



SÉRIE DE CASOS

Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central

M. Aguiar*, N. Marçal, A.C. Mendes e A. Bugalho de Almeida

Serviço de Pneumologia 1, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE, Lisboa, Portugal

Recebido em 27 de Novembro de 2009; aceite em 2 de Outubro de 2010

PALAVRAS-CHAVE

Sarcoidose;
Infliximab

Resumo

Apesar de tratamento agressivo e atempado, a Sarcoidose pode ser, por vezes, uma doença progressiva e bastante debilitante. O papel do factor de necrose tumoral (TNF)- α na génese dos granulomas é ambíguo. Por um lado a sua presença é necessária para a formação e manutenção da inflamação granulomatosa, sendo, portanto, o seu antagonista utilizado com sucesso no tratamento de doentes com sarcoidose; por outro lado e para outras situações, há referência do aparecimento dessa patologia em doentes submetidos a Infliximab.

O Infliximab foi por nós utilizado no tratamento de doentes com sarcoidose que não apresentavam resposta à corticoterapia ou a outras terapêuticas convencionais ou que desenvolviam efeitos secundários inaceitáveis a essa terapêutica. A dose inicial foi de 5 mg/ Kg de peso e as doses subsequentes foram administradas na 2.^a semana, na 6.^a semana e depois, durante o período de um ano de 8 em 8 semanas.

Dez doentes com diagnóstico de sarcoidose por biopsia, iniciaram terapêutica com este fármaco. Destes cinco eram homens e cinco mulheres, com uma idade média de 47,1 anos, variando a idade entre 28 e 63 anos. Três doentes apresentavam sintomas graves do sistema nervoso central, dois, cirrose hepática, uma inflamação granulomatosa da glândula lacrimal já submetida a múltiplas cirurgias, uma com envolvimento pulmonar extenso (estádio III), uma, com lúpus pérmio desfigurante e dois, com nódulos cutâneos desfigurantes. Oito doentes apresentavam mais do que um local de doença. Todos os doentes completaram pelo menos sete ciclos de tratamento. Em quatro doentes a dose de corticóides ou de outra terapêutica imunossupressora foi suspensa, em três foi reduzida, e apenas em uma doente foi necessário juntar corticóides à terapêutica com Infliximab. Cinco doentes apresentaram uma melhoria significativa. Um dos doentes com sintomas neurológicos apresentou resolução total, enquanto que a segunda melhorou substancialmente o seu deficit visual permitindo que voltasse a ler. Dois doentes suspenderam terapêutica, uma por falta de melhoria dos sintomas neurológicos e

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: m_aguiar@netcabo.pt (M. Aguiar).

outra por aparecimento de pneumonia organizativa durante o tratamento com Infliximab. Três doentes desenvolveram anticorpos anti-histonas durante o tratamento.

O Infliximab parece ser eficaz no tratamento de doentes com sarcoidose refractária ou que desenvolvem efeitos secundários ao regime terapêutico habitual de corticóides ou outros agentes imunossupressivos. No entanto é necessário manter uma vigilância apertada destes doentes para identificar rapidamente efeitos secundários que possam surgir.

© 2009 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Sarcoidosis;
Infliximab

Infliximab for treating sarcoidosis patients, Portuguese experience

Abstract

Despite aggressive treatment, sarcoidosis may be debilitating and progressive. The role of tumor necrosis factor (TNF)- α in the genesis of granulomas is ambiguous. It has proven to be critical in the formation and maintenance of granulomatous inflammation and its antagonist, Infliximab, has therefore been used with success in the treatment of patients with sarcoidosis. There are, however, reports of onset of sarcoidosis in patients in treatment for other conditions and that had no outbursts before submission to this therapy.

We used Infliximab in the treatment of patients with sarcoidosis who either didn't respond to corticosteroids and other conventional drugs or developed unacceptable side effects to these drugs. The initial dose was 5mg/ Kg body weight and subsequent doses were given at weeks 2, 4 and then every other 8 weeks for a total period of one year.

We treated ten patients with biopsy proven sarcoidosis, five men and five women, with a mean age of 47.1 years ranging from 28 to 63 years of age. Three patients had severe neurological symptoms, two had hepatic cirrhosis, one had granulomatous inflammation of the lachrymal gland and had already been submitted to many surgeries, one had extensive pulmonary involvement (stage III), one had disfiguring lupus pernio and two presented disabling cutaneous nodules. In four patients the dosage of corticosteroids or other immunosuppressive drugs was suspended, in three the dosage was reduced and in one, corticosteroids were added to the Infliximab therapy. In five of the patients there was a significant improvement. One of the patients with neurological symptoms displayed a complete recovery, while another had significant improvement of vision deficit enabling her to read again. Two patients withdrew from therapy, one due to lack of improvement of neurological symptoms and the other due to the onset of organizing pneumonia spawned by Infliximab. Two patients developed anti-histone antibodies during treatment.

Infliximab seems effective in treating patients who are either refractory or develop side effects to a standard regimen of corticosteroids and immunosuppressive agents. These patients, treated with Infliximab, should be under tight surveillance in order to quickly identify possible secondary effects.

© 2009 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedade Portuguesa de Pneumologia. All rights reserved.

Introdução

Apesar de tratamento agressivo e atempado, a Sarcoidose pode ser, por vezes, uma doença progressiva e bastante debilitante. Embora não haja cura estabelecida para esta doença, a corticoterapia está indicada para suprimir a inflamação granulomatosa característica. Infelizmente, há muitos doentes que desenvolvem efeitos secundários levando à necessidade de suspensão da terapêutica instituída. Há, porém, fármacos alternativos, como os imunossuppressores e os anti-inflamatórios não citotóxicos, entre outros, no entanto eles não são consistentemente eficazes e podem levar a efeitos secundários graves¹.

Estudos recentes apontam o antagonista do factor de necrose tumoral α (anti-TNF- α) como uma alternativa para alguns casos de sarcoidose. O papel do TNF- α na génese dos granulomas é ambíguo. Por um lado, a sua presença é

necessária para a formação e manutenção da inflamação granulomatosa, sendo portanto o seu antagonista utilizado com sucesso no tratamento de doentes com sarcoidose. Por outro lado, há referência do aparecimento de sarcoidose em doentes submetidos a Infliximab para outras patologias.

Apresentamos os resultados de dez doentes, seguidos por nós em consulta por sarcoidose multissistémica ou resistente à corticoterapia, que foram submetidos a tratamento com Infliximab.

Materiais e métodos

Entre os anos de 2006 e 2009 foram tratados com Infliximab, na Consulta de Sarcoidose do Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE, dez doentes com sarcoidose. Todos os doentes apresentavam manifestações clínicas compatíveis com

sarcoidose e com a respectiva confirmação histológica. A decisão de iniciar esta terapêutica teve por base os doentes apresentarem sarcoidose resistente aos tratamentos instituídos ou terem desenvolvido efeitos secundários graves ao tratamento instituído, nomeadamente diabetes, obesidade, síndrome depressivos, comportamentos psicóticos, hipertensão arterial (HTA) e osteoporose.

Todos os doentes foram submetidos a Teste de Mantoux e broncofibroscopia de forma a excluir infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

O Infliximab foi administrado em regime de ambulatório, no Hospital de Dia do Serviço de Pneumologia 1, numa dose inicial de 5 mg/ Kg de peso e as administrações subsequentes foram realizadas na 2.ª semana, na 6.ª semana e depois de 8 em 8 semanas durante o período de um ano.

Na maioria dos doentes a corticoterapia e outros imunossupressores foram reduzidos ou descontinuados.

Resultados

Doente n.º 1

Mulher de 54 anos, raça branca, com diagnóstico de lúpus pérmio da face aos 23 anos. Aos 39 anos (1991) foi feito o diagnóstico de sarcoidose pulmonar estágio II. Nesta altura, sem sintomas respiratórios, as provas de função respiratória eram normais à excepção de DLCO-74 mmol/ min/ kPa, pelo que iniciou tratamento com resoquina para doença cutânea.

Em 1992, observou-se um agravamento da doença cutânea com necessidade de fazer corticoterapia, uma vez que as lesões eram exuberantes e condicionavam alguma exclusão social. Houve uma melhoria discreta após tratamento.

Permaneceu em vigilância na consulta e foi medicada, com ciclos de corticoterapia, quando havia agravamento geral, com melhoria do ponto de vista respiratório e funcional e, com resoquina, quando havia agravamento cutâneo mais acentuado.

Em 2004 houve agravamento radiológico e funcional mas com estabilidade clínica e, nessa altura, ponderando

os efeitos secundários como HTA, obesidade e síndrome depressivo, optou-se pela vigilância.

Em Março de 2006 iniciou queixas de cansaço para pequenos esforços, queixas álgicas das pequenas articulações e um importante agravamento do lúpus pérmio. A TC torácica revelava aumento das adenopatias, densificação da bainha broncovascular e bronquiectasias. Nesta altura havia a salientar, laboratorialmente enzima de conversão da angiotensina (ECA) -148 U/ L, gasometria a ar ambiente revelando um PaO₂ de 67mmHg. As provas de função respiratória revelavam DLCO-55 mmol/ min/ kPa e DLCO/ VA-50 mmol/ min/ kPa.

Iniciou terapêutica com azatioprina e prednisolona levando a um agravamento da HTA, do síndrome depressivo e também da obesidade (87Kg para 94 Kg) razão pela qual se optou por iniciar Infliximab.

Houve nesta altura um importante quadro de toxicidade hepática, (ALT-7xN, AST-4xN, Gama GT-50xN e LDH-2xN), razão pela qual foi suspensa azatioprina mantendo apenas prednisolona e Infliximab, com normalização analítica.

Após 5 ciclos de Infliximab a doente negava cansaço para médios esforços e constatou-se uma franca melhoria do lúpus pérmio e das placas cutâneas (fig. 1A e B). ATC tórax revelava uma diminuição do tamanho das adenopatias. A gasometria a ar ambiente apresentava um PaO₂ de 88mmHg e as provas de função respiratória revelavam DLCO-70 mmol/ min/ kPa e DLCO/ VA-68 mmol/ min/ kPa.

A doente completou 12 ciclos e mantém-se estável após 18 meses sem qualquer terapêutica.

Doente n.º 2

Doente de 51 anos, sexo masculino, ex-fumador (5UMA), com diagnóstico de sarcoidose com 16 anos de evolução. Na altura do diagnóstico apresentava envolvimento pulmonar estágio I, cutâneo e hepático. As alterações cutâneas eram nódulos exuberantes e desfigurantes de localização palpebral, asa do nariz e extremidades. Do ponto de vista hepático havia a salientar hepatomegalia e elevação da AST (2xN), ALT (3xN) e Gama-GT (3xN). A ECA estava

A

B

Figura 1 O envolvimento cutâneo da doente n.º 1 antes (A) e depois (B) da administração de Infliximab.

elevada e radiologicamente havia adenopatias hilares bilaterais e no espaço retro-cava e pré-traqueal. As provas de função respiratória apresentavam diminuição da DLCO (75 mmol/ min/ kPa).

Foi medicado com deflazacort que cumpriu de 1993 a 2007 de forma quase contínua, sendo a dose mínima eficaz 30 mg alternando com 15 mg/ dia. Durante este período desenvolveu cataratas subcapsulares, padrão de alteração do comportamento com comportamentos agressivos com necessidade de internamento e hiperuricemia de difícil controlo.

Desde 2007 passou a ser seguido na nossa consulta apresentando, na altura sob corticoterapia (deflazacorte 15/ 30 mg/ dia), TC torácica sobreponível ao início da doença, nódulos cutâneos múltiplos nos dedos, nariz, cotovelos, intercalados com tofos gotosos, ambos desfigurantes e incapacitantes para a sua actividade profissional. Apresentava ainda lesões de lúpus pérmio e também placas cutâneas no dorso e face. Referia artralguas difusas mais acentuadas nas pequenas articulações. Laboratorialmente mantinha alteração das provas de função hepática, ECA elevada e ácido úrico oscilando entre 10,5 e 11 mg/ dL; apesar da terapêutica quase contínua com colchicina, anti inflamatórios não esteróides e alopurinol.

Dado a cronicidade da doença, a profusão das lesões cutâneas e sua repercussão profissional e social e a dependência de corticóides, com resultados insuficientes, o doente foi proposto para terapêutica com Infliximab.

Completou um ano de tratamento com Infliximab (9 ciclos), sem intercorrências e com excelente resposta: houve um desaparecimento total das placas cutâneas e desaparecimento de mais de 95% dos nódulos cutâneos com uma melhoria estética notável ao nível da face, braços e mãos. Do ponto de vista radiológico, resolução quase total mantendo apenas um aglomerado subcarinal e, laboratorialmente, normalização da ECA e transaminases e Gama-GT no limite superior da normalidade.

No entanto, não foi possível a redução da corticoterapia pela persistência da hiperuricémia. De realçar que o doente referiu agravamento da gota com a terapêutica com Infliximab traduzido por mais episódios de artrite gotosa e queixas algicas mais acentuadas.

Doente n.º 3

Doente de 60 anos, sexo masculino, raça branca, ex-fumador. O diagnóstico de sarcoidose foi feito em 1991 apresentando 18 anos de evolução. Na altura do diagnóstico apresentava envolvimento pulmonar estágio II e cutâneo com nódulos volumosos, com cerca de 5cm de diâmetro, dolorosos e desfigurantes, que não permitiam o decúbito. Referia também queixas de fadiga, associado a uma fraca tolerância ao esforço. Laboratorialmente havia a salientar ECA elevada e linfocitose (28%) no lavado broncoalveolar (LBA). As provas de função respiratória apresentavam uma diminuição do índice de *Tiffenau* (74). O diagnóstico de sarcoidose foi confirmado por biopsia de um gânglio mediastínico.

O doente foi submetido a terapêutica com corticoterapia e hidroxicloroquina, sem qualquer melhoria e, por se tratar de uma situação incapacitante, optou-se pelo tratamento com Infliximab.

O doente completou 11 ciclos de Infliximab, sem intercorrências, com resolução total do envolvimento pulmonar e redução de 50% dos nódulos subcutâneos tendo estes deixado de ser dolorosos. Foi possível a suspensão da terapêutica com corticoterapia e hidroxicloroquina. As provas de função respiratórias normalizaram e o doente deixou de referir queixas de fadiga.

Doente n.º 4

Doente com 45 anos, sexo masculino com 27 de evolução da doença. Aos 18 anos, por esplenomegalia, foi submetido a laparoscopia exploradora que foi inconclusiva, revelando apenas adenopatias abdominais. Aos 21 anos foi esplenectomizado. Aos 26 anos surgiram as primeiras alterações na radiografia de tórax (compatível com estágio II) que motivaram a realização de pleuroscopia com conseqüente diagnóstico de sarcoidose. Nesta altura constatou-se também envolvimento hepático (hepatomegalia e elevação das provas de função hepática), cutâneo (placas cutâneas dispersas pelo tronco), gânglios linfáticos e de um nódulo etmoido-maxilar. O doente referia queixas de cansaço de esforço, fadiga e tosse seca.

Realizou múltiplos cursos de corticoterapia, com agravamento sempre após a suspensão, e intolerância

A

B

Figura 2 Radiografia de tórax do doente n.º 4 na altura do diagnóstico (A) e após evolução para estágio IV (B).

a outros fármacos: azatioprina, metotrexato e hidroxiquina. Antes de iniciar Infliximab encontrava-se dependente de deflazacorte 7,5mg/ dia, mas apesar da terapêutica constatou-se evolução do envolvimento pulmonar para fibrose (estádio IV) (fig. 2A e 2B).

Iniciou tratamento com Infliximab devido à extensão e instabilidade da doença e também pela dependência da corticoterapia.

O doente completou 8 ciclos de Infliximab perfazendo um ano de tratamento e, apesar do doente referir uma melhoria subjectiva, esta não foi objectivada. Durante o período de terapêutica houve possibilidade de redução da corticoterapia para 3 mg/ dia. Durante o decurso do tratamento constatou-se o desenvolvimento de autoanticorpos e anticorpos anti-histonas, sem sintomas associados.

Doente n.º 5

Doente com 63 anos, sexo masculino, com 8 anos de evolução da doença. Na altura do diagnóstico o doente encontrava-se assintomático mas com alteração persistente das provas de função hepática, levando à realização de biópsia que revelou numerosos granulomas epitelióides sem necrose. Nesta altura evidenciou-se também a presença de hepatoesplenomegalia, envolvimento hematológico (leucopenia, neutropenia e linfopenia) e envolvimento pulmonar estágio III (discreto padrão micronodular nos lobos superiores, inferiores e médio, com localização predominantemente peri-hilar e um discreto espessamento dos septos interlobulares no lobo inferior direito). A biópsia brônquica revelou a presença de granulomas epitelióides.

O doente realizou prova terapêutica com azatioprina, que suspendeu por agravamento de leucopenia e trombocitopenia, sem melhoria das provas de função hepática mas, apesar de tudo, com melhoria do padrão pulmonar.

Iniciou tratamento com Infliximab devido a cirrose hepática com uma evolução rápida e por falta de tratamento alternativo. O doente ainda não apresentava critérios para transplante hepático (fig. 3).

Completou 8 ciclos de terapêutica com Infliximab mantendo provas de função hepáticas flutuantes mas quase nunca nos valores normais e leucopenia e trombocitopenia persistentes. Desenvolveu anticorpos anti-histonas, autoanticorpos e anticorpos anti DS DNA, sem no entanto referir quaisquer sintomas de novo. A TC tóraco-abdominal revelou a resolução do envolvimento do parênquima pulmonar, salientando no entanto presença de hipertensão pulmonar significativa e esplenomegalia moderada e varizes esofágicas.

Doente n.º 6

Doente do sexo masculino, 29 anos, raça branca, pintor de automóveis e não fumador, com diagnóstico de sarcoidose com sete anos de evolução. O diagnóstico foi feito no contexto de queixas de astenia e perda ponderal, com a biópsia brônquica a apresentar granulomas epitelióides. Naquela altura apresentava envolvimento pulmonar com adenopatias mediastínicas e hilares e, nalguns pontos da periferia dos campos pulmonares com esboço de micro-nodulação dispersa, sobretudo nos lobos inferiores (estádio II) e também cardíaco (cintigrafia do miocárdio

compatível com envolvimento cardíaco) tendo iniciado corticoterapia em baixa dose.

Manteve-se assintomático até 2006, altura em que iniciou quadro caracterizado por parésia facial, disartria, diplopia e ataxia da marcha, documentando-se neste contexto o envolvimento do sistema nervoso central. A ressonância magnética nuclear (RMN)-CE revelava infiltração granulomatosa da região hipotalâmica e peri-quiasmática com extensão cisternal aos núcleos da base com predomínio direito e região sub-calosa. Foi submetido a corticoterapia em alta dose nunca se tendo conseguido o seu desmame dadas as frequentes agudizações da doença caracterizadas por parésia facial, disartria, diplopia e ataxia da marcha, que condicionaram múltiplos internamentos. Nestes internamentos o doente era submetido a pulsos de corticoterapia e em Agosto de 2007 iniciou terapêutica com azatioprina 150 mg/ dia, mantendo prednisolona a 60 mg/ dia.

Foi enviado à nossa consulta em Fevereiro de 2008 e, dada a refractariedade da doença à terapêutica convencional, optou-se por suspender a azatioprina e iniciar Infliximab.

Após 3 ciclos e com redução da corticoterapia (prednisolona 50 mg/ dia), o doente foi internado por espondilodiscite a *Stafilococcus aureus* metilino-sensível, tendo cumprido 42 dias de antibioterapia com flucloxacilina com resolução da infecção. Posteriormente foi possível reduzir a prednisolona para 20 mg/ dia.

Após o 6.º ciclo o doente referiu quadro de diminuição de força nos membros inferiores de predomínio central e quedas frequentes sem alteração do estado de consciência. Constatou-se, nesta altura, a existência de uma hipernatremia grave (169,7 mmol/ L). Após exclusão de diabetes insípido considerámos tratar-se de uma desregulação do osmorreceptor central secundária à sarcoidose, cujo tratamento tem consistido no aumento da ingestão hídrica diária. Não se voltaram a registar novos episódios de hipernatremia grave nem de diminuição da força muscular. Repetiu nesta altura RMN-CE demonstrando-se agora total resolução das lesões no sistema nervoso central (SNC) e aspectos normais da hipófise, haste pituitária e região hipotalâmica (fig. 4B e D).

Por queixas de hipotensão postural mantidas realizou ressonância magnética cardíaca que confirmou o envolvimento miocárdico pela sarcoidose.

Actualmente, após 11 ciclos de Infliximab mantém hipotensão postural frequente mas encontra-se melhor das queixas de dificuldade motora e sem disartria, nem envolvimento pulmonar, mantendo-se sob terapêutica com Infliximab e corticóides (prednisolona 15 mg/ dia).

Figura 3 Exuberância do envolvimento hepático e esplênico do doente n.º 5.

A

B

C

D

Figura 4 Envolvimento neurológico no doente n.º 6, antes (A e C) e após (B e D) o tratamento com Infliximab.

Doente n.º 7

Doente do sexo feminino, 36 anos, raça branca e doméstica, com diagnóstico de sarcoidose com 1,5 anos de evolução.

Antecedentes de epilepsia desde os 13 anos, controlada com carbamazepina, e de cefaleias com vários anos de evolução. O diagnóstico de sarcoidose, em Março de 2008, foi feito no contexto de agravamento das cefaleias associado a diminuição da acuidade visual (de predomínio no olho direito). Realizou TC-CE que demonstrou a presença de uma lesão do quiasma óptico. Este estudo foi complementado com RMN-CE que evidenciou lesão bilobulada do quiasma óptico com captação de contraste, sem edema e cuja etiologia seria de provável natureza tumoral. Realizou nesta altura TC tórax, que mostrava apenas adenopatias mediastínicas milimétricas sem envolvimento do parênquima (estádio I). Iniciou corticoterapia com metilprednisolona, mas dado o agravamento da acuidade visual e por não se conseguir fazer o seu desmame, foi submetida a craniotomia com biópsia de lesão do nervo óptico direito com evidência de granulomas epitelióides do tipo sarcoide. Esta doente não apresentava a presença de Bacilo de Koch ou fungos em exames culturais. Foram realizadas biopsias brônquicas e pulmonares transbrônquicas que eram normais, mas a relação no LBA de linfócitos CD4/ CD8 era de 4,3, reforçando a hipótese diagnóstica de sarcoidose.

Foi então enviada à nossa consulta para seguimento, passando a estar sob prednisolona 40 mg/ dia. Por referir agravamento da acuidade visual do olho esquerdo, dor com os movimentos oculares e cefaleias foi observada pela oftalmologia, que objectivou agravamento da disfunção visual (TC órbitas demonstrou um aumento da espessura do nervo óptico esquerdo). Fez pulsos de metilprednisolona EV, aumentou corticoterapia oral (prednisolona 80 mg/ dia) e associou metotrexato 15 mg/ semana com melhoria significativa após uma semana.

Após 2 meses desta terapêutica, iniciou desmame progressivo de corticoterapia para 60mg/ dia, tendo-se, verificado novamente um agravamento da acuidade visual esquerda. A RMN-CE evidenciou uma maior extensão de captação na porção pré-quiasmática do nervo óptico direito e um espessamento da haste pituitária que se prolongava pelo infundibulum até ao hipotálamo direito.

Dado o agravamento clínico e radiológico mesmo sob altas doses de imunossupressão, um aumento ponderal marcadíssimo (pesava na altura 111 kg) e o aparecimento de HTA e diabetes mellitus secundária optou-se por iniciar Infliximab.

Após 3 ciclos de Infliximab a doente já conseguia ler sem dificuldade e repetiu RMN-CE onde não se definiam realces anómalos do quiasma óptico, nervos ópticos ou da região peri-quiasmática. Foi reduzida imunossupressão (prednisolona para 25 mg/ dia e metotrexato para 12,5 mg/ semana).

Após 5 ciclos de terapêutica, foi internada por suspeita de toxidermia secundária ao Infliximab por apresentar eritema figurado nos membros inferiores compatíveis com toxidermia, mas a biopsia cutânea apenas demonstrou um infiltrado linfocitário perivascular superficial inespecífico. Repetiu TC-tórax que não evidenciava doença activa e os auto-anticorpos foram negativos. Neste internamento, desenvolveu lesões supra-ciliares esquerdas compatíveis com *Herpes zoster* pelo que completou tratamento com aciclovir.

Actualmente completou 6 ciclos de Infliximab, mantendo-se assintomática, com acuidade visual 10/10 e possibilidade de redução progressiva da imunossupressão (prednisolona 15 mg/ dia e metotrexato 10 mg/ semana) com consequente perda ponderal.

Doente n.º 8

Doente do sexo feminino, 49 anos, raça branca, não fumadora e sarcoidose com 15 anos de evolução.

O diagnóstico de sarcoidose foi feito aos 35 anos no contexto de excisão de nódulo peri-labial, tendo a histologia revelado a existência de granulomas. Apresentava na altura ECA e calcémia normais. Aos 37 anos surgiram novos nódulos dispersos nos membros inferiores, autolimitados, que não foram biopsados.

Nos 2 anos que se seguiram referiu a existência de episódios auto-limitados e recorrentes de diplopia acompanhados de diminuição da força muscular nos membros superiores e inferiores (mais marcados à esquerda). Realizou RMN cervical que documentou a existência de lesões sugestivas de processo desmielinizante (esclerose múltipla). Este estudo foi complementado com avaliação sumária do encéfalo, onde também foi possível identificar imagens francamente sugestivas de placas desmielinizantes, embora em escasso número. Nessa altura realizou TC tórax que não evidenciou quaisquer alterações que sugerissem o diagnóstico de sarcoidose e o electromiograma era, também, normal.

Iniciou então tratamento imunossupressor com Interferão β -1A, mantendo contudo, mesmo sob esta terapêutica, cerca de dois episódios de agudização por ano. Estes caracterizavam-se por alterações da marcha com quedas frequentes, pé pendente e parestesias dos membros superior e inferior esquerdos. Estes surtos eram tratados com corticoterapia EV durante cerca de 5 dias, obtendo-se a sua resolução num período máximo de 1 mês.

A partir dos 45 anos, apresentou sempre doença estável, sem novos surtos neurológicos, até que, em 2007 (com 47 anos), referiu a persistência de queixas de pé pendente e o aparecimento de nódulos sub-cutâneos dolorosos dispersos. A biópsia de um destes nódulos revelou a existência de múltiplos granulomas epitelióides. Nesta altura repetiu TC tórax que documentou a presença de pequenas formações ganglionares mediastínicas e hilares bilaterais que não se encontravam presentes anteriormente (estádio I). Na sequência desta investigação apresentou sempre ECA, calcémia e capacidade de difusão de CO normais. Foi submetida a broncofibroscopia, cuja biopsia brônquica demonstrou a presença de granulomas e o LBA tinha uma relação de linfócitos CD4/ CD8 de 6,6.

Considerou-se então o diagnóstico de sarcoidose com envolvimento pulmonar estágio I, cutâneo e neurológico, pelo que suspendeu interferão e iniciou corticoterapia oral com prednisolona 30 mg/ dia.

Apesar de se ter assistido à resolução praticamente total das adenopatias, dado a manutenção das queixas neurológicas (desequilíbrio e pé pendente) e por ter desenvolvido um síndrome depressivo grave com o início da corticoterapia optou-se por iniciar terapêutica com Infliximab, tendo sido feito desmame progressivo de corticoterapia até ao 6.º ciclo. Documentou-se uma franca melhoria das lesões cutâneas quanto ao número e dor. Não houve, no entanto, alteração significativa da sintomatologia neurológica, pelo que se optou por suspender terapêutica com Infliximab ao 7.º ciclo e reiniciar prednisolona 10 mg/ dia associada a metotrexato 12,5 mg/ semana. Após 10 meses da última administração de Infliximab, as queixas neurológicas têm-se mantido estáveis, tendo-se conseguido diminuir a prednisolona para 5 mg/ dia. No decurso desta medicação houve o aparecimento de auto anticorpos ANA positivo sem qualquer sintomatologia associada.

Doente n.º 9

Doente do sexo feminino, 47 anos e sarcoidose com 12 anos de evolução. O diagnóstico foi feito na sequência de investigação de leucopénia. A salientar, nesta altura, envolvimento pulmonar estágio II com adenopatias mediastínicas, hilares e padrão micronodular pulmonar bilateral e obstrução crónica bilateral e desfigurante dos sacos lacrimais com supuração persistente e necessidade de múltiplas cirurgias.

Foi medicada com corticoterapia, durante um ano, com melhoria inicial mas recidiva após o desmame, passando a estar dependente de prednisolona 10 mg/ dia e metotrexato 5 mg/ semana com melhoria do envolvimento pulmonar (estádio I) massem melhoria dos sintomas da glândula lacrimal.

Iniciou Infliximab na tentativa de controlo da supuração lacrimal e, após 4 ciclos, houve possibilidade de suspender corticoterapia e metotrexato. Nessa altura desenvolveu lesões cutâneas vesiculosas periorbitárias “de novo”, cujas biópsias não revelaram granulomas nem lesões de toxidermia.

Após 5 ciclos iniciou queixas de tosse e fadiga, realizou TC tórax que revelou imagem sugestiva de pneumonia organizativa, tendo se optado pela suspensão de Infliximab. Após a resolução espontânea desta lesão pulmonar, houve reaparecimento de sarcoidose estágio II, pelo que reiniciou prednisolona 10 mg/ dia e metotrexato 5 mg/ sem.

Após a suspensão da terapêutica com Infliximab, há a referir um quadro sugestivo de acidente isquémico transitório (AIT). A investigação etiológica realizada nessa altura excluiu o envolvimento neurológico pela sarcoidose por RMN-CE com gadolínio, tendo-se, no entanto, detectado anticorpos antifosfolípidos positivos. A doente iniciou terapêutica com anticoagulação oral que mantém.

Actualmente, 18 meses após último ciclo de Infliximab, a doente encontra-se assintomática, sem recorrência da supuração lacrimal e sem envolvimento pulmonar (estádio 0), sob terapêutica com prednisolona 5 mg/ dia e metotrexato 5 mg/ sem.

Doente n.º 10

Doente de 41 anos, sexo feminino, com 3 anos de evolução da doença. O diagnóstico foi feito no contexto de diminuição

da tolerância ao esforço, mialgias, artralguas e perda ponderal. Apresentava envolvimento pulmonar extenso com espessamento septal e micronodulação exuberante (estádio III), com um padrão de restrição nas provas de função respiratória (capacidade pulmonar total-75) e diminuição da difusão (DLCO-SB 79 mmol/ min/ kPa).

Na altura do diagnóstico realizou um ciclo de corticoterapia, com desaparecimento do padrão micronodular mas rápida evolução para fibrose pulmonar, mantendo, no entanto, persistência de sintomas constitucionais e artralguas.

Neste contexto optou-se por iniciar Infliximab com o intuito de impedir a evolução para fibrose pulmonar, estágio IV.

Após 5 ciclos de Infliximab a doente referia melhoria da fadiga e dores articulares e as provas de função respiratória evidenciavam também uma melhoria da DLCO, mas houve reaparecimento da micronodulação pulmonar. Foi nesta altura ponderada a eventual suspensão desta terapêutica; no entanto optou-se pela continuação do Infliximab com associação de prednisolona 10 mg/ dia.

Completo 9 ciclos de Infliximab com desaparecimento total da micronodulação, persistindo as alterações fibróticas. Esta melhoria possibilitou a redução da corticoterapia para 5 mg/ dia. As provas de função respiratória normalizaram.

Actualmente, 4 meses após a suspensão de Infliximab, a doente mantém artralguas e surgiu uma câmara de pneumotórax de pequenas dimensões à direita, sem indicação para drenagem (fig. 5).

Discussão

Há dois aspectos da resposta granulomatosa na Sarcoidose: o evento inicial, que leva à formação de granulomas, e a sua evolução para doença crónica ou para a resolução. Na forma de apresentação aguda, há uma elevada proporção de linfócitos CD4+ no lavado bronco alveolar. Estas células T estão activadas e esta activação está associada com a activação de macrófagos, produção de interferão e formação de granulomas, e tem sido considerado como um exemplo de resposta TH1. Na maior parte dos doentes, a resolução da resposta granulomatosa ocorre nos dois a cinco anos seguintes e está relacionada com um influxo de linfócitos CD8+. As citocinas associadas com doença crónica são IL-8, IL-12 e TNF- α .

O TNF- α é uma proteína de 17,5 kd, que tem um papel importante nas respostas imunes mediadas por células e estimuladas por antígenos e no desenvolvimento de

granulomas sem caseificação numa variedade de doenças. O TNF- α tem um papel importante na patogénese de muitas doenças inflamatórias crónicas. Sabe-se que tem uma função activa na modulação da inflamação granulomatosa na sarcoidose, participando na indução e manutenção dos granulomas^{3,4}. Níveis elevados de TNF- α parecem ter uma relação directa com a progressão da doença.

O Infliximab é um anticorpo monoclonal que vai inibir a actividade do TNF- α , ligando-se ao TNF- α solúvel transmembranar e formando um complexo estável que impede a união desta citocina com o seu receptor. Esta ligação vai levar à neutralização do TNF- α , inibindo a sua acção depois da sua libertação pelos macrófagos pulmonares e outras células. Deste modo é impossível o desenvolvimento de granulomas, passo fundamental na patogenia da sarcoidose. A terapêutica para bloqueio do TNF- α com Infliximab ou etanercept é eficaz em muitas doenças como artrite reumatóide, doença de crohn, espondilite anquilosante e artrite psoriática⁵⁻⁷.

Na sarcoidose não há consensos no que respeita às indicações, doses ou duração do tratamento com Infliximab, nem na avaliação da resposta a este mesmo tratamento. Há, no entanto, alguns estudos^{1,8-11} que demonstram que este fármaco pode ser eficaz no tratamento dos doentes com sarcoidose.

O nosso estudo procura descrever a evolução de um grupo de doentes tratados com Infliximab. Este fármaco foi escolhido porque os doentes apresentam uma ou mais das seguintes situações:

- A- doentes dependentes de corticoterapia;
- B- doentes que não toleraram os efeitos secundários da terapêutica instituída;
- C- doentes sem outras alternativas terapêuticas.

Na generalidade o Infliximab foi bem tolerado no nosso grupo de doentes. Apenas duas doentes não completaram um ano de tratamento; uma, por ausência de resposta e, a segunda, por aparecimento de pneumonia organizativa. Não houve casos de linfoma ou outras doenças malignas nos doentes estudados. Nenhum dos nossos doentes apresentou reacções alérgicas ou anafiláticas.

Não houve efeitos secundários importantes atribuíveis a esta terapêutica, à excepção da referida doente que desenvolveu um quadro de pneumonia organizativa com posterior resolução espontânea. Há a salientar um aumento da produção de auto-anticorpos, descrito por outros autores^{12,13} e constatado em três dos nossos doentes. Nenhum destes doentes apresentou sintomas “de novo” que pudessem ser associados a este valor analítico. No caso da doente com AIT fica a dúvida se este terá sido secundário aos anticorpos antifosfolípidos e se estes terão surgido como consequência da administração de Infliximab.

Dado que a apresentação clínica de sarcoidose pode, em muitos casos, ser semelhante à tuberculose, esta foi excluída em todos os nossos doentes através da realização de broncofibroscopia com colheita de lavado broncoalveolar, secreções brônquicas e biopsias brônquicas para exame cultural e pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis*. Durante o período de terapêutica com Infliximab a maior parte dos nossos doentes não desenvolveu infecções pulmonares ou extra-pulmonares graves, apesar de ser conhecido nestes doentes um maior risco para infecções a agentes

Figura 5 Imagem de pneumotórax e alterações fibróticas na última TC tórax da doente n.º 10.

oportunistas^{14,15}. Nem mesmo os dois doentes com doença cavitada (estádio IV) apresentaram casos de infecção por fungos, tuberculose ou outros agentes oportunistas.

Há apenas a referir um doente com lesões supra-ciliares esquerdas compatíveis com *Herpes zóster* e outro que desenvolveu Espondilodiscite a *Stafilococcus aureus* metililino-sensível. Ambas as situações resolveram com terapêutica dirigida.

O Infliximab foi eficaz no tratamento do envolvimento cutâneo, neurológico, da glândula lacrimal e, em alguns casos, pulmonar. Os envoltimentos hepáticos e esplênicos não evidenciaram resposta a esta terapêutica.

Houve importante melhoria em cinco doentes com manifestações cutâneas, nalguns casos com resolução total das lesões. O envolvimento cutâneo tem sido referido na literatura^{2,9,17,20} como apresentando uma significativa resposta a esta terapêutica.

Do três casos de neurosarcoidose, dois deles apresentaram uma melhoria espectacular ao ponto de actualmente estarem praticamente assintomáticos sem necessitarem de doses exageradas de outros imunossuppressores. No entanto, há ainda dados insuficientes para apoiar o Infliximab como terapêutica de primeira linha para a neurosarcoidose, mas ela é, sem dúvida, uma esperança como segunda linha nos doentes com neurosarcoidose grave refractária ao tratamento convencional.

No caso da doente com sarcoidose da glândula lacrimal, esta é uma localização pouco frequente com manifestações também pouco habituais. A opção pelo Infliximab foi pela ausência de resposta a outras terapêuticas alternativas e pela implicação destas manifestações na vida diária da doente. O resultado foi positivo e a doente está actualmente assintomática deste ponto de vista apesar de ter necessidade de terapêutica com prednisolona e metotrexato em baixa dose.

Nos casos de sarcoidose pulmonar os resultados são mais variáveis. Todos os doentes apresentavam envolvimento pulmonar, desde o estágio I até ao IV. Constatou-se uma melhoria em quatro doentes e uma resolução total noutros quatro. Houve uma doente cujo envolvimento pulmonar agravou sob terapêutica com Infliximab, com necessidade de associar prednisolona e outra que não demonstrou qualquer resposta.

Foi possível reduzir ou suspender a terapêutica imunossupressora em nove dos dez doentes, o que sugere que, uma vez que a inflamação mais agressiva é controlada, este controlo pode ser mantido com doses mais baixas destes fármacos.

Conclusão

O Infliximab parece ser eficaz no tratamento de doentes com sarcoidose refractária ou que desenvolvem efeitos secundários ao regime terapêutico habitual de corticóides ou outros agentes imunossuppressores.

Parece ser particularmente eficaz no tratamento de sarcoidose cutânea e neurológica e é também importante para permitir a redução de dose das terapêuticas associadas.

Actualmente há dados insuficientes que permitam recomendar a terapêutica com Infliximab como primeira linha para sarcoidose, mas é definitivamente uma opção nos casos mais refractários. A dose óptima, duração de terapêutica e toxicidade a longo prazo do Infliximab ainda terá de ser avaliado em estudos prospectivos.

É, no entanto, necessário manter uma vigilância apertada destes doentes, para identificar rapidamente efeitos secundários que possam surgir, e ainda são pouco conhecidos os efeitos a longo prazo desta terapêutica. A reactivação de sarcoidose pulmonar no contexto da terapêutica com Infliximab é uma questão ainda em aberto.

Bibliografia

1. Saleh S, Ghodsian S, Yakaimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of Infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respiratory Medicine*. 2006;100:2053-9.
2. Callejas-Rubio JL, López-Pérez L, Ortego-Centeno N. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment for sarcoidosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008;4:1305-13.
3. Hunninghake G, Crystal R. Pulmonary sarcoidosis; a disorder mediated by excess T-helper lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med*. 1981;305:429-32.
4. Thomas P, Hunninghake G. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:747-60.
5. Targan SR, Hanauer SR, van Deventer SJH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-35.
6. Maksymowch W, Inman R, Gladman D, et al. Canadian rheumatology association consensus on the use of antitumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:1356-63.
7. Antoni G, Krueger G, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1150-7.
8. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with Infliximab. *Chest*. 2005;127:1064-71.
9. Baughman R, Lower E. Infliximab in refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2001;18:70-4.
10. Roberts S, Wilkes D, Burgett R, et al. Refractory sarcoidosis responding to Infliximab. *Chest*. 2003;124:2028-31.
11. Pettersen J, Zochodne D, Bell R, et al. Refractory neurosarcoidosis responding to Infliximab. *Neurology*. 2002;59:1660-1.
12. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63.
13. Maini R, Breedveld F, Kalden J, et al. Low dose methotrexate suppresses antiglobulin responses and potentiates efficacy of a chimeric monoclonal anti-TNF-alpha antibody (cA2) given repeatedly in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(Suppl):126.
14. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine*. 2005;84:291-302.
15. Wood KL, Hage CA, Knox KS, et al. Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1279-82.
16. Almodóvar R, Izquierdo M, Zarco P, Javier Quirós F, Mazzucchelli R, Steen B. Pulmonary sarcoidosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with Infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:99-101.
17. Rosen T, Doherty C. Successful long-term management of refractory cutaneous and upper airway sarcoidosis with periodic Infliximab infusion. *Dermatol Online J*. 2007;13:14.
18. Uthman I, Touma Z, Khoury M. Cardiac sarcoidosis responding to monotherapy with Infliximab. *Clin Rheumatol*. 2007;26:2001-3.
19. Kobylecki C, Shaunak S. Refractory neurosarcoidosis responsive to Infliximab. *Pract Neurol*. 2007;7:112-5.
20. Meyerle JH, Shorr A. The use of infliximab in cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol*. 2003;2:413-414.