

PACIENTE COM PSORÍASE MANTENDO O USO DE IMUNOBIOLÓGICOS APÓS DOIS EPISÓDIOS DE TUBERCULOSE PULMONAR

Pedro Etienne Arreguy Rodrigues Silva¹, Flávia Estrela Maroja Marinho¹, Fátima Satomi Nishimori², Camila Nemoto Mendonça², João Carlos Regazzi Avelleira³

¹Residente do terceiro ano de Dermatologia/Resident of the third year of Dermatology, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

Flávia Estrela Maroja Marinho

²Residente do segundo ano de Dermatologia/Resident of the second year of Dermatology, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

³Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, Chefe do Serviço de Dermatologia/Specialist of Dermatology, Head of the Department of Dermatology, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO – Os autores relatam o caso de uma paciente de 58 anos, portadora de psoríase, artrite psoriásica e doença de Crohn, que na vigência de terapia com imunobiológicos, desenvolveu dois episódios de tuberculose pulmonar. Durante o tratamento do segundo episódio de tuberculose pulmonar, optou-se por reinstaurar o uso do imunobiológico, dada a gravidade da doença de Crohn e a dificuldade do controle da psoríase com outros fármacos, evoluindo com boa resposta no controle da atividade da doença de Crohn, psoríase e artrite psoriásica.

PALAVRAS-CHAVE – Psoríase; Mycobacterium tuberculosis; Artrite psoriática; Doença de Crohn; Imunobiológico.

PATIENT WITH PSORIASIS KEEPING THE USE OF IMMUNOBIOLOGICALS AFTER TWO EPISODES OF PULMONARY TUBERCULOSIS

ABSTRACT – The authors report the case of a 58 years old patient, with psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease, who developed two episodes of pulmonary tuberculosis during the immunobiological therapy. While treating the second episode of pulmonary tuberculosis, it was decided to reinstate the use of immunobiological, given the severity of the Crohn's disease and the poor control of psoriasis with other drugs, evolving with good results in controlling the activity of Crohn's disease, psoriasis and psoriatic arthritis.

KEY-WORDS – Psoriasis; Mycobacterium tuberculosis; Arthritis, psoriatic; Crohn disease; Immunologic factors.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.
No sponsorship or scholarship granted.

Razão de publicação: Os autores apresentam caso clínico ocorrido em país com prevalência alta de tuberculose, onde a conduta adotada considerou a necessidade e o risco-benefício da reintrodução de terapêutica imunossupressora.

Recebido/Received – Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Outubro/October 2012

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. Pedro Etienne Arreguy Rodrigues Silva
Rua Severino Meirelles, número 135, apartamento 305
Alto dos Passos, Juiz de Fora/Minas Gerais
Brasil. CEP: 36040-025.
E-mail: pedroetienne@gmail.com

INTRODUÇÃO

Psoríase é uma dermatose inflamatória crônica, imuno-mediada, com predisposição genética, acometendo pele e articulações e afetando 2 a 4% da população ocidental¹. Está associada a várias doenças sistêmicas, como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, obesidade e doença inflamatória intestinal (especialmente Doença de Crohn)¹.

Aproximadamente um quarto de todos pacientes com psoríase necessita de fototerapia, terapia sistêmica ou ambos para controle adequado da doença (ciclosporina, metotrexate, retinóides orais, fototerapia)², obtendo por vezes resultados variáveis, muitas vezes frustrantes e efeitos colaterais indesejáveis.

Nesse contexto, com base nos mecanismos etiopatogênicos e na experiência no manejo de outras doenças imunologicamente mediadas, introduziu-se para tratamento da psoríase nova classe de medicamentos, capazes de modificar a resposta biológica, como as drogas anti-TNF³.

A utilização de drogas anti-TNF no controle de casos não responsivos a outros tratamentos ou cujo tratamento foi modificado pelo aparecimento de efeitos adversos, tem sua eficácia consagrada por inúmeros estudos, fazendo parte da recomendação de guidelines internacionais e brasileiro⁴⁻⁶.

Em relação à segurança, drogas anti-TNF- α , podem interferir na capacidade de manutenção e formação do granuloma, forma de defesa dependente do TNF- α ⁷. Este fato tem especial importância quando consideramos que o Brasil é um país endêmico para Tuberculose (19º lugar na lista das 22 nações que concentram 80% dos casos da doença no mundo- OMS/2011).

Relatamos o caso de paciente portadora de psoríase, artrite psoriásica e doença de Crohn, sem resposta satisfatória a diversos tratamentos, que iniciou tratamento com medicação biológica e embora tenha tido duas vezes tuberculose pulmonar permanece em uso de imunobiológicos.

CASO CLÍNICO

Paciente feminina, 58 anos, natural do Ceará, residente no Rio de Janeiro desde os 20 anos. Diagnosticada com psoríase e artrite psoriásica desde 1995, e em 2001, apresentou quadro de perfuração intestinal, quando foi diagnosticada Doença de Crohn.

De 2002 a 2005 manteve controle da atividade da Doença de Crohn com uso de azatioprina e prednisona, sem obter resultados satisfatórios no controle da psoríase e artrite psoriásica com metotrexate. Em janeiro de 2006 foi iniciado tratamento com infliximabe. Foram ministradas 2 doses da droga, com excelente resposta, porém o esquema foi interrompido devido a reação durante infusão da 3ª dose (taquicardia, flushing e dispnéia). Permaneceu de março a novembro de 2006 em uso de tópicos. Gradualmente evoluiu para eritrodermia, piora da artrite em mãos e pés, motivando a introdução de etanercepte, com melhora do quadro eritrodérmico e controle da artrite. Após 2 meses, paciente passou a apresentar febre, tosse, escarro purulento e dispnéia. A radiografia de tórax e exame do escarro positivo para bacilo álcool ácido resistente (BAAR) fizeram com que fosse suspenso o etanercepte e iniciado tratamento para tuberculose pulmonar (TB) com esquema RIP (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida). Durante tratamento da TB, tentativa de controle da psoríase foi realizada sem muito sucesso com fototerapia (UVB-Narrow Band) e após o término do tratamento RIP, quando a paciente recebeu alta por cura da TB, com introdução de ciclosporina (julho – 2007).

Em dezembro de 2008, embora em uso de ciclosporina (17 meses) a paciente apresentava-se novamente eritrodérmica, com dores articulares e com auto-estima baixa, fazendo com que fosse proposta quimioprofilaxia com isoniazida e introduzido adalimumabe (janeiro de 2009). Ministrou-se a droga durante 21 meses, evoluindo com latência da Doença de Crohn e rápida melhora da artrite psoriásica e da psoríase (Fig. 1). Em

Caso Clínico



Fig 1 - Observamos o quadro dermatológico da paciente em A, antes da introdução do ADALIMUMABE (PASI:40,6) e em B, na semana 57 (PASI:0 em Novembro/2010).

novembro de 2010 desenvolveu novamente quadro de TB (diagnosticado clínica, baciloscópicamente e radiologicamente), sendo necessária instituição do esquema RIPE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) e suspensão do adalimumabe. Em fevereiro de 2011, paciente apresentava piora gradativa da psoríase e artrite psoriásica, quando ocorreu reativação da Doença de Crohn, necessidade de internação hospitalar e introdução de altas doses de corticosteróides (risco de perfuração intestinal). Na tentativa de evitar nova intervenção cirúrgica e apesar da paciente estar em tratamento da tuberculose pulmonar foi decidida a reintrodução do adalimumabe (março-2011). A paciente evoluiu com remissão da Doença de Crohn e melhora lenta, porém progressiva da psoríase (PASI=0 em março de 2012) (Figs. 2 e 3). Realizou esquema RIPE por 9 meses. Mantém atualmente quimioprofilaxia para tuberculose com isoniazida por tempo indeterminado conforme orientação da pneumologia.

DISCUSSÃO

A associação da psoríase com acometimento articular e doenças intestinais inflamatórias (Doença de Crohn) foi demonstrada em diversos estudos^{8,9}, geralmente com a psoríase precedendo sintomas intestinais¹⁰ (há evidências da existência de um *locus* imunomodulador capaz de influenciar as duas doenças)¹. Controle conjunto das doenças pode ser difícil pela necessidade de droga que seja eficaz em ambas e que não seja capaz de interagir negativamente em uma das duas (por exemplo, o uso de corticosteroide sistêmico na



Fig 2 - Observamos o quadro dermatológico da paciente em A, antes da reintrodução do ADALIMUMABE (PASI: 18) na semana 78(Março de 2011) e em B, na semana 130, quando atingiu novamente PASI 0 após 52 semanas de reintrodução do ADALIMUMABE (Março/2012).

Doença de Crohn é potencialmente capaz de provocar piora da psoríase).

No manejo destes pacientes, drogas modificadoras da resposta biológica surgiram como promissora alternativa terapêutica. Introduzidos no fim do século passado no tratamento da artrite reumatoide, os biológicos tiveram sua eficácia também confirmada na doença inflamatória intestinal, leucemia e psoríase, sendo rapidamente incorporados ao arsenal terapêutico para psoríase.

Em relação ao perfil de segurança destes fármacos observava-se que embora não possuindo os efeitos colaterais da ciclosporina, metotrexate e acitretina, sua ação nos mecanismos imunológicos de defesa tornava pacientes mais vulneráveis a agentes infecciosos. No caso da psoríase, um risco especial de doenças como tuberculose, já que biológicos mais utilizados na doença são anticorpos e proteínas com ação anti-TNF (infliximabe, adalimumabe, etanercepte)^{11,12} citocina importante na formação e manutenção da reação granulomatosa de defesa contra o *M.leprae*.

A ocorrência da tuberculose e sua recorrência basicamente apresentam duas causas básicas: reativação de bacilos persistentes (endógena) e reinfecção por re-exposição(exógena). No primeiro episódio de tuberculose é bastante provável que tenha ocorrido associação com a imunossupressão produzida pela ação dos inibidores do TNF, pelo tempo relativamente rápido (2 meses) entre o início do etanercept e ocorrência

Caso Clínico

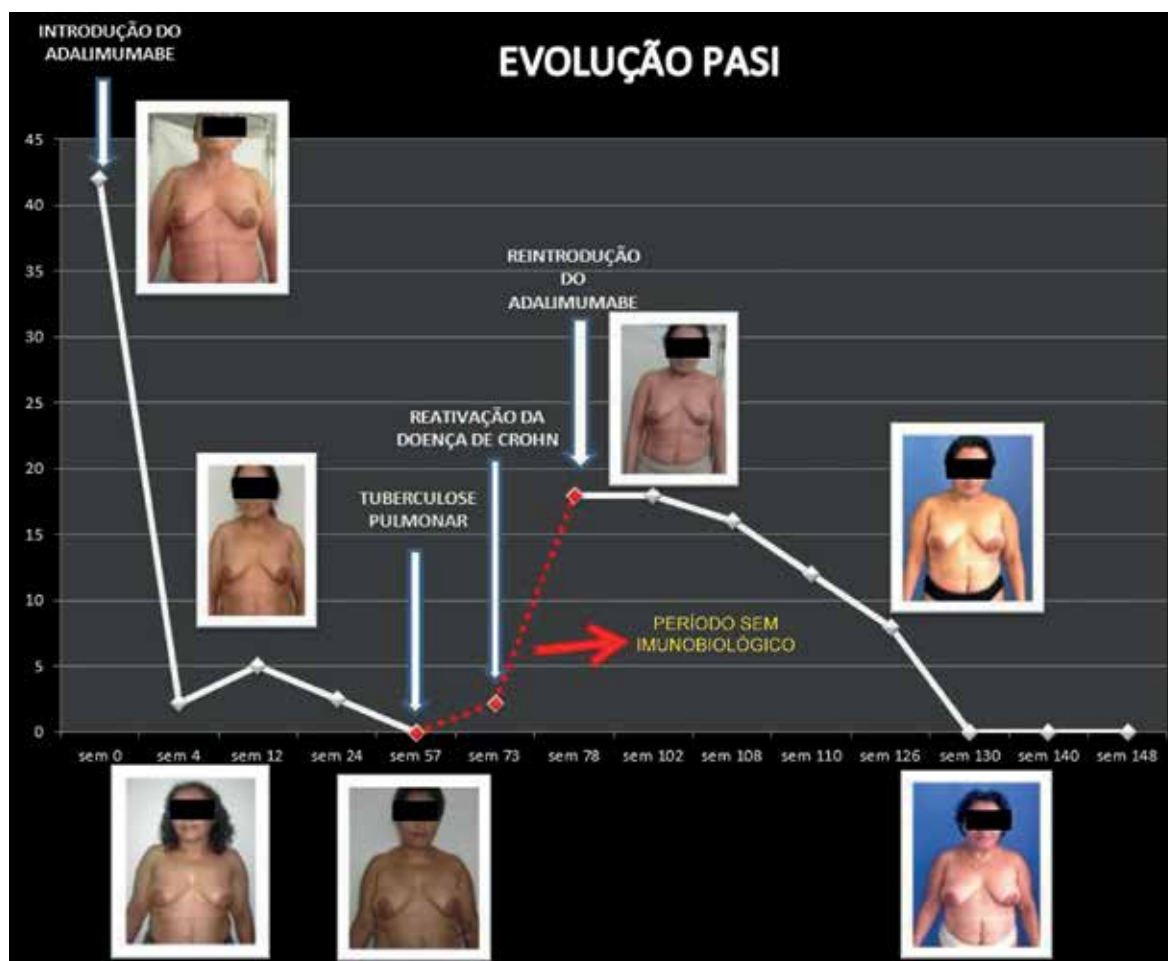


Fig. 3 - Evolução do PASI: Já na 4ª semana havia atingido o PASI 90 (PASI inicial: 40,6; PASI semana 4: 1,8; atingiu o PASI 100 na semana 57, permanecendo sem lesões até novembro de 2010. Após a reintrodução do ADALIMUMABE (Março de 2011), evoluiu com melhora lenta e progressiva da psoríase, atingindo PASI=0 em Março de 2012.

da doença pulmonar. Keane et al., em 2001, referia a ocorrência de 70 casos de TB após uso de infliximabe em 147.000 pacientes que faziam uso da droga em todo o mundo, 51% eram formas extra-pulmonares e 24% eram de tuberculose disseminada. Destes casos 91% provinham de países onde a incidência de TB era menor que 20/100.000 habitantes.

O mesmo trabalho mostrava que entre os anti-TNF poderia haver diferenças no risco de TB, já que dentre 102.000 pacientes que usavam etanercepte, os casos de TB foram apenas 9¹³. É possível que a diferença seja pelos mecanismos de ação e cinética das drogas: o infliximabe um anticorpo quimérico capaz de se ligar ao TNF circulante e ao TNF ligado aos receptores celulares, com meia vida aproximada de 4 semanas e o etanercepte uma proteína que se liga somente ao anticorpo

circulante, com meia vida mais curta em torno de 70 horas^{14,15}.

O risco relativo de tuberculose com uso de medicamentos anti-TNF é 19 vezes maior que o da população geral, enquanto o risco relativo para tuberculose é 4 vezes o da população geral com o uso de imunossuppressores convencionais¹⁶.

No caso relatado, para tratamento do primeiro quadro de TB a paciente completou regularmente tratamento com o esquema padrão em uso à época no Brasil que consistia de rifampicina e isoniazida por 6 meses e pirazinamida nos 2 primeiros meses (esquema RIP) alcançando cura clínica e baciloscópica. Os trabalhos sobre eficácia deste esquema em pacientes virgens de tratamento imunocompetentes com tratamento regular durante seis meses de medicação mostram taxas

Caso Clínico

de cura próximas de 100% e taxas de recidiva inferiores a 5%¹⁷.

A gradativa perda de atividade da ciclosporina com piora das lesões cutâneas, reativação da artrite psoriásica e passado recente de doença de Crohn fizeram que novamente fosse introduzida medicação biológica sendo escolhido o adalimumabe, anticorpo monoclonal humano anti-TNF. O reinício da medicação biológica foi realizado após 60 dias de quimioprofilaxia com isoniazida prevista para 6 meses. A resposta foi satisfatória, alcançando PASI zero em poucas semanas, regressão da sintomatologia articular e mantendo a doença de Crohn latente. Manteve-se assim por quase dois anos, quando novo quadro respiratório se desenvolveu, com diagnóstico de tuberculose pulmonar.

A quimioprofilaxia ou tratamento da tuberculose latente com isoniazida vem sendo indicada para grupos de risco desde 1974, com proteção variando de 60% a 90% em indivíduos infectados ou com bacilo da tuberculose latente imunocompetentes e imunodeprimidos. Em metanálise conduzida por Smieja *et al.*, em 2003¹⁸, não foram observadas diferenças significativas entre o uso de isoniazida durante seis ou doze meses (RR de 0,44 e RR de 0,38, respectivamente; P=0,08). Apesar disso, essa diferença pode ser importante dependendo do risco de desenvolver tuberculose ativa. Por exemplo, em situações de baixo risco (população de indivíduos adultos, com testes cutâneos positivos, radiogramas normais e risco de hepatite inferior a 0,5%), foi estimado que seria necessário tratar 179 indivíduos, durante seis meses, para prevenir um caso de TB. Utilizando-se esquema de doze meses de duração, seria necessário tratar 161 indivíduos para prevenir um caso. Supondo-se um risco elevado de TB (20%), foi estimado que a cada oito ou nove pacientes tratados, um caso é prevenido^{15,16}. Alguns estudos demonstram que quimioprofilaxia com outras drogas como rifampicina isolada, rifampicina com pirazinamida ou com isoniazida conferem maior proteção contra tuberculose quando comparados com isoniazida isoladamente, porém tais esquemas terapêuticos devem ser melhor estudados principalmente quanto ao risco de desenvolvimento de efeitos adversos (hepatotoxicidade), baixa adesão e análise de custo-benefício e eficácia para utilização em programas governamentais de saúde pública¹⁹.

Portanto, a quimioprofilaxia pode reduzir, mas não impedir a recidiva. Esta, quando ocorre por reativação do *M.tuberculosis* pode ter origem na falta de adesividade ao tratamento ou ser devida a resistência bacilar. Em geral, nestes casos endógenos a recidiva ocorre nos primeiros 12 meses após alta.

Além do mais a possibilidade de reinfecção por reexposição ao bacilo é muito presente na nossa realidade, onde as dificuldades dos programas de controle da tuberculose são evidenciadas no encontro de áreas com grande incidência da doença.

No Brasil, em 2010 foram notificados 36 casos novos de tuberculose em 100 mil habitantes, entretanto no município do Rio de Janeiro, ocorreram 71,8 casos em 100 mil habitantes, e na região onde mora a paciente (Rocinha) são registrados 386 casos/100 mil habitantes^{20,21} mostrando que o risco dos moradores se infectarem ou reativarem doença é grande mesmo realizando-se triagem pré-tratamento e quimioprofilaxia como no caso descrito.

A reinstituição da terapia com adalimumabe fez-se imperiosamente necessária, pelo aumento da atividade da Doença de Crohn com risco de evolução para perfuração intestinal mesmo a paciente ainda fazendo tratamento do segundo quadro de tuberculose pulmonar. Há relativamente poucos estudos abordando a eficácia do adalimumabe em casos de retratamento. Segundo trabalho de Papp K. *et al*, pacientes tratados com adalimumabe que descontinuaram a terapia e, posteriormente, tiveram recaída, apresentaram boa probabilidade de recuperar a eficácia clínica após reinício de adalimumabe²². Comparando a eficácia e segurança do adalimumabe (tratamento contínuo ou com interrupção seguida de retratamento) em pacientes com psoríase com resposta PASI 75 sustentada, a eficácia a longo prazo, após interrupção não maior que 19 semanas foi similar à eficácia encontrada com tratamento contínuo por mais de 3 anos. O retratamento obteve melhores resultados quando iniciado antes da resposta ter caído abaixo do PASI 50²³.

A opção pela continuação do uso de isoniazida por tempo indeterminado foi tomada pela Pneumologia devido às condições particulares da paciente: moradia em região de alta endemicidade para tuberculose, imunossupressão pela terapia biológica e necessidade de manutenção desta última. É possível que pacientes em uso de terapia biológica, moradores de áreas de alta endemicidade para tuberculose, devam ser submetidos a quimioprofilaxia para tuberculose antes da introdução da medicação biológica mesmo que os exames de triagem não demonstrem alterações.

A eficácia dos agentes modificadores da resposta biológica para tratamento de psoríase e artrite psoriásica e na doença de Crohn, leva-nos a utiliza-los mesmo com a ocorrência de efeitos adversos. A análise do risco-benefício deve ser sempre realizada em conjunto com o paciente.

Caso Clínico

Concluimos com a pertinente reflexão de que o caso demonstra as dificuldades da realidade de grande parte dos países do mundo, onde o avanço de algumas áreas na pesquisa das doenças e suas drogas não realizou-se em conjunto com o desenvolvimento social e sanitário.

REFERÊNCIAS

1. Lima EV, Duarte A, Benard G, Gomes Y, Lima MA, Marques C, et al. Investigação de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase candidatos ao uso de drogas imunobiológicas. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):716-24.
2. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol.* 2004; 151 (Suppl. 69), 3-17.
3. Arruda L, Ypiranga S, Martins GA. Tratamento sistêmico da psoríase – Parte II: imunomoduladores biológicos. *An Bras Dermatol.* 2004; 79(4):393-408.
4. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2009. [Data de acesso: 29 de fevereiro de 2012]. Disponível em: <http://www.sbd.org.br/flash/flash/Arquivos/Pdfs/ConsensoPsor%C3%ADase2009.pdf>
5. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2009;23:5-70.
6. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Amn Acad Dermatol.*2008;5:826-50.
7. Duarte AA, Chehin, FB. Psoríase moderada a grave tratada com infliximabe em 53 pacientes: perfil dos pacientes, eficácia e efeitos adverso. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):257-63.
8. Wright V. Psoriatic arthritis: a comparative study of rheumatoid arthritis associated with psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 1961;20:123-32.
9. Baker H. Epidemiological aspects of psoriasis and arthritis. *Br J Dermatol.* 1966;78:249-61.
10. Yates VM, Watkinson GK. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol.* 1982;106:323-30.
11. Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. *Pulmão RJ.* 2006;15(1):29-35.
12. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa *Rev Port Pneumol.* 2006;12(5):603-13
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1098-104.
14. Fernandes EI, Ferreira CT, Silveira TR, Cestaria TF. Psoríase pustulosa associada à Doença de Crohn: Relato de Caso. *An Bras Dermatol.*2000; 75(1):57-64.
15. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21: 241-8.
16. Harris J, Hope JC, Keane J. Tumor necrosis factor blockers influence macrophage responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Diss.* 2008;198(12):1842-50
17. Pineda NS, Pereira SM, Matos ED, Barreto ML. Quimioprofilaxia na prevenção da tuberculose. *J Bras Pneumol.* 2004; 30(4) 485-95.
18. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database System Rev.* 2000;2:CD001363.
19. Silva JR JB. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. *J Bras Pneumol.* 2004;.30(suppl.1).
20. Site de notícias do Ministério da Saúde do Brasil. [Data de acesso : 25 de junho de 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=12351.
21. Site de notícias da Secretaria Estadual de Saúde do Governo do Estado do Rio de Janeiro. [data de acesso: 25 de junho de 2012. Disponível em: <http://www.saude.rj.gov.br/imprensa/7968-artigo-rocinha-o-desafio-agora-e-a-tuberculose.html>.
22. Papp K, Crowley J, Ortonne JP, Leu J, Okun M, Gupta SR, et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol.* 2011; 164:434-41
23. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH. Long-term outcomes of interruption and retreatment

- vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 (in press).
24. Fortaleza GT, Brito MF, Santos JB, Figueiredo AR, Gomes P. Tuberculose esplênica durante tratamento de psoríase com infliximabe. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):420-4.
 25. Gómez-Reino J, Carmona L. Recommendations to lower the risk of tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists. *Acta Reumatologica Portuguesa*. 2006;31(3):201-3.