

Lupus eritematoso sistémico induzido por infliximab

Pereira, V.M.¹ | Andrade, C.¹ | Figueira, R.² | Jasmins, L.¹

1. Serviço de Gastrenterologia, 2. S.Reumatologia,
Hospital Central do Funchal

Identificação

- Nome: MLCFM
- Sexo: feminino
- Idade: 48 anos
- Raça: leucodérmica
- Naturalidade: Funchal, Madeira
- Residência: Funchal, Madeira
- Profissão: Farmacêutica

Antecedentes

- Pessoais: HTA, cirurgia a ovário esquerdo por quisto com 10 cm há 5A;
- Familiares: irrelevantes
- Hábitos: nega tabagismo, consumo de álcool ou drogas
- Medicação habitual: Moduretic®(amiloride 5 + hidroclorotiazida 50),Unisedil® 5 (diazepam)
- Alergias: AAS, ibuprofeno

História da doença atual

- Jan 2011: Referenciação a Gastrenterologia
- Anamnese:
 - História com 2 meses de evolução de diarreia (4/5 dejecções moles/dia) intermitente
 - Há cerca de 3 semanas de evolução de: diarreia (\approx 5 dejecções moles/dia), rectorragias, falsas vontades e tenesmo rectal.
 - Há cerca de 1 semana: mucorreia

Exame Objectivo

- Vigil, orientada e colaborante.
- Apirética, TA: 128/74 mmHg, FC: 70 bpm, Eupneica ao ar ambiente com SpO2 99%.
- Mucosas coradas e hidratadas. Anictérica.
- AP: MV mantido e simétrico bilateralmente, AC: S1+S2 rítmicos sem sopros ou es
- Abdómen: RHA++, mole e depressível, indolor à palpação
- Sem edemas periféricos
- Exame ano-rectal: sem evidência de fissura ou fístula; toque rectal indolor, fezes na ampola rectal, dedo de luva com fezes castanhas sem evidência de sangue vivo ou digerido.

História da doença atual

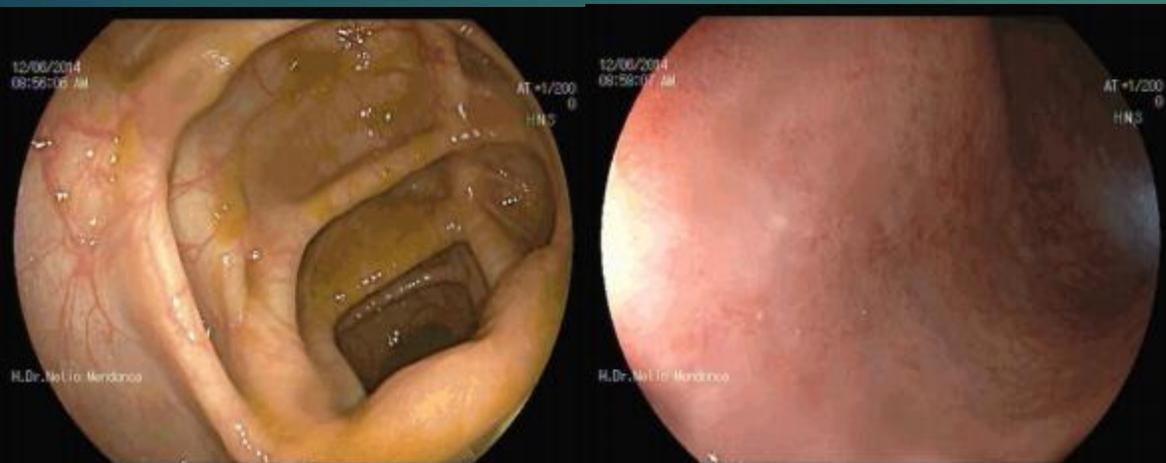


AP: Íleon – sem alts
 Recto – Distorção da arquitetura glandular, diminuição da mucossecção com pro
 inflamatório crônico com sinais de activ
 e ulceração. Numerosos abscessos de c
 Na lâmina própria, macrófagos xantomatosos
 PAS, PAS-D e Ziehl-Neelsen negativos.

| Auto-imunidade | |
|--------------------|----------------------|
| ANA | Neg |
| ENA screen | Neg(0.4) |
| Ac.anti-dsDNA | Neg (4) |
| p-ANCA | 0 |
| c-ANCA | 0 |
| ASCA IgG | Neg (4) |
| ASCA IgA | Neg (8) |
| Ac.anti-OMP | 42.5 (<20) |

| Avaliação analítica | |
|---------------------|------------------|
| Leucócitos | 11.500/μL |
| Neutrófilos | 74.3 % |
| Plaquetas | 323.000/μL |
| Hemoglobina | 13,1 g/dL |
| Htc | 39,3 % |
| VS | 15 mm |
| Creatinina | 0,85 mg/dL |
| Ureia | 27 mg/dL |
| Na+ | 138 |
| K+ | 3,5 |
| Glicose | 84 mg/dL |
| GPT/ALT | 11 U/L |
| GOT/AST | 12 U/L |
| BT | 1,21 mg/dL |
| LDH | 169 U/L |
| PCR | 3,98 mg/dL |

História da doença atual



| Auto-imunidade | |
|----------------------|---|
| ANA | 1/640 homogéneo, citoplasma granular, cromatina positiva |
| ENA screen | Negativo(0.5) |
| Ac.anti-dsDNA | Positivo fraco (30) |
| Anti-histonas | Positivo fraco |
| C3 | 80 |

Diagnóstico

Segundo os critérios SLICC 2012¹:

Critérios clínicos:

- Poliartrite

Critérios imunológicos:

- ANA elevado
- Anti-dsDNA elevado
- C3 reduzido

→ Cumpre 4 critérios (≥ 1 clínico + ≥ 1 imunológico): LES

1. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al.: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012, 64:2677-2686.

Questão 1

Qual o auto-anticorpo mais característico do Lupus induzido por fármacos?

1. ANA
2. Anti-dsDNA
3. Anti-histonas
4. Anti-Sm
5. Anti-Ro

Questão 1

Qual o auto-anticorpo mais característico do Lupus induzido por fármacos?

1. ANA
2. Anti-dsDNA
3. **Anti-histonas**
4. Anti-Sm
5. Anti-Ro

Lupus-induzido fármacos vs. LES espontâneo

| Auto-anticorpo | LES | Lupus induzido por fármacos |
|----------------------|--------|-----------------------------|
| ANA | 95% | 95% |
| anti-dsDNA | 80% | < 5%* |
| anti-histonas | 60% | 90-95%* |
| Anti-Sm | 20-30% | < 5% |
| Anti-Ro | 30-40% | Desconhecido |

*Lupus induzido por anti-TNF: - anti-histonas: 17-57%

- anti-dsDNA: até 72%

De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R545.

De Bandt M. Lessons for lupus from tumour necrosis factor blockade. *Lupus* 2006; 15:762.

Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1400.

Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:716.

Questão 2

Os anticorpos anti-quiméricos humanos induzidos por infliximab podem ser responsáveis por:

1. Reacções de infusão
2. Reacções imunes locais e sistémicas
3. Necessidade de maiores doses ou intervalos mais curtos de administração
4. Falência terapêutica
5. Todas as anteriores

Questão 2

Os anticorpos anti-quiméricos humanos induzidos por infliximab podem ser responsáveis por:

1. Reacções de infusão
2. Reacções imunes locais e sistémicas
3. Necessidade de maiores doses ou intervalos mais curtos de administração
4. Falência terapêutica
5. **Todas as anteriores**

Questão 3

Na DII tratada com Infliximab, que percentagem aproximada de doentes desenvolve anticorpos anti-infliximab?

1. < 0,1 %
2. 0,1 – 1%
3. 1-10 %
4. 10-25%
5. > 50%

Questão 3

Na DII tratada com Infliximab, que percentagem aproximada de doentes desenvolve anticorpos anti-infliximab?

1. < 0,1 %
2. 0,1 – 1%
3. 1-10 %
4. 10-25%
5. > 50%

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

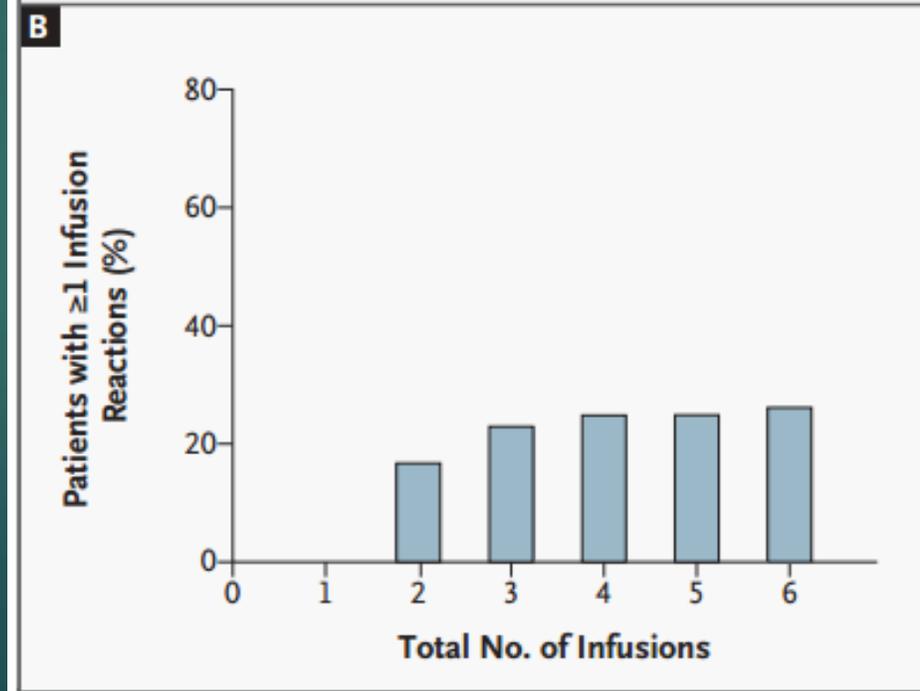
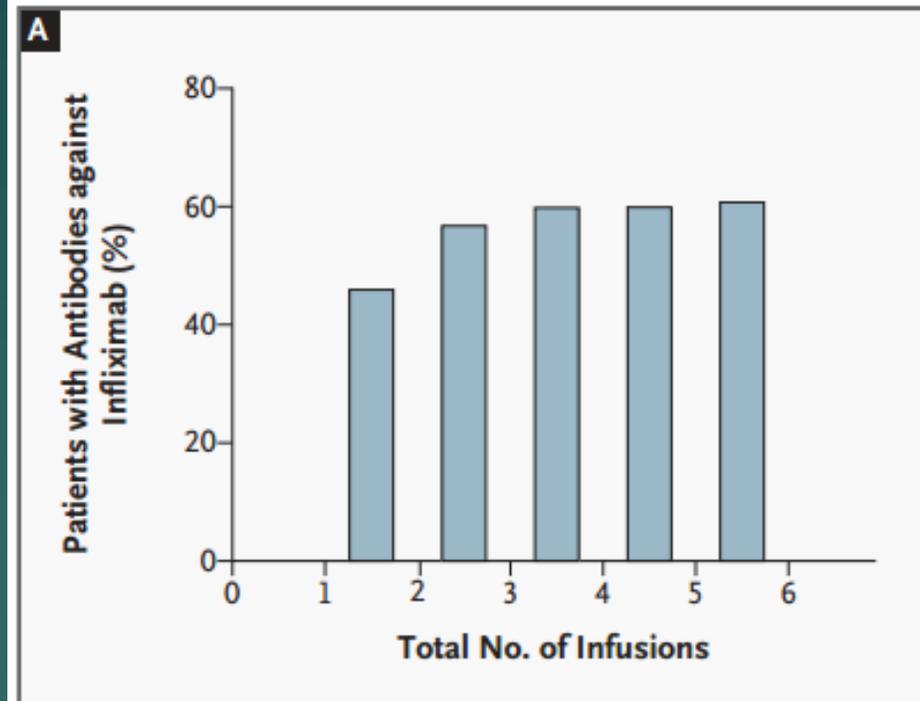
FEBRUARY 13, 2003

N ENGL J MED 348;7

Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease

Filip Baert, M.D., Maja Noman, M.D., Severine Vermeire, M.D., Ph.D.,

- 125 DC ao longo de 10 meses



Questão 4

No caso apresentado, a suspensão do infliximab levará, mais provavelmente, a:

1. Manutenção da sintomatologia e redução dos auto-anticorpos
2. Diminuição da intensidade da sintomatologia e manutenção dos auto-anticorpos
3. Diminuição da intensidade da sintomatologia e dos auto-anticorpos
4. Resolução completa da sintomatologia e manutenção dos auto-anticorpos
5. Resolução completa da sintomatologia e normalização dos auto-anticorpos

Questão 4

No caso apresentado, a suspensão do infliximab levará, mais provavelmente, a:

1. Manutenção da sintomatologia e redução dos auto-anticorpos
2. Diminuição da intensidade da sintomatologia e manutenção dos auto-anticorpos
3. Diminuição da intensidade da sintomatologia e dos auto-anticorpos
4. Resolução completa da sintomatologia e manutenção dos auto-anticorpos
5. **Resolução completa da sintomatologia e normalização dos auto-anticorpos**

Exames Complementares de Diagnóstico

| Auto-imunidade (2/2011) | |
|-------------------------|-----------------------|
| ANA | Negativo |
| ENA screen | Negativo(0.4) |
| Ac.anti-dsDNA | Negativo (4) |
| p-ANCA | 0 |
| c-ANCA | 0 |
| ASCA IgG | Neg (4) |
| ASCA IgA | Neg (8) |
| Ac.anti-OMP | 42.5 (< 20) |

| Auto-imunidade (7/2014) | |
|-------------------------|---|
| ANA | 1/640 homogéneo, citoplasma granular, cromatina positiva |
| ENA screen | Negativo(0.5) |
| Ac.anti-dsDNA | Positivo fraco (30) |
| Anti-histonas | Positivo fraco |

| Imunologia (10/2014) | |
|----------------------|------------|
| C3 | 80 |
| C4 | 11 |
| IgG | 1430 |
| IgA | 223 |
| IgM | 281 |

| Analiticamente (3/2015) | |
|-------------------------|-----------------|
| ANA | Equívoco |
| ENA screen | Negativo(0.8) |
| Ac.anti-dsDNA | Negativo (16.6) |
| Anti-histonas | Negativo |
| C3 | 93 |
| C4 | 17 |
| Calprotectina | 310 |
| VS | 25 |
| PCR | 0,5 |

Lupus induzido por anti-TNF

- A maioria dos casos resolve com a descontinuação do fármaco
 - Numa das maiores séries de casos¹, em 72 casos de lupus medicados com anti-TNF: sinais e sintomas resolveram em 71
- Tempo de ↑ auto-anticorpos > sinais e sintomas (em alguns doentes ≥ 1 ano)
- Alguns casos requerem terapêutica específica (alguns meses até reversão do quadro)

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:242.

2. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005; 38:507.

Diagnóstico

Lupus-induzido por fármacos:

- > 1 mês fármaco
- \geq 1 critério clínico
- ANA +
- Anti-histonas
- Resposta à suspensão do fármaco

Lupus induzido por anti-TNF

- Anti-TNF elevam com frequência ANA
- Maioria: assintomáticos
- Alguns desenvolvem sintomas: rash, serosite ou artrite
- Lupus induzido por infliximab: 2:1000
 - Adalimumab – não foi possível estimar incidência

Anti-TNF - risco de formação de auto-anticorpos:

↑ Infliximab

↓ Etanercept

Lupus-induzido fármacos vs. LES espontâneo

| Característica | LES | Lupus induzido por fármacos |
|---------------------------------|---------|-----------------------------|
| Relação sexo F:M | 9:1 | 1:1 |
| Raça | Todas | Caucasianos |
| Idade | 20-40 | 50 |
| Início dos sintomas | Gradual | Abrupto |
| Artralgia/artrite | 90% | 95% |
| Patologia renal | 53% | 5% |
| Patologia SNC | 32% | 0% |
| Alterações hematológicas | Comuns | Incomuns |

Notas finais

- O infliximab induz a formação de anticorpos anti-infliximab, auto-anticorpos e raramente de doenças auto-imunes.
- É o fármaco mais imunogénico dentro da sua classe.
- O diagnóstico de lupus-induzido por infliximab deve ser considerado num doente que desenvolva ANA e apresente um critério clínico de lupus (artrite, serotite ou rash).
- Ausência de anti-histonas (nos anti-TNFs) e anti-dsDNA não excluem diagnóstico.
- A suspensão do fármaco permite a reversão da maioria dos quadros.

Obrigado

