

# REAZIONI LUPUS-SIMILI IN PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI TRATTATI CON ANTI-TNF $\alpha$

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

## TAKE HOME MESSAGES

- Le reazioni lupus-simili (*lupus-like reactions*, LLR) sono più comuni nelle donne e negli ex-fumatori
- Sono reversibili con l'interruzione dell'agente anti-TNF scatenante, ma il supporto degli steroidi è spesso necessario
- Lo *switch* ad un altro anti-TNF raramente porta a recidive
- Un coinvolgimento sistemico di altri organi, come sistema nervoso e renale, non è riportato.

## INTRODUZIONE

Il ruolo degli anti-TNF $\alpha$  nel panorama delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) è ormai consolidato, avendo questi farmaci modificato l'approccio terapeutico e la storia naturale di malattia, soprattutto nei casi più complessi [1]. Sebbene il loro profilo di sicurezza sia ormai accettabile resta, tuttavia, alta l'attenzione verso gli eventi avversi legati al loro utilizzo nella *real life* [2]. Di particolare interesse sono quelle che vengono definite "*reazioni paradosse*", ovvero condizioni patologiche che si instaurano durante l'uso di anti-TNF $\alpha$ , nonostante questi farmaci siano spesso adoperati per il loro trattamento [3]. Un esempio di reazione paradossa, ormai molto indagato, è rappresentato dalle artralgie o dalla psoriasi, che insorgono durante un trattamento con anti-TNF $\alpha$  in pazienti affetti da MICI [4,5]. I farmaci anti-TNF $\alpha$  sono spesso associati ad un aumento dei livelli di anticorpi antinucleo (ANA) e anticorpi-anti-dsDNA nel siero (prevalenza: 25% -80% e 5% -15%, rispettivamente), ed in alcuni rari casi questo titolo anticorpale si accompagna ad una manifestazione clinica che va sotto il nome di reazione lupus-simile (*lupus like reaction*, LLR) [6]. Una LLR può essere definita come una malattia immuno-mediata caratterizzata da una combinazione di segni e sintomi, più una sierologia autoimmune, che tuttavia non soddisfa il minimo di 4 su 11 criteri diagnostici per il lupus eritematoso sistemico (LES) [7,8]. Le manifestazioni cliniche più comuni includono artralgia, affaticamento, sierosi, febbre e manifestazioni cutanee aspecifiche, che spesso sono diverse da quelle tipiche del lupus (rash malare, rash discoide, fotosensibilità). Ovviamente, una delle caratteristiche più rilevanti è la relazione causale con l'agente anti-TNF: le LLR hanno un'associazione temporale con l'esposizione al farmaco e si risolvono in giorni o settimane dopo la cessazione dell'agente colpevole. Attualmente sono stati descritti pochissimi dati sull'incidenza, sui predittori e sugli esiti clinici delle LLR. Inoltre, la maggior parte delle LLR sono state descritte nei pazienti affetti da patologie reumatologiche e pochi sono i riscontri nei pazienti con MICI [9]. Recentemente questo argomento è stato oggetto di una pubblicazione da parte di un centro siciliano per

il trattamento delle MICI, permettendo così di ampliare le conoscenze sull'incidenza e la prevalenza delle LLR [10].

## **DESCRIZIONE DELLO STUDIO**

Questo studio è stato condotto presso l'Unità MICI di "Villa Sofia-Cervello Hospital", Palermo, centro di riferimento per circa 2.000 pazienti all'anno. Tutti i dati di pazienti adulti con una diagnosi definita di malattia di Crohn (CD) o colite ulcerosa (UC) che hanno iniziato il trattamento con un anti-TNF da gennaio 2006 a Giugno 2018 sono stati analizzati retrospettivamente ed inseriti in un database strutturato. Una LLR veniva definita tale se entrambi i seguenti criteri erano soddisfatti: (1) la presenza di anomalie immunologiche: positività per ANA e/o anticorpi-anti-dsDNA ; (2) almeno due delle seguenti caratteristiche cliniche: artralgia, affaticamento, febbre, manifestazioni cutanee, sierosite, persistenti per almeno 15 giorni, con una chiara associazione temporale con l'esposizione all'anti-TNF e risoluzione senza ricorrenza dopo l'interruzione del farmaco.

## **RISULTATI DELLO STUDIO**

Sono stati inclusi nell'analisi 760 pazienti, per un totale di 1059 trattamenti con anti-TNF. Sono stati riportati 16 casi di LLR (2,1% dei pazienti), con un tasso di incidenza del 5,6 per 1000 persone-anno. La maggior parte dei pazienti che hanno sperimentato un LLR erano di sesso femminile (75,0% contro 44,1%,  $p=0,02$ ) ed ex fumatori (18,8% contro 5,4%,  $p=0,034$ ) rispetto a quelli del gruppo non LLR. Tutti le altre caratteristiche, inclusa la prevalenza di CD e UC, erano simili tra i due gruppi. L'analisi di regressione logistica ha confermato che il genere femminile (hazard ratio: 4,40, IC al 95%: 1,40-13,81;  $p=0,011$ ) e la condizione di ex fumatore (hazard ratio: 4,87, IC 95%: 1,37-17,38;  $p=0,015$ ) aumentavano il rischio di insorgenza di LLR. Tra i 16 pazienti che hanno manifestato LLR, 9 pazienti (56,3%) erano in trattamento di prima linea con un anti-TNF, mentre 7 (43,7%) erano stati precedentemente esposti a un diverso anti-TNF prima di sviluppare un LLR con il farmaco attuale. Infliximab era il farmaco usato in 7 su 16 casi (43,7%), adalimumab in 9 casi (56,3%), mentre nessuno dei pazienti in terapia con golimumab ha sviluppato un LLR. Complessivamente, 7 trattamenti su 401 (1,7%) con infliximab, 9 su 614 (1,5%) trattamenti con adalimumab e 0 su 44 trattamenti con golimumab sono stati associati a una LLR. Gli eventi LLR si sono verificati dopo una media di  $12,0 \pm 9,7$  mesi di terapia con un anti-TNF. La maggior parte dei pazienti era in una fase di remissione o presentava una lieve attività della malattia quando l'evento LLR si è verificato. Tutti i pazienti del gruppo LLR hanno presentato titoli elevati di ANA (titoli mediani 1: 320; intervallo, 1: 160–1: 1280) e 10 su 16 (62,5%) avevano anche elevati anticorpi-anti-dsDNA (titoli mediani 1: 160; intervallo, 1: 80–1: 1280). Il sintomo clinico più frequente sperimentato dai pazienti con LLR è stata l'artropatia (87,5%), nello specifico con coinvolgimento delle articolazioni periferiche in una distribuzione simmetrica o asimmetrica, mentre nessun paziente ha sviluppato sintomi assiali. La maggior parte dei pazienti affetti da LLR ha riportato affaticamento (81,2%), mentre la febbre e le

manifestazioni cutanee sono state riportate meno frequentemente (31,5% e 25,0%, rispettivamente). Le manifestazioni cutanee hanno compreso eruzioni cutanee diffuse non specifiche e nessuna di esse presentava caratteristiche cliniche simili a quelle tipicamente osservate in pazienti con LES. Nessuno dei pazienti ha sviluppato sierosite o presentato il coinvolgimento di altri organi, ad eccezione del fegato. Infatti, due casi (in trattamento con infliximab) che soddisfacevano i criteri di LLR sopra menzionati presentavano anche un'epatite autoimmune indotta da farmaci. Una volta diagnosticata la LLR, la terapia con anti-TNF è stata interrotta in tutti i pazienti. Tutti gli eventi LLR si sono risolti dopo l'interruzione del farmaco, con un tempo medio di  $8,1 \pm 4,2$  settimane, anche se 10 pazienti hanno richiesto corticosteroidi per il controllo dei sintomi. Quando l'evento LLR si è risolto clinicamente, i titoli ANA si sono ridotti o sono scomparsi in 9 su 12 (75,0%) pazienti (dati non disponibili per gli altri 4 pazienti), mentre i titoli anticorpi-anti-dsDNA si sono ridotti o scomparsi in 4 su 6 (66,7%) pazienti (dati mancanti in 4 casi). Cinque pazienti (31,2%) sono stati indirizzati ad un secondo anti-TNF e quattro di loro (due da infliximab ad adalimumab e due da adalimumab a infliximab) non hanno avuto un altro evento LLR, mentre un paziente che è passato da infliximab ad adalimumab ha sviluppato un secondo LLR dopo sei mesi dall'inizio del secondo anti-TNF. I restanti pazienti sono passati ad una terapia con immunosoppressori convenzionali (tiopurine) o vedolizumab.

## **CONCLUSIONI**

Questo studio contribuisce alla conoscenza delle LLR, uno degli eventi avversi meno descritti che possono tuttavia verificarsi durante il trattamento di pazienti affetti da MICI con un agente anti-TNF. Complessivamente, questa ampia coorte di pazienti ha mostrato che le LLR sono eventi avversi rari (tasso di incidenza: 5,6 per 1000 persone/anno), che si verificano più comunemente nelle donne e negli ex fumatori, con caratteristiche cliniche non specifiche e pertanto insidiose. Le LLR si sono risolte dopo l'interruzione del farmaco anti-TNF, anche se la gravità dei sintomi ha richiesto l'uso di corticosteroidi nella maggior parte dei casi. I fenomeni immuno-mediati che si realizzano come eventi avversi durante la terapia con anti-TNF non sono sicuramente eventi rari, tuttavia gli stessi sono più comunemente descritti nelle popolazioni reumatologiche e pochi sono gli studi condotti su popolazioni con MICI (11,12). Resta pertanto importante il ruolo della farmacovigilanza per sorvegliare il verificarsi di eventi avversi meno frequenti come le LLR, che rappresentano comunque un'evenienza possibile nei pazienti con MICI in corso di terapia con anti-TNF. I clinici devono prestare particolare attenzione alla possibilità del loro verificarsi, poiché le loro caratteristiche cliniche sono aspecifiche e insidiose e possono essere confuse con le manifestazioni extra-intestinali che molto spesso si presentano come complicanza della MICI sottostante.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Gomollon F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence based consensus on the diagnosis and management of crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *ECCOJC*. 2017;11(1):3–25.
2. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(10):1385–1397.
3. Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(9):496–503.
4. Thiebault H, Boyard-Lasselín P, Guignant C, et al. Paradoxical articular manifestations in patients with inflammatory bowel diseases treated with infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(8):876–881.
5. Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):880–888.
6. Olsen NJ. Drug-induced autoimmunity. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(5):677–688.
7. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev*. 2010;10(1):46–50.
8. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1871–1879.
9. Fiorino G, Danese S, Pariente B, et al. Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF-a agents. *Autoimmun Rev*. 2014;1:15–19.
10. Macaluso FS, Sapienza C, Ventimiglia M, et al. Lupus-like reactions in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-TNFs are insidious adverse events: data from a large single-center cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Sep;54(9):1102-1106.
11. Perez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chavez A, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(11):1255–1271.
12. Beigel F, Schnitzler F, Laubender P, et al. Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF-alpha antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):91–98.