

Psoríase pustulosa palmoplantar como efeito paradoxal do uso de adalimumabe: relato de caso

Fernanda Del Pintor Bidoia^I, Eduardo Vinicius Mendes Roncada^{II}, Luiza Vasconcelos Schaefer^{III}, Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu^{III}, Gisele Keiko Machado Shimizu^{IV}, Katarine Tronco Gasparini^I

Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente (SP)

RESUMO

Contexto: A psoríase é uma doença crônica com taxa de prevalência variável no mundo, e com uma infinidade de opções terapêuticas para o seu tratamento. Para as formas mais graves ou associadas a outras comorbidades, vem se destacando o uso dos imunobiológicos. Dentre estes, os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa apresentam grande espectro de uso em todo o território nacional. **Descrição do caso:** Homem de 36 anos de idade, tabagista, fez uso de infliximabe por dois anos devido a espondilite anquilosante, com insucesso terapêutico, mas sem efeitos adversos. Devido à má resposta clínica, a medicação foi substituída por adalimumabe e, após quatro anos de uso deste imunobiológico, o paciente evoluiu com lesões eritematosas-descamativas encimadas por pústulas estéreis na região palmoplantar. Não tinha história pessoal ou familiar de psoríase, sendo realizado o diagnóstico de efeito paradoxal ao uso da medicação imunobiológica, caso raro. **Discussão:** Os efeitos adversos dos imunobiológicos incluem infecções, reativação de infecções latentes, insuficiência cardíaca, efeito paradoxal. Este último consiste no aparecimento de psoríase em pacientes que usavam imunobiológicos devido a outras doenças de base; exacerbação de uma psoríase já em tratamento; ou surgimento de novas formas de psoríase. São reações raras, porém causam grande prejuízo na qualidade de vida do paciente, podendo até interferir no tratamento em andamento. **Conclusões:** Os efeitos paradoxais são divididos entre lesões *de novo* nos pacientes ou exacerbação de uma patologia previamente existente. Isso dificulta o diagnóstico do efeito adverso e, muitas vezes, retarda o tratamento do paciente. Buscamos, com este relato, alertar os médicos sobre a doença e seu tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos, adalimumab, psoríase, espondilite anquilosante, pele

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença com incidência na população mundial em torno de 1% a 2%. No Brasil, não há até o momento definição exata da incidência da doença.^{1,2} O uso dos medicamentos imunobiológicos vem sendo amplamente difundido na prática dermatológica para o tratamento da psoríase, principalmente para pacientes com psoríase moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância

às terapias tradicionais, prejuízo na qualidade de vida; e também para pacientes portadores de artrite psoriásica.²

Dentre os imunobiológicos, os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) apresentam grande utilidade no controle de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, como a psoríase, apresentando boas taxas de resposta e melhora nos questionários sobre qualidade de vida dos pacientes.² Efeitos adversos associados ao uso dessas medicações incluem principalmente aumento do risco de infecções, especialmente de

^IMédicas em especialização em regime de equivalência à Residência Médica pela Sociedade Brasileira de Dermatologia em Dermatologia pelo Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista.

^{II}Dermatologistas e professores da Disciplina de Dermatologia pela Universidade do Oeste Paulista.

^{III}Dermatologista e chefe da Residência de Dermatologia do Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista.

^{IV}Dermatologista, consultório particular.

Endereço para correspondência:

Eduardo Vinicius Mendes Roncada

Av. Cel. José Soares Marcondes, 262 — Presidente Prudente (SP) — CEP 19053-575

Tel. (18) 3223-2244 — E-mail: eduardoroncada.dermatologia@hotmail.com

Fontes de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesse: nenhum declarado.

Entrada: 21 de novembro de 2017. Última modificação: 5 de fevereiro de 2018. Aceite: 15 de fevereiro de 2018.

vias aéreas superiores e trato gênito-urinário, reações infusionais e reativação de infecções latentes, como a tuberculose.² Os efeitos paradoxais ao uso dessas medicações são raros, porém de interesse médico, devido à possibilidade de ocorrência; as taxas de efeitos paradoxais em usuários de imunobiológicos anti-TNF-alfa chegam a atingir 5 casos a cada 100 pacientes/ano.³ A psoríase paradoxal consiste em um dos efeitos colaterais possíveis e raros ao uso dos anti-TNF-alfa, sendo relatado no caso a seguir.¹

RELATO DO CASO

Homem de 36 anos de idade, tabagista, apresentava espondilite anquilosante há 15 anos e fazia uso de infliximabe endovenoso, na dose 5 mg/kg/dose, há 6 anos. Fez uso desta medicação por dois anos, sem efeitos adversos, porém com insucesso terapêutico; sendo assim, a medicação foi substituída por adalimumabe, na dose de 40 mg por semana. Após quatro anos de uso do imunobiológico, o paciente deu entrada no Hospital Regional de Presidente Prudente com queixa de placas eritematosas-descamativas, encimadas por pequenas pústulas, restritas à região palmoplantar de início súbito (Figuras 1, 2 e 3), e uma placa eritematosa-descamativa na



Figura 2. Detalhe das lesões eritematosas-descamativas nas palmas das mãos de paciente em uso de adalimumabe há quatro anos.



Figura 1. Lesões pustulosas dissecadas sobre base eritematosa-descamativa na região palmar, de paciente em uso de adalimumabe há quatro anos.



Figura 3. Placas eritematosas-descamativas na planta do pé em paciente em uso de adalimumabe há quatro anos.

região interglútea. A biópsia cutânea e o exame anatomopatológico confirmaram o diagnóstico de psoríase, revelando hiperqueratose, acantose com alongamento e espessamento de cristas epidérmicas, tortuosidade e congestão dos capilares dérmicos, além de presença de neutrófilos formando microabscessos na camada córnea, chamados de microabscesso de Munro (**Figura 4**). Sendo assim, foi mantido o adalimumabe e iniciado tratamento com corticoide tópico local para o paciente, apresentando boa evolução do quadro e resolução parcialmente completa das lesões até o momento.

Este relato foi cadastrado na Coordenadoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (CPDI), sob o número 3.902, foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente (SP).

DISCUSSÃO

Os esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento da psoríase são diretamente influenciados pela extensão das lesões do paciente, tratamentos já realizados e seu sucesso, e associação com outras comorbidades, a exemplo da artrite reumatoide.² Em muitos casos, os dermatologistas se

deparam com a necessidade de utilizar medicamentos sistêmicos, dentre eles os imunobiológicos, especialmente os que atuam bloqueando o TNF-alfa, como infliximabe, etanercept e adalimumabe.⁴

Apesar de serem considerados seguros, os efeitos adversos ao uso de imunobiológicos podem ser encontrados e incluem infecções, reativação de tuberculose latente, exacerbação de insuficiência cardíaca, doenças desmielinizantes, síndrome lúpus-like induzida por drogas, que cessa após a suspensão da medicação, e reações cutâneas paradoxais.^{2,5} As reações paradoxais, ainda que raras (**Tabela 1**), podem ser encontradas em todas as classes de imunobiológicos, mas principalmente nos anti TNF-alfa.² Harrison e cols.⁶ sugerem que as maiores taxas são encontradas em pacientes tratados com adalimumabe; entretanto, Pugliese e cols.³ apontam para o fato de não haver significância estatística entre as taxas de efeito paradoxal causado por infliximabe ou adalimumabe.

As reações paradoxais são divididas na literatura em dois grandes grupos: indução de psoríase *de novo* em pacientes que utilizavam a medicação por outra doença como doença de Crohn, artrite reumatoide, espondilite anquilosante e nunca haviam tido psoríase, ou na forma de exacerbação de uma psoríase preexistente durante o curso do tratamento com

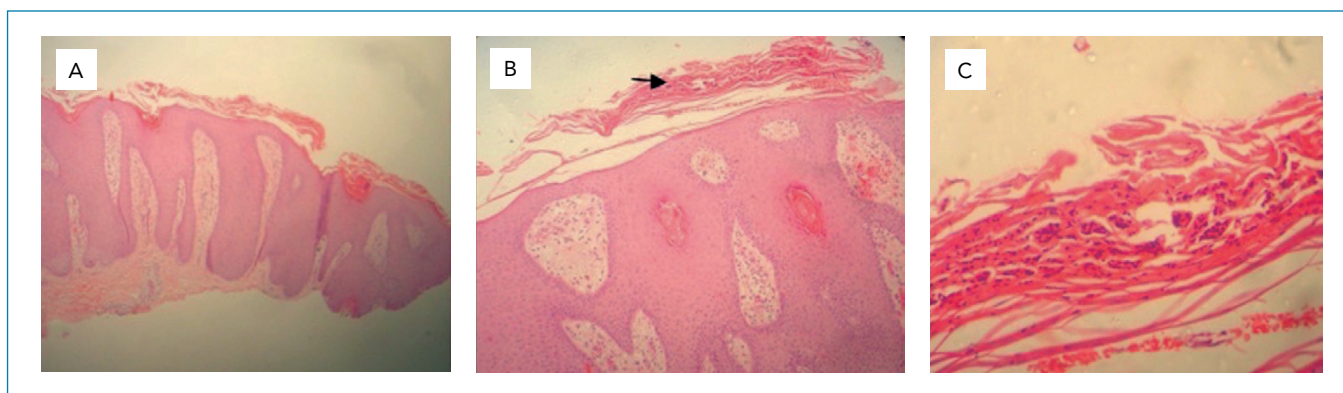


Figura 4. Fotomicroscopia da pele (hematoxilina-eosina). A. Fotografia de toda a área da biópsia, mostrando hiperqueratose, acantose com alongamento e espessamento de cristas epidérmicas (aumento de 40 x). B. Foco de paraceratose com neutrófilos (seta), adelgaçamento da camada granular e discreto edema de derme papilar (aumento de 100 x). C. Detalhe da camada córnea com paraceratose e microabscesso de neutrófilos, chamado de microabscesso de Munro (aumento de 400 x).

Tabela 1. Resultados da busca sistematizada nas bases de dados médicas realizada no dia 27/11/2017

Base de Dados	Estratégia de busca	Resultados	Relatos relacionados
EMBASE (via Elsevier)	(PSORIASIS) AND (BIOLOGIC THERAPY) Filters: journal	71	3
LILACS (via BVS)	("Psoriasis"[Mesh]) AND ("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) AND ("Adalimumab"[Mesh])	3	0
MEDLINE (via PubMed)	("Psoriasis"[Mesh]) AND ("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) AND ("Adalimumab"[Mesh]) Filters: Case Reports	14	10

imunobiológicos anti-TNF-alfa.⁴ Nesta última, ainda existe a possibilidade de a lesão se apresentar com a mesma morfologia ou com outra forma diferente daquela inicialmente apresentada pelo paciente. Vale salientar que estudos recentes apontam o tabagismo como fator de risco importante para o desenvolvimento de psoríase paradoxal,^{3,7} fator este que o paciente do caso aqui relatado possuía. Por outro lado, o uso concomitante de imunobiológicos com imunossuppressores, em determinados pacientes, demonstra risco menor do desenvolvimento dessa reação.³

Forma mais comumente encontrada, a psoríase *de novo* costuma afetar principalmente mulheres que fazem uso de imunobiológicos por doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide e, dentre estes, casos secundários ao infliximabe são mais relatados na literatura, seguidos por etanercept e adalimumabe, respectivamente.⁴ O tempo para aparição das reações costuma ser controverso, podendo variar de dias a até 80 meses de tratamento,^{1,4} mas comumente as reações ocorrem após poucos meses de tratamento.⁴ As manifestações variam entre as formas gutata, invertida, vulgar, pustulosa generalizada e, principalmente, palmoplantar.⁴ Esses dados apontam para a raridade do caso deste relato, visto que o paciente evoluiu com uma psoríase de novo, sendo homem, tabagista, que não desenvolveu reações com o uso de infliximabe, mas sim após longo tempo do uso do adalimumabe.

Poucos casos na literatura relatam as reações paradoxais como exacerbação de uma doença prévia,⁴ provavelmente pela dificuldade diagnóstica, pois muitas vezes a própria evolução da enfermidade compreende períodos de melhora e piora. Entretanto, casos em que a psoríase se apresenta de outra forma, com variabilidade em relação às lesões prévias, favorecem o diagnóstico e o rápido tratamento.

A fisiopatogenia das reações paradoxais ao uso de bloqueadores TNF-alfa ainda não está bem estabelecida, porém estudos recentes têm demonstrado que o desequilíbrio e o aumento na produção de interferon-alfa sejam a chave para o desencadear da reação.^{1,2} Por esta razão, Seneschal e cols.⁸ realizaram estudos imunistoquímicos nas biópsias de lesões suspeitas por equipes britânicas, sendo demonstrado aumento na expressão da proteína MxA (*anti-myxovirus-resistance protein A*), altamente relacionado à atividade dos interferon-alfa, de forma muito mais expressiva que as biópsias controle localizadas em áreas de lesões prévias ou áreas de pele sã.⁸

O tratamento depende da extensão das lesões e do prejuízo que o quadro possa estar causando ao doente.² Inicialmente, o Consenso Brasileiro de Psoríase² recomenda que sejam adicionados à terapêutica corticoides tópicos e/ou corticoide tópico associado a análogos da vitamina D (calcipotriol), e/ou fototerapia, especialmente para lesões novas e pequenas. Na maioria das vezes, não há necessidade de suspensão do

imunobiológico na vigência de efeitos paradoxais localizados. Entretanto, quando o caso é mais grave, este necessita da substituição também de terapia oral como acitretina, metotrexato e ciclosporina, fato este que ocorre em cerca de 75% dos pacientes que apresentam a psoríase paradoxal extensa.⁹

Embora não haja consenso, a suspensão da medicação em casos eritrodérmicos graves é muitas vezes indicada, especialmente se não é imprescindível manter o imunobiológico para a doença de base.⁴ Rahier e cols.¹⁰ apresentaram estatística importante: cerca de 34% de pacientes que necessitaram descontinuar a medicação devido gravidade das lesões psoríaseformes e recorrência do quadro apesar dos outros tratamentos associados.⁹ Como nova opção, é recomendada a introdução de nova classe de imunobiológicos, como os anti-interleucinas (IL)-12 e 23, ou anti-IL-17-A, visto que todos os bloqueadores do TNF-alfa costumam ter ações semelhantes.¹¹

O paciente do presente relato já havia feito uso de um tipo de anti-TNF por anos, sem desenvolvimento de efeito paradoxal, vindo apresentar a doença quando trocou de imunobiológico, porém da mesma classe (anti-TNF-alfa). Mediante o diagnóstico de psoríase palmoplantar como efeito paradoxal do adalimumabe, optamos por tratamento tópico com corticoide, visto que os dados da literatura^{1,2,4} são de que não há necessidade de interrupção imediata do imunobiológicos para quadros paradoxais localizados como este, restrito à palma e planta. O paciente evoluiu favoravelmente, com melhora importante das lesões dermatológicas. O caso do paciente é raro, mas a psoríase apresentada não é grave ou eritrodérmica; sendo assim, foi optado por manter o uso do imunobiológico, visto que a espondilite anquilosante do paciente se beneficia da medicação. Caso não houvesse melhora apenas com o corticoide, poderia ser utilizada associação com calcipotriol tópico ou também fototerapia. Casos como este, de psoríase paradoxal *de novo* ao uso do adalimumabe são raros, sendo descritos cerca de um caso para cada 550 pacientes tratados ao longo de um ano, segundo Harrison e cols.⁶

A psoríase ainda é uma entidade que carece de estudos, porém novas tecnologias farmacêuticas vêm sendo empregadas com boa resposta para o tratamento dos pacientes graves. Nas últimas décadas, com o incremento do uso da terapia imunobiológica no tratamento das doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, e com o uso cada vez mais frequente dos agentes anti-TNF alfa, acreditamos que haverá aumento na incidência de efeitos colaterais, em especial, os cutâneos. Dentre os efeitos adversos cutâneos dos imunobiológicos, o mais comum é a reação no local da aplicação, mas podem também ocorrer infecções locais por vírus ou bacterianas pela própria imunossupressão causada pela medicação. Além disso, os efeitos paradoxais associados aos

imunobiológicos tendem a se tornar cada vez mais frequentes; portanto, chamamos a atenção para o reconhecimento precoce desses efeitos, importante para os médicos que manejam essas drogas.²

CONCLUSÃO

Destacamos aqui um caso de efeito paradoxal de psoríase pustulosa palmoplantar, como forma de apresentação *de novo*, tardia, após quatro anos de uso de adalimumabe e não observada durante o período de dois

anos de uso de infliximabe, o qual foi conduzido de forma bem-sucedida, apenas com tratamento tópico localizado e sem necessidade de suspensão do imunobiológico em uso. Assim, é de responsabilidade do dermatologista conhecer os possíveis efeitos adversos, mesmo os pouco frequentes, como a reação paradoxal, para que seja sempre buscado o benefício e tratamento eficaz para o paciente, evitando assim mudanças desnecessárias da classe de imunobiológicos, uma vez que o arsenal terapêutico dessas drogas aprovadas para o tratamento da psoríase no Brasil ainda é escasso.

REFERÊNCIAS

1. Vasconcellos JB, Pereira DN, Vargas TJ, et al. Psoríase paradoxal após uso de anti-TNF por paciente portadora de artrite reumatoide - Relato de caso [Paradoxical psoriasis after the use of anti-TNF in a patient with rheumatoid arthritis]. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5 Suppl 1):S137-9. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164456.
2. Azulay-Abulafia LA, Gripp A, Cursi IB, Felix PAO. Imunobiológicos. In: Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento. 2ª ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009. p. 93-110. ISBN 978-85-89240-04-8.
3. Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):880-8. doi: 10.1111/apt.13352.
4. Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico [Clinical Management of paradoxical psoriasiform reactions during TNF- α therapy]. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(8):752-61. doi: 10.1016/j.ad.2013.05.007.
5. Amarante CF, Acedo LM, Rabay FM, et al. Lúpus induzido por droga com vasculite leucocitoclástica: uma rara manifestação associada ao adalimumabe [Drug-induced lupus with leukocytoclastic vasculitis: a rare expression associated with adalimumab]. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3 Suppl 1):121-4. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153834.
6. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):209-15. doi: 10.1136/ard.2007.087288.
7. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut*. 2014;63(4):567-77. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302853.
8. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, et al. Cytokine imbalance with increased production of interferon- α in psoriasiform eruptions associated with antitumor necrosis factor- α treatments. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):1081-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09329.x.
9. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat*. 2009;20:100-8. doi: 10.1080/09546630802441234.
10. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(12):1048-55. doi: 10.1016/j.cgh.2010.07.022.
11. Nguyen K, Vleugels RA, Velez NF, Merola JF, Qureshi AA. Psoriasiform reactions to anti-tumor necrosis factor α therapy. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(7):377-81. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182a702e8.