



TOXICIDAD PULMONAR INDUCIDA POR METOTREXATO

LOURDES MATEO-SORIA

Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

RESUMEN

La neumonitis por metotrexato es una complicación aguda y grave que se caracteriza por la instauración de tos seca, disnea y fiebre, con aparición de un patrón radiológico de infiltrado intersticial que obliga a la retirada del fármaco. Su patogenia se atribuye a un mecanismo de hipersensibilidad y se recomienda no reintroducir el metotrexato tras su resolución. Los factores de riesgo reconocidos son la edad avanzada, la diabetes mellitus, la hipoalbuminemia y las manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide, especialmente la pulmonar. El tratamiento con glucocorticoides a dosis altas y las medidas de soporte respiratorio favorecen la resolución clínica completa, aunque la mortalidad alcanza el 10-18% de las series.

Palabras clave: Metotrexato. Neumonitis. Toxicidad pulmonar.

ABSTRACT

Pneumonitis is a serious and unpredictable side-effect of methotrexate treatment, appearing acutely or subacutely with cough, fever, dyspnoea and radiological evidence of pulmonary interstitial or alveolar infiltrates. Methotrexate pneumonitis is an idiosyncratic immune reaction and identified risk factors include old age, diabetes, hypoalbuminemia and extraarticular manifestations, particularly rheumatoid lung. Management of this complication include methotrexate withdrawal, high corticosteroid doses and respiratory support, but mortality has been reported in 10-18% of patients.

Key words: Methotrexate. Pneumonitis. Lung toxicity.

El metotrexato ha sido el agente terapéutico más utilizado en la modificación del curso de la enfermedad reumática inflamatoria en los últimos 20 años, especialmente en la artritis reumatoide (AR). En la década de los ochenta del pasado siglo se afianzaron los conocimientos de la farmacocinética y seguridad en el manejo del fármaco. Las directrices para la utilización correcta del metotrexato y la prevención de la toxicidad hepática están bien establecidas¹. Por el contrario, aunque en la década de los noventa del pasado siglo proliferaron las comunicaciones que hacían referencia a la toxicidad pulmonar, no hay consenso en las medidas a realizar en la prevención de la neumonitis.

Se han descrito diversas complicaciones pulmonares en los pacientes tratados con este antifolínico (tabla 1), con diferentes patrones clínicos, radiológicos e histológicos. El efecto tóxico más conocido del metotrexato sobre el pulmón es la neumonitis, una complicación generalmente aguda y grave que

precisa de la suspensión del fármaco para su resolución. El efecto crónico sobre el intersticio pulmonar es menos relevante y peor conocido.

NEUMONITIS AGUDA POR METOTREXATO

Prevalencia e incidencia

Se presenta entre el 0,3 y el 7,5% de los pacientes recogidos en diferentes series^{2,3}, mayoritariamente pacientes con AR, aunque también se ha observado en enfermos tratados con metotrexato por leucemia, cirrosis biliar primaria, neoplasias sólidas, psoriasis, linfomas, polimiositis y artritis crónica juvenil, entre otras⁴. Desde la primera descripción en 1969, se han comunicado en la bibliografía anglosajona más de 200 casos en AR. La neumonitis es causa de retirada del fármaco en 1/108 pacientes-año, frente a 1/35 pacientes-año por alteración

Tabla 1> **Formas de toxicidad pulmonar asociadas al metotrexato**

Neumonitis aguda
Fibrosis intersticial
Nodulosis pulmonar
Linfoma
Edema pulmonar no cardiogénico

de la función hepática y 1/58 pacientes-año por causas hematológicas⁵. La supervivencia del tratamiento con metotrexato a los 5 años es del 75% y las suspensiones por efectos secundarios graves como neumonitis, pancitopenia y zoster diseminado suponen tan sólo un 1,8% de las series⁶.

La neumonitis aguda puede presentarse en cualquier momento del tratamiento, si bien es mucho más frecuente en el primer año⁷. Puede producirse tanto en pacientes en monoterapia como en tratamientos combinados o con anti-TNF asociado.

Patogenia

Existe común acuerdo en que la hipersensibilidad al fármaco es probablemente el mecanismo patogénico en la neumonitis por metotrexato; sin embargo, también se ha postulado la posibilidad de un efecto tóxico directo sobre el pulmón. A favor del mecanismo de hipersensibilidad están los hallazgos de las biopsias pulmonares, que muestran neumonitis intersticial, bronquiolitis y formación de granulomas; en el lavado broncoalveolar (BAL) se aprecia una alveolitis linfocitaria, aumento de eosinófilos e incremento del cociente CD4/CD8. La aparición de fiebre, eosinofilia y la respuesta a los corticoides sustentan esta hipótesis⁸. Algunos autores prefieren considerarlo una reacción de idiosincrasia y no de hipersensibilidad, ya que en algunos casos de neumonitis por metotrexato se ha reintroducido el fármaco tras la resolución del cuadro sin reaparición de la complicación pulmonar. El efecto tóxico directo del metotrexato se explicaría por la acumulación de este fármaco en el parénquima pulmonar, pero el hecho de que no exista ninguna relación de la neumonitis con la dosis acumulada de metotrexato va en contra de esta hipótesis. Por último, a favor de una patogenia inmunitaria, se ha detectado un factor inhibidor leucocitario en el suero de pacientes que han desarrollado neumoni-

tis por metotrexato, factor que no tienen los enfermos tratados con metotrexato sin toxicidad pulmonar o en la población control⁹.

Anatomía patológica

Los estudios histológicos, obtenidos tanto de biopsias pulmonares como de necropsias, muestran generalmente una inflamación intersticial (tabla 2), aunque los hallazgos no son específicos. La histopatología puede ayudar a la diferenciación de la fibrosis pulmonar asociada a la AR y la toxicidad farmacológica. En el pulmón reumatoide prevalecen la fibrosis establecida, la neumonía celular intersticial, la hiperplasia linfóide y la inflamación crónica de las vías respiratorias. La presencia de descamación de los neumocitos tipo II y los eosinófilos apoyan más la toxicidad del fármaco.

Se han distinguido 2 patrones histológicos que se correlacionan con la forma de presentación clínica⁴. Una forma más aguda, en la que se aprecia un daño alveolar difuso con atipia de neumocitos tipo II, que se correlaciona con peor evolución clínica. Las formas subagudas pueden cursar con una lesión alveolar moderada, con infiltrado inflamatorio intersticial con linfocitos e hiperplasia de neumocitos tipo II, o bien con la presencia de pequeños focos de organización, de eosinófilos y formación de granulomas no caseificantes.

Clínica

Si bien la neumonitis por metotrexato puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, su

Tabla 2> **Hallazgos anatomopatológicos en la neumonitis por metotrexato**

Inflamación intersticial	71%
Fibrosis intersticial	59%
Organización intraalveolar	10%
Membranas hialinas	8,2%
Infiltrados eosinófilos	18%
Granulomas	34%
Células gigantes	26%
Hiperplasia neumocitos tipo II	39%
Aumento macrófagos intraalveolares	26%
Bronquiolitis obliterante	8,2%
Atipia células epitelio bronquial	2%



frecuencia es mayor en los primeros meses (media, 36-78 semanas), pero se han descrito casos desde las 3 semanas a los 4 años^{7,10}. Esto sugiere que la toxicidad no es dependiente de la dosis acumulada a diferencia de la toxicidad hepática.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la tos no productiva, la disnea (82%) y la fiebre (76%). En la exploración se aprecian crepitantes y taquipnea, pero pueden estar ausentes en la primera fase (50%). La presentación aguda en forma de insuficiencia respiratoria no es infrecuente, generalmente en pacientes que presentan un daño alveolar difuso, que comporta un peor pronóstico.

Esta forma de toxicidad pulmonar aguda tiene una alta mortalidad, del 13% en una revisión de la bibliografía del año 2000⁴ y próxima al 20% en algunos grupos⁷. Por ello, es necesario suspender el fármaco en el momento en que se sospecha clínicamente esta complicación. Aunque hay casos aislados de reintroducción del metotrexato sin recaídas, la mayoría de autores coinciden en las posibilidades de una recaída fatal, por lo que se aconseja suspender definitivamente el fármaco. El pronóstico pulmonar de los pacientes que superan la neumonitis es bueno, con una recuperación completa radiológica y funcional en la mayoría.

Las infecciones pulmonares por *Pneumocystis jiroveci*, *Nocardia asteroides* y citomegalovirus en enfermos con AR tratados con metotrexato son conocidas y deben excluirse en toda sospecha de pneumonitis.

Radiología

Los hallazgos radiológicos asociados a la toxicidad por metotrexato son muy diversos, si bien el patrón intersticial es el más frecuente seguido del patrón mixto intersticial-alveolar (tabla 3). Los nódulos pulmonares pueden hallarse aislados o asociados a infiltrado intersticial. El derrame pleural es poco frecuente y su presencia obliga a descartar otras complicaciones asociadas a la enfermedad, como los procesos infecciosos o la serositis de la AR.

La afectación intersticial o de infiltrados mixtos alveolares e intersticiales es característica de las infecciones oportunistas, por lo que siempre que sea posible, se deben cursar cultivos del BAL, cubrien-

Tabla 3>

Hallazgos radiológicos pulmonares asociados al metotrexato

Patrón intersticial	72%
Infiltrados intersticiales y alveolares	13%
Nodulosis pulmonar	4%
Condensación	4%
Engrosamiento pleural y derrame	6%
Infiltrados perihiliares	2%
Infiltrados alveolares	3%
Cicatrices lineales	3%

do la posibilidad de la infección por *P. jiroveci* lo antes posible.

Por tomografía computarizada (TC) los patrones de afectación por metotrexato muestran infiltrados de vidrio deslustrado bilaterales, con o sin patrón reticular y condensación, que pueden tener una disposición de nódulos centrolobulillares^{11,12}.

La diferenciación radiológica entre toxicidad por metotrexato y pulmón reumatoide también puede ser difícil¹³, aunque generalmente la aparición del patrón intersticial de la AR se produce de forma lenta.

Pruebas de función respiratoria

Las pruebas de función respiratoria son de interés en los casos de evolución subaguda o en los que evolucionan hacia una fibrosis pulmonar. Se han realizado múltiples estudios intentando apreciar un papel predictivo de las pruebas de función respiratoria para la detección de los pacientes con riesgo de desarrollar la neumonitis aguda por metotrexato, pero dicha utilidad ha quedado en entredicho¹⁴. De todas formas, algunos autores proponen su realización basal sistemática, en aras de detectar los pacientes con una capacidad de ventilación o de difusión alterada, que pudiera verse agravada por el metotrexato, así como punto de comparación posterior⁵.

Los estudios de la función respiratoria en pacientes tratados con metotrexato son muy escasos. Cottin et al¹⁵ realizaron un estudio prospectivo diseñado para analizar una posible utilidad de la espirome-

tría en la detección precoz de los pacientes que van a desarrollar neumonitis por metotrexato. En el estudio se incluía a 124 enfermos, mayoritariamente con AR, en los que se observó una reducción de la capacidad vital forzada (FVC) y del volumen espirado (VEMS), pero no de la difusión (DLCO). La falta de un grupo control impide discernir si estos cambios son propios del metotrexato o de la enfermedad. Tampoco se evidenció utilidad alguna en la realización de las pruebas de función respiratoria para una detección precoz de los pacientes que van a desarrollar neumonitis por metotrexato.

Se ha evidenciado una reducción de la función pulmonar independiente de la dosis en enfermos adolescentes tratados con dosis altas de metotrexato por procesos malignos¹⁶. En pacientes con psoriasis tratados con dosis bajas de metotrexato no se han apreciado alteraciones en la espirometría¹⁷. Beyeler et al¹⁸ estudiaron a una serie de 96 pacientes con AR tratados con metotrexato, con un seguimiento medio de la función respiratoria de 3 años, sin hallar variaciones significativas en la mayoría de los parámetros.

En un estudio prospectivo, se estudió el posible efecto a medio y largo plazo del metotrexato sobre el pulmón de los enfermos con AR frente a un grupo control sin este fármaco¹⁹. La evaluación de las pruebas funcionales respiratorias se realizó de forma trimestral durante 1 año. Nuestro estudio confirmó que los enfermos con AR presentan un deterioro *per se* de los volúmenes de espiración forzada y de las pruebas de difusión del CO, uno de los parámetros más sensibles en las fases iniciales de la fibrosis pulmonar asociada a la AR. En los pacientes tratados con metotrexato se apreció un mayor deterioro de los parámetros que evalúan la pequeña vía respiratoria, como MEF 25, MEF 50 y el VEMS. La reducción de la capacidad de difusión del CO fue mayor en los pacientes con AR del grupo control que en los tratados con metotrexato, lo que permite suponer que el fármaco no incrementa la fibrosis pulmonar, al menos a 1 año de tratamiento.

Dawson et al¹¹, en otro estudio prospectivo en 55 pacientes con AR tratados con metotrexato, apreciaron reducción a los 2 años en la FVC, los flujos espiratorios (FEV₁) y en la capacidad pulmonar total (TLC), lo que podría sugerir un efecto tóxico crónico del metotrexato sobre el pulmón. Sin em-

bargo, este deterioro fue equiparable en el grupo control de AR sin metotrexato, atribuible a la propia enfermedad.

Factores de riesgo

Alarcón et al¹⁰ publicaron en 1997 un relevante estudio de la toxicidad pulmonar por metotrexato y los factores de riesgo de esta complicación. La edad avanzada es uno de los factores de riesgo de neumonitis, de manera que por encima de los 60 años el riesgo es 6 veces superior. Las manifestaciones extraarticulares de la AR, como el síndrome seco, los nódulos reumatoides, la anemia, la afección pleuropulmonar, la pericarditis y la vasculitis, se asocian a un mayor riesgo de toxicidad, especialmente cuando confluye más de una complicación. El empleo previo de algunos inductores de remisión como la salazopirina, las sales de oro y la D-penicilamina también parece un factor predisponente. La presencia de hipoalbuminemia y de diabetes mellitus son también factores de riesgo relevantes, aunque no se conoce el mecanismo por el que se produce este efecto. El sexo, el tabaquismo y la dosis semanal de metotrexato no parecen ser un factor de riesgo relevante¹⁸.

La edad avanzada, la alteración previa del intersticio y las reacciones previas a otros fármacos se han confirmado como factores de riesgo para la neumonitis por otros grupos²⁰. Las cifras elevadas de creatinina también se han señalado como factor de riesgo de neumonitis, al igual que sucede con la toxicidad hematológica²¹.

Existe disparidad de criterios respecto al riesgo que supone la patología pulmonar previa. Según algunos autores, la patología pulmonar preexistente debería ser una contraindicación para el empleo de metotrexato⁵, en tanto que otros apuntan a que tan sólo debería excluirse a los sujetos con afectación intersticial previa o con pulmón reumatoide^{3,22}. Otros autores^{2,21} no evidencian asociación significativa de la neumonitis con las enfermedades pulmonares previas.

El consumo de tabaco se considera un factor de riesgo en la aparición de la fibrosis intersticial propia de la AR, sin que el metotrexato incremente este proceso, e incluso parece que tendría un efecto protector sobre la difusión¹³.



Criterios diagnósticos

Los criterios para establecer el diagnóstico de neumonitis por metotrexato no son universales y han ido modificándose en la última década. Searle y McKendry²² establecieron en 1987 los primeros criterios (tabla 4). Los criterios de Alarcón¹⁰ son una modificación de los anteriores y contemplan la presencia de criterios mayores y menores (tabla 5). Los criterios modificados de Carson et al²¹ son menos concretos, si bien reúnen los mismos conceptos: a) exposición al metotrexato en las 4 semanas previas a la clínica pulmonar; b) exclusión de infección o de otra afección pulmonar; c) nuevos infiltrados o infiltrados cambiantes en la radiología; d) curso clínico compatible con reacción de hipersensibilidad, y e) anatomía patológica compatible con toxicidad farmacológica.

Otros autores especifican las exclusiones clínicas a considerar: de una etiología infecciosa, incluidas las muestras del BAL y cepillado; de la insuficiencia cardíaca, y de la hemorragia alveolar y de otras afecciones pulmonares por citología e histología²³. En este estudio, se analiza el BAL de 14 pacientes con neumonitis por metotrexato, y se halla un gran predominio linfocitario, con una correlación de CD4/CD8 de 0,4 a 9,6. En esta situación, lo primero a excluir es siempre la infección por *Pneumocystis* y la tuberculosis miliar. Más raramente, el BAL muestra una alveolitis neutrofílica o eosinofílica²⁴. El recuento linfocitario del BAL mejora tras la suspensión del fármaco.

También se han señalado algunos marcadores serológicos de la toxicidad pulmonar por metotrexato, como el KL-6 y la proteína sérica del surfactante, pero estos datos deben confirmarse²⁵.

Tratamiento

La primera actitud a seguir es la suspensión del fármaco. Las medidas de soporte respiratorio son fundamentales y en la mayoría de los casos se utilizan los glucocorticoides sistémicos a dosis medias-altas. La indicación de cobertura antibiótica es más discutida, pero debe evaluarse siempre en el contexto concreto del paciente. Parece congruente iniciar tratamiento antibiótico, cubriendo también *P. jiroveci* en espera de los cultivos del BAL.

Tabla 4>

Criterios de Searle y McKendry (1987)²²

1. Disnea de inicio reciente
2. Fiebre (> 38°)
3. Taquipnea y tos seca
4. Infiltrados pulmonares intersticiales
5. Leucocitosis < 15.000/mm³, con/sin eosinofilia
6. Cultivos esputo y sangre negativos
7. PFR: patrón restrictivo y DLCO disminuida
8. pO₂ < 55 mmHg
9. Biopsia: compatible con bronquiolitis o neumonitis intersticial con células gigantes y sin evidencia de infección

Diagnóstico: 6 criterios, definida; 5, probable; 4, posible.

Tabla 5>

Criterios de Alarcón (1997)¹⁰

Criterios mayores

1. Neumonitis por hipersensibilidad por histopatología, sin evidencia de organismos patógenos
2. Infiltrados radiológicos intersticiales o alveolares
3. Hemocultivos y cultivo de esputo negativos

Criterios menores

1. Disnea de menos de 8 semanas de evolución
2. Tos seca
3. Saturación basal de O₂ < 90%
4. DLCO < 70% del teórico
5. Leucocitos < 15.000/mm³

Aunque en algunas ocasiones se ha reintroducido el metotrexato tras la resolución de la neumonitis, la alta incidencia de recidivas (hasta un 25%) y la alta mortalidad observada en esta situación hacen aconsejable la suspensión definitiva y la búsqueda de otras alternativas.

Recomendaciones

Recientemente, algunos autores han aportado su posicionamiento y recomendaciones para reducir el riesgo de neumonitis por metotrexato en la AR, aunque no han sido aceptadas de forma unánime. Del análisis conjunto de algunos de los estudios más relevantes de los factores de riesgo de la neumonitis por metotrexato, Saravanan et al⁵ concluyen que la incidencia de neumonitis es mayor en los sujetos con patología pulmonar previa, con un riesgo relativo de 7,5 (intervalo de confianza [IC]

del 95%, 3,6-15,8). Basándose en ello, sugieren no indicar metotrexato en pacientes con enfermedad intersticial previa o con una DLCO < 70%, y proponen hacer en todos los pacientes candidatos a metotrexato una radiografía de tórax basal y unas PFR, así como una TC torácica si la radiografía es sospechosa. En los pacientes que ya toman metotrexato proponen hacer un seguimiento de la radiografía de tórax y de las PFR. Según su criterio, una reducción de la difusión del CO del 20% en 1 año de tratamiento sería indicación de suspender el metotrexato y de realizar una TC torácica de alta resolución.

En opinión de otros autores¹⁴, a la que nos adherimos, se recomienda hacer una radiografía de tórax basal en todos y, como en cualquier otro caso, hacer TC o PFR si están indicados. Las PFR han demostrado en diversos estudios que no son eficaces en detectar los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una neumonitis, pero sí pueden ser útiles en detectar pacientes con déficit basales, buscados por la clínica previa o la radiología basal.

FIBROSIS PULMONAR

Hasta el momento, poco se sabe acerca del efecto a largo plazo del metotrexato sobre el pulmón reumatoide. La fibrosis pulmonar intersticial es una de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes en la AR, si bien generalmente transcurre de forma subclínica y tan sólo se evidencia un patrón intersticial bilateral en la radiografía de tórax o una alteración en la difusión de CO. Entre las terapias utilizadas en la AR, las sales de oro son el agente que más claramente se ha relacionado con una afección pulmonar intersticial, característicamente reversible tras la suspensión del fármaco.

La diferenciación entre neumonitis por metotrexato y fibrosis pulmonar por la AR es siempre difícil de realizar. En general, la afección intersticial en la AR es de curso más crónico e insidioso que la toxicidad por metotrexato, pero un posible efecto cró-

nico de éste sobre el intersticio, aún podría ser más difícil de distinguir.

En un estudio prospectivo a 2 años en enfermos de AR tratados con metotrexato no se apreció deterioro en las PFR y la TC de alta resolución¹¹, y se concluyó que no se produce patología intersticial crónica por el fármaco. Por el contrario, Khadadah et al²⁶, en un estudio prospectivo de las PFR observan una reducción significativa de los flujos de espiración forzada y de la capacidad pulmonar total a los 2 años, mientras que la difusión del CO no se alteró. El estudio no contaba con un grupo control de AR que permitiera discernir el propio deterioro del pulmón reumatoide. Dayton et al²⁷ observaron una relación de la dosis acumulada de metotrexato con incrementos en el volumen residual pulmonar en pacientes con AR seguidos durante 5 años, pero no se halló relación del metotrexato con un patrón restrictivo.

OTRAS FORMAS

Además de la neumonitis por metotrexato, existen otras complicaciones pulmonares poco frecuentes. Los nódulos pulmonares son característicos de la afectación pulmonar de la AR, pero además se ha descrito su aparición en algunos pacientes tratados con metotrexato, al igual que puede incrementarse la nodulosis subcutánea²⁸. El derrame o engrosamiento pleural puede apreciarse en un 6% de los pacientes con toxicidad pulmonar por metotrexato, asociado habitualmente a otras manifestaciones clinicoradiológicas. Recientemente se ha descrito un caso de linfoma pulmonar en un paciente con AR en tratamiento con metotrexato a dosis bajas durante 5 años y se postula su relación con la infección latente por el virus de Epstein-Barr²⁹. Otro efecto poco frecuente es el edema pulmonar no cardiogénico, que se ha visto con mayor frecuencia en las dosis altas utilizadas en oncología, pero que también se ha descrito con dosis bajas del fármaco³⁰. Es una situación infrecuente que conviene recordar, pues se resuelve rápidamente con la suspensión del fármaco y el tratamiento deplectivo.

Bibliografía

1. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American

- College of Rheumatology. Arthritis Rheum. 1994;37: 316-28.
2. Carroll GJ, Thomas R, Phatouros CC, Atchinson MH, Leslie A, Cook NJ, et al. Incidence, prevalence and possible risk

- factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Rheumatol.* 1994;21:51-4.
3. Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:1043-7.
 4. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J.* 2000;15:373-81.
 5. Saravanan V, Nelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2004;43:143-7.
 6. Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth MF. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology.* 2005;44:61-6.
 7. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1829-37.
 8. Barrera P, Laan RF, Van Riel PL, Dekhuijzen PNR, Boerbooms AMT, Van de Putte LBA. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:434-9.
 9. Akoun GM, Gauthier-Rahman S, Mayaud CM, Touboul JL, Denis MF. Leukocyte migration inhibition in methotrexate-induced pneumonitis. Evidence for an immunologic cell-mediated mechanism. *Chest.* 1987;91:96-9.
 10. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1997;127:356-64.
 11. Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology.* 2002;41:262-7.
 12. Arakawa H, Yamasaki M, Kurihara Y, Yamada H, Nakajima Y. Methotrexate-induced pulmonary injury: serial CT findings. *J Thorac Imaging.* 2003;18:231-6.
 13. Saag KG, Kolluri S, Koehnke K, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1711-9.
 14. Clewes AR, Dawson JK. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2004;43:1059-60.
 15. Cottin V, Tébib J, Massonnet B, Souquet JP, Baernard JP. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest.* 1996;109:933-8.
 16. Wall MA, Wohl ME, Jaffe N, Strieder DJ. Lung function in adolescents receiving high-dose methotrexate. *Pediatrics.* 1979;63:741-6.
 17. Belzunegui J, Intxausti JJ, De Dios JR, López Domínguez L, Queiro R, González C, et al. Absence of pulmonary fibrosis in patients with psoriatic arthritis treated with weekly low-dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:727-30.
 18. Beyeler C, Jordi B, Gerber NJ, IM Hof V. Pulmonary function in rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate: A longitudinal study. *Br J Rheumatol.* 1996;35:446-52.
 19. Mateo L, Cañete C, Nolla JM, Fiter J, Rodríguez Sanchón B, Romero P. Evolución de la función pulmonar en los enfermos con artritis reumatoide tratados con metotrexato. *Rev Esp Reumatol.* 1998;25:173.
 20. Ohosone Y, Okano Y, Kameda H, Fujil T, Hama N, Hirakata M, et al. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol.* 1997;24:2299-303.
 21. Carson CW, Cannon GW, Egger MJ, Ward JR, Clegg DO. Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;16:186-95.
 22. Searle G, McKendry RJR. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and review of the literature. *J Rheumatol.* 1987;14: 1164-71.
 23. Fuhrman C, Parrot A, Wislez M, Prigent H, Boussaud V, Bernaudin JF, et al. Spectrum of CD4 to CD8 T-cell ratios in lymphocytic alveolitis associated with methotrexate-induced pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164: 1186-91.
 24. Leduc D, De Vuyst P, Lheureux P, Gevenois PA, Jacobovitz D, Yernault JC. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Discrepancies between lung biopsy and bronchoalveolar lavage findings. *Chest.* 1993;104:1620-3.
 25. Miyata M, Sakuma F, Fukaya E, Kobayashi H, Rai T, Saito H, et al. Detection and monitoring of methotrexate-associated lung injury using serum markers KL-6 and SP-D in rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2002;41:467-73.
 26. Khadadah ME, Jayakrishnan B, Al-Gorair S, Al-Mutairi M, Al-Maradni N, Onadeko B, et al. Effect of methotrexate on pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Rheumatol Int.* 2002;22:204-7.
 27. Dayton CS, Schwartz DA, Sprince NL, Yagla SJ, Davis CS, Koehnke RK, et al. Low dose methotrexate may cause air trapping in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1189-93.
 28. Gotsman I, Goral A, Nusair S. Secondary spontaneous pneumothorax in a patient with pulmonary rheumatoid nodules during treatment with methotrexate. *Rheumatology.* 2001;40:350-1.
 29. Ebeo CT, Girish MR, Byrd RP, Roy TM, Mehta JB. Methotrexate-induced pulmonary lymphoma. *Chest.* 2003;123:2150-3.
 30. Tikuni N, Iwami S, Kasai S, Tokuda H. Noncardiogenic pulmonary edema in low-dose oral methotrexate therapy. *Intern Med.* 2004;43:846-51.