

## Introducción

**Palabras claves:** Metotrexate, neumonitis, Leucemia

El Metotrexate es un análogo del ácido fólico que antagoniza la proliferación celular(1), suprime las citocinas pro-inflamatorias y tiene también un débil efecto supresor del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). Se usa en diferentes enfermedades inflamatorias sistémicas(2), en enfermedades oncológicas, como manejo inmunosupresor en trasplantados, entre otros usos. Cerca del 1% de los pacientes presentan riesgo de desarrollar neumonitis por hipersensibilidad inducida por Metotrexate posterior a 2 años de su uso. Son pocos los casos reportados en la literatura, pero la mayoría de estos pacientes son adultos con patologías reumatológicas(3).

Por lo anteriormente expuesto, en este reporte de caso se presentará un paciente de 12 años con antecedente de Leucemia linfoblástica aguda de células B con dos recaídas, con trasplante de médula ósea alogénico, EICH cutáneo como complicación, en manejo con Metotrexate quien desarrollo una neumonitis

Tabla 1. Criterios de Searles and McKendry para neumonitis por metotrexate(3)

1. Inicio agudo de dificultad respiratoria
2. Temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$
3. Taquipnea  $\geq$  a 28/min y tos no productiva
4. Evidencia radiológica de opacidades pulmonares intersticiales o alveolares
5. Conteo de glóbulos blancos  $\leq$ 15000
6. Cultivos de esputo y de sangre negativos
7. Pruebas de función pulmonar con función restrictiva y disminución de capacidades de difusión
8. PO<sub>2</sub> al ambiente  $<$ 55 mmHg
9. Biopsia con histopatología consistente con bronquiolitis o neumonitis intersticial sin evidencia de organismos patológicos

Tabla 1. Criterios de Searles and McKendry para neumonitis por Metotrexate

## Bibliografía

1. Jakubovic BD, Donovan A, Webster PM, Shear NH. Methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Can Respir J.* 2013 Jun;20(3):153–5.
2. Kurt A, Tumkaya L, Turut H, Cure MC, Cure E, Kalkan Y, et al. Original Article: Protective Effects of Infliximab on Lung Injury Induced by Methotrexate. *Ef Prot Infliximab Sobre El Daño Pulm Inducido Por Metotrexato Span Castilian.* 2015 Nov 1;51:551–7.
3. Liu Y-C, Tu Y-L, Wu R-C, Huang J-L, Yao T-C. Life-threatening pneumonitis complicating low-dose methotrexate treatment for juvenile idiopathic arthritis in a child. *Pediatr Emerg Care.* 2014 Jun;30(6):415–7.
4. Mateo-Soria L. Toxicidad pulmonar inducida por metotrexato. *Semin Fund Esp Reumatol.* :176–82.
5. Yamakawa H, Yoshida M, Takagi M, Kuwano K. Late-onset methotrexate-induced pneumonitis with neutrophilia in bronchoalveolar lavage fluid. *BMJ Case Rep.* 2014 Sep 29;2014.

## Descripción del caso

Paciente masculino de 12 años con antecedente de leucemia linfoblástica aguda diagnosticada en 2006 con dos recaídas, última en 2013 y trasplante de medula ósea alogénico (madre) en 2014. En 2015 diagnóstico de EICH (enfermedad injerto contra huésped) crónico cutáneo en manejo por dermatología y en enero de 2016 ausencia de enfermedad de base por AMO (aspirado médula ósea). Está en manejo con Metotrexate 10 mg 1 vez a la semana, además de Folinato de calcio, Aciclovir, Trimetoprim Sulfa, Fluconazol, Prednisolona y Ursacol.

Consulta en mayo del 2016 por cuadro de 1 semana de evolución de disnea de medianos esfuerzos asociado a dolor en hemitórax derecho, inicialmente de intensidad 5/10 irradiado a región infraescapular derecha, intermitente que se exacerba con la inspiración profunda y con los esfuerzos. 5 horas antes del ingreso presenta aumento de la disnea y del dolor a 8/10 posterior a un esfuerzo. Al examen físico se evidencia taquicardia, taquipnea y saturación limítrofe al ambiente, afebril, la auscultación cardiopulmonar está normal, con máculas hiperocrómicas en piel de forma generalizada y eritema en labios, y el resto del examen físico sin alteraciones.

Se realizan paraclínicos con hemograma y electrocardiograma normal, transaminasas levemente elevadas y PCR francamente positiva. Radiografía tórax moderadas opacidades intersticiales en ambos campos pulmonares. Diagnóstico inicial bronquiolitis obliterante. Se realiza TAC de tórax con vidrio esmerilado con presencia de masas espículadas aleatorias, algunas subpleurales con mínimo derrame pleural derecho y nódulos aleatorios. Se sospechan siembras fúngicas por lo que se inicia Voriconazol y se busca descartar neoplasia pulmonar y tuberculosis.

Se hace nuevo AMO, se descartó compromiso de enfermedad de base; se tomó carga viral para citomegalovirus indetectable y Epstein Barr con 29061 copias; fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar con resultados negativos; biopsia pulmonar con tinciones de Gram, auramina, Romanowsky-Wright y KOH negativos con lo que se descartó infección y malignidad, y con reporte compatible de enfermedad pulmonar intersticial y pleural-like secundaria a toxicidad por Metotrexate. Se suspende este medicamento, se continua la Prednisolona, se inicia Micofenolato Mofetilo y se da salida hospitalaria por adecuada evolución del paciente.



Figura 1A y 1B. TAC de torax: Se evidencia patrón de vidrio esmerilado en todo el estudio con presencia de masas espiculadas aleatorias, algunas subpleurales con mínimo derrame pleural derecho, nódulo aleatorio.

## Discusión

El Metotrexate un análogo del ácido fólico usado en múltiples enfermedades crónicas inflamatorias y cánceres como la leucemia linfoblástica aguda por la inmunosupresión de citoquinas proinflamatorias y del TNF- $\alpha$ . La toxicidad por este medicamento puede ser dosis y tiempo dependiente siendo el sistema pulmonar uno de los afectados(2). Se presenta del 1-7%, de forma no predecible y mortal por lo que es necesario su reconocimiento temprano(1,3).

Estas complicaciones pulmonares se presentan en diferentes patrones clínicos, radiológicos e histológicos, siendo la más común la neumonitis(4). Se presenta con insuficiencia respiratoria aguda y subaguda con tos, disnea, fiebre que son inespecíficos siendo un diagnóstico difícil y se debe hacer el vínculo con el medicamento de manera juiciosa para diagnosticarlo apropiadamente(1,3,4). Dentro de las teorías propuestas está la infección por virus o bacterias, reacción de hipersensibilidad o efecto tóxico directo sobre el tejido pulmonar(1,2). La histopatología es característica pero no específica y el diagnóstico final se hace de manera circunstancial con la presencia de neumonitis durante el uso del medicamento y la resolución de los síntomas posterior a la suspensión del mismo, siempre descartando otras etiologías(3).

En la radiografía de tórax se evidencia un patrón intersticial que no es claramente infeccioso y en la tomografía axial computarizada opacidades en vidrio esmerilado con o sin focos de consolidación. Si se realizan pruebas pulmonares tienen un patrón restrictivo y tanto el lavado broncoalveolar con la biopsia pulmonar son inespecíficas sin evidencia de microorganismos patológicos(1).

De acuerdo a los criterios de Searles and McKendry que están listados en la tabla 1(3) nuestro paciente cumple con 6 de 9 criterios y teniendo en cuenta que se descartaron las patologías infecciosas que más comúnmente producen infecciones pulmonares y la recurrencia de la enfermedad de base, se confirma la sospecha diagnóstica.

La suspensión del medicamento puede ser suficiente para la resolución de la condición con mejoría de los síntomas, de los cambios radiológicos y laboratorio, pero en ocasiones los esteroides han mostrado efectividad en acelerar este proceso(1,5).

En la mayoría de los casos el pronóstico es muy bueno con una baja progresión a fibrosis pulmonar, sin embargo, en la literatura se ha reportado una mortalidad hasta del 13%(1).