

Doença Pulmonar Intersticial Induzida por Etanercept em Doente com Psoríase em Placas

Jorge Lopes¹, Sérgio Campainha², Cristina Sousa¹, Diogo Teixeira¹, Armando Baptista¹, Ana Moreira¹

¹Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Portugal

²Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Portugal

RESUMO – O etanercept é um dos fármacos biológicos aprovados para o tratamento da psoríase. Apesar da sua vasta utilização e comprovada eficácia, estão descritos raros casos de toxicidade pulmonar com a sua utilização.

Apresentamos uma doente com psoríase vulgar medicada com etanercept. Sete meses após o início do fármaco, inicia um quadro de tosse produtiva, sem febre ou sintomas constitucionais. Na tomografia computadorizada torácica, apresentava um padrão de micronódulos densos bilaterais, com predomínio nos lobos superiores. Após suspensão do agente verificou-se resolução sintomática e imagiológica, sem necessidade de tratamento farmacológico adicional. Optou-se pela troca de agente biológico para ustecinumab, com boa tolerância e elevada eficácia.

PALAVRAS-CHAVE – Psoríase, reações adversas a fármacos, doença pulmonar intersticial, etanercept.

Etanercept-Induced Interstitial Lung Disease in a Patient with Plaque Psoriasis

ABSTRACT – *Etanercept is one of the biologic drugs approved for the treatment of psoriasis. Despite its wide use and proven efficacy, few cases of pulmonary toxicity have been reported.*

We present a patient with psoriasis vulgaris medicated with etanercept. Seven months after its start, the patient developed productive cough, with no fever or constitutional symptoms. The thoracic computerized tomography revealed a pattern of bilateral dense micronodules, with predominance in the superior lobes. After suspension of etanercept, there was symptomatic and imaging resolution, without the need for additional pharmacological treatment. We switched the biologic agent for ustekinumab, with good tolerance and high efficacy.

KEYWORDS – *Etanercept/adverse effects; Lung Diseases, Interstitial/chemically induced; Psoriasis/drug therapy.*

INTRODUÇÃO

O etanercept, proteína de fusão da porção extracelular do recetor do fator de necrose tumoral alfa (TNF α) com a porção Fc da IgG1 humana, é um dos fármacos biológicos utilizados no tratamento da psoríase. Aprovado pela Agência Europeia do Medicamento, em 2004, para o tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave refratária, ou com contraindicação, ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas,¹ configura uma opção terapêutica eficaz e extremamente segura. No entanto, pela sua raridade, alguns dos seus efeitos secundários são, ainda, pouco conhecidos.

CASO CLÍNICO

Apresentamos uma doente do sexo feminino de 49 anos de idade, caucasiana, desempregada (previamente empregada de escritório em fábrica do ramo da construção civil), natural e residente em Vila Nova de Gaia. Como antecedentes patológicos apresentava dislipidemia e como antecedentes cirúrgicos destacava-se uma histerectomia e anexectomia bilateral realizada em 2012 por um tumor mucinoso *borderline* do ovário esquerdo. Apresentava hábitos tabágicos moderados de cerca de 5 unidades maço/ano. Estava medicada habitualmente com atorvastatina 20 mg/dia e ácido acetilsalicílico 100 mg/dia desde há cerca de 5 anos, sem alterações

Correspondência: Jorge Lopes
Serviço de Dermatologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia - Portugal
E-mail: jorge.lopes@chvng.min-saude.pt
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.77.3.1098>

Recebido/Received 2019/06/26	Aceite/Accepted 2019/08/11	Publicado/Published 2019/10/10
--	--------------------------------------	--

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Caso Clínico

terapêuticas recentes. Negava hábitos medicamentosos além dos prescritos ou outros hábitos toxicofílicos.

A doente foi diagnosticada com psoríase vulgar aos 12 anos de idade. Aquando da nossa observação, apresentava uma dermatose caracterizada por placas eritematodescamativas bem delimitadas, com escama branca, aderente, a envolver todo o couro cabeludo, palmas e plantas e lesões de características semelhantes, embora em menor número, dispersas pelo dorso e abdómen, tendo um PASI de 11.

Havia já realizado múltiplas terapias, incluindo tópicos, acitrefina 25 mg/dia entre 2011 e 2014, dezasseis sessões de PUVA mãos/pés em 2014, e ciclosporina 150 mg 2x/dia (5 mg/kg/dia), entre 2014 e 2015. Em 2015, por poliartralgias de ritmo inflamatório das pequenas articulações dos dedos das mãos, inicia etanercept na dose de 50 mg sc., uma vez por semana. Antes de iniciar tratamento, foi realizado rastreio de tuberculose latente através do teste da tuberculina, radiografia do tórax e teste de deteção de interferão- γ (IGRA), que se revelaram negativos. Foram também requisitadas serologias do vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, também negativas. A doente apresentou evolução clínica favorável, atingindo uma resposta PASI 75 às 12 semanas de tratamento.

Sete meses após introdução do fármaco, recorre ao serviço de urgência com um quadro de tosse produtiva com um mês de evolução, sem febre ou sintomas constitucionais. Havia já recorrido ao médico assistente, tendo sido medicada com amoxicilina/acido clavulânico, sem resposta clínica. A doente negava contexto epidemiológico de doença infecciosa, contacto com animais ou viagens ao estrangeiro. Ao

exame objetivo apresentava-se apirética, eupneica e sem sinais de dificuldade respiratória. A auscultação pulmonar era inocente, à exceção de uma ligeira diminuição do murmúrio vesicular à direita. O estudo analítico não revelou qualquer alteração de relevo. A radiografia do tórax revelou um padrão micronodular difuso bilateral (Fig. 1), e perante a exuberância dos achados, foi pedida uma tomografia computadorizada torácica que revelou um infiltrado micronodular bilateral com predomínio nos lobos superiores, poupando relativamente as bases (Fig. 2).

Perante o quadro de tosse com manifestações imagiológicas exuberantes numa doente sob terapia biológica imunossupressora, foi colocada a hipótese de tuberculose miliar e suspenso, de imediato, o fármaco em questão. Outras hipóteses de diagnóstico colocadas foram as de sarcoidose, metastização pulmonar por tumor do ovário e efeito adverso medicamentoso.

Foi realizada broncofibroscopia que revelou a ausência de alterações estruturais ou massas endobrônquicas, uma mucosa de aspeto normal e a ausência de secreções. Foi realizada criobiopsia transbrônquica, cujo exame anatomopatológico revelou um padrão de bronquiolite respiratória/pneumonite intersticial descamativa. Foi efetuada colheita de lavado broncoalveolar para exame micobacteriológico direto (técnica de Ziehl-Neelsen e PCR de *Mycobacterium tuberculosis*) e cultural, que se viriam a revelar negativos. Também a citologia esfoliativa foi negativa para a presença de células malignas.

Após exclusão de etiologia infecciosa, optou-se pela troca do fármaco biológico para ustecinumab 45 mg de doze em doze semanas, após período de indução. Verificou-se uma



Figura 1 - Radiografia do tórax (antero-posterior).

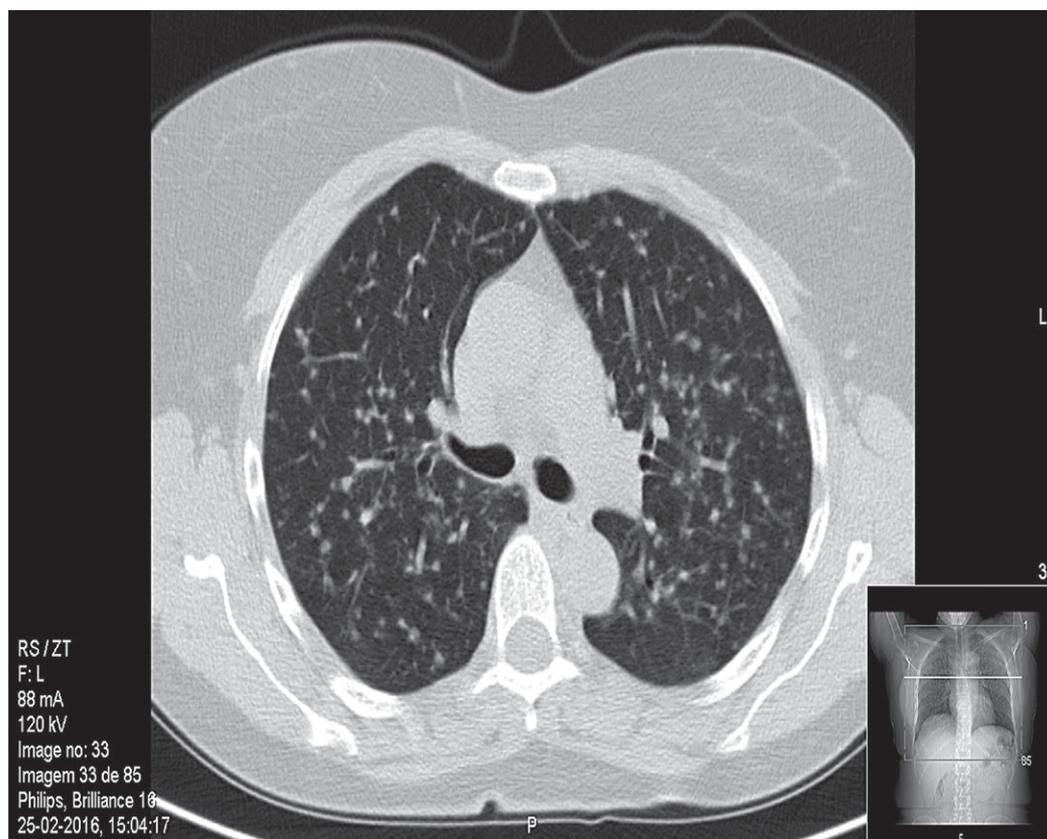


Figura 2 - Tomografia computadorizada torácica (lobos médios e superiores).

melhoria sintomática cerca de três semanas após suspensão do etanercept, sem necessidade de introdução de imunossupressão adicional, à qual se seguiu a resolução imagiológica completa, treze meses após o início do quadro.

Dada a clara associação temporal entre a introdução do fármaco e o início dos sintomas, a exclusão de outras etiologias e a resolução do quadro após suspensão do agente foi assumido o diagnóstico provável de doença pulmonar intersticial induzida pelo etanercept.

Atualmente, a doente permanece com controlo satisfatório da dermatose (PASI 0), com boa tolerância, sem tosse, dispneia ou sintomas constitucionais. Mantém rastreio anual de tuberculose latente, que tem permanecido negativo.

DISCUSSÃO

A toxicidade pulmonar é um dos efeitos adversos descritos dos agentes inibidores do $TNF\alpha$, nomeadamente do etanercept. Existem na literatura múltiplos relatos de patologia pulmonar induzida por esta classe de fármacos, de vários padrões clínicos e imunológicos. No resumo das características do medicamento, estes efeitos são descritos como raros, com uma frequência de 0,06%.

Cunnane *et al* (2002),² descreveram o caso de um doente do sexo masculino, com artrite reumatoide de longa duração resistente a múltiplos fármacos, que inicia um quadro

de tosse não produtiva e dispneia de esforço dois meses após a introdução de etanercept para tratamento da patologia reumatológica. A tomografia computadorizada torácica revelou múltiplas cavitações pulmonares bilaterais que ao exame anatomopatológico foram compatíveis com nódulos necrotizantes com evidência de vasculite de artérias e pequenas veias. O fármaco foi suspenso, tendo sido o doente tratado com azatioprina associada a um incremento da sua dose habitual de prednisolona, verificando-se uma rápida melhoria sintomática e, alguns meses depois, imagiológica.

Zamora *et al* (2016),³ relataram o caso de uma doente de 50 anos que desenvolveu consolidações pulmonares nodulares multifocais um mês após início de etanercept para tratamento da artrite reumatoide. Após suspensão do fármaco verificou-se a resolução do quadro, sem necessidade de tratamento adicional.

Perez-Alvarez *et al* (2011)⁴ analisaram 122 casos de doença pulmonar intersticial de novo ou exacerbada após introdução de agentes biológicos para tratamento de patologia do foro reumatológico. A maioria dos fármacos implicados (97%) pertencia ao grupo dos anti- $TNF\alpha$, nomeadamente o etanercept (em 58 casos) e o infliximab (em 56 casos). O período médio de aparecimento de sintomas após a introdução do fármaco foi de 26 semanas. O tratamento incluiu a suspensão do agente em todos os casos,

Caso Clínico

exceto um. Quinze doentes faleceram durante o período de *follow-up*, a maioria dos quais durante as primeiras cinco semanas.

Em doentes com queixas respiratórias sob terapia biológica, dado o estado de imunossupressão iatrogénica, a hipótese de tuberculose pulmonar deve sempre ser considerada. Neste caso, perante as manifestações clínicas e achados radiológicos exuberantes, foi decidida a suspensão imediata do fármaco até obtenção do resultado do exame micobacteriológico.

Após a exclusão da etiologia infecciosa e assumido o diagnóstico de reação adversa ao etanercept, vários cenários foram equacionados para controlo da dermatose. O primeiro foi a introdução de um fármaco convencional, como o metotrexato, também adequado no controlo das queixas articulares. No entanto, o fármaco apresenta toxicidade pulmonar considerável, nomeadamente a indução de fibrose pulmonar e, por isso, foi prontamente descartado. Alternativamente, e dado a toxicidade pulmonar se tratar um efeito de classe dos agentes anti-TNF α , o *switch* de classe de biológicos, neste caso para um inibidor da interleucina 12/ 23, foi também equacionado e acabou por ser a abordagem escolhida.

O mecanismo fisiopatológico envolvido nas alterações pulmonares está, ainda, por esclarecer. O TNF α apresenta efeitos tanto pró-fibróticos como anti-fibróticos.⁴ Por um lado, é uma citocina fundamental no processo de fibrose pulmonar, formação e manutenção dos granulomas e na patogénese da pneumonia intersticial. Por outro lado, promove a reparação tecidual e a eliminação de células inflamatórias por apoptose. Enquanto que existem relatos de doença pulmonar intersticial induzida por agentes anti-TNF α , existem também casos da sua eficácia no tratamento de pneumonias intersticiais idiopáticas. Alguns autores sugerem que a terapia anti-TNF α resulta numa mudança da cascata inflamatória sistémica e pulmonar para a expressão de citocinas anti-inflamatórias como o TGF- β 1, contribuindo para o estado pró-fibrótico.⁵ Outros referem que a atividade residual do TNF α induz a ativação de células Th1 CD4+ e aumenta a produção de IFN α . A elevação do IFN α sem a devida compensação do TNF α induz a sobrevivência de blastos CD8+ e a secreção de INF γ por parte de células NK, um evento chave na formação de granulomas.⁶

Em conclusão, doença pulmonar intersticial é um dos efeitos adversos dos inibidores do TNF α , nomeadamente do etanercept. Nestes doentes, o diagnóstico diferencial com tuberculose pulmonar assume vital importância, sendo a exclusão da etiologia infecciosa um aspeto crítico na abordagem do doente.

Conflitos de interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

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

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient consent: Consent for publication was obtained.

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed

REFERÊNCIAS

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics Enbrel [acedido a 05 de agosto de 2019] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enbrel-epar-product-information-en.pdf>.
2. Cunnane G, Warnock M, Fye K, Daikh D. Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;47:445-9. Doi: 10.1002/art.10535.
3. Zamora F, Podgaetz E, Dincer H. Nódulos pulmonares contraintuitivos en artritis reumatoide. *Arch Bronconeumol.* 2016;52:334-5. doi: 10.1016/j.arbres.2015.09.010.
4. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa J, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:256-64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.002.
5. Wynn T. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:583-94.
6. Serban K, Muzoora M, Hage C, Lahm T. Distinct immunologic and radiographic patterns in etanercept-induced lung injury. *Respir Med Case Rep.* 2013;8:18-20. doi: 10.1016/j.rmcr.2012.12.002.