

CARTAS - CASO CLÍNICO

Síndrome da encefalopatia posterior reversível em paciente tratado com ustequinumabe ☆☆☆



Prezado Editor,

O ustequinumabe, anticorpo monoclonal direcionado à subunidade p40 da interleucina (IL) 12 e IL-23, é tratamento seguro e eficaz para a psoríase.¹ Embora a maioria dos pacientes não apresente efeitos adversos graves, algumas condições neurológicas foram relatadas.²⁻⁶

Relatamos um caso da síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) pelo ustequinumabe. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, nº 78147224.3.0000.5515, e o paciente assinou o termo de consentimento livre e esclarecido.

Paciente do sexo masculino, de 47 anos, com psoríase vulgar havia 20 anos, apresentava placas eritematodescamativas ocupando 28% da superfície corporal, com Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) de 24,4. Antecedentes de alcoolismo, esteatose hepática grau II e hipertensão arterial controlada. Evoluiu com progressão da doença, intolerância prévia ao metotrexato e sem resposta à acitretina.

Optamos por iniciar ustequinumabe, 90 mg (dose ajustada ao peso >100 kg), nas semanas 0 e 4, por via subcutânea, e manutenção a cada 12 semanas. Após a segunda dose (semana 6), o paciente desenvolveu subitamente confusão mental. Foi internado, suspenso o ustequinumabe pela suspeita de ser o responsável, e tratado com risperidona, anti-hipertensivos, prometazina e lactulona. No terceiro dia, apresentou cefaleia e tetraparesia.

Ressonância magnética (RM) encefálica revelou na substância branca periventricular e subcortical dos lobos frontal e parietal pequenos focos de hipersinal bilaterais nas ima-

gens de recuperação da inversão atenuada por fluido (FLAIR) e nas imagens da sequência ponderada por difusão (DWI); e focos de hipersinal na reconstrução dos mapas de coeficiente de difusão aparente (ADC), caracterizando restrição à mobilidade das moléculas de água, consistente com restrição verdadeira causada por focos isquêmicos (fig. 1). Os achados foram consistentes com o diagnóstico de PRES. Investigações laboratoriais descartaram infecções e doenças metabólicas ou inflamatórias, como as autoimunes, sendo impossível descartar a ocorrência de epifenômeno.

Os sintomas neurológicos reverteram com medidas de suporte e o paciente recebeu alta hospitalar no 10º dia com cloridrato de memantina oral.

RM encefálica três meses após revelou os mesmos focos de hipersinal em FLAIR, sem alterações nas sequências DWI e mapa ADC, correspondentes a pequenas áreas de gliose (cicatrizes).

Um ano depois, o paciente apresentava PASI zero, sem déficits neurológicos.

Os imunobiológicos representam um avanço no tratamento da psoríase e são cada vez mais utilizados.¹ Foram relatados efeitos colaterais graves, principalmente com os anti-TNF- α . O ustequinumabe, embora seguro, também pode causar reações graves, incluindo complicações neurológicas, como PRES (tabela 1).¹⁻⁶ Este é o primeiro caso documentado no Brasil e o sétimo no mundo. O desenvolvimento de PRES pode ocorrer logo após a indução,^{4,6} como neste caso, ou após anos de uso de ustequinumabe.^{2,3,5}

PRES é uma desordem neurológica grave incomum frequentemente reversível, com sintomas agudos, incluindo cefaleia, alterações visuais, parestia, náusea, alteração da consciência e convulsões.^{7,8}

Parece resultar da perda da autorregulação dos vasos cerebrais ou disfunção endotelial, mais associada à hipertensão maligna, eclâmpsia e agentes imunossupressores, como corticoides, micofenolato, ciclosporina, ciclofosfamida e metotrexato.⁶⁻⁸ O nome é impreciso, pois não se trata de alteração exclusiva das regiões cerebrais posteriores e não cursa sempre com reversão completa.⁶⁻⁸

A RM garante o diagnóstico e prevê o prognóstico, avaliando a reversibilidade ou não das lesões. Os achados clássicos são hipersinal difuso ou focal simétrico bilateral nas imagens FLAIR, predominantemente na substância branca, envolvendo as regiões posteriores, principalmente lobos occipital e parietal. Imagens atípicas, incluindo envolvimento do lobo frontal, gânglios da base, junção têmporo-occipital e cerebelo, não rejeitam o diagnóstico.⁷

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501177>

☆ Como citar este artigo: Morgado de Abreu MAM, Guaresemin NMA, Carapeba MOL. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient treated with Ustekinumab. An Bras Dermatol. 2025;100:501177.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista, Departamento de Dermatologia, Presidente Prudente, SP, Brasil.

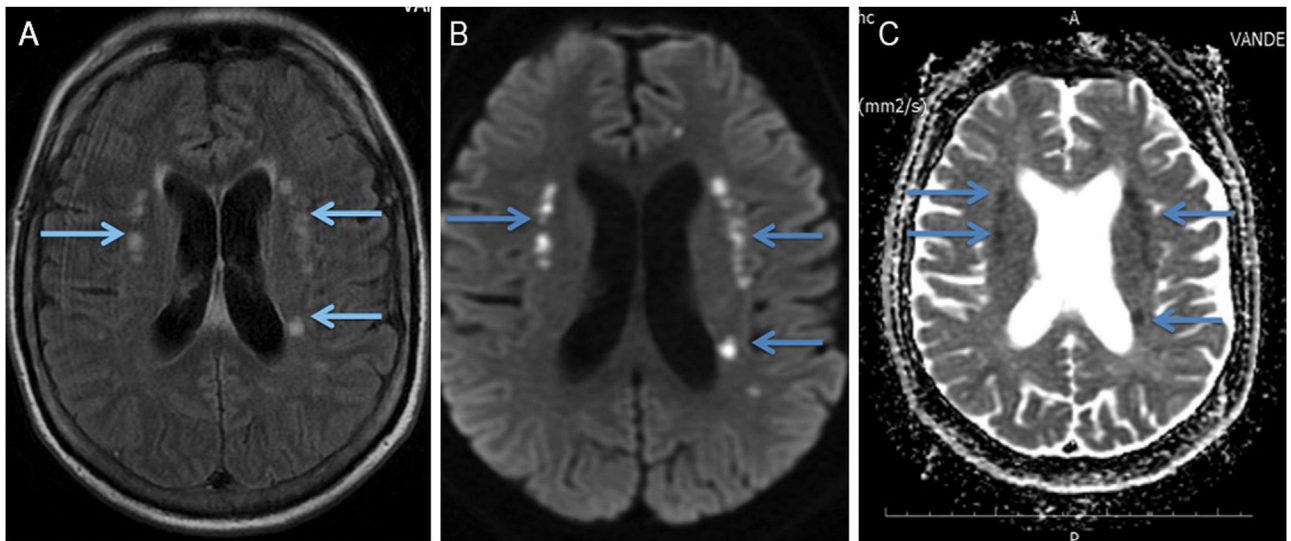


Figura 1 Ressonância magnética encefálica. (A) FLAIR (recuperação da inversão atenuada por fluido) mostrando pequenos focos de hipersinal localizados na substância branca periventricular e subcortical dos lobos frontal e parietal bilaterais. (B) Imagem ponderada em difusão (DWI) mostrando hipersinal dos focos puntiformes vistos em FLAIR, o que sugere edema citotóxico. (C) MAPA coeficiente de difusão aparente (ADC) confirma os achados da difusão, mostrando difusão restrita.

Tabela 1 Características dos casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) associada ao uestequinumabe relatados na literatura

Autores / Ano	Idade/sexo	Dose	Tempo de tratamento ao início dos sintomas	Indicação	Evolução clínica: déficit neurológico persistente	Evolução radiológica: imagens radiológicas persistentes
Gratton et al., 2011 ²	65/feminino	45 mg cada 12 semanas	2 1/2 anos	Psoríase	Não	Não
Dickson, Menter, 2017 ³	58/masculino	90 mg cada 8 semanas	6 anos	Psoríase e artrite psoriática	Não	Não
Mishra, Seril, 2018 ⁴	18/feminino	340 mg dose única de indução	12 dias seguindo a indução	Doença de Crohn	Não	Não
Mishra, Seril, 2018 ⁴	54/masculino	390 mg dose única de indução	6 dias seguindo a indução	Doença de Crohn	Não	Não
Jordan, Kinnucan, 2022 ⁵	64/feminino	90 mg cada 8 semanas	2 1/2 anos	Doença de Crohn	Dificuldade a deambulação	Sim (1 mês após)
Sarto et al., 2022 ⁶	48/masculino	390 mg seguido por 90 mg na semana 8	30 dias após a segunda dose	Doença de Crohn	Não	Sim (18 meses após)
Este estudo	47/masculino	90 mg nas semanas 0 e 4	14 dias após a segunda dose	Psoríase	Não	<i>Sim (3 meses após)</i>

A maioria dos casos leva à neurotoxicidade relacionada ao edema vasogênico, sem restrição na sequência DWI e é reversível. Entretanto, são descritos cerca de 11% a 26% dos casos de infarto ou lesão tecidual com edema citotóxico, que é visto como difusão restrita, evoluindo com sequelas,⁷ como neste paciente, que evoluiu para lesões permanentes de imagem, talvez por atraso no diagnóstico.²⁻⁴

O tratamento da PRES não é consenso, mas direciona-se à causa precipitante, além do manejo com antiepilépticos. Os sintomas geralmente desaparecem em uma ou duas semanas.⁹

A despeito da segurança do uestequinumabe e de outras drogas de uso crescente na prática dermatológica, nosso caso enfatiza sua associação com a ocorrência de eventos

neurológicos potencialmente graves. O reconhecimento precoce e a condução adequada permitiriam prevenir ou reduzir possíveis sequelas neurológicas e o desfecho fatal.

Editor

Sílvio Alencar Marques.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Naíra M. de A. Guaresemin: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Murilo de Oliveira Lima Carapeba: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Silva DLFD, Secamilli EN, Beleti MV, Massuda JY, Franca AFEC, Magalhães RF. Immunobiologicals in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2022;97:275–83.

2. Gratton D, Szapary P, Goyal K, Fakharzadeh S, Germain V, Salliel P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient treated with ustekinumab: case report and review of the literature. *Arch Dermatol*. 2011;147:1197–202.
3. Dickson L, Menter A. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) in a psoriasis patient treated with ustekinumab. *J Drugs Dermatol*. 2017;16:177–9.
4. Mishra A, Seril DN. Posterior reversible encephalopathy syndrome following ustekinumab induction for Crohn's disease. *Case Rep Gastroenterol*. 2018;29(12):521–7.
5. Jordan A, Kinnucan J. Ustekinumab-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with Crohn's disease. *ACG Case Rep J*. 2022;9:e00867.
6. Sarto J, Caballol B, Berenguer J, Aldecoa I, Carbayo Á, Santana D, et al. Clinically reversible ustekinumab-induced encephalopathy: case report and review of the literature. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15, 17562864221079682.
7. Silva CJ, Rocha AJ. Encefalopatias tóxicas, nutricionais e neurometabólicas adquiridas. In: Rocha AJ, Vedolin L, Mendonça RA (eds.). *Encéfalo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 247–88.
8. Pirola JP, Baenas DF, Haye Salinas MJ, Benzaquén NR, Colazo M, Borghi MV, et al. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome: case series and review of the literature. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16:169–73.
9. Hobson EV, Craven I, Blank SC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. *Perit Dial Int*. 2012;32:590–4.

Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu ^{a,*},
Naíra M. de A. Guaresemin ^b
e Murilo de Oliveira Lima Carapeba ^a

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil

^b Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Hospital Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: marilda@morgadoeabreu.com.br
(M.A.M. Morgado de Abreu).

Recebido em 18 de julho de 2024; aceito em 14 de outubro de 2024