

# Miopatia inflamatória induzida por adalimumab na artrite reumatóide

Fernando Henrique Carlos de Souza<sup>1</sup>, Thiago Bitar Morais Barros,  
Maurício Levy-Neto<sup>2</sup>, Samuel Katsuyuki Shinjo<sup>2</sup>

ACTA REUMATOL PORT. 2012;37:180-183

## RESUMO

A administração de imunobiológicos para o tratamento da artrite reumatóide pode ter como complicação rara o desenvolvimento de miopatia inflamatória. Até o presente momento, foram descritos na literatura apenas sete casos de miosite induzida por inibidores de fator de necrose tumoral. No presente trabalho, relatamos o caso de uma paciente de 39 anos de idade, com oito anos de evolução de artrite reumatóide e que, devido à refratariedade a diversos imunossuppressores, foi iniciado tratamento com adalimumab e evoluiu com quadro de dermatomiosite.

**Palavras-chave:** Adalimumab; Dermatomiosite; Imunobiológicos; Polimiosite; Síndrome Anti-sintetase.

## ABSTRACT

The application of immunobiologics for the rheumatoid arthritis treatment may present as a rare complication the development of inflammatory myopathy. Until this moment, there have been described in literature only seven cases of inhibitors of tumor necrosis factor induced-myositis. In this paper, we report the case of the patient with 39 years-old with eight years of arthritis rheumatoid and that due to refractory to various immunosuppressive drugs, the adalimumab was introduced, and evolved to dermatomyositis status.

**Keywords:** Adalimumab; Dermatomyositis; Immunobiologics; Polymyositis; Antisynthetase Syndrome.

1. Reumatologistas pelo Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), São Paulo.

2. Doutores, Médicos Assistentes do Serviço de Reumatologia do HC/FMUSP, São Paulo. Professores Colaboradores da Disciplina de Reumatologia da FMUSP, São Paulo.

## INTRODUÇÃO

Vários fenômenos autoimunes induzidos por imunobiológicos têm sido relatados na literatura, como *lúpus-like*, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites sistêmicas, hepatite autoimune, uveíte, sarcoidose, síndrome antifosfolípido, e lesões psoriásicas<sup>1</sup>.

Embora extremamente raras, têm sido descritas também miopatias inflamatórias desencadeadas pelo imunobiológico utilizado em pacientes com diagnóstico prévio de artrite reumatóide<sup>2-9</sup>. Neste contexto, há apenas sete casos descritos até o presente momento<sup>2-9</sup>: três com polimiosite, duas com dermatomiosite, e dois com síndrome antissintetase. Quatro dos eventos foram desencadeados pelo uso de etarnecept<sup>2,3,7,8</sup>, dois pelo infliximab<sup>4,6</sup> e um pelo adalimumab<sup>9</sup>.

Apresentamos um caso de dermatomiosite induzida por adalimumab numa paciente com artrite reumatóide.

## CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 39 anos de idade, raça caucasiana, doméstica. Apresentava antecedentes de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus controlados com uso regular de medicações. Além disso, tinha artrite reumatóide (segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia, 1987) há cerca de oito anos, utilizando metotrexato (dose máxima de 25mg/semana, p.o) e prednisona 5mg/dia. Laboratorialmente, apresentava ainda fator reumatóide e anti-Jo-1 positivos. A radiografia do tórax não mostrava alterações do parênquima pulmonar. Há um ano, devido à evidência de atividade da doença, foi optado por substituir metotrexato por leflunomida (20mg/dia), porém sem êxito. Devido à persistência da atividade clinicolaboratorial da doença, foi introduzido adalimumab 40mg, subcutâneo. Após duas semanas, recebeu nova aplicação desta medicação, e a paciente evoluiu

com quadro de disfagia e fraqueza muscular progressiva simétrica nos membros superiores e inferiores, com importante limitação funcional (força grau II) em três meses de evolução. Posteriormente, evoluiu também com a presença de *rash* heliótropa e sinal de Gottron, e sem sintomas respiratórios. Apresentava aumento de enzimas musculares [creatinofosforquinase (CK) máximo de: 8448U/L (valor de referência: 26-190) e aldolase de 40,0U/L (valor de referência: <7,6)]; hemoglobina (Hb) de 12,5g/dL (valor de referência: 12,0-16,0); velocidade de hemossedimentação (VHS) de 56mm/1ª hora (valor de referência: 5,6-11,0); proteína C reativa de 58,2mg/L (valor de referência: <5,0); anticorpo anti-Jo-1 positivo; eletroneuromiografia com miopatia crônica inflamatória dos quatro membros, simétrica e predomínio proximal, e sem sinais de polineuropatia periférica; biópsia muscular do biceps braquial compatível com miopatia inflamatória (presença de variação do calibre das fibras musculares, com presença de fibras degeneradas, basofílicas e em necrose com macrofagia, além de discreto infiltrado inflamatório linfomononuclear endomisial); radiografia de tórax sem alteração de parênquima pulmonar. Na ocasião, foram afastadas causas infecciosas e neoplásicas. O imunobiológico foi suspenso, otimizada a dose de prednisona (1mg/kg/dia) e reintroduzido metotrexato na dose de 7,5mg/semana, p.o. (otimizada até 25mg/semana). Posteriormente foi associada azatioprina (3mg/kg/dia) para o controle da doença. A paciente vem evoluindo com melhora progressiva do quadro clinicolaboratorial com quatro meses de trata-

mento medicamentoso, com força muscular grau IV nos quatro membros, com CK 704U/L, aldolase de 13,5U/L, e VHS de 28mm/1ª hora.

## DISCUSSÃO

A descrição de miopatias inflamatórias induzidas por imunobiológicos em indivíduos com artrite reumatóide é extremamente rara. Até ao presente momento há apenas sete casos descritos na literatura<sup>2-9</sup> (Tabelas I e II). Destes, dois casos evoluíram para o quadro de dermatomiosite, desencadeados após o uso de etanercept e adalimumab<sup>3,9</sup>. No caso da nossa paciente, também foi desencadeada com o uso de adalimumab.

Os fármacos imunobiológicos têm sido cada vez mais utilizados no tratamento de uma série de doenças reumáticas e, conseqüentemente, têm sido relatados cada vez com mais frequência processos autoimunes induzidos por estas drogas. Dentro destes eventos, todas as descrições da evolução de miopatias inflamatórias em doentes com artrite reumatóide foram desencadeadas com a utilização de imunobiológicos, sendo quatro com o uso de etanercept<sup>2,3,7,8</sup>, duas com a infliximab<sup>4,6</sup> e uma com a adalimumab<sup>9</sup>.

A maioria dos casos apresentava fator reumatóide<sup>2-8</sup> e anticorpo anti-Jo-1<sup>2-6</sup> positivos, semelhantemente a nossa paciente, com duração de doença similar aos descritos na literatura<sup>2-8</sup>. Além disto, no caso da paciente do presente caso, os sinais e sintomas da dermatomiosite ocorreram logo após a segunda aplicação de adali-

**TABELA I. CASOS RELATADOS DE MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS INDUZIDAS POR IMUNOBIOLÓGICOS EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE**

Autores (Ano)	Sexo	Idade (anos)	Miopatia	Biológico	Imunossuppressores previamente utilizados	Anticorpo anti sintetase
Musial et al (2003) <sup>6</sup>	F	52	PM	Infliximab	MTX	Jo-1
Hall and Zimmerman (2006) <sup>3</sup>	F	44	DM	Etanercept	HCQ, MTX	Jo-1
Urata e cols (2006) <sup>4</sup>	F	52	PM	Infliximab	MTX	Jo-1
Ishikawa e cols (2010) <sup>2</sup>	F	58	PM	Etanercept	BUC, TAC	Jo-1
Ishiguro e cols (2010) <sup>7</sup>	F	52	SAS	Etanercept	BUC, MTX, TAC	PL-7
Ishikawa e cols (2011) <sup>8</sup>	F	63	SAS	Etanercept	BUC, TAC	PL-12
Brunasso e cols (2010) <sup>9</sup>	F	45	DM	Adalimumab	Infliximab, SSZ, ouro, MTX	-
Souza e cols (2011)	F	39	DM	Adalimumab	LFN, MTX	Jo-1

BUC: bucilamina; DM: dermatomiosite; F: feminino; HCQ: sulfato de hidroxiquina; LFN: leflunomida; M: masculino; MT: mielite transversa; MTX: metotrexato; PM: polimiosite; SAS: síndrome antissintetase; SSZ: sulfasalazina; TAC: tacrolimus.

**TABELA II. EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS RELATADOS DE MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS INDUZIDAS POR IMUNOBIOLOGICOS EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE**

Autores (Ano)	FR/ /CCP	Duração da AR (anos)	Exacerbação da DPI	Sintomas após imunobiológico (m)	Tratamento*	Melhora ao tratamento
Musial al (2003) <sup>6</sup>	+ / NR	20	Não	6	Pulso MP, PSL 1mg/kg/dia	Sim
Hall and Zimmerman (2006) <sup>3</sup>	- / -	1	Sim	6	PSL (altas doses), Aza 150mg/dia, MTX 10mg/sem	Sim
Urata e cols (2006) <sup>4</sup>	+ / NR	33	Sim	9	PSL 30mg/dia, TAC 3mg/dia	Sim
Ishikawa e cols (2010) <sup>2</sup>	+ / +	2	Sim	2	PSL 1mg/kg/dia, pulso MP 0,5g	Sim
Ishiguro e cols (2010) <sup>7</sup>	+ / +	12	Sim	26	PSL 1mg/kg/dia, pulso MP 1g	Sim
Ishikawa e cols (2011) <sup>8</sup>	+ / +	2	Sim	2	PSL 1mg/kg/dia	Sim
Brunasso e cols (2010) <sup>9</sup>	?	13	Não	54	Prednisona 1mg/kg/dia	Sim
Souza e cols (2011)	+ / NR	8	Não	2	PSL 1mg/kg/dia, Aza 100mg/dia, MTX 25mg/sem	Sim

\*Em todos os casos, foi suspenso o uso de imunobiológico.

Abreviações: Aza: azatioprina; CCP; peptídeo cíclico anti citrulinado; FR: fator reumatoide; MP: metil prednisolona; NR: não realizado; PSL: prednisolona.

mumab, mostrando uma forte associação temporal com essa droga.

Para o tratamento do quadro miopático, todos os casos<sup>2-9</sup>, inclusive o nosso, necessitaram de altas doses de corticosteroide (via oral ou parenteral) (Tabela II).

A doença pulmonar intersticial (DPI) tem sido relacionada com o uso de imunobiológicos, sendo que a maioria dos pacientes apresentava diagnóstico prévio de artrite reumatóide<sup>2-4,7,8</sup>. É possível que os anticorpos antissintetase estejam associados à exacerbação da DPI, particularmente à presença de anticorpo anti-PL-7<sup>7</sup>. Por outro lado, pacientes com anticorpo anti-Jo-1, quando comparado ao anticorpo anti PL-12, apresentam mais frequentemente miosite<sup>10</sup> e menos DPI<sup>11</sup>. A grande maioria dos casos descritos demonstraram exacerbação da DPI na forma de pneumonia intersticial usual<sup>6</sup> ou inespecífica<sup>2-4,7</sup>. O nosso paciente não apresentou em nenhum momento da evolução quadro de acometimento pulmonar.

Quatro pacientes com artrite reumatóide<sup>2-4,6</sup>, além da nossa, apresentavam anticorpo anti Jo-1 antes do início do imunobiológico. Ainda não se sabe se essa associação é marcada por anticorpos miosite-específicos, bem como se há algum papel patogênico destes nas miopatias<sup>12-16</sup>.

Em síntese, casos de miopatias inflamatórias induzidas pelo imunobiológico em doentes com artrite reumatóide são raramente descritos na literatura. Somando aos poucos casos clínicos disponíveis, apresenta-

mos pela primeira vez uma paciente com artrite reumatóide com anticorpo anti-Jo-1, evoluindo para miopatia inflamatória após receber adalimumab.

#### CORRESPONDÊNCIA PARA

Samuel Katsuyuki Shinjo,  
Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo,  
Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, Sala 3190  
CEP 01246-903, São Paulo, Brasil  
E-mail: samuel.shinjo@gmail.com

#### REFERÊNCIAS

- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 847-861.
- Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, et al. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 563-566.
- Hall HA, Zimmermann B. Evolution of dermatomyositis during therapy with a tumor necrosis factor alpha inhibitor. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 982-984.
- Urata Y, Wakai Y, Kowatari K, Nitobe T, Mizushima Y. Polymyositis associated with infliximab treatment for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 410-411.
- Kiltz U, Fendler C, Braun J. Neuromuscular involvement in rheumatic patients treated with anti-tumor necrosis factor therapy-three examples. *J Rheumatol* 2008; 35: 2074-2076.
- Musial J, Undas A, Celi ska-Lowenhoff M. Polymyositis associated with infliximab treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1566--1568.
- Ishiguro T, Takayanagi N, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y. Antisynthetase (anti PL-7 antibody) syndrome presenting as a skin rash and exacerbation of interstitial pneumonia during

- treatment for rheumatoid arthritis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2010; 48: 240-246.
8. Ishikawa Y, Yukawa N, Kawabata D, et al. A case of antisynthetase syndrome in a rheumatoid arthritis patient with anti-PL-12 antibody following treatment with etanercept. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 429-332.
  9. Brunasso AMG, Scocco GL, Massone C. Dermatomyositis during adalimumab therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 1549.
  10. Hikarata M. Humoral aspects of polymyositis/dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2000; 10: 199-206.
  11. Kalluri M, Sahn S, Oddis C. Clinical profile of PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest* 2009; 135: 1550-1556.
  12. Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the anti Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 881-888.
  13. Bunn CC, Bernstein RM, Mathews MB. Autoantibodies against alanyl-tRNA synthetase and tRNA Ala coexist and are associated with myositis. *J Exp Med* 1986; 163: 1281-1291.
  14. Mathews MB, Reichlin M, Hughes GR, Bernstein RM. Anti-threonyl-tRNA synthetase, a second myositis-related autoantibody. *J Exp Med* 1984; 160: 420-434.
  15. Targoff IN. Autoantibodies to aminoacyl-transfer RNA synthetases for isoleucine and glycine. Two additional synthetases are antigenic in myositis. *J Immunol* 1990; 144: 1737-1743.
  16. Hirakata M, Suwa A, Nagai S, et al. Anti-KS: identification of autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase associated with interstitial lung disease. *J Immunol* 1999; 162: 2315-2230.

---

## EUROPEAN CONGRESS OF IMMUNOLOGY

Glasgow, Escócia  
5-8 Setembro 2012

---

## CURSO INTERMÉDIO DE ECOGRAFIA MÚSCULO-ESQUELÉTICA DA ESCOLA DE ECOGRAFIA DA SPR (ESPER)

Lisboa, Portugal  
14-16 Setembro 2012