

PSORÍASE INDUZIDA POR INFLIXIMAB

Iolanda C. FERNANDES, Tiago TORRES, Madalena SANCHES, Glória VELHO,
Paula LAGO, Manuela SELORES

RESUMO

Introdução: Recentemente, os agentes inibidores do factor de necrose tumoral α (anti-TNF- α) têm sido extensivamente utilizados na prática clínica, no tratamento de diversas doenças mediadas imunologicamente, tal como nas doenças inflamatórias intestinais, artrite reumatóide e mais recentemente na psoríase.

Caso clínico: NPL, 35 anos de idade, portadora de doença de Crohn íleo-cólica, diagnosticada em 1994, sob terapêutica com infliximab, 5 mg/Kg, cada oito semanas, desde há 10 meses. Referenciada à consulta de Dermatologia por apresentar placas eritemato-descamativas confluentes, localizadas ao couro cabeludo, dorso e prega umbilical. A biopsia cutânea confirmou o diagnóstico clínico de psoríase. Dada a gravidade das manifestações cutâneas e a sua relação causal com terapêutica anti-TNF- α , decidiu-se pela sua suspensão.

Discussão: A psoríase resulta da predisposição poligénica e de múltiplos factores desencadeantes. Paradoxalmente tem-se verificado um aumento da incidência de psoríase induzida pelos anti-TNF- α . O mecanismo patogénico deste efeito paradoxal ainda não está totalmente esclarecido.

SUMMARY

PSORIASIS INDUCED BY INFLIXIMAB

Introduction: Recently, the tumor necrosis factor- α inhibitors (anti-TNF- α) have been extensively used in clinical practice, in the treatment of several immune-mediated disorders, such as inflammatory bowel diseases, rheumatoid arthritis and more recently in psoriasis. **Case report:** A 35-year-old woman, suffering from Crohn's disease, diagnosed in 1994, successfully treated with infliximab at the dosage of 5 mg/Kg every 8 weeks, since 10 months ago, was referred to our Dermatology Department due to the development of erythematic-scaling confluent plaques on the scalp, back and umbilical fold. The skin biopsy confirmed the clinical diagnosis of psoriasis.

Given the severity of the skin lesions and its relation with the anti-TNF- α , we decided to discontinue infliximab.

Discussion: Psoriasis results from the combination of polygenic predisposition and several triggering factors. Paradoxically, it has been described an increase of psoriasis induced by biologic agents. The pathogenic mechanism of such paradoxical effect has not yet been clearly elucidated.

I.C.F., T.T., M.S., G.V., M.S.:
Serviço de Dermatologia.
Hospital de Santo António. Porto.
Portugal
P.L.: Serviço de Gastrenterologia.
Hospital de Santo António. Porto.
Portugal

INTRODUÇÃO

Os inibidores do factor de necrose tumoral- α (anti-TNF- α) têm-se mostrado eficazes no tratamento de várias doenças reumatológicas e não reumatológicas, incluindo a psoríase. O seu uso *off-label* noutras doenças inflamatórias e mediadas imunologicamente também tem sido descrito. No entanto, o aumento da sua utilização levou ao reconhecimento de diversos efeitos adversos cutâneos paradoxais, tais como o aparecimento ou agravamento de psoríase, vasculites e sarcoidose¹.

O aparecimento de psoríase em doentes com doença inflamatória intestinal representa cerca de 15% de todos os casos de psoríase detectada durante o tratamento com anti-TNF- α , encontrando-se apenas 18 casos descritos na literatura². A psoríase palmo-plantar foi a variante mais frequentemente observada (77%)².

CASO CLÍNICO

NPL, 35 anos de idade, operária fabril, com história de doença de Crohn íleo-cólica, com manifestações anais (Classificação de Montreal: A₂ L₃ B_{1p}), diagnosticada há dezasseis anos. Sem história pessoal ou familiar de psoríase. Medicada com infliximab 5 mg/Kg, cada oito semanas, desde há 10 meses.

Efectuou tratamento com ácido 5-aminosalicílico desde o diagnóstico. Em 2003 e 2004, teve necessidade frequente de corticoterapia, por agudização da doença, tendo iniciado azatioprina na dose de 2,5 mg/Kg, em Outubro de 2003, fármaco que mantém no momento actual. Em Outubro de 2004, fez duas infusões de infliximab, por resposta parcial à terapêutica com azatioprina, obtendo resposta clínica e bioquímica favorável, não tendo continuado este fármaco por quadro de gravidez. Por decisão da doente, a gravidez é mantida, tendo evoluído

favoravelmente, e culminado em parto eutócico às 39 semanas, de recém-nascido saudável. Manteve terapêutica com azatioprina e ácido 5-aminosalicílico durante a gravidez. Em Abril de 2009, por agravamento do quadro clínico e endoscópico, reinicia terapêutica com infliximab (indução com 5 mg/Kg, às 0,2,6 semanas e manutenção 5 mg/Kg cada oito semanas), com resposta clínica, bioquímica e endoscópica completa.

A doente foi referenciada à Consulta Externa de Dermatologia pelo Serviço de Gastrenterologia, em Fevereiro de 2010, por apresentar lesões eritemato-descamativas do couro cabeludo, com três meses de evolução. Referia apenas prurido ligeiro. Sem queixas álgicas articulares ou outros sintomas relevantes.

O exame objectivo revelou placas eritematosas confluentes, com escama amarelada, espessa e aderente, ocupando praticamente todo o couro cabeludo, associada a alopecia difusa. Apresentava ainda, placas eritemato-descamativas, pouco infiltradas, localizadas à região dorsal e prega umbilical (Figura 1 e 2). Não se observaram alterações ungueais.

A biopsia cutânea das lesões do couro cabeludo confirmou o diagnóstico clínico de psoríase, revelando hiperplasia psoriasiforme da epiderme, hiperqueratose com paraqueratose e infiltrado linfocitário da derme papilar e perivascular (Figura 3). Foi realizada colheita de material (raspado) para exame micológico, que se revelou negativo.

Dada a gravidade das manifestações cutâneas e a sua relação causal com terapêutica anti-TNF- α , decidiu-se pela sua suspensão. A doente iniciou terapêutica de aplicação tópica (calcipotriol/dipropionato de betametasona e ácido salicílico/betametasona) e um mês depois verificou-se melhoria significativa das lesões cutâneas (Figuras 4 e 5). A doente manteve terapêutica médica com azatioprina e ácido 5-aminosalicílico.



Fig. 1 – Lesões cutâneas do couro cabeludo



Fig. 2 – Attingimento da prega umbilical

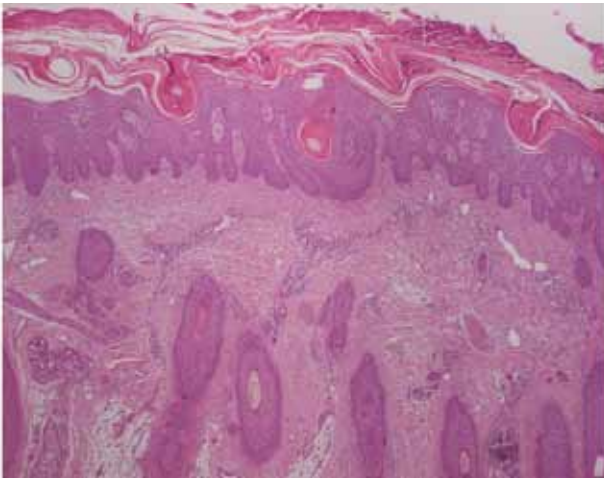


Fig. 3 – Características histológicas de lesão do couro cabeludo



Fig. 5 – Aspecto clínico após suspensão da terapêutica com infliximab

DISCUSSÃO

Estão documentados raros efeitos adversos dos anti-TNF- α , incluindo infecções, neoplasias e indução de doenças auto-imunes. Os casos de indução ou exacerbação de psoríase são intrigantes, dado que estes agentes se encontram aprovados para o tratamento da mesma³.



Fig. 4 – Aspecto clínico após suspensão da terapêutica com infliximab

O factor de necrose tumoral- α (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória produzida por diferentes tipos celulares, como os linfócitos T activados, queratinócitos e células de Langerhans⁴. A molécula activa desempenha numerosas actividades como a amplificação da produção de outras citocinas pró-inflamatórias, indução da maturação de células de Langerhans, aumento da proliferação dos queratinócitos e promoção de moléculas de adesão endotelial e factor de crescimento endotelial vascular⁵.

Várias teorias explicativas foram propostas, para este efeito paradoxal. Uma das hipóteses centra-se na relação entre o TNF- α e o interferon a tipo 1 (IFN- α), que tem um papel chave na patogénese da psoríase⁶. Foi demonstrado recentemente que as células dendríticas plasmocitóides dérmicas, produtoras de IFN- α , têm um papel preponderante na fase inicial de indução da psoríase e o TNF- α regula a produção destas e consequentemente a síntese de IFN- α ⁶.

De Gannes *et al* sugeriram que a inibição do TNF- α pode induzir a produção não controlada e ilimitada de IFN- α , que em determinados pacientes pode desencadear a doença. Demonstraram também que a expressão e actividade lesional do IFN- α tipo 1 se encontravam aumentadas em doentes que desenvolveram psoríase durante o tratamento com anti-TNF- α , comparativamente aos doentes com psoríase vulgar^{6,7}.

Foi também documentado que, em doentes com artrite reumatóide, a inibição do TNF- α está associada ao aumento dos linfócitos Th1 no sangue periférico, que é demonstrado pelo aumento significativo da expressão de CXCR3 pelos mesmos, facto este que poderá facilitar o armazenamento dessas células na pele^{7,8}. Neste contexto, a estimulação da população adormecida de células T clonais psoriáticas pode ter um papel importante no desenvolvimento de psoríase⁹.

O IFN- α induz também a maturação e a estimulação das células dendríticas e a expressão de células T patogénicas, o que pode também resultar no desenvolvimento de psoríase por anti-TNF- α

Michaëlon *et al* mostraram o aumento paradoxal de produção de TNF- α nas glândulas écrinas da pele, o que pode explicar a razão pela qual a psoríase palmoplantar é a forma mais comumente associada ao tratamento com agentes anti-TNF- α , em doentes com doença inflamatória intestinal¹⁰.

Contudo, este fenómeno paradoxal não está totalmente esclarecido, tornando-se óbvia a necessidade de realização de maior número de estudos nesta área tão promissora.

CONCLUSÃO

Actualmente tem-se verificado a generalização da utilização dos anti-TNF- α no tratamento de diversas patologias, sendo esperado um aumento dos seus efeitos adversos, não só sistémicos, mas também cutâneos.

Os efeitos adversos cutâneos dos agentes biológicos são provavelmente mais comuns do que o esperado, encontrando-se descritos na literatura, mais de 120 casos de aparecimento de psoríase e erupções psoriasiformes durante o tratamento com agentes biológicos. Este caso clínico vem demonstrar a necessidade do conhecimento dos efeitos adversos dos anti-TNF- α , mesmo que pareçam invulgares, porque por vezes só a suspensão leva à resolução dos problemas.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. VIGUIER M, RICHELLE P, BACHELEZ H et al: Paradoxical adverse effects of anti-TNF-alpha treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5(4):421-31
2. G. FIORINO, M. ALLEZ, A. MALESCI et al: Review article: TNF- α induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:921-927
3. KO JM, GOTTLIEB AB, KERBLESKI JF: Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 2009;20(2):100-8
4. UWE WOLLINA, GESINA HANSEL, ANDRÉ KOCH et al: Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor-Induced Psoriasis or Psoriasiform Exanthemata. *Am J Clin Dermatol* 2008;9(1):1-14
5. WINTERFIELD LS, MENTER A: Infliximab. *Dermatol Ther* 2004;17:409-26
6. MJ HARRISON, WG DIXON, KD WATSON et al and the British Society for Rheumatology Biologics Register Control Consortium, on behalf of the BSRBR: Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209-215
7. DE GANNES GC, GHOREISHI M, POPE J et al: Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007;143:223-31
8. AEBERLI D, SEITZ M, JUNI P et al: Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF- α inhibitors. *Rheumatology* 2005;44:172-5
9. LADOYANNI E, NAMBI R: Psoriasis exacerbated by interferon-alpha in a patient with chronic myeloid leukemia. *J Drugs Dermatol* 2005;4(2):221-2
10. MICHAËLSSON G, KAJERMO U, MICHAËLSSON A et al: Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumor necrosis factor- α in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br J Dermatol* 2005;153:1243-4