

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANDRESSA GULIN TOLENTINO

POLICONDRITE RECIDIVANTE INDUZIDA POR ANTI- TNF

CURITIBA

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANDRESSA GULIN TOLENTINO

POLICONDRITE RECIDIVANTE INDUZIDA POR ANTI-TNF

Trabalho de conclusão do curso de Reumatologia da Universidade Federal do Paraná, ministrado pelo professor Eduardo Santos Paiva.

CURITIBA

2015

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	05
<b>2</b>	<b>DEFINIÇÃO</b> .....	06
<b>3</b>	<b>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS</b> .....	07
3.1	ARTROPATIA.....	07
3.2	ACOMETIMENTO TRATO RESPIRATÓRIO.....	07
3.3	ACOMETIMENTO CARDIOVASCULAR.....	07
3.4	ACOMETIMENTO OCULAR.....	08
3.5	ACOMETIMENTO AURICULAR.....	08
<b>4</b>	<b>PATOGÊNESE</b> .....	09
4.1	O COLÁGENO.....	09
4.2	MATRILINA-1.....	10
4.3	PROTEÍNA OLIGOMÉRICA DA MATRIX CARTILAGINOSA (COMP).....	10
<b>5</b>	<b>TRATAMENTO</b> .....	12
<b>6</b>	<b>ESPONDILITE ANQUILOSANTE (EA)</b> .....	13
6.1	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	13
<b>6.1.1</b>	<b>Lombalgia Inflamatória</b> .....	13
<b>6.1.2</b>	<b>Acometimento de Ombros e Quadril</b> .....	13
<b>6.1.3</b>	<b>Acometimento da Parede Torácica</b> .....	14
<b>6.1.4</b>	<b>Entesites</b> .....	14
6.2	MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES.....	14
<b>6.2.1</b>	<b>Uveíte</b> .....	14
<b>6.2.2</b>	<b>Manifestações cardíacas</b> .....	14
<b>6.2.3</b>	<b>Manifestações Pulmonares</b> .....	15
<b>6.2.4</b>	<b>Manifestação Renal</b> .....	15
<b>6.2.5</b>	<b>Espondilodiscite e fraturas na coluna</b> .....	15
<b>6.2.6</b>	<b>Subluxação Atlantoaxial</b> .....	16
<b>6.2.7</b>	<b>Fadiga e Manifestações Psicossociais</b> .....	16
6.3	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	16
<b>6.3.1</b>	<b>Critérios clínicos</b> .....	16
<b>6.3.2</b>	<b>Critérios radiográficos</b> .....	16
6.4	FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA.....	16
6.5	TRATAMENTO.....	17
<b>6.5.1</b>	<b>Terapia não biológica</b> .....	17
6.5.1.1	Drogas anti-inflamatórias não esteroidais.....	17

6.5.1.2	AINES como drogas modificadoras da doença.....	18
<b>6.5.2</b>	<b>Drogas modificadoras da doença.....</b>	<b>18</b>
6.5.2.1	Sulfassalazina.....	18
6.5.2.2	Metotrexate.....	18
6.5.2.3	Agentes de necrose Tumoral Alfa (anti-TNF).....	18
6.6	EFEITOS ADVERSOS.....	19
<b>6.6.1</b>	<b>Reações infusionais.....</b>	<b>19</b>
<b>6.6.2</b>	<b>Reações no local de aplicação.....</b>	<b>19</b>
<b>6.6.3</b>	<b>Infecções.....</b>	<b>19</b>
<b>6.6.4</b>	<b>Neoplasias e linfomas.....</b>	<b>20</b>
<b>6.6.5</b>	<b>Anticorpos antidrogas.....</b>	<b>20</b>
<b>6.6.6</b>	<b>Resposta autoimune.....</b>	<b>20</b>
<b>6.6.7</b>	<b>Síndromes desmielinizantes.....</b>	<b>21</b>
<b>7</b>	<b>RELATOS DE CASO.....</b>	<b>22</b>
7.1	RELATO DE CASO HC-UFPR <i>VERSUS</i> RELATOS DE CASO DA LITERATURA.....	22
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>25</b>
<b>10</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>26</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Policondrite Recidivante (PR) é uma doença rara, caracterizada por destruição e inflamação recorrente do tecido cartilaginoso e não cartilaginoso como: nariz, laringe, trato respiratório, cardiovascular, ocular, neurológico e auricular, este último o mais frequente ocorrendo em 26-91% dos afetados. As articulações também são afetadas, mas de forma não erosiva. Como na Artrite Reumatóide, a RP tem sido associada à molécula HLA-DR4 em alguns estudos. Jasch – Waterhorst descreveu o primeiro caso em 1923 quando usou o termo “policondropatia”, em 1960 o termo Policondrite Recidivante foi descrito primeiramente por Pearson numa revisão de 12 casos <sup>(1)</sup>.

Em casos descritos na literatura a fisiopatologia da RP não esta completamente elucidada. Autores acreditam que 30% dos pacientes têm doenças autoimunes concomitantes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, Síndrome de Sjogren, entretanto a associação com Espondilite Anquilosante (EA) é incomum <sup>(1)</sup>.

O tratamento de primeira linha da EA com predomínio axial é o uso consecutivo de dois anti-inflamatórios não esteroidais(AINES) em um prazo de 1 mês, na falha,deve-se iniciar terapia com agentes anti necrose tumoral alfa(anti-TNF's). Esses têm demonstrado ser efetivos, no entanto apresenta efeitos adversos <sup>(1)</sup>.

Apesar de raro, a formação de anticorpos e autoanticorpos e o desenvolvimento de doenças autoimunes esta associado ao uso de anti-TNF's.Relatamos um caso de um paciente que desenvolveu RP após o uso de etanercepte para EA, e realizamos revisão bibliográfica <sup>(1)</sup>.

## 2. DEFINIÇÃO

A RP é uma doença multissistêmica rara acometendo as estruturas cartilaginosas e ricas em proteoglicanos. O espectro das manifestações clínicas variam desde episódios recorrentes de condrite nasal e auricular e ocasionalmente órgãos alvo como o colapso das vias aéreas. O diagnóstico clínico da RP foi feito primeiramente por McAdam *et al.* em 1976. Damiani *et al.* ampliaram os critérios a partir de uma série de dez casos de RP. Michet *et al.* fizeram modificações para incluir os pacientes de seus casos <sup>(2)</sup>. Esses critérios são mostrados na Figura 1.

### Clinical criteria to establish the diagnosis relapsing polychondritis

McAdam et al. [6]	Recurrent bilateral auricular chondritis Non-erosive, sero-negative polyarthritis Nasal chondritis Inflammation of the eyes Laryngotracheal chondritis Labyrinthine dysfunction
Damiani and Levine [7]	The presence of one of the following is needed to establish the diagnosis of RP: At least 3 clinical manifestations (see above), histological confirmation not necessary At least 1 clinical manifestation (see above) with confirmatory histology, or Involvement of two or more separate anatomic locations with response to steroids and/or Dapsone
Michet et al. [9]	Proven inflammatory site at least two of three sites: auricular, nasal, laryngotracheal cartilage or or one of the above mentioned sites and ocular inflammation, hearing loss, vestibular dysfunction, seronegative arthritis

FONTE: Sharma A, Gnanapandithan k, Sharma K, Sharma S, 2013.

### 3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

#### 3.1 ARTROPATIA

A dor articular é o segundo sintoma mais comum nos pacientes com PC. É o primeiro sintoma a aparecer em 33% e usualmente tem sido visto em 50% a 75% dos pacientes. Qualquer articulação pode ser afetada, sendo punhos e joelhos mais acometidos. São artrites episódicas, autolimitadas, assimétricas, migratória, geralmente não erosiva e não deformante <sup>(1)</sup>.

#### 3.2 ACOMETIMENTO TRATO RESPIRATÓRIO

A condrite nasal é de início abrupto com dor ou dolorimento a palpação, às vezes com epistaxe ou exsudação serosanguinolenta. Está presente no momento do diagnóstico em 24% e pode ser visto durante a evolução da doença em 53% dos casos. O processo inflamatório destrói o nariz, levando ao achatamento do dorso da pirâmide e ápice nasal, resultando na deformidade de “nariz em sela”. Essas deformidades são mais comuns em pacientes abaixo dos 50 anos e mulheres <sup>(1)</sup>.

No restante das vias aéreas, as complicações incluem destruição da cartilagem tireoide, na qual o colapso das vias aéreas superiores pode ser agudo, necessitando de traqueostomia de emergência. Estenoses devido processo inflamatório crônico ocorrem em região subglótica. Dores esporádicas em região costochondral podem ocorrer. Complicações respiratórias, como colapso traqueal e infecções, são causas de mortalidade na PR entre 10% e 50% <sup>(1)</sup>.

#### 3.3 ACOMETIMENTO CARDIOVASCULAR

O acometimento cardiovascular é visto em 24% a 52% dos casos. Sendo a segunda causa mais frequente de morte em pacientes com RP. Vasculites de qualquer calibre, de vasculites leucocitocláticas a vasculites de grandes vasos e aneurisma podem ocorrer, mais comumente em aorta torácica e abdominal. Kobac e colaboradores descreveram um caso de PR associado a arterite de Takayasu. Tromboses arteriais e venosas na PR devem-se a

vasculites ou a síndrome antifosfolípide. As vasculites podem ser sistêmicas, indolentes ou fulminantes. Doença cardíaca valvar pode ocorrer em 5% a 10% de todos os pacientes com PR. A regurgitação aórtica é vista em 4% a 6% e regurgitação mitral ou prolapso mitral são vistos em 2% a 4% dos casos. Alterações rítmicas podem ser vistas ao eletrocardiograma como taquicardia atrial paroxística, bloqueio cardíaco de primeiro grau e bloqueio cardíaco completo. Acometimento coronariano por vasculites pode levar a infarto agudo do miocárdio. Menos comuns são miocardite, pericardite e infarto silencioso do miocárdio <sup>(1)</sup>.

### 3.4 ACOMETIMENTO OCULAR

Sintomas comuns são esclerite, episclerite e conjuntivite. O acometimento anexial ocular ocorre na forma de edema periorbitário causando proptose ou paralisia dos músculos extraoculares, devido à vasculite afetando os músculos ou paralisia dos nervos cranianos. A esclerite anterior difusa é comum, mas a variante necrotizante também pode ocorrer. A uveíte pode ocorrer em até 25% dos casos na forma de esclerouveíte ou iridociclite. O envolvimento corneano ocorre desde ulcerações até adelgaçamento em 10% dos pacientes e raramente causando perfurações e inflamação grave resultando em macropannus e escleromalácia <sup>(1)</sup>.

Retinopatia tem sido relatada em 10 % dos pacientes em estudos seriados de Isaak e colaboradores. Outros problemas como neuropatia óptica isquêmica relacionada a vasculite, edema macular cistóide e catarata são resultado da atividade da doença ou pela terapia com esteroides <sup>(1)</sup>.

### 3.5 ACOMETIMENTO AURICULAR

A condrite auricular é o sintoma mais comum nos pacientes, com inflamação limitada a cartilagem do pavilhão auricular caracterizado por poupar o lóbulo da orelha. Hiperemia ou dor no pavilhão auricular são os sintomas mais comuns no início da doença. O pavilhão assume uma aparência verrucosa ou nodular com perda da anatomia e torna-se macio e flácido. Colapso auricular, oclusão do meato acústico externo e edema ou obstrução da tuba auditiva pode levar a perda auditiva de condução. A perda auditiva neurosensorial resulta da inflamação de estruturas vestibulares ou vasculite da artéria auditiva interna. Disfunção vestibular pode levar a náuseas, vômitos, vertigem e ataxia <sup>(3)</sup>.



## 4. PATOGENESE

A fisiopatologia da PR não está completamente elucidada. Experimentos animais são baseados em imunização com uma proteína restrita à cartilagem do trato respiratório superior, a matrilina – 1, que induziu condrite nasal e do trato respiratório, mas não artrite nos animais. Anticorpos anti-colágeno tipo II podem ser vistos em episódios agudos de PR; esses anticorpos provavelmente sejam resultado da liberação de citocinas inflamatórias como TNF alfa, interleucina 1 e 6. Esses mecanismos serão detalhados posteriormente <sup>(4)</sup>.

Foi observada a presença de anticorpos circulantes e imunocomplexos em tecidos afetados em pacientes com PR. Eles são gerados contra colágenos do tipo II, IX, XI desnaturados que formam os componentes extracelulares da cartilagem. Os estudos mostraram que 33% dos pacientes com PR tinham anticorpos circulantes de colágeno tipo II na fase ativa da doença e seus títulos também correspondiam à atividade da doença <sup>(4)</sup>.

Uma frequência maior do antígeno HLA-DR4 foi encontrado na doença em comparação com aqueles sem a doença, embora nenhum subtipo predominante tenha sido observado. Outro estudo com 62 pacientes demonstrou resposta celular dirigida contra a matrilina-1. Experimentos com modelos animais confirmaram que a autoimunidade relacionada a proteínas da matriz extracelular especialmente o colágeno tipo II e a matrilina-1 podem levar a alterações semelhantes às aquelas manifestações da PR observadas em seres humanos <sup>(4)</sup>.

### 4.1 O COLÁGENO

Três tipos de colágenos têm papel principal na PR tipos II, IX e XI (CII < CIX e CXI). Esses três tipos de colágeno são quase exclusivamente detectados em cartilagem, onde o colágeno tipo II, representa 85% de todo o colágeno enquanto tipo IX e XI correspondem a 5% e 10%. O colágeno tipo II e XI constitui a parte interna das fibras enquanto o tipo IX a parte externa <sup>(4)</sup>.

Respostas humorais têm sido investigadas em pacientes com RP. Recentemente foi relatado que clones de células T de pacientes, responderam à resíduos peptídicos 261-273 do CII que se ligam à molécula DR4 <sup>(4)</sup>.

Animais imunizados com CII desenvolveram condrite articular e auricular. O sintoma dominante foi em articulações periféricas, caracterizada por eritema, edema e dor, o qual mimetiza a artrite em pacientes com RP. Na maioria dos roedores, no entanto, a artrite foi erosiva e simétrica, contrastando com os sintomas articulares da RP. Condrite auricular também foi relatada em ratos, apresentando-se como eritema, espessamento e endurecimento da cartilagem afetada. Isto apareceu após a artrite, indicando um fenômeno secundário a inflamação articular. A imunização com CII foi capaz de induzir inflamação nasal e cartilagem traqueolaríngea, mas somente em nível microscópico <sup>(4)</sup>.

#### 4.2 MATRILINA-1

É uma proteína não colagenosa, detectada principalmente em cartilagem traqueal e não é encontrada em cartilagem articular. Às vezes se estende para cartilagem nasal e auricular. Conseqüentemente, é um autoantígeno de grande importância na indução de inflamação em cartilagens não articulares <sup>(5)</sup>.

Anticorpos contra matrilina foram encontrados em soro de 13 pacientes de um total de 97, e em nove dos 13, sintomas do trato respiratório foram evidenciados, ocorrendo em alguns casos insuficiência respiratória fatal. Resposta celular e humoral contra a matrilina-1 foi visto em um único paciente com sintomas respiratórios. Contudo, níveis circulantes de matrilina-1 correlacionaram-se com sintomas respiratórios de um paciente com PR, o qual desenvolveu destruição da cartilagem traqueolaríngea durante a atividade da doença <sup>(5)</sup>.

Em modelos animais a matrilina-1 é a única a ter papel importante na indução de condrite do trato respiratório. Ambos os genes MHC e não MHC estão envolvidos na patogênese da doença. Foi concluído que modelos animais dependem de células T CD4 alfa e beta. Adicionalmente, anticorpos contra a matrilina-1 injetados em ratos provocam inflamação erosiva da cartilagem traqueolaríngea, isso indica que anticorpos específicos contra a matrilina-1 injetados em ratos são patogênicos em modelos murinos <sup>(5)</sup>.

#### 4.3 PROTEÍNA OLIGOMÉRICA DA MATRIX CARTILAGINOSA (COMP)

A COMP é uma proteína que está sendo discutida na patogênese da PR e é expressa nas cartilagens nasais, traqueolarínguas, auriculares e pode ser um alvo da resposta imune

direcionada contra essas estruturas cartilagosas. Anticorpos circulantes de COMP foram detectados no soro de pacientes com RP<sup>(6,7)</sup>.

## 5. TRATAMENTO

O tratamento da PR visa o controle dos sintomas e o aparecimento de sequelas. Não há nenhum protocolo estabelecido, por ser uma doença rara. Sintomas mais leves como condrite nasal ou auricular podem ser tratados com AINES. Dapsona e colchicina podem ser usados nestes pacientes, embora a dapsona apresente muitas reações adversas. Policondrite grave, acometimento laringotraqueal, ocular e vasculite requerem corticosteroides sistêmicos (CTC). Doses altas de corticosteroides ou pulsoterapia devem ser deixadas para casos graves. CTC devem ser descalonados após flare, e doses baixas devem ser usadas no tratamento de manutenção. A terapia em longo prazo é recomendada para reduzir a frequência e a gravidade de dos episódios agudos <sup>(7)</sup>.

Os pacientes refratários ou intolerantes ao CTC ou naqueles em que a terapia poupadora de CTC deve ser instituída, os imunossuppressores são uma opção. O metotrexate, ciclosporina e clorambucil podem ser usados nestes pacientes. Foi observado que o Metotrexate é o mais benéfico em reduzir os sintomas, sem necessitar de doses acima de 17,5 mg /semana na terapia de manutenção. Ciclofosfamida e plasmaférese estão reservadas para vias aéreas obstrutivas e glomerulonefrite <sup>(7)</sup>.

Dada a etiopatogenia e a teoria de autoimunidade da PR, o número de casos a se usar biológicos relacionados a células B e a via mediada por células, tem aumentado. Em um estudo retrospectivo com rituximabe, mostrou que ao final de 12 meses de terapia, nenhum paciente apresentou remissão parcial ou completa da doença. Agentes anti-TNF têm sido uso com sucesso em casos refratários de PR <sup>(7)</sup>.

## **6. ESPONDILITE ANQUILOSANTE (EA)**

É a doença mais conhecida e bem caracterizada da família das Espondiloartropatias, é uma doença inflamatória crônica que afeta esqueleto axial, enteses e ocasionalmente articulações periféricas. Pode estar associada a manifestações extra-articulares, especialmente uveíte, e menos comumente, a doença renal, pulmonar e cardíaca <sup>(8)</sup>.

### **6.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

#### **6.1.1 Lombalgia Inflamatória**

É o primeiro sintoma a aparecer em adolescentes e adultos jovens. É caracterizada por lombalgia crônica por no mínimo 3 meses do tipo surda, insidiosa, usualmente em nádegas. Piora no início da manhã, associada à rigidez matinal de 30 minutos, aliviada com atividades físicas e/ou banho quente; e melhora com o uso de AINES em 48 horas, apresentando sensibilidade de 75% para o seu diagnóstico. Apesar disso, pode ser unilateral e intermitente evoluindo para persistente e bilateral <sup>(8)</sup>.

#### **6.1.2 Acometimento de Ombros e Quadril**

As articulações dos ombros e do quadril são consideradas axiais e seu envolvimento ocorre em mais de 50% dos pacientes. Nos quadris, pode haver deformidade progressiva e eventual destruição da articulação. Alterações destrutivas do quadril ocorrem lentamente e estão associadas com a deformidade da cabeça do fêmur antes mesmo da anquilose. Mais comumente, a perda simétrica não destrutiva da articulação esta associada à reação osteofitária na junção entre cabeça do fêmur e colo femoral. Doença de quadril é um marcador de pior prognóstico, havendo necessidade de artroplastia. Nos ombros, espessamento e alterações erosivas em região superolateral da cabeça do úmero com eventual anquilose, pode ocorrer. Síndrome do manguito rotador crônica pode ser vista em pacientes com EA <sup>(8)</sup>.

### **6.1.3 Acometimento da Parede Torácica**

A ocorrência de entesopatia das articulações costoverbrais e manúbrio-esternal é comum, pacientes apresentam dor ao tossir ou espirrar às vezes caracterizada de “pleurítica”. Subsequentemente as articulações costoverbrais podem se fundir diminuindo a expansibilidade torácica e levando a doença restritiva pulmonar <sup>(8)</sup>.

### **6.1.4 Entesites**

É a inflamação na origem e inserção de ligamentos, tendões, aponeuroses, anéis fibrosos ou capsula articular. Inflamação em qualquer entese na EA, pode ocorrer, mas é mais comumente vista em enteses de membros inferiores, especialmente de calcâneo, na inserção do tendão de Aquileu e fásia plantar <sup>(8)</sup>.

## **6.2 MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES**

### **6.2.1 Uveíte**

A uveíte anterior aguda (AAU) é a mais típica uveíte associada à EA. A AAU ocorre em 30% a 40% dos pacientes com HLA-B27 positivo. Apresenta-se unilateralmente e às vezes pode ser recorrente. Sintomas incluem vermelhidão, dor, visão turva, lacrimejamento, fotofobia e miose . O diagnóstico é confirmado por exame de lâmpada de fenda, o qual é usado para monitorar o tratamento <sup>(8)</sup>.

O prognóstico é favorável, e sua resolução ocorrer em semanas. Caso, o tratamento seja inadequado, complicações como sinéquia anterior e posterior, catarata e edema de macula cistóide, aumento da pressão intraocular pode ocorrer <sup>(8)</sup>.

### **6.2.2 Manifestações Cardíacas**

As alterações cardíacas clássicas são aortite, regurgitação aórtica e anormalidades de condução(especialmente bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau ). HLA-B27 tem se mostrado como um fator de risco genético importante para acometimento cardíaco. Três fatores contribuem para o desenvolvimento de valva aórtica incompetente: dilatação da raiz

da aorta, espessamento fibrótico em direção inferior as bases das cúspides, e o enrolar internamente das bordas ou margens das cúspides. Bloqueio cardíaco completo é encontrado em 1% a 9% dos pacientes <sup>(8)</sup>.

### **6.2.3 Manifestações Pulmonares**

O acometimento do parênquima pulmonar é a manifestação mais bem reconhecida da EA. As mais frequentes são fibrose de lobos superiores, formação de micetomas e espessamento pleural. A fusão das articulações costoverbrais causada pela inflamação e anquilose da coluna torácica pode levar a uma ventilação pulmonar restritiva que pode ser observada ao exame de prova de função pulmonar <sup>(8)</sup>.

Anormalidades pulmonares ao raio-x consistem em opacidades reticulonodulares ou/lineares irregulares e formação cística. A fibrose pulmonar de lobos superiores é progressiva e outro achado comum é o espessamento pleural apical simétrico bilateral. Os achados mais comumente descritos na tomografia de tórax são as opacidades lineares e espessamento da parede dos brônquios <sup>(8)</sup>.

### **6.2.4 Manifestação Renal**

Inclui amiloidose renal secundária (tipo AA), nefropatia por AINES, e glomerulonefrite. A amiloidose renal é a mais comum causa de acometimento renal na EA, ocorre em 4% a 9% dos pacientes, e é uma complicação doença não tratada por longo período e associada ao acometimento de articulações periféricas, PCR elevado e hipergamaglobulinemia. Nefrotoxicidade por AINES pode resultar em nefrite intersticial com proteinúria nefrótica e insuficiência renal e é reversível com a descontinuação da medicação <sup>(8)</sup>.

### **6.2.5 Espondilodiscite e fraturas em coluna**

A espondilodiscite é uma complicação incomum caracterizada por lesão discovertebral destrutiva chamada lesão de Andersson. Mais comumente em região torácica e lombar, as vezes pode acometer vários níveis <sup>(8)</sup>.

### **6.2.6 Subluxação Atlantoaxial**

A subluxação atlantoaxial espontânea afeta em torno de 2% dos pacientes com ou sem sinais de compressão medular. A causa é multifatorial, incluindo dano no ligamento transversal por proliferação do *pannus* periodontal ou sequela de ossificação do ligamento longitudinal anterior ou posterior associado à lesão inflamatória e estresse físico <sup>(8)</sup>.

### **6.2.7 Fadiga e Manifestações Psicossociais**

Distúrbios do sono afetam cerca de 85% das mulheres e 50% dos homens com EA. O distúrbio está estritamente correlacionado com dor em período noturno característico da atividade da doença <sup>(8)</sup>.

## **6.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS**

### **6.3.1 Critérios clínicos**

- Dor lombar e rigidez matinal por mais de três meses que melhora com exercício e não alivia com o repouso;
- Limitação de mobilidade da coluna lombar em ambos os planos sagital e frontal;
- Limitação da expansão torácica para valores normais correlacionados a idade e sexo <sup>(8)</sup>.

### **6.3.2 Critérios radiográficos**

- Sacroilíte grau maior ou igual a dois (bilateral) ou três/quatro (unilateral);

Definição de espondilite anquilosante: critério radiográfico mais pelo menos um critério clínico <sup>(8)</sup>.

## **6.4 FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA**

A via de sinalização do fator de necrose tumoral está associada à EA, com o uso dos inibidores do TNF muito difundido na prática reumatológica <sup>(9)</sup>.



Um estudo demonstrou que EA e artrite reumatóide (AR) apresentam níveis semelhantes de com o TNF solúvel encontrando-se em menor quantidade na EA do que na AR, sugerindo que o TNF age em sua forma transmembrana, mais do que na solúvel, na EA <sup>(8)</sup>.

A superexpressão de TNF em modelos animais proporcionou o desenvolvimento em ratos de colite e poliartrite destrutiva; outro estudo demonstrou que a expressão do receptor 1 do TNF em células estromais é necessário para a doença, o que sugere que estas são o primeiro alvo do TNF na EA. Intrigantemente, não está claro se a inibição de TNF em humanos com EA promova alterações de remodelamento estromal e neoformação óssea <sup>(8)</sup>.

Tem-se encontrado em abundância RNAm de TNF alfa na articulação sacroilíaca inflamada. O TNF alfa é uma citocina pró-inflamatória produzida por monócitos, macrófagos e células T ativadas. TNF alfa induz a liberação de outras citocinas como interleucina um (IL-1) e interleucina seis (IL-6), metaloproteinases e prostaglandinas, que estão envolvidas na ativação de linfócitos, na osteoclastogênese e a indução da expressão de moléculas de adesão, apresentando importante papel na inflamação <sup>(8)</sup>.

## 6.5 TRATAMENTO

### 6.5.1 Terapia não biológica

#### 6.5.1.1 Drogas anti-inflamatórias não esteroidais

Reduzem a dor e rigidez em quarenta e oito a setenta e duas horas. O primeiro AINES a serem utilizados para EA foram fenilbutazona e indometacina os quais mostraram ser efetivos no controle da doença <sup>(8)</sup>.

Mais recentemente, tem sido demonstrado efetividade com inibidores seletivos da cicloxigenase dois (COX2) celecoxibe e etoricoxibe com 70% a 80% de melhora dos sintomas com essas medicações. Um recente estudo com diferentes AINES foram comparados para o tratamento da EA e foi observado maior melhora da sintomatologia naqueles com doença axial do que com sintoma axial e periférico <sup>(8)</sup>.

### 6.5.1.2 AINES como Drogas Modificadoras de Doença

Em um recente estudo com duzentos e quinze pacientes que receberam tratamento com AINES de forma contínua ou por demanda por dois anos. Foi observada maior diminuição da progressão radiográfica com o uso contínuo do que aqueles em uso por demanda, sugerindo que os AINES possam ter propriedades de controlar a doença <sup>(8)</sup>.

## 6.5.2 Drogas modificadoras da doença

### 6.5.2.1 Sulfassalazina

Um estudo, com pacientes com duração da doença menor que seis anos, mostrou melhora de alguns parâmetros entre eles lombalgia, mobilidade da coluna e bem-estar. Outros, não evidenciaram boa resposta quanto o acometimento axial. Em contraste, vários estudos verificaram que a sulfassalazina foi mais efetiva na artrite periférica do que o placebo. Com base nesses dados, a sulfassalazina não é recomendada para espondilite axial <sup>(8)</sup>.

### 6.5.2.2 Metotrexate

Três estudos randomizados controlados foram publicados nos quais pacientes com EA foram tratados com metotrexate com doses entre sete e meio e dez miligramas versus placebo com duração de doze a vinte e quatro semanas. Metotrexate não foi superior ao placebo em dois desses estudos. Um estudo mais recente, não evidenciou eficácia em usar metotrexate (vinte miligramas subcutâneo) uma vez na semana por dezesseis semanas. Portanto não é recomendado o uso deste para acometimento axial e periférico <sup>(8)</sup>.

### 6.5.2.3 Agentes de Necrose Tumoral Alfa (anti-TNF)

- Adalimumabe (HUMIRA): É um anticorpo totalmente humano IgG 1. Os anticorpos circulantes e células que contem o TNF alfa bloqueiam a interação com os receptores p55 e p75 mas não interage com a TNF beta. A droga provoca lise das células que expressam TNF alfa. A dose usada é de quarenta miligramas (subcutâneo) a cada quatorze dias. Indicada para reduzir sinais e sintomas e inibir a progressão radiográfica <sup>(8)</sup>;

- Etanercepte (ENBREL): É uma proteína de fusão dimérica que liga dois receptores de TNF à porção Fc da Imunoglobulina G. Inibe tanto TNF alfa e beta. A dose usada é de cinquenta miligramas (subcutâneo) uma vez por semana <sup>(8)</sup>;
- Infliximabe (REMICADE): É um anticorpo monoclonal quimérico que combina região constante humana com a porção variável murina. Liga-se com alta afinidade ao TNF solúvel e ao transmembrana e é capaz de neutralizar TNF in vitro e in vivo. Este anticorpo pode mediar citotoxicidade de células que expressam TNF in vitro e induzir lise de células que expressam TNF via citotoxicidade celular dependente de anticorpo in vivo. O desenvolvimento de anticorpos anti-quiméricos aumentam a *clearance* e reduz os níveis séricos de Infliximabe <sup>(8)</sup>.
- Golimumabe (SIMPONI): É um anticorpo monoclonal totalmente humano. Apresenta alta afinidade e tem capacidade de neutralizar o TNF alfa humano, estabilidade conformacional e alta solubilidade <sup>(8)</sup>.

## 6.6 EFEITOS ADVERSOS

### 6.6.1 Reações infusionais

Menos de 1% dos pacientes tratados com IFX desenvolvem infecções graves e somente 2,5% cessam a medicação. As reações infusionais ocorrem nas duas primeiras horas como cefaleia (20%), náuseas (15%), urticária, prurido, febre, taquicardia e dispneia <sup>(8)</sup>.

### 6.6.2 Reações no local da aplicação

Disestesias, prurido, eritema, dor em queimação <sup>(8)</sup>.

### 6.6.3 Infecções

Com Etanercepte, Infliximabe, Adalimumabe as infecções mais comuns são do trato respiratório, bronquite, sinusite, faringite e infecção do trato urinário; e mais graves são pneumonia, celulite e artrite séptica <sup>(8)</sup>.

Casos de tuberculose (TB) foram vistos em uso de etanercepte, infliximabe e adalimumabe. Infecções oportunistas por *Micobactéria atípica*, *Mycobacterium avium*

*intracellulare*, *Mycobacterium kansasii* e *Mycobacterium marinum*. Infecções fúngicas Histoplasmose, Pneumocistose, Aspergilose e infecções por citomegalovírus têm sido vistas <sup>(8)</sup>.

#### **6.6.4 Neoplasias e Linfomas**

Casos de linfomas foram encontrados em pacientes com AR, Doença de Crohn pediátrica e Vasculite Granulomatosa associada ao ANCA em uso de Etanercepte, Infliximabe e Adalimumabe <sup>(8)</sup>.

Resultados de vários estudos com pacientes tratados com anti-TNF demonstraram um aumento na incidência de Câncer de pele não melanoma <sup>(8)</sup>.

#### **6.6.5 Anticorpos antidrogas**

Esta ocorrência diminui a resposta ao tratamento, inibindo parte funcional da molécula ou acelerando o *clereance* da droga pela formação de imunocomplexos os quais podem desenvolver reações de hipersensibilidade <sup>(8)</sup>.

Em um estudo, a formação de anticorpos antidrogas ocorreu em 53% , 21% e 7% daqueles em uso de infliximabe nas doses de um, três ou 10 miligramas por quilo, respectivamente. Já com adalimumabe ocorreu em 12% dos pacientes com Doença de Crohn <sup>(8)</sup>.

#### **6.6.6 Resposta Autoimune**

A prevalência de positividade de anticorpos antinucleares aumenta com o uso de anti-TNF. O mecanismo para a indução de autoanticorpos é incerta, mas pode estar correlacionado com um aumento compensatório de interleucina dez (IL-10) ou interferon alfa, ambos são inibidos pelo TNF. Ambos podem aumentar a ativação de células T e estão aumentados em pacientes tratados com anti-TNF <sup>(8)</sup>.

A ocorrência de lúpus induzido por drogas é rara e está associado ao anti-TNF. Alguns sintomas como rashes, serosite, citopenias e poliartralgias são relatados <sup>(8)</sup>.

### **6.6.7 Síndromes Desmielinizantes**

Esclerose Múltipla, neurite óptica, e outras formas de disfunção neurológica desmielinizantes são descritas com anti-TNF. Também síndrome de Gullain – Barré, mielite transversa, neuropatia, leucoencefalopatia <sup>(8)</sup>.

## 7. RELATOS DE CASO

### 7.1 RELATO DE CASO HC-UFPR *VERSUS* RELATOS DE CASO DA LITERATURA

J.D., homem, 46 anos de idade, com lombalgia inflamatória há dez anos, apresentando rigidez matinal. Ele começou o tratamento no nosso ambulatório de espondiartropatias um ano antes, onde foi diagnosticado EA pelo critério de Nova Iorque modificado. Tinha HLA-B27 positivo e sacroiliíte bilateral em estagio três pela radiografia. Apesar do uso contínuo de Ibuprofeno 600mg 8/8 horas, sulfassalazina 1 g 12/12 horas, prednisona 5mg/dia e codeína 60 mg 8/8 horas tinha piorado, apresentando lombalgia de alta intensidade, sinovite em tornozelo direito e entesite de calcâneo unilateral. Nesta época tinha score BASDAI 6,7 e PCR 6,7 mg/dl. De acordo com as recomendações do consenso da Sociedade de Reumatologia e o grupo ASAS, terapia com anti-TNF era a melhor opção. Consequentemente, foi descalonado a prednisona e iniciado terapia com Etanercepte 50 mg/ semana. AINES e Sulfassalazina continuados. Dois meses do uso de Etanercepte, o paciente desenvolveu eritema e dor nasal associado a edema de pavilhão auricular esquerdo e direito, sem acometimento de lóbulos. PCR caiu para 3,2 mg/dl. Testes para crioglobulinas e ANA foram negativos. Outras causas de condrite como trauma e infecção foram descartadas, pois não apresentava história sugestiva. Além disso, condrite infecciosa acomete lóbulos. Então o diagnóstico de RP foi estabelecido. A terapia com Etanercepte foi suspensa temporariamente e introduzido prednisona 10 mg/dia. Após 3 meses da suspensão da terapia, o paciente melhorou da dor, eritema nasal e do edema auricular. Porém houve uma piora da lombalgia e entesite de calcâneo. O BASDAI do paciente foi para 7,2, mas sem sintomas da RP associados. Ao exame físico não tinha alteração nasal, somente leve hiperemia em pavilhão auricular e não tão dolorosa. Decidimos manter a corticoterapia e reintroduzimos terapia com Etanercepte para o sintoma axial e entesite. Após 5 meses de tratamento, o paciente apresentou remissão completa da lombalgia, da sinovite em tornozelo e entesite em calcâneo. Os sintomas auriculares desapareceram. O paciente continua com prednisona de 10mg/dia, nimesulida 100 mg 12/12 horas e etanercepte 50 mg SC/ semana <sup>(9)</sup>.

Na literatura, há dois casos descritos na Espanha em 2011 de PR em uso de anti-TNF. Ambos pacientes eram homens com EA, HLA-B27, com 45 e 49 anos respectivamente. O

primeiro caso foi caracterizado por queixa de edema, eritema e dor auricular, sintomas oculares e tosse após 2 anos do uso de etanercepte 25 mg 2x/semana. RP foi diagnosticado pelas manifestações clínicas; etanercepte foi cessado e introduzido prednisona 5 mg/dia. Após 3 meses o etanercepte foi reintroduzido e não houve recorrência de PR. O segundo paciente desenvolveu eritema auricular com hiperemia ocular após 4 anos de uso de infliximabe 5 mg/kg a cada 8 semanas. Antes do diagnóstico de PR, foi retirado o infliximabe e introduzido prednisona 1mg/kg. O paciente melhorou forma lenta e progressiva. O paciente permaneceu assintomático, e foi necessário substituir por adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas devido a recorrência dos sintomas axiais <sup>(8)</sup>.

Outro caso, ocorrido no Marrocos, envolve a concomitância de PR e Espondiloartropatias. Mulher, 28 anos, admitida com artrite crônica de ambos os joelhos. Ela tinha história de há 5 anos ser portadora de PR com acometimento de laringe, traqueia, nariz e pavilhão auricular, como também uveíte recorrente bilateral e catarata em olho esquerdo. Seus sintomas incluíam poliartralgia, lombalgia inflamatória e dor em glúteos bilateral responsável por despertares noturnos. Ela relatava rigidez matinal importante com melhora acentuada após início de terapia com AINES. Seu estado de saúde era bom, sem febre. Os achados do exame físico consistiam em limitação da mobilidade da coluna lombar com Schober 10/11cm, dor a palpação de articulações periféricas e artrite em joelhos. Nariz em “sela” e pavilhões auriculares macios e moles. Aspiração de um dos joelhos, demonstrou fluido inflamatório contendo linfócitos e ausência de organismos. Exames laboratórios foram os seguintes: velocidade de hemossedimentação (VHS): 110 mm/h, anemia normocrômica e normocítica com hemoglobina (Hb): 11d/dl, 10.000 leucócitos por mm<sup>3</sup>, 675.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>, função hepática e renal normal, ausência de anticorpos antinucleares e anti-DNAs. Ultrassom abdominal normal. Ao raio-x de SI e pelve e tomografia evidenciaram fusão de SI bilateral. O diagnóstico de Espondilite Anquilosante foi dado. Realizado infiltração de glicocorticoides nos joelhos com melhora. Ocorreu alívio dos sintomas 3 meses depois do início de salazoprina 2g/dia e AINES <sup>(8)</sup>.

## 8. DISCUSSÃO

O uso de agentes anti-TNF são uma das melhores alternativas no tratamento de doenças reumatológicas na falha de AINES. Etanercepte tem demonstrado ótima eficácia no tratamento de sintomas axiais de espondiloartropatias assim como entesites e sinovites. Embora tenha boa tolerabilidade, estudos mostram efeitos adversos significantes como reativação de infecções e indução de psoríase e uveíte. Além disso, pacientes em uso de anti-TNF podem desenvolver autoanticorpos como anticorpos antinucleares e anticorpos anti-DNA. A etiologia da PR não está completamente elucidada, presume-se que tenha origem autoimune devido a frequente associação com doenças autoimunes e àquelas que apresentam HLA DR4. Já se sabe que anticorpos anti-colágeno, principalmente tipo II, são encontrados em episódios agudos de RP; estes anticorpos são provavelmente resultado da liberação de citocinas inflamatórias como TNF alfa, IL1 e IL6. A manifestação mais comum é a condrite auricular uni ou bilateral, o qual pode ser visto em nosso paciente. Frequentemente a orelha torna-se edemaciada, eritematosa e dolorosa, poupando o lobo da orelha. Outros sintomas importantes são poliartrite, condrite da cartilagem nasal, da laringe, da traqueia; e inflamação de estruturas oculares; e do sistema vestibular. Contudo esses sintomas não são relatados no nosso caso <sup>(9)</sup>.

Nos casos anteriormente relatados, a hipótese é que a PR resultou de um evento paradoxal do uso do anti-TNF devido o desenvolvimento de autoanticorpos desencadeado por uma condição autoimune. Semelhante ao nosso paciente, nenhum paciente descrito na literatura desenvolveu RP antes da terapia anti-TNF. Embora 30% dos pacientes com RP ter alguma associação com doenças, incluindo vasculite, doença do tecido conectivo ou doença autoimune, a associação com EA é rara. Apenas 3 casos associaram as duas comorbidades sem o uso de biológicos. Pazirandeh *et al.* descreveram dois casos de EA em pacientes com RP e Bahiri *et al.* Relatou um caso de um paciente com 28 anos que foi diagnosticado com EA após 5 anos de RP. Consequentemente, a suspeita inicial foi que a PR resultou do uso de etanercepte e não de uma condição associada à EA. Apesar da manutenção da dose baixa de CTC; o desenvolvimento de PR associado ao uso de anti-TNF não está bem estabelecido <sup>(9)</sup>.



## 9. CONCLUSÃO

A introdução dos agentes anti-TNF para o tratamento de PR, Espondilite Anquilosante e outras doenças autoimunes vêm revolucionando o manejo dos pacientes com doença ativa resistente a terapia convencional. Não obstante, o uso dessas drogas tem sido associado ao desenvolvimento de imunogenicidade e autoimunidade. O desenvolvimento de doenças autoimunes durante o tratamento com agentes biológicos é raro, mas tem que ser reconhecido prontamente para permitir o tratamento adequado. O caso relatado aqui, seu diagnóstico de PR foi eminentemente clínico e permitiu o manejo rápido e apropriado para o paciente. Apesar do paciente não ter desenvolvido condrite de repetição outras causas foram descartadas. O fato dos sintomas auriculares terem remetidos após a suspensão do anti-TNF alfa e a introdução da corticoterapia suporta que o diagnóstico de PR foi induzido pelo etanercepte <sup>(9)</sup>.

## 10. REFERÊNCIAS

1. Sharma A, Gnanapandithan k, Sharma K, Sharma S. Relapsing Polycondritis: Review, *Clin Rheumatol*. 2013 Nov; 32 (11):1575-83.
2. Amaud L, *et al*. The Relapsing Polycondritis Disease Activity Index: Desenvolvimento disease activity score for relapsing polycondritis. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):204-9.
3. Edgard Bachor *et al*, Otologic Manifestations of a relapsing polycondritis Review of literature and report nine cases. *Auris Nasus Larynx* 2006.
4. Buckner JH, Van Landeghen M, Kwok WW, Tsarknaridis L. Identification of type II collagen peptide 261-273 specific T cell clones in a patient with relapsing polycondritis, *Arthritis Rheum*. 2002 Jan; 46(1):238-44.
5. Hasson AS, Heinegard D, Piette JC, Burkhardt H, Holmdahl R. The occurrence of autoantibodies to matrilina-1 reflects a tissue-specific response to cartilage of the respiratory tract in patients with relapsing polycondritis. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct; 44(10):2402-12.
6. Lekpa KF, *et al*. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) level is a marker of disease activity in relapsing polycondritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jul-Aug;28(4):553-5.
7. Hansson AS, Holmdahl R. Cartilage-specific autoimmunity in animal models and clinical aspects in patients –focus on relapsing polycondritis. *Arthritis Res*. 2002;4(5):296-301.
8. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME Weisman MH. *Rheumatology*, 6 ed. Elsevier; 2014.
9. Azevedo VF, *et al*. Relapsing Polycondritis in a patient with Ankilosing Spondylitis using Etanercepte. *Hindawi Publising Corporation Case reports in Rheumatologic*. 2014.
10. Bahiri R, Bzami F, Benbouazza K, Saoud B, Hajjaj-Hassouni N. Relapsing Polycondritis and Ankilosing Spondylitis in the same patient. *Joint Bone Spine*. 2006 Jul; 73(4): 482-4.