



Methotrexate induced neurotoxicity in a patient with rheumatoid arthritis on rituximab therapy: a case-based review

Nikolaos Kougkas¹ · Athanasia Dara¹ · Eleni Pagkopoulou¹ · Androniki Dimitriadou² · Evdokia Papadimitriou¹ · Eugenia Avdelidou² · Alexandros Garyfallos¹ · Theodoros Dimitroulas¹

Received: 19 February 2022 / Accepted: 11 June 2022 / Published online: 18 July 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

Νευροτοξικότητα από μεθοτρεξάτη σε ασθενή με ΡΑ υπό αγωγή με Rituximab

Παπαδημητρίου Ευδοκία
Ειδικευόμενη Ρευματολογίας
Δ΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ Ιπποκράτειο

3^ο Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο
Μυοσκελετικής Υγείας
Διαδραστική συζήτηση περιστατικών

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

15-18 Ιουνίου 2023
Ξενοδοχείο Valis, Βόλος
Με διαδικτυακή παρακολούθηση

Παρουσίαση Περιστατικού

▶ ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

- ▶ Άνδρας 56 ετών, καπνιστής (15 pack/years)
 - ▶ Ορο (+) ρευματοειδής αρθρίτιδα υπό golimumab (προσθήκη από 3μήνου)
 - ▶ Προηγήθηκε αγωγή με MTX 20mg/εβδομάδα από 10 ετών χωρίς συγχορήγηση φυλλικού οξέος
 - ▶ Λοιπό A/A ελεύθερο
-
- ▶ Εισαγωγή στη κλινική μας για διερεύνηση εμπυρέτου από 10 ημέρου κατά τις απογευματινές ώρες χωρίς ρίγος
 - ▶ Χωρίς λοιπά κλινικά ευρήματα

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

		Φυσιολογικές τιμές
wbc	7.400	3800–10.500 m/mm ³
hct	44	40–52%
plt	143.000	150–450 K/μL
creat	0.9	0.84–1.25 mg/dL
urea	32	10–43 mg/dL
sgot	37	10–37 U/L
sgpt	26	10–45 U/L
crp	230	<6 g/l
esr	89	mmHg
anti-ccp	>500	<20 u/ml
Rf	43	< 20 lu/mL
ferritin	3.900	55-160 μg/dl

Πορεία νόσου

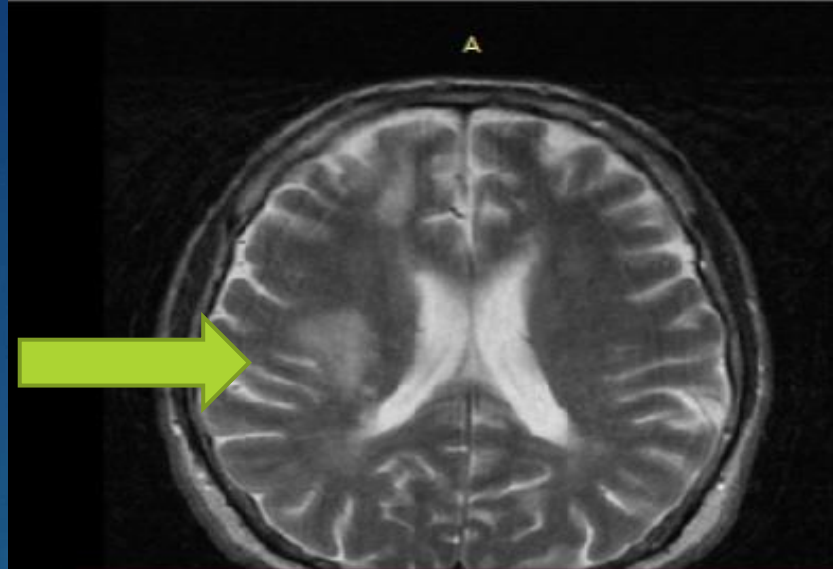
- Πλήρη εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο (ct scan - pet scan, πολ/πλες καλλιέργειες αίματος, ιολογικός έλεγχος, διοισοφάγειος υπερηχογραφία, ΟΜΒ και ανοσοφαινότυπο): χωρίς ευρήματα λοίμωξης ή κακοήθειας
- Λήψη πολ/πλων εμπειρικών αντιβιοτικών σχημάτων χωρίς ανταπόκριση του εμπυρέτου
- ▶ Ο ασθενής αντιμετωπίζεται ως **έξαρση νοσήματος** - τίθεται σε :
 - Γλυκοκορτικοειδή → CPR, ΤΚΕ σε πτώση και απυρεξία
 - Rituximab 1gr ανά 6μηνο (έλαβε 2 κύκλους)
 - Εξήλθε με MTX και κορτικοειδή σε αργό tapering και διακόπτεται το golimumab

Follow –up

1 χρόνο αργότερα

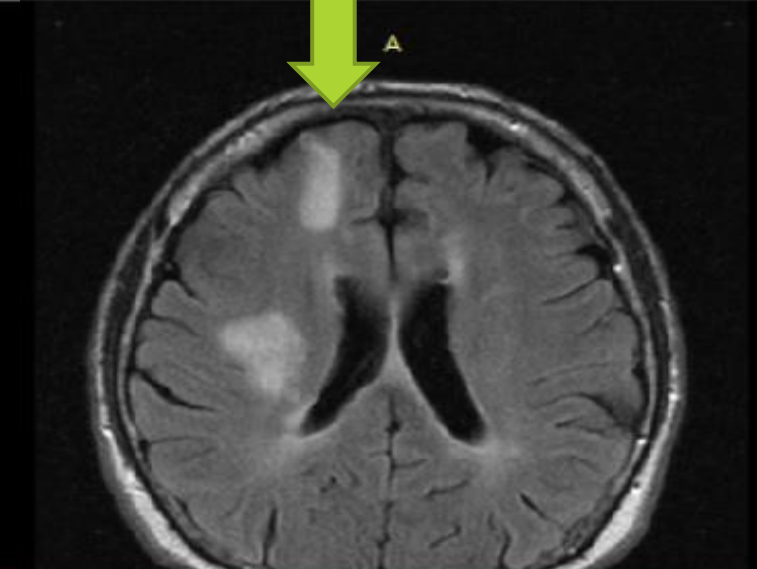
- ▶ Προσήλθε σε προγραμματισμένο επανέλεγχο με διαταραχές μνήμης και έκπτωση ανωτέρων νοητικών λειτουργιών (απάθεια και έλλειψη εναισθησίας)
- ▶ Χωρίς εστιακή νευρολογική σημειολογία GCS 15/15, MOCA 27/30
- ▶ **MRI εγκεφάλου:** πολλαπλές εστίες ↑MR σήματος σε T2/FLAIR περικοιλιακή-παραφλοιώδη-υποφλοιώδη λευκή ουσία, β γάγγλια, ημιωοειδή κέντρα, ακτινωτό στέφανο, αμφοτερόπλευρες, μη συμμετρικές (κάποιες με περιορισμό διάχυσης, άλλες με περιφερικό εμπλουτισμό), μικροαιμορραγίες-εστίες αιμοσιδηρίνης

S (58y) - 24/3/2021 9:30:23 nμ - t2_tse_tra



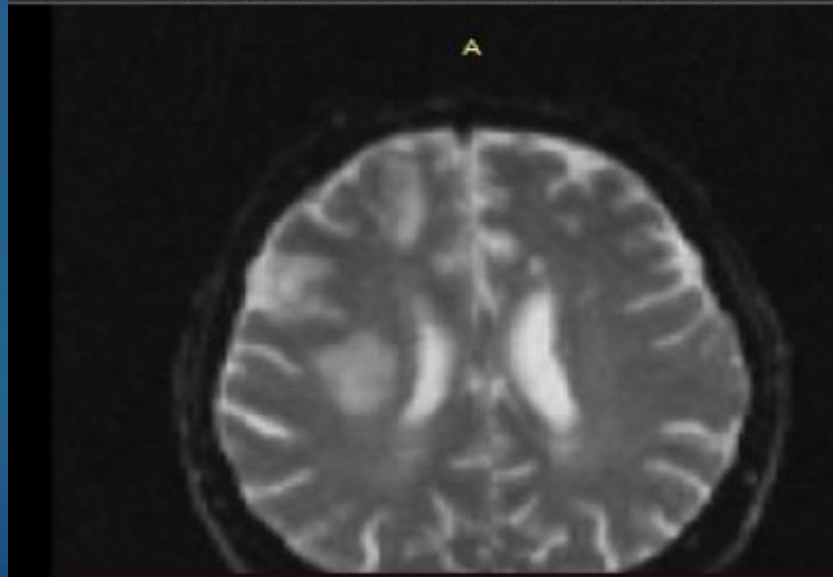
You have 3 days left in your trial period.
 Purchase a license at <https://radiantviewer.com/store/>

y) - 24/3/2021 9:31:5... - t2_tirm_tra_dark-fluid



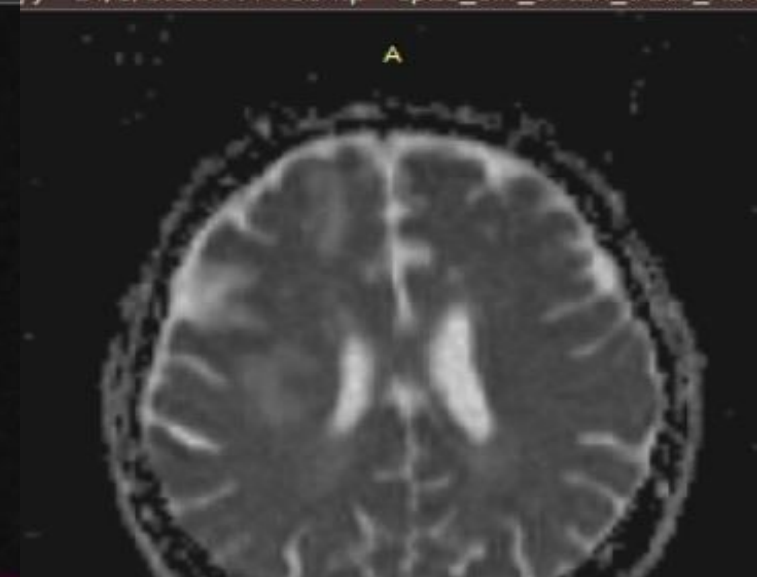
You have 3 days left in your trial period.
 Purchase a license at <https://radiantviewer.com/store/>

S (58y) - 24/3/2021 9:44:16 nμ - ep2d_diff_3scan_trace



You have 3 days left in your trial period.
 Purchase a license at <https://radiantviewer.com/store/>

y) - 24/3/2021 9:44:36 nμ - ep2d_diff_3scan_trace_ADC



You have 3 days left in your trial period.
 Purchase a license at <https://radiantviewer.com/store/>

Περαιτέρω έλεγχος

- **ΟΝΠ**: 10κ/mm³ (κυρίως Τ λεμφοκύτταρα απο ανοσοφαινότυπο), 62mg/dl λεύκωμα, απουσία ολιγοκλωνικών ζωνών
- Αρνητικός έλεγχος ENY για λοιμώδη αίτια (multiplex film array, PCR DNA, JCV)
- **MRS-MR Perfusion** : αρνητική για λέμφωμα/κακοήθεια
- **B12**: 131pg/ml (ακολούθησε ενδομυϊκή αποκατάσταση), **φυλλικό οξύ**: 3,4ng/ml, Ομοκυστεΐνη ορού: 16,2μmol/l
- **CT ΘΑΚΚΟ** : φυσιολογικά ευρήματα

Διαφορική διάγνωση

- ▶ ΑΕΕ
- ▶ Αγγειίτιδα
- ▶ Λοίμωξη ΚΝΣ, Λέμφωμα ΚΝΣ, PML (JCV)
- ▶ Απομυελινωτικό νόσημα
- ▶ **MTX-νευροτοξίκωση (↓ B12, ΦΥΛΛΙΚΟ)**

ΔΙΑΚΟΠΗ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗΣ
ΣΥΝΕΧΙΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΧΑΜΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΥΔΡΟΞΥΧΛΩΡΟΚΙΝΗ
FILICINE 5MG/ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ
INJ. ARTICLOX

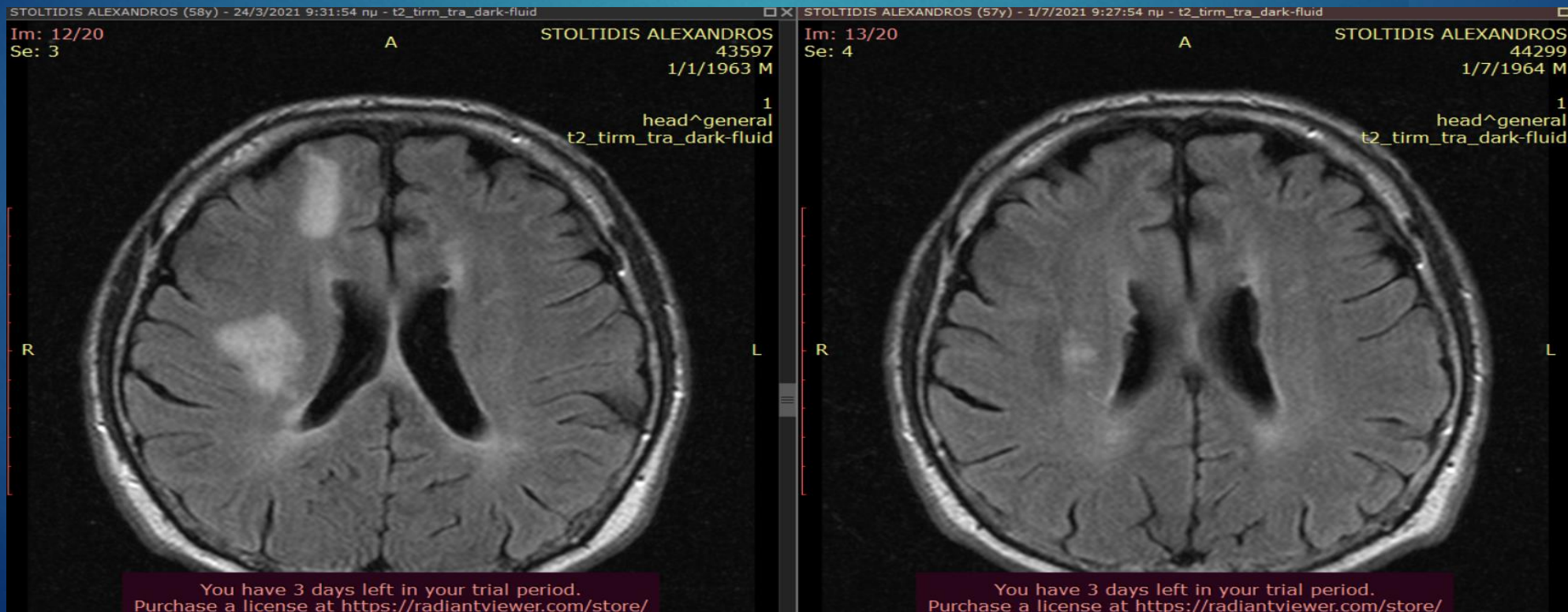
Πορεία νόσου

- ▶ Διακοπή Rituximab, με την υποψία PML, και μεθοτρεξάτης
- ▶ ↓ κορτικοστεροειδών
- ▶ Αναπλήρωση φυλ. οξέως και B12
- ▶ Σύσταση για βιοψία εγκεφάλου – Άρνηση ασθενή

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

- ✓ χωρίς άλλα συμβάματα και σε LDA από την υποκείμενη RA (υπό HCQ και χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών)
- ✓ βελτίωση νευρολογικών συμπτωμάτων

ΕΠΑΝΑΛΗΨΗ MRI – ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ



ΣΥΖΗΤΗΣΗ: ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

- ▶ Ανταγωνιστής φυλλικού οξέος/ αντιμεταβολίτης
- ▶ ΧΜΘ, Αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση
- ▶ Αυτοάνοσα, κακοήθη νοσήματα
- ▶ Αναστολή σύνθεσης DHFR που οδηγεί σε αναστολή σύνθεσης DNA-RNA-πρωτεϊνών/κυτταρικού πολ/σμου και τελικά κυτταρικός θάνατος
- ▶ Αναστολή ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της πουρίνης, που οδηγεί σε συσσώρευση αδενοσίνης, αναστολή της ενεργοποίησης των T κυττάρων, προς τα κάτω ρύθμιση B κυττάρων
- ▶ Δοσοεξαρτώμενη δράση
- ▶ Χορήγηση : από το στόμα/ενδομυϊκά/ενδοφλέβια/υποδόρια ή ενδορραχιαία
- ▶ Διαπερνά αιματοεγκεφαλικό φραγμό
- ▶ Συγχορήγηση με φυλλικό οξύ ή λευκοβορίνη

ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΩΣΗ ΜΤΧ

✓ Συχνότητα εμφάνισης σε σχέση με οδό χορήγησης:
Ενδορραχιαία >> παρεντερικά >> από του στόματος

✓ Χρόνος εγκατάστασης

Οξεία: ώρες μετά από χορήγηση → ζάλη, υπνηλία, σύγχυση, ναυτία, κεφαλαλγία, οξεία μηνιγγο-εγκεφαλίτιδα

Υποξεία: 2-14 ημέρες μετά → σπασμοί, επιληπτικές κρίσεις, εστιακή σημειολογία, stroke-like συμβάματα

Χρόνια: μήνες-έτη → Ισχαιμική ή απομυελινωτική Λευκοεγκεφαλοπάθεια, Μικροαγγειοπάθεια ΑΕΕ, RCVS-PRES, Οξεία χημική αραχνοειδίτιδα, υποξεία Μυελοπάθεια

Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης νευροτοξικότητας

1. Αναστολή σχηματισμού τετραϋδροφυλλικού— αρνητική επίδραση στη σύνθεση μακρομορίων όπως η μυελίνη
2. Αναστολή μεταβολισμού φυλλικού οξέος οδηγεί σε αύξηση συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης που οδηγεί σε βλάβες στο ενδοθήλιο των αγγείων μέσω παραγωγής οξειδωτικών ριζών/ απευθείας βλάβης στα νευρικά κύτταρα μέσω πρόσδεσης στους nmda υποδοχείς προκαλώντας τελικά απόπτωση

ΜΤΧ ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ

Πρόγνωση:

- ✓ αυτόματη ύφεση
- ✓ αναστρέψιμες βλάβες με χορήγηση “αντίδοτου” /μη αναστρέψιμες βλάβες
- ✓ συμπτώματα υποχωρούν, απεικονιστικά ευρήματα μπορεί να παραμένουν

Case reports

INTERNAL  MEDICINE

□ CASE REPORT □

Leukoencephalopathy Induced by Low-dose Methotrexate in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Masayuki Matsuda, Dai Kishida, Tomomi Kinoshita, Akiyo Hineno, Yasuhiro Shimojima,
Kazuhiro Fukushima and Shu-ichi Ikeda

Abstract

We report a patient with rheumatoid arthritis (RA) who developed leukoencephalopathy while being treated with low-dose methotrexate (MTX). She suddenly developed loss of recent memory and left homonymous hemianopsia ascribable to the bilateral but right-predominant occipitotemporal lesions. Intravenous administration of dexamethasone and cessation of MTX quickly relieved her clinical symptoms. Low-dose MTX-induced leukoencephalopathy is a rare complication in RA, but is important with regard to the possibility of serious neurological sequellae.

Department of Medicine (Neurology and Rheumatology),
Shinshu University School of Medicine, Japan

Reversible Leukoencephalopathy After Oral Methotrexate

To the Editor:

Central nervous system (CNS) white-matter changes have been reported after high-dose intrathecal or intravenous methotrexate (MTX) chemotherapy^{1,2}. We describe reversible brain lesions following the use of oral MTX.

A 59-year-old woman developed leukoencephalopathy strictly localized in the cerebellum after treatment with oral MTX 25 mg/week for 4 years. She was diagnosed with rheumatoid arthritis (RA) 10 years earlier and initially did well, receiving sulfasalazine 1000 mg twice a day and diclofenac 75 mg twice a day. After a flare of RA disease 4 years ago, sulfasalazine was stopped and MTX 25 mg oral once a week was initiated. While she took MTX, no signs of arthritis were present. The last 6 months she complained of fatigue and subtle coordination disturbances during tennis and skiing and was referred to the neurology outpatient clinic. She reported having fallen from her bicycle several times recently and also had slurred speech for several minutes after drinking 2 glasses of wine. She complained of mood swings and increased agitation at times. In addition to MTX 25 mg once a week, she used folic acid 2.5 mg/day and diclofenac 75 mg twice a day. General and neurological examinations were normal. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed symmetrical lesions in the central white matter of the cerebellar hemispheres with an isolated discrete lesion bilateral in the middle cerebellar peduncle. These lesions were hyperintense on T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery sequences (Figure 1A, 1B), showed diffusion restriction on diffu-

sion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient map (Figure 1C, 1D), and no disruption of the blood-brain barrier on postgadolinium T1-weighted images. Kidney function was normal and blood tests on anti-neural antibodies were negative. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed no pleiocytosis and normal levels of protein and IgG, with oligoclonal bands absent. MTX concentration in the CSF (5 days after last intake) was 4.0 nmol/l. Reference values are nonexistent for MTX CSF levels; however, blood levels after intravenous treatment with MTX have been reported around 60 nmol/l at 72 h after administration.

The diagnosis was established as delayed MTX-induced leukoencephalopathy localized to the cerebellum; MTX was discontinued and folic acid was increased to 5 mg/day. Symptoms diminished within several weeks. Repeat MRI after 2 months showed considerable decline of the cerebellar lesions, while after 8 months MRI showed near complete resolution of the abnormalities, with only small lesions remaining in both cerebellar peduncles (Figure 1E, 1F). Initially no alternative treatment for RA was attempted, but after 4 months RA symptoms reoccurred and subcutaneous etanercept 50 mg once a week was started. The case was reported to the Netherlands Pharmacovigilance Centre.

MTX is lipid-insoluble and scarcely crosses the blood-brain barrier; CNS complications following oral MTX are very rare. In our patient no obvious reason explained the increased MTX levels. Kidney function was normal, no concurrent protein-binding medication was used, no comorbidities were present causing third-space phenomena, and no proton pump inhibitor or vitamin C was used. MTX acts as a folate antagonist, and there-

oral MTX in a patient with polymorphisms related to MTX toxicity.

Case Report

A 68-year-old male diagnosed with RA in 2006 and on treatment with oral MTX 25 mg weekly since 2008 and folate supplementation 10 mg weekly was admitted to the emergency room due to dysarthria. His past medical history includes hypothyroidism, dyslipidaemia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without domiciliary oxygen and acute myocardial infarction in 2009 that required revascularisation with three stents. No azole derivatives were administered. His dysarthria started 20 days prior to the admission, with an unsteady gait, lack of coordination and difficulty concentrating. The general physical examination showed a blood pressure of 130/80 mmHg. Cardiopulmonary auscultation revealed a cardiac arrhythmia with abolition of the right-base vesicular murmur. A neurological examination showed a

punctuation in the Montreal Cognitive Assessment Test (MOCA) score of 25/35 at the expense of remote memory and executive functions, a saccadic gaze with hypometria, dysarthria, bilateral intention tremor and an unsteady gait. In the emergency room, he was diagnosed with cardiac failure due to atrial fibrillation and right pleural effusion that resulted in greater dyspnoea than is typical. Treatment with digoxin and diuretics was started, and he was admitted to the internal medicine department for management with subsequent follow-up by neurologists.

Laboratory studies showed an ESR of 73 mm/h. CBC, coagulation profile and biochemical tests, including fasting blood glucose, electrolytes, and renal, liver and thyroid (TSH 2.78 and T4 1.43) function tests were normal. Positive rheumatoid factor was found, but anti-Ro-, anti-La- and anticardiolipin-dependent β 2-glycoprotein I antibodies were negative. The serum VDRL, HIV, herpes virus polymerase chain reaction (PCR), HBsAg, VHC, *Brucella* and *Borrelia burgdorferi* were negative, but a positive titre of 1/640 for *Rickettsia conorii* was found. Although there was no

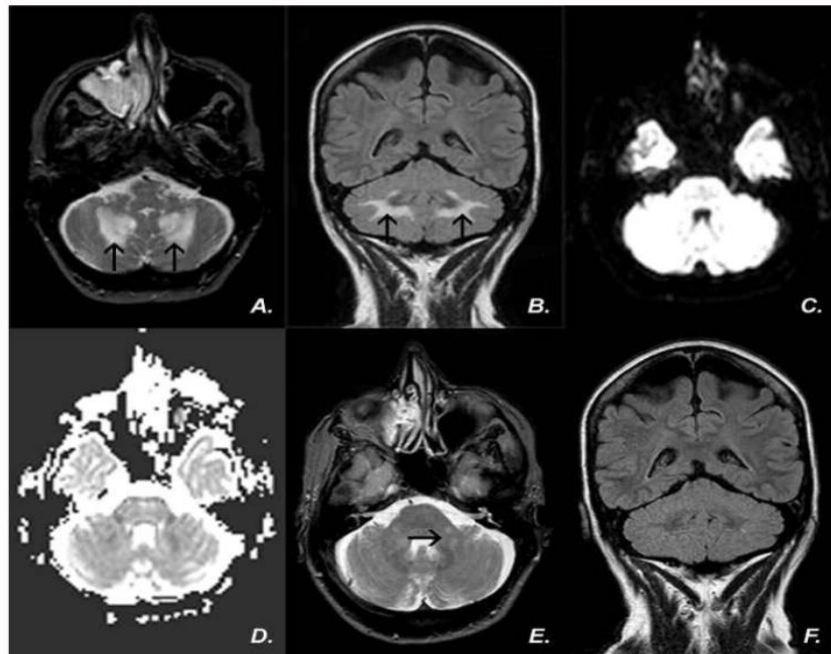


Figure 1. A to D. Magnetic resonance imaging of the brain at initial presentation [A, T2 spin-echo; B, fluid-attenuated inversion recovery sequences (FLAIR); C, diffusion-weighted imaging (DWI); D, apparent diffusion coefficient (ADC)] shows symmetrical lesions in the central white matter of the cerebellar hemispheres (arrows). Diffusion restriction is shown on DWI (C) and ADC (D). Panels E (T2 spin-echo) and F (FLAIR) at 8-month followup show nearly complete resolution, with small lesions remaining in both cerebellar peduncles (E, arrow).

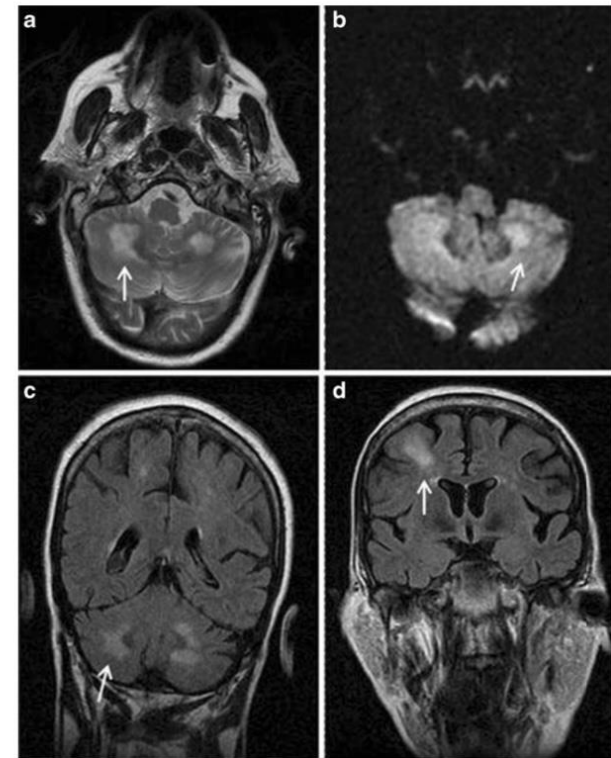


Fig. 1 MRI of the brain. **a** T2-weighted. **b** Diffusion-weighted imaging (DWI). **c**, **d** Axial FLAIR. Hyperintense symmetrical lesions in the central white matter of the cerebellar hemispheres with restriction on DWI (arrows)

Table 1. Clinical Profiles of the Patients with Low-dose Methotrexate-induced Leukoencephalopathy

Author	Onset age/ Sex	Disorders treated with MTX	MTX			Neurological symptoms	Localizaion of MRI abnormalities	Treatment	Outcome
			Dose at onset of leukoencephalopathy	Duration of administrations	Interval from onset of CNS symptoms to cessation of MTX				
Worthley and McNeil ¹³ (1995)	53/M	RA	15 mg weekly	3 yrs	3 m	Cognitive dysfunction	Bilateral occipitoparietal	Cessation of MTX	No change
Renard et al ¹⁶ (2004)	49/F	Psoriatic arthritis	7.5 mg weekly	7 yrs	5 m	Visual disturbance Motor disturbance of the left hand Reading problem	Bilateral occipitotemporal	Cessation of MTX	Recovered
Yokoo et al ¹⁴ (2007)	68/F	RA	4 mg weekly	2 yrs	7 d	Visual disturbance Gait disturbance Consciousness disturbance	Bilateral occipital	Cessation of MTX	Died
Raghavendra et al ¹⁵ (2007)	59/F	RA	7.5 mg weekly	5 yrs	1 m	Visual disturbance Dysorientation	Bilateral occipital	Cessation of MTX Dexamethasone	Died
Marcon et al ¹⁷ (2009)	59/M	Psoriatic arthritis	15 mg weekly	1 yr 3 m	ND	Apraxia	Bilateral occipitoparietal	Cessation of MTX	Recovered
Present patient	68/F	RA	4 mg weekly	4 m	2 m	Visual disturbance Cognitive dysfunction	Bilateral occipitotemporal	Cessation of MTX Dexamethasone	Recovered

CNS: central nervous system, MRI: magnetic resonance imaging, MTX: methotrexate, ND: not described, RA: rheumatoid arthritis

Ευχαριστώ για τη προσοχή σας

