

## گزارش یک مورد بثورات منتشر ناشی از مسمومیت با متوترکسات: گزارش موردی

## چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۰۲ ویرایش: ۱۳۹۷/۱۱/۰۹ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۲۱ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۵/۳۱

**زمینه:** متوترکسات به‌عنوان یک داروی آنتی‌متابولیت، هر چند دارای عوارض متعددی است، ولی بروز پتشی‌های منتشر جلدی (بثورات ماکولوپاپولر) از عوارض بسیار نادر آن حتی در دوزهای پایین می‌باشد.

**معرفی بیمار:** بیمار یک زن ۷۷ ساله به‌دلیل اجرای نادرست دستور نحوه مصرف داروی متوترکسات، با راش‌های پوستی منتشر با وجود مصرف داروهای مختلف برای درمان بیماری مزمن روماتیسمی از پیش موجود به بخش اورژانس بیمارستان آورده شده بود، بیمار با شک به مسمومیت با متوترکسات، پس از بررسی‌های لازم و نیز اقدامات درمانی اولیه، تحت درمان با فاکتور محرک کلونی ماکروفاژ-گرانولوسیت قرار گرفت و به‌طور شگفت‌انگیزی تمام عوارض بالینی و آزمایشگاهی ایجاد شده بهبود یافت.

**نتیجه‌گیری:** در زمان مصرف متوترکسات توسط بیمار حتی با تجویز پزشک متخصص، با بروز هرگونه نشانه‌های پوستی مانند راش‌های ماکولوپاپولر منتشر بدون خارش باید به فکر مسمومیت با متوترکسات بود.

**کلمات کلیدی:** فولیک اسید، متوترکسات، مسمومیت، بثورات جلدی.

بابک مصطفی زاده<sup>۱</sup>فارس نجاری<sup>۱\*</sup>آزاده سعیدی<sup>۲</sup>درسا نجاری<sup>۳</sup>

۱- گروه پزشکی قانونی و مسمومیت، دانشکده پزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- گروه پزشکی قانونی، بیمارستان حضرت

فاطمه (س)، رباط کریم، تهران، ایران.

۳- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

شهید بهشتی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه چمران، میدان شهید

شهریاری، خیابان کودکیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید

بهشتی، دانشکده پزشکی. تلفن: ۰۲۱-۲۳۸۷۲۵۴۰

E-mail: najari.hospital@sbm.ac.ir

## مقدمه

کاهش اشتها، تهوع و استفراغ از عوارض جانبی مهم و شایع متوترکسات می‌باشند.<sup>۱</sup> اما گاهی به‌ندرت مصرف بیش از حد این دارو به‌علت اشتباه در دریافت دستور مصرف دارو، سبب مشکلاتی برای برخی بیماران می‌شود،<sup>۲</sup> با توجه به اهمیت موضوع در این مقاله موردی به ارایه گزارشی در مورد مصرف بیش از حد داروی متوترکسات به‌علت برداشت اشتباه بیمار در مورد دوز و مقدار داروی مصرفی پرداخته شد.

## معرفی بیمار

بیمار زن ۷۷ ساله با سابقه چندین ساله آرتریت روماتوئید و درمان با کورتیکواستروئیدها، به‌علت ترشحات خون‌آبه‌ای از دهان و ضایعات پوستی قرمز رنگ در نواحی قدام تنه، شانه چپ و بازو چپ

متوترکسات از آنالوگ‌های اسید فولیک است که با اتصال به دی‌هیدروفولات ردوکتاز از احیای دی‌هیدروفولات به ترکیب تتراهیدروفولات جلوگیری می‌کند و در نتیجه باعث مهار ساخت DNA، RNA، تیمیدیلات و پروتیین می‌شود.<sup>۱</sup> سلول‌هایی که تکثیر سریع دارند بیش از سایر سلول‌های بدن تحت تأثیر این دارو قرار می‌گیرند.<sup>۲</sup> متوترکسات دارویی با خواص شیمی‌درمانی است و در درمان کارسینوم پستان، سر و گردن، ریه، تومور تروفوبلاستیک، لوسمی لنفوسیتیک حاد، لوسمی منژنرال، لنفوم‌های غیر هوچکینی، مایکوز فونگوئیدس، استئوسارکوما، پسوریازیس و آرتریت روماتوئید به‌کار می‌رود.<sup>۳</sup> زخم و خونریزی‌های گوارشی، اسهال، لکوپنی، سپتی‌سمی، ترومبوسیتوپنی، استئوماتیت، زخم، ژنژیویت، فارنژیت،

در عین حال سونوگرافی شکم و لگن طبیعی بود، در نوار قلبی دریافت‌شده از بیمار به غیر از وجود موج T معکوس در لیدهای پره‌کاردیال، نکته غیرطبیعی دیگری یافت نشد، بنابراین بیمار با تشخیص اولیه مسمومیت با متوتروکسات بستری گردید و تحت درمان با آمپول فولینیک اسید با دوز ۳۰ mg وریدی هر ۶ ساعت و Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) با دوز ۳۰۰ µg زیرجلدی روزانه قرار گرفت. طی روز سوم درمان تعداد گلبول‌های سفید رو به افزایش رفت و به تعداد ۲۹۰۰ رسید، اما همچنان تعداد پلاکت‌ها ۲۰۰۰۰ بود. در روز پنجم تعداد گلبول‌های سفید خون ۳۹۰۰ و تعداد پلاکت‌ها ۳۸۰۰۰ و در روز هفتم تعداد گلبول‌های سفید ۱۱۰۰۰ و پلاکت‌ها ۵۵۰۰۰ بود. کراتینین (بدون نیاز به دیالیز در طول بستری) و سایر آزمایش‌های غیرطبیعی بیمار در زمان ترخیص نرمال بود و نوار قلبی بیمار نیز به‌طور کامل طبیعی شده بود. در طول بستری نیز آنزیم‌ها و تست‌های عملکرد کبد در حد نرمال بود. فولینیک اسید و GM-CSF قطع و بیمار مرخص شد و در پیگیری‌های انجام‌شده تمامی آزمایش‌های غیرطبیعی بدو بستری، نرمال بودند.

## بحث

در مطالعه موردی Yosefi و همکاران به بررسی و گزارش یک زن ۲۰ ساله با تشخیص بیماری تروفوبلاستیک پایدار حاملگی پرداخته شد که پس از بررسی‌های تکمیلی لازم و توصیه به شیمی‌درمانی تک‌دارویی با رژیم مقادیر کم متوتروکسات، دارو به وی تزریق شد، اما پس از دریافت اولین دوره درمان، بیمار دچار عوارض غیرمعمول تهدیدکننده حیات ناشی از شیمی‌درمانی با متوتروکسات شد که نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه گردید، ولی سرانجام با درمان‌های نگهدارنده بهبودی یافت. این امر نشان می‌دهد که داروی متوتروکسات حتی با دوز کم هم سبب عوارض جانبی می‌شود،<sup>۸</sup> به‌طوری‌که در مطالعه Bell و همکاران در ۱۵ بیمارشان عوارض متوتروکسات گزارش گردیده بود، ولی عنوان مسمومیت در این مطالعه به مانند مورد ما به‌کار برده نشده بود،<sup>۹</sup> از طرفی در مطالعه Jariwala و همکاران وی نیز زخم‌های نکروتیک به‌همراه علائم ساپرشن عملکرد مغز استخوان گزارش در دو بیمار پسوریازیس گزارش شده بود، که با مورد معرفی‌شده کنونی از نظر

به بخش اورژانس مراجعه نمودند. در شرح‌حال دریافت‌شده بنا به دستور پزشک فوق‌تخصص روماتولوژی برای بیمار قرص متوتروکسات ۳ عدد در هفته (۱ عدد یک‌روز در میان) تجویز شده بود که بیمار به‌صورت اشتباهی در حالی که خودش مستقیم مسئول مصرف دارو بوده است، هر روز ۳ عدد به‌مدت ۴ روز مصرف کرده بود (در کل ۱۲ عدد). به‌دنبال این مصرف متوالی دچار ضایعات پوستی بدون خارش شده بود. بیمار سابقه دیابت تحت کنترل با گلی‌بن‌کلامید داشت. در معاینه بیمار به‌طور کامل هوشیار بود، فشارخون بیمار ۱۳۲/۷۰، ضربان قلب ۸۲ تا در دقیقه، تعداد تنفس ۲۰ عدد در دقیقه، دمای بدن از طریق آگزیلاری ۳۷/۱ °C بود، اشباع اکسیژن شریانی ۹۵٪ بود. مردمک‌ها نرمال سایز بود و ردور گردن وجود نداشت، در فوندوسکوپي ته چشم‌ها نرمال بود، ملتحمه چشم‌ها محتقن بود، در معاینه مخاط‌های دهان و گلو دارای علائم موکوزیت بود، ضایعات پتشیال متعدد در ناحیه قدامی فوقانی قفسه‌سینه، بالای بازوها و شانه‌ها وجود داشت که فاقد برجستگی و اریتم اطراف بود، معاینه مقعد و ناحیه تناسلی و اندام‌های تحتانی فاقد نکته غیرطبیعی بودند، علامت بابنسکی کف پاها، نوتر بود و میوکلونوس یافت نشد، در بررسی آزمایش‌های بیمار پیش از شروع درمان براساس جدول ۱ بود.



شکل ۱: پتشی‌های گسترده بر روی پوست ناحیه گردن در هنگام مراجعه

جدول ۱: تفاوت و تشابه این مطالعه با سایر مطالعات مشابه

متغیرها	مطالعه کنونی	Yousefi, et al <sup>8</sup>	Bell, et al <sup>9</sup>	Jariwala, et al <sup>10</sup>	Weidmann, et al <sup>11</sup>
علت مراجعه	مسمومیت	حاملگی مول	عارضه	پسوریازیس	مسمومیت
تعداد بیمار	یک نفر	یک نفر	۱۵ نفر	دو نفر	یک نفر
پیش‌آگهی بیمار	بهبودی	بهبودی	بهبودی	فوت بیمار	بهبودی

اشتباهی فوت کردند.<sup>۱۱</sup> البته در مطالعه Weidmann و همکاران در انگلیس با گزارش یک مورد مسمومیت با متوترکسات همانند پژوهش کنونی، مصرف با دوز بالای دارو را به‌علت عدم نظارت کافی بر روی بیمار گزارش نمودند که البته مورتالتی در پی نداشت.<sup>۱۱</sup>

نوع بیماری زمینه‌ای و نوع عارضه پیش‌آمده تفاوت اساسی دارد. هرچند بیمار مورد بررسی در مطالعه کنونی فوت نکرد، اما در گزارش موردی Jariwala و همکاران، دو مورد از بیمارانی که به‌علت ابتلا به پسوریازیس در حال مصرف متوترکسات بودند، به‌علت دوز مصرفی

## References

- Grosflam J, Weinblatt ME. Methotrexate: mechanism of action, pharmacokinetics, clinical indications, and toxicity. *Curr Opin Rheumatol* 1991;3(3):363-8.
- Paller AS. Dermatologic uses of methotrexate in children: indications and guidelines. *Pediatr Dermatol* 1985;2(3):238-43.
- Montaudié H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25 Suppl 2:12-8.
- Barker J, Horn EJ, Lebwohl M, Warren RB, Nast A, Rosenberg W, et al; International Psoriasis Council. Assessment and management of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: report from a consensus conference to evaluate current practice and identify key questions toward optimizing methotrexate use in the clinic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(7):758-64.
- Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(5):824-37.
- Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(4):652-9.
- Peponis V, Kytaris VC, Chalkiadakis SE, Bonovas S, Sitaras NM. Ocular side effects of anti-rheumatic medications: what a rheumatologist should know. *Lupus* 2010;19(6):675-82.
- Yousefi Z, Sherafati G, Fani A. Uncommon toxicity of low-dose methotrexate: case report. *Tehran Univ Med J* 2015;73(7):540-3.
- Bell R, Sullivan JR, Burdon JG, Sinclair R. Toxic rash associated with high dose methotrexate therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1979;5:57-61.
- Jariwala P, Kumar V, Kothari K, Thakkar S, Umrigar DD. Acute methotrexate toxicity: a fatal condition in two cases of psoriasis. *Case Rep Dermatol Med* 2014;2014: 946716.
- Weidmann A, Foulkes AC, Kirkham N, Reynolds NJ. Methotrexate toxicity during treatment of chronic plaque psoriasis: a case report and review of the literature. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014;4(2):145-56.

## Acute methotrexate poisoning with diffuse rash: a case report

Babak Mostafazadeh M.D.<sup>1</sup>  
Fares Najari M.D.<sup>1\*</sup>  
Azadeh Saeidi M.D.<sup>2</sup>  
Dorsa Najari M.Sc.<sup>3</sup>

1- Department of Toxicology and Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Forensic Medicine, Hazrate Fatemeh Hospital, Robat Karim, Tehran, Iran.

3- Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Koodakyar St., Shahid Shahriari Sq., Chamran Highway, Tehran, Iran.  
Tel: +98 21 23872540  
E-mail: najari.hospital@sbsmu.ac.ir

### Abstract

Received: 22 Jan. 2019 Revised: 29 Jan. 2019 Accepted: 12 Aug. 2019 Available online: 22 Aug. 2019

**Background:** Methotrexate is an anti-metabolite drug and one of the folic acid analog that it can play an important and functional role in the treatment of many malignancies and inflammatory diseases. However, the development of petechiae (maculopapular rash) is a very rare complication.

**Case Presentation:** The patient was a 77 years old woman, Aryan race, who was known a case of severe and progressive rheumatoid arthritis. She previously was treated by multiple drugs such as salicylates, gold, corticosteroids, because of unresponsiveness to these drugs, physician prescribed methotrexate once a day, but patient misunderstands and use three times per day for days. Patient with this history referred to a poisoning emergency. In a physical exam, she had oral and throat erythema and swelling of mucosa. In the funduscopy of eyes, bottom of the eyes was normal and conjunctival eyes were prurient she had multiple petechiae at the upper part of chest and base of neck and shoulders and arms with no swelling around petechiae. The lesion had no itching. She had no other sign besides laboratory analysis showed a high level of creatinine, leukopenia, decreased the level of platelets, patient with high suspicious of methotrexate poisoning underwent to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and folic acid treatment. After treatment all of her signs recovered and laboratory tests became normal.

**Conclusion:** At the time of taking methotrexate by the patient, even with appointment of a specialist physician, with any skin signs such as maculopapular rash without itching, we should consider poisoning with methotrexate, and think appropriately about it. This suggests that methotrexate can cause side effects even at low doses.

**Keywords:** folic acid, methotrexate, poisoning, rash.