

# Psoríase eritrodérmica refratária em criança com excelente resposta ao etanercepte<sup>\*</sup>

Refractory erythrodermic psoriasis in a child with an excellent outcome by using etanercept

Naiara Abreu de Azevedo Fraga<sup>1</sup>

Ivonise Follador<sup>3</sup>

Vitória Regina Pedreira de Almeida Rêgo<sup>4</sup>

Maria de Fátima Paim<sup>2</sup>

Andréia Nogueira Ramos<sup>1</sup>

**Resumo:** A psoríase acomete 0,12% a 0,71% da população infantil, sendo que a forma eritrodérmica, grave e rara, ocorre em menos de 1,5% dos casos. Os antagonistas do Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) constituem nova classe de drogas, utilizada para tratamento da psoríase grave a moderada, refratária às terapias convencionais. O Etanercepte é uma proteína de fusão do receptor do TNF- $\alpha$ , aprovada pelo Food and Drug Administration para tratamento da artrite reumatoide juvenil no grupo infantil. Apresentamos um caso de criança com 7 anos de idade, com psoríase em placa desde 8 meses de vida, que evoluiu para eritrodermia refratária a ciclosporina e metotrexato, com excelente resposta ao etanercepte, sem feitos adversos.

**Palavras-chave:** Criança; Psoríase; Terapêutica

**Abstract:** Psoriasis affects 0.12% to 0.71% of all children. Erythrodermic psoriasis is an uncommon but serious disorder, occurring in less than 1.5% of cases. Tumor necrosis factor-alpha blockers (TNF- $\alpha$ ) are a new class of drugs used to treat moderate to severe psoriasis refractory to conventional therapies. Etanercept is a TNF $\alpha$  receptor fusion protein, approved by the FDA for treating juvenile rheumatoid arthritis. We present the case of a 7-year-old suffering from plaque psoriasis since 8 months old which evolved into erythroderma refractory to cyclosporine and methotrexate. Patient responded excellently to etanercept, with no adverse side effects.

**Keywords:** Child; Psoriasis; Therapy

## INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica que afeta 1-3% da população mundial. A incidência anual de psoríase infantil é de 33,2 casos por 100.000 crianças, evidenciada em estudo com base populacional.<sup>1</sup> A psoríase infantil acomete 0,71% da população abaixo de 18 anos e sua prevalência aumenta de forma linear com a idade, desde 0,12%, nas crianças com 1 ano de vida até 1,2% em maiores de 18 anos. Estima-se que a enfermidade tem início antes dos 16 anos de idade, em 25 a 45% dos pacien-

tes, e, em 2% dos casos, antes dos dois anos de vida.<sup>2-4</sup>

A doença se apresenta em diversas formas clínicas; em crianças, a maioria dos casos é de psoríase em placa, seguido pela forma *guttata*. Em pacientes abaixo de 2 anos de idade, a forma mais frequente é a psoríase das fraldas; formas menos comuns, como a eritrodérmica e a pustulose palmoplantar, ocorrem em menos de 3% dos casos infantis. A forma eritrodérmica ocorre em cerca de 1,4% dos casos de psoríase, em crianças e adolescentes.<sup>4,5</sup>

Recebido em 06.02.2011.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 11.04.2011.

\* Trabalho realizado no: Serviço de Dermatologia do Ambulatório Magalhães Neto do Complexo Universitário Professor Edgar Santos - Universidade Federal da Bahia (HUPES - UFBA) - Salvador (BA), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

<sup>1</sup> Médica - Residente de Dermatologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Salvador (BA), Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em Medicina e Saúde - Preceptora do serviço de Dermatologia Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Salvador (BA), Brasil.

<sup>3</sup> Doutora em Medicina e Saúde - Chefe da residência em Dermatologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Salvador (BA), Brasil.

<sup>4</sup> Mestre em Medicina e Saúde - Chefe do serviço de Dermatologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Salvador (BA), Brasil.

Até a presente data, nenhuma terapia sistêmica foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da psoríase moderada a grave, em crianças e adolescentes, com eficácia e segurança comprovadas.<sup>6,7</sup> O Etanercepte foi aprovado no Brasil e na Europa para tratamento da psoríase moderada a grave, em crianças e adolescentes, a partir de 8 anos de idade, em casos não controlados e/ou intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas ou a fototerapia.<sup>7-9</sup>

Os autores apresentam um caso de criança, com 7 anos de idade, com psoríase em placa, desde 8 meses de vida, que evoluiu para forma eritrodérmica refratária a outras terapias sistêmicas, apresentando excelente resposta ao uso de Etanercepte, sem feitos adversos até o momento.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 7 anos, com história de placas eritemato-descamativas por todo o corpo, desde 8 meses de vida, sendo medicada com coaltar, porém sem melhora; não há relato de psoríase na família. Foi atendida no Serviço de Dermatologia, em 2005, com placas eritemato-descamativas em tronco, membros e couro cabeludo, associadas a crostas melicéricas em dígitos, região glútea e plantar, além de hiperqueratose subungueal em quirodáctilos, associados a edema articular em joelhos e cotovelos, além de episódios febris esporádicos. Foi internada nesta época, iniciando-se a ciclosporina na dose de 2 mg/kg/dia. Evoluiu, com melhora do quadro geral e do edema articular, com manutenção das lesões cutâneas. Courseu com intolerância gástrica secundária ao uso da ciclosporina, não sendo possível o aumento da dose; culminou com a suspensão dessa medicação após 3 meses de uso. Permaneceu afastada do Serviço de Dermatologia durante 2 anos, retornando em 2007, com persistência das lesões, em uso de corticoide sistêmico e emolientes, sem melhora. Foi encaminhada para fototerapia com UVB-*narrow band*, evoluindo com eritrodermia esfoliativa após três sessões (Figuras 1 e 2). Iniciado desmame progressivo do corticoide e introduzido metotrexato (dose semanal de 0,4mg/kg/dose) e ácido fólico. Durante os dois anos de acompanhamento, manteve o quadro eritrodérmico. Indicada a acitretina, porém, não fez uso por dificuldade em adquirir a medicação. Em 2009, iniciou o tratamento com etanercepte 25 mg (0,8 mg/kg), com manutenção do metotrexato (7,5 mg semanais). A paciente não tem história pessoal ou familiar de tuberculose. Após três meses de terapia, evoluiu com melhora progressiva e resolução da eritrodermia. Há 2 anos, mantém uso de etanercepte e metotrexato (dose acumulada 1,2 grama), com estabilização da psoríase. Atualmente, apresenta máculas hipocrômicas residuais e pequenas placas eritemato-descamati-



FIGURA 1: Paciente evoluiu com eritrodermia esfoliativa após 3 sessões de UVB *narrow-band*

vas esparsas em axila, cotovelo, dorso e abdome (Figuras 3 e 4). Não apresentou efeitos adversos. O desenvolvimento ponderoestatural está normal. O impacto psicossocial após o tratamento foi grande e positivo e a paciente mantém suas atividades escolares normalmente.

Exames pré-tratamento: sorologias para HIV 1 e 2, HTLV 1 e 2, hepatite B e C negativos; FAN não reagente; PPD não reator; raios-X de tórax: normal; proteína C reativa menor que 6 mg/L; idade óssea compatível com a cronológica; ultrassonografia de abdome e



FIGURA 2: Paciente evoluiu com eritrodermia esfoliativa após 3 sessões de UVB *narrow-band*



FIGURA 3: Máculas hipocrômicas residuais e pequenas placas eritemato-descamativas esparsas



FIGURA 4: Máculas hipocrômicas residuais e pequenas placas eritemato-descamativas esparsas

vias urinárias, sem alterações; hemograma e bioquímicas dentro da normalidade.

## DISCUSSÃO

A idade média de início da psoríase, em crianças, varia entre 7 e 10 anos, afetando igualmente ambos os sexos.<sup>3,10</sup> Estudos recentes relatam o aumento, nos últimos anos, da incidência de psoríase em crianças.<sup>1,4,10</sup> Cerca de 70% das crianças afetadas apresenta psoríase vulgar em placa. Psoríase *guttata* ocorre em 28,9% dos casos, Outras formas, embora mais raras, também são observadas no grupo infantil, como eritrodermia (1,4%) e pustulose palmo plantar (1,1%). A psoríase eritrodérmica é uma forma grave da doença, que acarreta alta morbimortalidade. Casos de psoríase eritrodérmica congênita ou neonatal são ainda mais raros e graves.<sup>3</sup>

O envolvimento das áreas das fraldas é comum na infância, sendo a principal manifestação da doença, em crianças abaixo de 2 anos de idade. O acometimento articular é menos prevalente em pacientes jovens, todavia, deve ser considerado como diagnóstico diferencial, nos casos de artrite nos pacientes pediátricos.<sup>2,5</sup> Paller e colaboradores (2008), em estudo fase III, para avaliar a eficácia e a segurança do etanercepte, em crianças e adolescentes, relatam a incidência de 9% da artrite psoriática neste grupo etário.<sup>6</sup> Entre os principais fatores desencadeantes da psoríase em crianças estão: as infecções, principalmente a faringite por estreptococos beta hemolíticos, o estresse e o trauma. O acometimento em crianças, com menos de 1 ano, é extremamente raro; poucos relatos são encontrados na literatura.<sup>3,5</sup>

No caso aqui descrito, o diagnóstico de psoríase em placas foi fundamentado pela história e pelas manifestações dermatológicas características, com início aos 8 meses de vida. Enfatiza-se a precocidade de início e a gravidade do quadro, com eritrodermia e acometimento articular, manifestações ainda mais raras no grupo infantil.

As revisões acuradas da literatura científica revelam que nenhuma terapia sistêmica, até o momento, foi aprovada pelo FDA para o tratamento da psoríase em crianças.<sup>2,4,6</sup>

Embora existam muitas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da psoríase, não encontramos estudos controlados e randomizados que avaliem a eficácia e a segurança dos medicamentos disponíveis para o tratamento da forma eritrodérmica. Assim, a escolha da terapia deve ser baseada na idade, extensão e gravidade da doença e das comorbidades do paciente. Algumas séries e relatos de casos, em adultos, demonstraram boa resposta com uso de biológicos, particularmente, o infliximabe. Nos quadros graves e instáveis, sugere-se, como terapia, a ciclosporina ou infliximabe, por conta do rápido início de ação. Em quadros mais brandos, ou se houver contraindicação destes fármacos, opta-se pelo metrotexate ou acitretina. Considerando-se a eficácia do infliximabe, na psoríase eritrodérmica, as demais drogas anti TNF- $\alpha$  são consideradas promissoras para o uso na psoríase eritrodérmica. Contudo, seu uso é “*off-label*” para tratamento da psoríase eritrodérmica. Os corticosteroides sistêmicos devem ser evitados, nestes pacientes, sendo reservados para casos excepcionais.<sup>11</sup>

A psoríase é uma dermatose mediada por células T e dendríticas ativadas. Essas células secretam citocinas pró-inflamatórias, como Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucinas IL-17 e IL-23 e interferon gama (INF-gama), ativando a cascata de outras citocinas, incluindo IL-1, IL-6, IL-8, resultando na hiperproliferação dos queratinócitos.<sup>2,12</sup> O nível sérico e lesional de TNF alfa diminuem após terapia efetiva para psoríase, correlacionando-se com a melhora clínica. Os antagonistas do TNF- $\alpha$  constituem nova classe de drogas, amplamente utilizada para tratamento da psoríase, em placas de grau moderado a grave em adultos, e constitui a opção terapêutica valiosa no manejo da psoríase infantil.<sup>2,6</sup>

O Etanercepte é uma proteína de fusão do receptor do TNF- $\alpha$ , que age antagonizando seus efeitos endógenos. Está aprovado pelo FDA para tratamento da artrite reumatoide, psoríase, artite psoriática e espondilite anquilosante. Em 1999, o etanercepte foi o primeiro biológico aprovado pelo FDA para uso em pacientes pediátricos entre 2-17 anos, com artrite reumatoide juvenil.<sup>2,5,6,12</sup>

A farmacocinética do etanercepte não é alterada, com o uso simultâneo do metotrexato, permitindo a administração simultânea das duas drogas.<sup>6</sup> O Etanercepte é bem tolerado e reduz, significativamente, a gravidade da doença, em crianças e adolescentes

com psoríase em placa moderada a grave.<sup>2,12</sup> Os principais efeitos adversos observados foram: a reação no sítio de injeção, a infecção (principalmente do trato respiratório superior), a reativação ou a primoinfecção por *Mycobacterium tuberculosis* e, mais raramente, urticária e angioedema. Não se demonstrou relação direta entre o uso do etanercepte e risco aumentado de neoplasias, discrasias hematológicas ou doenças desmielizantes, embora, alguns casos sejam relatados na literatura.<sup>12</sup>

As evidências de boa resposta e a segurança do uso do etanercepte para tratamento de psoríase infantil estão descritas em amplo estudo randomizado, placebo controlado, fase III, e também em alguns artigos de relatos isolados e outros com séries de casos, incluindo dois pacientes de psoríase eritrodérmica.<sup>6,9,13, 14,15</sup> Diante de tais evidências, foi decidida a opção pelo seu uso no caso relatado; corroborando os resultados descritos na literatura científica. Observou-se a melhora importante das lesões cutâneas e da qualidade de vida da paciente. Apesar do alto custo, os agentes biológicos devem ser considerados em casos refratários a terapias convencionais. Ao decidir pelo uso dessa classe de medicação, caberá aos médicos, em cada caso, avaliar e explicar, cuidadosamente, aos pais e/ou responsáveis os riscos e benefícios da conduta terapêutica adotada. □

## REFERÊNCIAS

1. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:979-87.
2. Sukhatme SV, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies. *Dermatologic Therapy.* 2009;22:34-9.
3. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MDF. Psoríase na infância e na adolescência. *An Bras Dermatol.* 2009;84:9-22.
4. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162:633-6.
5. Silverberg NB. Pediatric Psoriasis: an update. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:849-56.
6. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2008;358:241-51.
7. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J, Chimenti S, Daudén E, de Rie M, et al. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:988-98.
8. Azulay-Abulafia L, Felix P. Imunobiológicos na Psoríase. In: Sociedade Brasileira de Dermatologia, organizador. *Consenso Brasileiro de psoríase.* Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2009. p.85-96
9. Marji JS, Marcus R, Moennich J, Mackay-Wiggan J. Use of biologic agents in pediatric psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:975-86.
10. Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:555-62
11. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: From the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:655-62.
12. Sánchez Carazo JL, Mahiques Santos L, Oliver Martínez V. Safety of Etanercept in psoriasis: a critical review. *Drug Safety.* 2006;29:675-85.
13. Hawrot AC, Mety DW, Theos AJ, Levy ML. Etanercept for psoriasis in the pediatric population: experience in nine patients. *Pediatr Dermatol* 2006;23:67-71.
14. Papoutsaki M, Costanzo A, Mazzotta A, Gramiccia T, Soda R, Chimenti S. Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;154: 181-3.
15. Safa G., Loppin M., Bousser A., Barbarot S. Etanercept in 7-year-old boy with severe and recalcitrant psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:S19-20.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

*Naiara Abreu de Azevedo Fraga*  
*Rua Manoel Barreto, 401*  
*Ed. Fonte da Graça – Apt. 301 - Graça*  
*40150 360 Salvador – BA*  
*E-mail: naiarafra@yaboo.com.br*

Como citar este artigo/How to cite this article: Fraga NA, Paim MF, Follador I, Ramos NA, Rêgo VRPA. Psoríase eritrodérmica refratária em criança com excelente resposta ao etanercepte. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4 Supl 1):S144-7.