

CAPÍTULO 20

DOENÇA DE CROHN PARADOXAL EM VIGÊNCIA DE TERÁPIA COM ADALIMUMABE: RELATO DE CASO

Data de aceite: 03/11/2020

Data de submissão: 26/08/2020

Christianne Damasceno Arcelino do Ceará

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/4342311455219529>

Andrea Vieira

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/1398219057214554>

Maria Luiza Queiroz de Miranda

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/0020157563622386>

Adolfo Alexander Letizio da Silva

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/1357910235502465>

Caio Rodrigues Magrini

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/9049633803815605>

Sybele Pryscila Almeida da Silva

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/8543448746458871>

RESUMO: **Introdução:** A doença de Crohn (DC) é uma Doença Inflamatória Intestinal (DII) com fisiopatologia multifatorial. Os agentes anti – TNF alfa são amplamente utilizados para as DII, devido sua alta eficácia. Porém, essas drogas estão associadas a efeitos paradoxais, dentre eles, a própria DII.

Relato de Caso: Homem, 40 anos, portador de espondilite anquilosante, em uso de Sulfassalazina e Adalimumabe, desenvolveu úlceras orais, sem manifestações gastrointestinais.

Excluído as causas infecciosas. Biópsia de língua e colonoscopia, com achados compatíveis de DC. Ao suspender o Adalimumabe, houve melhora das ulcerações de língua. **Discussão:** As manifestações orais, quando presentes na DC, costumam surgir associadas com doença intestinal previamente conhecida. Como diagnóstico diferencial, destacam-se as infecções e doenças granulomatosas. As úlceras orais podem ser consideradas como efeito paradoxal dos anti – TNF alfa, quando preenchem os critérios diagnósticos: surgimento delas após a aplicação dessa medicação, com melhora após suspensão e nova piora clínica ao tentar reintroduzir essas drogas. Critérios, estes, preenchidos pelo paciente do nosso relato.

Conclusão: Com este caso espera-se

contribuir com os dados literários sobre os efeitos paradoxais e sua relação com os agentes anti – TNF alfa , e, assim, permitir o diagnóstico mais precoce, otimizar o tratamento e garantir melhora na qualidade de vida desses doentes.

PALAVRAS CHAVES : Doença de Crohn ; Efeito paradoxal ; antagonista TNF alfa

PARADOXAL CROHN'S DISEASE DURING ADALIMUMAB THERAPY: CASE REPORT

ABSTRACT: **Introduction:** Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease (IBD) with multifactorial pathophysiology. Anti - TNF alpha agents are widely used for IBD, due to their high effectiveness. However, these drugs are associated with paradoxical effects, among them, IBD itself. **Case Report:** A 40-year-old man with ankylosing spondylitis, using Sulfasalazine and Adalimumab, developed oral ulcers, without gastrointestinal manifestations. Infectious causes were excluded. Tongue biopsy and colonoscopy had findings compatible with CD. When Adalimumab was suspended, there was an improvement in tongue ulcers. **Discussion:** Oral manifestations, when present in CD, usually appear associated with previously known intestinal disease. As a differential diagnosis, infections and granulomatous diseases stand out. Oral ulcers can be considered as a paradoxical effect of anti-TNF-alpha, when they meet the diagnostic criteria: their appearance after the application of this medication, with improvement after suspension and further clinical worsening when trying to reintroduce these drugs. The criteria were fulfilled by the patient in our report. **Conclusion:** This case is expected to contribute to the literary data on the paradoxical effects and its relation with the anti-TNF-alpha agents. Thus, it can allow earlier diagnosis, optimize the treatment, and guarantee an improvement in the quality of life of these patients.

KEYWORDS: Crohn's disease; Paradoxical effect; TNF-alpha; antagonist

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma DII, cujo mecanismo fisiopatológico está relacionado a um conjunto de fatores como predisposição genética, fatores ambientais e desregulação da resposta inflamatória e imune (MAYCON,2018) , cursando com elevação local de diversas citocinas, como TNF-alfa, interferon-gama, IL-12, IL-13 e IL-17(TORRES,2011) .

Os agentes anti-TNF, como o Infliximabe e Adalimumabe, são drogas amplamente utilizadas no tratamento das DII, reumatológicas e na psoríase (TOUSSIROT,2012). Essas medicações atuam reduzindo a atividade inflamatória, visto que bloqueiam a atividade do TNF alfa (WIEGERING,2009).

O Adalimumabe é um anticorpo monoclonal anti-TNF alfa IgG1 recombinante composto apenas por componente humano, diferente do Infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico, sendo composto por uma porção de IgG1k humana e uma região murina Fc (SOUZA,2010).

Apesar da alta eficácia das drogas anti TNF alfa, já se têm demonstrado, em alguns estudos, que elas podem gerar efeito paradoxal, como início ou exacerbação de psoríase, desenvolvimento de granulomatoses, como a sarcoidose, bem como aparecimento de uveíte e DII (WIEGERING,2009). Para classificar esse grupo de manifestações iniciadas após introdução de terapêutica, Thomas Greuter & Stephan R. Vavricka (GREUTER&STHEPHAN,2019), sugerem como critérios diagnósticos: manifestações iniciadas após introdução de terapêutica, com resolução após descontinuidade do tratamento e recorrência com a reintrodução do mesmo agente (GREUTER&STPHAN,2019).

RELATO DE CASO

Homem, 40 anos, previamente hígido, diagnosticado em 2012 com Espondilite Anquilosante (EA), história familiar positiva (irmão) para a mesma patologia. Apresentava, ao diagnóstico, episódios de uveíte bilateral, recorrentes desde os 15 anos de idade, além de HLAB27 positivo e RNM de sacroilíacas com redução do espaço articular e irregularidades corticais. Inicialmente fora tratado com Adalimumabe e Sulfassalazina.

O paciente perdeu seguimento ambulatorial e estava em uso irregular das medicações desde 2016, retornando em 2018 com piora do quadro de uveíte bilateral, mais importante à direita. Negava lombalgia, artralgia, rigidez matinal, febre, emagrecimento, lesões cutâneas, úlceras em mucosas ou sintomas gastrointestinais. Reintroduzido esquema terapêutico com as mesmas drogas.

Após quatro meses de tratamento regular, paciente retornou à consulta com uma lesão ulcerada em toda extensão lateral esquerda da língua, dolorosa, com presença de exsudato fibrinóide (Figura 1A). Suspense Adalimumabe e tratado empiricamente com Aciclovir por 28 dias. Nenhum agente infeccioso fora identificado.

Após tratamento com Aciclovir, optado por reintrodução do Adalimumabe. Paciente evoluiu com aumento da extensão da lesão em língua e febre. Foi, então, decidido pela internação do paciente, com troca do esquema terapêutico para Ganciclovir por 14 dias.

Realizada biópsia da úlcera de língua com achado microscópico de mucosite granulomatosa supurativa (Figura 2). Iniciou-se, a partir de então, investigação de Doença Inflamatória Intestinal (DII). Endoscopia Digestiva Alta (EDA) com achado de uma lesão elevada única no estômago, cujo anatomo-patológico (AP) revelou gastrite crônica moderada. À colonoscopia, úlceras em cólon transverso, descendente e sigmoide (Figura 3) e AP evidenciando colite crônica granulomatosa em sigmoide e cólon descendente. Cápula endoscópica, com exame dentro do padrão de normalidade.

Recebeu alta da internação com melhora do aspecto da úlcera oral (Figura 1B). Em retorno ambulatorial, solicitado troca do Adalimumabe por Infliximabe. Após segunda infusão de Infliximabe, paciente evoluiu com quadro séptico de origem pulmonar e evoluiu à óbito.

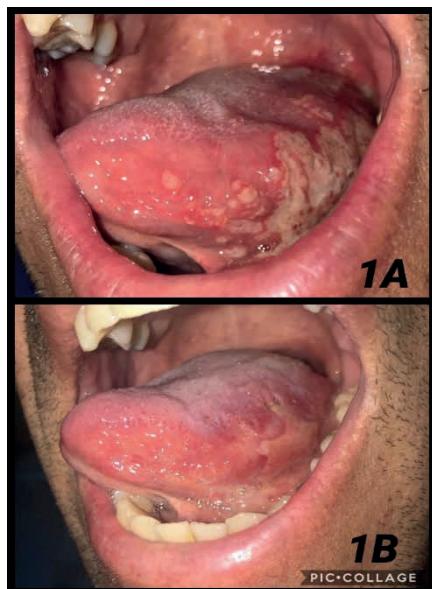


Figura 1. 1A: Paciente em vigência do tratamento do Adalimumabe. 1B: Após suspensão da medicação.

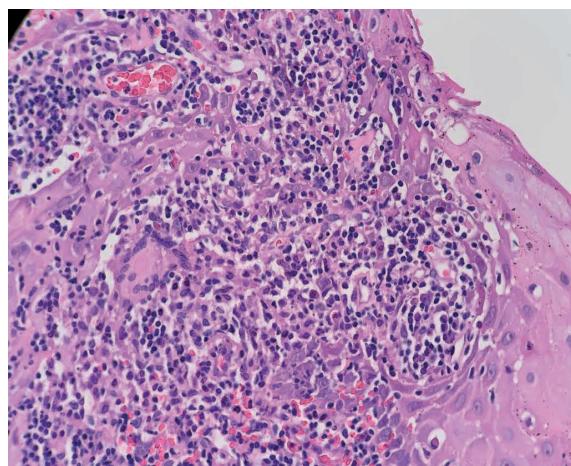


Figura 2: Histopatológico da úlcera de língua



Figura 3: Úlceras em cólon transverso, descendente e sigmóide à colonoscopia.

DISCUSSÃO

Em nosso relato, o paciente teve úlceras orais como primeira manifestação clínica da DC, sem história de sintomas gastrointestinais, o que é um achado incomum em pacientes com DII. As manifestações clínicas mais características da DC são: dor abdominal, diarreia, podendo cursar ou não com a presença de sangue e muco, vômitos, além de sintomas inespecíficos como febre e perda de ponderal, bem como manifestações extra intestinais (MEI) (MAYCON,2018).

Dentre as MEI podemos citar as articulares (artralgia e espondilite anquilosante), dermatológicas (eritema nodoso e psoríase), oftalmológicas (uveíte e episclerite), orais (úlceras orais), urológicas (litíase renal, insuficiência renal e nefroesclerose), hepatobiliares (colelitíase, esteatose e colangite esclerosante), pulmonares (derrame pleural, bronquiectasia e asma) e vasculares (trombose venosa e vasculites) (TORRES,2011).

As manifestações orais podem ser o primeiro sinal clínico da presença de DC, porém, geralmente, se desenvolvem em pacientes com doença intestinal previamente conhecida (DALEY&ARMSTRONG,2007).

As úlceras orais típicas da DC são lineares, profundas, de coloração rósea, persistentes, e, geralmente, são indolores a palpação, porém, podem cursar com dor local, quando mais profundas ou à exposição de alimentos ácidos, picantes ou quentes. Microscopicamente, essas lesões se caracterizam por inflamação granulomatosa não caseosa (DALEY,2007). Características, estas, semelhantes a encontrada no paciente do nosso estudo. Como diagnóstico diferencial, destacam-se: infecções bacterianas, virais ou fúngicas e doença granulomatosa como a sarcoidose (DALEY,2007).

Na história clínica do paciente relatado, o surgimento das úlceras orais estava associada ao tratamento com Adalimumabe, um agente anti-TNFalfa, usado em nosso caso como terapêutica para Espondilite Anquilosante (EA), porém, também aprovado para DC tanto na indução quanto para remissão naqueles refratários à terapêutica convencional. Portanto, o esperado seria que, caso o paciente tivesse

uma DC, sabidamente conhecida, conjuntamente ao diagnóstico de EA , o mesmo responderia ao tratamento com Adalimumabe, sem apresentar exacerbação de nenhuma dessas doenças. Diferente disso, o observado foi o surgimento das úlceras orais após a aplicação dessa medicação, com melhora após suspensão da mesma e nova piora clínica ao tentar reintroduzi-la, critérios estes, citados por Thomas Greuter & Stephan R. Vavricka (GREUTER&STEPHAN,2019), como critérios diagnósticos do efeito paradoxal.

A prescrição de agentes anti-TNF é ascendente , visto que a eficácia dessa droga, relaciona-se a uma melhora na qualidade de vida dos doentes. No entanto, já há alguns relatos na literatura de efeitos indesejados ao uso dessas drogas , como psoríase , novo surgimento de doença inflamatória intestinal e uveíte, sendo a psoríase a mais frequentemente relatada nos estudos(TOUSSIROT,2012).

Apesar de já haver trabalhos descrevendo os efeitos paradoxais dessas medicações, ainda são poucos os relatos na literatura sobre esses eventos adversos, o que dificulta a comparação quanto às drogas anti – TNF alfa , não podendo-se, assim, distinguir àquela mais associada a tais eventos(TOUSSIROT,2012).

CONCLUSÃO

Relatamos nesse trabalho um caso raro de efeito paradoxal ao uso de adalimumabe . Esperamos contribuir com os poucos dados publicados na literatura, a fim de que os profissionais da saúde possam aumentar o grau de suspeição , bem como se possa ter um maior conhecimento sobre tais efeitos e sua relação com os agentes anti – TNF e, assim, otimizar o tratamento e garantir melhora na qualidade de vida desses doentes.

REFERÊNCIAS

DALEY ,T.D; ARMSTRONG, J.E. Oral Manifestations of gastrointestinal diseases. **Can J Gastroenterol**,v.21,n.4,p.241-244, 2007.

GREUTER,T.S.R; STEPHAN,R.V. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease – epidemiology, genetics and pathogenesis . **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v.13, n.4, p.307-317, 2019.

MAYCON, D.S; et al. Doença de Crohn: das causas ao tratamento, uma revisão literária. **E-RAC**,Uberlândia, v. 8, n.1, p 1-12, 2018.

SOUZA, A.W.S.Z; et al. Sistema Imunitário – Parte III : O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. **Rev Bras Reumatol**,v.50, n.6, p. 665 – 94, 2010.

TORRES, J.A.P; et al. Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. **Revista Bras de Coloproct**, Sergipe, v 31, n2, p. 115 – 119 , 2011.

TOUSSIROT, E; et al. Development of inflammatory bowel disease during anti – TNF- alfa therapy for inflammatory rheumatic disease. A nationwide series. **Joint Bone Spine**, Paris - France, v. 79, p. 457-463,2012 .

WIEGERING, V; et al. Crohn's disease during etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis: a case report and review of the literature. **Reumatology International**, v.30,n.6,p. 801-804, 2009.