



Revista Portuguesa de Pneumología

ISSN: 0873-2159

sppneumologia@mail.telepac.pt

Sociedade Portuguesa de Pneumologia
Portugal

Aguiar, M.; Marçal, N.; Mendes, A.C.; Bugalho de Almeida, A.
Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central
Revista Portuguesa de Pneumología, vol. 17, núm. 2, marzo-abril, 2011, pp. 85-93
Sociedade Portuguesa de Pneumología
Lisboa, Portugal

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169722524009>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto



Rev Port Pneumol. 2011;17(2):85-93



revista portuguesa de
PNEUMOLOGIA
portuguese journal of pulmonology

www.revportpneumol.org

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 progressiva e bastante debilitante. O papel do factor de necrose tumoral nas granulomas é ambíguo. Por um lado a sua presença é necessária para a manutenção da inflamação granulomatosa, sendo, portanto, o seu antagonista uma opção terapêutica. No entanto, existem controvertidas sobre o seu uso no tratamento de doentes com sarcoidose; por outro lado e para outras situações, existem controvertidas sobre o seu uso no tratamento de sarcoidose.

O Infliximab foi por nós utilizado no tratamento de doentes com sarcoidose refratária ao tratamento convencional. A resposta à terapêutica com Infliximab é variável, variando a idade entre 28 e 63 anos. Três doentes apresentavam sintomas neurológicos, dois, cirrose hepática, uma inflamação granulomatosa já submetida a múltiplas cirurgias, uma com envolvimento pulmonar, uma com lúpus pérnio desfigurante e dois, com nódulos cutâneos desfigurantes.

Dez doentes com diagnóstico de sarcoidose por biopsia, iniciaram o tratamento com Infliximab. Destes cinco eram homens e cinco mulheres, com uma idade variando a idade entre 28 e 63 anos. Três doentes apresentavam sintomas neurológicos, dois, cirrose hepática, uma inflamação granulomatosa já submetida a múltiplas cirurgias, uma com envolvimento pulmonar, uma com lúpus pérnio desfigurante e dois, com nódulos cutâneos desfigurantes.



KEYWORDS
Sarcoidosis;
Infliximab

outra por aparecimento de pneumonia organizativa durante o tratamento. Os doentes desenvolveram anticorpos anti-histonas durante o tratamento. O Infliximab parece ser eficaz no tratamento de doentes com sarcoidose. No entanto é necessário manter uma vigilância constante dos doentes para identificar rapidamente efeitos secundários que possam surgir. © 2009 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Todos os direitos reservados.

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 been implicated in the formation and maintenance of granulomatous inflammation and its inhibition has therefore been used with success in the treatment of patients with sarcoidosis. However, reports of onset of sarcoidosis in patients in treatment for other diseases have been published, and some of these had no outbursts before submission to this therapy. We used Infliximab in the treatment of patients with sarcoidosis who were refractory to corticosteroids and other conventional drugs or developed unacceptable side effects. The initial dose was 5mg/Kg body weight and subsequent doses were 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 constitutional symptoms, two had hepatic cirrhosis, one had granulomatous inflammation of the eye, one had pulmonary involvement (stage III), one had disfiguring lupus pernio and two presented with skin 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 discontinued. Infliximab therapy. In five of the patients there was a significant improvement in their symptoms. In two patients with neurological symptoms displayed a complete recovery and one patient with a significant improvement of vision deficit enabling her to read again. Two patients discontinued corticosteroids due to lack of improvement of neurological symptoms. One patient developed a new onset of organizing pneumonia spawned by Infliximab. Two patients developed antibodies during treatment.

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

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

Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central

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 pérnio da face aos 23 anos. Aos 39 anos (1991) foi feito o diagnóstico de sarcoidose pulmonar estádio 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, depressivo, optou-se pela vigilância.

Em Março de 2006 iniciou queixas de esforços, queixas álgicas das pequenas articulações, importante agravamento do lúpus pérnio, revelava aumento das adenopatias, broncovascular e bronquiectasias. Nestas provas laboratorialmente enzima de conversão 148 U/L, gasometria a ar ambiente de 67mmHg. As provas de função respiratória revelavam DLCO-55 mmol/min/kPa e DLCO/VA-50%.

Iniciou terapêutica com azatioprina levando a um agravamento da HTA, depressão e também da obesidade (87Kg para 95Kg) optou por iniciar Infliximab.

Houve nesta altura um importante agravamento hepática, (ALT-7xN, AST-4xN, Gama-GT-10xN), razão pela qual foi suspensa azatioprina e prednisolona e Infliximab, com normalização.

Após 5 ciclos de Infliximab a doença cutânea e os níveis médios esforços e constatou-se uma melhoria da doença pérnio e das placas cutâneas (fig. 1A e B). Nesta altura, uma diminuição do tamanho das adenopatias e a ar ambiente apresentava um PaO2 de 95mmHg. As provas de função respiratória revelavam DLCO/VA-68 mmol/min/kPa.

A doente completou 12 ciclos e manteve-se em remissão por 18 meses sem qualquer terapêutica.

Doente n.º 2

Doente de 51 anos, sexo masculino, com diagnóstico de sarcoidose com 15 anos. Aos 36 anos (1996) na altura do diagnóstico apresentava exantema cutâneo e estádio I, cutâneo e hepático. As placas cutâneas eram nódulos exuberantes e desfigurantes, palpebral, asa do nariz e extremidades. A altura da vista hepática havia a salientar hepato-megalia com AST (2xN), ALT (3xN) e Gama-GT (10xN).

A



B



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 pérnio e também placas cutâneas no dorso e face. Referia artralgias 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.

Completo 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 algícas mais acentuadas.

Doente n.º 3

Doente de 60 anos, sexo masculino, r. O diagnóstico de sarcoidose foi feito 18 anos de evolução. Na altura do c. envolvimento pulmonar estádio II C, volumosos, com cerca de 5cm de a. desfigurantes, que não permitiam a. também queixas de fadiga, associadas ao esforço. Laboratorialmente havia e linfocitose (28%) no lavado bron. provas de função respiratória apresentaram o índice de Tiffenau (74). O diagnóstico confirmado por biopsia de um gânglio

O doente foi submetido a terapêutica hidroxicloroquina, sem qualquer melhoria de uma situação incapacitante, optando-se com Infliximab.

O doente completou 11 ciclos intercorrências, com resolução total pulmonar e redução de 50% dos nódulos, estes deixado de ser dolorosos. Foi tratado com terapêutica com corticoterapia e provas de função respiratórias no final, deixou de referir queixas de fadiga.

Doente n.º 4

Doente com 45 anos, sexo masculino, da doença. Aos 18 anos, por esplenomegalia, realizou-se a laparoscopia exploradora que revelando apenas adenopatias abdominais, foi esplenectomizado. Aos 26 anos, apresentou-se com alterações na radiografia de tórax (enquadrado no estádio II) que motivaram a realização de exames complementares, com consequente diagnóstico de sarcoidose. Aos 30 anos, de altura constatou-se também encefalomegalia (hepatomegalia e elevação das provéncias hepáticas), com eritema cutâneo (placas cutâneas dispersas), linfadenopatias linfáticos e de um nódulo etmoido-malar. Aos 32 anos, apresentou queixas de cansaço de esforço, fadiga, perda de peso e febre.

Realizou múltiplos cursos de agravamento sempre após a suspeita



Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central

a outros fármacos: azatioprina, metotrexato e hidroxicloroquina. 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 subjetiva, 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 biopsia que revelou numerosos granulomas epitelioides sem necrose. Nesta altura evidenciou-se também a presença de hepatoesplenomegalia, envolvimento hematológico (leucopenia, neutropenia e linfopenia) e envolvimento pulmonar estádio 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 epitelioides.

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

compatível com envolvimento cerebral e corticoterapia em baixa dose.

Manteve-se assintomático até 2006 quando constatou-se quadro caracterizado por parésia facial e ataxia da marcha, documentando-se envolvimento do sistema nervoso central (SNC) demonstrado por ressonância magnética nuclear (RMN)-CE que revelou lesões granulomatosa da região hipotalâmica com extensão cisternal aos núcleos do nervo trigâmico direito e região sub-calosa. Foi submetido a alta dose nunca se tendo conseguido controlar as frequentes agudizações da doença. Apesar da parésia facial, disartria, diplopia e cefaleia, que condicionaram múltiplos internamentos, o doente era submetido a pulsos de corticoterapia. Em 2007 iniciou terapêutica com azatioprina mantendo prednisolona a 60 mg/dia.

Foi enviado à nossa consulta em Fevereiro de 2008 devido à refratariedade da doença à terapêutica com azatioprina, optou-se por suspender a azatioprina.

Após 3 ciclos e com redução da leucopenia (prednisolona 50 mg/dia), o doente apresentou infecção espondilodiscite a *Stafilococcus aureus* que foi tratada tendo cumprido 42 dias de antibioterapia com resolução da infecção. Posteriormente, para reduzir a prednisolona para 20 mg/dia.

Após o 6.º ciclo o doente referiu diminuição da força nos membros inferiores e quedas frequentes sem alteração do nível de consciência. Constatou-se, nesta altura, a existência de leucopenia grave (169,7 mmol/L). Após exclusão de outras causas considerámos tratar-se de uma desregulação do sistema nervoso central secundária à sarcoidose, que consistido no aumento da ingestão de hidroxicloroquina voltaram a registar novos episódios de quedas e de diminuição da força muscular. A RMN-CE demonstrando-se agora total envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e aspectos de envolvimento miocárdico pela sarcoidose.

Por queixas de hipotensão postural e cefaleia, realizou-se ressonância magnética cardíaca que revelou envolvimento miocárdico pela sarcoidose.

Actualmente, após 11 ciclos de Infliximab, o doente manteve-se assintomático, sem hipotensão postural frequente mas com quedas e cefaleia. Apesar das queixas de dificuldade motora e de envolvimento pulmonar, mantendo-se a terapêutica com Infliximab e corticóides (prednisolona 20 mg/dia).

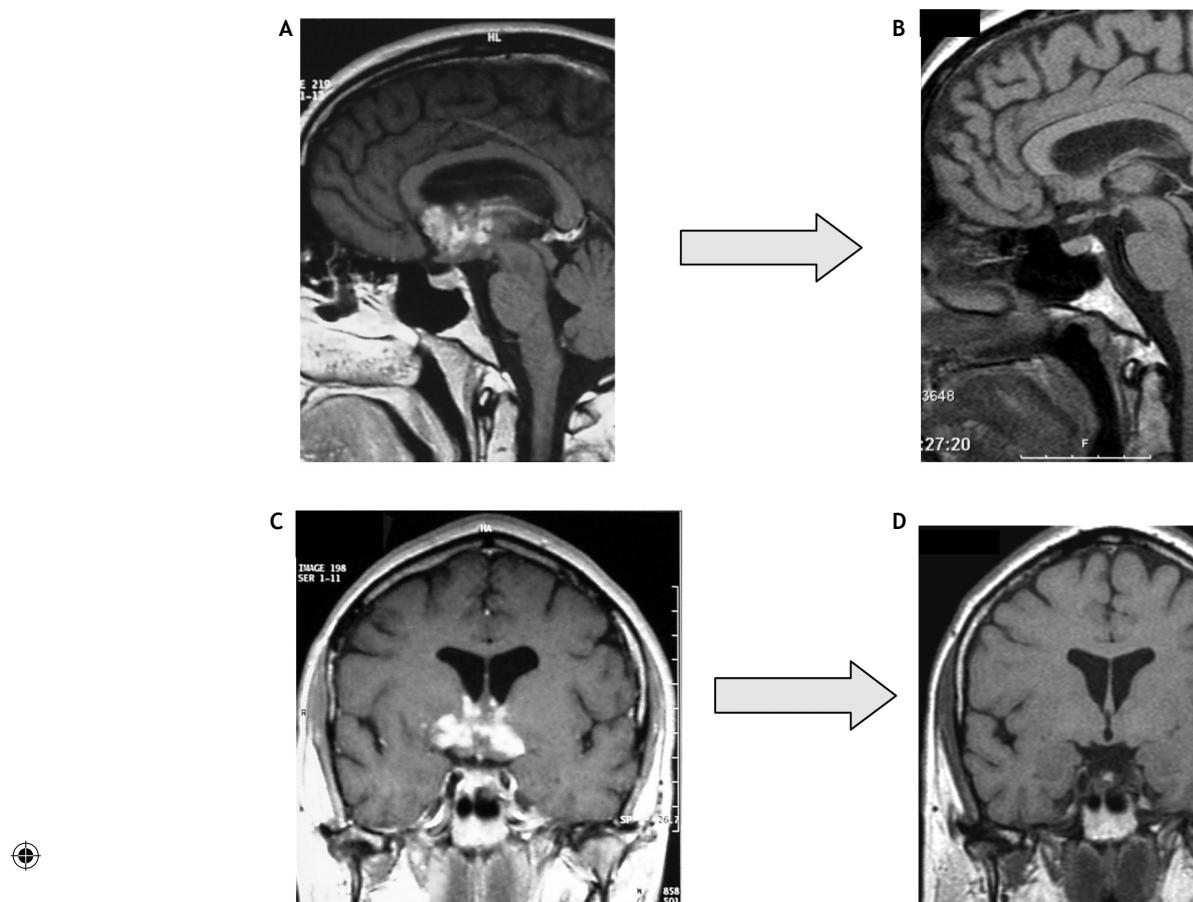


Figura 4 Envolvimento neurológico no doente n.º 6, antes (A e C) e após (B e D) o tratamento com Infliximab.

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

Foi então enviada à nossa consulta passando a estar sob prednisolona, agravamento da acuidade visual com os movimentos oculares e cefaleia oftalmológica, que objectivou agravamento visual (TC órbitas demonstrou um aumento do nervo óptico esquerdo). Fez pulso de EV, aumentou corticoterapia (80 mg/dia) e associou metotrexato, com melhoria significativa após uma semana.

Após 2 meses desta terapêutica

Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central

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

Apesar de se ter assistido à resolução total das adenopatias, dado a manifestações neurológicas (desequilíbrio e parestesias), desenvolvido um síndrome de pseudotumor cerebral, no início da corticoterapia optou-se por suspender terapêutica com Infliximab, tendo sido feito tratamento de corticoterapia até ao 6.º ciclo. Apesar da suspensão, houve uma franca melhoria das lesões cutâneas e das parestesias. Não houve, no entanto, alterações na evolução da sintomatologia neurológica, pelo que foi decidido suspender terapêutica com Infliximab e reiniciar prednisolona 10 mg/dia e metotrexato 12,5 mg/semana. Após 10 meses da suspensão da terapêutica com Infliximab, as queixas neurológicas permanecem estáveis, tendo-se conseguido diminuir a dose de prednisolona para 5 mg/dia. No decurso desta suspensão, não houve mais aparecimento de auto anticorpos e desaparecimento de qualquer sintomatologia associada.

Doente n.º 9

Doente do sexo feminino, 47 anos e saudável, com 15 anos de evolução. O diagnóstico foi feito na altura da apresentação de leucopenia. A salientar, neste momento, existia uma doença pulmonar estádio II com adenopatias axilares e mediastínicas e padrão micronodular pulmonar. A evolução era crónica bilaterial e desfigurante do aspecto pulmonar, com supuração persistente e necessidade de drenagem.

Foi medicada com corticoterapia, com melhoria inicial mas recidiva após o seu encerramento, tendo permanecido em regime de terapêutica com prednisolona 10 mg/dia e metotrexato 12,5 mg/semana com melhoria do aspecto pulmonar (estádio I) mas sem melhoria dos sintomas neurológicos.

Iniciou Infliximab na tentativa de tratar a sarcoidose pulmonar e, após 4 ciclos, houve possibilidade de suspensão da terapêutica com corticoterapia e metotrexato. Neste período, não houve melhoria das lesões cutâneas vesiculosas periorbitárias, que persistiram, e as biopsias não revelaram granulomas nem outras alterações.

Após 5 ciclos iniciou queixas de tontura e vertigem, que se manifestaram na realização de TC tórax que revelou imagem sugestiva de processo desmielinizante. Foi realizada avaliação organizativa, tendo-se optado por suspender terapêutica com Infliximab. Após a resolução das alterações neurológicas, houve reaparecimento das lesões cutâneas vesiculosas periorbitárias, pelo que reiniciou prednisolona 10 mg/dia e metotrexato 12,5 mg/semana.

Após a suspensão da terapêutica com Infliximab, o doente referiu um quadro sugestivo de sarcoidose pulmonar, com lesões cutâneas vesiculosas periorbitárias e possivelmente processo desmielinizante.

da tolerância ao esforço, mialgias, artralgias e perda ponderal. Apresentava envolvimento pulmonar extenso com espessamento septal e micronodulação exuberante (estágio 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 artralgias.

Neste contexto optou-se por iniciar Infliximab com o intuito de impedir a evolução para fibrose pulmonar, estádio 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 artralgias 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 ².

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

granulomas sem caseificação numa. O TNF- α tem um papel importante n. doenças inflamatórias crónicas. a função activa na modulação da infl. na sarcoidose, participando na indu. granulomas^{3,4}. Níveis elevados de T. a relação directa com a progressão da

O Infliximab é um anticorpo monoclonal que inibe a actividade do TNF- α , ligando-se ao TNF- α na sua forma transmembranar e formando um complexo que impede a união desta citocina com a sua respectiva subunidade de ligação. Esta ligação vai levar à neutralização do TNF- α e à sua acção depois da sua libertação das células pulmonares e outras células. Desta forma, o Infliximab impede o desenvolvimento de granulomas, a patogenia da sarcoidose. A terapêutica com Infliximab ou etanercepto é utilizada para tratar doenças como artrite reumatóide, espondilite anquilosante e artrite psoriásica.

Na sarcoidose não há consenso sobre as indicações, doses ou duração do tratamento, nem na avaliação da resposta a este medicamento. Entretanto, alguns estudos^{1,8-11} que demonstraram a eficácia no tratamento dos sintomas.

O nosso estudo procura descrever o grupo de doentes tratados com Influenza A escolhido porque os doentes apresentaram as seguintes situações:

- A- doentes dependentes de corticoterápicos
 - B- doentes que não toleraram os terapêutica instituída;
 - C- doentes sem outras alternativas

Na generalidade o Infliximab foi
grupo de doentes. Apenas duas doe-
um ano de tratamento; uma, por a-
a segunda, por aparecimento de pr-
Não houve casos de linfoma ou outr-
doentes estudados. Nenhum dos nos-
reações alérgicas ou anafiláticas.

reações alérgicas ou anafiláticas. Não houve efeitos secundários i a esta terapêutica, à exceção d desenvolveu um quadro de pne com posterior resolução espontânea aumento da produção de auto-ant outros autores^{12,13} e constatado em 1

Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central

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 *Staphylococcus aureus* meticilino-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 envolvimentos 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.

Dos três casos de neurosarcoidose, dois deles apresentaram uma melhoria espectacular ao ponto de actualmente estarem praticamente assintomáticos sem necessitarem de doses exageradas de outros imunossupressores. 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 estádio I até ao IV. Constatou-se uma melhoria em quatro doentes e uma resolução total noutros quatro. Houve um 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.

É, no entanto, necessário manter os envolvimentos destes doentes, para identificar possíveis efeitos secundários que possam surgir, e ainda os efeitos a longo prazo desta terapêutica no tratamento de sarcoidose pulmonar no contexto da sarcoidose. Infliximab é uma questão ainda em aberto.

Bibliografia

1. Saleh S, Ghodsian S, Yakaimova V, et al. Effectiveness of Infliximab in treatment of sarcoidosis. *Respiratory Medicine*. 2005;99:115-119.
2. Callejas-Rubio JL, López-Pérez L, et al. Infliximab, a tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment for sarcoidosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2005;1:11-16.
3. Hunninghake G, Crystal R. Pulmonary disease mediated by excess T-helper lymphocytes and disease activity. *N Engl J Med*. 1981;304:100-105.
4. Thomas P, Hunninghake G. Current concepts of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:103-107.
5. Targan SR, Hanauer SR, van Deventer SJ, et al. A study of chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor a for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1912-1918.
6. Maksymowich W, Inman R, Gladman D, et al. A rheumatology association consensus statement on the use of tumor necrosis factor-alpha directed therapy in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:103-108.
7. Antoni G, Krueger G, de Vlam K, et al. Clinical signs and symptoms of psoriatic arthritis in a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1150-1156.
8. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*. 2005;127:1064-71.
9. Baughman R, Lower E. Infliximab in sarcoidosis. *Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003;14:11-15.
10. Roberts S, Wilkes D, Burgett R, et al. Infliximab responding to Infliximab. *Chest*. 2003;124:115-119.
11. Pettersen J, Zochodne D, Bell R, et al. Infliximab responding to Infliximab. *Neurology*. 2003;61:100-104.
12. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Efficacy of multiple intravenous infusions of chimeric monoclonal anti-TNF- α antibody weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63.
13. Maini RN, Breedveld F, Kalden J, et al. Infliximab suppresses antiglobulin responses and enhances chimeric monoclonal anti-TNF- α antibody responses in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2169-2176.
14. Crum NF, Lederman ER, Wallace MC, et al. Infliximab with tumor necrosis factor- α antibodies in sarcoidosis. *Chest*. 2005;127:1064-69.