

Sindrome lupus-simile in una paziente con artrite idiopatica giovanile in trattamento con Adalimumab: quale ruolo per il Laboratorio Clinico nei pazienti in cura con anti-TNF?

L. Cinquanta

Struttura Complessa di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno

Riassunto

E' noto che è possibile la comparsa di autoanticorpi correlati al lupus eritematoso sistemico e l'insorgere della sindrome lupus-simile indotta da farmaci (DILE, drug induced lupus erythematosus) in corso di determinati trattamenti terapeutici. Viene presentato un caso di conversione in DILE in una paziente affetta da artrite idiopatica giovanile in trattamento con Adalimumab. Vengono discussi i potenziali meccanismi etiopatogenetici coinvolti e l'apporto diagnostico che il laboratorio clinico può offrire nel monitoraggio di pazienti in trattamento con i cosiddetti farmaci biologici.

Summary

A case of drug-induced lupus erythematosus (DILE) in a patient with juvenile idiopathic arthritis in treatment with Adalimumab

The appearance of autoantibodies correlated to systemic lupus erythematosus and the onset of the "drug-induced lupus-like syndrome" (DILE) during determined pharmacological treatments is well known. We describe a case of conversion in DILE in a patient with *juvenile idiopathic arthritis* in treatment with Adalimumab. The potential etiopathogenetic mechanisms involved are examined, and the diagnostic contribution of the clinical laboratory in monitoring patients treated with biological drugs is evaluated.

Key-words: autoantibodies, Lupus Like induced by drugs, adalimumab, biological drugs.

La sindrome lupus-simile indotta da farmaco

Il lupus indotto da farmaco (DILE, drug-induced lupus erythematosus) è una sindrome con caratteristiche cliniche e di laboratorio simili a quelle del lupus sistemico eritematoso (LES), i cui sintomi, a differenza di quest'ultimo, regrediscono con l'interruzione del farmaco. L'eziopatogenesi per entrambe le sindromi è attualmente poco conosciuta¹⁻³.

L'alterazione sierologica più comunemente osservata nel lupus indotto da farmaci è, così come nel caso del LES idiopatico, la presenza di anticorpi antinucleo (ANA) che interagiscono con il potenziale autoantigene cromatinico (complesso macromolecolare istone-dsDNA). Tuttavia, contrariamente a quanto accade nei pazienti con LES, raramente gli anticorpi anti-cromatina reagiscono con il DNA nativo⁴⁻⁶.

Il lupus farmaco indotto non può essere assimilato ad una classica reazione da ipersensibilità al farmaco. Quest'ultima, infatti, si manifesta in un tempo più breve rispetto a quello necessario perché si sviluppi il DILE. Inoltre, la reintroduzione di un farmaco inducente lupus non è associata a memoria di precedenti esposizioni quando il sistema immunitario è tornato a normalizzarsi. Infine, mentre l'ipersensibilità al farmaco può essere innescata da una dose relativamente bassa o sporadica, almeno dopo la sensibilizzazione all'agente inducente, la probabilità di espressione di autoanticorpi farmaco-indotti e di lupus sintomatico incrementa all'aumentare della dose e del tempo di esposizione. I farmaci considerati più a rischio per l'incidenza dell'evento avverso sono rappresentati da Procainamide, Idralazina e Chinidina. E' riportato che anche altri trattamenti, in particolare con farmaci immunomodulan-

ti, possano determinare malattie autoimmuni^{7,8}.

Il riconoscimento di DILE si basa su precisi criteri di diagnostica differenziale:

- assunzione di un farmaco in grado d'indurre la malattia;
- anamnesi negativa per LES prima d'iniziare il farmaco;
- quadro clinico compatibile;
- positività degli anticorpi anti-istoni;
- remissione dopo sospensione della terapia.

I farmaci anti-TNF α

Dalla fine degli anni '90 la cura delle malattie infiammatorie articolari, in particolare dell'artrite reumatoide (AR) e dell'artrite idiopatica giovanile (AIG), è stata rivoluzionata per la disponibilità di nuovi farmaci biologici. I bio-farmaci sono una classe di composti, costituiti da anticorpi monoclonali sia chimerici sia umani e proteine di fusione, capaci di bloccare l'infiammazione a vari livelli, inibendo selettivamente l'azione delle citochine ad azione pro infiammatoria, in particolare il Fattore di Necrosi Tumorale (TNF), una citochina che attiva una cascata di eventi infiammatori che portano alla distruzione dei tessuti⁹. L'utilizzo degli anti-TNF α , nel promuovere un evidente miglioramento nella gestione di questi pazienti, ha determinato un nuovo e variegato spettro di reazioni avverse ai farmaci, cliniche e immunologiche^{10,11}.

Oltre ad altre reazioni avverse, una risposta autoimmune (incremento o comparsa di autoanticorpi anche in assenza di manifestazioni di malattia) significativamente aumentata è ben documentata in pazienti in terapia con antagonisti del TNF α (Tab. I), nei quali è stata osservata produzione di ANA e l'insorgere di malattie autoimmuni^{12,13} quali la sindrome lupus-simile, la vasculite leucocitoclastica e il LES.

L'insorgenza di una risposta autoimmune è stata messa in evidenza in studi randomizzati controllati per ciascuno dei tre farmaci più usati (Infliximab, Etanercept e Adalimumab) nel corso dei quali, però, un solo paziente ha sviluppato una sindrome lupus-simile e nessuno una malattia autoimmune sistemica definita¹⁴⁻¹⁸. Il trattamento con Infliximab, anticorpo monoclonale umano-murino, diretto contro il TNF α , determina l'induzione degli ANA nel 63.8% dei pazienti con AR e nel 49.1% di quelli con morbo di Crohn (CD), e degli anti-dsDNA nel 13% dei pazienti con AR e nel 21.5% dei pazienti con CD. La comparsa di ANA e di anticorpi anti-dsDNA è stata anche descritta rispettivamente nel 15% e 11% dei pazienti con AR dopo

Tabella I. I più comuni effetti collaterali insorti in pazienti in terapia con antagonisti del TNF α .

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Malattie infettive, incluso TBC e sepsi • Sindromi demielinizzanti/neuropatie • Comparsa di autoanticorpi e malattie autoimmuni • Linfomi e altre anomalie ematologiche (anemia, pancitopenia) • Aggravamento dello scompenso cardiaco congestizio • Reazioni da infusione e reazioni nel sito di iniezione |
|--|

terapia con Etanercept, proteina di fusione costituita da un dimero della porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF α associato ad un frammento Fc di una IgG1 umana. Incrementi delle concentrazioni di ANA e di anti-dsDNA sono stati osservati anche nel 12.9% e nel 5.3% dei pazienti con AR trattati con Adalimumab. Altri studi osservazionali hanno confermato l'aumento del titolo e/o la comparsa di autoanticorpi (ANA, anti-dsDNA, anti-nucleosomi) specialmente nei pazienti trattati con Infliximab. Secondo alcuni autori, tale incremento correlerebbe con la comparsa degli effetti collaterali^{19,20}. Tra i farmaci biologici disponibili, uno dei più recenti ad essere stato approvato dalla Food and Drugs Administration (FDA) nel 2002 per l'AR è l'Adalimumab (Humira), un anticorpo ricombinante monoclonale completamente umano, caratterizzato da una maggiore specificità per il TNF α rispetto ad Etanercept e Infliximab. Dal momento dell'approvazione da parte della FDA sono stati più di 125.000 i pazienti trattati con Adalimumab solo fino al 2006. In corso degli studi di valutazione del farmaco è stata ben documentata, oltre ad altre reazioni avverse, l'eventualità di una risposta autoimmune evidente: nel 12.6% sono comparsi ANA in precedenza non presenti (rispetto al 7.3% nel gruppo di controllo trattato con placebo) e nello 0.1% dei pazienti trattati per anno si è manifestata una sindrome lupus-simile^{21,22}. Studi successivi hanno sostanzialmente confermato quanto riportato in precedenza (Tab. II).

La frequenza della comparsa della sindrome lupus-simile indotta da Adalimumab, apparentemente trascurabile, non deve essere sottovalutata se si considera la numerosità dei pazienti che potenzialmente può essere trattata con questo farmaco.

Un caso di sindrome lupus-simile in una paziente con artrite idiopatica giovanile in trattamento con Adalimumab

La paziente di 25 anni, nel marzo 2008 si rivolgeva all'ambulatorio di Medicina del nostro nosocomio per

Tabella II. Autoimmunità associata a Adalimumab (inibitore del TNF α).

Studi	n. pz	Incidenza %		
		ANA	anti-dsDNA	comparsa di LES
Weinblatt et al. ²³	271 con AR	11	3.9	0
Furst et al. ²⁴	636 con AR	26.5	12.5	0

la comparsa di eritema rilevato al volto, febbre, mialgie e malessere generalizzato. All'anamnesi emerse che alla paziente era stata già posta diagnosi di AIG poliarticolare sieronegativa e che, dopo essere stata trattata senza successo con le convenzionali terapie di fondo, assumeva Adalimumab dall'aprile 2006 alla dose di 40 mg s.c. ogni 14 giorni, in associazione a Leflunomide 20 mg cp/die. Veniva effettuata, insieme agli esami di routine, la ricerca degli ANA e successivamente, data la positività di questi ultimi, valutata la presenza degli anticorpi anti-dsDNA, anti-istone e anti-antigeni nucleari estraibili (ENA).

I test di laboratorio evidenziavano aumento della VES, leucopenia, lieve consumo delle frazioni C3a e C4 e positività degli ANA ad alto titolo (1:1280) con pattern omogeneo, in precedenza sempre assenti, nonché degli anticorpi anti-istone; risultava negativa la ricerca degli anticorpi anti-ENA e anti-dsDNA, nonché del fattore reumatoide, degli anticorpi antifosfolipidi e degli anticorpi anti-peptidi citrullinati.

La presenza di ANA e di anticorpi anti-istoni, associata al caratteristico corredo sintomatologico, suggeriva l'ipotesi diagnostica di DILE indotto da Adalimumab.

Si procedeva, pertanto, alla sospensione immediata del farmaco biologico e ad iniziare la terapia corticosteroidica per os. La paziente già dopo due mesi stava meglio e gli esami ematochimici rientravano nella norma, mentre rimaneva invariato il titolo autoanticorpale.

La sindrome lupus-simile e i farmaci anti-TNF α

Le cause dell'insorgenza della risposta autoimmune in corso di terapia con anti-TNF α non sono state chiarite in modo definitivo. Sono riconosciuti fattori genetici predisponenti quali: fenotipo farmaco-acetilatore lento^{25,26}, HLA-DR4²⁷ o B47²⁸, nessun allele complementare della proteina C4^{29,30}, sesso femminile e razza caucasica³¹. Si ritiene possibile che modificazioni terapeutiche delle concentrazioni delle citochine, in individui predisposti, possano alterare l'omeostasi del sistema immunitario inducendo una risposta autoanticorpale. Secondo questa ipotesi i processi autoimmuni possono essere visti come un sistema dinamico su cui agiscono due opposti vettori IFN- α/β e TNF α ³², citochine che inducono l'attivazione di distinti tipi di cellule dendritiche responsabili di differenti risposte immuni. Le diverse citochine agiscono in sinergia solo quando sono adeguatamente bilanciate promuovendo una risposta immune protettiva, in caso di prevalenza dei due tipi di interferone scaturisce una risposta autoimmune tipo LES mentre quando prevale il TNF α si sviluppa l'AR. In alternativa, si ipotizza che l'utilizzo dei farmaci biologici potrebbe provocare una disregolazione dei processi apoptotici con esposizione di autoantigeni di norma non accessibili o il blocco dei linfociti T citotossici che di norma inibiscono le cellule

B autoreattive³³. Infine, non si può trascurare la possibilità dello sviluppo di una seconda malattia autoimmune in pazienti ai quali era già stata diagnosticata in precedenza una patologia autoimmune, indipendentemente dall'assunzione di farmaci³⁴.

Il laboratorio e il monitoraggio dei pazienti in trattamento con i farmaci biologici

Il caso clinico presentato, nell'enfatizzare l'importanza diagnostica del rilievo degli ANA nella circostanza specifica, di per sé non chiarisce se la presenza di ANA possa essere predittiva di un incremento del rischio di sviluppare LES o una sindrome lupus-simile.

Malgrado la relativamente alta incidenza di ANA, la frequenza della sindrome lupus-simile associata a trattamento con anti-TNF α è molto bassa; indicativo a tal riguardo è il report della farmacovigilanza francese che riporta 12 casi di LES manifestatisi nei circa 7000 pazienti con artrite, trattati con terapia anti-TNF α ³⁵.

Attualmente non c'è evidenza che i pazienti che sviluppano nuovi autoanticorpi abbiano un significativo aumento del rischio di sviluppare una sindrome lupus-simile farmaco-indotta, ma resta non accertato il significato che tale produzione anticorpale possa avere a lungo termine^{36,37}. Di fatto, stiamo assistendo negli ultimi mesi ad una crescente richiesta di ricerca di autoanticorpi rivolta ai Laboratori clinici, spesso anche variegata e disordinata, motivata da una generica esigenza di assicurare la massima sicurezza ai pazienti in trattamento con farmaci biologici. I suddetti test, richiesti non a scopo diagnostico in senso stretto ma con l'intento di monitorare i pazienti in trattamento con farmaci anti-TNF α , pongono al laboratorio clinico una serie di quesiti, il più importante di tutti è se tale tipologia di richiesta oggi possa considerarsi appropriata in base alle attuali conoscenze. In attesa di risposte definitive, sembra plausibile che la ricerca degli autoanticorpi, nonostante l'incerta rilevanza clinica, non venga trascurata alla stregua di alcun altro segno o sintomo di reazione avversa, per la ancora relativamente breve esperienza nell'utilizzo dei suddetti farmaci e per l'assenza di consolidati fattori predittivi delle complicanze.

Infine, nell'eventualità si convenisse sull'appropriatezza del monitoraggio autoanticorpale nei pazienti trattati con inibitori del TNF α rimarrebbero da affrontare altri quesiti:

- quale pannello di test autoanticorpali ricercare?
- con che frequenza?
- per quanto tempo dall'inizio della terapia?

Certamente questi argomenti rappresenteranno un ulteriore campo di confronto e di collaborazione tra gli specialisti di Laboratorio e quelli che hanno in cura i pazienti con patologie infiammatorie croniche.

Bibliografia

1. Hoffman BJ. Sensitivity to sulfadiazine resembling acute

- disseminated lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syphilol* 1945; 51:190-2.
2. Alarcon-Segovia D. Drug-induced lupus syndrome. *Mayo Clin Proc* 1967; 44:664-81.
 3. Borchers AT, Keen C L, Gershwin ME. Drug-Induced Lupus. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1108:166-82.
 4. Rubin RL. Antihistone antibodies. In: Lahita RG, ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. 4th edition. San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2004. p. 325-48.
 5. Kretz-Rommel A, Rubin R. L. Persistence of autoreactive T cell drive is required to elicit anti-chromatin antibodies in a murine model of drug-induced lupus. *J Immunol* 1999; 162:813-20.
 6. Teodorescu M, Ustiyani V, Russo K, Rubin RL. Binding to histone of an anomalous IgG from patients with SLE and drug-induced lupus. *J Clin Immunol* 2004; 110: 145-53.
 7. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology* 2005; 209: 135-47.
 8. Rubin RL, Kretz-Rommel A. Drug-Induced Autoimmunity. In: Burt RK, Marmont A, eds. *Stem Cell Therapy of Autoimmune Disease*. Georgetown, TX: Landes Biosciences; 2004. p. 173-81.
 9. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001; 19:163-96.
 10. Valesini G, Iannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-TNFalpha treatment. *Autoimmun Rev* 2007; 7:35-41.
 11. Trotta F, Valentini G. Sicurezza dei farmaci biologici anti-TNFa. *Reumatismo* 2005; 57:(Suppl. 1):34-9.
 12. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:403-7.
 13. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, Pieropan S, Martinielli N, Carletto A, et al. Anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int* 2006; 26:209-14.
 14. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:478-86.
 15. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340:253-9.
 16. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000; 27:841-50.
 17. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:35-45.
 18. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-602.
 19. De Rycke LD, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IEA, Van den Bossche N, van den Bosch F, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1015-23.
 20. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051:559-69.
 21. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-11.
 22. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, Van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:508-16.
 23. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:753-9.
 24. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30:2563-71.
 25. Perry HM, Tan EM, Carmody S. Relationship of acetyl transferase activity to antinuclear antibodies and toxic symptoms in hypertensive patients treated with hydralazine. *J Lab Clin Med* 1970; 76:114-25.
 26. Mongey AB, Sim E, Risch A, Hess E. Acetylation status is associated with serological changes but not clinically significant disease in patients receiving procainamide. *J Rheumatol* 1999; 26:1721-6.
 27. Batchelor JR, Welsh KI, Tinoco RM, Dollery CT, Hughes GR. Hydralazine-induced systemic lupus erythematosus: influence of HLA-DR and sex on susceptibility. *Lancet* 1980; 1:1107-9.
 28. Gastineau DA, Holcomb GR. Lupus anticoagulant in drug-induced systemic lupus erythematosus (SLE). *Arch Intern Med* 1985; 145:1926-7.
 29. Speirs C, Fielder AHL, Chapel H, Davey NJ, Batchelor JR. Complement system protein C4 and susceptibility to hydralazine-induced systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1989; 1:922-4.
 30. Totoris MC. Complement system protein C4 and susceptibility to hydralazine-induced systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1988; 1:922-4.
 31. Rubin RL, Salomon DR, Guerrero RS. Thymus function in drug-induced lupus. *Lupus* 2001; 10:795-801.
 32. Banchereau J, Pascual V, Palucka K. Autoimmunity through cytokine-induced dendritic cell activation. *Immunity* 2004; 20:539-50.
 33. Brand CA, Rowley MJ, Tait BD, Muirden KD, Whittin-

- gham SF. Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and phenotypic features. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:173-6.
34. Miossec P. Cytokines and Autoimmune Diseases: From the Control of Autoimmune Diseases With Anti-Cytokine Treatment to the Induction of Autoimmunity With Cytokine Treatment. In: House RV, Descotes J, eds. *Cytokines in Human Health: Immunotoxicology, Pathology, and Therapeutic Applications*. Lyon: Methods in Pharmacology and Toxicology; 2007. p. 233-57.
 35. De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-TNF-alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:545-51.
 36. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, Bienvenu J, Fabien N. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:535-43.
 37. Stratigos AJ, Antoniou C, Stamathioudaki S, Avgerinou G, Tsega A, Katsambas AD. Discoid lupus-erythematosus-like eruption induced by infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:150-3.