

Ulceração das placas psoriáticas - efeito cutâneo adverso do metotrexato em altas doses no tratamento da psoríase: relato de três casos*

*Ulceration of psoriatic plaques - cutaneous adverse effects of high dose methotrexate in psoriasis: a report of three cases**

Deborah Skusa de Torre Ataíde¹
Luciana Dorigo Kucharski Esmanhoto²
Karin Adriane Helmer³

Ivette Renata Caron Guerra⁴
Christine de Campos Graf Guimarães⁴
Sandra Moritz^{4,5}

Resumo: Os autores relatam três casos de pacientes portadores de psoríase que utilizaram inadvertidamente doses elevadas de metotrexato e apresentaram ulceração das lesões cutâneas de psoríase. Os efeitos adversos cutâneos do metotrexato são raros, algumas vezes dose-dependentes, outras idiossincrásicos ou relacionados com alteração de metabolização da droga, ou, ainda, interações medicamentosas
Palavras-chave: metotrexato/efeitos adversos; psoríase.

Summary: The authors report three cases of psoriatic patients who inadvertently increased Methotrexate doses and presented with ulceration of cutaneous psoriatic lesions. Adverse cutaneous effects of Methotrexate are rare. At times they may be dose related, while at others they are idiosyncratic, or related to drug metabolism or drug interactions.

Key-words: methotrexate/adverse effects; psoriasis.

INTRODUÇÃO

A psoríase é dermatose de caráter crônico, comum no Brasil. A maioria dos pacientes pode ser tratada com medicamentos de uso tópico, porém há formas graves, como a psoríase em placas - grave, pustulosa, artropática e eritrodérmica -, que necessitam de medicamentos de uso sistêmico, como os agentes citotóxicos e os imunossuppressores.

O metotrexato foi a primeira droga de uso sistêmico efetiva no tratamento da psoríase, tendo sido aprovada em 1972 pelo FDA (*Food and Drug Administration*).¹ É uma das drogas mais utilizadas devido a sua eficácia, baixo custo e comodidade posológica. A dose semanal habitual de 7,5 a 25mg reduz o risco de toxicidade aguda, porém

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic skin disease frequently found in Brazil. Most patients can be treated with topical medications, though there are severe forms, such as psoriatic plaques - severe, pustulous, arthropathic and erythrodermic-which require systemic medication, such as cytotoxic and immunosuppressor agents.

Methotrexate was the first systemic drug to be found effective in treating psoriasis. It was approved by the FDA in 1972.¹ It is one of the most frequently used drugs due to its effectiveness, low cost and easy-to-use posology. A regular weekly dose of 7.5 to 25 mg reduces the risk of acute toxicity, but there exist factors of individual (idiosyncratic) susceptibility and medication-

Recebido em 29.11.2001. / Received in November, 29th of 2001.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 17.03.2003. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in March, 17th of 2003.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. / Work done at Dermatology Service, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR).

¹ Especialista em Clínica Médica / Specialist in Clinical Medicine.

² Especializanda em Dermatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da UFPR. / Specializing in Dermatology at the Dermatology Service, Hospital de Clínicas, UFPR.

³ Residente em Dermatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da UFPR. / Resident in Dermatology at the Dermatology Service, Hospital de Clínicas, UFPR.

⁴ Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia / AMB. / Specialist in Dermatology, Brazilian Society of Dermatology / AMB.

⁵ Médica dermatologista do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da UFPR. / Dermatologist, Dermatology Service, Hospital de Clínicas, UFPR.

existem fatores de suscetibilidade individual (idiossincrasias) e interações medicamentosas ou doenças associadas que a podem favorecer.² Apesar de a hepatotoxicidade e a mielotoxicidade serem os principais problemas associados com essa terapêutica, pode ocorrer, ainda, toxicidade cutânea com necrose epidérmica.³

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Paciente de 56 anos, do sexo masculino, branco, portador de psoríase há 27 anos, utilizou 100mg de metotrexato em duas semanas, evoluindo com dor, ulceração e infecção secundária das placas psoriáticas (Figura 1). Hemograma mostrava 1.000 leucócitos, e a avaliação histológica da biópsia das lesões da pele evidenciou dermatite psoriasiforme ulcerada em reepitelização (Figura 2).

Caso 2

Paciente de 79 anos, do sexo masculino, branco, apresenta psoríase há 17 anos, tendo usado metotrexato por mais de cinco anos. A droga foi suspensa em setembro de 1999 devido a carcinoma de células claras do rim direito. Foi submetido à nefrectomia ficando com discreto prejuízo da função renal. Apesar disso, voltou a utilizar a droga, sem orientação médica, na dose de 107,5mg em 30 dias, evoluindo com úlceras orais, dor, ulceração, sangramento e infecção secundária nas lesões da pele (Figura 3). Hemograma evidenciou pancitopenia com hemoglobina de 12, VCM de 103, 1.800 leucócitos e 6.000 plaquetas. Realizada biópsia de medula óssea, que mostrou megacariocitose. A histopatologia da pele demonstrou processo agudo e crônico, ulcerado e inespecífico.

Caso 3

Paciente de 67 anos, do sexo masculino, branco, hipertenso e diabético, apresenta psoríase eritrodérmica há um ano. Estava em uso de metotrexato 12,5mg por semana quando, desejando melhora mais rápida, usou 75mg em quatro dias. Evoluiu com mialgia difusa, bolhas palmares (já rotas no momento da consulta), ulcerações orais (Figura 4) e das placas de psoríase, que apresentavam também dor intensa e infecção secundária (Figura 5). Hemograma com hematócrito de 23%, 600 leucócitos e

related interactions or associated diseases that may favor it.² Despite the fact that hepatotoxicity and myelotoxicity are the main problems associated with this treatment, cutaneous toxicity with epidermal necrosis may even occur.³

CASE REPORT

Case 1

Patient, 56-year-old Caucasian male was a psoriasis patient 27 years ago. He made use of 100 mg of methotrexate over a two-week period. The psoriasis developed ulceration with increasing pain and secondary infections of the psoriatic plaques (Figure 1). The hemogram showed 1,000 leukocytes, and the histological evaluation of the skin lesion biopsy showed psoriasis-like dermatitis ulcerated in the reepithelization (Figure 2).

Case 2

Patient, 79-year-old Caucasian male presented with psoriasis 17 years ago. He had been using methotrexate for over five years. The medication was discontinued in September 1999 due to a right renal clear cell carcinoma. The patient was submitted to nephrectomy and remained with discreet kidney function damage. In spite of this, he resumed medication without any medical assistance, with a 107.5 mg dose in 30 days. The disorder progressed with oral ulcers, pain, ulceration, bleeding and secondary infection in the skin lesions (Figure 3). The hemogram showed pancytopenia with hemoglobin 12, VCM 103, 1,800 leukocytes and 6,000 platelets. A bone marrow biopsy was performed, which showed megakaryocytosis. Histopathology of the skin demonstrated an acute and chronic process that was also ulcerated and non-specific.

Case 3

Patient, 67-year-old Caucasian male, with hypertension and diabetes, presented with erythrodermic psoriasis a year ago. He had been using 12.5 mg methotrexate per week when, seeking faster improvement, he made use of 75 mg in four days' time. The condition evolved into diffuse myalgia, palmar blisters (already tattered by the time of consultation), oral ulcerations (Figure 4) and ulcerations of the psoriatic plaques, which presented with intense pain and secondary infection (Figure 5). The hemogram revealed 23% hematocrit, 600 leukocytes and 11,000 platelets.



Figura 1 (Caso 1): Regiões supra e infraclaviculares à esquerda com placa psoriática ulcerada, já em cicatrização após o início do tratamento

Figure 1 (Case 1): Supra- and infraclavicular regions, on the left, with ulcerated psoriatic plaques, already healing after the onset of treatment.

Figura 2 (Caso 1): Cortes histológicos da pele evidenciando, à esquerda, dermatite psoriasiforme com transição abrupta para área de reepitelização, em que se observam na epiderme desorganização dos queratinócitos e grande quantidade de neutrófilos. Derme com vasos sangüíneos dilatados, infiltrado inflamatório misto e fibras colágenas desorganizadas.

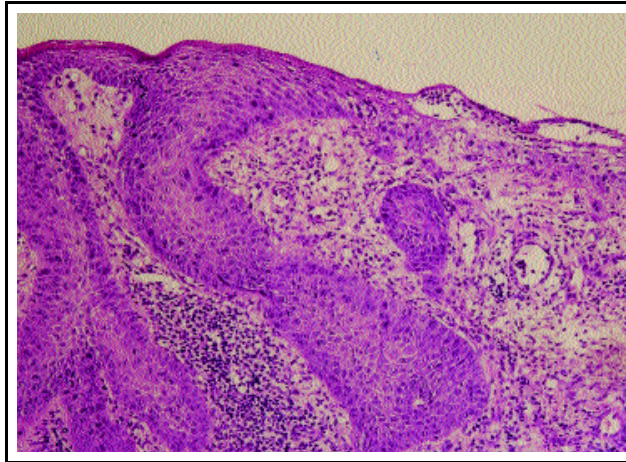


Figure 2: (Case 1): The histologic cuts of skin showing, on the left, psoriasis-like dermatitis with an abrupt transition to a reepithelization area at which the disorganization of keratinocytes and a large amount of neutrophils could be observed on the epidermis. The dermis has dilated blood vessels, mixed inflammatory infiltrate and disorganized collagen fibers.

11.000 plaquetas.

Os três pacientes foram hospitalizados e receberam ácido fólico na dose de 5mg/d e cefazolina 3g/dia, com melhora plena das úlceras e da psoríase, bem como da supressão medular, em aproximadamente 20 dias.

All three patients were hospitalized and received folic acid in a 5 mg daily dose and 3 g cefazolin daily.

There was full improvement of the ulcers and psoriasis, as well as medullary suppression, within roughly 20 days' time.

DISCUSSÃO

O metotrexato é um antimetabólico, análogo ao ácido fólico, que inibe a diidrofolato redutase, enzima necessária para a síntese de nucleotídeos e aminoácidos. Assim, reduz a síntese de DNA, inibe a mitose e a proliferação de células de divisão rápida, como são as da epiderme e da medula óssea.²

DISCUSSION

Methotrexate is an antimetabolic agent. It is an analogue to folic acid which inhibits dihydrofolate reductase, i.e. a necessary enzyme for synthesizing nucleotides and aminoacids. As such, methotrexate reduces DNA synthesis, inhibits mitosis and the proliferation of rapid cell division, as is characteristic in the epidermis and bone marrow.²

Os efeitos colaterais mais comuns são gastrointestinais e hepáticos (10-62%), como anorexia, náuseas, diarreia, vômitos e elevação das transaminases. Anormalidades hematológicas são a segunda alteração mais freqüente, ocorrendo em proporção que varia de três a 25% dos casos, sendo a leucopenia mais comum do que a anemia ou a trombocitopenia. Macrocitose sem anemia é bastante comum

The most common side effects are gastrointestinal and hepatic complications (10-62%), as well as anorexia, nausea, diarrhea, vomiting and increase of transaminases. Hematologic abnormalities are the second most frequent alteration, occurring in a proportion varying from three to 25% of cases. Leucopenia is more common than anemia or thrombocytopenia. Macrocytosis without anemia is very common in typically used doses in dermatology. Other less

Figura 3 (Caso 2): Região lombar com placa psoriática ulcerada e sangrante
Figure 3 (Case 2): Lumbar region with an ulcerated and bleeding psoriatic plaque.



Figura 4 (Caso 3): Úlceras orais induzidas pelo metotrexate
Figure 4 (Case 3): Oral ulcers induced by methotrexate



Figura 5 (Caso 3): Limite das regiões cervical/supraclavicular esquerda com placa psoriática ulcerada



Figure 5 (Case 3): Limit of the left cervical/supraclavicular regions with an ulcerated psoriatic plaque

nas doses usualmente utilizadas na dermatologia. Outros efeitos menos freqüentes são cefaléia, tontura e sintomas pulmonares.⁴ Relata-se também potencial teratogênico e abortivo.⁵ Os efeitos cutâneos são raros e incluem rashes eritematosos, bolhas, ulcerações da pele e necrose consistente com necrólise epidérmica tóxica, descamação, exacerbação de reações de fotossensibilidade, lesões purpúreas por vasculite, urticária, além de ulcerações agudas de lesões psoriáticas.^{1,5-7}

Nos três casos relatados o efeito antimetabólico da droga foi marcante, a ponto de ocultar as alterações histológicas próprias da psoríase, havendo mudança da dermatite psoriasiforme para ulceração cutânea.

O padrão de erosões de placas de psoríase é fenômeno característico dos casos de toxicidade aguda pelo metotrexato e cursa concomitantemente com mielossupressão.⁵ A razão exata pela qual a ulceração é restrita às placas de psoríase permanece desconhecida. Aventa-se a hipótese de que tal fenômeno se deva à maior capacidade de captação da droga pelas células em hiperproliferação das placas.² Há também evidências de que a hipóxia, gerada pela pressão do vestuário e pelo atrito presente nas dobras cutâneas naturais, favoreça ulcerações.⁸ Na maioria dos casos relatados na literatura, essas erosões aparecem como manifestação inicial da toxicidade pela droga, o que pode conferir um valor diagnóstico.² Também ulcerações da mucosa oral são sinais precoces de toxicidade pelo metotrexato e indicam que a dose deve ser reduzida.⁶

A eliminação do metotrexato é primariamente por excreção renal (80 a 90%), principalmente por filtração glomerular, logo, o *clearance* do metotrexato pode ser alterado por qualquer condição ou medicação que modifique a função renal.⁴ Os autores acreditam que essa tenha sido a causa da toxicidade sofrida pelo segundo paciente, idoso, nefrectomizado, uma vez que a dose de metotrexato ingerida não foi tão elevada, aproximando-se de 25mg/semana. Apesar de o terceiro paciente não apresentar franca insuficiência renal, era portador de diabete e hipertensão arterial sistêmica, doenças que prejudicam a função renal, impedindo a metabolização de sobrecarga medicamentosa como a que ocorreu.

Também a administração de sulfa-trimetoprim, que

frequent effects are cephalaea and pulmonary symptoms.⁴ There are also reports of a teratogenic and abortive potential.⁵ Cutaneous effects are rare and include erythematous rashes, blisters, skin ulcerations and necrosis consistent with toxic epidermal necrolysis, scaling, exacerbation of photosensitivity reactions, purplish lesions by vasculitis, urticaria (hives), in addition to acute ulcerations of the psoriasis lesions.^{1,5-7}

In the three cases reported in this paper, the antimetabolic effect of the drug was marked to the point of hiding the histological alterations that are otherwise typical of psoriasis. The psoriasis-form dermatitis was transformed into a cutaneous ulceration.

The erosion pattern of psoriatic plaques is a characteristic phenomenon of the cases of acute toxicity by methotrexate and combines with myelosuppression.⁵ The precise reason for which the ulceration is restricted to psoriatic plaques remains unknown. One hypothesis suggests that such a phenomenon would be due to the greater drug captation capacity by the hyperproliferating cells of the plaques.² There is also evidence that hypoxia, which is generated by the pressure of clothing and by attrition present in the natural cutaneous folds, favors ulcerations.⁸ In most of the cases reported in the literature, these cases of erosion appear as the drug's initial manifestation of toxicity, which may provide a diagnostic value.² Ulcerations of the oral mucosa are also early signs of toxicity by methotrexate, which indicates that the dose must be tapered.⁶

The elimination of methotrexate occurs primarily by renal excretion (80 to 90%), mainly by glomerular filtration. The clearance of methotrexate may be altered by any condition or medication that modifies renal function.⁴ The authors believe that this was the cause of toxicity as experienced by the second patient, who was elderly and nephrectomized, given that the methotrexate dose ingested was not that high, i.e. roughly 25 mg weekly. Despite the fact that the third patient did not show true renal insufficiency, he had diabetes and systemic arterial hypertension, i.e. diseases that harm renal function by impeding the metabolization of an overdose of medication, which is what had occurred.

Administering sulfatrimetoprim, which inhibits the same enzyme as methotrexate (dihydrofolate reductase),

inibe a mesma enzima que o metotrexato (diidrofolato redutase) pode ter efeitos aditivos e deve ser evitada.^{1,4} Há evidências de que o uso de antiinflamatórios não hormonais interfere na eliminação renal de metotrexate,² porém nenhum dos pacientes fazia uso dessas drogas.

Com base no mecanismo de ação e toxicidade do metotrexato por meio de depleção de folato, estudos têm sido realizados com suplementação diária de folato, bem como administração de ácido fólico após o metotrexato, com diminuição dos efeitos colaterais, sem perda de eficácia.⁴ Em outros estudos foi administrado diariamente ácido fólico ou ácido fólico nos dias em que o metotrexato não era utilizado, reduzindo efeitos como náusea e anemia megaloblástica, sem reduzir sua eficácia.¹

Os efeitos tóxicos do metotrexato poderiam ter sido minimizados com a administração profilática de ácido fólico. Nos casos relatados o ácido fólico foi utilizado de forma terapêutica, com bons resultados.

O tratamento da psoríase com metotrexate em baixas doses é relativamente seguro desde que as orientações descritas sejam seguidas.⁹

O metotrexato é excelente opção terapêutica para o tratamento da psoríase, porém, em função de sua grande eficácia, facilidade de aquisição, baixo custo e comodidade posológica, está sujeito a uso indiscriminado. Nos casos relatados, a droga foi utilizada de forma incorreta, reforçando a necessidade da boa orientação oferecida pelo médico. O dermatologista deve informar o paciente e seus familiares, em se tratando de idosos, dos riscos da posologia inadequada, bem como das manifestações clínicas da toxicidade pela droga. A administração profilática de folato também deve ser instituída para maior segurança no uso do medicamento. Os autores acreditam que o metotrexato deva ser utilizado com cautela em pacientes idosos, considerando que eles apresentam perda natural da função renal que pode resultar em intoxicação pela droga. □

may also have addictive effects and must be avoided.^{1,4} There is evidence that the use of non-hormonal anti-inflammatories interferes with renal elimination of methotrexate.² However, none of the patients made use of these drugs.

Based on the action mechanism and toxicity of methotrexate by means of the folate depletion, studies have been conducted on the daily supplementation of folate as well as on the administering of folate acid after methotrexate, with ensuing reduction of side effects and without loss of effectiveness.⁴ In other studies, folic acid or folate acid was administered daily, namely on days when the methotrexate was not used. Side-effects, such as nausea and megaloblastic anemia, were diminished without reducing the treatment's effectiveness.¹

The toxic effects of methotrexate may have been minimized with the prophylactic administering of folic acid. In the cases reported the folic acid was utilized therapeutically, with good results.

The treatment of psoriasis with low doses of methotrexate is relatively safe as long as the instructions are followed.⁹

Methotrexate is an excellent therapeutic option for treating psoriasis. Yet owing to its significant effectiveness, the ease with which it can be acquired, its low cost and easy-to-use posology, it has been subject to indiscriminate use. In the cases reported, the drug was used wrongly, which reinforces the need for the proper guidelines a physician may offer. The dermatologist must inform patients and their relatives, when treating the elderly, of the risks of inadequate posology, as well as the clinical manifestations of the drug's toxicity. The prophylactic administering of folate must also be done to achieve greater safety in the use of the medication. The authors believe that methotrexate must be used with caution in elderly patients, given that they have a natural loss of renal function which may result in their becoming intoxicated by the drug. □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Roenigk HH, Auerbach R, Mainbach H *et al.* Metotrexate in psoriasis: Consensus conference. *J AM Acad Dermatol* 1998;38(3):478-485.
2. Lopez AA. Toxicidad aguda por metotrexate en psoriasis. *Gac Méd Méx* 1999;135(5):513-516.
3. Harrison PV. Methotrexate-induced epidermal necrosis. *Brit J Dermatol* 1997;116:867-869.
4. Wallace CA, Sherry DD. A Practical Approach to Avoidance of Methotrexate Toxicity. *J Rheumatol* 1995;22 (6):1009-1012.
5. Arruda LHF, Campbell GAM e Takahashi MDF. Psoríase. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2001;36 (2):141-165.
6. Monterto LC, Gomez RS, Quirós JFB. Cutaneous Ulcerations in a Patient with Rheumatoid Arthritis Receiving Treatment with Methotrexate. *J Rheumatol* 2000;27(9) 2290-2291.
7. Callen JP, Kulp-Shorten CL. Methotrexate. In: Wolkerton SE,

Wilkin JK. *Systemic Drugs for Skin Diseases*. WB Saunders Company, 1991:152-66.

8. Procter PR. Methotrexate-induced skin necrosis in psoriasis. *S Afr Méd J*. 1987; 72 (12):888.

9. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers ALA, Mulder J *et al.* Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Brit J Dermatol* 1994;130:204-210.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Deborab Skusa de Torre Ataide

Portão Curitiba PR 80330-310

Tel/Fax: (41) 362-7763

E-mail: deborabataide@terra.com.br