

Hanseníase virchowiana associada ao uso de inibidor do fator de necrose tumoral α : relato de caso

Daniele S Freitas¹, Natalia Machado¹, Fernando V Andrigueti¹, Edgard T Reis Neto², Marcelo M Pinheiro³

RESUMO

A terapia anti-TNF α tem sido amplamente utilizada em diversas artropatias inflamatórias crônicas, em especial artrite reumatoide (AR). No entanto, há preocupações quanto à segurança e ao risco de doenças infecciosas nos pacientes. O objetivo deste artigo é descrever um caso de hanseníase, forma virchowiana, em paciente com AR em uso de terapia anti-TNF α . Dessa forma, a vigilância dos eventos adversos deve ser rigorosa, especialmente no que diz respeito às doenças infecciosas. É recomendada investigação apropriada de lesões cutâneas em paciente recebendo terapia anti-TNF α , visto que o quadro clínico inicial pode ser inespecífico, especialmente em regiões endêmicas como o Brasil.

Palavras-chave: bloqueadores TNF α , artrite reumatoide, reações adversas, hanseníase.

INTRODUÇÃO

Os bloqueadores do TNF α são importantes e eficazes opções para o tratamento de diversas artropatias inflamatórias crônicas (AICs), em especial artrite reumatoide (AR), e que apresentam resposta inadequada ao metotrexato e/ou outras drogas modificadoras do curso de doença (DMCD). Por outro lado, também estão associados com maior frequência de eventos adversos sérios, em especial quadros infecciosos e alérgicos.

Sabe-se que o TNF é importante para a formação e manutenção do granuloma e, assim, a terapia anti-TNF pode desorganizá-lo e ocasionar reativação de infecções granulomatosas latentes como a tuberculose e a hanseníase.

As peculiaridades farmacológicas e bioquímicas dos agentes anti-TNF α podem explicar as diferenças entre essas medicações, especialmente no que diz respeito aos aspectos de segurança.^{1,2} Os anticorpos monoclonais, quiméricos (infiximabe-IFX) ou humanos (adalimumabe-ADA) neutralizam o

TNF- α solúvel e ligado à membrana com maior avidéz e por tempo mais prolongado, enquanto o etanercepte (ETN) se liga, apenas, à fração solúvel e de modo mais reversível e por menor intervalo de tempo. Além disso, IFX e ADA promovem mais apoptose, bem como diminuição significativa dos níveis de interferon gama (INF- γ) e de forma dose-dependente. Em contrapartida, o ETN não possui essas características. A redução da concentração do INF- γ , ainda, pode estar associada à falência da inibição do crescimento intracelular de micobactérias.^{3,4}

O *Mycobacterium leprae* causa uma doença crônica com duas apresentações clínicas principais: a forma tuberculoide, representada por granulomas bem organizados com poucas micobactérias; e a virchowiana, caracterizada por lesões menos organizadas e com maior número de bacilos. A apresentação clínica é polimórfica, variando desde alterações da pele com áreas de dessensibilização e hipopigmentação, até lesões neu-rais mais graves ou acometimento de outros órgãos, incluindo ossos e articulações.

Recebido em 18/11/2009. Aprovado, após revisão, em 16/04/2010. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

1. Médico-residente de Reumatologia da Disciplina de Reumatologia da Unifesp/EPM

2. Pós-graduando da Disciplina de Reumatologia da Unifesp/EPM

3. Doutor-assistente e Chefe do Ambulatório de Imunobiológicos da Disciplina de Reumatologia da Unifesp/ EPM

Endereço para correspondência: Dr. Marcelo M Pinheiro Rua Botucatu, 740, 3º andar, Disciplina de Reumatologia. CEP: 04023-900. Vila Clementino, São Paulo, SP, Brasil. E-mail: mpinheiro@uol.com.br

RELATO DE CASO

A.T.S, sexo masculino, 44 anos, com diagnóstico de AR há cinco anos caracterizada por poliartrite simétrica, aditiva, de pequenas e grandes articulações, associada à rigidez matinal prolongada, fator reumatoide e anticorpos contra peptídeos citrulinados (APF – anticorpo perinuclear) negativos e alterações radiográficas erosivas em quadris e punhos. Inicialmente, foi tratado com metotrexato e glicocorticosteroides (GC), mas devido à persistência da atividade articular e piora da capacidade articular (HAQ = 1,3), foi associado à leflunomida e, após falência dessa terapia combinada, o IFX foi iniciado. Usou metotrexato e IFX por 21 meses, sem relato de reações adversas relevantes, mas mantendo moderada atividade de doença (DAS28 entre 3,6 e 5,4). Como a resposta ao anti-TNF quimérico permanecia inadequada, optou-se pela substituição pelo ADA. Após 15 dias de uso, surgiram máculas eritematosas disseminadas pelo tronco e extremidades, não pruriginosas, não descamativas (Figura 1), associadas à febre, mialgia e espessamento do nervo ulnar. A biópsia de pele confirmou o diagnóstico de hanseníase, forma virchowiana, segundo classificação de Ridley e Jopling, com índice bacilífero de +2/+4 (Figura 2). A epidemiologia era negativa para hanseníase. A terapia anti-TNF foi interrompida e iniciado tratamento específico para hanseníase (clofazimina, rifampicina e dapsona), com programação de uso para 24 meses. Após 12 meses de poliquimioterapia, o paciente apresentou melhora das lesões cutâneas, mas manteve atividade poliarticular (DAS28 = 6,4), mesmo em uso de elevadas doses de GC (40 mg/dia de prednisona).



Figura 1
Mácules eritematosas disseminadas no tronco, pouco descamativas.

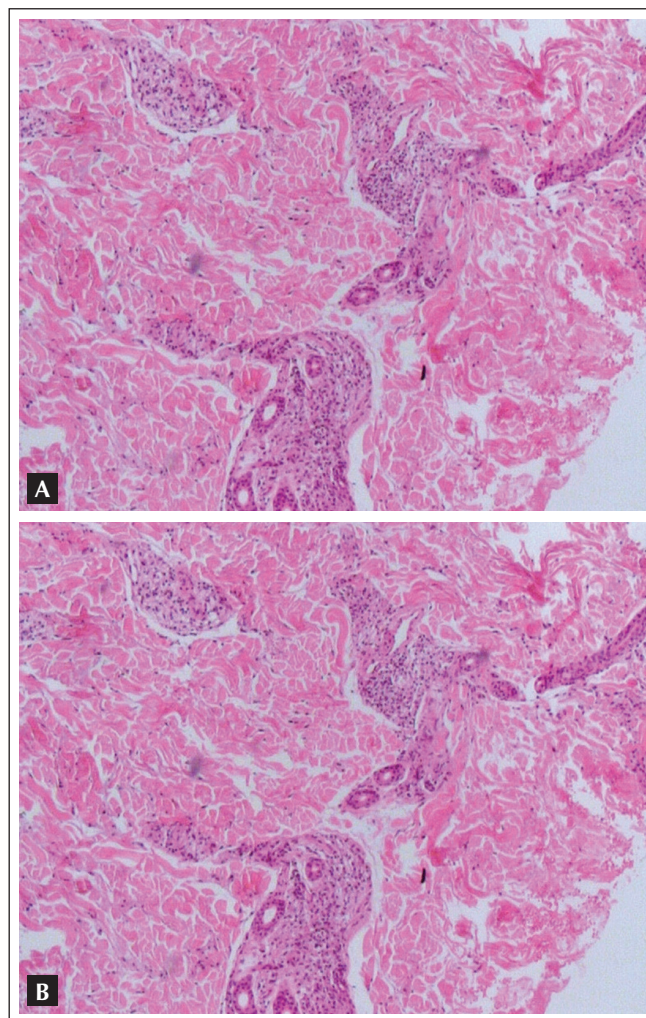


Figura 2
A: Infiltrado linfomononuclear perivascular. Macrófagos diferenciados não epitelioides. Citoplasma abundante com vacúolos opacificados. B: Bacilos no interior dos vacúolos. Coloração de Ziehl Nielsen positiva para BAAR intracitoplasmáticos.

DISCUSSÃO

A terapia anti-TNF α está associada a uma grande variedade de infecções habituais ou oportunistas graves, além de outras manifestações relacionadas com os fenômenos alérgicos ou imunológicos. A frequência de associação entre os bloqueadores anti-TNF e as reações adversas cutâneas é divergente entre os estudos.

Wallis *et al.*, estudando os dados do sistema de relatos de eventos adversos da FDA (*Food and Drug Administration*), mostraram incidência de doença granulomatosa de 238,6 e 73,5/100 mil pacientes tratados com IFX e ETN, respectivamente, durante quase cinco anos de avaliação. Entre

as infecções por micobactérias, a maioria foi causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (60,2% para IFX e 46,9% para ETN), seguida por outras espécies (5,4% para IFX e 8,4% para ETN). E em apenas 0,1% delas o *Mycobacterium leprae* foi identificado como agente causal, sendo todos no grupo do IFX.²

Nos Estados Unidos, há relato de dois pacientes com diagnóstico de AR que desenvolveram hanseníase, forma virchowiana, após 12 a 24 meses do início do tratamento com IFX.⁵ Recentemente, Oberstein *et al.* mostraram os detalhes de um paciente com quadro de poliartrite simétrica e resposta inadequada aos GC e MTX, proveniente da região amazônica, que desenvolveu *rash* macular difuso, com biópsia compatível com hanseníase, forma tuberculoide, após o uso de ADA.⁶ Nosso paciente utilizou IFX por quase dois anos e não desenvolveu reação adversa significativa clinicamente aparente, porém, após duas semanas da substituição para o ADA, ele desenvolveu lesões cutâneas características de hanseníase, forma virchowiana. Sabe-se que a história natural da hanseníase se caracteriza por um curso lento até o surgimento das lesões de pele, entretanto, no presente caso, existia estreita relação temporal entre a modificação do agente anti-TNF e o aparecimento do quadro cutâneo. Não é possível afirmar com certeza se a troca do agente anti-TNF poderia ter sido a responsável pelo desencadeamento da doença ou se existia uma infecção latente em desenvolvimento e a modificação da medicação foi, somente, uma coincidência temporal.

Mais uma vez, as características imunogênicas dos bloqueadores do TNF (monoclonal quimérico *versus* humano, por exemplo) podem explicar a razão da manifestação cutânea tardia da hanseníase. Desse modo, sendo o IFX de natureza quimérica e, por conseguinte, mais imunogênico, poder-se-ia supor que existiriam mais anticorpos anti-quimera (HACAs), com potencial menor concentração do agente no microambiente hanseniano e, assim, neutralização da desorganização do granuloma. Após a modificação para um agente totalmente humano, pode ter havido maior bloqueio do TNF, uma vez que o agente não é neutralizado pelos anticorpos anti-IFX ou HACAs. Esses aspectos (troca do agente anti-TNF e a forma clínica da hanseníase) tornam esse caso inédito aos previamente relatados.

Manifestações musculoesqueléticas podem ocorrer durante reações da hanseníase⁷ e podem mimetizar as AICs, podendo atrasar o correto diagnóstico. Na hanseníase, as articulações acometidas são semelhantes às observadas na AR (como punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais, metatarsofalângicas, joelhos), acompanhadas por rigidez ma-

tinal.⁸ Fator reumatoide pode estar presente nesses pacientes,⁹ embora, mais recentemente, Ribeiro *et al.* tenham mostrado baixa prevalência desse autoanticorpo e do anticorpo contra os peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) em nosso meio.¹⁰ O exato mecanismo pelo qual os bloqueadores do TNF α ocasionam a reativação de infecções granulomatosas latentes não é bem conhecido, mas especula-se que a desorganização do granuloma esteja relacionada, diretamente, com próprio TNF e com o desequilíbrio da produção e da ativação da liberação de IFN γ e IFN α , bem como a complexa interação entre linfócitos circulantes e células epitelioides e macrófagos locais (imunidade adquirida e inata). Munk *et al.* demonstraram que elevadas concentrações plasmáticas do receptor solúvel I do TNF α , em pacientes com hanseníase, forma virchowiana, podem ocasionar regulação ineficiente da atividade inflamatória, por inibir a atividade citolítica do TNF *in vitro*. Esse achado sugere que a atividade regulatória do receptor solúvel do TNF é parcialmente prejudicada em pacientes com hanseníase, forma virchowiana, mas não nas outras formas clínicas da doença.¹¹

Nos três casos relatados anteriormente na literatura,^{5,6} o diagnóstico diferencial entre AR ou artrite relacionada à hanseníase permaneceu incerto. Em contrapartida, no caso relatado, o paciente apresentava poliartrite erosiva e simétrica de pequenas e grandes articulações cinco anos antes do aparecimento da hanseníase, evoluindo com anquilose grave de quadris e ombros, achados articulares que não são observados em pacientes com hanseníase isoladamente. Essas peculiaridades podem auxiliar no diagnóstico diferencial entre as manifestações musculoesqueléticas da hanseníase e da AR. É importante ressaltar, ainda, que, em geral, o quadro articular melhora após o tratamento da hanseníase, aspecto que não ocorreu no caso apresentado.

CONCLUSÃO

A terapia anti-TNF α tem sido precoce e amplamente utilizada para o tratamento de diversas AICs que apresentam resposta inadequada ao metotrexato e outras DMCD. No entanto, os riscos devem ser muito bem ponderados e discutidos com o paciente, especialmente a reativação de infecções granulomatosas latentes como tuberculose e hanseníase, endêmicas no Brasil. Dessa forma, recomenda-se ampla, adequada e cuidadosa avaliação antes do início dos bloqueadores TNF α , com o objetivo de minimizar as reações adversas. Além disso, mais atenção deve ser dada aos quadros cutâneos que surgem ou se exacerbam nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor- α antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008; 159:1217-28.
2. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1261-5.
3. Winthrop LK. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:602-11.
4. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor Necrosis Factor Antagonists: Different Kinetics and/or Mechanisms of Action May Explain Differences in the Risk for Developing Granulomatous Infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(3):159-67.

5. Scollard DM, Joyce MP, Gillis TP. Development of Leprosy and Type 1 Leprosy Reactions after Treatment with Infliximab: A Report of 2 Cases. *Clin Infect Dis* 2006; 43:19-22.
6. Oberstein EM, Kkromo O, Tozman EC. Type I reaction of hansen's disease with Exposure to adalimumab: a case report. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1040-3.
7. Miladi MI, Feki I, Bahloul Z, Jlidi R, Mhiri C. Chronic inflammatory joint disease revealing borderline leprosy. *Joint Bone Spine* 2006; 73:314-7.
8. Pereira HL, Ribeiro SL, Sato EI. Rheumatic manifestation em leprosy. *Acta Reumatol Port* 2008; 33(4):407-14.
9. Atkin SL, Welbury RR, Stanfield E, Beavis D, Iwais B, Dick WC. Clinical and laboratory studies of inflammatory polyarthritis in patients with leprosy in Papua New Guinea. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:688-90.
10. Ribeiro SLE, Pereira HLA, Silva P, Neves RMS, Sato EI. Anticyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in leprosy patients with articular involvement. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41:1005-10.
11. Munk ME, Anding P, Schettini APM, Cunha MG, Kaufmann SHE. Soluble tumor necrosis factor alpha receptors in sera from Leprosy patients. *Infect Immun* 1999; 67:423-5.