



RELATO DE CASO

TUBERCULOSE (TB) MILIAR APÓS O USO DE ADALIMUMABE NA DOENÇA DE CROHN (DC): UM RELATO DE CASO

MILIAR TUBERCULOSIS AFTER THE USE OF ADALIMUMAB IN THE CROHN'S DISEASE: A CASE REPORT

Everson Fernando Malutta¹

Cristina Matos²

Claiza Barretta La Bella³

Bruno Scolaro⁴

Maria Carolina Casa Souza⁵

Bruna Miers May⁵

RESUMO

O adalimumabe é uma imunoglobulina monoclonal humana que bloqueia os efeitos do TNF alfa, mostrando-se efetivo nas doenças inflamatórias intestinais. É relatado um caso de tuberculose (TB) miliar secundária ao uso de adalimumabe. Paciente feminina, 39 anos, com diagnóstico de Doença de Crohn (DC), prova tuberculínica (PPD) prévio não reator e radiografia de tórax prévia sem particularidades estava em uso contínuo de mesalazina, azatioprina e adalimumabe quando apresentou quadro de febre diária e noturna por 15 dias, associada à sudorese e anorexia. Foi internada para investigação, onde se observou nos exames laboratoriais PCR > 90 e VHS de 60mm. Na tomografia computadorizada (TC) de tórax identificou-se pneumopatia bilateral com aspecto de distribuição miliar e linfonodomegalia mediastinal sugerindo processo infeccioso por TB. A pesquisa de BAAR no escarro (três amostras) foi negativa. O diagnóstico final foi de TB miliar. O tratamento instituído foi com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. A paciente apresentou boa evolução, recebendo alta hospitalar após sete dias de internação. Necessitou de pausa temporária do uso da azatioprina e do adalimumabe, permanecendo apenas com mesalazina para o tratamento de manutenção da DC e retomou a aplicação de adalimumabe dois meses após o início do tratamento. A exclusão da TB pulmonar latente é obrigatória antes do uso de bloqueadores do TNF- α . No presente relato, a paciente apresentava PPD não reator e uma radiografia de tórax prévia sem particularidades, no entanto apresentou a complicação pulmonar oportunista.

Palavras-chave: Doença de Crohn. Tuberculose. Terapia biológica. Fator de necrose tumoral alfa.

ABSTRACT

Adalimumab, a human monoclonal immunoglobulin that blocks the effects of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), is commonly used for treatment of inflammatory bowel diseases. Here, we report a case of miliary tuberculosis (TB), secondary to the use of adalimumab. A 39 year-old female, undergoing treatment for Crohn's disease (CD) with a drug cocktail comprising mesalazine, azathioprine and adalimumab, exhibited fever for 15 consecutive days accompanied by excessive

¹ Professor de Gastroenterologia da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Doutor em Ciências, área de concentração Gastroenterologia Clínica, pela Universidade de São Paulo. E-mail: everson.gastro@gmail.com.

² Professora de Nutrição da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Mestre em Engenharia de Produção pela Universidade Federal de Santa Catarina.

³ Professora de Nutrição da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UNIVALI.

⁴ Professor de Cirurgia da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Médico Coloproctologista.

⁵ Acadêmicas do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI).



sweating and anorexia. Prior to initiating treatment for CD, the patient's tuberculin skin test (PPD) was negative and chest x-rays were normal. Upon admission to the hospital for febrile symptoms, blood tests showed C-reactive protein levels >90 and erythrocyte sedimentation rate of 60mm. A CT scan revealed bilateral pneumopathy with miliary dissemination and mediastinal lymphadenopathy, all suggestive of active TB infection. The patient was treated with an antibiotic cocktail consisting of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol. During treatment with antibiotics, mesalazine only was prescribed for managing CD symptoms. The TB infection responded well to the antibiotic cocktail and the patient was discharged after seven days of hospitalization. Adalimumab therapy was re-instated two months after initiation of antibiotic treatment. Although latent TB had been excluded before beginning treatment with TNF- α blockers, this case illustrates that physicians should consider the possibility of opportunistic TB infection when administering immunosuppressive drugs.

Keywords: Crohn's Disease. Tuberculosis. Biological therapy. Tumor necrosis factor alpha.

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC), assim como a Retocolite Ulcerativa (RCU), é uma doença inflamatória crônica e incapacitante do sistema digestivo de etiologia ainda desconhecida. Tem características de períodos de atividade e remissão, podendo evoluir para complicações como estenoses, fístulas e abscessos ⁽¹⁻²⁾.

Apesar da etiologia da Doença de Crohn não ter sido totalmente esclarecida, sabe-se que o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) é uma citocina pró-inflamatória considerada a chave na patogênese da DC e da RCU, estando abundantemente expressa no trato gastrointestinal de pacientes com doenças inflamatórias intestinais e contribuindo para a inflamação da mucosa intestinal ⁽³⁾. Esse fator desempenha um importante papel na regulação de uma cascata de eventos marcados por uma rápida ativação de citocinas e proteínas de fase aguda, tais como a interleucina-6 e a proteína C reativa ⁽⁴⁾.

O adalimumabe é uma imunoglobulina monoclonal humana que bloqueia os efeitos do TNF α ⁽⁵⁾. Esse medicamento tem se mostrado efetivo para indução e manutenção da remissão em pacientes com DC ativa, moderada a severa, perianal ou luminal, ou naqueles pacientes que se demonstraram intolerantes ou pouco respondedores ao uso de infliximabe ⁽⁶⁾. Os resultados que os biológicos têm mostrado no controle efetivo das doenças inflamatórias intestinais revolucionou o tratamento desse grupo de patologias. No entanto, uma questão desfavorável com relação a essas drogas é a existência de um potencial para a toxicidade sistêmica relacionada com os efeitos imunossupressores, incluindo sérias infecções e um risco aumentado de malignidade ⁽⁷⁾.

Ao neutralizar o TNF- α , exercendo, por isso, ação imunomoduladora e imussupressora, o uso de biológicos como infliximabe e adalimumabe eleva o risco de infecções oportunistas ⁽⁸⁾. Dentre elas, destaca-se o aumento da incidência de reativação de focos da tuberculose (TB) latente, sendo que a



ocorrência dessa reativação varia de acordo com a prevalência de tuberculose na população analisada. Diante desse fato, é indiscutível a necessidade de realização de um rastreamento para infecção ativa ou latente de TB antes do início da terapia com biológicos⁽⁹⁾.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 39 anos, com diagnóstico de DC há aproximadamente um ano e seis meses, sem demais comorbidades. Apresentava teste tuberculínico (PPD) prévio não reator e radiografia de tórax prévia sem alterações e estava em uso contínuo de mesalazina 500 mg. (seis comprimidos/dia), azatioprina 50 mg. (três comprimidos/dia) e há 11 meses utilizando adalimumabe 40 mg. a cada 14 dias para tratamento da doença. Veio à consulta com queixa de febre diária, aferida em uma média de 39° C e predominantemente noturna há 15 dias, associada à intensa sudorese e anorexia. Avaliando o caso, solicitou-se sua internação no Hospital e Maternidade Marieta Konder Bornhausen para investigação. Já no primeiro dia de internação observou-se ao exame físico pulmonar presença de estertores bilateramente e uma saturação de O₂ de 96%. Nessa mesma ocasião, realizou-se uma radiografia de tórax, onde foi possível a visualização de um infiltrado retículo nodular difuso e bilateral notadamente nos lobos inferiores (Figura 1).

Ainda durante a internação, outros exames foram solicitados. Observou-se um PCR > 90 e um VHS de 60. A tomografia computadorizada (TC) de tórax demonstrou uma imagem sugestiva de processo infeccioso por TB miliar (Figura 2). A pesquisa de BAAR no escarro (três amostras) foi negativa.

Diante do quadro, a paciente foi diagnosticada com TB miliar, iniciando o tratamento para a patologia com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Ainda no hospital, apresentou boa evolução, recebendo alta hospitalar após sete dias de internação. Antes da alta foi orientada a continuar com o tratamento para tuberculose miliar e a realizar acompanhamento ambulatorial especializado. Necessitou de pausa temporária do uso da azatioprina e do adalimumabe até melhora total do quadro pulmonar, permanecendo apenas com mesalazina para o tratamento da doença de Crohn durante esse período. Após cerca de dois meses, apresentando melhora clínica acentuada, retomou a aplicação de adalimumabe. Para publicação deste caso paciente forneceu consentimento para uso de suas informações.

DISCUSSÃO

As terapias com biológicos, cujo alvo é o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), como o infliximabe e o adalimumabe, são cada vez mais utilizadas no manejo das doenças inflamatórias intestinais, no entanto, a sua utilização está associada a infecções oportunistas. Nos pacientes com DC,



o risco de infecção é ainda maior quando o uso dessa classe de drogas é combinado ao uso de imunossuppressores como os corticóides, metotrexato, azatioprina e a 6-mercaptopurina ⁽¹⁰⁾.

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, normalmente como uma reativação de uma tuberculose latente, é uma importante complicação do uso de agentes anti- TNF α ⁽¹¹⁾. Estima-se que essa reativação seja cerca de duas a 20 vezes mais comum nos pacientes em uso de biológicos do que na população em geral ⁽¹²⁾.

A característica patológica chave que se forma durante a resposta imune contra a *Mycobacterium tuberculosis* é uma coleção de células do sistema imunológico que envolvem a bactéria, chamado de granuloma. O conjunto de granulomas que limitam com sucesso o crescimento bacteriano define o estado latente da infecção no hospedeiro. O TNF α tem um importante papel em regular a função do granuloma, aumentando a ativação de macrófagos, a produção de citocinas e o recrutamento de células inflamatórias durante a infecção por TB ⁽¹³⁾.

A redução na atividade do TNF α durante o tratamento com biológicos, inibindo dessa forma a formação do granuloma, pode levar à reativação da TB latente ⁽¹⁴⁾. Portanto, a exclusão da TB pulmonar latente é obrigatória antes do uso de bloqueadores do TNF- α , sendo necessário seu rastreamento ⁽⁷⁾.

Tradicionalmente, esse rastreamento para tuberculose inclui uma minuciosa história clínica tentando resgatar uma infecção anterior não tratada ou parcialmente tratada, a estratificação do risco de exposição a casos de doença ativa, evidências na radiografia de tórax que indicam uma infecção prévia e o exame de prova tuberculínica ⁽¹⁵⁾. No entanto, o uso do teste tuberculínico é controverso devido às elevadas taxas de terapia imunossupressora prévia que os pacientes com doenças inflamatórias intestinais apresentam. Além disso, a especificidade do teste também fica comprometida graças aos falso-positivos nos pacientes vacinados pela BCG e naqueles com infecção por outras micobactérias ⁽¹⁶⁾. Diante disso, o teste Quantiferon TB surgiu como uma alternativa a prova tuberculínica, propondo-se a ser mais sensível e mais específico. Da mesma forma, a falta de um padrão ouro para o diagnóstico de uma infecção por tuberculose latente significa que ainda são necessários mais estudos para determinar o valor desses novos testes ⁽¹⁵⁾.

Após a realização de exames, o tratamento preventivo deve ser iniciado em todos os pacientes com suspeita de infecção latente da tuberculose ⁽¹⁷⁾.

No presente relato, a paciente apresentava PPD não reator e radiografia de tórax prévia normal, no entanto, desenvolveu a complicação pulmonar oportunista. Por isso, no caso de uso de drogas imunossupressoras o médico deve estar ciente da possibilidade desse tipo de complicação assim como estar pronto para reconhecer e manejar, diminuindo a morbidade e mortalidade desses pacientes ⁽¹⁸⁾.



REFERÊNCIAS

1. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. Tumor necrosis factor- α antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2013; 5: 765-79.
2. Kolombel JF, Sandborn WJ, Reisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination: therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1382-95.
3. Lichtenstein GR. Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013; 6: 269-93.
4. Asgharpour A, Cheng J, Biskston SJ. Adalimumab treatment in Crohn's disease: an overview of long-term efficacy and safety in light of the extend trial. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2013; 6: 153-60.
5. Kohli R, Namek K. Adalimumab (Humira) induced acute lung injury. *Am J Case Rep* 2013; 14: 173-5.
6. Armuzzi A, Pugliese D, Nardone OM, Guidi L. Management of difficult-to-treat patients with ulcerative colitis: focus on adalimumab. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: 289-96.
7. Kouklakis G, Efremidou EI, Pitiakoudis M, Liratzopoulos N, Polychronidis. Development of primary malignant melanoma during treatment with a TNF- α antagonist for severe Crohn's disease: a case report and review of the hypothetical association between TNF- α blockers and cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: 195-9.
8. Batista RR, Toledo PS, Albuquerque IC, Formiga GJS. Tuberculose pleural após uso de adalimumabe na doença de Crohn: relato de caso. *Rev Bras Coloproct.* 2011; 31: 85-8.
9. Yoo IK, Choung RS, Hyun JJ et al. Incidences of serious infections and tuberculosis among patients receiving anti-tumor necrosis factor alfa therapy. *Yonsei Med J.* 2014; 55: 442-8.
10. Ma C, Walters B, Fedorak RN. Varicella zoster meningitis complicating combined anti-tumor necrosis factor and corticosteroid therapy in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 3347-51.
11. Hatemi G, Melikoglu M, Ozbakir F, Tascilar K, Yazici H. Quantiferon-TB Gold in tube assay for the screening of tuberculosis before and during treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14.
12. Thomson ABR, Gupta M, Freeman HJ. Use of the tumor necrosis factor-blockers for Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 35: 4823-54.
13. Fallahi-Sichani M, Flynn JL, Linderman JJ, Kischner DE. Differential risk of tuberculosis reactivation among anti-TNF therapies is due to drug binding kinetics and permeability. *J Immunol.* 2012; 188: 3169-78.
14. Martin P, Medeiros AC, Goldenstein- Schainberg C. O papel dos inibidores do fator de necrose tumoral no tratamento da artrite idiopática juvenil. *Rev Bras Reumatol.* 2006; 46: 126-33.



15. Lalvani A, Millington K A. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmunity Reviews*. 2008; 147-52.
16. Andrisani G, Armuzzi A, Papa A. Comparison of Quantiferon-TB Gold versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013; 22: 21-5.
17. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J*. 2012; 59.
18. Kohli R, Namek K. Adalimumab (Humira) induced acute lung injury. *Am J Case Rep*. 2013; 14: 173-5.



ANEXOS

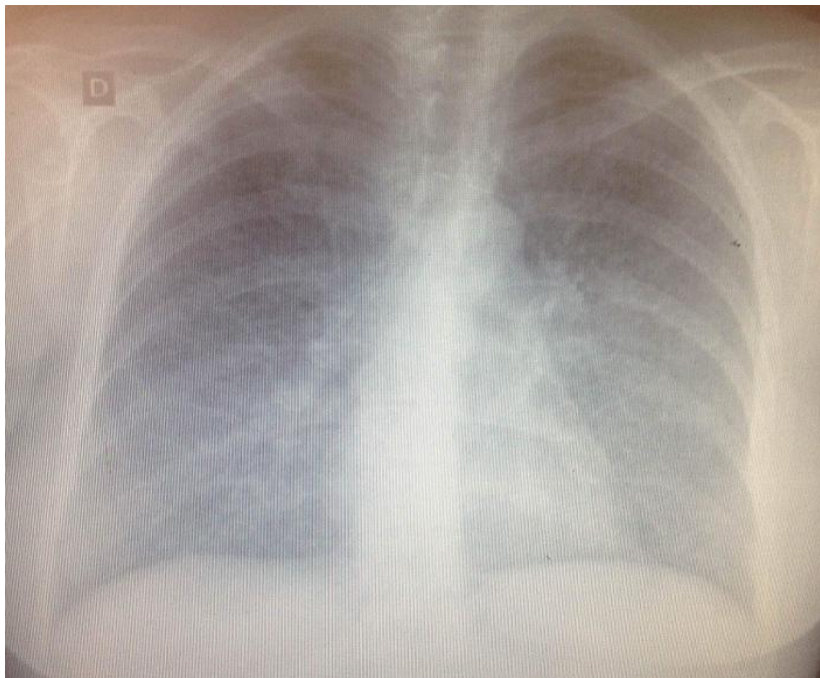


Figura 1. Radiografia de tórax.

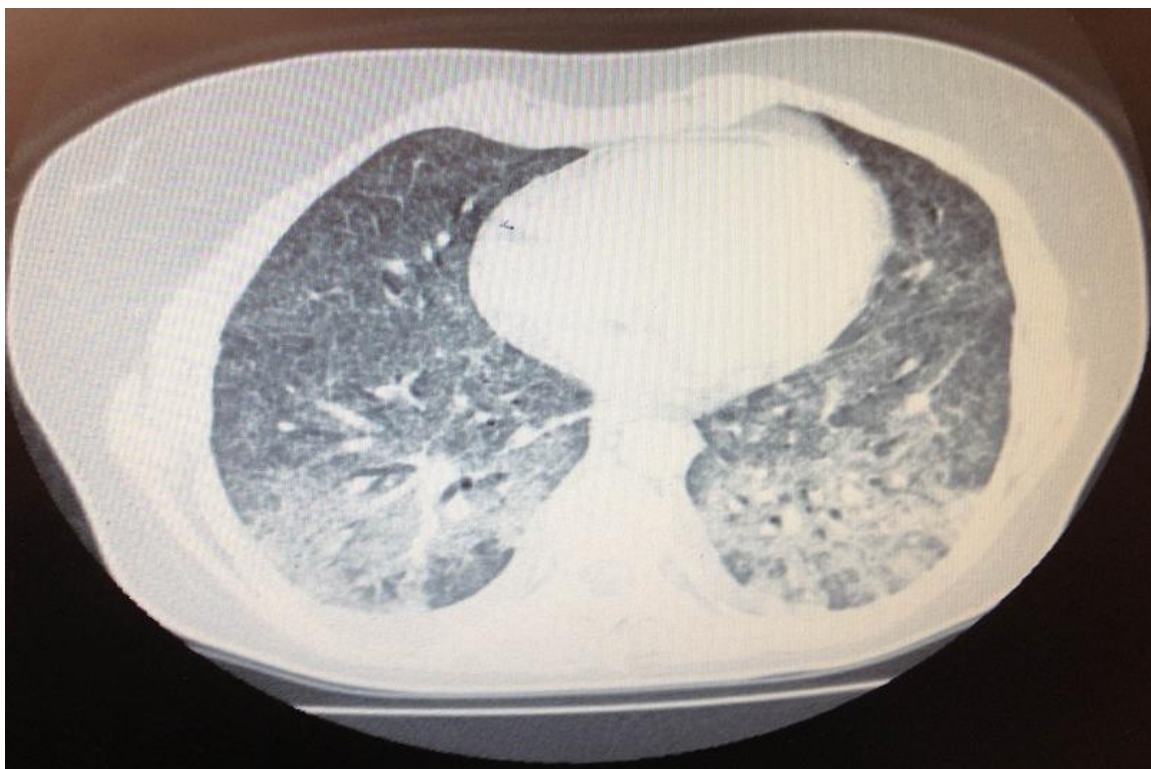


Figura 2: Tomografia computadorizada de tórax demonstrando pneumopatia bilateral com aspecto de distribuição miliar, além de linfonomegalia mediastinal.