

Fungemia relacionada ao uso de Secuquinumabe

Secukinumab related fungemia: Case report

Resumo

Introdução

A psoríase é uma doença auto-imune, de caráter crônico e recidivante ao longo da vida. As mais recentes descobertas em imunologia tem mudado as perspectivas de tratamento dos pacientes, com medicações mais eficazes e seguros, mas passível de efeitos colaterais.

Objetivos

Descrever a evolução de um paciente em internação hospitalar, com diagnóstico de psoríase vulgar e múltiplas comorbidades, e internado por piora das lesões, diagnosticado com fungemia relacionada ao uso do inibidor de Interleucina 17-A, secuquinumabe.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Observado durante o período de 1 semana de internação o paciente citado, com evolução de exames laborariais e das lesões de pele;

Resultados

O paciente apresentava piora das lesões, com exudação intensa pelas mesmas, após o início do tratamento da psoríase com Secuquinumabe, tendo sido confirmado em cultura de sangue periférico e cultura da secreção crescimento de *Candida* spp. É sabido que um dos efeitos colaterais é redução da resistência à *Candida* spp.

Conclusões

Apesar do perfil de segurança das medicações imunobiológicas, as mesmas ainda assim possuem efeitos adversos e restrições ao seu uso necessitando de uma escolha correta e avaliação adequada da medicação que deverá ser introduzida.

Abstract

Psoriasis is an auto immune disease, chronic and with recurring lesions. throughout life. the most recent findings in immunology are changing the perspectives and treatment of the patients, with safer and more efficient drugs, but with possible side effects.

We accompanied a patient for a week of hospitalization, with the diagnosis of psoriasis and chronic kidney disease, whose lesions got worse after the use of Secukinumab.

During the hospitalization, the exams showed a fungemia due to Candida spp, isolated in blood and in the skin lesions of the patient. It is known that the inhibitors of Interleukin-17A such as secukinumab have a side effect of reducing the immune resistance to Candida spp.

Even though the drugs are safe to be used, the right evaluation of the patient with multiple comorbidities like the one of the report must be done to choose the right medication and avoid side effects.

Responsabilidades

Autores

Vinicius de Alencar da Rocha
Pós-graduando em dermatologia pela
Associação Pele Saudável
Faculdades BWS
Brasil

Carla Bortoloto
Médica assistente do ambulatório de
Psoríase e Imunobiológicos da
Associação Pele Saudável
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Psoríase, imunobiológico,
secuquinumabe, efeito, colateral

Keywords

Psoriasis, secukinumab, biologics,
treatment

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença de pele crônica e inflamatória, de acometimento universal, 3% da população, com uma incidência maior na região dos polos e diminuindo em direção à linha do equador. É uma doença multifatorial, de fenótipo heterogêneo e auto imune que se caracteriza por períodos de remissão e de exacerbação. ¹ Pode se iniciar em qualquer período da vida, não havendo preferência entre sexos, sendo mais de 30% dos casos iniciados antes dos 20 anos de idade².

Mais do que uma doença de pele, hoje em dia a psoríase é tida como uma doença inflamatória sistêmica, chegando-se a estimativa de que até 73% dos pacientes apresentam algum tipo de comorbidade associada ao quadro cutâneo ³, entre elas podem ser citadas doença inflamatória intestinal, hipertensão, diabetes, dislipidemia, síndrome metabólica, transtornos psiquiátricos, artrite psoriásica, doença renal crônica, infecções e malignidades⁴.

Dentre as apresentações fenotípicas, a mais comum é a psoríase vulgar em placas correspondendo a 90% dos casos¹. Essa se caracteriza por placas, eritemato-escamosas, bem delimitadas que frequentemente se apresentam em locais de trauma, podendo, no entanto, apresentar-se em qualquer local do corpo. Cerca de 1/3 dos pacientes apresentam doença moderada à severa, necessitando do uso de medicações sistêmicas para controle do quadro. Outras apresentações clínicas envolvem psoríase pustulosa, psoríase gutata, psoríase eritrodérmica e psoríase palmo plantar. As diferentes formas estão sendo associadas à diferentes perfis imunogenéticos⁵, afetando também o tratamento proposto.

O diagnóstico é feito de maneira essencialmente clínica, porém a histologia pode ser de ajuda caso ocorra dúvidas diagnósticas, sendo os principais achados na psoríase vulgar acantose, paraqueratose e infiltrado inflamatório dérmico composto por células dendríticas, linfócitos t, neutrófilos e macrófagos, além de frequentemente achados de neovascularização.

A patogênese da Psoríase é complexa e envolve uma série de interações entre diversos tipos celulares e citocinas inflamatórias, levando a uma quebra da imunidade cutânea em indivíduos geneticamente predispostos. Apesar dos mecanismos para início da lesão não serem totalmente elucidados, sabe-se que o início envolve alterações ambientais, traumas locais, infecções e medicações, e alterações genéticas em pacientes pré-dispostos . A quebra da barreira cutânea leva a produção de catelicidina, LL37 , pelos queratinócitos. A

LL37 se liga a DNA das células lesadas, formando um complexo que será reconhecido pelos TLR -9 de células dendríticas plasmocitóides. Isso leva à uma resposta imune com liberação de IFN, TNF-Alfa, IL-6 e IL -1beta , ativando células dendríticas mielóides e promovendo a inflamação mediada por células T. As células dendríticas mielóide migram para os linfonodos e produzem IL-12, IL-23 e TNF-Alfa que ativam células T. As células T ativadas vão para a circulação, migrando para os locais de pele inflamada, ativando então os queratinócitos que liberam quimiocinas e citocinas que continuam a recrutar e ativar células inflamatórias, com secreção de IFN Gama, IL-22 e IL-17.

Dentre as diversas formas de tratamento para Psoríase, tem se ganhado destaque o uso de medicações imunobiológicas devido ao seu perfil de segurança, comodidade posológica e melhores taxas de resposta no controle da doença. No entanto, não estão totalmente livres de efeitos adversos como será retratado no caso descrito.

RELATO DO CASO

Identificação

Homem, 69 anos, solteiro, fototipo 2, aposentado, natural e procedente de São Bernardo do Campo.

Chamada avaliação dermatológica por surgimento de lesões em membros superiores e membros inferiores. Paciente encaminhado no dia 29/08/2019 para internação para ser realizada troca de permcath devido à infecção, já tendo apresentado duas internações prévias pelo mesmo motivo no período de 1 ano, uma com Staphylococcus Aureus isolado em hemocultura em 2018, outra com Pseudomonas multi-S em maio 2019, atribuídas ao tratamento para artrite psoriásica com Adalimumabe 40mg a cada 2 semanas e metotrexato 15mg/semana, sendo trocada a medicação por Secuquinumabe 300mg a cada 4 semanas em junho de 2019. Em meados de agosto iniciara mal estar inespecífico, com tontura, tremores e calafrios. Temperatura corporal aferida sempre dentro da normalidade. Solicitados exames laboratoriais com Hemocultura com crescimento de Candida spp não albicans. Iniciado tratamento com fluconazol 150mg/dia e encaminhado para internação para troca do permcath. Durante a internação evoluiu com lesões em braços e pernas, onde antes encontravam-se lesões de psoríase, com prurido, exudação e sangramentos.

Paciente com diagnóstico de Psoríase vulgar há 10 anos, IAM há 7 anos, com revascularização, doença renal crônica dialítica, hipertenso, diabético e dislipidêmico. Em uso de Secuquinumabe 300mg nos dias 13/20/27 de Julho e em 3/10 de Agosto, diálise às segundas, quartas e sextas, anlodipino 10mg/dia, losartana 50mg de 12/12 horas, Aas 100mg/dia, glibenclamida 5mg/dia, Insulina NPH 30u pela manhã, Sinvastatina 40mg/dia Tiamina 300mg/dia, Maleato de Timolol 0,5% colírio 12/12 horas, Vasogard 50mg/dia.

Exame físico

Paciente acordado, vigil, eulálico, corado, hidratado, acianótico, anicterico, afebril, eupneico. Propedêuticas cardíaca, pulmonar, abdominal sem alterações. Placas, eritematosas, bem delimitadas, infiltradas, friáveis com diversas áreas de ulceração e exudação serosa em regiões pré tibiais, antebraços e braços, bilateralmente.



Exames Complementares

Laboratório da admissão: Creatinina 5,95, Uréia 124, Na 137, K 5,3, P 6,2, Ca 8,9, Hb 13,8, Ht 41,2, Leucocitos 4800, plaquetas 174.00, PCR 24

Cultura de secreção das placas com crescimento de Candida spp não albicans após incubação (5/9)

Diagnóstico Diferencial

Psoríase infectada, Psoríase de Von Zumbusch

Diagnóstico Definitivo

Psoríase com infecção secundária

Terapêutica Instituída

Trocado o Fluconazol por Micafungina pela equipe da Infectologia. Suspensa a dose do Secuquinumabe que seria realizada no dia 7/9. Devido às inúmeras comorbidades do paciente foi optado por iniciar Prednisona 40mg dia e realizar a troca do medicamento imunobiológico para Ustequinumabe, sendo realizado a retirada do corticóide aos poucos durante a indução do ustequinumabe.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com os avanços nos estudos de Psoríase e vendo-se a importância da Interleucina 17-A na patogênese dessa doença, foram-se criados medicamentos na forma de anticorpos monoclonais direcionados diretamente à essa interleucina ou aos seus receptores (Secuquinumabe, Ixequizumabe e Brodalumabe), no entanto essa mesma IL-17 é peça fundamental na proteção da pele e mucosas contra fungos, em especial *Candida spp.*

A família da Interleucina 17 engloba um total de 6 interleucinas já identificadas (IL -17A-IL17F) e 5 receptores (IL17- RA - IL17RE). As interleucinas 17A e 17F são responsáveis por recrutar granulócitos e induzir a secreção de peptídeos anti-microbianos por células epiteliais, levando à erradicação dos patógenos⁶.

Os estudos realizados avaliando a resposta do Secuquinumabe demonstram uma maior quantidade de eventos infecciosos por *Candida* em pacientes em uso da medicação (até 5%) e que esses eventos adversos estavam relacionados à dose administrada, com maior número de eventos em pacientes com dose entre 150 à 300mg ao mês⁶, faixa terapêutica onde se encontrava o paciente referido, uma vez que iniciou o seu quadro clínico logo após a fase de indução do secuquinumabe.

Acredita-se que a diminuição da imunidade para *Candida* pelo uso do secuquinumabe em um paciente renal crônico, com presença de Permcath para a diálise tenha resultado na penetração do fungo para circulação, resultando na fungemia evidenciada pela hemocultura com crescimento de *Candida spp.* e posteriormente nas lesões de psoríase que também tiveram crescimento de *Candida spp.* na cultura da secreção.

Temos ainda que a função renal dos pacientes é algo importante a ser considerado quando iniciar um tratamento para psoríase, uma vez que diversas medicações são

nefrotóxicas, no entanto os trabalhos avaliando perfil de segurança para medicações biológicas em pacientes passando por hemodiálise ainda são poucos⁷. O nosso paciente referido passou por 3 episódios de infecções anteriores presumidamente relacionados ao uso de imunobiológicos, 2 devido à Adalimumabe e 1 devido ao secuquinumabe. Ao considerar a próxima terapêutica do paciente foi necessário levar em conta o status de imunossupressão da doença renal crônica, e portanto iniciar uma medicação com menor possibilidade de efeitos adversos. Optado, então, pelo início de Ustequinumabe, uma molécula que tem como alvo as Interleucinas 12 e 23, não sendo imunossupressor como os Anti-TNF Alfa e sem os relatos de infecção fúngicas dos inibidores de Interleucina 17A⁸.

CONCLUSÕES

Sendo a psoríase uma das doenças dermatológicas mais comuns e estando frequentemente associada à diversas outras comorbidades, é importante o conhecimento adequado das terapias disponíveis e toda a avaliação do histórico pessoal do paciente antes da tomada de decisão de qual medicação será iniciada para o tratamento, sendo necessário a escolha correta da medicação mais eficiente no tratamento das lesões cutâneas e com menos possibilidade de efeitos adversos visando a integridade física do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Satveer K. Mahil, Francesca Capon, and Jonathan N. Barker Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy4-Karolinska Universitetssjukhuset Hudkliniken - Stockholm, Sweden Karolinska Universitetssjukhuset Hudkliniken - Stockholm, Sweden. Psoriasis in childhood and adolescence.
2. Jackson Machado-Pinto,^{1,2} Michelle dos Santos Diniz,^{1,3} and Nádia Couto Bavoso¹ Psoriasis: new comorbidities.
3. Junko Takeshita, MD, PhD, MSCE,^{1,2} Sungat Grewal, BS,¹ Sinéad M. Langan, MB, BCh, BAO, MRCP, MSc, PhD,³ Nehal N. Mehta, MD, MSCE,⁴ Alexis Ogdie, MD, MSCE,^{2,5} Abby S. Van Voorhees, MD,⁶ and Joel M. Gelfand, MD, MSCE^{1,2} Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. Epidemiology.
4. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015;**33**(1):1–11. doi: 10.1016/j.det.2014.09.001.
5. Abrouk M1, Gandy J1, Nakamura M2, Lee K2, Brodsky M1, Singh R3, Zhu H4, Farahnik B5, Bhutani T2, Koo J2. Secukinumab in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature.
6. D.M. Saunte U. Mrowietz L. Puig C. Zachariae; Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management.
7. de Unamuno Bustos B, Sanchez RB, Martinez VO, Carazo JL. Efficacy and safety of ustekinumab in a patient with chronic renal failure on hemodialysis. *Int J Dermatol* 2014; **53**: e299– e301.
8. Kulsupa Nimmannitya Chiharu Tateishi Yukari Mizukami Kae Hamamoto Shinsuke Yamada Hitoshi Goto Shigeki Okada Daisuke Tsuruta Successful treatment with ustekinumab of psoriasis vulgaris in a patient undergoing hemodialysis.