tarif edilen histopatoloji ile tutarlı olmalıdır. Bizim olgumuzda, yukarıda tarif edilen ölçütlerin tamamı bulunmaktaydı.

Hastalarda genellikle nefes darlığı, öksürük ve ateş gibi genellikle subakut gelişen semptomlar vardır. Hastaların yarısından fazlasında, alt zonlarda raller saptanmıştır. Akciğer grafisindeki tipik bulgular, alt loblarda daha hakim olan interstisyel veya mikst interstisyel ve alveoler infiltrasyonları içerir [1,3,6]. Bizim olgumuzda, bu bulguların tamamı vardı. Yalnız literatürde daha az sıklıkla bahsedilen hiler veya mediastinal lenfadenopati, plevral efüzyon saptanmadı [6].

Metotreksata bağlı ekstrapulmoner komplikasyonlar; gastrointestinal intolerans, hepatotoksosite, hematolojik yan etkiler, alopesi, ürtiker ve küçük damarlarda vaskülitir [13]. Olgumuzda sadece kliniğe karaciğer enzim yüksekliği ile yansıyan hepatotoksosite vardı. Metotreksat kesildikten bir ay sonraki kontrolde, enzimleri normale indi. Karaciğer enzimlerinde yükselmeye neden olabilecek diğer nedenler de; alkolizm, viral hepatit vb. dışlanarak, karaciğer enzimlerindeki

yükselme metotreksatın yan etkisi olarak değerlendirildi.

Metotreksat tedavisi alan hastalarda solunum sistemine ait semptomlar geliştiğinde PA akciğer grafisi çekilmelidir. Normal bir akciğer grafisi bile, ilaca bağlı akciğer patolojisini dışlamaya yetmez. Erken dönemde, akciğer grafileri normal olmasına rağmen, SFT'de restriktif tipte solunum bozukluğu saptanabilir [1,2]. Ancak Phillips ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzun süre düşük doz metotreksat tedavisi alan ve solunum sistemine ait bir semptomu olmayan psöriyazisli 10 hastada, belli aralıklarla SFT ölçümleri yapılmış ve endişeleri giderecek gizli akciğer tutulumuna ait kanıtlar bulunamamıştır [14]. Bizim olgumuzda, akciğer grafisindeki görünümle beraber, SFT'de restriktif tipte solunum bozukluğu saptandı.

Akciğer biyopsisinde selüler interstisyel infiltrasyonlar, granülomlar, peribronkovasküler inflamasyonun eşlik ettiği yaygın alveoler hasar ve fibrozis görülebilir. Bu patolojik bulgular, metotreksata bağlı akciğer tutulumuna özgül değildir ve diğer ilaca bağlı akciğer toksisitelerinde de görülebilir [3,6]. Bizim olgumuzda da TBAB'de interstisyel alanda eozinofilik infiltrasyon vardı ve herhangi bir patolojiye özgül bulunmadı. Fakat yine de bu olgularda, tanıyı desteklemek ve diğer olası nedenleri dışlamak açısından, TBAB'nin yapılması önemlidir.

Metotreksata bağlı akciğer tutulumundan şüphelenildiğinde, ilaç derhal kesilmelidir. Kortikosteroidler düzelmeyi hızlandırabildiği için şiddetli olgularda önerilmektedir [3]. Olgumuzda da metotreksata bağlı akciğer tutulumundan şüphelenildiği için, hemen ilaç kesildi. Kısa sürede tüm semptomlar düzeldi, SFT bozukluğu ve radyolojik değişiklikler kayboldu. Hastada ciddi bir solunum yetmezliği görülmemesinin nedeni, muhtemelen tedavinin başlangıcından itibaren metotreksat ile birlikte kortikosteroid tedavi almasıydı. Bun-

dan dolayı da, hastaya ek kortikosteroid tedavisi verilmedi.

Metotreksat tedavisi alan psöriyazisli bir olguda gelişen ilaca bağlı akciğer tutulumunun nadir fakat önemli bir yan etki olması nedeniyle, olgumuzu sunmayı uygun bulduk.

KAYNAKLAR

1. McKenna KE, Burrows D. Pulmonary toxicity in a patient with psoriasis receiving methotrexate therapy. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:24-27.
2. Wollina U, Stander K. And 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.
3. Zisman DA, McGune WJ, Tino G et al. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18:243-52.
4. Ginsberg SJ, Comis RL. The pulmonary toxicity of antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1982; 9:34-51.
5. Tonoue LT. Pulmonary toxicity associated with chemotherapeutic agents. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM; eds. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. 3th ed. New York:Mc Graw-Hill; 1998:1003-33
6. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15:373-81.
7. Zingg K, Grossenbacher M, Conen D, Truninger K. Methotrexate pneumonitis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998; 88:573-78.
8. Van Ede AE, Laan RF JM, Blom HJ et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 277-92.
9. Cooper JAD, Whitw DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 1. Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 321-40.
10. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, 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.
11. Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The relationship of pre-existing lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1043-47.
12. Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheumon Dis Clin North Am* 1997; 23:917-37.
13. Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate adverse reactions and major toxicities. *Rheumon Dis Clin North Am* 1994; 20: 513-28.
14. Philips TJ, Jones DH, Baker H. Pulmonary complications following methotrexate therapy. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:373-75.