

# LEUCOENCEFALOPATIA INDUZIDA POR METOTREXATO: RELATO DE CASO LEUKOENCEPHALOPATHY ASSOCIATED WITH METHOTREXAT: A CASE REPORT

Laise Gisele de Souza<sup>1</sup>, Ivã Taiuan Fialho Silva<sup>2</sup>, Felipe Reynan Paiva Vieira Santos,<sup>3</sup>  
Larissa Izaflor Ornellas Nunes,<sup>4</sup> Frederico Luiz da Silva Figueroa,<sup>5</sup> Antônio de Souza  
Andrade Filho<sup>6</sup>

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O metotrexato é um antagonista do folato com ação antineoplásica e imunomoduladora. A neurotoxicidade é geralmente leve; entretanto, têm sido observados sintomas neurológicos em pacientes com administração oral de dose baixa em longo prazo. **APRESENTAÇÃO DO CASO:** Mulher, 39 anos, desenvolveu quadro de leucoencefalopatia durante o tratamento com metotrexato oral (MTX) em baixa dose. Iniciou clínica de cefaleia progredindo para comprometimento cognitivo e prejuízo de suas atividades laborais. A Ressonância Magnética (RM) de crânio foi compatível com o diagnóstico e a biópsia foi compatível com leucoencefalopatia sem evidências de agentes infecciosos. Mesmo com a suspensão da medicação, houve progressão do quadro com envolvimento cerebelar, apraxia, prejuízo da linguagem, déficit de memória, disfunção esfíncteriana e tetraparesia espástica com grave impacto nas atividades diárias. Após alguns meses de interrupção, a paciente permaneceu estável. **DISCUSSÃO:** Há poucos relatos de toxicidade cerebral induzida por MTX oral em baixa dose na literatura, no entanto, as alterações da substância branca observadas na RM, bem como o quadro clínico, são compatíveis com casos relatados de leucoencefalopatia secundária a MTX. A ausência de achados no líquido contribui para exclusão de diagnósticos diferenciais. A literatura descreve clínica de disartria progressiva, ataxia, marcha instável e disfunção cognitiva. A patogênese está relacionada ao aumento do acúmulo de adenosina, elevação da homocisteína e seu efeito excitatório no receptor n-metil-Daspartato (NMDA) e algumas propostas terapêuticas com base nesses mecanismos têm sido elucidada. **CONCLUSÃO:** Encefalopatia induzida por MTX está associada a administração intravenosa ou intratecal do fármaco, mas há relatos após o uso oral, mesmo em doses baixas. O diagnóstico precoce interfere diretamente no prognóstico. Faz-se necessário, portanto, considerar investigação detalhada considerando possíveis diagnósticos diferenciais.

**Palavras-chave:** Metotrexato; Leucoencefalopatia; Cognição; Neurotoxicidade.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Methotrexate is a folate antagonist with antineoplastic and immunomodulatory action. Neurotoxicity is usually mild; however, neurological symptoms have been observed in patients with long-term low dose oral administration. **CASE REPORT:** A 39-year-old woman developed leukoencephalopathy during treatment with oral methotrexate (MTX) at a low dose. She began a headache clinic, cognitive impairment and harm of his work activities. Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the brain was compatible with the diagnosis and the biopsy was compatible with leukoencephalopathy without evidence of infectious agents. Even with medication discontinuation, there was progression of the disease with cerebellar involvement, apraxia, language impairment,

<sup>1</sup> Graduanda de medicina na Faculdade de Tecnologia e Ciências, Salvador, BA. Estagiária da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro, Salvador, BA.

<sup>2</sup> Graduando de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FAMEB), Salvador, BA. Estagiário da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro, Salvador, BA.

<sup>3</sup> Graduando de medicina na Escola Bahiana de Medicina (EBMSP), Salvador, BA. Estagiário da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro, Salvador, BA.

<sup>4</sup> Graduanda de medicina da Faculdade de ciências agrárias e da saúde - UNIME, Lauro de Freitas, BA. Estagiária da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro, Salvador, BA.

<sup>5</sup> Professor assistente da Escola Bahiana de medicina. Neurologista da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro, Salvador/BA

<sup>6</sup> Coordenador de Neurologia na Universidade Federal da Bahia – UFBA, Salvador, BA. Prof. Titular de Neurologia na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP. Presidente da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro, Salvador/BA. E-mail: andradeneuro2@gmail.com

memory deficit, sphincter dysfunction and spastic tetraparesis with severe impact on daily activities. After a few months of interruption, the patient remained stable. **DISCUSSION:** There are few reports of low MTX induced oral toxicity in the literature, however, the white matter changes observed in MRI as well as the clinical picture are compatible with reported cases of leukoencephalopathy secondary to MTX. The absence of findings in CSF contributes to the exclusion of differential diagnoses. The literature describes clinical manifestations of progressive dysarthria, ataxia, unstable gait, and cognitive dysfunction. The pathogenesis is related to the increase of adenosine accumulation, elevation of homocysteine and its excitatory effect on the n-methyl-Daspartate receptor (NMDA) and some therapeutic proposals based on these mechanisms have been elucidated. **CONCLUSION:** MTX-induced encephalopathy is associated with administration intravenous or intrathecal administration of the drug, but there are reports after oral use, even at low doses. Early diagnosis directly interferes with the prognosis. therefore, it is necessary to consider a detailed investigation in view of possible differential diagnoses.

**Keywords:** Methotrexate; Leukoencephalopathy; Cognition; Neurotoxicity.

## INTRODUÇÃO

Amplamente utilizado para tratamento da artrite reumatoide, o metotrexato é uma droga utilizada tanto no contexto de imunomodulação quanto como antineoplásico. O efeito neurotóxico atribuído ao seu uso tende a ser indolente, mas encefalopatia grave pode ocorrer após administração intratecal ou intravenosa. Entretanto, em raros casos, têm sido observados sintomas neurológicos em pacientes com administração oral de dose baixa em longo prazo. (1)

As manifestações neurológicas podem se apresentar sob as formas agudas, subagudas e crônicas, sendo a neurotoxicidade subaguda uma síndrome rara caracterizada por início abrupto de disfunção cerebral focal, ocorrendo dias a semanas após a administração da medicação, geralmente em crianças. (2) Nas complicações subagudas, os sintomas aparecem entre 3 a 10 dias após início do tratamento e são reduzidos após uma semana de interrupção. Por outro lado, a progressão lenta dos sintomas por meses caracteriza a forma crônica e, por conseguinte, a possível irreversibilidade do quadro. (3,4)

A leucoencefalopatia tem sido descrita como a principal complicação neurológica associada ao uso do MTX. Trata-se de um distúrbio desmielinizante, não inflamatório do sistema nervoso central, fisiopatologicamente relacionado a um acúmulo de adenosina e homocisteína com seu efeito excitatório no receptor n-metil-Daspartato (NMDA) (1,5). Sabe-se que a incidência da leucoencefalopatia associada ao MTX é menor que 10% quando em monoterapia, no entanto, tratando-se de pacientes idosos, aumenta cerca de 40%, na administração direta do MTX ou quando combinada com radioterapia. (3)

As manifestações clínicas associadas à neurotoxicidade subaguda do metotrexato apresentam um padrão de manifestações que variam desde anormalidades na Ressonância

Magnética assintomáticas a um quadro de leucoencefalopatia com sintomas irreversíveis. O quadro clínico é caracterizado por convulsões, déficit neurológico focal, disartria progressiva, ataxia, disfunção cognitiva, marcha instável e cefaleia. (1,7,11). É notório que o reconhecimento precoce da condição e a interrupção imediata da medicação levam a um melhor prognóstico com possibilidade de reversão do quadro dentro de alguns meses. Algumas propostas terapêuticas, com base na patogênese dos receptores NMDA e da adenosina, tem sido elucidadas, mas ainda há carência de estudos mais aprofundados.(12).

Descrevemos um caso de uma paciente que desenvolveu uma leucoencefalopatia secundária ao uso de metotrexato oral de baixa dose.

### **APRESENTAÇÃO DO CASO**

Paciente, 39 anos, sexo feminino, assistente parlamentar, natural de Acopiara/CE e residente em Salvador/BA. Iniciou quadro clínico insidioso de cefaleia intensa, frequência semanal, localização e duração variável de 3 a 72 horas, associada a náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia, que não cedia com uso de analgésicos. Relacionou o aparecimento do quadro algico ao início de uso do metotrexato (MTX) para tratamento da artrite reumatoide. Apresentava ainda dores e edema em extremidades compatíveis com quadro reumatológico. Prosseguiu com o uso diário da medicação, por mais três anos consecutivos, quando decidiu reduzir uso por conta própria em virtude de piora clínica.

Após alguns meses, a paciente cursou com quadro de cefaleia diária intensa associada a náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia e dificuldade de concentração que repercutiu em suas atividades laborais e instrumentais. A tomografia de crânio realizada evidenciou achados compatíveis com leucoencefalopatia difusa de aspecto inespecífico. Foi realizada também ressonância magnética de crânio que demonstrou alteração da intensidade do sinal comprometendo substância branca profunda e periventricular de ambos os hemisférios cerebrais, assim como quase toda extensão do corpo caloso em diferentes fases evolutivas ( figura 1) . O eletroencefalograma revelou atividades de ondas lentas irregulares de 6 a 7 com distribuição difusa.

Ao exame neurológico, o comprometimento cognitivo foi evidenciado por prejuízo da orientação temporal e espacial, memória recente e atenção e cálculo (MEEM = 11). Apresentava ainda hipertonia elástica e hiperreflexia global (++++/IV) com aumento de área reflexógena. Foi

encontrado clônus em membro inferior direito e sinal de babinsk bilateral. A marcha era instável e a fala disártrica.

Nos meses seguintes, quatro anos após o início de uso do MTX, a paciente progrediu com piora do déficit de memória, alteração da linguagem, apraxia, disfunção esfinteriana e total prejuízo de suas atividades instrumentais, laborais e de vida diária. Optou-se pela suspensão definitiva do metotrexato. A tomografia computadorizada de crânio de controle demonstrou extensa área de hipotenuação da substância branca profunda periventricular bilateral, frontal bilateral e envolvendo núcleos da base. A ressonância magnética de controle evidenciou um aspecto de leucodistrofia acometendo a substância branca profunda com extensão subcortical e poupando as fibras em “U”. Havia também acometimento dos tratos corticoespinhais, corpo caloso e substância branca cerebelar à direita, não sendo possível caracterizar uma doença específica.

Exames laboratoriais demonstraram fator reumatoide elevado e VHS aumentado, p-ANCA reagente( tabela 1).O exame do líquido apresentou apenas leve alteração proteica (tabela 2). A biópsia revelou achados compatíveis com desmielinização e leucoencefalopatia sem evidências de patógenos sugerindo pós terapia imunossupressora ou natureza imune. Embora nenhuma melhora tenha ocorrido em seu estado mental, alguns meses após a interrupção do tratamento com metotrexato, a paciente permaneceu estável.

## **DISCUSSÃO**

A farmacodinâmica do MTX se baseia na inibição da reprodução celular ao atuar no metabolismo das purinas. Trata-se de um análogo estrutural do ácido fólico. Sua ação se dá sobre uma enzima denominada di-hidrofolato redutase (DHFR), essencial para a produção do ácido tetrahydrofólico. Uma vez que a DHFR está sendo inibida pelo MTX, cessa-se a produção de ácido tetrahydrofólico necessário para o metabolismo das purinas, o que inviabiliza a reprodução celular.(1,4,11)

Dada a sua natureza altamente ionizável e insolúvel em lipídios, a sua penetração via barreira hematoencefálica é mínima, conferindo-lhe baixa toxicidade no SNC. Quando presente, neurotoxicidade pode se expressar como cefaleia, alterações de humor e tonturas e dores de cabeça. Embora a encefalopatia associado ao uso do MTX esteja relacionada a administração intratecal ou intravenosa, existem alguns casos descritos nos quais se observa sintomas

neuroológicos após administração oral de dose baixa de MTX em longo prazo(1). Em consonância, a paciente do presente estudo desenvolveu uma leucoencefalopatia associada ao uso de metotrexato oral em baixa dose por período de tempo prolongado iniciando uso da medicação em 2013 e suspendendo totalmente em 2017, quando já havia significativo comprometimento neurológico.

Não se demonstrou uma relação linear entre dose, a via de administração de MTX, e tempo necessário para desenvolvimento de leucoencefalopatia, de modo que não é possível prever com segurança a instalação do dano ao parênquima. (1) Falta consenso quanto ao mecanismo patogênico, de modo que a hipótese mais aceita atualmente associa a lesão à substância branca ao efeito tóxico cumulativo do MTX na barreira hematoencefálica. A paciente do presente relato desenvolveu uma síndrome cerebelar grave durante o tratamento com MTX oral de longo prazo e em baixa dose, e nunca havia recebido medicação intravenosa ou intratecal MTX. A toxicidade do MTX parece ser o resultado de uma relação complexa entre a dose do medicamento, o tempo de exposição e a base genética do paciente. (1) A literatura descreve alguns polimorfismos relacionados com a regulação dos efeitos colaterais do MTX. O polimorfismo mais comum da MTHFR (Dihidrofolato redutase) é a troca da citosina por tiamina na posição de nucleotídeo 677 condicionando a substituição de valina por alanina na enzima. Em heterozigotos para a mutação, 35% das pessoas têm suas atividades enzimáticas reduzidas, ao passo que 70% dos homozigotos sofrem com essa perda de funcionalidade. O genótipo TT-677 desorganiza o metabolismo do folato causando um desequilíbrio no pool de folato intracelular que se agrava em pessoas submetidas ao tratamento com antimetabólitos, como no caso do MTX.

Vários mecanismos foram propostos no intuito de explicar o toxicidade do metotrexato: aumento do acúmulo de adenosina, elevação da homocisteína e seu efeito excitatório no receptor n-metil-Daspartato (NMDA) e alterações no metabolismo da biopterina. Sugere-se que a homocisteína é parcialmente responsável por alterações isquêmicas na substância branca, microangiopatia mineralizante e déficits neurológicos focais observados após o tratamento com MTX. (1,5)

Suarez et al. descreveram um caso de homem de 68 anos diagnosticado com artrite reumatoide e em tratamento com MTX oral 25 mg semanalmente por 4 anos. O paciente começou com disartria progressiva, ataxia e disfunção cognitiva. Ressonância magnética (RM) mostrou lesões hiperintensas em ambos os hemisférios cerebelares nas imagens ponderadas em

T2 e FLAIR, com restrição da difusão na imagem ponderada por difusão. A espectroscopia mostrou um padrão desmielinizante. A droga anti-reumática foi interrompida imediatamente na admissão e o paciente melhorou gradualmente. Os autores sugeriram que a neurotoxicidade induzida por MTX pode ser reversível com intervenção precoce. (1)

Semelhante ao caso supracitado, a paciente cursou com disartria e ataxia de marcha compatíveis ao comprometimento cerebelar evidenciado na ressonância magnética de crânio. No entanto, não houve melhora do quadro após interrupção da medicação, o que parece sugerir que a paciente foi diagnosticada em um estágio de grave evolução. Dessa forma, o reconhecimento oportuno pode ajudar a prevenir a leucoencefalopatia necrosante disseminada, que é uma complicação relatada da terapia com MTX via oral. A média de idade dos casos descritos na literatura variou de 49 a 68 anos, diferentemente da nossa paciente que era mais jovem. (1,6–10)

Casos descritos na literatura demonstraram como achados típicos lesões hiperintensas, simétricas, da substância branca, localizadas preferencialmente nos lobos parieto-occipitais em T2 e FLAIR. No entanto, o envolvimento de outras estruturas, como o lobo frontal, tronco cerebral, gânglios da base, tálamo, cerebelo e até mesmo a medula espinhal têm sido descritos. Nossa paciente apresentou achados de imagens compatíveis com a literatura com comprometimento subcortical e cerebelar na evolução do quadro. (1,7–10) Uma importante consideração a se fazer é a distinção entre a imagem da encefalopatia induzida por MTX e a leucoencefalopatia posterior reversível. Enquanto na LEP-MTX a ressonância magnética de crânio evidencia baixo sinal no mapa ADC e hipersinal na difusão (DWI) a leucoencefalopatia posterior reversível se caracteriza por baixa intensidade de sinal na difusão. Esse parece ser um achado útil num contexto de leucoencefalopatia em pacientes hipertensos. Existem relatos de lesões em LEP-MTX que inicialmente aparecem na difusão, mas só apresentam correspondência no FLAIR após ressonância de controle com 2 meses

Com relação ao exame do líquido, a paciente deste caso em questão apresentou leve aumento proteico. Em casos descritos na literatura, a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) frequentemente mostra uma pleocitose normal e proteínas normais. Entretanto, elevações leves de ambos os parâmetros podem ser observadas. Em alguns casos, a elevação da proteína básica da mielina, IgG ou seu índice pode estar presente, possivelmente como reflexo do processo de desmielinização. (1,11)

Deve-se descartar como possibilidade diagnóstica, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) um distúrbio desmielinizante, não inflamatório do sistema nervoso central, causado pela reativação de um vírus JC latente, no contexto da imunossupressão. As condições subjacentes mais frequentes são HIV/AIDS, distúrbios mielo e linfoproliferativos, doenças autoimunes e granulomatosas crônicas, bem como o uso de medicamentos imunomoduladores. Entre os distúrbios autoimunes, o mais comum é o lúpus eritematoso sistêmico. (2)

A LEMP tende a envolver a substância branca subcortical, principalmente nas áreas frontal e parieto-occipital. Em vista da crescente gama de novos e poderosos imunomoduladores no tratamento de doenças autoimunes, este caso destaca a importância de se considerar a PML no diagnóstico diferencial para início agudo ou subagudo de sintomas cerebelares ou do tronco encefálico em pacientes com AR em terapia imunossupressora. Embora a frequência de LEMP com o uso de metotrexato seja muito baixa, os pacientes devem ser alertados sobre o risco dessa complicação, dadas as consequências quase uniformemente fatais dessa infecção. (2) No paciente deste caso, a biópsia realizada ajudou a descartar LEMP como possibilidade diagnóstica, uma vez que não foi detectada positividade para o vírus JC.

Outros diagnósticos diferenciais devem ser afastados ao se elucidar a possibilidade de um caso de LEP-MTX. Um curso clínico monofásico e agressivo se assemelharia ao da esclerose múltipla aguda (doença de Malburg). Entretanto, não é comum apresentar uma lesão tão extensa em substância branca logo inicialmente. A ausência de bandas oligoclonais de IgG no líquido bem como a falta de linfócitos perivasculares na biópsia ajudam a distinguir do diagnóstico de EM. O padrão de acometimento da substância branca também diferiu do que se observa na doença de Baló, mais comumente associada a lesões desmielinizantes concêntricas.

Em casos relatados anteriormente, alguns pacientes morreram ou não apresentaram melhora neurológica óbvia mesmo após interrupção do tratamento. A paciente do nosso estudo, apesar da suspensão total da droga, ainda manteve por alguns meses piora progressiva até ocorrer a estabilização do quadro. Não havendo, portanto, melhora dos sintomas após a retirada da medicação.(1,8,11). Não há consenso quanto a existência de algum tratamento profilático que possa prevenir a LEP associada ao MTX. Alguns estudos sugerem a administração de leucovorina, um antagonista do metabolismo do ácido fólico que viabiliza a excreção do MTX. Também se descreve a aminofilina e sua capacidade de substituir a adenosina, uma vez que o

acúmulo de adenosina tem sido associado como um dos fatores que contribuem para a etiologia da leucoencefalopatia aguda.

Ainda nesse contexto de possíveis terapias para a neurotoxicidade por metotrexato, alguns estudos propõem o uso do dextrometorfano (DXM), antagonista do receptor do N-metil-D-aspartato (NMDA).(12). Ocorre que um dos mecanismos elucidados na patogênese leucoencefalopatia por MTX é a redução da concentração neuronal da 5-metiltetrahydrofolato (5-metil-THF) necessária para metilar homocisteína em metionina. Isso resulta em aumento da concentração de homocisteína que tem efeito excitatório sobre os receptores NMDA, implicando possível efeito tóxico sobre o SNC. Com base nessa proposição, autores sugerem que outras drogas com propriedades antagonistas, incluindo memantina e gabapentina, possam ser utilizadas para o tratamento da neurotoxicidade do MTX. (4,12). Coker et al. relataram dois casos de pacientes que tiveram reversão completa dos sintomas dentro de 48 a 72 horas após início do DXM.

Figura 1: Ressonância Magnética de Crânio demonstrando Alteração da intensidade do sinal comprometendo substância branca profunda e periventricular de ambos os hemisférios cerebrais assim como quase toda extensão do corpo caloso em diferentes fases evolutivas. a:Flair; b T1 sem contraste; c:T2; d: Difusão.

Figura 2: Ressonância Magnética de Crânio demonstrando alteração da intensidade do sinal comprometendo substância branca profunda , corpo caloso, trato corticoespinhais e cerebelo. a:T1 sem contraste; b: difusão; c:Flair; d: Flair.

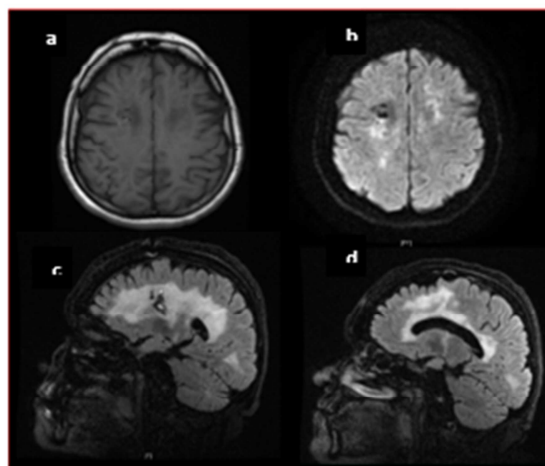
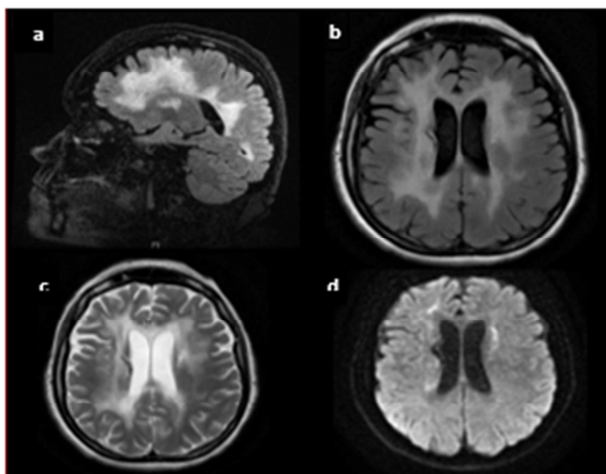




Tabela 1 - Exames laboratorias

<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>	<b>Valor de Referência</b>
PCR	0,38 mg/dL	<1,00 mg/dL
VHS	103mm	2-20 mm na 1ª hora
Anti-HIV	Index: 0,08	Index <1,00
FAN	Não reagente	Não reagente
P-ANCA	Reagente (1:40)	Título até 1:20
Ácido fólico	10,4 ng/mL	10,4 ng/mL
Fator reumatoide	116,8 UI/ml	Até 14 UI/ml

Tabela 3 - Achados do Líquor

<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>	<b>Valor de Referência</b>
Proteínas totais	41	Até 40
V.D.R.L.	Não reagente	R. Elisa
Toxoplasmose	Negativa	R. Elisa
Cisticercose	Negativo	R. Elisa
Esquistossomose	Negativa	R. Elisa
Aspecto e cor	Límpido e incolor	Límpido e incolor
Eletrofose de proteínas	Ausência de bandas oligoclonais	*
Cloretos	709	680-750 mg/100 ml
Glicose	58	50-80 mg/100 ml
DHL	27	4-35 UI/l
IgG	3,9	Até 5,6 mg/dL
Albumina	23,1	Até 25,6 mg/dL
Anticorpos aquaporina 4	Não reagente	Não reagente
Integridade da BHE	0,005	Até 0,007

\*O exame de Eletrofose de proteínas analisa diversos marcadores, estando todos dentro da normalidade.

Tabela 3 - Achados da biópsia

Anticorpos	Clone	Resultado	%
Proteína ácida fibrilar glial	Polyclonal	Positivo em astrócitos reativos	
OLIG2	Olig2	Positivo nas células gliais	
Produto do gene supressor tumoral TP53	DO7	Negativo	
Citomegalovírus	CCH2+ DDG9	Negativo	
Herpes vírus humano I e II	Policlonal	Negativo	
Toxoplasma Gondii	Policlonal	Negativo	
SV-40	pab416	Negativo	
CD68-proteína lisossomal	KP1	Positivo em macrófagos permeando o neurópilo	
CD3- receptor de linfócitos T	SP7	Positivo em menor número em linfócitos	
CD20 –antígeno de linfócitos B	L26	Negativo	
Antígeno de proliferação celular Ki-67	MIB1	Positivo em linfócitos	<1

## CONCLUSÃO

Encefalopatia induzida por MTX está associada a administração intravenosa ou intratecal do fármaco, mas há relatos após o uso oral, mesmo em doses baixas, sobretudo em longo período de tratamento. Quanto mais cedo for feita a suspeita e interrupção do tratamento maiores são as chances do paciente ter as incapacidades neurológicas revertidas. Outras suspeitas mais comuns devem ser afastadas como a LEMP induzida por JC vírus, comuns em pacientes imunossupressos, leucoencefalopatia posterior reversível em pacientes com lesões occipitais, que não melhoram após tratamento anti-hipertensivo e outras doenças de natureza desmielinizante.

## REFERÊNCIAS

1. González-Suárez I, Aguilar-Amat MJ, Trigueros M, Borobia AM, Cruz A, Arpa J. Leukoencephalopathy due to oral methotrexate. *Cerebellum*. 2014; 13(1): 178–83.
2. Billy GG, Lemieux SK, Chow MX. Changes in lumbar disk morphology associated with prolonged sitting assessed by magnetic resonance imaging. *PM R*. 2014; 6: 790–5
3. Yoshimi M, Abe S. Diffusion-weighted imaging characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy. *Clin Case Reports* [Internet]. 2018;6(3):469–72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ccr3.1376>
4. Eichler AF, Batchelor TT, Henson JW. Diffusion and perfusion imaging in subacute neurotoxicity following high-dose intravenous methotrexate. *Neuro Oncol* [Internet]. 2007; 9(3): 373–7. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/lookup/doi/10.1215/15228517-2007-015>
5. Fisher MJ, Khademian ZP, Simon EM, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Diffusion-weighted MR imaging of early methotrexate-related neurotoxicity in children. *Am J Neuroradiol*. 2005; 26(7):1686–9.
6. Baer AN, Zahr ZA, Khan S, Polydefkis M. The Journal of Rheumatology Acroosteolysis in Diabetes Mellitus. *J Rheumatol* [Internet]. 2012; 39: 2364-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25641970>
7. Hart C, Kinney MO, McCarron MO. Posterior reversible encephalopathy syndrome and oral methotrexate. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2012;114(6):725–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.12.008>
8. Raghavendra S, Nair MD, Chemmanam T, Krishnamoorthy T, Radhakrishnan V V., Kuruvilla A. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low-dose oral methotrexate. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):309–14.

9. Makrilakis K, Fragiadaki K, Sfikakis PP; Kitas GD. Chemerin and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis after Interleukin 6 Receptor Blockade. *J Rheumatol*. 2015; 42: 349 .
10. Matsuda M, Kishida D, Kinoshita T, Hineno A, Shimojima Y, Fukushima K, et al. Leukoencephalopathy Induced by Low-dose Methotrexate in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med* [Internet]. 2011; 50: 2219–22. Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/internalmedicine/50.5552?from=CrossRef>
11. Yokoo H, Nakazato Y, Harigaya Y, Sasaki N, Igeta Y, Itoh H. Massive myelinolytic leukoencephalopathy in a patient medicated with low-dose oral methotrexate for rheumatoid arthritis: An autopsy report. *Acta Neuropathol*. 2007; 114(4): 425–30.
12. Coker A, Pastel DA, Davis MC, Bengtson M, Fadul CE, Lewis LD. Methotrexate encephalopathy: Two cases in adult cancer patients, who recovered with pathophysiologically based therapy. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2017; 5:1-4.