

# MELANOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO: COMPLICAÇÃO DE TRATAMENTO COM INFlixIMAB?

Bárbara Fernandes<sup>1</sup>, Francisco Portela<sup>2</sup>, José Paulo Magalhães<sup>3</sup>, Manuel Sereijo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Dermatologia/Department of Dermatology, Instituto Português de Oncologia, Coimbra

<sup>2</sup>Serviço de Gastroenterologia/Department of Gastroenterology, Centro Hospitalar e Universitário, Coimbra

<sup>3</sup>Serviço de Anatomia Patológica /Department of Pathology, Instituto Português de Oncologia, Coimbra, Portugal

**RESUMO** – Doente do sexo masculino, com 58 anos de idade, observado na Consulta de Dermatologia por lesão heterogeneamente pigmentada, circular, com 15mm de maior diâmetro, localizada à parede abdominal. O doente afirmava ter nessa localização um “sinal com mais de 30 anos”, que no entanto tinha “começado a crescer” desde há 3 anos. A lesão foi submetida a excisão cirúrgica sob anestesia local, cujo estudo histológico confirmou o diagnóstico clínico de Melanoma Maligno com 0,65 mm de espessura. Na sua história clínica destacava-se o seguimento na consulta de Gastroenterologia dos CHUC por colite ulcerosa, tendo iniciado, por falência da terapêutica prévia (5-ASA, corticosteroides, azatioprina) tratamento com Infliximab 5mg/Kg endovenoso há 3 anos. Perante o diagnóstico de Melanoma Maligno foi efetuado alargamento das margens de excisão e estabelecido contacto com o Gastroenterologista assistente, tendo sido suspensa a terapêutica com Infliximab. **Conclusão:** O nosso caso realça a necessidade de uma observação dermatológica completa antes do início da terapêutica anti-TNF- $\alpha$  bem como da realização de consultas de *follow-up* regulares.

**PALAVRAS-CHAVE** – Infliximab; Melanoma.

---

## PRIMARY CUTANEOUS MELANOMA: A COMPLICATION OF INFlixIMAB TREATMENT?

**ABSTRACT** – 58-year-old male, presenting a circular heterogeneously pigmented lesion, 15mm in greatest diameter, located to the abdominal wall. The patient claimed to have this lesion for "over 30 years," which nevertheless, had "begun to grow" since 3 years. This lesion was submitted to surgical excision under local anesthesia, whose histological examination confirmed the clinical diagnosis of malignant melanoma with 0.65 mm thick. The patient suffered from ulcerative colitis, and had started because of failure of prior therapy (5-ASA, corticosteroids, azathioprine) treatment with infliximab 5mg/kg intravenous 3 years ago. After the diagnosis of malignant melanoma a widening excision was performed and contact with the assistant Gastroenterologist was established, with infliximab therapy being suspended. **Conclusion:** Our case highlights the need for a complete dermatological observation before the start of anti-TNF- $\alpha$  as well as consultations for regular follow-up.

**KEY-WORDS** – Infliximab, melanoma; Skin neoplasms.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

*The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received – Fevereiro/February 2013; Aceite/Accepted – Março/March 2013

## Caso Clínico

### Correspondência:

Dr.ª Bárbara Fernandes  
Serviço de Dermatologia  
Instituto Português de Oncologia FG Coimbra, EPE  
Av. Bissaya Barreto, 98  
3000-075 Coimbra, Portugal

### INTRODUÇÃO

O Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico (parte humana, parte murina) antagonista da citocina TNF- $\alpha$  que está envolvida na vigilância anti-tumoral e anti-infeciosa. Os fármacos anti-TNF $\alpha$  incluem ainda o etanercept e o adalimumab, e vieram revolucionar a terapêutica de doenças inflamatórias auto-imunes como a artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, espondilartropatias seronegativas e psoríase que não respondiam aos tratamentos convencionais. Apesar da sua comprovada eficácia, persistem dúvidas relativas à sua segurança, particularmente a longo prazo, com o risco de infeções oportunistas e granulomatosas graves, de neoplasias malignas e de doenças neurológicas a dominar a lista dos efeitos adversos mais temidos.

Bongartz<sup>1</sup> em 2006, efetuou uma meta-análise, onde incluiu 9 estudos randomizados e controlados, envolvendo doentes com artrite reumatoide a efetuar terapia biológica anti-TNF $\alpha$  há pelo menos 12 semanas, tendo verificado existir um aumento estatisticamente significativo das infeções graves e dos tumores malignos, em particular de linfomas e de tumores cutâneos não melanomas<sup>2-4</sup>. O melanoma maligno tem sido menos vezes associado à terapia anti-TNF $\alpha$ , no entanto a revisão da literatura sugere uma relação possível quer com o aparecimento de melanoma maligno primário, com a reativação de melanomas latentes<sup>5-12</sup>, e mesmo com o aparecimento de nevos melanocíticos eruptivos<sup>13-14</sup>.



Fig. 1 - Lesão pigmentada da parede abdominal.

### CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, fototipo III, com 58 anos de idade, observado na Consulta de Dermatologia por lesão heterogeneamente pigmentada, circular, com 15mm de maior diâmetro, localizada à parede abdominal. O doente afirmava ter nessa localização um “sinal com mais de 30 anos”, que no entanto tinha “começado a crescer” desde há 3 anos (Figs. 1 e 2). A lesão foi submetida a excisão cirúrgica sob anestesia local, cujo estudo histológico confirmou o diagnóstico clínico de Melanoma Maligno com 0,65 mm de espessura (Fig. 3). Na sua história clínica destacava-se o seguimento na consulta de Gastroenterologia dos CHUC por colite ulcerosa, tendo iniciado, por falência da terapêutica prévia (5-ASA, corticosteroides, azatioprina) tratamento com Infliximab 5mg/Kg endovenoso há 3 anos. Perante o diagnóstico de Melanoma Maligno foi efetuado alargamento das margens de excisão e estabelecido contacto com o Gastroenterologista assistente, tendo sido suspensa a terapêutica com Infliximab.

O caso foi notificado ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, tendo a relação causal entre a exposição ao medicamento suspeito e a ocorrência das reações adversas sido imputada como “Possível”.

### DISCUSSÃO

Efetuámos uma revisão da literatura, tendo encontrado 7 casos clínicos descritos de melanoma maligno

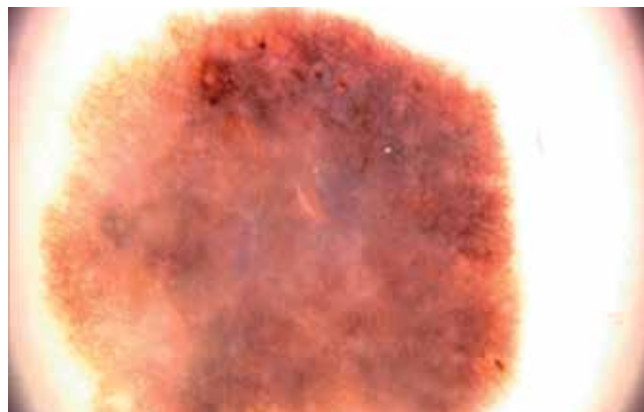
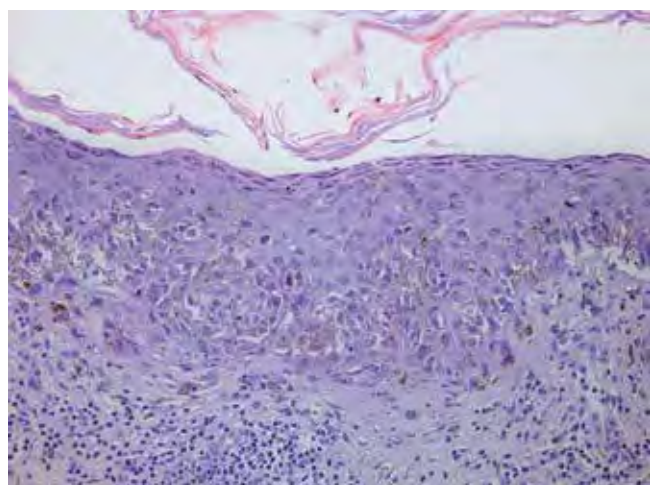


Fig. 2 - Rede pigmentar irregular e presença de véu branco-azul.

## Caso Clínico



**Fig 3** - Distribuição irregular de tecas e melanócitos atípicos.

primário e 2 casos clínicos de reativação de melanoma quiescente, associados à terapêutica biológica anti-TNF $\alpha$ <sup>5-12</sup>, resumidos na Tabela I. Um dos doentes<sup>11</sup> teve 2 melanomas primários 12 e 15 meses após o início da terapêutica com adalimumab, tendo esta terapêutica

sido suspensa após o diagnóstico do primeiro melanoma. Nos 2 casos de melanoma metastático<sup>12</sup>, a lesão primária apresentava uma espessura inferior a 1 mm e a excisão cirúrgica total fora efetuada 6 e 8 anos antes do início da terapia anti-TNF $\alpha$ .

Também o aparecimento de nevos melanocíticos eruptivos foi descrito em associação com a terapia anti-TNF $\alpha$ <sup>13,14</sup>.

Ainda que estes casos não nos permitam afirmar uma relação direta entre as moléculas prescritas e o desenvolvimento de tumores melanocitários, a imunossupressão associada a estas terapêuticas permite colocar essa hipótese. Apesar de outros possíveis fatores etiológicos como o fototipo, história familiar de melanoma, história de queimaduras solares, poderem ser evocados, a hipótese de um efeito potenciador do anti-TNF $\alpha$  no aparecimento de cânceres cutâneos incluindo melanoma deve ser colocada.

Está bem estabelecido que melanomas previamente tratados e em remissão podem ser reativados no contexto de terapêutica imunossupressora após transplante de órgãos. Em doentes previamente submetidos à excisão de melanoma maligno, Penn<sup>15</sup> encontrou 19% de recidivas após o transplante. Os doentes transplantados

**Tabela 1** - Casos descritos de melanoma primário ou recidiva de melanoma em doentes medicados com anti-TNF-alfa

SEXO/ IDADE	PATOLOGIA DE BASE	FÁRMACO BIOLÓGICO	DURAÇÃO TRATAMENTO	OUTROS TRATAMENTOS	REFERÊNCIAS
<b>CASOS DE MELANOMA PRIMARIO</b>					
M/65	Artrite Reumatóide	Adalimumab	1 ano	MTX	DOJ 2011:18; 12 <sup>5</sup>
F/52	Doença de Crhon	Infiximab	2 anos	5-ASA, Azatioprina, MTX	Drug Safety 2008 <sup>6</sup>
M/51	Psoríase em placas	Etanercept, Adalimumab, Infiximab	2,5 anos	Fumaratos, Ciclosporina, MTX	Hautartz 2009 <sup>7</sup>
M/50	Artrite Reumatóide	Infiximab	1 ano e 8 meses	Não descrito	Ann Dermatol Venereol 2007 <sup>8</sup>
M/70	Artrite Reumatóide	Infiximab	1 ano	MTX	Clin Exp Dermatol 2009 <sup>9</sup>
F/84	Artrite Reumatóide	Etanercept	5 anos	Prednisona	Ann Dermatol Venereol 2010 <sup>10</sup>
M/75	Artrite Reumatóide	Adalimumab	1 ano*	Não descrito	Dermatology 2010 <sup>11</sup>
<b>CASOS DE RECIDIVA DE MELANOMA PREVIAMENTE TRATADO (&gt;5 ANOS)</b>					
F/61	Psoríase em placas	Etanercept	4 semanas	Não descrito	JAAD 2007 <sup>12*</sup>
M/51	Artrite Reumatóide	Adalimumab	6 meses	Não descrito	JAAD 2007 <sup>12**</sup>

\*MM 0.92 mm 6 anos antes  
\*\*MM 0.55 mm 8 anos antes

## Caso Clínico

apresentam ainda um aumento na incidência de melanoma primário 3 a 8 vezes superior após a transplantação<sup>16</sup>, sublinhando o papel da imunossupressão no aumento da proliferação e ativação melanocitária.

O nosso doente referiu ter notado modificação clínica em lesão pigmentada durante a terapêutica com infliximab. Não tinha história pessoal ou familiar de melanoma, nem história de exposição solar excessiva, ou presença de nevos melanocíticos múltiplos ou atípicos, pelo que admitimos que a imunossupressão associada à terapêutica com o infliximab possa ter tido um papel favorecedor na patogénia do melanoma.

O nosso caso, bem como os casos descritos na literatura<sup>5-12</sup> impõem prudência e sublinham a importância de um seguimento regular, à semelhança do que acontece nos doentes transplantados. Esta prática pode ser ainda mais importante quando o anti-TNF $\alpha$  é usado em doentes com psoríase que fizeram múltiplos tratamentos com UVb ou PUVA.

### CONCLUSÃO

O nosso caso realça a necessidade de uma observação dermatológica completa antes do início da terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , bem como da realização de consultas de *follow-up* regulares. Os doentes a fazer tratamento biológico deveriam ainda ser ensinados a efetuar o auto-exame da pele, estando atentos para o aparecimento de novas lesões pigmentadas ou modificação das lesões pigmentadas pré-existent.

O risco de reativação tardia de melanomas latentes<sup>12</sup> em doentes tratados por anti-TNF $\alpha$  deve ser sempre avaliado na decisão de iniciar esta terapêutica num doente com história prévia de melanoma maligno, podendo mesmo discutir-se se o melanoma, ainda que em remissão há mais de 5 anos, não representa uma contra-indicação definitiva para os anti-TNF $\alpha$ .

### REFERÊNCIAS

1. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295:2275-85.
2. Esser AC, Abril A, Fayne S, Doyle JA. Acute development of multiple keratoacanthomas and squamous cell carcinomas after treatment with infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:S75-7.
3. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45:953-6.
4. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2005; 32:2130-5.
5. Manganoni AM, Zane C, Pavoni L, Farisoglio C, Sereini E, Calzavara-Pinton P. *Dermatology*. Cutaneous melanoma in patients in treatment with biological therapy: Review of the literature and case report. *Dermatol Online J*. 2011; 17:12.
6. de Vries HS, van Oijen MGH, de Jong DJ. Serious events with infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Drug Saf*. 2008; 31:1135-44.
7. Kowalzik L, Eickenscheidt L, Komar M, Schaarschmidt E. Long term treatment of psoriasis with TNF-alpha antagonists. Occurrence of malignant melanoma. *Hautartz*. 2009; 60:655-7.
8. Lebas D, Staumont-Sallé D, Solau-Gervais E, Flipo RM, Delaporte E. Manifestations cutanées observées au cours d'un traitement par anti-TNF alpha: 11 observations. *Ann Dermatol Venereol*. 2007; 134:337-42.
9. Khan L, McKenna R, McKenna DB. Primary cutaneous melanoma: a complication of infliximab treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34:524-6.
10. Hacard F, Bens G, Maitre F, Le Bidre E, Estève E. Melanoma sur site d'exérèse d'un naevus dysplasique au cours d'un traitement par étanercept. *Ann Dermatol Venereol*. 2010; 137:230-33.
11. Katoulis AC, Kanelleas A, Zambacos G, Panayiotides I, Stavrianeas NG. Development of two primary malignant melanomas after treatment with adalimumab: a case report and review of the possible link between biological therapy with TNF- $\alpha$  antagonists and melanocytic proliferation. *Dermatology*. 2010; 221:9-12.
12. Fulchiero GJ, Salvaggio H, Drabick JJ, Staveley-O'Carroll K, Billingsley EM, Marks JG, et al. Eruptive latent metastatic melanomas after initiation of antitumor necrosis factor therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:S65-7.
13. Bovenschen HJ, Tijoe M, Vermaat H, de Hoop D, Witteman BM, Janssens RW, et al. Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol*. 2006; 154:880-4.
14. Katsanos KH, Christodoulou Dk, Zioga A, Tsianos EV. Cutaneous nevi pigmentosus during infliximab therapy in a patient with Crohn's disease: fallacy or coincidence? *Inflamm Bowel Dis*. 2003; 9:279.
15. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation*. 1996; 61:274-8.
16. Mire L, Holowood K, Gray D, Bordea C, Wojnarowska F. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2006; 154:472-7.