

# Síndrome de reconstituição imune associado à interrupção do infliximab em doente com doença de Crohn e tuberculose activa

Carvalho J, Gonçalves C, Duque L, Brito P, Poças J

ACTA REUMATOL PORT. 2014;39:331-336

## RESUMO

Os fármacos inibidores do fator de necrose tumoral alfa estão associados a um maior risco de tuberculose ativa, embora a sua interrupção neste contexto possa desencadear uma resposta paradoxal ao tratamento da doença oportunista, sob a forma de uma síndrome de reconstituição imune. Os autores apresentam o caso clínico de um doente de 36 anos com diagnóstico de doença de Crohn controlada com infliximab nos últimos 8 anos, internado por tuberculose miliar com isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* multissensível. Suspendeu-se então o infliximab e foi introduzida de seguida terapêutica antibacilar e corticoterapia, sem qualquer melhoria clínica ou radiológica. Após exclusão do contributo de outras doenças oportunistas e de imunodeficiência primária ou adquirida, admitiu-se a hipótese de uma síndrome de reconstituição imune desencadeada pela suspensão do infliximab, tendo-se observado melhoria clínica e radiológica após a sua reintrodução aos 2 meses de terapêutica antibacilar.

**Palavras-chave:** Doença de Crohn; Infliximab; Tuberculose; Síndrome de Reconstituição Imune

## ABSTRACT

Tumor necrosis factor alpha inhibitors are associated with an increased risk of active tuberculosis. However, its interruption in this setting may trigger a paradoxical response to tuberculosis treatment, as an immune reconstitution inflammatory syndrome. We present the case of a 36-year-old patient, with Crohn's disease, treated with infliximab for the last 8 years, who was ad-

mitted with miliary tuberculosis. A pan-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* strain was isolated. Infliximab was interrupted and standard antituberculous therapy was started, as well as systemic corticotherapy, without any clinical or radiological improvement. After exclusion of other opportunistic infections and primary or acquired immunodeficiency, we considered the possibility of an immune reconstitution inflammatory syndrome triggered by infliximab interruption. Thus, infliximab was reintroduced after 2 months of antituberculous therapy and clinical and radiological improvement was observed.

**Keywords:** Chron's Disease; Infliximab; Tuberculosis; Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

## INTRODUÇÃO

A terapêutica inibidora do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), apesar de eficaz no tratamento de algumas doenças dos foros reumatológico e gastroenterológico, aumenta o risco de reativação de tuberculose latente ou, menos frequentemente, de primoinfecção<sup>1,2</sup>. Geralmente, a reativação da tuberculose latente ocorre nos primeiros 3 meses de tratamento com os inibidores do TNF- $\alpha$ , o que se relaciona com a importância desta citocina na manutenção dos granulomas<sup>2</sup>. No entanto, a suspensão da terapêutica anti-TNF- $\alpha$  pode desencadear uma resposta paradoxal ao tratamento da tuberculose, caracterizada por um agravamento clínico e radiológico da doença oportunista, à semelhança do que ocorre na síndrome de reconstituição imune (SRI) nos doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) que iniciam terapêutica anti-retroviral (TARV)<sup>1,2</sup>.

No presente artigo, apresentamos o caso de um

1. Serviço de Infecção, Hospital de São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal

doente tratado com infliximab que foi internado por tuberculose miliar, tendo-se assistido à melhoria clínica e radiológica somente após a reintrodução da terapêutica anti-TNF- $\alpha$ .

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 36 anos, internado no Serviço de Gastrenterologia por febre, sudorese noturna, hiperémia conjuntival bilateral e lesões cutâneas no tronco e face, dolorosas e não pruriginosas, com cerca de 4 semanas de evolução. Referia ainda tosse esporádica com expectoração mucosa. Tinha antecedentes pessoais de doença de Crohn (DC) desde os 18 anos, sob terapêutica com infliximab desde os 28 anos, 5 mg/Kg a cada 8 semanas. Antes do início do infliximab tinha realizado prova de Mantoux que se revelou negativa e radiografia de tórax que não mostrou sinais de tuberculose prévia ou ativa. Não tinha realizado teste de IGRA – *Interferon Gama Release Assay* - por não estar disponível na altura.

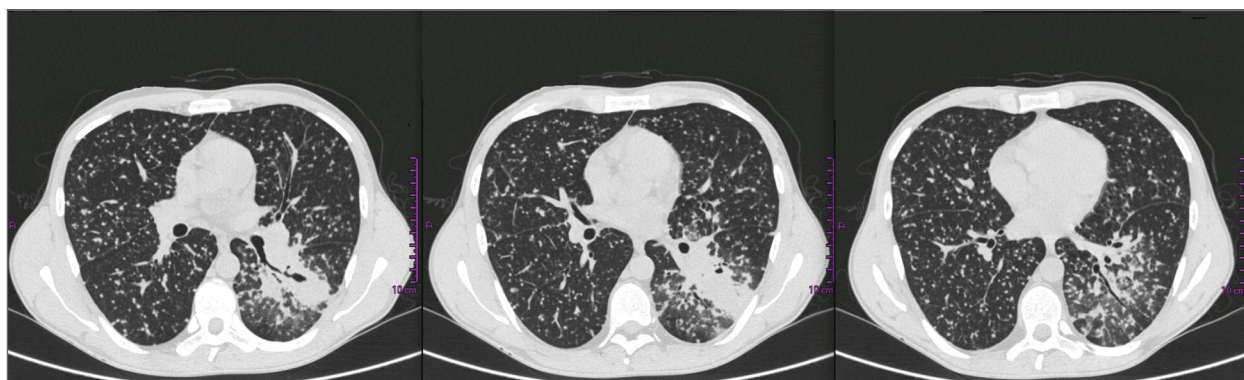
Ao exame objetivo apresentava-se consciente, orientado, eupneico em ar ambiente, hemodinamicamente estável, febril (temperatura axilar 39°C), com hiperémia conjuntival bilateral e lesões cutâneas maculopapulares eritematosas de bordos bem definidos e superfície irregular, dispersas no tronco, face e pescoço (Figura 1), sem outras alterações na restante avaliação.

Analiticamente destacava-se elevação dos parâmetros inflamatórios, nomeadamente velocidade de sedimentação (VS) de 20 mm/h e proteína C reactiva (PCR) de 32,6 mg/dL. As hemoculturas e urocultura foram negativas, assim como as serologias para sífilis, toxoplasmosse, hepatites virais, VIH, citomegalovirus e vírus Epstein-Barr. O estudo da auto-imunidade não revelou alterações. Procedeu-se à biópsia de uma das lesões cutâneas do tronco, cujo exame anátomo-patológico demonstrou dermatite perivasculare e intersticial com infiltrado misto, sem alterações de vasculite, sugestiva de dermatose neutrofílica. Admitiu-se a hipótese de síndrome de Sweet associado à DC, tendo iniciado prednisolona 60 mg/dia, com melhoria das lesões cutâneas e apirexia transitória. Realizou ainda tomografia axial computadorizada (TAC) torácica, abdominal e pélvica destacando-se no parênquima pulmonar padrão micronodular difuso e foco de densificação com broncograma aéreo no segmento apical do lobo inferior esquerdo (Figura 2). Admitiu-se então o diagnóstico de tuberculose miliar, pelo que foi trans-



**FIGURA 1.** Lesões cutâneas dispersas no tronco, apresentadas pelo doente à admissão

ferido para o Serviço de Infeciologia para isolamento respiratório. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) na expectoração veio a revelar-se positiva e o exame cultural, disponível 3 semanas mais tarde, confirmou a presença de *Mycobacterium tuberculosis* sensível a todos os antibacilares. Foi observado por Oftalmologia que constatou episclerite bilateral e, na fundoscopia, tubérculos coróideus bilaterais. Suspendeu infliximab e iniciou isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol nas doses habituais, com boa tolerância. A broncofibroscopia evidenciou alterações inflamatórias inespecíficas, tendo-se também isolado no lavado broncoalveolar (LBA) *M. tuberculosis* com idêntico padrão de sensibilidade, bem como ainda *Candida albicans* e *Pneumocystis jirovecii*. Iniciou cotrimoxazol em dose terapêutica que cumpriu durante 21 dias, após os quais manteve em dose profilática, tendo continuado com



**FIGURA 2.** TAC torácica realizada no início do internamento, revelando padrão micronodular difuso compatível com tuberculose miliar e foco de densificação no segmento apical do lobo inferior esquerdo

corticoterapia sistêmica.

Ao fim do primeiro mês de terapêutica antibacilar, apesar da resolução das manifestações cutâneas e oculares, o doente mantinha febre alta de predomínio vespertino, tosse e expectoração, sintomatologia que se agravou com a tentativa de descontinuação da corticoterapia, apesar da pesquisa de BAAR em amostras sucessivas de expectoração ter passado a ser negativa. Foi instituída então terapêutica com fluconazol durante 3 semanas, sem contudo se ter observado qualquer melhoria clínica ou imagiológica. A imunofenotipagem das populações linfocitárias (Quadro I), efetuada para exclusão de imunodeficiência primária, mostrou redução das células T CD4+ (123 céls/mm<sup>3</sup>, 25%), com inversão da razão CD4+/CD8+(0,62).

Após dois meses de antibacilares, por não se observar qualquer melhoria clínica ou radiológica (Figura 3), apesar da pesquisa de BAAR na expectoração se manter negativa e de se ter verificado descida da PCR para 6,5 mg/dL, admitiu-se a hipótese diagnóstica de uma SRI relacionado com a suspensão do infliximab, cuja última administração tinha ocorrido 16 semanas antes, pelo que se reiniciou esta terapêutica, na dose de 5 mg/kg, tendo-se assistido finalmente a progressiva melhoria clínica e imagiológica desde então (Figura 4), com apirexia 13 dias depois, e permitindo a descontinuação definitiva da corticoterapia. Verificou-se também descida da PCR para 1,0 mg/dL. O doente teve alta ao 4º mês de internamento, mantendo isoniazida e rifampicina, referenciado às consultas de Infecçiology e Gastrenterologia.

## DISCUSSÃO

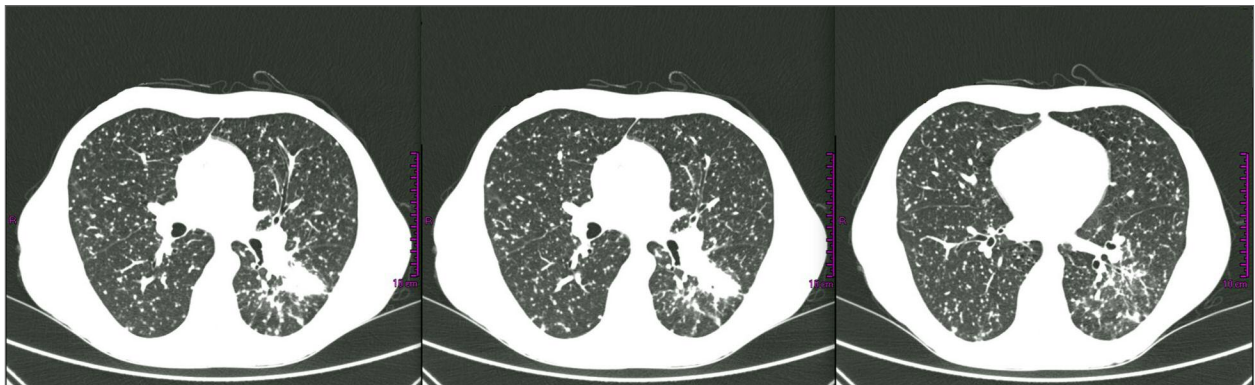
A formação de granulomas é a principal característica

**TABELA I. IMUNOFENOTIPAGEM DAS POPULAÇÕES LINFOCITÁRIAS**

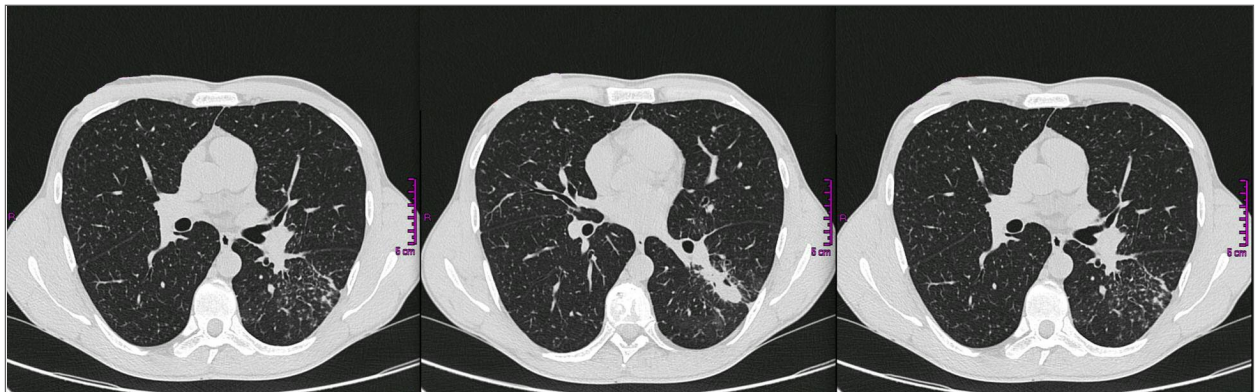
| Populações linfocitárias | Resultado               | Valores de referência        |
|--------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Linfócitos T CD3+        | 387 cél/mm <sup>3</sup> | 690-2540 cél/mm <sup>3</sup> |
| Linfócitos T CD3+ (%)    | 79%                     | 55-84%                       |
| Linfócitos B CD19+       | 52 cél/mm <sup>3</sup>  | 90-660 cél/mm <sup>3</sup>   |
| Linfócitos B CD19+ (%)   | 11%                     | 6-25%                        |
| Linfócitos NK            | 50 cél/mm <sup>3</sup>  | 90-590 cél/mm <sup>3</sup>   |
| Linfócitos NK (%)        | 10%                     | 5-27%                        |
| Linfócitos T CD4 +       | 123 cél/mm <sup>3</sup> | 410-1590 cél/mm <sup>3</sup> |
| Linfócitos T CD4+ (%)    | 25%                     | 31-60%                       |
| Linfócitos T CD8+        | 199 cél/mm <sup>3</sup> | 190-1140 cél/mm <sup>3</sup> |
| Linfócitos T CD8+ (%)    | 41%                     | 13-41%                       |
| Razão CD4/CD8            | 0,62                    |                              |

da resposta imunitária ao *Mycobacterium tuberculosis*, permitindo limitar o crescimento das bactérias intracelulares e estabelecer uma infecção latente<sup>3</sup>. O TNF- $\alpha$  tem um papel fundamental na regulação dos granulomas, estimulando o recrutamento de células inflamatórias e a produção e ativação de citocinas pelos macrófagos em resposta à infecção pelo *M. tuberculosis*<sup>3</sup>. Na ausência do TNF- $\alpha$ , ocorre desintegração dos granulomas, com a consequente proliferação e disseminação das micobactérias<sup>4</sup>. As terapêuticas inibidoras do TNF- $\alpha$  conferem assim um aumento do risco de desenvolvimento de tuberculose ativa em 1.6 a 25.1 ve-





**FIGURA 3.** TAC torácica realizada ao fim de 2 meses de terapêutica antibacilar, a demonstrar a ausência de melhoria significativa relativamente ao exame anterior



**FIGURA 4.** TAC torácica realizada 1 mês após a reintrodução do infliximab e ao fim de 3 meses de antibacilares, demonstrando resolução do padrão miliar e redução do foco de densificação no segmento apical do lobo inferior esquerdo

zes, dependendo do contexto clínico e do anti-TNF- $\alpha$  usado<sup>4</sup>, sendo superior nos doentes tratados com infliximab, adalimumab ou certolizumab, relativamente ao etanercept<sup>1,3,4</sup>. A forma mais comum é a reativação de uma infecção latente<sup>1-3</sup>, ocorrendo geralmente nos primeiros meses de tratamento<sup>1,2</sup>. Deste modo, recomenda-se a exclusão de tuberculose latente antes do início destes fármacos, sendo o IGRA superior à prova de Mantoux na sua detecção<sup>4</sup>.

Descrevemos o caso clínico de um doente internado por tuberculose miliar que se encontrava sob terapêutica com infliximab nos últimos 8 anos para controlo de DC, o que se enquadra no risco associado à terapêutica inibidora do TNF- $\alpha$ . A duração prolongada desta terapêutica antes do diagnóstico de tuberculose poderia sugerir antes uma primoinfecção, ao invés da reativação de infecção latente. Contudo, e apesar da prova de Mantoux ter sido negativa, a inexistência de um teste de IGRA, mais sensível que a primeira, não

permite pois afastar a hipótese de reativação de tuberculose latente.

A síndrome de Sweet é outra das particularidades deste caso, sendo definido como uma dermatose neutrofílica febril aguda e podendo estar associada a várias doenças sistémicas, incluindo a doença inflamatória intestinal<sup>5</sup>. A associação com tuberculose não está esclarecida, embora existam casos descritos<sup>5</sup>. Neste doente, e apesar de ter coincidido com o diagnóstico de tuberculose, não é possível estabelecer um nexo de causalidade entre esta e a síndrome de Sweet, dada a existência prévia da DC. Outra hipótese que poderia explicar as lesões cutâneas observadas neste doente seria o eritema indurado de Bazin, entidade rara considerada uma reacção de hipersensibilidade cutânea que se associa a tuberculose disseminada, manifestando-se por nódulos violáceos e placas eritematosas que geralmente afectam os membros inferiores. No entanto, a localização das lesões e a ausência de vasculite na

biópsia cutânea do doente tornam esta hipótese mais remota<sup>6</sup>.

A ausência de resposta clínica e radiológica aos antibióticos verificada neste doente merece algumas considerações. A hipótese de resistência foi afastada com o isolamento de *M. tuberculosis* multissensível. As infeções oportunistas concomitantes, confirmadas com o isolamento de *Candida albicans* e com antigénio do *Pneumocystis jirovecii* no LBA, foram tratadas sem se verificar qualquer melhoria clínica ou radiológica. A reduzida contagem de células T CD4+ (123 céls/mm<sup>3</sup>, 25%) poderia corresponder a uma linfocitopenia CD4+ idiopática, entidade rara caracterizada por contagem absoluta de células T CD4+ inferior a 300/mm<sup>3</sup> ou menos de 20% da totalidade de linfócitos T em mais de uma ocasião e na ausência de infeção VIH, outra imunodeficiência ou terapêutica que a justifique<sup>7,8</sup>. No entanto, e apesar de poder justificar o quadro desde doente, trata-se de um diagnóstico de exclusão, incluindo patologia hematológica, infecciosa e reumatológica<sup>8</sup>. No caso que descrevemos, para além de só ter sido efectuada uma única avaliação das populações linfocitárias, estão presentes vários fatores associados à linfocitopenia CD4+. A tuberculose e a corticoterapia podem reduzir a contagem de células T CD4+, que retornam aos valores normais com o tratamento da primeira<sup>8</sup>. Também a DC pode associar-se a linfocitopenia, incluindo redução dos linfócitos T CD4+<sup>9</sup>. Relativamente à terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , há um relato de linfocitopenia de células T associada ao infliximab, enquanto que outros relatos associam o adalimumab à recuperação dos linfócitos T em doentes com artrite reumatóide e com DC<sup>9</sup>.

Excluídas as causas acima referidas, o quadro clínico e radiológico observado neste doente não se pode pois justificar a não ser enquadrado numa resposta paradoxal desencadeada pela suspensão do infliximab. A reação paradoxal ao tratamento da tuberculose, caracterizada por um agravamento clínico e radiológico após a instituição dos antibióticos, é um fenómeno bem conhecido que parece ter origem na resposta dos linfócitos T aos antigénios do *M. tuberculosis*<sup>2,10</sup>. É particularmente frequente nos doentes infectados pelo VIH<sup>1,2</sup> após a instituição da TARV e a recuperação dos níveis de linfócitos T CD4+<sup>2</sup>. Do mesmo modo, a reconstituição imunológica causada pela interrupção da terapêutica anti-TNF- $\alpha$  pode desencadear uma resposta paradoxal ao tratamento da tuberculose<sup>1,2,10</sup>. No caso que descrevemos, a melhoria clínica e radiológica só se verificou após a reintrodução do infliximab (e

apesar da corticoterapia), o que apoia esta hipótese. A corticoterapia sistémica tem sido utilizada no controlo da SRI<sup>1,2,10</sup>, não estando indicada a suspensão dos antibióticos<sup>10</sup>. Relativamente aos inibidores do TNF- $\alpha$ , recomenda-se a sua interrupção aquando o diagnóstico de tuberculose ativa, devendo ser reintroduzidos após se observar melhoria clínica com a terapêutica antibiótica, embora não exista consenso sobre a altura ideal<sup>11</sup>. No entanto, a reintrodução precoce da terapêutica anti-TNF- $\alpha$  parece ser segura e eficaz no controlo da resposta inflamatória e da própria doença de base<sup>2</sup>. O infliximab foi inclusivamente utilizado com sucesso no controlo de uma resposta paradoxal grave ao tratamento de tuberculose do sistema nervoso central, num doente sem exposição prévia aos inibidores do TNF- $\alpha$ <sup>12</sup>. A manutenção da terapêutica anti-TNF- $\alpha$  poderá, portanto, vir a ser utilizada no futuro durante o tratamento da tuberculose activa<sup>2</sup>.

Com este caso clínico, pretendemos destacar a dificuldade na abordagem da tuberculose no contexto de terapêutica inibidora do TNF- $\alpha$ , realçando a importância desta no controlo das reações paradoxais ao tratamento da doença oportunista.

#### CORRESPONDÊNCIA PARA

Joana Carvalho  
Serviço de Infeciologia, Hospital de São Bernardo,  
Centro Hospitalar de Setúbal  
Setúbal, Portugal  
E-mail: mont.joana@gmail.com

#### REFERÊNCIAS

1. Fonseca JE, Canhão H, Silva C et al. Tuberculose em doentes reumáticos tratados com antagonistas do factor de necrose tumoral alfa: a experiência portuguesa. *Acta Reum Port* 2006; 31: 247-253.
2. O'Dowd C, Kewin P, Morris J, Cotton M. Tuberculosis complicated by immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient on anti-TNF $\alpha$  therapy for Crohn's disease. *BMJ Case Reports Published Online First*: 8 March 2011. doi:10.1136/bcr.092010.3376.
3. Fallahi-Sichani M, Flynn JL, Linderman JJ, Kirschner DE. Differential risk of tuberculosis reactivation among anti-TNF therapies is due to drug binding kinetics and permeability. *J Immunol* 2012; 188: 3169-3178.
4. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185-1206.
5. Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis Published Online First*: 26 July 2007. doi:10.1186/1750-1172-2-34.
6. Sharon V, Goodarzi H, Chambers CJ et al. Erythema Induratum of Bazin. *Dermatol Online J* 2010; 16:1.

7. Zonios DI, Falloon J, Bennett JE et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood* 2008; 112: 287-294.
8. Zonios D, Sheikh V, Sereti I. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: a case of missing, wandering or ineffective T cells. *Arthritis Res Ther* Published Online First: 31 August 2012. doi:10.1186/ar4027.
9. Taxonera C, Mendoza JL, Ortega L, Pérez MI, Díaz-Rublo M. Adalimumab reversed a severe lymphopenia in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 488-491.
10. Vidal CG, Fernández SR, Lacasa JM et al. Paradoxical Response to Antituberculous Therapy in Infliximab-Treated Patients with Disseminated Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 456-459.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis associated with tumor necrosis factor-alpha – California 2002-2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 683-686.
12. Backmore TK, Manning L, Taylor WJ, Wallis RS. Therapeutic Use of Infliximab in Tuberculosis to Control Severe Paradoxical Reaction of the Brain and Lymph Nodes. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e83-e85.

---

## **3RD WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES, DEBATES AND CONSENSUS IN BONE, MUSCLE AND JOINT DISEASES**

**Montreal, Canada  
24 a 28 de Abril de 2015**

---

## **4TH JOINT MEETING OF ECTS AND IBMS**

**Rotterdam, Netherlands  
28 a 30 de Abril de 2015**