

معرفی یک مورد پنومونیت ناشی از متوترکسات در بیمار مبتلا به آرتریت پسوریازیزی

دکتر انوشه حقیقی - استادیار، عضو هیئت علمی بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
دکتر محمدباقر اولیا - استادیار، عضو هیئت علمی بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دکتر فاطمه شیرانی - استادیار، عضو هیئت علمی بخش روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

چکیده

متوترکسات از جمله داروهای ایمونوساپرسیو است که امروزه استفاده از آن در درمان آرتریت روماتوئید و آرتریت پسوریازیزی متداول شده است. پنومونیت یک عارضه خطرناک و غیرقابل پیش‌بینی این داروست که شیوع آن در مبتلایان به آرتریت روماتوئید بر اساس مطالعات گذشته‌نگر و آینده‌نگر بین ۰/۳٪ و ۱۸٪ گزارش شده است ولی در مبتلایان به آرتریت پسوریازیزی این عارضه به ندرت دیده می‌شود.

بیماری که در اینجا معرفی می‌گردد خانمی است ۶۳ ساله، مبتلا به آرتریت پسوریازیزی که با شکایت سرفه خشک از ۱۸ ماه قبل مراجعه کرد. او تحت درمان با متوترکسات از ۱۸ سال قبل بود و بیماری وی خاموش بود. پس از انجام CT.scan قفسه سینه (HRCT) بر اساس معیارهای تشخیصی *Carson* و *Kremer* تشخیص پنومونیت ناشی از متوترکسات داده شد و داروی بیمار قطع گردید. سه ماه پس از قطع دارو علائم بیمار بهبودی یافت.

کلید واژه ها: آرتریت پسوریازیزی - پنومونی - متوترکسات

مقدمه:

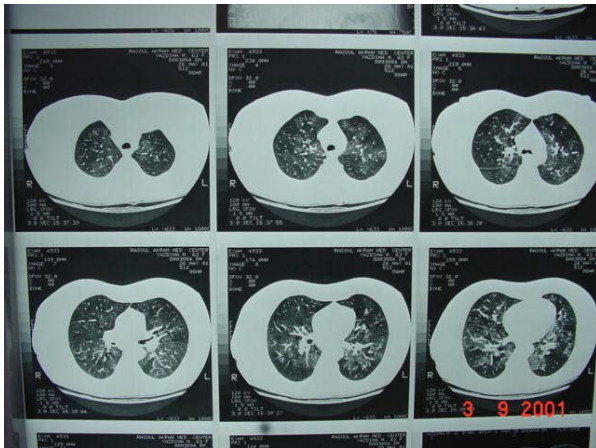
متوترکسات یکی از داروهای ایمونوساپرسیو است که در درمان بیماری‌های روماتیسمی به خصوص آرتریت روماتوئید و آرتریت پسوریازیزی مصرف می‌گردد. این دارو با مهار آنزیم Dihydrofolat reductase مانع از تولید متابولیت‌های پورین می‌گردد. متوترکسات عوارض مختلفی دارد که می‌تواند بسیار خفیف و یا خیلی شدید و کشنده باشد مانند عوارض گوارشی، سرکوب مغز استخوان، عوارض کبدی و عوارض ریوی. Pneumonitis یکی از جدی‌ترین عوارض این داروست که به صورت Ldiosyncratic بروز می‌کند و امکان وقوع آن در هر زمان در طول دوره درمان یا حتی هفته‌ها پس از قطع دارو وجود دارد. این عارضه در مبتلایان به آرتریت روماتوئید

تحت درمان با این دارو شیوع نسبتاً بالایی دارد (۱۸٪-۳٪) ولی گزارشات معدودی از بروز این عارضه در مبتلایان به آرتریت پسوریازیزی وجود دارد. احتمال بروز این عارضه در افراد مسن، بیماران دیابتی و افراد دچار هیپوآلبومینمی بیشتر است.

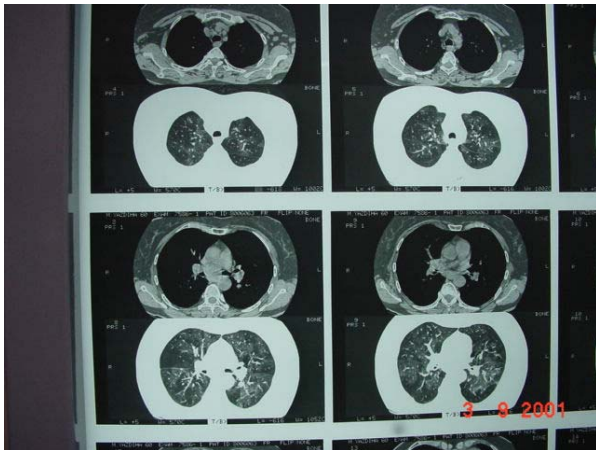
در اینجا بیماری مبتلا به آرتریت پسوریازیزی که به دنبال مصرف متوترکسات دچار Pneumonitis شده است معرفی می‌گردد.

معرفی بیمار:

بیمار زنی است ۶۳ ساله که با شکایت سرفه به کلینیک روماتولوژی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) مراجعه کرد. او که به دلیل ابتلا به آرتریت پسوریازیزی ۲۵ ساله،



شکل یک - سی تی اسکن قبل از درمان



شکل دو - سی تی اسکن بعد از درمان

بحث:

Pneumonitis ناشی از متوترکسات تظاهر بالینی اختصاصی ندارد. شکل معمول بروز آن به صورت سرفه‌های خشک است که در صورت عدم درمان منجر به ایجاد تنگی نفس می‌گردد. علایم عمومی مانند تب و ضعف گاه وجود دارد (۴، ۵). در معاینه فیزیکی ممکن است رالهایی در قواعد ریه‌ها شنیده شود.

هیچ تست آزمایشگاهی خاصی برای اثبات این بیماری وجود ندارد ولی آزمایشها ما را در رد سایر بیماری‌ها یاری می‌کنند. مهم‌ترین تشخیص افتراقی این بیماری عفونت است که با کشت خون و خلط و حتی گاهی کشت مایع BAL رد می‌شود. وجود ائوزینوفیلی در خون

از ۱۸ سال قبل تحت درمان با متوترکسات (ابتدا هفته‌ای ۱۰ میلی‌گرم، سپس ۷/۵ میلی‌گرم و اخیراً ۵ میلی‌گرم) بوده است. از ۱۸ ماه قبل دچار سرفه‌های خشک شده که تدریجاً بر شدت آنها افزوده شده بود. بیمار تنگی نفس و تب را ذکر نمی‌کرد. آرتریت وی از سالها قبل تحت کنترل بود و او به جز متوترکسات از کپسول ایندومتاسین و قرص استامینوفن جهت کنترل دردهای مکانیکی، آدالا جهت کنترل هیپر تانسینون (که از ۵ سال قبل به آن مبتلا بود) و اتیدرونات، کلسیم و ویتامین D جهت درمان استئوپروز (از ۶ ماه قبل) استفاده می‌کرده است.

در معاینه مفصلی Opera-glass deformity در دست‌ها، محدودیت حرکت مچ دست‌ها، Flexion contracture در آرنج‌ها و Cock-up deformity مشهود بود. پلاک‌های پسوریازیزی کوچکی در سطوح اکستنسور آرنج‌ها و زانوی راست وجود داشته و در معاینه ناخن‌ها Ridging مشهود بود. معاینه قلب و ریه‌ها طبیعی بود و در معاینه شکم نیز نکته غیرطبیعی وجود نداشت.

در بررسی‌های انجام شده Urinalysis, CRP, ESR, CBC نرمال و کشت خون، ادرار و خلط منفی بود. کراتینین $1/4 \text{ mg/dl}$ و در آزمایش مجدد $1/5 \text{ mg/dl}$ بود.

در گرافی قفسه سینه انفیلتراسیون در قواعد ریه‌ها دیده شد و در HRCT نمای Ground glass مشاهده شد (شکل ۱). در اسپرومتری انجام شده نمای Mixed مشهود بود ($TLC = 52/7\%$, $FVC = 59/8\%$, $FEV1 = 56/4\%$) و آزمایش گازهای خون شریانی هیپوکسمی را نشان می‌داد ($O_2.Sat = 80\%$, $PH = 7.34$, $P.CO_2 = 36$, $HCO_3 = 22$, $P.O_2 = 60$). به دلیل بالا بودن کراتینین، سونوگرافی کلیه، سونوگرافی داپلر شریاین کلیه و اسکن کاپتوپریل انجام شد که همگی طبیعی بود. در CT.Scan شکم کاهش اندازه کلیه‌ها، Bumpy شدن حدود آنها و Papillary calcification دیده شد که مطرح‌کننده Analgesic nephropathy بود. بنابراین متوترکسات، ایندومتاسین و استامینوفن قطع و بیمار تحت پیگیری قرار گرفت. سه ماه پس از قطع داروها سرفه بیمار کاملاً قطع شد و HRCT انجام شد که بهبودی واضحی را نشان می‌داد (شکل ۲).

نشده است ولی در مطالعات بالینی از آنها استفاده می‌گردد (۴). درمان این بیماری گاه با قطع دارو امکان‌پذیر است. در موارد شدید توصیه به مصرف کورتیکواستروئید می‌شود (۲).

در این بیمار منفی بودن کشت خون و خلط احتمال عفونت را ضعیف می‌کرد. تغییرات رادیولوژیک نیز با تشخیص پنومونیت دارویی مطابقت داشت و بر اساس معیارهای Carson و Kremer تشخیص MTX-induced Pneumonitis برای بیمار مطرح شد. بهبود علائم بالینی و رادیولوژیک به دنبال قطع MTX بدون هیچ تداخل درمانی خاص تشخیص پنومونیت ناشی از این دارو را تأیید می‌کند.

محیطی نیز به نفع این بیماری است. لکوسیتوز شایع است و گاهی از هیپوکسمی گاهی دیده می‌شود (۲).

یافته‌های رادیولوژیک در تشخیص این بیماری بسیار ارزشمند است. مشخص‌ترین یافته رادیولوژیک انفیلتراسیون‌های آلوئولر و انترستیسیل دو طرفه است که به ویژه در قواعد ریه‌ها دیده می‌شود (۴). وجود نمای Ground glass در HRCT مؤید Pneumonitis است. Pulmonary nodulosis نیز با مصرف این دارو گزارش شده است (۲).

به منظور تشخیص این بیماری تاکنون سه دسته معیار تشخیصی مطرح شده است (جدول شماره ۱) که اگرچه درجه حساسیت و اختصاصی بودن آنها ارزیابی

جدول شماره ۱ - معیارهای تشخیصی پنومونیت ناشی از متوترکسات

Carson et al

1. Clinical course consistent with a hypersensitivity reaction.
2. Infiltrates on chest roentgenogram.
3. Exclusion of infection and other pulmonary disease.
4. Pathology consistent with drug-induced injury.

Probable disease: 3 criteria

Possible disease: 2 criteria

Definite disease: 6 of 9 criteria

Probable disease: 5 of 9 criteria

Possible disease: 4 of 9 criteria

Kremer et al

Major criteria

1. Hypersensitivity Pneumonitis by histopathology (and without evidence of pathogenic organisms)
2. Radiologic evidence of pulmonary interstitial or alveolar infiltrates.
3. Negative blood (if afebrile) and initial sputum (if produced) cultures for pathogenic organisms.

Minor criteria

1. Shortness of breath of less than 8 weeks.
2. Nonproductive cough.
3. O₂ saturation < 90% at the time of initial evaluation on room air.
4. DLco 70% of that predicted for age.
5. WBC < 15000/mm³

Definite disease: Major criterion 1 (pathology), or Major criteria 2 and 3 and 3 of 5 Minor criteria.

Probable cases: Major criteria 2 and 3 and 2 Minor criteria.

Searle et al

1. Acute onset of shortness of breath
2. Fever > 38.0°C
3. Tachypnea > 28 breaths per minute and nonproductive cough.
4. Radiologic evidence of pulmonary interstitial or alveolar infiltrates.
5. WBC < 15000/mm³ (with or without eosinophilia)
6. Negative blood and sputum cultures for pathogenic organisms (obligatory)
7. PFT demonstrating restrictive pulmonary function with decreased diffusion capacities.
8. PO₂ on room air of < 66mm Hg at time of admission.
9. Biopsy histopathology consistent with bronchiolitis or interstitial Pneumonitis with giant cells and without evidence of pathogenic microorganisms.

References

منابع و مأخذ

1. Weinblatt ME. Methotrexate. In: Ruddy S, Haris ED, Slede CB eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001:841-852.
2. Alarcon GS. Methotrexate: Its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In: Koopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:743-768.
3. Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:917-935.
4. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Subiaco S, Lamanna G, Cervini C. Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: Report of 5 cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 1997;16(3):296-304.
5. Hand SH, Smith JK, Chaudhary BA. Methotrexate pneumonitis: a case report and summary of the literature. *J Med Assoc Ga.* 1989;78(9):625-628.