

Nodulose Acelerada na Artrite Reumatóide durante Terapia com Leflunomida

Accelerated Nodulosis in Rheumatoid Arthritis during Leflunomide Therapy

Dario Júnior de Freitas Rosa⁽¹⁾, Eliane Aparecida de Paula⁽¹⁾, Heloína Lamha Machado Bonfante⁽²⁾, Herval de Lacerda Bonfante⁽³⁾, Carlos Eduardo de Castro Areal⁽⁴⁾, Giselle Silva Baião⁽⁴⁾, Monik Assis Espíndula⁽⁴⁾

RESUMO

Nodulose acelerada (NA) é o desenvolvimento de um grande número de nódulos durante um curto intervalo de tempo em pacientes adultos com artrite reumatóide (AR) soropositiva ou soronegativa. Esses nódulos são usualmente associados à terapia com o metotrexato. Existem três relatos de casos descritos de pacientes que desenvolveram NA periférica durante o tratamento com leflunomida. Descrevemos o caso de uma paciente de 60 anos com diagnóstico de AR soropositiva que desenvolveu o quadro de NA depois de quatro meses de terapia com leflunomida. Após um período de oito meses de interrupção do uso da droga, houve regressão completa da nodulose.

Palavras-chave: artrite reumatóide, nodulose acelerada, leflunomida.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica de origem desconhecida que acomete cerca de 1% da população e atinge primariamente os tecidos sinoviais, mas que também pode cursar com manifestações extra-articulares. Os nódulos subcutâneos são uma manifestação extra-articular encontrada em aproximadamente um quarto dos pacientes com AR soropositivos em quase sua totalidade. Podem ocorrer em qualquer parte do corpo, como pulmões, coração e olhos, sendo mais comumente encontrados no tecido subcutâneo das superfícies extensoras, particularmente antebraço, sobre as articulações ou pontos de pressão. Em adultos, os nódulos são um achado

ABSTRACT

Accelerated nodulosis is the development of a large number of nodules during a short time in adult patients presenting either seropositive or seronegative rheumatoid arthritis. These nodules are usually described as associated to methotrexate therapy. There have been three case reports of patients who developed peripheral accelerated nodulosis while receiving leflunomide. We describe a 60-years old woman with seropositive rheumatoid arthritis who developed accelerated nodulosis after four months receiving leflunomide therapy. The patient had a complete regression of the subcutaneous nodules eight months after cessation of leflunomide.

Keywords: rheumatoid arthritis, accelerated nodulosis, leflunomide.

fortemente relacionado com o envolvimento articular e a atividade da doença⁽¹⁾.

A nodulose acelerada (NA) se caracteriza pelo surgimento de um grande número de nódulos reumatóides em um curto intervalo de tempo. Ocorre em aproximadamente 2% a 11% dos pacientes adultos, predominantemente do sexo masculino, com artrite reumatóide soropositiva ou soronegativa, geralmente em tratamento com metotrexato. No entanto, já foram descritos casos de pacientes com artrite psoriásica⁽²⁾, artrite reumatóide juvenil^(1,2), lúpus eritematoso sistêmico e artropatia de Jaccoud⁽³⁾ que desenvolveram NA durante uso de metotrexato. Outras drogas também são implicadas no desenvolvimento da NA. Têm sido descritos casos de pacientes que desenvolveram ou agravaram

Recebido em 08/01/07. Aprovado, após revisão, em 10/04/07.

Trabalho Realizado no Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora (SCMJF).

1. Médico residente de Clínica Médica da SCMJF.

2. Endocrinologista. Coordenadora da pós-graduação em Endocrinologia da SCMJF.

3. Reumatologista. Chefe do Serviço de Reumatologia da SCMJF.

4. Acadêmicos de Medicina e estagiários de Clínica Médica da SCMJF.

Endereço para correspondência: Herval de Lacerda Bonfante, Rua Capitão Arnaldo de Carvalho, 693/301, Jardim Glória, CEP 36036-180, Juiz de Fora, MG, Brasil, e-mail: hervalbonfante@terra.com.br.

a nodulose com uso de azatioprina⁽⁴⁾, ciclosporina A⁽⁵⁾ e etanercepte⁽⁶⁾. Mais recentemente, Braun *et al.*, em 2004⁽⁷⁾, publicaram três casos de pacientes que desenvolveram nódulos subcutâneos na vigência da terapia com leflunomida. Em 2006, Rozin *et al.*⁽⁸⁾ relataram sua experiência com dois pacientes, também portadores de AR, que desenvolveram nódulos pulmonares associados à leflunomida.

Com este artigo, procuramos relatar o caso de uma paciente de 60 anos que evoluiu com NA durante o tratamento de AR com leflunomida e fazer uma revisão dos principais aspectos envolvidos nessa complicação.

RELATO DE CASO

M.C.A.S, branca, feminina, 60 anos, do lar, natural de Juiz de Fora, Minas Gerais. Portadora de AR há 12 anos, tendo iniciado o quadro com poliartrite de mãos, pés, joelhos, punhos, rigidez matinal com duração aproximada de duas horas e fator reumatóide positivo. História patológica pregressa de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e hipotireoidismo. Em uso de losartan, metoprolol, anlodipina, metformina, levotiroxina e hidroclorotiazida. Radiografia de mãos mostrando alteração de redução dos espaços articulares de metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais bilateralmente, desvio ulnar, osteopenia justarticular, deformidades de mãos e pés. Nos últimos dois anos, evoluiu com aparecimento de úlcera em face medial da perna esquerda. Uso de longa data de metotrexato (MTX), cloroquina, sulfasalazina, prednisona, esta última na dose máxima diária de 15 mg, e antiinflamatórios não-esteroidais. Não havia melhora clínica satisfatória, a paciente evoluía com artrite de mãos, velocidade de sedimentação de hemácias acelerada (78 mm/1ª hora), proteína C reativa = 4,2 (N = até 0,8 mg/dL). Apresentava, nesta época, DAS28 = 4,6. Optou-se pela introdução da leflunomida na dose de 20 mg/dia. Após quatro meses de uso, houve o surgimento de nódulos reumatóides em mãos (Figura 1) e cotovelos. Radiografia de tórax não evidenciou presença de nódulos pulmonares. A leflunomida foi suspensa, sendo iniciada ciclofosfamida na dose de 100 mg/dia devido à presença da úlcera no membro inferior esquerdo que, na verdade, tratava-se de vasculite reumatóide (Figura 2). Após dois meses do início do tratamento com ciclofosfamida, essa medicação teve de ser suspensa devido à toxicidade medular. Foi iniciada ciclosporina na dose de 3 mg/kg/dia e submetida à terapia em câmara hiperbárica com melhora significativa da lesão de membro inferior.

Após oito meses de suspensão da leflunomida, houve melhora significativa em relação à nodulose (Figura 3), e a doença estava sob controle. A paciente apresentava DAS28 = 2,8, utilizando ciclosporina na dose de 4,5 mg/kg/dia e prednisona 5 mg/dia.



Figura 1 – Nodulose de mãos após início de leflunomida.



Figura 2 – Vasculite reumatóide.



Figura 3 – Regressão da nodulose de mãos após suspensão da leflunomida.

DISCUSSÃO

A leflunomida é uma droga imunomoduladora, modificadora da doença e aprovada para tratamento da AR que tem a capacidade de melhorar a qualidade de vida e reduzir a progressão radiológica⁽⁹⁾. Sua efetividade terapêutica e segurança são semelhantes às da sulfasalazina e do MTX⁽¹⁰⁾. Exerce seu efeito inibindo a enzima *dihydro-orotate dehydrogenase* (DHO-DH), fundamental na síntese de novo do *pyrimidine ribonucleotide uridine monophosphate* (rUMP). A inibição da DHO-DH humana pela A77-1726, o metabólito ativo da leflunomida, ocorre em concentrações que são encontradas durante o tratamento da AR (aproximadamente 600 nmol/L). Acredita-se que a leflunomida previna a expansão dos linfócitos ativados e auto-ímmunes, interferindo na progressão do ciclo celular. Esse processo é mediado pela produção inadequada do rUMP e utiliza mecanismos envolvendo a proteína p53. A menor toxicidade da A77-1726 em células não-linfóides pode ser resultado da capacidade dessas células de desempenhar suas necessidades enzimáticas pelo uso de uma via pirimidínica que as torna menos dependentes da síntese de novo⁽¹¹⁾.

Os efeitos adversos mais comumente observados em pacientes em uso de leflunomida são diarreia, alteração de enzimas hepáticas, alopecia, *rash* e elevação dos níveis pressóricos. Nenhum desses efeitos foi encontrado na paciente em questão. A paciente apresentava diagnóstico de AR há 12 anos, conforme os critérios do *American College of Rheumatology*, e desenvolveu como complicação, durante o uso dessa medicação, um quadro de nodulose acelerada, um efeito adverso raro, classicamente descrito em pacientes com AR que fazem uso de MTX⁽¹²⁾. Encontramos na literatura três outros relatos de casos de nodulose na vigência de leflunomida descritos por Braun *et al.*⁽⁷⁾, no ano de 2004, e em 2006, por Rozin *et al.*⁽⁸⁾. Neste último, dois pacientes cursaram com o aparecimento de nódulos pulmonares durante o uso da mesma medicação.

Nos adultos, os nódulos reumatóides são classicamente detectados em pacientes com doença grave e ativa, estando associados a outras manifestações extra-articulares⁽¹⁾. Caracterizamos NA como o desenvolvimento de um grande número de nódulos, tipicamente localizados em face extensora de mãos e cotovelos em pacientes adultos portadores de AR, após um curto período de tempo em que estejam recebendo a terapia específica⁽²⁾. A progressão da nodulose é mais frequentemente descrita no acompanhamento de

pacientes em tratamento com MTX^(2,12,13) e é causada pela estimulação dos receptores A1 da adenosina, promovendo a formação de células gigantes multinucleadas a partir dos monócitos e macrófagos humanos. Entretanto, também é possível que a nodulose durante o tratamento com MTX esteja relacionada com a história natural da doença, e não somente relacionada ao efeito adverso da droga⁽¹⁾. Em relação à leflunomida, é conhecida sua influência no metabolismo da adenosina, logo, mecanismos patogênicos diferentes, ainda não totalmente conhecidos, devem ser responsáveis pela indução da nodulose. Alguns fatores parecem influenciar no desenvolvimento de nódulos reumatóides, como a positividade para o fator reumatóide e a ocorrência de manifestações extra-articulares, assim como a presença de vasculite, que se desenvolve a despeito de uma resposta do quadro articular à medicação⁽¹⁾. Em nossa paciente, encontramos fator reumatóide positivo em altos títulos e lesão sugestiva de vasculite reumatóide em face medial da perna esquerda. No caso descrito, a paciente com AR em atividade desenvolveu, após quatro meses da introdução da leflunomida, nódulos subcutâneos em áreas típicas e, embora estes possam ocorrer em diversas partes do corpo, como pulmões, coração, meninges e olhos, não encontramos, por meio de métodos de imagem, evidências convincentes sobre a presença de nódulos em outros locais.

Os achados histopatológicos dos nódulos induzidos pela leflunomida, assim como os nódulos relacionados ao MTX, revelam a típica arquitetura dos nódulos reumatóides^(7,12), caracterizados pela presença de três zonas concêntricas, sendo a região mais interna caracterizada por necrose fibrinóide, a intermediária, por células mononucleares pálidas e a mais externa, por tecido de granulação.

A redução da dose ou interrupção da medicação resultam em estabilização do quadro, com diminuição gradual ou desaparecimento total dos nódulos dentro de algumas semanas, podendo recorrer quando a medicação é reiniciada, conforme já descrito em trabalhos que relacionam nodulose ao MTX⁽²⁾. No relato anterior, a paciente evoluiu com melhora acentuada dos nódulos subcutâneos oito meses após a interrupção da leflunomida.

Procuramos destacar com este caso a nodulose como uma possível complicação do uso de leflunomida em pacientes com AR, assim como a necessidade da realização de estudos para conhecer os seus mecanismos patogênicos.

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Falcini F, Taccetti G, Ermini M, et al.: Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40(1):175-8, 1997.
2. Filosa G, Salaffi F, Bugatti L: Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. A case report. *Adv Exp Med Biol* 455:521-4, 1999.
3. Rivero MG, Salvatore AJ, Gomez-Puerta, et al.: Accelerated nodulosis during methotrexate therapy in a patient with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy. *Rheumatology* 43:1587-96, 2004.
4. Langevitz P, Maguire L, Urowitz M: Accelerated nodulosis during azathioprine therapy. *Arthritis Rheum* 34(1):123-4, 1991.
5. Spadaro A, Fiore D, Iagnocco A, et al.: Rheumatoid nodules and cyclosporin A treatment. *Int J Clin Pharmacol Res* 14(2):75-8, 1994.
6. Kekow J, Welte T, Kellner U, Pap T: Development of rheumatoid nodules during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with etanercept. *Arthritis Rheum* 46(3):843-4, 2002.
7. Braun MG, Van Rhee R, Becker-Capeller D: Neuauftreten und/oder Zunahme von Rheumaknoten unter Leflunomidtherapie bei RA-Patient [Development and/or increase of rheumatoid nodules in RA patients following leflunomide therapy]. *Z Rheumatol* 63(1):84-7, 2004.
8. Rozin A, Yigla M, Guralnik L, et al.: Rheumatoid lung nodulosis and osteopathy associated with leflunomide therapy. *Clin Rheumatol* 25(3):384-8, 2006.
9. Laurindo IMM, Pinheiro GRC, Ximenes AC, et al.: Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 42(6):355-61, 2002.
10. Osiris M, Shea B, Robinson V, et al.: Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 30:1182-90, 2003.
11. Fox RI, Hermann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Kirschbaum BJ: How does leflunomide modulate the immune response in Rheumatoid Arthritis? *BioDrugs* 12(4):301-15, 1999.
12. Guidolin F, Esmanhotto L, Magro CE, Silva MB, Skare T: Nodulose por metotrexato. *Rev Bras Reumatol* 45(4):259-61, 2005.
13. Alarcon GS, Koopman WJ, McCarty MJ: Nonperipheral accelerated nodulosis in a methotrexate-treated rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 36(1):132-3, 1993.