

Lavori originali

ESORDIO DI UNA NUOVA PATOLOGIA O RIACUTIZZAZIONE DI UNA MALATTIA PRE-ESISTENTE? NEW DISEASE ONSET OR FLARE OF A PRE-EXISTENT CONDITION?

M. G. CATANOSO, P. L. MACCHIONI, C. SALVARANI

Servizio di Reumatologia - Arcispedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia

Parole chiave: Spondilite Anchilosante – Malattie infiammatorie dell'intestino - Etanercept - Infliximab

Key words: ankylosing spondylitis, bowel inflammatory disease, etanercept, infliximab

Le opzioni terapeutiche nelle spondiloartropatie (SpA) sono state negli ultimi decenni molto limitate. Allo stato attuale ci sono evidenze che terapie biologiche con agenti diretti contro il tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) sono molto efficaci in tali patologie, soprattutto nella spondilite anchilosante (AS) e nell'artrite psoriasica (PsA). Momentaneamente sono in commercio le seguenti terapie anti-TNF: infliximab (Remicade[®], IFX), etanercept (Enbrel[®], ETN), ed adalimumab (Humira[®]), tutte e tre approvate per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR), le prime due ad oggi approvate anche per la spondilite anchilosante, mentre IFX è l'unica terapia biologica possibile anche per la malattia di Crohn (MC).

E' però ormai ben documentato che anticorpi anti-nucleo e anticorpi anti-DNA a doppia elica compaiono in una percentuale importante di pazienti con AR o MC trattati con terapia anti-TNF. E' stata inoltre descritta l'insorgenza di psoriasi (1), di vasculiti autoimmuni (2) e patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale (3) in corso di terapia sia con ETN che con IFX. Perciò le terapie anti-TNF- α sono molto efficaci ma possono indurre l'insorgenza di ulteriori patologie almeno in una piccola parte di pazienti.

Descriviamo i casi di due pazienti HLA-B27 positivi, in terapia con ETN 25 mg bisettimanale s.c. per AS, che hanno manifestato una malattia infiammatoria cronica dell'intestino (IBD) durante il trattamento con questo farmaco.

CASI CLINICI

Paziente 1: Uomo di 33 anni con storia di AS (HLA-B27 positivo) da circa 10 anni, in passato trattato con FANS, steroidi, sulfasalazina e metotrexate, senza ottenere alcun miglioramento soprattutto a livello assiale. Nel Luglio 2001 (arruolato in un protocollo di studio) ha iniziato terapia con ETN con buoni risultati (ETN 25 mg bisettimanale s.c.), ottenendo la remissione della malattia per i seguenti 4 anni. L'anamnesi familiare risultava negativa per malattie autoimmuni e patologie intestinali. Nel Maggio 2005 il paziente riferisce l'insorgenza di dolori addominali con diarrea e tracce di muco-ematiche. Nello stesso periodo vi è una riacutizzazione dei problemi articolari con prolungata rigidità mattutina, dolore lombare infiammatorio e artrite della tibio-tarsica sx associata a fascite plantare e tenosinovite dei peronei. Gli esami di laboratorio evidenziavano elevati valori degli indici di flogosi e dei leucociti.

Si è deciso pertanto di eseguire esame colonscopico che evidenziava a livello dell'ampolla rettale e in minor misura del retto prossimale e del sigma distale lieve alterazione del pattern vascolare e modesta iperemia della mucosa

con alcune erosioni aftoidi; lesioni aftoidi puntiformi si osservano anche a livello della valvola.

L'esame istologico evidenziava un infiltrato infiammatorio cronico della mucosa e sottomucosa. In base ai dati clinici, endoscopici ed istologici fu posta la diagnosi di MC a localizzazione della valvola e del colon distale.

A questo punto la terapia con ETN fu interrotta e nel giugno u.s. il paziente ha iniziato terapia con IFX (5 mg/kg, s.c.) seguendo il protocollo di induzione a 0, 2 e 6 settimane e, successivamente ogni 8 settimane. Entrambe le patologie del paziente, MC e AS, sono ora in totale remissione.

Paziente 2: Donna di 32 anni con forte familiarità per rettocolite ulcerosa (RCU) (padre e zia paterna ne sono affetti), ma asintomatica per malattia intestinale al momento della diagnosi di AS (HLA-B27 positivo), trattata nel 2001 con ETN (25 mg bisettimanale s.c.- anch'essa arruolata in un protocollo di studio). Dopo due anni di terapia vi fu l'insorgenza di dolori addominali con diarrea mucocemica, accompagnati da rialzo degli indici di flogosi e modesto incremento degli enzimi pancreatici. Si associava riacutizzazione della malattia articolare (lombalgia infiammatoria e idrarti recidivanti delle ginocchia).

L'esame endoscopico evidenziò una moderata infiammazione del retto senza altre lesioni nelle restanti parti del colon. L'istologia evidenziava frammenti di mucosa del grosso intestino con marcata flogosi della lamina propria che infiltra gli epiteli e produce microascessi criptici ed erosioni superficiali; ghiandole con lieve distorsione dell'architettura e perdita dell'attività mucosecretiva; capillari congesti.

Il reperto era pertanto riferibile a retto-colite ulcerosa idiopatica in fase attiva. Una terapia con corticosteroidi per via sistemica e topica insieme alla mesalazina per diversi mesi non riuscì ad ottenere la remissione. Perciò fu proposto un trattamento con IFX che dovette essere interrotto per la comparsa di rash cutaneo, tachicardia e cefalea alla seconda somministrazione.

DISCUSSIONE

La nostra segnalazione è la prima sullo sviluppo di una rettocolite ulcerosa (RCU) e la terza sull'esordio di una MC in pazienti trattati con ETN. La prima segnalazione riguardava un ragazzo di 7 anni trattato con ETN per un'artrite idiopatica giovanile. In questo caso comunque erano presenti dei sintomi addominali già prima dell'inizio della terapia (4). Nel secondo caso, la MC fu riscontrata in un paziente maschile di 21 anni sotto trattamento per una PsA

(5). Il paziente era asintomatico però aveva familiarità per MC. Nessuno dei pazienti è stato indagato da un punto di vista gastroenterologico prima dell'inizio del trattamento biologico; pertanto come nei due casi presentati da noi, non è possibile valutare se la malattia intestinale era preesistente e quindi latente. E' ben documentato lo sviluppo clinico di una IBD in circa un 10 % dei pazienti con SpA (6) nel corso della loro malattia.

Le varie strategie anti-TNF, ETN, IFX, ed adalimumab differiscono tra di loro. ETN è una proteina di fusione e consiste in una molecola della subunità p55 del recettore del TNF e il dominio Fc di un'immunoglobulina G1 (IgG1) umana, mentre IFX ed adalimumab sono anticorpi IgG1 contro il TNF- α , il primo è chimerico murino/umano, il secondo è un IgG1 interamente umano. L'affinità di questi agenti per il TNF- α libero è estremamente elevata, però il TNF legato alla membrana cellulare non viene riconosciuto dall'ETN (7) ma soltanto da IFX ed adalimumab. Questa diversa capacità di legare il TNF potrebbe essere responsabile dei diversi effetti biologici di questi agenti anti-TNF. Infatti studi clinici su pazienti con MC utilizzando l'ETN (8) furono deludenti, mentre l'efficacia di IFX o dell'adalimumab è ben documentata. Clinicamente la differenza è anche documentata dalla descrizione di due pazienti con MC già diagnosticata trattati successivamente con ETN per spondiloartrite. In questi pazienti il problema articolare si risolse mentre la sintomatologia intestinale persistette durante la terapia (9).

Un altro aspetto molto importante è la capacità dell'IFX come dell'adalimumab di indurre apoptosi delle cellule che esprimono il TNF. E' stato dimostrato che le cellule T della lamina propria sopravvivono troppo a lungo nella MC (10) e questa resistenza all'apoptosi fisiologica è associata ad una perpetuazione dello stimolo infiammatorio e ad una produzione eccessiva di citochine pro-infiammatorie come il TNF- α . L'IFX induce apoptosi di monociti periferici di controlli sani e di pazienti con MC in modo dose dipendente mediante l'attivazione delle caspasi 8, 9 e 3 indipendentemente dal Fas (11). Questo effetto è stato confermato anche per l'adalimumab ma non per l'ETN (12). Successivamente è stato dimostrato che l'IFX (13) ma non l'ETN (14) è in grado di indurre l'apoptosi dei linfociti T della lamina propria *in vivo*.

Sono state descritte altre differenze fra ETN ed IFX, come per esempio la downregulation delle cellule T periferiche in termini di produzione di citochine (TNF- α , interleuchina-4 ed interferone - α) ad uno stimolo specifico e non-specifico nei pazienti trattati con IFX, produzione invece aumentata dalla terapia con ETN (15, 16).

In conclusione, la terapia con ETN nei nostri pazienti non è stata in grado di evitare l'insorgenza di una malattia infiammatoria intestinale sintomatica; a tal proposito non si può escludere che tale anti-TNF abbia slatentizzato una preesistente infiammazione intestinale subclinica, spesso riscontrata nei pazienti con spondiloartrite.

Pertanto una valutazione endoscopica prima dell'inizio di una terapia biologica nei pazienti con spondiloartrite potrebbe essere utile soprattutto in quei casi dove sono già presenti dei sintomi addominali o in pazienti con un'anamnesi familiare positiva per malattie infiammatorie intestinali. Quindi in presenza di un quadro di malattia infiammatoria intestinale, anche scarsamente sintomatica, è preferibile orientare la scelta del farmaco biologico verso l'infliximab.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, *Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction.* Arthritis Rheum. 2005;52:2513-8.
- 2) Srivastava MD, Alexander F, Tuthill RJ. *Immunology of cutaneous vasculitis associated with both etanercept and infliximab.* Scand J Immunol. 2005; 61:329-36.
- 3) Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H et al. *Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides.* Arthritis Rheum. 2001;44:2862-9.
- 4) Ruemmele FM, Prieur AM, Talbotec C, Goulet O, Schmitz J. *Development of Crohn disease during anti-TNF-alpha therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39:203-6.
- 5) Oh J, Arkfeld DG, Horwitz DA. *Development of Crohn's disease in a patient taking etanercept.* J Rheumatol. 2005;32:752-3.
- 6) Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Elewaut D. *The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects.* J Rheumatol. 1995;22:2273-8.
- 7) Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. *Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions.* Cytokine 1995;7:251-9.
- 8) Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD et al. *Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Gastroenterology 2001;121:1088-94.
- 9) Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. *Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis.* Ann Rheum Dis. 2003;62:74-6.
- 10) Ina K, Itoh J, Fukushima K, Kusugami K, Yamaguchi T, Kyokane K et al. *Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl-2/Bax mucosal imbalance.* J Immunol. 1999;163:1081-90.
- 11) Luger A, Schmidt M, Luger N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. *Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway.* Gastroenterology 2001;121:1145-57.
- 12) Shen C, Assche GV, Colpaert S, Maerten P, Geboes K, Rutgeerts P, Ceuppens JL. *Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept.* Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:251-8.
- 13) ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. *Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease.* Gut 2002;50:206-11.
- 14) Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, van Montfrans C, Hommes DW, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. *Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease.* Gastroenterology 2003;124:1774-85.
- 15) Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. *Up regulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept.* Ann Rheum Dis. 2003;62:561-4.
- 16) Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. *Down-regulation of the nonspecific and antigen-specific T cell cytokine response in ankylosing spondylitis during treatment with infliximab.* Arthritis Rheum. 2003;48:780-90.

Corrispondenza a

Dott Maria Grazia Catanoso

Servizio di Reumatologia

Arcispedale S Maria Nuova. Reggio Emilia

Viale Risorgimento n 80

42100 Reggio Emilia

@mail: catanoso.mariagrazia@asmn.re.it