

Manifestaciones tóxicas producidas por el Methotrexato en la leucemia aguda linfoblástica

Por los Dres.:

EVA SVARCH,* ERNESTO DE LA TORRE MONTEJO,**
JESÚS CABRERA ARRECOITIA*** Y BELKIS VÁZQUEZ****

Svarch, E. et al. *Manifestaciones tóxicas producidas por el Methotrexato en la leucemia aguda linfoblástica*. Rev. Cub. Ped. 44: 4-5-6, 1972.

Se presentan 16 pacientes tratados con MTX, 8 por vía bucal y 8 por vía I.V. durante períodos variables de tiempo y en los cuales se realizó estudio sistemático mensual de la función hepática, y estudio radiológico de tórax y huesos largos cada 3 meses. Las manifestaciones tóxicas encontradas fueron en orden de frecuencia úlceras en la mucosa bucal, diarreas, vómitos y fiebre. En 3 niños hubo lesión hepática comprobada por biopsia. En uno lesiones radiológicas pulmonares que mejoraron al suspender el tratamiento. En 7, alteraciones óseas aparecidas en el curso del tratamiento, 2 niños presentaron cefaleas, vómito y fiebres, uno cefalea y otro vómito en relación con la administración de MTX intratecal. No hubo toxicidad medular grave en ninguno de los casos.

INTRODUCCION

Desde 1947 el methotrexato (MTX) es utilizado en el tratamiento de la leucemia aguda y otras enfermedades malignas.

Investigaciones experimentales y clínicas demostraron que es una de las drogas de elección en el tratamiento de mantenimiento de la leucemia aguda, también es el fármaco de elección para la profilaxia y tratamiento de la infiltración intracralear.

Su empleo extensivo permitió estudiar mejor sus manifestaciones tóxicas:

gastrointestinales incluyendo úlceras en las mucosas, vómitos, diarreas y dolores abdominales; fiebre, hipoplasia y cambios megaloblásticos medulares, hepáticas, pulmonares, óseas y renales; también se han descrito alopecia y exantemas cutáneos.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 16 pacientes tratados con esta droga por períodos variables de tiempo, 8 la recibieron por vía bucal a 15 mg/m²/ dosis, dos veces a la semana y 8 por vía I.V. a 18 mg/m²/ día durante 5 días con intervalos de 7 días. En ambos esquemas terapéuticos se utilizaron MTX intratecal profiláctico cada 3 meses a 0.5 mg/kg/ dosis y reinducciones sistemáticas con prednisona y vincristina cada 6 meses. En la figura 1 se esquematizan los 2 tipos de tratamiento.

* Médico del Instituto de Hematología e Inmunología. Hospital "William Soler".

** Médico del Instituto de Hematología e Inmunología. Hospital "William Soler". Nacional "Enrique Cabrera".

*** Médico del Hospital Infantil "William Soler" Nacional "Enrique Cabrera".

**** Médico del Hospital Infantil "William Soler".

Pruebas funcionales hepáticas: *Hanger*, *Timol*, *Takata-Ara* y *Permanger*, determinación de fosfatasa alcalina³ y transaminasa glutamicopirúvica¹² les fueron realizadas mensualmente; trimestralmente, test de bromosulfaleína,¹⁴ electroforesis de proteínas y estudio radiológico de tórax y huesos largos. Todos los enfermos fueron estudiados clínica y hematológicamente cada 7 ó 15 días.

RESULTADOS

En los Cuadros I y II podemos observar un resumen de las manifestaciones tóxicas observadas en nuestros pacientes. Las más frecuentes fueron las úlceras, todos los casos las presentaron en algún momento de su evolución. Las formas más graves se observaron en los que recibieron el medicamento por vía I.V. En dos de éstos la severidad del cuadro acompañado de fiebre y vómitos en uno y de diarreas en el otro, obligó al ingreso, a la hidratación parenteral y al uso de antibióticos.

Cuando las úlceras en las mucosas fueron moderadas o graves, se utilizó el ácido fólico I.M.; la dosis administrada fue igual a la cuarta parte de la de MTX, una o más veces según la evolución.

En 7 de los 8 pacientes tratados por vía I.V. fue necesario reducir la dosis de 18 a 14 ó 15 mg./m²/ día.

Los vómitos y diarreas fueron también más frecuentes cuando se empleó la vía I.V.

En ningún caso con MTX por vía bucal hubo fiebre.

Fueron observadas alteraciones hepáticas atribuibles al medicamento en tres pacientes, uno con la droga sumi-

nistrada por vía bucal y dos por vía I.V. Ninguno de ellos había sido transfundido en los seis meses anteriores, en dos se realizó la determinación del antígeno Australia⁸ siendo éste positivo en uno y negativo en el otro.

Uno de los enfermos presentó íctero y hepatomegalia, la transaminasa glutamicopirúvica fue de 105 u. y la biopsia mostró infiltrado inflamatorio a predominio de espacios porta con necrosis focal; otros, hepatomegalia, transaminasa en 152 u., íctero, ascitis e hidrotórax bilateral, biopsia con fibrosis difusa e infiltración histiocitaria; el tercero, asintomático, con examen físico negativo fue detectado por el aumento de la transaminasa de 125 u.; la biopsia mostró infiltrado, inflamatorio a predominio de espacios porta con necrosis celular focal. Todos mejoraron clínicamente y normalizaron la transaminasa aproximadamente al mes de la suspensión del medicamento.

La radiología ósea mostró bandas radiopacas metafisarias que aparecieron en el transcurso del tratamiento en 7 casos, y bandas radiotransparentes en uno; estos enfermos se encontraban en remisión completa. Un paciente presentó tos seca, espasmódica, severa, sin lesiones radiológicas pulmonares importantes, que mejoró un mes después de la suspensión de la droga; otro desarrolló después del segundo curso con MTX I.V. un cuadro respiratorio grave con disnea severa, fiebre alta y lesiones radiológicas pulmonares bilaterales que mejoró en cuatro días; la investigación de pneumocistis carini por punción pulmonar fue negativa.

Ningún caso presentó anemia, leucopenia o trombocitopenia severas que comprometieran la continuidad del tratamiento.

Las manifestaciones tóxicas por MTX intratecal se observaron en cuatro pacientes: en dos, cefalea, vómitos y fiebre, en uno, cefalea y en otro, vómitos.

COMENTARIOS

El MTX al inhibir la enzima reductasa del ácido fólico, interfiere con la transformación del ácido fólico en su forma activa el ácido folínico, esto a su vez, provoca la inhibición de la síntesis de novo de las purinas y del ácido timidílico esencial para la formación del DNA. La inhibición de la síntesis del DNA previene la actividad mitótica en los tejidos rápidamente proliferantes como la médula ósea y el aparato gastrointestinal².

En la médula ósea se producen cambios cuantitativos y cualitativos que se expresan por grados distintos de depresión celular, alteraciones de la maduración con cambios megaloblásticos o intermedios en el sistema eritropoyético y formas gigantes en el sistema granulopoyético.¹⁶ Estas alteraciones, fundamentalmente las cualitativas fueron encontradas en todos nuestros pacientes, cuando por una u otra razón se realizó medulograma en período de remisión, durante el tratamiento de mantenimiento con MTX. La leucopenia es la alteración periférica más frecuente, la trombocitopenia y la anemia son más raras.

En ninguno de nuestros casos la toxicidad medular impidió la continuación del tratamiento.

Las manifestaciones tóxicas más frecuentes son las gastrointestinales, sobre todo úlceras en la mucosa bucal y vómitos.¹⁷ En nuestra serie las manifestaciones más severas se produjeron cuando se utilizó el MTX por vía I.V.

Los trabajos de diferentes autores demuestran que las lesiones hepáticas por MTX son muy frecuentes, tanto, que al parecer se producen regularmente en el curso del tratamiento, aunque suelen ser transitorias.⁹

Se discute si estas alteraciones son o no independientes de la dosis y del tiempo de administración. Se ha planteado que el hígado en los niños es más susceptible al MTX y que éste interfiere con el metabolismo de la metionina y de la colina,⁵ pero en realidad no se conoce bien si las alteraciones celulares se deben a reacciones de hipersensibilidad o a variaciones genéticas de la capacidad metabólica o enzimática del hígado.

Hers y col. estudiando 22 pacientes, 10 con tratamiento intensivo y 12 con tratamiento intermitente encontraron alteraciones hepáticas en 10. La biopsia realizada en 6 mostró reacción inflamatoria en espacios porta, fibrosis y degeneración grasa; en ninguno necrosis celular ni lesiones semejantes a las observadas en otras hepatitis inducidas por drogas.⁹ Es interesante destacar que dos de nuestros enfermos tenían necrosis celular focal; uno de ellos presentó antígeno Australia positivo, lo que plantea la posibilidad de que el daño hepático estuviera en relación con hepatitis sérica; el paciente no había recibido transfusiones en los 6 meses previos a la aparición de las manifestaciones hepáticas, pero sí gran cantidad de inyecciones I.M. e I.V.

Recientemente han sido informados cuadros pulmonares graves acompañados de lesiones radiológicas difusas bilaterales.^{12,15}

Estos cuadros suelen ceder rápidamente con o sin tratamiento esteroideo,

aunque en algunos casos llevan a la muerte. Se plantea que están en relación con un proceso alérgico, encontrándose en alguno de ellos reacciones granulomatosas con eosinofilia y células gigantes multinucleadas.⁴ Uno de nuestros pacientes presentó un cuadro similar que fue tratado con antibióticos y suspensión del MTX. Nunca fue aislado germen patógeno en este enfermo por lo que no podemos descartar que se haya tratado de un caso de toxicidad pulmonar.

Han sido informados casos con osteoporosis, fracturas, bandas radiotransparentes en las metáfisis, múltiples líneas de crecimiento anormales, zonas áreas densas de calcificación provisional y fuertes dolores osteócopos.¹¹ Nosotros sólo observamos bandas ra-

diopacas y radiotransparentes sin manifestaciones clínicas.

La toxicidad renal ha sido también señalada sobre todo en aquellos pacientes con alteraciones renales previas, produciéndose daño del epitelio tubular con elevación de la urea y disminución del clearance de la inulina y del P.A.H.⁶

El uso intratecal del MTX produjo severo daño neurológico en 7 casos estudiados por Kay; confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, convulsiones y demencia.¹⁰ Ninguno de nuestros enfermos presentó estas complicaciones.

A pesar de sus múltiples y ocasionalmente graves manifestaciones tóxicas, el empleo clínico del MTX está justificado por los éxitos logrados en el control de esta afección.^{1,7,17}

CUADRO I
TRATAMIENTO CON M T X. MANIFESTACIONES TOXICAS

TRATAMIENTO CON MTX

Caso Nº	Edad años	Duración enfermedad meses	Duración tratamiento x meses	Ulceraciones mucosas	Vómitos	Diarreas	Tx hepático	Tx pulmonar	Tx óseo	Fiebre
1	3	9	6 (IV)	+++	+					+
2	2	4	3 (IV)	+						
3	5	24	18 (0)	+					+	
4	7	5	3 (IV)	+++			+ ?	+ ?		+
5	5	24	15 (0)	+					+	
6	6	39	17 (0)	+		+			+	
7	2	16	11 (0)	+					+	
8	5	14	13 (IV)	+	+	+			+	
9	8	14	13 (0)	+						
10	2	12	10 (IV)	+++	+	+	+			
11	6	23	5 (0)	++	+		+			
12	8	43	19 (0)	+		+				
13	3	15	14 (0)	+			+ ?		+	
14	8	15	14 (IV)	++	+		+		+	
15	2	7	5 (IV)	+++		+				+
16	5	7	6 (IV)	++	+	+		+		

CUADRO II

CUADRO COMPARATIVO DE LAS MANIFESTACIONES TOXICAS PRODUCIDAS POR M T X UTILIZANDO LA VIA ORAL

M T X - ORAL

CASO Nº	EDAD AÑOS	DURACIÓN ENFERMEDAD EN MESES	DURACION TRATAMIENTO EN MESES	ULCERAC MUCOSA	VOMITOS	DIARREAS	TX HEPATICA	TX PUMONAR	TX OSEA	FIEBRE
3	5	24	18	+		*			+	
5	5	24	15	+					+	
6	6	39	17	+		**			+	
7	2	16	11	+					+	
9	8	14	13	+	*					
11	6	23	5	++	+		*			
12	8	43	19	+		+				
13	3	15	14	+			+?		+	
M T X INTRA - VENOSO										
1	3	9	6	+++	+					+
2	2	4	3	+						
4	7	5	3	+++			+?	+?		+
8	5	14	13	+	+	+			+	
10	2	12	10	+++	+	+	*			
14	8	15	14	++	+		+		+	
15	2	7	5	+++		+				+
16	5	7	6	++	+	+		+		

SUMMARY

Svarch, E. et al. *Toxicall manifestations produced by Methotrexate in acute lymphoblastic leukemia*. Rev. Cub. Ped. 44: 4-5-6, 1972.

Sixteen patients treated with MTX, 8 orally and 8 by I.V. route, over variable periods are presented. A monthly routine study of liver function and a quarterly study of chest and long bones by X-ray were made. The toxicall manifestations found by frequency order were: ulcers in oral mucosa, diarrheas, fever and vomits. In three children, liver lesions were found and demonstrated by biopsy. One of them had radiological lung lesions which improved after suspension of treatment. Seven had bone disorders which appeared during treatment, two presented headaches, vomits, fever, one headache, and another, vomits related with intratecal administration of MTX. No sericus marrow toxicity was observed in any case.

RESUME

Svarch E. et al. *Manifestations toxiques produites par le Méthotrexate dans la leucémie aiguë lymphoblastique*. Rev. Cub. Ped. 44: 4-5-6, 1972.

Sur 16 patients traités avec MTX, 8 traités par voie orale, et 8 par voie intraveineuse, à plusieurs reprises, on a réalisé une étude systématique de la fonction hépatique mensuelle et une étude radiologique du thorax et d'os longs chaque 3 mois. Les manifestations toxiques trouvées ont été en ordre de fréquence-ulcères dans la muqueuse buccale, diarrhées, vomissements et fièvre. Trois enfants ont présenté lésion hépatique, vérifiée par biopsie. Chez un patient les lésions radiologiques pulmonaires ont amélioré quand on est arrêté le traitement. Dans 7 cas d'alteration osseuses apparues au cours du traitement, 2 enfants ont présenté céphalées, vomissements, et fièvres, l'un des enfants présentant cephalée et l'autre des vomissements, par rapport à l'administration de MTX intra-técal. Il n'y a pas eu de toxicité médullaire grave dans aucun cas.

РЕЗЮМЕ.

Сварч Э. и др. Токсичные явления, вызванные метотрексатом при острой лимфобластической лейкемии. *Rev. Sib. Fed.* 44: 4-5-6, 1972.

Представляются 16 больных, леченных МТК, 8 из них интравенозным путем и остальные через рот в различные сроки времени, в течении которых велось систематическое изучение месячной почечной функции и радиологическое изучение грудной клетки и длинных костей каждые три месяца. Самые обычные токсичные явления по порядку частоты были язвы слизистой оболочки рта, понос, рвота и лихорадка. У трех детей отмечилось поражение печени, подтвержденное биопсией. В одном случае обнаружались радиологические легочные поражения, которые улучшились при прекращении лечения. В семи случаях отмечались костные изменения, возникшие в процессе лечения, у двух детей была упорная головная боль, рвота и лихорадка, у одного — рвота, связанная с применением интратекального МТК. Ни в одном случае не отмечилось тяжелой модулярной токсичности.

BIBLIOGRAFIA

1. Acute Leukemia Group B. Acute lymphocytic leukemia in children. *Jama*, 207: 923, 1969.
- 2.—Bertino, J. R.: The mechanism of action of the folate antagonists in man. *Cancer Res.*, 23: 1286, 1963.
- 3.—Bodansky, A.: *J. Biol. Chem.* 101: 9304, 1933.
- 4.—Clarysse, A. M.; Cathey, W. J.; Cartwright, G. E. and Wintrobe, M.: Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate. *Jama*, 209: 1961, 1969.
- 5.—Colsky, J.; Greenspan, E. M. and Warren, T. N.: Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after therapy with folic acid antagonists. *Arch. Path.*, 59: 198, 1955.
- 6.—Condit, P. T.; Chanes, R. E. and Joel, W.: Renal toxicity of methotrexate. *Cancer*, 23: 126, 1969.
- 7.—Djerassi, I.; Farber, S.; Abir, E. and Neikirk, N.: Continuous infusion of methotrexate in children with acute leukemia. *Cancer*, 20: 233, 1967.
- 8.—Gocke: Rapid detection of Australia antigen by counterimmuno-electrophoresis. *J. Immunol.*, 104: 1031, 1970.
- 9.—Hersh, E. M.; Wong, V. G.; Henderson, E. S. and Freireich, E. J.: Hepatotoxic effects of methotrexate. *Cancer*, 19: 600, 1966.
- 10.—Kay, H. E. M.: Severe neurological damage associated with methotrexate therapy. *Lancet*, 2: 542, 1971.
- 11.—Ragab, A. H.; Frech, R. S. and Vietti, T. J.: Osteoporotic fractures secondary to methotrexate of acute leukemia in remission. *Cancer*, 25: 580, 1970.
- 12.—Rawbone, R. G.; Shate, M. T.; Jackson, J. G. and Bagshawe: Complication of methotrexate maintained remission in lymphoblastic leukemia. *Brit. Med. J.*, 2: 467, 1971.
- 13.—Reitman, S.; Frankel, S.: Determination of GOT and GTT. *J. Clin. Path.* 2: 5663, 1957.
- 14.—Rosenthal, S. and White, E. C. *Jama*, 84: 1112, 1925.
- 15.—Schwartz, I. R. and Kajani, M. K.: Methotrexate therapy, and pulmonary disease. *Jama*, 210: 1924, 1969.
- 16.—Speck, B.; Kisely, J. M., and Peace, G. L.: Hematopoietic effect of a folate antagonist in man. *Cancer*, 20: 225, 1967.
- 17.—Wagoo, T.: Maintenance therapy in acute childhood leukemia. *J. Pediat.* 76: 134, 1970.