

NODULOSE ACELERADA NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL EM DOENTE MEDICADA COM METOTREXATO

A. Paúl^{*}, P. Estanqueiro^{**}, M. Salgado^{***}

Ao Exmo. Editor

Os nódulos reumatóides (NR) afectam 20% a 25% dos doentes com artrite reumatóide (AR)^{1,2}. A sua prevalência nas artrites idiopáticas juvenis (AIJs) é de 5% a 10%, maioritariamente no subtipo AIJ poliarticular factor reumatóide (FR) positivo¹⁻⁴. O metotrexato (MTX) é o fármaco de primeira linha exercendo, para além da actividade anti-folato, acção anti-inflamatória, com libertação de adenosina (potente mediador anti-inflamatório endógeno). Desconhecem-se os mecanismos que levam a uma variabilidade inter-pessoal na sua eficácia e toxicidade, embora haja evidência de que factores genéticos possam exercer influência. Uma das possíveis complicações é a nodulose acelerada (NA) – progressão rápida de nódulos pré-existentes ou que surgem «de novo», em doentes com conectivite. Surge mais frequentemente na AR (8% a 11%)^{2,5}, sendo menos comum em crianças⁶. Estes nódulos podem ser únicos ou múltiplos e localizam-se preferencialmente junto às proeminências ósseas nas faces de extensão dos membros, em regiões de maior pressão mecânica^{1,4}. Podem surgir em órgãos internos^{1,7}. Acredita-se que esta complicação seja consequente a uma estimulação inadequada dos receptores macrofágicos de adenosina tipo A1 (efeitos pró-inflamatórios), em detrimento dos receptores tipo A2 (efeitos anti-inflamatórios)⁵⁻⁸. A biópsia é útil para o diagnóstico definitivo de NR, embora possa ser dispensada nos quadros típicos^{1,9}.

Descreve-se o caso clínico de uma adolescente de 17 anos seguida na Consulta de Reumatologia do Hospital Pediátrico por AIJ FR positivo, sob tratamento com MTX oral, numa dose constante de 12 mg/m²/semana, desde o início do quadro. Aos

10 meses de tratamento, após um período de estabilização da doença, verificou-se reagravamento da poliartrite e foram constatados 5 nódulos subcutâneos, móveis, não dolorosos, de consistência duro-elástica, com 1 cm a 2,5 cm de diâmetro, compatíveis com NA. Localizavam-se junto a proeminências ósseas no cotovelo (Figura 1) e punho direitos e nos tarsos direito e esquerdo. Aos 13 meses de tratamento com MTX foi associada hidroxicroquina (HCQ), 5 mg/kg/dia, por progressão da nodulose (máximo - 8 nódulos), contrastando com a melhoria gradual da poliartrite. Nos meses seguintes constatou-se regressão progressiva do número e tamanho dos nódulos e actualmente, com 29 meses de tratamento com MTX e 16 meses de HCQ, apresenta apenas 2 nódulos subcutâneos, o maior com 0,8 cm, no cotovelo direito.

A nodulose reumatóide e a NA pelo MTX podem ser difíceis de se diferenciar, tanto clínica como histologicamente. É ainda controverso se a presença destes nódulos fazem parte da evolução natural da doença ou se podem ser causados pelo uso de determinados fármacos, como o MTX. No sentido de esclarecer esta dúvida, foram feitos estudos, onde se verificou que a nodulose regredia ou desaparecia com a suspensão deste fármaco ou com a di-



Figura 1. Nódulo junto ao cotovelo direito.

^{*}Interna Complementar de Pediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar de Coimbra

^{**}Assistente Hospitalar de Pediatria, Consulta de Reumatologia Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar de Coimbra

^{***}Assistente Hospitalar Graduado de Pediatria, Consulta de Reumatologia Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar de Coimbra

minuição da sua dose, bem como reaparecia com a sua reintrodução^{2,4}. No caso descrito, o aparecimento destes nódulos ocorreu de forma rápida, «de novo» e no período de tempo documentado para o aparecimento de NA por MTX^{5,7} havendo, no entanto, reagravamento concomitante da poliartrose. Seguidamente, assistiu-se à melhoria gradual do quadro inflamatório poliarticular, contrastando com o agravamento dos NR, tal como descrito em alguns casos de NA por MTX^{4,5}. De salientar que, alguns meses após a associação da HCQ ao MTX, constatou-se regressão gradual da nodulose.

Há evidências de que a HCQ possa ajudar na estabilização ou regressão da NA, embora o mecanismo de acção não seja conhecido^{2,4,6,7,10}. Não há grande consenso relativamente às diversas opções terapêuticas nestes casos. A substituição do MTX, a sua associação com outros fármacos (nomeadamente a HCQ), ou a continuação do tratamento exclusivo com este fármaco, são opções terapêuticas válidas. É sugerida a sua continuação, particularmente em casos de artrite activa, a menos que os nódulos sejam dolorosos ou causem algum tipo de desconforto⁴.

Correspondência para

Alexandra Paúl
Rua Lourenço Almeida Azevedo nº19, 3º andar
3000-250 Coimbra
E-mail: xana.paul@gmail.com

Referências

1. Neves S, Estanqueiro P, Oliveira M, Salgado M. Nódulos «pseudo-reumatóides» – caso clínico e revisão bibliográfica. *Acta Reumatol Port* 2009;34:409-413.
2. Abdwani R, Scuccumarii R, Duffy K, Duffy CM. Nodulosis in systemic onset juvenile idiopathic arthritis: an uncommon event with spontaneous resolution. *Pediatr Dermatol* 2009;26:587-591.
3. 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* 1997;40:175-178.
4. Muzaffer MA, Schneider R, Cameron BJ, Silverman ED, Laxer RM. Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1996;128:698-700.
5. Neves C, Jorge R, Barcelos A. A teia de toxicidade do metotrexato. *Acta Reumatol Port* 2009;34:11-34.
6. Agarwal V, Aggarwal A, Misra R. Methotrexate induced accelerated nodulosis. *J Assoc Physicians India* 2004;52:538-540.
7. Guidolin F, Esmahotto L, Magro CE, Silva MB, Skare T. Nodulose por metotrexato. *Rev Bras Reumatol* 2007;47:228-231.
8. Merrill JT, Shen C, Schreiber D, et al. Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes. *Arthritis Rheum* 1997;40:1308-1315.
9. Evangelisto A, Werth Schumacher R. What is that nodule? A diagnostic approach to evaluating subcutaneous and cutaneous nodules. *J Clin Reumatol* 2006;12:230-240.
10. Machado BA, I-Ching L, Toscano MA, Brusa M. Nodulose subcutânea acelerada durante o tratamento com metotrexato em artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 1998;38:162-164.

12th Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2011

Londres, Reino Unido
25 a 28 Maio 2011