

Anna Smędra-Kaźmirska¹, Agnieszka Paula Jurczyk¹, Stefan Szram², Jarosław Berent¹

Przypadkowe zatrucie metotreksatem – opis przypadku

Accidental intoxication with methotrexate – a case report

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej UM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Berent

² Z Zakładu Orzecznictwa Sądowo-Lekarskiego i Ubezpieczeniowego Katedry Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

p.o. Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Szram

W pracy przedstawiono przypadek 49-letniego mężczyzny, u którego doszło do przypadkowego zatrucia metotreksatem. Mężczyzna został przyjęty do oddziału nefrologicznego z powodu uogólnionego rumienia całego ciała, świądu skóry, obrzęku twarzy, gorączki oraz trudności w oddychaniu. W dniu przyjęcia w badaniach dodatkowych z odchył od stanu prawidłowego stwierdzono niedokrwistość miernego stopnia, znacznego stopnia leukopenię, trombocytopenię oraz podwyższone stężenie białka C reaktywnego. W trakcie hospitalizacji lekarze podejrzewali, że stan chorego może być spowodowany uogólnionym zakażeniem, toksycznym uszkodzeniem szpiku lub hematologiczną chorobą szpiku. Ostatecznie stwierdzono, że przyczyną dolegliwości chorego było omyłkowe przyjęcie łącznie 35 mg metotreksatu (5 mg dziennie przez siedem dni). Pomimo zastosowanego intensywnego leczenia chory zmarł siedem dni po przyjęciu do szpitala. Przeprowadzona sekcja zwłok potwierdziła, że mężczyzna zmarł z powodu ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej w przebiegu zatrucia metotreksatem.

The report presents a case of a 49-year-old man, who was accidentally intoxicated with methotrexate. The man was admitted to a nephrology ward because of generalized erythema involving the entire body, skin pruritus, face edema, fever and difficulty with breathing. On the day of admission, additional studies demonstrated a moderate degree of anemia, considerable leucopenia, thrombocytopenia and an increased level of C-reactive protein. In the course of hospitalization, doctors suspected the condition of the patient to be possibly caused by generalized infection, toxic lesion of the bone marrow or hema-

tological bone marrow disease. Finally it was established that the cause of the patient's disease was his erroneous taking of a total of 35 mg of methotrexate (5 mg per day for seven days). Despite intensive treatment, the patient died seven days after admission. Autopsy confirmed that the man died from acute circulatory and respiratory insufficiency caused by intoxication with methotrexate.

Słowa kluczowe:

metotreksat, aplazja szpiku, przypadkowe zatrucie

Key words:

methotrexate, myelophthisis, accidental intoxication

WSTĘP

Metotreksat to antagonist kwasu foliowego o działaniu przeciwnowotworowym i immunosupresyjnym. Lek ten działa głównie przez zahamowanie syntezy DNA, pośrednio hamuje również syntezę RNA i białek. Metotreksat jest podawany doustnie oraz na drodze iniekcji dożylnych i domięśniowych. Metotreksat dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, a jego dostępność biologiczna wynosi 60%. Dawka metotreksatu jest ustalana indywidualnie w zależności od wskazań, ogólnego stanu chorego i morfologii krwi obwodowej. W chorobach nowotworowych stosowane są tzw. dawki małe (dawka pojedyncza metotreksatu nie przekracza 100 mg/m²pc), średnie (dawka pojedyncza metotreksatu od 100 do 1000 mg/m²pc) lub duże (dawka pojedyncza metotreksatu powyżej 1000 mg/m²pc)

zależnie od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii. W reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycy podaje się początkowo 2,5-7,5 mg/tydzień, zaś maksymalnie 10-25 mg/tydzień.

U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, jeżeli podanie leku jest niezbędne, należy zmniejszyć dawkę o 50%. Lek ten nie przenika przez barierę krew-mózg, wydalany jest z moczem, w dużej części w postaci niezmienionej. Metotreksat w dawkach przeciwnowotworowych należy stosować ostrożnie, pod kontrolą parametrów morfologii krwi i z oznaczeniem stężenia leku w surowicy, a jeżeli wystąpi duża supresja szpiku równocześnie podaje się czynniki wzrostu neutrofilii (np. Neupogen) i przetacza się koncentrat płytek krwi.

Przeciwwskazaniem do stosowania metotreksatu są zaburzenia czynności wątroby, nerek, hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, choroby zakaźne, owrzodzenia jamy ustnej i przewodu pokarmowego, niedobory odporności.

Działania niepożądane po zastosowaniu metotreksatu to m.in. zaczerwienienie skóry, świąd, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, wylewy podskórne, teleangiektazje, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenia, krwawienia, posocznica, zapalenie dziąseł, gardła i błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, jadłowstręt, trudności w połykaniu, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja jelit, marskość wątroby, oliguria, anuria, zaburzenia elektrolitowe, zapalenie pęcherza moczowego, bóle głowy, gorączka. W przypadku przedawkowania jako antidotum należy podać preparat folinianu wapnia. Niektóre leki, np. kwas acetylosalicylowy mogą zwiększać stężenie metotreksatu w surowicy [1, 2].

W piśmiennictwie opisywano dość rzadkie przypadki zatrucia metotreksatem spowodowane przedawkowaniem tego leku w trakcie leczenia chorób nowotworowych lub autoimmunologicznych. Zatrucia te wynikały z wydania nieprawidłowych zaleceń przez lekarza, omyłkowego przyjęcia tabletek o większej dawce leku niż zamierzona lub podania większej dawki leku w iniekcji [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. W jednej z prac opisano cztery przypadki śmiertelnego zatrucia u chorych leczonych metotreksatem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. We wszystkich czterech przypadkach podawano chorym metotreksat, zamiast raz w tygodniu, codziennie przez

kilka dni, w dawce od 10 do 20 mg. Żaden z chorych nie miał niewydolności nerek. Objawy zatrucia pojawiły się po 7-9 dniach stosowania leku. U wszystkich chorych doszło do rozwoju pancytopenii i ostatecznie do zgonu [1]. Z drugiej strony opisywano również przypadki zatrucia metotreksatem u osób hemodializowanych z powodu skrajnej niewydolności nerek, które nie zakończyły się zgonem. W jednym z nich chorej podano dwukrotnie, w odstępie jednego tygodnia, po 5 mg metotreksatu. Cztery dni po podaniu drugiej dawki doszło do wystąpienia aplazji szpiku kostnego, biegunki i owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej. Po 3 tygodniach intensywnego leczenia chora wróciła zupełnie do zdrowia [3].

Brak jest doniesień w dostępnym piśmiennictwie o przypadkowych śmiertelnych zatruciach metotreksatem u osoby, która nie była świadoma, że przyjmuje lek przeciwnowotworowy i immunosupresyjny, a lek ten został jej wydany omyłkowo zamiast innego preparatu.

OPIS PRZYPADKU

W dniu 6 lipca 2009 roku 49-letni mężczyzna przewlekłe dializowany z powodu krańcowej niewydolności nerek w przebiegu ich kłębuszkowego zapalenia, został przyjęty do oddziału nefrologicznego z powodu uogólnionego rumienia całego ciała, świądu skóry, obrzęku twarzy, gorączki oraz trudności w oddychaniu. W dniu przyjęcia do oddziału w badaniu przedmiotowym z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono m.in. uogólnioną czerwonawą wysypkę obejmującą praktycznie całe ciało, obrzęk okolicy prawego oczodołu, zaczerwienienie twardówki prawego oka, martwicze zmiany błony śluzowej jamy ustnej, niemiarową czynność serca o częstości ok. 80/min oraz podwyższone ciśnienie tętnicze krwi 170/100 mmHg. W badaniach dodatkowych z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono niedokrwistość miernego stopnia, znacznego stopnia leukopenię (WBC 1,49 tys/ μ l), trombocytopenię oraz podwyższone stężenie białka C reaktywnego (176,78 mg/l). Stan chorego w czasie hospitalizacji był średnio ciężki, ale stabilny. Mężczyzna skarżył się jedynie na niemożność spożywania posiłków z powodu bólu gardła. Po paru dniach hospitalizacji wysypka przybrała charakter krwotocznej, pojawiła się u chorego uporczywa biegunka (10-20 stolców dziennie) oraz krwawienia

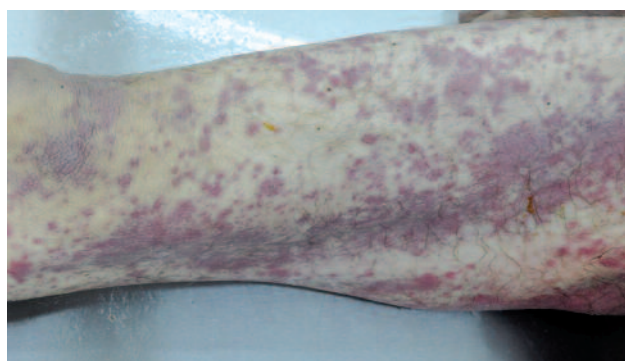
z nosa. Przez cały czas występowała u niego gorączka do 38 st. C pomimo stosowania antybiotyków szerokowidmowych. W czasie jednej z licznych przeprowadzonych konsultacji wysunięto podejrzenie, że stan chorego może być spowodowany czynnikami alergiczno-toksycznymi. W dniu 9 lipca 2009 roku żona chorego, na prośbę lekarza, przyniosła wszystkie leki ostatnio przyjmowane przez męża – wśród tych leków był metotreksat. Chory stwierdził, że zażywał metotreksat zamiast leku Metohexal (lek kardiologiczny stosowany m.in. w leczeniu nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia, zaburzeniach rytmu serca) od 30 czerwca do 6 lipca 2009 roku, łącznie 35 mg (1 tabl. – 5 mg). Po przeprowadzeniu konsultacji z lekarzem kliniki ostrych zatruc, ustalono że biorąc pod uwagę czas rozpadu metotreksatu oraz fakt, że od czasu przyjęcia ostatniej dawki minęły cztery doby, nie można już było mówić o czynnym toksycznym działaniu metotreksatu, a raczej o jego skutkach pod postacią niewydolności szpiku. W leczeniu stosowano m.in. Ceftriaxon, Vankomycynę, Biodacynę, Biseptol, Flukonazol, Nystatynę do pędzlowania jamy ustnej, węglan wapnia, Alfa-kalcidol, Clemastin i Dexametazon, Neupogen, świeżo mrożone osocze oraz koncentrat krwinek płytkowych. Pomimo stosowanego leczenia stan chorego nie uległ poprawie. W dniu 12 lipca 2009 roku doszło do zatrzymania krążenia. Wdrożone czynności resuscytacyjne nie przywróciły czynności życiowych i chorego uznano za zmarłego.

Zwłoki mężczyzny zostały przekazane do tut. Zakładu i po otrzymaniu postanowienia z Prokuratury Rejonowej wykonano oględziny i sekcję. Oględziny i sekcja zwłok wykazały m.in. zlewające się, różowoczerwone zmiany rumieniowate powłok całego ciała, z licznymi, różnej wielkości, ciemnowiśniowymi wybroczynami krwawymi oraz licznymi pęcherzami naskórkowymi i ogniskami spęszczającego naskórka (ryc. 1 i 2), wylewy krwawe pod spojówkowe obu oczu (ryc. 3), zmiany martwicze błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie w obrębie błony śluzowej podniebienia twardego pokryte czerwonymi, miękkimi nalotami, wybroczyny krwawe i płytkie owrzodzenia w obrębie błony śluzowej języka, wylewy krwawe w okolicy zachyłków gruszkowatych (ryc. 4), a także obrzęk mózgu, obrzęk i przekrwienie płuc, pylicę węglową płuc,

rozsiarne włóknienie mięśnia sercowego, przerost lewej komory mięśnia sercowego, miażdżycę tętnic podstawy mózgu oraz tętnic wieńcowych, marskość nerek, przekrwienie wątroby. W badaniach histopatologicznych stwierdzono jedynie zaawansowane zmiany gnilne i autolityczne, gdyż zwłoki oczekiwały w zakładowej chłodni ponad dwa tygodnie zanim prokurator podjął decyzję o konieczności przeprowadzenia sekcji. Mając na uwadze wyniki sekcji zwłok, badań histopatologicznych oraz dane z dokumentacji medycznej uznano, że mężczyzna zmarł z powodu ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej w przebiegu zatrucia metotreksatem.



Ryc. 1. Pęcherze naskórkowe i spęszanie naskórka.
Fig. 1. Epidermal blisters and necrosis.



Ryc. 2. Wybroczyny śródskórne.
Fig. 2. Petechial hemorrhages of the skin.



Ryc. 3. Wylewy krwawe podspojówkowe.
Fig. 3. Subconjunctival hemorrhages.



Ryc. 4. Wylewy krwawe w okolicy zachyłków gruszkowatych.
Fig. 4. Piriform sinus hemorrhages.

DYSKUSJA

Metotreksat jest lekiem z powodzeniem stosowanym w leczeniu przeciwnowotworowym i immunosupresyjnym od wielu lat. Jest to lek stosunkowo bezpieczny, szczególnie w mniejszych dawkach stosowanych w terapii łuszczycy i reumatoidalnego zapalenia stawów, jednakże opisany powyżej przypadek wskazuje na to, że do ciężkich efektów ubocznych stosowania metotreksatu może dojść nawet po przyjęciu stosunkowo niewielkich, w porównaniu ze stosowanymi w leczeniu onkologicznym, dawek tego leku, zwłaszcza u osób z krańcową niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii.

Upośledzenie czynności nerek zmniejsza wydalanie tego leku z organizmu, tym samym zwiększając jego stężenie w surowicy. W przedmiotowej sprawie mężczyzna o powierzchni ciała 1,77 m² przyjął przez tydzień łącznie 35 mg metotreksatu, czyli nawet nie 1/5 tzw. małej dawki stosowanej w leczeniu chorób nowotworowych. Do wystąpienia pierwszych objawów ubocznych doszło po siedmiu dniach od przyjęcia pierwszej dawki leku, a do zgonu chorego po kolejnych siedmiu dniach, pomimo zaprzestania przyjmowania metotreksatu i zastosowania intensywnego leczenia, w tym przetaczania preparatów płytkowych i osocza oraz podawania choremu Neupogenu.

PIŚMIENICTWO

1. Moisa A., Fritz P., Benz D., Wehner H. D.: Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: A series of four cases. *Forensic Science International*. 2006, 156, 2-3: 154-157.

2. Evans W. E., Christensen M. L.: Drug interactions with methotrexate. *J Rheumatol*, 1985, 12: 15-20.

3. Boulanger H., Launay-Vacher V., Hierniaux P., Fau J. B., Deray G.: Severe methotrexate intoxication in a haemodialysis patient treated for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16: 1087.

4. Yeoh S., Siderov J.: Methotrexate misadventure: a case for counselling. *Rheumatol*, 2001, 40: 230-232.

5. Scott J. M., Rugby S. P., McNally J. D., Keat A., Higgins C. S.: Oral methotrexate: hazard of different tablet strength. *Rheumatol*, 1999, 38: 382.

6. Gibbon B. N., Manthey D.: Pediatric case of accidental overdose of methotrexate. *Ann Emerg Med*, 1999, 34: 98-100.

7. Brown M. A., Corrigan A. B.: Pancytopenia after accidental overdose of methotrexate. A complication of low-dose therapy for rheumatoid arthritis. *Med J Aust*, 1991, 155, 7: 493-494.

8. Zernikow B., Michel E., Fleischhack G., Bode U.: Accidental iatrogenic intoxications by cytotoxic drugs: Error analysis and practical preventive strategies. *Drug Safety*, 1999, 21: 57-74.

9. Sinicina I., Mayr B., Mall G., Keil W.: Deaths following methotrexate overdoses by medical staff. *J Rheumatol*, 2005, 32: 2009-2011.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Smędra-Kaźmirska
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Sędziowska 18a
91-304 Łódź
tel.: 42 654 45 36
fax: 42 654 42 93
e-mail: karolanka@wp.pl