

Uso de infliximabe na policondrite recidivante

Ana Paula Soares de Barros¹, Nilton Akeshi Nakamura², Thiara de Freitas Borges Santana³,
Janaina Queiroz dos Santos Motta⁴, Washington Alves Bianchi⁵

RESUMO

A Policondrite Recidivante (PR) é uma doença sistêmica rara de etiologia desconhecida, que se caracteriza por inflamação recorrente da cartilagem e de outros tecidos conjuntivos, incluindo orelhas, nariz, articulações e trato respiratório. Devido à riqueza de sinais e sintomas, a biópsia local raramente é necessária para o estabelecimento do diagnóstico. O tratamento inclui glicocorticoides, eventualmente associado a agentes imunossuppressores, mas, mesmo assim, casos refratários são descritos. Relatos recentes sugerem que agentes anti-TNF como infliximabe podem ser de valia em pacientes que não respondem ao tratamento convencional, mas a experiência ainda é limitada. Neste trabalho, os autores discutem o caso de uma paciente com PR que se mostrará refratária à combinação de corticoide e imunossuppressores que apresentou boa resposta ao infliximabe.

Palavras-chave: policondrite recidivante, terapia, infliximabe.

INTRODUÇÃO

A Policondrite Recidivante (PR) é uma doença rara de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação recorrente de estruturas cartilaginosas como pavilhão auricular, nariz, laringe e árvore traqueal, causando sua destruição.¹ As manifestações sistêmicas podem, também, comprometer pele, olhos, vasos e articulações. Pode acometer pacientes em todas as idades, e sua maior incidência é em torno da quarta e da quinta décadas, sem preferência racial, de gênero ou agregação familiar.

Sua etiologia permanece desconhecida, mas evidências sugerem que inflamação imunomediada leva à destruição da cartilagem por efeito de enzimas proteolíticas. Seu diagnóstico se baseia em critérios clínicos,² sendo a confirmação por meio da biópsia necessária em casos atípicos. Zeuner *et al.* (1997) sugeriram a presença de um fator genético associado ao antígeno leucocitário humano HLA-DR4.³

A manifestação clínica mais frequente é a inflamação da cartilagem do pavilhão auricular, uni ou bilateral. Diferentes cartilagens podem ser comprometidas, em surtos sucessivos da doença.²

Inicialmente, o quadro de condrite auricular pode ser confundido com a etiologia infecciosa (Hanseníase e Leshmaniose) ou traumática. Na presença de acometimento do trato respiratório, devem-se afastar patologias como granulomatose de Wegener, amiloidose, sarcoidose, traqueobroncopatia osteocondroplástica e rinoscleroma, por apresentarem quadro clínico semelhante. Na presença de lesões vasculares, o diagnóstico diferencial com síndrome de Cogan, doença de Behcet, arterite de Takayasu, síndrome de Ehlers–Danlos, sífilis, necrose cística medial e as espondiloartropatias torna-se imprescindível.^{4,5,6}

O tratamento da PR é empírico, ajustado de acordo com a atividade e a gravidade da doença.⁷ Em casos leves, indica-se o uso de anti-inflamatórios não hormonais, colchicina e dapsona.^{7,8} A prednisolona permanece como a principal droga utilizada. Metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, clorambucil, micofenolato mofetil e ciclosporina são imunossuppressores apontados como eficazes, mas casos refratários podem ocorrer. A literatura recente sugere que infliximabe pode ser de valia em casos de PR que não respondem ao tratamento usual, mas a experiência é pequena.^{9,10}

Recebido em 12/12/2008. Aprovado, após revisão, em 07/05/2009. Declaramos a inexistência de conflito de interesse.

39ª Enfermaria de Reumatologia; Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro.

1. Médica Pós-graduada em Reumatologia pela Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

2. Médico Pós-graduado em Reumatologia pela Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

3. Médica Pós-graduanda em Reumatologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

4. Médica-assistente do Serviço de Reumatologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

5. Chefe do Serviço de Reumatologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Washington Alves Bianchi. Rua Santa Luzia, 206, Castelo – Rio de Janeiro – RJ. CEP: 20020-020. E-mail: wbianchi@yahoo.com.br

Este relato do caso descreve a evolução clínica de uma paciente que apresentou boa resposta ao infliximabe, após tentativa sem êxito do uso de terapia convencional.

RELATO DE CASO

Identificação

E. V. F, 42 anos, gênero feminino, branca, casada, natural e procedente de Nova Friburgo, RJ, costureira.

História clínica

Paciente refere que, por 12 meses, apresentou quadro de dor na região esternal, ombros, articulações temporomandibulares, cotovelos, punhos, mãos, joelhos, tornozelos e pés; associado a rouquidão, perda auditiva progressiva, dispneia, condrite auricular esquerda e vertigens. Procurou um serviço de reumatologia em sua cidade, onde recebeu o diagnóstico de policondrite recidivante, após biópsia de pavilhão auricular, que demonstrou tecido cartilaginoso, fragmentado, envolto em tecido conjuntivo fibroso, com foco de infiltrado inflamatório mononuclear; sugestivo de fibrose com áreas de reação inflamatória pericondral. Os sintomas persistiram, mesmo com o uso de prednisolona 40 mg/dia e metotrexato 7,5 mg/semana. Devido à má resposta terapêutica, a paciente foi encaminhada ao serviço de Reumatologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. Foi então aumentada a dose de metotrexato para 10 mg/semana, e mantida a dose de prednisolona, com a associação de carbonato de cálcio, ácido fólico e clonazepan. Solicitados exames laboratoriais (Tabela 1), os quais mostraram

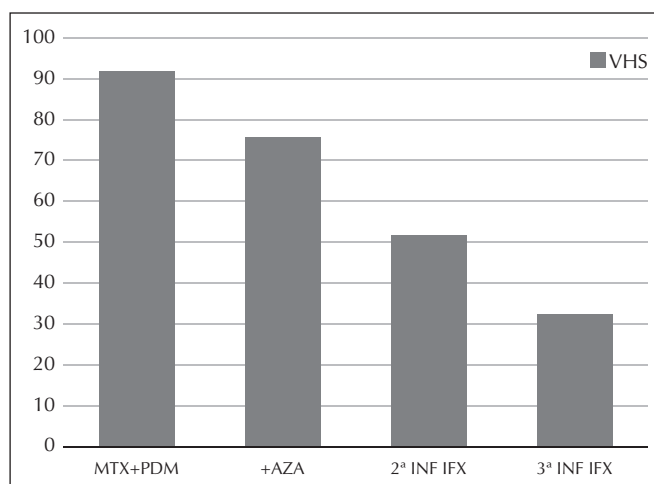
velocidade de hemossedimentação (VHS) 43 mm/h e proteína C reativa (PCR) 6 mg/dL. A paciente evoluiu com piora do quadro, com artrite em tornozelos e punhos, dores difusas pelo corpo, mantendo condrite em pavilhão auricular esquerdo e vertigens. Associou-se ao esquema terapêutico azatioprina 100 mg/dia, após o aumento das doses de metotrexato e prednisolona para 15 mg/sem e 60 mg/dia, respectivamente. Sem melhora do quadro com o uso dos medicamentos, a paciente apresentava artrite em punhos, articulações esternoclaviculares e dor em pavilhão auricular direito. Queixava-se de febre, epigastralgia e odinofagia. À endoscopia digestiva alta demonstrou esofagite por *Cândida kodi* I, pangastrite endoscópica enantematosa leve, biópsia gástrica com gastrite erosiva do antro em grau leve com pesquisa de *Helicobacter pylori* positiva. O tratamento foi realizado com pantoprazol, amoxicilina e metronidazol por 14 dias, além do uso de fluconazol. Laboratorialmente, a paciente apresentava aumento do VHS para 92 mm/h e PCR+/4+. Aumentada azatioprina para 150 mg/dia e mantidas as demais drogas. Após dois meses, a paciente mantinha o quadro de poliartrite em punhos, tornozelos e articulações esternoclaviculares, porém com melhora da condrite auricular. Mantinha altos níveis de VHS (76 mm/h). Evoluiu com piora das queixas de dores difusas pelo corpo e mantinha poliartrite. Devido à falência terapêutica, discutiu-se e foi indicado o uso de infliximabe, empregado no seguinte esquema: 3 mg/kg de infliximabe em paciente de 63kg (189 mg por infusão), nos dias 0, 14 e 42 e doses de manutenção a cada 8 semanas, como preconizado em artrite reumatoide.

Já após a segunda infusão, a paciente referia melhora da artrite. Após a terceira infusão, já não existia artrite e as provas

Tabela 1

Principais exames complementares

| Exame | Resultado | Exame | Resultado |
|-----------------------|-------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Hemoglobina | 12,3 g/dL | Proteinúria de 24h | 69 mg/24h |
| Leucócitos | 5.000 mm ³ | FAN HEp 2 | Negativo |
| Albumina | 4,0 g/dL | Fator reumatoide Latex e Waaler Rose | Negativo |
| Globulina | 4,20 g/dL | ANCA | Negativo |
| Plaquetas | 288.000 mm ³ | Anti-DNA | Negativo |
| VHS | 43 mm/h | Anti-CCP | Negativo |
| PCR | 6 mg/dL | Anticardiolipina | Negativo |
| TGO | 13 U/L | Anticoagulante lúpico | Negativo |
| TGP | 19 U/L | Anti-HIV | Negativo |
| Exame de urina tipo I | Sem alterações | PPD | Fraco reator |
| VDRL | Negativo | Sorologias para Hepatite B e C | Negativas |



Quadro 1

Varição da velocidade de hemossedimentação após introdução dos medicamentos

MTX: Metotrexato; PDN: Prednisolona; + AZA: Associação de Azatioprina
INF IFX: Infusão de Infliximabe.

inflamatórias mostravam melhora objetiva (Quadro 1). Após cada infusão, a paciente relatava progressiva melhora clínica, o que permitiu a redução da corticoterapia e das drogas imunossupressoras até tratamento combinado somente com prednisolona 10 mg/dia e metotrexato 7,5 mg/semana.

DISCUSSÃO

Durante toda a evolução do caso, discutiu-se a terapêutica, pois não há tratamento completamente satisfatório descrito na literatura para PR. Existem relatos do uso, em casos refratários ao corticoide oral, de pulsoterapia com metilprednisolona e/ou ciclofosfamida, bem como o uso de imunossupressores como metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil, com diferentes resultados.¹¹ Além disso, também há relato de sucesso terapêutico na PR refratária e nos casos de acometimento do

trato respiratório, com o uso de agentes antagonistas do Fator de Necrose Tumoral α – TNF – α .¹²

A terapêutica utilizada nessa paciente foi a infusão de infliximabe na dosagem inicial de 3mg/kg por infusão, conforme descrito. A experiência aqui relatada sugere que o infliximabe pode ser de valia em casos de PR selecionados que não apresentaram resposta ao tratamento usual.

Artigos recentes^{13,14} relatam o uso dessa droga em pacientes submetidos à reconstrução cirúrgica da cartilagem nasal, bem como o uso de outros biológicos, dentre eles, tocilizumabe,¹⁵ etarcepte¹⁶ e adalimumabe¹⁷ em pacientes que haviam apresentado falha ao tratamento com infliximabe. Esses relatos confirmam a necessidade de estudos sobre a utilização de novas drogas para tratamento de casos refratários de PR.

Nessa paciente, devido ao achado de PPD fraco reator, sem, contudo, confirmação de história de tuberculose no passado, realizou-se tomografia computadorizada de tórax, que não demonstrava alterações; assim como a paciente foi avaliada e o caso discutido com o departamento de Pneumologia, e à luz do consenso para uso de biológicos, optou-se por não iniciar profilaxia com isoniazida, mantendo-se a vigilância e o acompanhamento especializado.

Apesar da evolução benigna, os dados da literatura nos levam a uma atitude expectante, pois surtos posteriores poderão ocorrer, com o surgimento de manifestações mais graves da doença. Nessa paciente, optamos por utilizar uma droga ainda não inteiramente conhecida e indicada para essa patologia, porém com relatos de casos de sucesso e ausência de efeitos adversos até o momento na literatura atual, em casos graves de PR. A falha da medicação rotineiramente utilizada no controle da atividade inflamatória da doença foi de fundamental importância na indicação da terapia biológica nessa paciente, além de uma tentativa, até o momento eficaz, de remissão clínica do envolvimento osteoarticular observado, para evitar novos surtos que possam comprometer e estender de forma mais grave a PR a outros órgãos e tecidos dessa paciente.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Harris jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S *et al.* Kelley's textbook of rheumatology. 8 Ed. Pennsylvania: Elsevier; 2008.
2. Mcadam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis. Prospective study of 23 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55:193-215.
3. Zeuner M, Straub RH, Rauh G, Albert ED, Scholmerich J, Lang B. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenic analysis of 62 patients. *J Rheumatol* 1997; 24:96-101.
4. Jeffrey B, Choi YW, Thomas H, Nancy A, McaAdams P. Relapsing polychondritis affecting the lower respiratory tract. *Am J Roentgenol* 2002; 178(1):173-7.
5. Laura F, barton F. Uncommon ct findings in relapsing polychondritis. *Am J Neuroradiol* 2005; 26:2134-6.
6. Karen L, Armin E, David T, William L, David K, Phillip B. Relapsing polychondritis: prevalence of expiratory ct airway abnormalities. *Radiology* 2006; 240(2):565-73.
7. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998; 129(2):114-22.
8. Francès C, el Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piète JC. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:173-9.
9. Richez C, Dumoulin C, Coutouly X, Schaeferbeke T. Successful treatment of relapsing polychondritis with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(5):629-31.
10. Saadoun D, Deslandre CJ, Allanore Y, Pham XV, Kahan A. Sustained response to infliximab in 2 patients with refractory relapsing polychondritis. *J Rheumatol.* 2003; 30(6):1394-5.
11. Rapini RP, Warner NB. Relapsing polychondritis. *Clin dermatol.* 2006; 24(6):482-5.
12. Carter JD. Treatment of relapsing polychondritis with a tnf antagonist. *J Rheumatol.* 2005; 32(7):1413.
13. Bell D, Wright D, Witt PD. Durability of nasal reconstruction in an adolescent with relapsing polychondritis treated with infliximab. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(4):1087-8.
14. Ratzinger G, Kuen-Spiegl M, Sepp N. Successful treatment of recalcitrant relapsing polychondritis with monoclonal antibodies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(4):474-5.
15. Kawai M, Hagihara K, Hirano T, Shima Y, Kuwahara Y, Arimitsu J *et al.* Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polychondritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(3):318-9.
16. Subrahmanyam P, Balakrishnan C, dasgupta b. Sustained response to etanercept after failing infliximab, in a patient with relapsing polychondritis with tracheomalacia. *Scand J Rheumatol* 2008; 37(3):239-40.
17. Seymour MW, Home DM, Williams RO, Allard Sa. Prolonged response to anti-tumour necrosis factor treatment with adalimumab (humira) in relapsing polychondritis complicated by aortitis. *Rheumatology (oxford)* 2007; 46(11):1738-9.