



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Perfuração do colo por colite amebiana invasiva durante terapia anti-TNF para espondiloartrite[☆]



Juan Pablo Restrepo^{a,*} e María del Pilar Molina^b

^a Universidade do Quindío, Quindío, Colômbia

^b Universidad Libre, Quindío, Colômbia

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 7 de julho de 2013

Received in revised form

5 de setembro de 2013

Aceito em 27 de setembro de 2013

On-line em 28 de setembro de 2014

Palavras chave:

Inibidores Anti-TNF, Perfuração do colo, Colite amebiana

R E S U M O

O bloqueio do TNF tem tido sucesso no tratamento de algumas doenças reumáticas, como a espondiloartrite. Relatam-se muitas complicações infecciosas com a terapia anti-TNF, principalmente infecções bacterianas, micobacterianas, virais e fúngicas. A *Entamoeba histolytica* é um protozoário extracelular que causa principalmente colite e abscesso hepático, sendo que a perfuração intestinal é uma complicação rara, com alta mortalidade. O TNF é considerado o principal mediador da imunidade celular contra a amebíase. Inicialmente, é quimiotático para a *E. histolytica*, potencializando sua adesão ao enterócito por meio da lectina galactose-inibível, e depois ativando os macrófagos para matarem a ameba pela liberação de NO; assim, o bloqueio do TNF poderia ser prejudicial, aumentando a virulência amebiana. Descreve-se o caso de uma mulher de 46 anos com espondiloartrite que apresentou uma perfuração do colo por colite amebiana invasiva durante uso de anti-TNF.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Colonic perforation due to invasive amebic colitis during anti-TNF therapy for spondyloarthritis

A B S T R A C T

TNF blockade has been successful in the treatment of some rheumatic diseases such as spondyloarthritis. Many infectious complications have been reported with anti-TNF therapy, mainly bacterial, mycobacterial, viral and fungal infections. *Entamoeba histolytica* is an extracellular protozoan parasite that mainly causes colitis and hepatic abscess; bowel perforation is an uncommon complication with high mortality. TNF is considered the principal mediator of cell immunity against amebiasis. Initially, it is chemotactic to *E. histolytica*, enhancing its adherence to enterocyte via galactose inhibitable lectin, and then activating macrophages to kill ameba through the release of NO, so that TNF blocking could be harmful,

Keywords:

Anti-TNF Inhibitors
Colonic Perforation
Amebic Colitis

[☆] O caso foi originado no Serviço Ocidental de Saúde, setor de Reumatologia, Cali, Colômbia.

* Autor para correspondência.

E-mail: jprestrep@lycos.com (J.P. Restrepo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.09.004>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

increasing amebic virulence. We describe the case of a 46-year-old woman with spondyloarthritis who presented a colonic perforation due to invasive amebic colitis during anti-TNF use.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O TNF (fator de necrose tumoral) é uma importante citocina envolvida na patogênese da artrite reumatoide e da espondiloartrite. Demonstrou-se que os inibidores do TNF são eficazes no tratamento da espondiloartrite axial e periférica e em algumas manifestações extra-articulares; entretanto, são relatadas algumas complicações infecciosas. Estas incluem as infecções bacterianas, micobacterianas, virais e fúngicas. A infecção amebiana não tem sido descrita durante o uso de inibidor do TNF. Descreve-se o caso de uma mulher de 46 anos com espondiloartrite que apresentou perfuração do colo por colite amebiana invasiva durante o uso de anti-TNF.

Relato de caso

A mulher de 46 anos tinha diagnóstico prévio de espondiloartrite com base nos critérios da ASAS¹. Foi tratada com 40 mg de adalimumabe subcutâneo em semanas alternadas durante quatro meses, com bom controle da atividade da doença. Ela manifestou dor abdominal difusa e diarreia mucosa por duas semanas. O exame físico revelou abdome distendido sem ruídos hidroaéreos e sensibilidade rebote difusa, de modo que foi diagnosticada peritonite aguda. Os exames laboratoriais revelaram os seguintes resultados: contagem de leucócitos: 11.980/mm³, com 73% de neutrófilos; hemoglobina: 9,6 g/dL; PCR: 55 mg/L. Uma laparotomia de emergência mostrou múltiplas e pequenas perfurações e peritonite grave; realizou-se uma hemicolectomia à direita, com drenagem de fístula mucosa do íleo e intraperitoneal. Foram administrados metronidazol, ertapeném e teclozana durante a internação na unidade de terapia intensiva. O exame histopatológico do intestino removido revelou extensas áreas de ulceração com abundantes trofozoítas de *E. histolytica* (figs. 1 e 2). Um mês mais tarde, a paciente recebeu alta sem outras complicações. Atualmente, está sendo medicada com 250 mg de naproxeno duas vezes ao dia, com resposta parcial, enquanto se faz o fechamento da ileostomia para a retomada do adalimumabe.

Discussão

A *Entamoeba histolytica* é um protozoário extracelular que causa principalmente colite e abscesso hepático, sendo responsável por 100 mil óbitos no mundo a cada ano. A perfuração intestinal ocorre em 1 a 6% dos pacientes com amebíase, mas sua mortalidade é extremamente alta, variando de 55 a 100%.²

O TNF desempenha um papel importante na patogênese da infecção parasitária,^{3,4} e é considerado o principal mediador da imunidade celular contra a amebíase. A gamainterferona e o fator 1 estimulante de colônias atuam sinergicamente

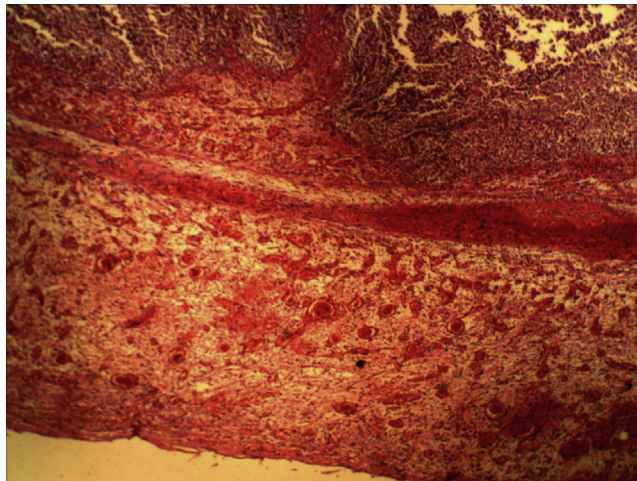


Figura 1 – Exame histológico do colo ressecado evidenciou extensa ulceração da mucosa.

com o TNF na ativação dos macrófagos quando se usa um modelo murino.⁵ *In vitro*, o TNF produzido pelos macrófagos pode matar a *E. histolytica*.⁶

Por outro lado, Blasquez *et al.* demonstraram que o TNF pode potencializar a virulência amebiana e é quimiotático para a *E. histolytica*.⁷ A adesão amebiana à mucosa do colo é mediada pela lectina galactose-inibível,⁸ que é um potente estimulante da produção de TNF. O óxido nítrico (NO) é uma importante molécula efetora produzida por macrófagos ativados para toxicidade *in vitro* contra os trofozoítas da *E. histolytica*; sua produção aumenta com o TNF.⁹ Macrófagos isolados de granulomas hepáticos amebianos têm defeito

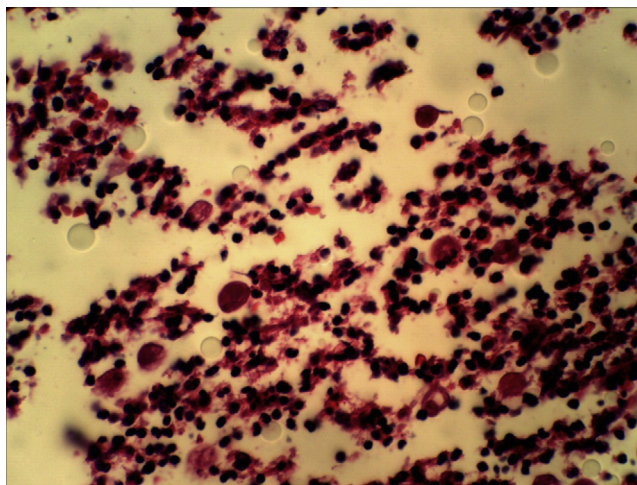


Figura 2 – Visualização em grande aumento de trofozoítas da *E. histolytica* no colo direito (40 x).

na produção de TNF,¹⁰ NO¹¹ e H₂O₂.¹² Por fim, os anticorpos anti-TNF inibem a liberação de TNF, a produção de NO e a atividade amebicida pelos macrófagos murinos ativados.¹³

Concluindo, o TNF tem papel duplo – inicialmente é quimiotático para *E. histolytica*, potencializando sua adesão aos enterócitos por meio de uma lectina galactose-inibível e depois ativando os macrófagos para matarem a ameba por meio da liberação de NO; assim, o bloqueio do TNF poderia ser prejudicial por aumentar a virulência da ameba. Este é o primeiro caso de perfuração do colo por colite amebiana invasiva durante terapia anti-TNF que se tem conhecimento. Recomenda-se a desparasitação da *E. histolytica* em áreas endêmicas antes de iniciar a terapia anti-TNF, e regularmente durante seu uso.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Rudwaleit M, Van der Heijde D, Ladewé R. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777–83.
- Ishida H, Inokuma S, Murata N, Hashimoto D, Satoh K, Ohta S. Fulminant amoebic colitis with perforation successfully treated by staged surgery: a case report. *J Gastroenterol*. 2003;38:92–6.
- Clark I, Cowden W, Butcher G, Hunt N. Possible roles of tumor necrosis factor in the pathology of malaria. *Am J Pathol*. 1987;129:192–9.
- Moll H, Kerstin B, Bogdan C, Solbach W, Rollinghoff M. Production of tumor necrosis factor during murine cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol*. 1990;12:438–94.
- Denis M, Chadee K. Cytokine activation of murine macrophages for in vitro killing of *Entamoeba histolytica* trophozoites. *Infect Immun*. 1989;57:1750–6.
- Denis M, Chadee K. Human neutrophils activated by interferon- γ and tumour necrosis factor- α kill *Entamoeba histolytica* in vitro. *J Leukocyte Biol*. 1989;46:270–4.
- Blasquez S, Zimmer C, Guigon G, Olivo-Marin J, Guillén N, Labruyère E. Human tumor necrosis factor is a chemoattractant for the parasite *Entamoeba histolytica*. *Infect Immun*. 2006;74:1407–11.
- Petri W, Smith R, Schlesinger P, Murphy C, Ravdin J. Isolation of the galactose-binding lectin which mediates the in vitro adherence of *Entamoeba histolytica*. *J Clin Invest*. 1987;80:1238–44.
- Lin J, Chadee K. Macrophage cytotoxicity against *Entamoeba histolytica* trophozoites is mediated by nitric oxide from L-arginine. *Immunol*. 1992;148:3999–4005.
- Wang W, Keller K, Chadee K. Modulation of tumour necrosis factor production in macrophages in *Entamoeba histolytica* infections. *Infect Immun*. 1992;60:3169–74.
- Wang W, Keller K, Chadee K. *Entamoeba histolytica* modulates the nitric oxide synthase gene and nitric oxide production for cytotoxicity against amoebae and tumour cells. *Immunol*. 1994;83:601–10.
- Denis M, Chadee K. In vitro and in vivo studies of macrophage functions in amoebiasis. *Infect Immun*. 1988;56:3126–31.
- Lin JY, Seguin R, Keller K, Chadee K. Tumor necrosis factor alpha augments nitric oxide-dependent macrophage cytotoxicity against *Entamoeba histolytica* by enhanced expression of the nitric oxide synthase gene. *Infect Immun*. 1994;62:1534–41.