

## Formação de múltiplos nódulos pulmonares durante tratamento com leflunomida\*

Formation of multiple pulmonary nodules during treatment with leflunomide

Gilberto Toshikawa Yoshikawa<sup>1</sup>, George Alberto da Silva Dias<sup>1</sup>, Satomi Fujihara<sup>1</sup>, Luigi Ferreira e Silva<sup>2</sup>, Lorena de Britto Pereira Cruz<sup>3</sup>, Hellen Thais Fuzii<sup>4</sup>, Roberta Vilela Lopes Koyama<sup>1</sup>

### Resumo

O comprometimento pulmonar é uma das manifestações extra-articulares da artrite reumatóide e pode ser devido à própria doença ou secundário às medicações utilizadas para seu tratamento. Este trabalho relata um caso de uma paciente de 60 anos de idade com diagnóstico de artrite reumatoide que evoluiu com múltiplos nódulos pulmonares durante o tratamento com leflunomida.

**Descritores:** Artrite reumatoide; Imunossupressores; Nódulo reumatoide; Pulmão.

### Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite simétrica, podendo evoluir com deformidade e destruição das articulações.<sup>(1,2)</sup> Quando compromete outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida em 5 a 10 anos.<sup>(1)</sup>

As primeiras manifestações pulmonares foram descritas por Ellman e Ball,<sup>(3)</sup> que descreveram fibrose pulmonar difusa em três pacientes com AR. Desde então, vários autores têm descrito a associação entre as manifestações pulmonares e a AR. Os fatores de risco para envolvimento pulmonar são: meia-idade, sexo masculino, artrite erosiva grave, títulos elevados de fator reumatóide, presença de nódulos subcutâneos, tabagismo, predisposição genética (HLA-DRB1) e outras manifestações extra-articulares da AR.<sup>(4,5)</sup>

O envolvimento pulmonar é uma complicação grave da AR e pode se manifestar como uma doença das vias aéreas superiores, doença intersticial pulmonar, derrame pleural, bronquiolite obliterante, alveolite fibrosante, nódulos

reumatóides pulmonares, bronquiectasia, síndrome de Caplan, hemorragia pulmonar, pneumonia em organização, vasculites e infecções pulmonares.<sup>(6-9)</sup>

### Relato de caso

Paciente branca, feminina, 60 anos, bibliotecária, natural e procedente de Belém (PA) com AR há aproximadamente 10 anos, de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2010 para AR. Na ocasião do diagnóstico foi introduzido metotrexato, com aumento progressivo da dose até 15 mg/semana. Posteriormente, foi suspenso por intolerância gastrointestinal e, naquela ocasião, optou-se pela introdução da leflunomida (20 mg/dia) e deflazacorte (12 mg/dia). Durante esse período, evoluiu com melhora do quadro articular e, por conta própria, reduziu a leflunomida para 20 mg em dias alternados.

Há 8 anos, após trauma em região torácica, foi realizada radiografia de tórax como screening

1. Professor(a) Assistente. Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

2. Graduando em Medicina. Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

3. Professora Auxiliar. Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

4. Professora Adjunta II. Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

\*Trabalho realizado na Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

Endereço para correspondência: Gilberto Yoshikawa. Avenida Senador Lemos, 443, Edifício Village Executive, sala 908/909, CEP 66050-000, Belém, PA, Brasil.

Tel. 55 91 3241-7905. E-mail: gyoshikawa@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 8/5/2014. Aprovado, após revisão, em 24/11/2014.

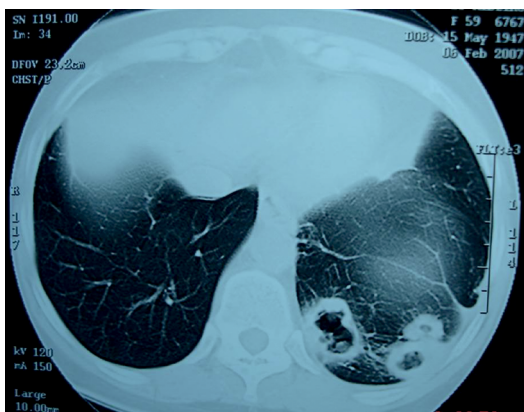
para suspeita de fratura, sendo observado um nódulo pulmonar localizado na base pulmonar direita. A radiografia de tórax antes da introdução da leflunomida era normal. Baseando-se nesse achado, a paciente procurou um pneumologista, que prosseguiu na investigação. Os exames complementares revelavam: hemograma sem alteração; VHS de 65 mm/h; transaminases e escórias nitrogenadas normais; fator antinuclear negativo; PCR de 6,2 mg/l; sorologias para hepatites virais negativas; fator reumatoide positivo (443 UI/ml); anticorpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear e citoplasmático (p-ANCA e c-ANCA, do inglês *perinuclear* e *cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody*) negativos em várias ocasiões; broncoscopia normal com lavado broncoalveolar com ausência de bactérias pela bacterioscopia, culturas negativas e citologia oncótica com celularidade escassa e material com aspecto de autólise. A TC de tórax mostrou múltiplos nódulos pulmonares cavitados predominando em base pulmonar esquerda (Figura 1). A biópsia de um nódulo periférico evidenciou a presença de processo inflamatório agudo necrótico e supurativo. Nessa ocasião, optou-se pelo acompanhamento clínico e radiológico do caso.

Após cinco meses de acompanhamento dos nódulos pulmonares, a paciente evoluiu com dispneia aos grandes esforços acompanhada de tosse seca, sem febre. Uma nova broncoscopia evidenciou laringite e um nódulo na prega vocal direita. O aspecto endoscópico da árvore traqueobrônquica era normal; o lavado broncoalveolar apresentou pesquisa de BAAR negativa, bacterioscopia com frequentes bacilos gram-negativos (a cultura automatizada isolou

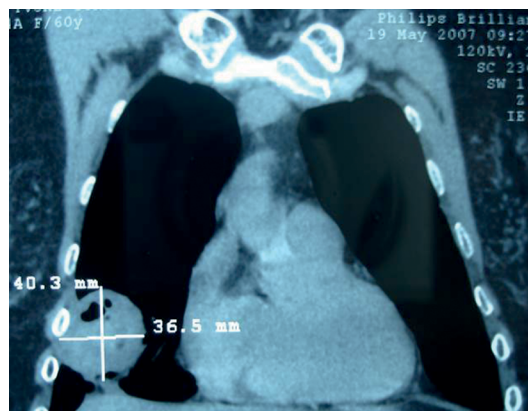
*Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas fluorescens*), as culturas para micobactérias e fungos foram negativas, e a citologia oncótica indicou ausência de células neoplásicas. Naquela ocasião, foi instituída antibioticoterapia com clindamicina e fluconazol. Após broncoscopia com culturas negativas, introduziu-se prednisona (40 mg/dia) na tentativa de estabilizar o quadro. Entretanto, apesar da terapêutica instituída, nova TC de tórax evidenciou aumento dos nódulos pulmonares (Figura 2). Nesse momento, a paciente foi encaminhada para São Paulo para avaliação. Foi repetida a biópsia pulmonar (Figura 3) por videotoracoscopia, que demonstrou lesão inflamatória crônica, com centro exsudativo, em continuidade ao parênquima pulmonar (modificado por vasculite linfocitária), assim como cavitação central preenchida por exsudato fibrinoleucocitário e infiltrado linfocitário com tecido de granulação ao redor. As pesquisas de BAAR e de fungos foram negativas; a pesquisa de células neoplásicas foi negativa. Diante desse resultado, que afastou as hipóteses de doença neoplásica e infecciosa, optou-se pela suspensão da leflunomida. A corticoterapia sistêmica foi mantida, e introduziu-se azatioprina (1 mg/kg/dia). Após seis meses da suspensão da leflunomida, os nódulos pulmonares desapareceram. Até o momento, a paciente encontra-se fora de atividade de doença, em uso de abatacepte (500 mg/mês) e sem corticoterapia sistêmica há mais de um ano.

## Discussão

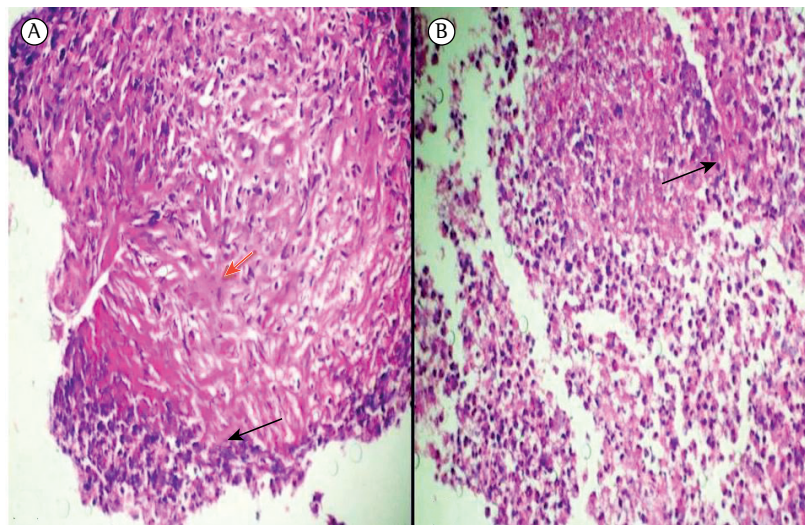
Os nódulos reumatoides pulmonares são manifestações extra-articulares da AR.<sup>(2,4)</sup> A



**Figura 1** – TC de tórax mostrando opacidades nodulares cavitadas.



**Figura 2** – TC de tórax mostrando opacidade nodular adjacente à superfície pleural, localizada no lobo inferior direito.



**Figura 3** – Biópsia pulmonar. Em A, presença de fibrina e colágeno (seta vermelha), circundados por restos celulares (seta escura), com área de necrose. Em B, presença de infiltrado inflamatório, com células multinucleadas (seta escura) e presença de necrose central.

prevalência dos nódulos pulmonares varia: são detectados pela radiografia de tórax em apenas 1% dos pacientes com AR, enquanto na TCAR de tórax são identificados em até 20–22% e na biópsia pulmonar a céu aberto, em 32%.<sup>(7,10-12)</sup>

Eles podem ser únicos ou múltiplos e variam de poucos milímetros até 7 cm de diâmetro. Na maioria das vezes, são assintomáticos ou produzem poucos sintomas pulmonares, embora possam causar tosse e escarros hemoptoicos, e tendem a comprometer ambos os pulmões. Localizam-se periféricamente, abaixo da pleura e podem escavar em aproximadamente um terço dos casos, causando hemoptises, fistulas broncopleurais, pneumotórax espontâneo, infecção secundária e abscesso.<sup>(4,10,13)</sup>

O aparecimento de nódulos pulmonares em pacientes com AR é um problema diagnóstico, e as possibilidades de neoplasia maligna e tuberculose devem ser afastadas.<sup>(10,13)</sup> Caracteristicamente, os nódulos que são decorrentes de neoplasia pulmonar são maiores que 10 mm de diâmetro e apresentam margens irregulares. Metástases também podem aparecer como múltiplos nódulos nos pulmões; porém, não foi observada nenhuma neoplasia primária no caso relatado.<sup>(11,12,14)</sup>

Outras possibilidades diagnósticas são as infecções por micobactérias e fungos, que podem se manifestar como nódulos; contudo, a ausência de sintomas sistêmicos raramente é observada.<sup>(11)</sup>

Um aspecto relevante no caso relatado é que os nódulos pulmonares, provavelmente, estavam relacionados ao uso da leflunomida, pois existem vários argumentos a favor dessa hipótese: a paciente em questão tinha história de AR de longa data, sem comprometimento pulmonar antes do tratamento com leflunomida; nódulos reumatoides pulmonares são menos frequentes em mulheres que em homens; nódulos pulmonares isolados podem aparecer durante o tratamento com leflunomida; e existem relatos de nódulos reumatoides periféricos e/ou pulmonares em pacientes em tratamento com leflunomida.<sup>(8,15,16)</sup>

## Referências

1. Zhu H, Deng FY, Mo XB, Qiu YH, Lei SF. Pharmacogenetics and pharmacogenomics for rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate treatment: the 2013 update. *Pharmacogenomics*. 2014;15(4):551-66. <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.14.25>
2. Atzeni F, Boiardi L, Salli S, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Lung involvement and drug-induced lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(7):649-57. <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2013.811173>
3. Ellman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *Br Med J*. 1948;2(4583):816-20. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4583.816>
4. Chanin K, Vallejo-Manzur F, Sternbach GL, Fromm R, Varon J. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Hosp Physician*. 2001;37(7):23-8.
5. van Ede A, den Broeder A, Wagenaar M, van Riel P, Creemers MC. Etanercept-related extensive pulmonary nodulosis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(7):1590-2.

6. Karadag F, Polatli M, Senturk T, Kacar F, Sen S, Cildag O. Cavitory necrobiotic nodule imitating malignant lung disease in a patient without articular manifestations of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2003;9(4):246-52. <http://dx.doi.org/10.1097/01.rhu.0000081260.50171.bf>
7. Dawson JK, Graham DR, Lynch MP. Lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *CPD Rheumatol*. 2002;3(2):38-42.
8. Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcón GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):430-40. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-985664>
9. Rosa DJ, Paula EA, Bonfante HLM, Bonfante HL, Areal CE, Baião GS, et al. Accelerated nodulosis in rheumatoid arthritis during Leflunomide therapy [Article in Portuguese]. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(3):228-31. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042007000300015>
10. Burke GW, Carrington CB, Grinnan R. Pulmonary nodules and rheumatoid factor in the absence of arthritis. *Chest*. 1977;72(4):538-40. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.72.4.538>
11. Espinoza-Poblano E, Betancourt-Hernández L, Canizales-Cobos M, Careaga-Reyna G, Esparza-Pantoja J. Nódulos pulmonares necrobióticos en ausencia de artritis reumatoide. Reporte de un caso. *Neumol Cir Torax*. 2000;59(4):109-11.
12. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 10-2001. A 53-year-old woman with arthritis and pulmonary nodules. *N Engl J Med*. 2001;344(13):997-1004. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103293441308>
13. Kairalla RA. Manifestações pulmonares das doenças do tecido conectivo (DTC). In: Zamboni M, Pereira CAC, editors. *Pneumologia - Diagnóstico e Tratamento*. vol.1. São Paulo: Editora Atheneu; 2006. p. 235-44.
14. Alušik Š, Fanta J, Eis V, Mandys V, Pavlicek J. Formation of rheumatoid pulmonary nodules during the leflunomide treatment. *Case Rep Clin Pract Rev*. 2006;7(2):139-42.
15. Yachoui R, Ward C, Kreidy M. A rheumatoid nodule in an unusual location: mediastinal lymph node. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. pii: bcr2013009516.
16. Rozin A, Yigla M, Guralnik L, Keidar Z, Vlodavsky E, Rozenbaum M, et al. Rheumatoid lung nodulosis and osteopathy associated with leflunomide therapy. *Clin Rheumatol*. 2006;25(3):384-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0024-1>