

# Miocardiopatia Dilatada após uso de Adalimumabe em paciente com Pioderma Gangrenoso

## Dilated myocardopathy after use of Adalimumab in a patient with pyoderma gangrenosum

Orivaldo Alves Barbosa<sup>1,2</sup> , Talita Guimarães Andrade<sup>3</sup> , Maria Dannelly de Almeida Sousa<sup>3</sup> , José Walter Correia<sup>1</sup> 

1. Hospital Geral Cesar Cals (HCG), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Docente do Centro Universitario Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil. 3. Discente do curso de Medicina do Centro Universitario Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil.

### Resumo

**Introdução:** O pioderma gangrenoso é uma dermatose incomum, crônica e de apresentação clínica variável. Sua etiologia é indefinida, e seu tratamento não é bem estabelecido. O Adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano contra o fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF) que é raramente associado à disfunção cardíaca. **Relato de Caso:** Relatamos um caso de uma paciente com pioderma gangrenoso idiopático que, após duas doses de Adalimumabe, desenvolveu insuficiência cardíaca grave com miocardiopatia dilatada. Ela foi tratada com diurético de alça, betabloqueador e antagonista da enzima conversora da angiotensina. Após dois meses, encontrava-se sem queixas cardiorrespiratórias e com melhora da fração de ejeção. **Conclusão:** A miocardiopatia dilatada, apesar de ser manifestação rara do uso de fármacos anti-TNF deve ser considerada no diagnóstico diferencial de insuficiência respiratória após seu uso.

**Palavras-chave:** Pioderma gangrenoso. Adalimumab. Cardiomiopatia Dilatada.

### Abstract

**Introduction:** Pyoderma gangrenosum is an unusual chronic dermatosis of mixed clinical presentation. Its etiology is unclear, and its treatment is not well established. Adalimumab is a human monoclonal antibody against the tumor necrosis factor alpha (anti-TNF) which is rarely associated with cardiac dysfunction. **Case Report:** We report a case of a patient with idiopathic Pyoderma gangrenosum who developed severe heart failure with dilated myocardopathy after two doses of Adalimumab. She was treated with loop diuretic, beta-blocker and angiotensin-converting enzyme antagonist. After two months, she was without cardiorespiratory complaints and with improvement in the ejection fraction. **Conclusion:** Dilated myocardopathy, despite being a rare manifestation of the use of anti-TNF drugs should be considered in the differential diagnosis of respiratory failure after its use.

**Keywords:** Pyoderma gangrenosum. Adalimumab. Dilated cardiomyopathy.

### INTRODUÇÃO

O Pioderma Gangrenoso (PG) é uma doença inflamatória neutrofílica rara caracterizada em sua forma clássica por uma lesão inicial nodular, em placa ou pústula estéril, que progride para úlcera com bordas violáceas e uma zona circundante de eritema<sup>1</sup>. A fisiopatologia da doença é desconhecida, porém postula-se que seja autoinflamatória, associada a níveis elevados de interleucina-1, interleucina-8 e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Dessa maneira, a associação com outras doenças inflamatórias em 50% dos casos, como doença de Cronh, recotolite, neoplasias hematológicas, artrite reumatoide e espondiloartropatias, é um fato que corrobora essa hipótese.

O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória produzida por macrófagos, linfócitos e neutrófilos. É conhecido por induzir outras citocinas pró-inflamatórias, sendo um potencial alvo terapêutico em doenças inflamatórias. O Adalimumabe é o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano, direcionado

contra o TNF- $\alpha$ . Raramente o seu uso é associado a eventos cardíacos graves<sup>2,3</sup>. Relatos ocasionais foram feitos, incluindo um caso que associa a administração de Adalimumabe ao desenvolvimento de cardiomiopatia aguda grave<sup>4</sup>. Desse modo, os medicamentos anti-TNF são contraindicados em pacientes com insuficiência cardíaca e devem ser descontinuados se um paciente desenvolver insuficiência cardíaca.

Relatamos um caso de uma paciente com Pioderma Gangrenoso Idiopático que, após duas doses de Adalimumabe, desenvolveu insuficiência cardíaca grave com miocardiopatia dilatada.

### RELATO DE CASO

Em cumprimento à Resolução 196/1996 do Sistema Único de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa avaliou e autorizou a publicação. A paciente

**Correspondente:** Orivaldo Alves Barbosa. Centro Universitario Christus. E-mail: orival-do.alves.barbosa@gmail.com

**Conflito de interesse:** Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 17 Mar 2020; Revisado em: 19 Jan 2021; Aceito em: 15 Fev 2021

## 2 Miocardiopatia dilatada após uso adalimumabe

consentiu com o trabalho.

Mulher, 63 anos, com Pioderma Gangrenoso diagnosticado em 2018, apresenta lesão ulcerada em membros inferiores (figura 1) e biópsia de borda da úlcera, demonstrando infiltrado neutrofílico. Na época, foram investigados doença inflamatória intestinal, colagenoses, infecções, doenças hematológicas e cânceres ocultos sem evidência de patologia secundária. Apesar do tratamento com curativos, Azatioprina (150 mg / dia por 1 ano), Prednisolona (por 3 anos, dose entre 10 e 60 mg) e Ciclosporina, evoluiu sem melhora do quadro cutâneo.

**Figura 1.** Membro inferior direito da paciente com extensa lesão ulcerativa de bordos violáceos



O Adalimumabe foi proposto como uma alternativa aos agentes imunossupressores sistêmicos, sendo administrado por via subcutânea, 40 mg a cada duas semanas. Após 1 mês de tratamento, paciente teve início de quadro de dispneia, com ortopneia, tosse produtiva, tontura e edema de membros inferiores. Foi realizado internamento hospitalar para investigação etiológica, sendo evidenciada anemia, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da creatinina.

Radiografia de tórax apresentou derrame pleural bilateral e aumento da área cardíaca. Pelo risco de tuberculose disseminada, foi feita pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente no escarro e punção pleural com culturas, Adenosina deaminase e reação de cadeia em polimerase (PCR) (quadro 1), todos negativos para tuberculose. Solicitamos ecocardiograma transtorácico que evidenciou fração de ejeção de 32 % pelo método de Simpsons, com dilatação de câmaras ventriculares e disfunção valvar secundária de mitral e de tricúspide. Pelo risco cardiovascular associado ao PG e à idade, fizemos cineangiocoronariografia, que não evidenciou alterações. A ressonância magnética de miocárdio evidenciou apenas dilatação de câmaras, sem captação de contraste, sugestiva de amiloidose cardíaca ou outra doença de depósito (figura 2).

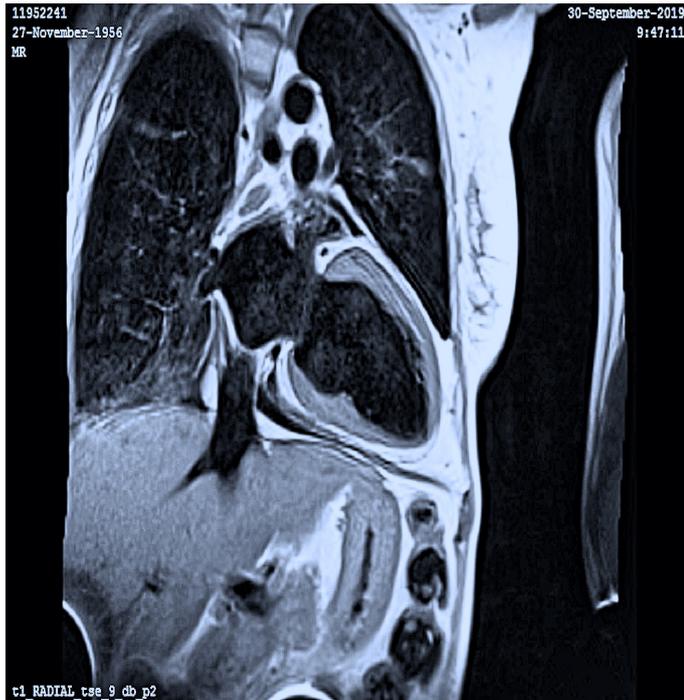
**Quadro 1.** Principais dados laboratoriais durante internação hospitalar.

Exame	Resultado	Referência
Hemoglobina	8,5 g/dl	12-15,0 g/dl
Leucócitos	12.500 mm <sup>3</sup>	4000-10000 mm <sup>3</sup>
Plaquetas	580.000 mm <sup>3</sup>	150.000-450.000 mm <sup>3</sup>
Velocidade de Hemossedimentação	120 mm	< 20mm
Proteína C Reativa	45 mg/dl	< 6,0 mg/dl
Eletroforese com imunofixação	Ausência de Picos Monoclonais	Ausência de Picos Monoclonais
PH -líquido pleural	7,68	7,64
Adenosina deaminase-líquido pleural	1,4 mg/dl	<20 mg/dl
Desidrogenase Láctica - líquido pleural	78 mg/dl	<250 mg/dl
Proteína Total - líquido pleural	1,30 g/dl	< 3,0 g/dL
Vitamina B12	281 pg/ml	200-900 pg/ml
Ferritina Sérica	Não Reagente	Não Reagente
Ferro Sérico	Não Reagente	Não Reagente
Fator Reumatoide	Não Reagente	Não Reagente
Fator Antinuclear	Não Reagente	Não Reagente
Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilo	Não Reagente	Não Reagente
Teste Tuberculínico	Não Reagente	Não Reagente

Supomos que a causa fora o tratamento com Adalimumabe e, portanto, a paciente não recebeu nenhuma das doses planejadas adicionais, sendo o esquema de imunossupressão modificado para micofenolato mofetila 2g por dia. Tratamos a paciente com diurético de alça, betabloqueador (Carvedilol) e Enalapril. Após dois meses, encontrava-se assintomática da parte cardiorrespiratória, com novo ecocardiograma mostrando fração de ejeção de 50%.

### 3 Miocardiopatia dilatada após uso adalimumabe

**Figura 2.** Ressonância magnética de tórax e coração, T1 com contraste, radial, mostrando dilatação de ventrículo esquerdo sem captação anômala de contraste.



## DISCUSSÃO

Em geral, o perfil de segurança cardíaca dos inibidores de TNF- $\alpha$  é controverso. Em uma revisão de literatura, 47 pacientes tiveram insuficiência cardíaca (IC) reportada após receberem antagonistas do TNF- $\alpha$ <sup>5</sup>. 38 (81%) desenvolveram IC de início recente e 9 (19%) apresentaram exacerbações de IC. Metade (50%) não apresentou fator de risco tradicional identificável para IC (infarto do miocárdio prévio, doença cardíaca, hipertensão ou diabetes).

Outro estudo, em pacientes com artrite reumatoide (AR), indicou que o uso de inibidores de TNF- $\alpha$ , efetivamente, reduz a atividade inflamatória da AR e tem maior probabilidade de ser benéfico do que prejudicial no que diz respeito ao risco de

IC<sup>6</sup>, sendo o risco relativo de 0,70 para seu uso; portanto, sem significância estatística.

Em pacientes com pioderma gangrenoso, o uso de imunobiológicos é considerado terapia de segunda linha em casos refratários a corticosteroides e imunossupressores tradicionais<sup>1,7,8</sup>. Pela raridade da doença, existem poucos casos na literatura do uso de inibidores de TNF- $\alpha$ . Em revisão de base de dados Pubmed e Google Scholar, não encontramos nenhum relato de falência cardíaca em pacientes com PG usando Adalimumabe ou Infliximabe.

Com base em uma revisão de estudos, relatórios e artigos, a IC representa um risco associado aos inibidores do TNF- $\alpha$ , incluindo Adalimumabe. Parece que esses riscos são raros, mas não existe uma metanálise de impacto, quantificando esse risco<sup>9</sup>. O FDA publicou um resumo de 47 casos de miocardiopatia associados ao Etanercepte ou Infliximabe; 38 desses pacientes desenvolveram IC de início recente<sup>5</sup>.

Resultados de diferentes estudos sugerem que os níveis baixos de TNF- $\alpha$  podem ter efeitos benéficos na isquemia cardíaca aguda, com um papel no remodelamento e na capacidade de reparo tecidual cardíaco<sup>10</sup>. Inibidores de TNF- $\alpha$  podem prevenir esses efeitos cardioprotetores, em tese, gerando apoptose de miócitos em indivíduos suscetíveis.

Em revisão de literatura, esse foi o primeiro caso relatado de miocardiopatia grave por uso de Adalimumabe em paciente portadora de pioderma gangrenoso idiopático.

## CONCLUSÃO

O PG é um distúrbio cutâneo raro, doloroso e ulcerativo que, frequentemente, afeta as extremidades inferiores. O uso do anti-TNF- $\alpha$  é uma opção eficaz de tratamento, porém seu uso requer um entendimento dos possíveis efeitos colaterais. Este relato de uma reação adversa cardíaca grave em um paciente com pioderma gangrenoso em uso de Adalimumabe é extremamente incomum e deve servir de alerta aos médicos que tratam dessa condição.

## REFERÊNCIAS

1. Ahronowitz, I., Harp, J. & Shinkai, K. Etiology and Management of Pyoderma Gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 13, 191–211 (2012) doi:10.2165/11595240-000000000-00000.
2. Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, Braun J, Reed E, Gjertson D, Singh RR. TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008;126:13–30.
3. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers
4. Emmert MY, Salzberg SP, Emmert LS, et al: Severe cardiomyopathy following treatment with the tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor adalimumab for Crohn's disease. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1106-1109.
5. Kwon, H. J., Cot, T. R., Cuffe, M. S., Kramer, J. M., & Braun, M. M. (2003). Case Reports of Heart Failure after Therapy with a Tumor Necrosis Factor Antagonist. *Annals of Internal Medicine*, 138(10), 807. doi:10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00008.
6. Listing J Strangfeld A Kekow J Schneider M Kapelle A Wassenberg S Zink A Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008 58 667 677.
7. Hubbard, V. G., Friedmann, A. C., & Goldsmith, P. (2005). Systemic pyoderma gangrenosum responding to infliximab and adalimumab. *British Journal of Dermatology*, 152(5), 1059–1061. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06467.x.
8. Cariñanos, I., Acosta, M. B.-D., & Domènech, E. (2011). Adalimumab for pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(12), E153–E154. doi:10.1002/ibd.21723.
9. Page, R. L., O'Bryant, C. L., Cheng, D., Dow, T. J., Ky, B., Stein, C. M., ... Lindenfeld,

#### 4 Miocardiopatia dilatada após uso adalimumabe

J. (2016). Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure. *Circulation*, 134(6), e32–e69. doi:10.1161/cir.0000000000000426.

10. Cacciapaglia, F., Navarini, L., Menna, P., Salvatorelli, E., Minotti, G., &

Afeltra, A. (2011). Cardiovascular safety of anti-TNF-alpha therapies: Facts and unsettled issues. *Autoimmunity Reviews*, 10(10), 631–635. doi:10.1016/j.autrev.2011.04.014.

#### Como citar este artigo/ How to cite this article:

Barbosa OA, Andrade TG, Sousa MD, Correia JW. Miocardiopatia Dilatada após uso de Adalimumabe em paciente com Pioderma Gangrenoso. *J Health Biol Sci.* 2021; 9(1):1-4.