

MIOSITE IN CORSO DI TRATTAMENTO CON ADALIMUMAB

A cura della Dott.ssa Caterina Russo

TAKE HOME MESSAGE

- Adalimumab è impiegato nel trattamento di malattie infiammatorie reumatiche ed intestinali;
- Nel *French Pharmacovigilance Database* ed in *VigiBase*[®] sono stati registrati rispettivamente 5 e 90 casi di miosite durante il trattamento con adalimumab;
- Occorre considerare la possibile insorgenza di miopatie nei pazienti in trattamento con adalimumab che manifestano sintomi muscolari;
- Il rischio di miopatie associato ad adalimumab è un effetto avverso che dovrebbe essere attentamente valutato.

INTRODUZIONE

Il TNF α è una citochina pro-infiammatoria implicata in varie malattie autoimmuni. Gli inibitori del TNF α , tra cui adalimumab, sono ampiamente utilizzati nel trattamento delle malattie infiammatorie reumatiche ed intestinali, come il morbo di Crohn (Murdaca et al., 2009). I principali effetti avversi indotti da questi farmaci sono l'insorgenza di infezioni opportunistiche, la possibile manifestazione di linfomi, di insufficienza cardiaca congestizia, di reazioni al sito di iniezione e di immunogenicità (Hernández et al., 2016; Papamichael et al. 2016, Semble et al., 2014). Questi farmaci sono stati, inoltre, associati a forme di resistenza al trattamento di malattie infiammatorie (Thomas et al., 2015) o anche alla comparsa di nuove manifestazioni infiammatorie come la malattia demielinizante (Kemanetzoglou et al., 2017) o una sindrome lupus simile (Shovman et al., 2018). La miosite è un'infiammazione del tessuto muscolare scheletrico, che si manifesta con debolezza muscolare o mialgia e può provocare condizioni potenzialmente pericolose per la vita. Sono stati descritti sottotipi di miosite come la dermatomiosite, la miosite sporadica da corpi di inclusione, la miopatia necrotizzante immuno-mediata e la miosite da sovrapposizione (che include le sindromi anti-sintetasi e la polimiosite) (Mariampillai et al., 2018; Selva-O'Callaghan et al., 2018). La diagnosi di miosite consiste in debolezza muscolare solitamente prossimale, elevati livelli sierici di Creatina Chinasi (CK), presenza di anticorpi specifici, caratteristica biopsia muscolare (con rilevata infiltrazione di cellule mononucleari, mionecrosi o espressione di HLA-1) (Lundberg et al., 2017). Il trattamento della miosite è basato su farmaci corticosteroidi e immunosoppressori (Oldroyd et al., 2017). Numerosi farmaci sono associati al rischio di miosite quali alcuni inibitori della proteasi (amprenavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir e tipranavir), la daptomicina, la fenitoina, la tretinoina (Pecker et al., 2014), l'IFN α , le

statine e i fibrati (Borges et al., 2018) e gli inibitori del checkpoint immunitario (Shah et al., 2019). Di seguito un case report e i dati di farmacovigilanza.

Case report

Una donna di 63 anni viene ricoverata per debolezza muscolare subacuta e rhabdomiolisi. La storia clinica della paziente comprendeva la presenza del morbo di Crohn da 5 anni, di un tumore pancreatico benigno (neoplasia intraduttale papillare mucinosa), di diabete mellito di tipo 2, di ipertrigliceridemia, l'esposizione continua al fumo in quanto fumatrice attiva, di colecistectomia dovuta a litiasi, di epatite acuta A ed epatite colestatica, correlata all'uso di ciprofloxacina o pregabalin o ad una colangite sclerosante primitiva. È stata sottoposta ai seguenti trattamenti: adalimumab per 8 mesi per trattare il morbo di Crohn e acido ursodesossicolico, gliclazide, e saxagliptin per alcuni anni. Sin dall'inizio della terapia con adalimumab (40 mg ogni due settimane) la donna ha lamentato una lieve debolezza muscolare agli arti. Due mesi precedenti al ricovero era stata effettuata una modifica della terapia a causa di un controllo insufficiente della malattia di Crohn, quindi somministrando 40 mg di adalimumab ogni settimana. Tale aumento della dose di farmaco è stato associato ad un importante aumento della debolezza agli arti, a disfagia e a dolore alle articolazioni prevalentemente al mattino. Al momento del ricovero, un esame fisico ha rilevato una debolezza agli arti prevalente nei muscoli prossimali, difficoltà ad alzarsi, atrofia quadricipitale. I test di laboratorio hanno registrato alti livelli di CK, pari a 866 U/L ed una sindrome infiammatoria cronica (proteina C-reattiva 20 mg/L, fibrinogeno a 5.1 g/L). L'elettromiografia (EMG) ha confermato il coinvolgimento muscolare. La biopsia del muscolo quadricipite è risultata in linea con la diagnosi di miosite, rilevando la presenza di infiltrato linfocitario (80-90% di cellule T), mionecrosi, fibre rosse sfilacciate, diffusa espressione HLA-1 e reattività diffusa sulle frazioni Cb5-9 del sarcolemma e su alcuni capillari. Test immunologici hanno rilevato la presenza di un anticorpo antinucleare sulle cellule Hep-2 (1/640), fattore reumatoide (58 UI/ml), immunoglobuline G anti-cardiolipina (10 U/ml) e anticorpi anti-beta2 glicoproteina 1 (16 U/ml). Considerati i sintomi di miopatia insorti dopo la somministrazione di adalimumab e aggravati dopo un aumento della dose, il farmaco è stato interrotto e ciò ha comportato un moderato ed immediato miglioramento dei sintomi. La somministrazione di prednisone 1 mg/kg ha condotto in 4 mesi alla completa regressione dei sintomi e alla normalizzazione dei livelli di CK e dell'EMG. Dato il manifestarsi di una recidiva per la malattia di Crohn, è stato intrapreso il trattamento con vedolizumab e nel corso di 12 mesi di trattamento non sono stati osservati disordini muscolari in questa paziente (Gaboriau et al., 2020).

Dati provenienti dal database francese FPVD

Dal database francese sono stati recuperati sette casi di miopatie infiammatorie legate all'uso di adalimumab. Due di questi casi sono però stati esclusi per mancanza di dati sufficienti. Tra i casi di miosite (riportati in Tabella 1), 4 si sono verificati in soggetti di sesso femminile. L'età dei pazienti era compresa tra 36 e 61 anni

e si trattava di pazienti trattati con adalimumab per curare disturbi come spondilite anchilosante, artrite reumatoide, psoriasi, morbo di Crohn, malattia infiammatoria cronica intestinale con associata spondilite anchilosante. I primi sintomi registrati sono stati mialgia e debolezza muscolare e si sono verificati da 3 mesi sino a 7 anni dopo l'inizio della terapia con adalimumab. In tutti i casi è stato osservato un aumento dei livelli di CK. La biopsia muscolare ha confermato la presenza di miosite, rilevando caratteristiche tipiche come un diametro irregolare delle fibre muscolari, mionecrosi, infiltrazione endosomiale da parte di cellule mononucleate e l'espressione diffusa di HLA-1. Altre caratteristiche sono state rilevate solo in alcuni dei 5 casi, infatti il caso n°1 ha mostrato anche fibre rosse irregolari, fibre COX-negative e rare inclusioni p62-positive, il caso n°6 presentava vacuoli cerchiati e rare formazioni granulomatose. L'EMG ha rilevato modelli miogenici in 4 casi su 5. Sono stati identificati anticorpi anti-nucleo, probabilmente indotti dal TNF α , ma non anticorpi specifici per la miosite. Nella maggior parte dei casi sono state escluse altre cause di miosite (virali, paraneoplastiche). L'unico farmaco sospetto di miosite assunto dai pazienti è stato adalimumab, ad eccezione del caso n°5, il quale aveva interrotto infliximab prima della manifestazione della miosite, sostituendolo con adalimumab e aveva continuato in concomitanza a quest'ultimo farmaco la terapia con metotrexato. La sospensione di adalimumab e/o l'inizio di un trattamento con corticosteroidi e/o farmaci immunosoppressori ha determinato un miglioramento del disordine muscolare in due casi ed una stabilizzazione in altri due casi. La valutazione del rapporto di causalità tramite la scala di *Naranjo* ha evidenziato una probabile relazione tra adalimumab e miosite in un caso ed una relazione possibile negli altri 4 casi.

TABELLA 1. CASI DI MIOSITE ASSOCIATI ALL'USO DI ADALIMUMAB DAL FRENCH PHARMACOVIGILANCE DATABASE.

CASI	1	2	3	4	5	6
ANALISI DEMOGRAFICA <ul style="list-style-type: none"> Sesso Età (anni) Diagnosi 	Femminile 63 Morbo di Crohn	Femminile 61 Psoriasi	Femminile 60 Artrite reumatoide	Femminile 56 Spondilite anchilosante	Femminile 37 Malattia infiammatoria intestinale e spondilite anchilosante	Maschile 36 Morbo di Crohn
COINVOLGIMENTO MUSCOLARE <ul style="list-style-type: none"> sintomatologia Tempo di insorgenza Aumento della CK Elettromiografia (EMG) 	Debolezza muscolare, disfagia 6 mesi Si – 866 UI/L Miogenica, segni di necrosi	Mialgia, crampi muscolari, mioclono 4 anni Si – 100 000UI/L Miogenica, segni di necrosi, neuropatia assonale	Debolezza muscolare 6 anni Si – 528 UI/L Miogenica	Mialgia 7 anni Si – 3000 UI/L Miogenica	Debolezza muscolare 3 mesi Si – (51 N) Normale	Mialgia 3 anni Si – non noto Normale
IMMUNOLOGIA <ul style="list-style-type: none"> Titolo di anticorpi anti-nucleo 	Si – 1/640	Non significativo – 1/80	Si – 1/320	-	-	-

<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpi specifici della miosite 	No	No	No	No	No	No
PATOLOGIA MUSCOLARE <ul style="list-style-type: none"> • Diametro delle fibre muscolari • Fibre rosse irregolari • Infiltrazione endosomiale di cellule mononucleari • Necrosi di miofibre • Diffusa espressione di HLA-1 • Fibre COX-negative • Vacuoli cerchiati • p62 	Irregolare	Irregolare	-	Irregolare	Irregolare	Irregolare
	Si	No	-	No	No	No
	Si, cellule T	Si, di linfociti	Si	Si, macrofagi e alcuni linfociti	Si, cellule T CD8+	Si, granulomatosa in uno o due livelli
	Si	Si	-	-	Si	Si
	Si	Si	-	Si	Si (eterogenea)	Si
	No	Alcune	-	No	No	No
	Poche inclusioni	No	-	No	No	Si
		-	-	-	-	No
GESTIONE <ul style="list-style-type: none"> • Altre eziologie escluse • Interruzione di adalimumab • Terapia • Outcome • Score di Naranjo 	Virale, paraneoplastica	Virale, paraneoplastica	No	Virale, paraneoplastica	Virale	Virale
	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	CCS	CCS	CCS e Ig, poi RTX	CCS e MTX	CCS, poi AZT e HCQ	CCS
	Favorevole	Irrisolto	Stabile	Miglioramento	Stabile	Favorevole
	5 (probabile)	3 (possibile)	4 (possibile)	4 (possibile)	4 (possibile)	6 (probabile)
<p>AZT, azatioprina; CCS, corticosteroidi; HCQ, idrossiclorochina; Ig, immunoglobuline; MTX, metotrexato; RTX, rituximab.</p>						

Dati provenienti dal database internazionale VigiBase®

Tra le 430 829 segnalazioni su adalimumab effettuate sino al 2/01/2019, sono stati registrati 28 casi di polimiosite e 79 casi di miosite, tra questi sono stati presi in esame 22 e 68 casi rispettivamente. In queste segnalazioni (per il 90%) adalimumab è stato l'unico farmaco sospettato. In 28 casi, il tempo di insorgenza dell'effetto avverso è variato da 14 giorni a 8 anni (mediana=7.5 mesi) dopo l'inizio del trattamento con adalimumab. In 21 casi l'outcome è stato favorevole dopo l'interruzione di adalimumab. I dati provenienti da VigiBase® supportano una relazione causale tra il trattamento con adalimumab e l'insorgenza di miosite. Tuttavia, occorre considerare che la probabilità che l'evento avverso sia legato al farmaco non è la stessa in tutti i casi. Infatti, alcune malattie trattate con adalimumab, come il morbo di Crohn, possono causare complicazioni simili alla miosite (presenza di un bias protopatico) (Shimoyama et al., 2009).

Precedentemente, sei casi di miosite indotta da adalimumab sono stati identificati in una popolazione di pazienti trattati con vari inibitori del TNFα ed indicati quale effetto di classe (Zengin et al., 2016). Le caratteristiche di questi casi erano simili a quelle emerse dal presente studio (pazienti di sesso femminile, trattamento di malattie reumatiche, tempi di insorgenza dai 2 mesi ai 3 anni, miglioramento dopo

sospensione di adalimumab e/o trattamento con corticosteroidi e immunosoppressori). Altri inibitori del TNF α per cui sono stati osservati disordini muscolari sono stati etanercept ed infliximab. Sulla base dei casi analizzati è stato possibile descrivere “un modello” di miosite indotta da inibitori del TNF α . Si tratta di una miosite subacuta senza coinvolgimento extramuscolare (soprattutto cutaneo), assenza di anticorpi specifici per la miosite, nessuna evidenza di infezione virale o neoplasia, risoluzione dei sintomi dopo interruzione della terapia ed eventuale associazione di farmaci immunosoppressori e/o corticosteroidi. Inoltre, è noto (Pérez-De-Lis et al., 2017) che gli inibitori del TNF α possono determinare disturbi di carattere autoimmune (vasculite, epatite, sindrome Lupus-simile, malattie polmonari interstiziali, sarcoidosi). Le miopatie infiammatorie potrebbero rientrare nelle malattie autoimmuni indotte dagli inibitori del TNF α . L'ipotesi più comune per spiegare la correlazione tra questi inibitori e la miosite è data da un'alterazione dell'equilibrio citochinico o da un aumento della produzione di auto-anticorpi indotti da questi farmaci (Klein et al., 2010; Zengin et al., 2016.). Fattori genetici possono essere anche coinvolti nell'insorgenza della miosite, infatti, è stato osservato che un polimorfismo a carico del TNF α è in grado di promuovere la dermatomiosite giovanile (Chen et al., 2014).

In conclusione, occorre prendere in considerazione i sintomi muscolari (mialgia, spasmi muscolari e soprattutto miopatie) che si manifestano in seguito all'assunzione di adalimumab, alcuni dei quali potenzialmente gravi.

BIBLIOGRAFIA

Borges IBP, Silva MG, Misse RG, Shinjo SK. Lipid-lowering agent-triggered dermatomyositis and polymyositis: a case series and literature review. *Rheumatol Int* 2018;38(2):293–301.

Chen S, Wang Q, Wu Z, Wu Q, Li P, Li Y, et al. Associations between TNF- α -308A/G polymorphism and susceptibility with dermatomyositis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(8).

- Gaboriau L., Davion JB., Morell-Dubois S., et al., Adalimumab and myositis: A case report and review of the French and international Pharmacovigilance Databases, *Neuromuscular Disorders* 2020; 915-920.
- Hernández MV, Sanmartí R, Cañete JD. The safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(5):613–24.
- Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS demyelination with TNF- α blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(4):36.
- Klein R, Rosenbach M, Kim E, Kim B, Werth V, Dunham J. Tumor necrosis factor-inhibitor associated dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2010;146(7):780–4.
- Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, De Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955–64.
- Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a new classification system for idiopathic inflammatory myopathies based on clinical manifestations and myositis-specific autoantibodies. *JAMA Neurol* 2018;75(12):1528–37.
- Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. Anti-TNF- α inhibitors: a new therapeutic approach for inflammatory immune-mediated diseases: an update upon efficacy and adverse events. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22(3):557–65.
- Oldroyd A, Lilleker J, Chinoy H. Idiopathic inflammatory myopathies - a guide to subtypes, diagnostic approach and treatment. *Clin Med* 2017;17(4):322–8.
- Papamichael K, Mantzaris GJ, Peyrin-Biroulet L. A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(4):493–501.
- Pecker LH, Tsai J, Angiolillo A. All-trans retinoic acid-induced inflammatory myositis in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Pediatr Radiol* 2014;44(8):1039–41.
- Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, Kostov B, Perez-Alvarez R, Brito-Zerón P, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(11):1255–71.
- Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez L, Trallero-Araguas Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol* 2018;17:816–28.
- Semble AL, Davis SA, Feldman SR. Safety and tolerability of tumor necrosis factor- α inhibitors in psoriasis: a narrative review. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(1):37–43.
- Shah M, Tayar JH, Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Myositis as an adverse event of immune checkpoint blockade for cancer therapy. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(4):736–40.
- Shimoyama T, Tamura Y, Sakamoto T, Inoue K. Immune-mediated myositis in Crohn's disease. *Muscle Nerve* 2009;39(1):101–5.
- Shovman O, Tamar S, Amital H, Watad A, Shoenfeld Y. Diverse patterns of anti-TNF- α -induced lupus: case series and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2018;37(2):563–8.
- Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs* 2015;29(4):241–58.
- Zengin O, Onder ME, Alkan S, Kimyon G, Hüseynova N, Demir ZH, et al. Three cases of anti-TNF induced myositis and literature review. *Rev Bras Reumatol* 2016;57(6):590–5.