

## Nodulose por Metotrexato<sup>(\*)</sup>

### *Methotrexate Induced Nodulosis*

Fernanda Guidolin<sup>(1)</sup>, Letícia Esmanhotto<sup>(1)</sup>, Carlos Eduardo Magro<sup>(2)</sup>, Marília Barreto Silva<sup>(2)</sup>, Thelma Skare<sup>(2)</sup>

#### RESUMO

A nodulose por metotrexato (MTX) é um dos efeitos colaterais pouco conhecidos do uso desse medicamento em doses baixas. Embora classicamente descrita em casos de artrite reumatóide, tem aparecido, também, em outras doenças reumáticas. Descreve-se aqui um caso de nodulose por MTX em uma paciente com artrite reumatóide soropositiva, que utilizava esse medicamento há um ano, com bom controle do processo articular. Segue-se uma breve revisão sobre o assunto.

**Palavras-chave:** metotrexato, nodulose, artrite reumatóide.

#### INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o metotrexato (MTX) em doses baixas tem sido utilizado amplamente no tratamento de várias enfermidades não oncológicas, tais como artrite reumatóide do adulto, artrite idiopática juvenil, polimiosite, dermatomiosite, artrite psoriática e psoríase cutânea, pelas suas propriedades imunomoduladoras e poupadoras de corticóide<sup>(1)</sup>.

Entretanto, vários efeitos colaterais são possíveis com o seu uso, requerendo atenção especial do médico que o prescreve. Hepatotoxicidade, disfunção de medula óssea e pneumonite estão entre os mais conhecidos<sup>(2)</sup>. Embora menos valorizadas, as alterações mucocutâneas fazem parte desse elenco, já tendo sido descritas: acne, alopecia, eritema multiforme, estomatite, úlceras da boca, erupções bolhosas, urticária, paniculite e nodulose, entre outras<sup>(3,4)</sup>.

A nodulose é um dos efeitos secundários ao uso do MTX menos conhecido e que cursa com a formação de pequenos nódulos nos dedos, cotovelos, pés e orelhas<sup>(2)</sup>, podendo atingir vísceras como coração<sup>(5)</sup>, laringe<sup>(6)</sup>, pleura e pulmões<sup>(7,8)</sup>.

#### ABSTRACT

*Methotrexate-induced nodulosis is a rare side effect of this drug when it is used in low doses. Although classically described in rheumatoid arthritis patients, it may also appear in other rheumatic disorders. We describe a seropositive rheumatoid arthritis patient who developed methotrexate-induced nodulosis after using this drug for a year, with good control of articular symptoms. This case presentation is followed by a brief revision on the subject.*

**Keywords:** methotrexate, nodulosis, rheumatoid arthritis.

No presente artigo é relatado o caso de uma paciente com artrite reumatóide que desenvolveu nodulose pelo uso de MTX, acompanhado de uma pequena revisão sobre o assunto.

#### RELATO DE CASO

EAM, sexo feminino, 47 anos de idade, tem artrite reumatóide soropositiva há sete anos, estando em uso de difosfato de cloroquina, prednisona (entre 5-10mg/d) e tendo feito uso de diversos antiinflamatórios não hormonais desde a época do diagnóstico. Tentativa de tratamento com leflunomide, feita há dois anos, durante oito meses, foi considerada ineficaz, tendo sido interrompida.

Comparece à consulta, encaminhada pelo Serviço de Ortopedia, após ter sido submetida à cirurgia reparadora de tendões extensores do 2º e 3º dígitos e sinovectomia de 2ª e 3ª metacarpofalangianas da mão direita. Exame físico e provas de atividade inflamatória demonstravam uma alta atividade de doença. Associou-se, então, sulfassalazina e

\* Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC), Curitiba, PR, Brasil. Recebido em 21/10/2004. Aprovado, após revisão, em 21/03/2005.

1. Residentes do Serviço de Reumatologia do HUEC.

2. Médicos do Serviço de Reumatologia do HUEC.

Endereço para correspondência: Dra. Thelma L. Skare. Rua João Alencar Guimarães, 796. CEP 80310-420. Curitiba, PR, Brasil. E-mail: tskare@onda.com.br

MTX ao tratamento já existente, sendo este último em doses progressivamente crescentes, até 15mg/semana. Cerca de um ano após o uso deste último medicamento notou-se o aparecimento de seis pequenos nódulos, com diâmetro entre 0,25 e 0,5 cm, sensíveis ao toque e discretamente avermelhados, sendo três deles sobre a 2ª metacarpofalangiana direita, dois sobre a 3ª metacarpofalangiana direita e um sobre a 3ª metacarpofalangiana esquerda. Os dois primeiros sítios coincidiam com o local da cicatriz da cirurgia realizada. Nessa ocasião a artrite mostrava-se clinicamente e laboratorialmente quiescente (VHS=8mm na 1ª hora e proteína C reativa=negativa). Optou-se pela manutenção do uso do MTX, o que foi feito por mais três meses.

Entretanto, como os nódulos aumentaram e se tornaram mais dolorosos, decidiu-se pela retirada do MTX, sendo este substituído por azatioprina. Em consulta feita um mês após a substituição, os nódulos haviam desaparecido, não tendo reaparecido desde então.

## DISCUSSÃO

A nodulose pelo MTX foi descrita originalmente como nodulose acelerada porque se acreditava que ela era uma complicação exclusiva de pacientes com artrite reumatóide. Tais pacientes, já tendo nódulos subcutâneos como manifestação extra-articular da doença, teriam apenas uma exacerbação dos mesmos pelo uso do medicamento<sup>(1)</sup>. Mais tarde, entretanto, verificou-se a sua ocorrência em outras enfermidades, não nodulares, passando a se chamar apenas nodulose pelo MTX. Esse efeito colateral tem sido descrito em pacientes com dermatomiosite, doença mista do tecido conjuntivo, artrite idiopática juvenil, casos de psoríase com artrite e, também, naqueles com artrite reumatóide soronegativa<sup>(4,9-12)</sup>.

Segundo Kerstens *et al.*, a nodulose é uma complicação que aparece em cerca de 8% dos usuários de MTX com artrite reumatóide, sendo mais prevalente em indivíduos do sexo masculino<sup>(7)</sup>. Esses pesquisadores verificaram o aparecimento da nodulose entre dois meses e cinco anos de uso da droga, sugerindo que essa acontece com dose cumulativa superior a 60mg<sup>(7)</sup>. No entanto, outros autores descreveram-na com doses bem mais baixas<sup>(13)</sup>.

A implicação causal entre droga e nodulose é estabelecida pela relação temporal entre uso do medicamento e aparecimento da complicação, a qual tende a recorrer quando a droga é reiniciada<sup>(2,14)</sup>.

Diferentemente dos nódulos subcutâneos da artrite reumatóide, a nodulose por MTX é de aparecimento rápido e

em maior número, com formações menores (raramente ultrapassam 0,5 cm de diâmetro), acometendo preferentemente os dedos (em 64% dos casos). Todavia, a nodulose por MTX tem sido descrita, também, em tendão de Aquiles, solas e bordas dos pés, porção distal do antebraço<sup>(2)</sup>, sobre a coluna<sup>(15)</sup> e vísceras como coração, pulmão, serosas e laringe<sup>(2,5-8)</sup>. No coração tende a se situar preferentemente na área da válvula aórtica e pode causar alteração de seu funcionamento, o que se expressa clinicamente como sopro de aparecimento recente<sup>(14)</sup>. Pode promover, também, o aparecimento de arritmias e insuficiência cardíaca<sup>(5,14)</sup>. Existe, inclusive, um caso em que a nodulose por MTX provocou o óbito do paciente, cuja presença nas três camadas do coração foi confirmada por necrópsia<sup>(5)</sup>.

Alguns nódulos podem ser umbilicados<sup>(3)</sup>, tendo uma tendência para se situar de maneira linear sobre cicatrizes previamente existentes<sup>(12)</sup>, como no caso descrito. Existem, também, situações em que a nodulose se associa ao aparecimento de outras manifestações cutâneas, tais como vasculites, eritema e pequenos infartos periungueais, fenômeno de Raynaud e ulcerações sobre o nódulo<sup>(4,16)</sup>.

Histologicamente lembram o nódulo reumatóide com células mononucleares em paliçada e células gigantes ao redor de um centro necrótico<sup>(15)</sup>. Um estudo imunoistoquímico mostrou uma forte expressão de células CD4<sup>+</sup> e com marcadores macrofágicos<sup>(17)</sup>.

A fisiopatologia do processo é debatida, embora a maioria dos autores acredite que a mesma se deva a uma estimulação de receptores macrofágicos de adenosina do tipo A1<sup>(18)</sup>.

Sabe-se que as ações antiinflamatórias do MTX se devem, pelo menos parcialmente, ao fato de essa droga aumentar a concentração extracelular de adenosina<sup>(18)</sup>. Existem dois receptores macrofágicos de ligação para adenosina: o primeiro deles, o A1, responde a baixas doses de MTX e tem atividades pró-inflamatórias; o receptor A2 exige concentrações mais altas de adenosina e tem atividades antiinflamatórias. O estímulo do receptor A1 favorece a polarização celular, formação de sincício e de células gigantes. Desigualdade nos níveis tissulares de MTX e conseqüentemente dos níveis de adenosina podem levar ao estímulo de A1 sem estímulo de A2, promovendo o aparecimento de nodulose.

No caso da artrite reumatóide, acredita-se que os níveis de MTX e adenosina sejam mais altos dentro da articulação com estímulo predominante dos receptores A2; extra articularmente os níveis seriam mais baixos, predominando o estímulo dos receptores A1<sup>(18)</sup>. É notória a observação clínica de que a nodulose aparece em pacientes cuja artrite responde bem ao uso de MTX<sup>(2,19)</sup>.

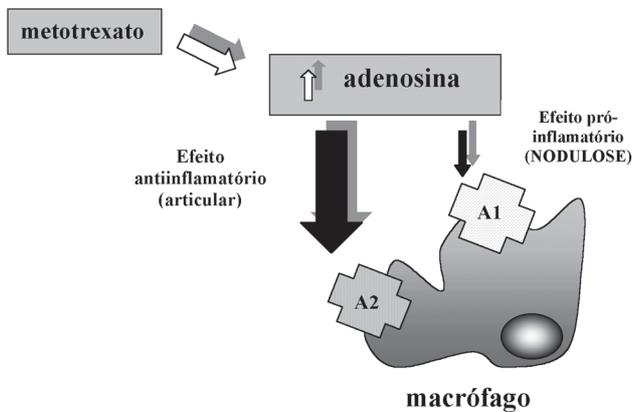


FIGURA 1 – Baixas doses de adenosina estimulam o receptor A-1 do macrófago com efeitos pró-inflamatórios levando à formação de nódulos. Doses mais altas estimulam o receptor A-2 com efeito anti-inflamatório

#### REFERÊNCIAS

- Jang K-AJ, Choi J-H, Moon K-C, Yoo B, Sung K, Koh JK: Methotrexate nodulosis. *J Dermatol* 26: 460-4, 1999.
- Patatianian E, Thompson DF: A review of methotrexate- induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy* 22: 1157-62, 2002.
- Goertler E, Kutzner H, Peter HH, Requena L: Methotrexate induced popular eruption in patients with rheumatic diseases. *J Am Acad Dermatol* 40: 702-7, 1999.
- Jeurissen MEC, Boerbooms AMT, Van de Putte LBA: Eruption of nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 8: 417-8, 1989.
- Bruyn GAW, Essed CE, Houtman PM, Willemsse FK: Fatal cardiac nodules in a patient with rheumatoid arthritis treated with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 20: 912-4, 1993.
- Erb N, Pace AV, Delamere JP, Khas GD: Dysphagia and stridor caused by laryngeal rheumatoid nodules. *Rheumatology* 40: 952-3, 2001.
- Kerstens PJS, Boerbooms AMT, Jeurissen MEC, et al: Accelerated nodulosis during low dose methotrexate for rheumatoid arthritis: An analysis of ten cases. *J Rheumatol* 19: 867-71, 1992.
- Abu-Shakra M, Nicol P, Urowitz MB: Accelerated nodulosis, pleural effusion and pericardial tamponade during methotrexate therapy. *J Rheumatol* 21: 934-7, 1994.
- Saito NMI, Kashiwasaki TUS: Augmented expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules in accelerated nodulosis during methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 53: 490-1, 1994.
- Chetaille NAL, Brondino-Riquier R, Villani P, Bouvenot G: Panniculitis in a patient with methotrexate for mixed connective tissue disease. *Joint Bone Spine* 69: 324-6, 2002.
- Muzzafer MA, Schneider R, Cameron BJ, Silverman ED, Laxer RM: Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 128: 698-700, 1996.
- Berris B, Houghton JB, Tenebaum J: Accelerated nodulosis in a patient with psoriasis and arthritis during treatment with methotrexate. *J Rheumatol* 22: 2359-60, 1995.
- Jun JB, Koh HK, Bae SC, Yoo DH, Kim S: Accelerated nodulosis immediately after initiating weekly low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 17: 127, 1999.
- Williams MF, Cohen PR, Arnett FC: Accelerated cutaneous nodulosis during methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 39: 359-62, 1998.
- Duong TNI, Peytavi UB, Krengel S, Zoubalis CC, Orfanos CE: Rheumatoid nodules developing during methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Acta Derm Venereol* 79: 398-408, 1999.
- Segal R, Caspi D, Tishler M, Fishier B, Yaron M: Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 1182-5, 1988.
- DiFrancesco L, Miller F, Greenwald RA: Detailed immunohistologic evaluation of a methotrexate induced nodule. *Arch Patol Lab Med* 116: 1223-5, 1994.
- Merrill JT, Shen C, Schreiber D, et al: Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes. *Arthritis Rheum* 40: 1308-15, 1997.
- Machado BA, I-Ching L, Toscano MA, Brusa M: Nodulose subcutânea acelerada durante o tratamento com metotrexato em artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 38: 162-4, 1998.