

Tuberculose pulmonar causada pelo uso de infliximab em paciente com Doença de Crohn

Pulmonary tuberculosis caused by the use of infliximab in a patient with Crohn's Disease

Fernanda Rodrigues Silva¹, Nathália Santos Gonçalves¹, Ana Clara Fernandes Marques¹

RESUMO

A doença de Crohn é uma patologia caracterizada pela inflamação transmural do trato gastrointestinal, compondo o espectro das doenças inflamatórias intestinais. Nos casos mais graves, dispõe de tratamento com uso de agentes biológicos e imunomoduladores que podem à reativação ou exacerbação de doenças infecciosas preexistentes. Este relato de caso trata de uma paciente do sexo feminino de 24 anos, diagnosticada com Doença de Crohn há 10 anos, evoluindo com necessidade de tratamento com infliximab e, após período de menos de 1 ano, apresentou odinofagia progressiva, dor abdominal e diarreia, além de perda ponderal, sudorese noturna e febre diária. Tomografia computadorizada de tórax evidenciou árvore em brotamento, sendo confirmado diagnóstico de tuberculose pulmonar pelo Teste Rápido Molecular no escarro e provável tuberculose laríngea e intestinal.

Descritores: Doença de Crohn; Doenças inflamatórias intestinais; Tuberculose pulmonar; Infliximab/efeitos adversos; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

Crohn's disease is a pathology characterized by transmural inflammation of the gastrointestinal tract, comprising the spectrum of Inflammatory Bowel Diseases. In the most severe cases, treatment using biological agents and immunomodulators may be available, which can lead to the reactivation or exacerbation of preexisting infectious diseases. This case report is about a 24-year-old female patient, diagnosed with Crohn's disease 10 years ago, evolving in need of treatment with Infliximab and, after a period of less than 1 year, she presented progressive odynophagia, abdominal pain and diarrhea, in addition to weight loss, night sweats and daily fever. Chest computer tomography showed a tree in bud, and the diagnosis of pulmonary tuberculosis was confirmed by the Rapid Molecular Test in the sputum and probable laryngeal and intestinal tuberculosis.

Keywords: Crohn's disease; Inflammatory bowel diseases; Tuberculosis, pulmonary; Infliximab/adverse effects; Human; Case reports

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma patologia de etiologia pouco conhecida que compõe o espectro das doenças inflamatórias intestinais, sendo caracterizada por inflamação transmural que pode envolver qualquer segmento do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus.^(1,2) A DC pode manifestar-se com sintomas intestinais e extra-intestinais, tendo como principais achados fadiga, diarreia, perda ponderal e dor abdominal, podendo ocorrer com menos frequência úlceras periorais, artropatia, fistulas e abscessos, desordens disabsortivas, uveíte, e sintomas pulmonares.⁽¹⁾

A abordagem terapêutica é individualizada e visa a remissão e manutenção da melhora dos sintomas, sendo o tratamento definido pela localização, gravidade, prognóstico e complicações da doença⁽³⁾, procedendo-se com escalonamento ou regressão da terapêutica a depender da resposta do paciente. Em casos mais graves, o tratamento fundamenta-se no uso de agentes biológicos com ou sem imunomoduladores.⁽¹⁾

O artigo traz o relato do caso de uma paciente que foi diagnosticada com tuberculose pulmonar e provável tuberculose laríngea e intestinal, associado ao uso de infliximab.

¹ Universidade Estadual de Montes Claros

Autor correspondente: Fernanda Rodrigues Silva. E-mail: fernandarodriguesilva@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 24 anos, solteira, estudante, faioderma, natural e residente de Montes Claros (MG). Foi diagnosticada com Doença de Crohn em 2012 quando apresentou episódio de abdome agudo inflamatório, sendo realizado biópsia de íleo à época que revelou lesão compatível com Crohn. Iniciou uso de corticoide, tornando-se corticoide dependente, evoluindo para terapia biológica há 1 ano – infliximab 6mg/kg, a cada 8 semanas- sendo a última dose em 6 de outubro de 2021. Antes do início do uso da medicação, foram realizadas testagens para HIV e teste tuberculínico (PPD) para tuberculose, ambos não reagentes.

Em novembro de 2021, a paciente iniciou quadro de odinofagia progressiva, dor abdominal e diarreia, chegando a perder 3kg em duas semanas. Reintroduziu o uso do corticoide por conta própria, até 80mg/dia, sem melhora importante. No dia 05 de novembro, após avaliação com gastroenterologista, foi internada com sinais de desidratação em hospital da cidade. Ainda com odinofagia, alimentando-se apenas com dieta líquida, foi avaliada pela otorrinolaringologia que iniciou tratamento para candidíase laríngea com fluconazol. Teve alta no dia 12 de novembro de 2021 para acompanhamento ambulatorial.

Entretanto, após a alta, evoluiu com desidratação, febre, sudorese noturna e astenia, com necessidade de nova internação no dia 16 de novembro de 2021 após passar por consulta com pneumologista. Durante a internação, foi realizada tomografia computadorizada (TC) de tórax que evidenciou padrão de árvore em brotamento com linfonomegalia mediastinal de aspecto reacional, levantando a hipótese diagnóstica de tuberculose pulmonar, que foi posteriormente confirmada por TRM no escarro, e provável tuberculose laríngea e intestinal. Testes para HIV e cultura para fungos em lavado broncoalveolar negativos. Broncoscopia realizada 17/11/21 evidenciou laringite purulenta de aspecto inespecífico

Com o diagnóstico firmado, foi iniciado tratamento para tuberculose com esquema COXCIP no dia 18/11/21 (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), mas manifestou reação alérgica com rash cutâneo difuso, sendo prescrito anti-histamínicos. No 6º dia de uso, o esquema COXCIP foi suspenso devido aumento das transaminases (TGO 361 e TGP 239), associada a piora do rash e descamação de toda pele do corpo. Além disso, a paciente iniciou quadro de enterorragia recorrente e febre. No dia 25/11/21, foi realizado colonoscopia com biópsias, sendo evidenciado espessamento de mucosa de aspecto granulomatoso em válvula ileocecal e ceco

sugerindo tuberculose. Apresentou também doença hemorroidária interna. Biópsia compatível com Fr01- Ceco e válvula. No dia 30/11/21 iniciou novo esquema para tratar a tuberculose com etambutol e levofloxacino, apresentando melhora do estado geral e da enterorragia, mantendo picos febris. Diante disso, foi solicitado ecocardiograma feito no dia 06/12/21 que não demonstrou achados sugestivos de endocardite infecciosa.

A partir do dia 08/12/21, foi acrescentada amicacina ao esquema para tratamento da tuberculose e a paciente evoluiu com melhora substancial do quadro de diarreia, desidratação, odinofagia e dor abdominal, mas ainda apresentando febre matutina diariamente. No dia 19/12/21 recebeu alta mediante da melhora do estado geral, apesar da febre ainda presente.

DISCUSSÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelas espécies que compõem o complexo *Mycobacterium tuberculosis*.⁽⁴⁾ Em 2020, foram registrados 66.819 casos no Brasil, que encontra-se entre os 30 países com alta carga para TB, justificando a relevância dessa doença em nosso meio.⁽⁵⁾ A transmissão ocorre pela inalação dos bacilos do *M. tuberculosis*, sendo que a maioria dos indivíduos infectados não desenvolverão a doença devido a resposta do sistema imune, quando há integridade deste. O fator de necrose tumoral (TNF) é uma importante citocina no combate à tuberculose-doença e indivíduos que fazem uso de anti-TNF estão mais propensos a desenvolver tal infecção. A TB geralmente ocorre no início do tratamento com o imunossupressor como infecção primária ou pode haver reativação da TB latente, que se manifesta com rápida progressão.^(6,7) A paciente em questão havia realizado PPD antes do início do tratamento com infliximab, mas, devido ao uso crônico de corticoide, o resultado deste teste pode ter se tornado falso-negativo.

O diagnóstico da TB é fundamentado na suspeita clínica, sendo os principais sintomas tosse produtiva, emagrecimento, sudorese noturna e febre, nas alterações radiológicas, como nódulos, cavitações e padrão miliar, e nos exames bacteriológicos, principalmente baciloscopia direta, teste rápido molecular (TRM) e cultura de escarro.⁽⁴⁾ O diagnóstico da paciente foi suscitado após realização de tomografia computadorizada do tórax, que evidenciou árvore em brotamento, sendo confirmado diagnóstico com TRM realizado no escarro através de coleta via broncoscopia.

O tratamento consiste no uso de drogas que agem na eliminação rápida da maior quantidade possível de bacilos, prevenindo seleção de bacilos resistentes e ex-

tinguir todos os patógenos do hospedeiro.⁽⁴⁻⁸⁾ Atualmente, o tratamento de primeira linha para adultos e adolescentes com mais de 10 anos com TB pulmonar tem duração 6 meses, sendo tratamento intensivo por 2 meses com rifampicina, isoniazida, pirazinamina e etambutol e mais 4 meses de manutenção com Rifampicina e Isoniazida.⁽⁴⁾ No caso relatado, como houve intolerância ao uso dessas medicações, foi optado por uma linha alternativa com etambutol, levofloxacino e amicacin, evoluindo com boa resposta.

REFERÊNCIAS

1. Mark PA, Sundada KV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults. UpToDate [Internet]. 2022. [cited 2022 Jun 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=crohn%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Ha F, Khalil H. Crohn's disease: a clinical update. Therap Adv Gastroenterol [Internet]. 2015[cited 2019 May 24];8(6):352-9. Available from: Crohn's disease: a clinical update - PMC (nih.gov)
3. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: management of crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol. 2018;113(4):481-517. Erratum in: Am J Gastroenterol. 2018;113(7):1101.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília (DF): Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis; 2019. [citado 2020 Out 12]. Disponível em: manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf (saude.gov.br)
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Tuberculose 2021. Bol Epidemiol Tuberculose. 2021[citado 2022 Ago 25] (número especial). Disponível em: Boletim Tuberculose. indd (www.gov.br)
6. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HI, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. Eur Respir J [Internet]. 2010[cited 2021 Sep 12];36(5):1185-206. Available from: The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement | European Respiratory Society (ersjournals.com)
7. Aguiar FS, Mello FC. Latent tuberculosis and the use of immunomodulatory agents. J Bras Pneumol [Internet]. 2019 [citado 2021 Ago 10]. Disponível em: Jornal Brasileiro de Pneumologia - A tuberculose latente e o uso de imunomoduladores. (jornaldepneumologia.com.br)
8. Sterling TR. Treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-uninfected adults. Up ToDate [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-drug-susceptible-pulmonary-tuberculosis-in-hiv-uninfected-adults?search=tuberculose&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6