CARTAS AL DIRECTOR

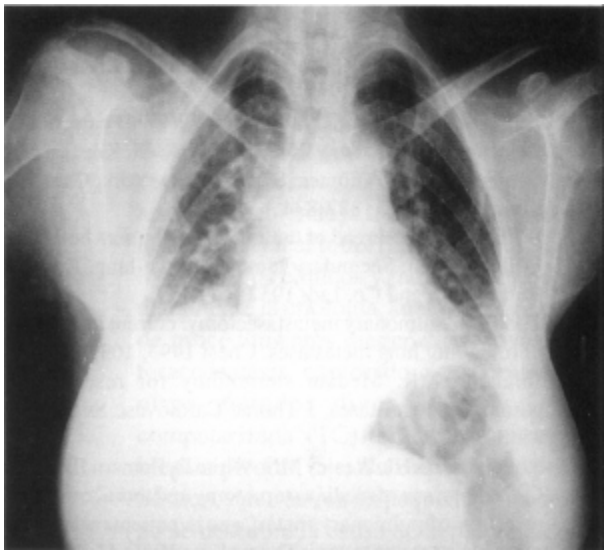
NEUMONITIS INDUCIDA POR METOTREXATE

M. Rodrigo Garzón.* J.J. Balsalobre Aznar.** S. Asensio Sánchez.* V. Villena Garrido.*
Servicio de Neumología (*), Servicio de Reumatología (**), Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Sr. Director:

La neumonitis inducida por metotrexate (Mtx) es una complicación seriadel tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Se presenta en el 3-5% de los pacientes bajo este tratamiento. Se han implicado varios factores de riesgo: alteraciones pulmonares intersticiales previas, diabetes mellitus, edad avanzada, etc. A pesar de ello, no parece predecible, ni tan siquiera con la realización de pruebas de función respiratorias seriadas.

Presentamos una mujer de 66 años, hipertensa, diagnosticada de AR en junio de 1997. En octubre de 1997 inició tratamiento con Mtx (7,5 mg/semana). Ingresó en diciembre de 1997 porun cuadro de dos meses de tos seca, fiebre y disnea. En la exploración física destacaba taquipnea, cianosis y crepitantes diseminados. Sistemático de sangre normal. VSG: 74 mm la primera hora. Bioquímica sérica: creatinina 1,34 mg/dl, LDH 482 U.I, resto normal. Proteína C reactiva normal. Factor reumatoide negativo. Radiografía de tórax al ingreso (Fig. 1): infiltrado retículo-micronodular difuso (previa. antes del tratamiento con Mtx: normal). La tomografía axial computarizadatorácica mostró engrosamiento septal con áreas de vidrio deslustrado periféricas. Gasometría arterial basal al ingreso: $PaCO_2$ 35,4 mmHg, PaO_2 :54 mm de Hg. Espirometría: CV 72%, CVF 70%, VEMS 86%, VEMS/VC 121%. Hemocultivos negativos. Fibrobroncoscopia: signos de bronquitis. Lavado broncoalveolar: cultivos negativos para bacterias, hongos y virus, tinción negativa para Pneumocystis carinii, y Löwenstein negativos. Biopsiatransbronquial: parénquima pulmonar con fibrosis, infiltrado inflamatorio linfocitario con abundantes polimorfonucleares, histiocitos e hiperplasia de neumocitos. Con el diagnóstico de neumonitis por Mtx, se suspendió la antibioterapia inicial, y se mantuvo el tratamiento esteroideo, con mejoría clínica y gasométrica, estando estable a los seis meses de seguimiento.



La toxicidad pulmonar por Mtx sigue un curso subagudo, estando los síntomas presentes varias semanas antes del diagnóstico[1,2] . El 50% de los casos se diagnostican las primeras 32 semanas de iniciado el tratamiento[1]. El indice de sospecha debe ser mayor los primeros dos años. Esto sugiere que la toxicidad no está en relación con la dosis acumulada [2,3] . Los síntomas consisten en disnea (más del 90%), tos no productiva (más del 80%) y fiebre (33%)[1,2,3]. La rapidez en la evaluación de los síntomas es de capital importancia para el diagnóstico. En la exploración física destaca la presencia de

taquipnea, cianosis y crepitantes en la auscultación. Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, encontrándose leucocitosis sin neutrofilia. El hallazgo radiológico más frecuente es la presencia de infiltrados intersticiales y alveolares bilaterales y basales[1,2]. Una radiografía de tórax normal practicamente excluye la toxicidad por Mtx. Histopatológicamente se caracteriza por un infiltrado intersticial linfocítico con células gigantes y bronquiolitis[4]. Se han propuesto unos criterios diagnósticos para la neumonitis por Mtx (Tabla I). Nuestro caso cumple los criterios mayores y cuatro criterios menores, lo que nos asegura el diagnóstico. Aunque es característica la descamación de neumocitos tipo II y de eosinófilos[4], no existen claras evidencias de que sea una reacción alérgica ni inmunológica al Mtx. El término de hipersensibilidad se basa en hallazgos histopatológicos más que en una hipersensibilidad verdadera[4]. Múltiples factores de riesgo se han implicado en la patogénesis, con resultados contradictorios. La duración del tratamiento, la dosis acumulada, la vía utilizada y la posología no parecen tener relación[5-6]. La presencia de alteraciones pulmonares previas, fundamentalmente enfermedades intersticiales parece importante, así como la diabetes mellitus[6]. La edad influye, presentando mayor riesgo los pacientes de edad avanzada[5]. En cuanto al pronóstico, la mayoría mejoran clínica y radiológicamente tras la suspensión del tratamiento. La mortalidad está en tomo al 17%[1]. El riesgo de recidiva tras la reintroducción del Mtx es alta por lo que se desaconseja[8].

Tabla 1

Criterios diagnósticos de la neumonitis por metotrexate según Kremer et al[1].

Criterios mayores:

1) Neumonitis por hipersensibilidad demostrada histológicamente (sin evidencia de microrganismos patógenos).

2) Evidencia radiológica de infiltrados pulmonares alveolares o intersticiales.

3) Hemocultivos y cultivo de esputo (si la tos es productiva) negativos.

Criterios menores:

1) Disnea de menos de 8 semanas.

2) Tos no productiva.

3) Saturación de oxígeno basal menor del 90%.

4) DL_{CO} < 70% del teórico para su edad.

5) Leucocitos < 15.000 mm^3.

Enfermedad definitiva: Criterio mayor 1 ó criterios mayores 2 y 3, y tres de los cinco criterios menores.

Enfermedad probable: Criterios mayores 2 y 3 y dos criterios menores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, Kaymakcian NIV,Macaluso M, Cannon GV,et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate associated lung injury inpatients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997; 40: 1829-1837.

2. Barrera P, Laan RF, Van Riel PL, Dekhuizyen R, Boerbooms AM, Van de Putte LB. Methotrexate related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994; 53: 434-439.

3. Hillquin P, Renoux X, Perrot X, Puechal S, Menkes CL Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Br J Rheum 1996; 35: 441-445.

4. Carson CW, Cannon GW, Egger MJ, Ward JR, Clegg DO. Pulmonary disease during treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. Semin Arthritis Rheum 1987; 16:186-195.

5. Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. J Rheum 1995; 22: 1043-1047.

6. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GV, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1997; 127: 356-364.