

CASO CLÍNICO

Terapêutica com metotrexato na sarcoidose a propósito de um caso clínico

I. PASCOAL*, I.C. WINCK**, A. CARVALHO***, F.F. RODRIGUES***

Serviço de Pneumologia A
Departamento de Pneumologia do Centro Hospitalar de VN Gaia
(Director: Dr. A. Ramalho de Almeida)

RESUMO

Os autores descrevem um caso clínico de um homem de 33 anos com sarcoidose estágio II, em que, durante corticoterapia de longo curso surge osteonecrose da cabeça do fémur direito. Devido a este efeito secundário, foi iniciada terapêutica com metotrexato, com melhoria clínica e funcional. São também discutidas as indicações da corticoterapia e analisada a experiência com a utilização do metotrexato na sarcoidose.

Palavras-chave: Sarcoidose, osteonecrose, corticoterapia, metotrexato.

ABSTRACT

The authors describe a case of a 33 year old male with stage II sarcoidosis, developing osteonecrosis of the right femoral head while on

* Interna de Pneumologia

** Assistente Eventual de Pneumologia

*** Assistentes Graduados de Pneumologia

Recebido para publicação em 95.3.23

Aceite para publicação em 95.4.21

long term corticosteroids. Due to this severe side-effect, methotrexate was introduced, with significant clinical/functional improvement. The role of corticosteroids in this setting are analysed as well as the experience with methotrexate in sarcoidosis.

Key-Words: Sarcoidosis, osteonecrosis, corticosteroids, methotrexate.

CASO CLÍNICO

MMJFG, 33 anos, sexo masculino, trabalhador da indústria do calçado, fumador de 2 UMA.

Internado em Nov./89 por tosse seca com um ano de duração, dispneia para médios esforços e emagrecimento de 10 Kg.

O exame objectivo não revelava a existência de adenomegalias, *clubbing* digital, alterações mucocutâneas ou organomegalias.

A telerradiografia torácica da admissão revelava padrão reticulomicronodular difuso associado a adenomegalias hilares bilaterais (Fig. 1) confirmadas por Tomografia Axial Computorizada (TAC) (Fig. 2). O estudo analítico mostrava aumento da Enzima Con-

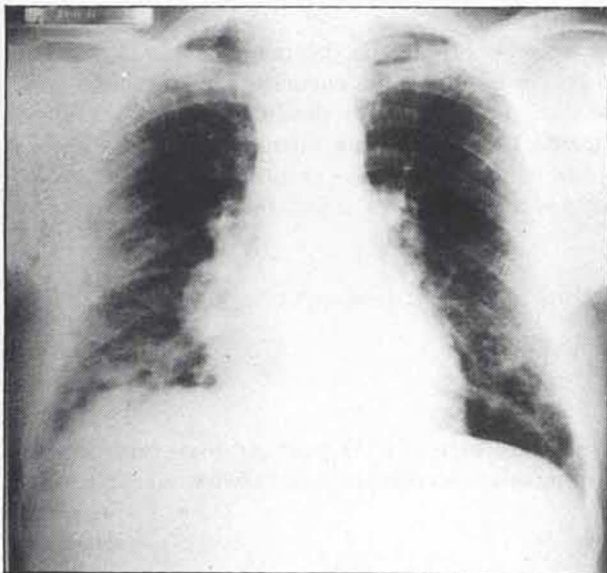


Fig. 1 – Telerradiografia torácica da altura do diagnóstico: padrão reticulomicronodular difuso e adenomegalias hilares bilaterais.

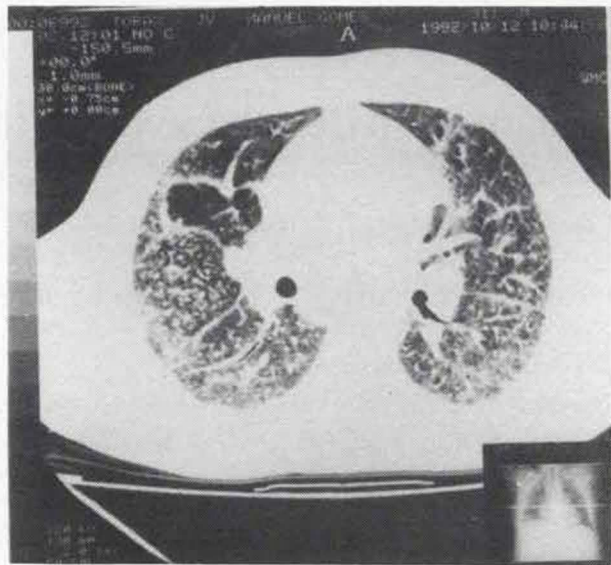


Fig. 2 – TAC torácica: adenopatias hilares e mediastínicas; reticulomicronodulação difusa, áreas de aumento de densidade do parênquima e áreas de espessamento pleural.

versora da Angiotensina (SACE): 109.4 U/L (8-33) e do cálcio urinário: 0.77g/24h (0.055-0.22). O estudo da hipersensibilidade retardada cutânea (Multitest) foi negativo. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) na expectoração e lavado brônquico foi negativa em exame directo e cultural. O estudo funcional respiratório revelou alteração ventilatória restritiva ligeira sem alterações das trocas gasosas em repouso (Quadro I).

O diagnóstico de sarcoidose foi estabelecido pelo achado de granulomas sem necrose de caseificação na biópsia pulmonar transbrônquica.

Iniciou terapêutica com prednisolona 1 mg/Kg/dia, com redução progressiva, durante nove meses, até 5 mg em dias alternados. Aos seis meses constata-se

melhoria clínica, funcional, (Quadro I), analítica (Fig. 3) e radiológica (Fig. 4), que persistia também aos nove meses.

QUADRO I

Corticoterapia/Evolução Funcional

	Nov.89	Mai.90	Out.91
FEV1	3.88	4.04	2.64
(%)	(97.9)	(104)	(68.3)
FVC	4.24	4.65	3.07
(%)	(90.9)	(101)	(67.4)
FEV/FVC	91.4	86.9	85.9
TLC	4.49	5.11	3.81
(%)	(69.9)	(80.6)	(60.1)
DLCO	89.8	121	82.7
DLCO/VA	91.9	114	107
Pa O2	98	92	92

Após cerca de um ano de suspensão da corticoterapia verifica-se agravamento funcional (Quadro I), radiológico e aumento da SACE (Fig. 3). É novamente instituída corticoterapia com metilprednisolona e posteriormente deflazacort, com resposta favorável.

Cerca de três anos após o diagnóstico, e durante o 2.º ciclo de terapêutica corticoide, o doente apresenta

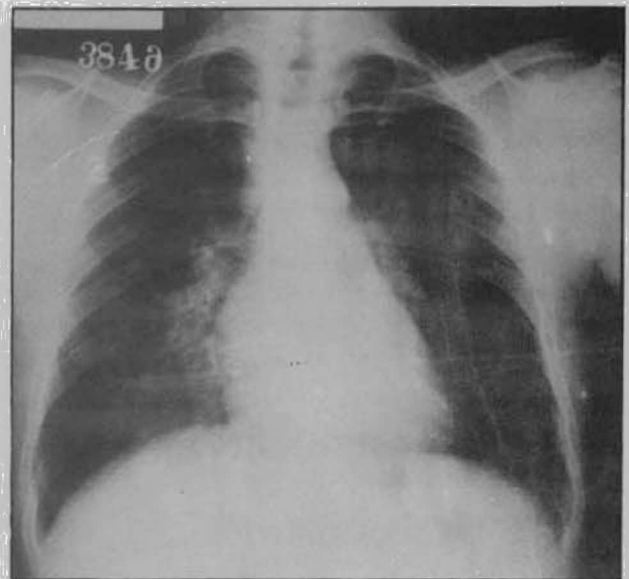


Fig. 4 – Telerradiografia torácica ao 6.º mês de corticoterapia: constata-se melhora significativa.

dor na articulação coxo-femural dt.ª. A TAC da referida articulação mostra lesão osteolítica da cabeça do fêmur, pelo que suspendeu terapêutica.

Posteriormente (3 meses após suspensão da corticoterapia), por haver agravamento radiológico, sinais

**EVOLUÇÃO
CORTICOTERAPIA/SACE**

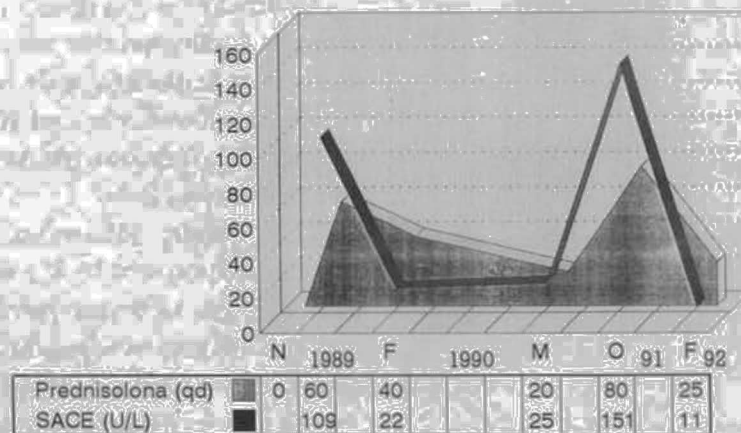


Fig. 3 – N = Novembro; F = Fevereiro; M = Maio; O = Outubro.

de actividade (SACE 101U/L) e a lesão da coxo-femural poder traduzir osteonecrose relacionada com a corticoterapia, o doente inicia terapêutica alternativa com MTX 10 mg oral/semana durante 12 meses. Foi feito controlo periódico do hemograma, da função hepática e renal, bem como avaliação funcional e radiológica segundo protocolo adaptado de BAUGHMAN (4).

Verificámos melhoria clínica e funcional (aumento de 10% do VEMS e do TLC), (Quadro II) e estabilidade radiológica (Fig. 5). Não foi detectada toxicidade hematológica, renal nem hepática.

QUADRO II

Metotrexato/Evolução Funcional

	Nov 92	Mai 93	Mai 94
FEV1 (%)	3.32 (86.6)	3.68 (96.7)	3.24 (72.4)
FVC (%)	3.86 (85.2)	4.18 (92.8)	2.8 (74.1)
FEV1/FVC	86	88	86.3
TLC (%)	4.77 (75.2)	5.3 (83.5)	4.48 (70.7)
DLCO	88.2	78.1	não efectuado
DLCO/VA	99.7	92.0	
Pa O ₂	97	101	83



Fig. 5 – Telerradiografia torácica ao 6.º mês de terapêutica com MTX: estabilidade radiológica.

Seis meses após a suspensão do MTX houve novo agravamento clínico, radiológico (Fig. 6) e funcional (Quadro II).

O estudo tomográfico da articulação coxo-femoral, bem como a cintigrafia óssea demonstram persistência das alterações a esse nível.

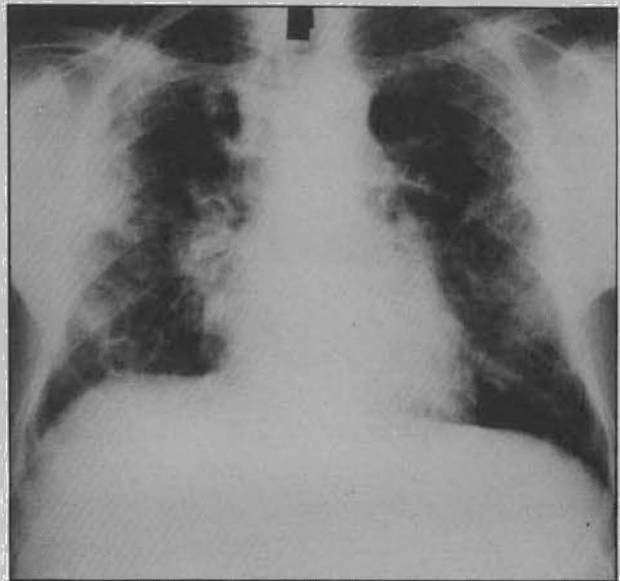


Fig. 6 – Telerradiografia torácica 6 meses após suspensão do MTX: verifica-se agravamento.

COMENTÁRIOS E DISCUSSÃO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multi-sistémica de etiologia desconhecida, cujo diagnóstico se baseia na demonstração de granulomas não caseificantes, num doente com quadro clínico e radiológico compatível, e na exclusão de outras causas de doenças granulomatosas (1,2,3).

Neste doente, o diagnóstico de sarcoidose foi estabelecido pelo achado de granulomas sem necrose de caseificação na biópsia pulmonar transbrônquica, com culturas negativas para micobactérias e fungos, associado à elevação dos níveis séricos de SACE, anergia cutânea e hipercaleiúria.

Embora o benefício da corticoterapia na sarcoidose permaneça controverso (2,4) a sua utilização é

actualmente justificada e essencial no controlo sintomático e das manifestações sistémicas incapacitantes (3). Não existem, no entanto, critérios universalmente aceites, que estabeleçam as indicações, dose máxima efectiva, qual o corticóide, a duração e efeitos do tratamento na evolução do processo inflamatório (2,4).

A introdução da corticoterapia no caso descrito, baseou-se no facto de se tratar de um estágio II com sintomatologia (dispneia, tosse, emagrecimento), sinais de actividade (aumento da SACE e do Cálculo urinário) e alterações funcionais (3).

O aparecimento, durante a corticoterapia de uma lesão osteolítica da cabeça do fémur, compatível com necrose asséptica, obrigou-nos à suspensão dos corticóides e ao início de terapêutica imunossupressora alternativa à semelhança do descrito por outros autores (5).

A patogenia da osteonecrose não é ainda bem conhecida, podendo estar associada a várias doenças, alcoolismo e traumatismos (6). O seu aparecimento em doentes submetidos a corticoterapia prolongada é referido em 5-25% dos casos (6).

A sarcoidose pode envolver o osso em 3 a 9% dos casos, podendo esta frequência aumentar quando se explora radiologicamente todo o esqueleto e principalmente se se utiliza a cintigrafia (7). Os ossos caracteristicamente envolvidos são as falanges distais dos dedos das mãos e dos pés mas qualquer parte do esqueleto pode estar atingida (7,8). As lesões ósseas podem melhorar espontaneamente ou com corticoterapia, sendo a melhoria radiológica menos frequente (8).

Por outro lado, a descrição recente de osteonecrose em doentes com doença inflamatória intestinal não medicados com corticosteróides, vem reacender a polémica de aquela situação poder constituir também uma complicação da doença subjacente e não um efeito directo dos fármacos (9). Assim, neste caso, a

persistência das alterações líticas após um ano de interrupção da corticoterapia, embora não excluindo a hipótese de osteonecrose (induzida pelos corticóides), poderá corresponder a uma localização menos frequente da sarcoidose. Posteriores estudos de cintigrafia óssea programados para este doente poderão eventualmente contribuir para o esclarecimento desta polémica.

O deflazacort, fármaco de desenvolvimento mais recente e com actividade anti-inflamatória e imunossupressora semelhante à prednisolona, pode também constituir uma alternativa no tratamento de longo termo da sarcoidose, como o parece demonstrar um estudo recente (10). A sua eficácia e menor agressão óssea, justificaram o seu uso no nosso doente, em doses equivalentes à metilprednisolona.

Agentes imunossupressores como o MTX têm sido utilizados no tratamento da artrite reumatóide (11,12) e em doenças respiratórias como a asma grave cortico-dependente (13,14). Também na sarcoidose o MTX pode constituir terapêutica alternativa em casos de doença severa e progressiva, em que os corticóides se revelam ineficazes ou intoleráveis devido aos efeitos secundários (3,4). Doses de 10 mg oral/sem. de MTX durante 6 meses têm efeito semelhante ao da corticoterapia no que respeita aos parâmetros funcionais e do lavado broncoalveolar na sarcoidose sintomática (4). Estudos mais recentes demonstraram também eficácia e segurança com a utilização de MTX durante dois anos (15). No nosso doente a eficácia do MTX fica demonstrada pelo aumento significativo do VEMS e TLC (Quadro II) bem como pela descida dos níveis séricos da SACE. A ausência de toxicidade hematológica, hepática e renal, confirma a boa tolerância. O agravamento clínico e funcional após a sua suspensão está de acordo com a experiência recente de outros autores, que obtiveram bons resultados com a reintrodução do MTX (12).

BIBLIOGRAFIA

1. JOHNS CJ. - Sarcoidosis In: Fishman AP, ed. Pulmonary Diseases and Disorders, 2nd Ed. New York: Mc Graw Hill, 1988; vol 1:619-644.
2. DU BOIS RM. Corticosteroids in Sarcoidosis: friend or foe? *Eur Resp J* 1994; 7: 1203-1209.
3. SHARMA OP. Pulmonary Sarcoidosis and Corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1598-1600.
4. BAUGHMAN RP. The Effect of Corticosteroid or Methotrexate Therapy on Lung Lymphocytes and Macrophages in Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1268-1271.
5. MANKIN HJ. Nontraumatic Necrosis of Bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326:1473-1479.
6. MANKIN HJ. Nontraumatic Necrosis of Bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326: 1473-1479.
7. PARENTE F., PIMENTA P., NABAIS M.J., PORTELA F., COSTA A., BORGES A., SILVA P.S. Sarcoidose - Manifestações Multissistêmicas. *Arquivos de Medicina* 1994; 8(3):149-153.
8. BLANCHON P., PAILLAS J., LAURIATH., TOMINEZ G. Localisations pelvirachidiennes et rachidiennes de la sarcoidose de B.B.S. *Ann. Méd. Interne* 1976; 11:843-848.
9. FREEMAN HJ, KWAN WCP. Case-Report: Non-Corticosteroid-Associated Osteonecrosis of the Femoral Heads in Two Patients With Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1314-1316.
10. RIZZATO G, FRAIOLI P, MONTEMURO L. Long-Term Therapy with Deflazacort in Chronic Sarcoidosis. *Chest* 1991; 99:301-309.
11. AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. Position Paper. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine* 1987; 107:414-419.
12. ANDERSEN PA, WEST SG, O'DELL JR, VIA CS, CLAYPOOL RG, KOTZIN BL. Weekly Pulse Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Clinical and Immunologic Effects in a Randomized, Double-Blind Study. *Annals of Internal Medicine* 1985; 103:489-496.
13. SHINER RJ, NUNN AJ, CHUNG KF, GEDDES DM. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet* 1990; 336: 137-140.
14. MULLARKEY MF, LAMMERT JK, BLUMENSTEIN BA. Long Term Methotrexate Treatment in Corticosteroid-Dependent Asthma. *Annals of Internal Medicine* 1990; 112:577-581.
15. LOWER EE, BAUGHMAN RP. Two Years of Methotrexate Therapy In Sarcoidosis: Efficacy and Toxicity. *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl 17):337.