

**CASO CLINICO**

# Anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB) in paziente con artrite reumatoide in trattamento con methotrexate ed infliximab: descrizione di un caso clinico

## *Case report: AREB in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate and infliximab*

Giuseppe D'Alessandro, Maria Rosaria Bianco, Spiridion Politis, Celestino Ferrandina<sup>1</sup>, Giuseppe Rossi, Emanuele Altomare

*Il Medicina Interna Universitaria;*

<sup>1</sup>*Ematologia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedali Riuniti", Università degli Studi di Foggia, Foggia*

**SUMMARY**

*Anti TNF- $\alpha$  drugs seem to be the new frontier of Rheumatoid Arthritis (RA) therapy. The association infliximab methotrexate has been approved for the treatment of RA not responding to the classic therapy, but the short clinical experience in using antiTNF- $\alpha$  molecules brings to segnalation of new risks or adverse events. We describe a case of a patient, treated for many years with classic RA therapy, which developed a refractory anemia after treatment with association infliximab-methotrexate.*

Reumatismo, 2006; 58(1):59-61

**INTRODUZIONE**

Numerosi sono i casi descritti in letteratura di alterazioni ematologiche durante il trattamento con methotrexate (MTX) in corso di Artrite Reumatoide (AR). Si va da severe forme di pancitopenia (1), a forme di mielodisplasia (2) e neutropenia (3). Rari invece, in corso di trattamento con inibitori dei TNF- $\alpha$ , sono i casi descritti di alterazioni ematologiche: pancitopenia in pazienti affetti da Morbo di Crohn (4), sclerodermia (5) e leucopenia in pazienti affetti da spondilite anchilosante (6). Non sembra, dai dati provenienti dalla letteratura, che l'associazione infliximab MTX aumenti il rischio di effetti tossici midollari.

*Indirizzo per la corrispondenza:*

Dott. Giuseppe D'Alessandro  
S.C. Medicina Interna Universitaria II  
Az. Ospedaliero  
Universitaria "Ospedali Riuniti"  
Via L. Pinto 1  
71100 Foggia  
Email: meduni@unifg.it

**CASO CLINICO**

DA, donna di 58 anni, affetta da AR esordita nel 1984 come una poliartrite simmetrica interessante le mani, i polsi, i gomiti, le spalle, le ginocchia. Dei 1985 la paziente viene trattata con sali d'oro, cortisonici ed antinfiammatori non steroidei. Dopo circa 2 anni sospensione della terapia con sali d'oro che poi ha nuovamente intrapreso in maniera discontinua. Dal 2000 la paziente, dopo diversi anni nei quali non ha effettuato alcuna terapia di fondo, inizia terapia con MTX fino al mese di Ottobre 2003 quando, persistendo sintomatologia dolorosa articolare con tumefazioni articolari ed indici di flogosi elevati, con DAS 28>3,5, si decideva di iniziare terapia con inibitori del TNF- $\alpha$  (infliximab) a dosi di 3 mg/kg secondo il classico schema iniziando alla settimana 0 e poi alla settimana 2, 6, e poi ogni 8 settimane e MTX alla dose di 10 mg/settimana. La risposta clinica alla terapia fu buona e la paziente proseguì la terapia fino al Settembre 2004. I controlli ematochimici periodici effettuati erano nella norma.

Nel mese di Settembre 2004, dopo la programmata infusione di infliximab, l'esame emocromocitometrico di controllo evidenziò una grave leucopenia (GB 1700/ $\mu$ L) con riduzione dell'Hb (9,6 g/dl), dell'Htc (27,3%) e dei GR (2750000/ $\mu$ L) con 91,9% di linfociti e 6,1% di neutrofili. La paziente fu ricoverata per gli accertamenti del caso.

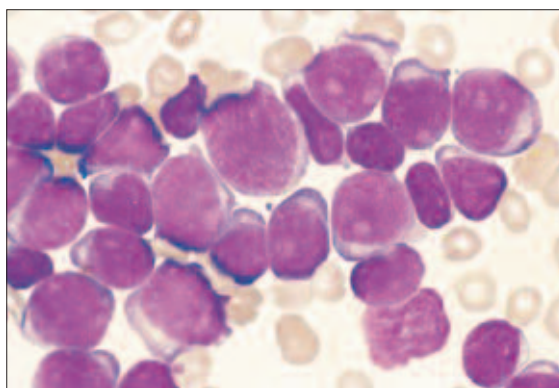
Gli esami di routine ematochimici confermavano il reperto di leucopenia e gli altri reperti dell'esame emocromocitometrico, la VES era di 46 mm 1<sup>h</sup>, esame urine nella norma, markers neoplastici nella norma, biologia molecolare per ricerca geni di fusione negativa; tutti gli altri esami ematochimici risultarono nella norma. Venne effettuato un agoaspirato midollare che mise in evidenza: "una infiltrazione di elementi cellulari polimorfi altamente immaturi (nucleoli con cromatina lassa e prominenti nucleoli, citoplasma basofilo e spesso vacuolato); tale infiltrazione (alla istochimica perossidasi negativa e solo parzialmente PAS positiva) è valutabile mediamente intorno al 60%" (Fig. 1).

Veniva inoltre effettuata una biopsia osteomidollare (BOM) con esito di: "frammenti osseo midollari con midollo emopoietico con aree ipo ed ipercellulari con isolato aggregato nodulare linfoide: nelle aree ipercellulari si apprezza una discreta componente mieloide prevalentemente immatura, lieve e focale incremento degli elementi plasmacellulari, con trama reticolare lievemente e localmente accentuata".

Nei giorni successivi fu nuovamente eseguito l'agoaspirato midollare: dopo 10 giorni "agoaspirato agevole che dà esito a scarsi frustoli di midollo dalla cui apposizione la cellularità espressa appare scarsa, caratterizzata da note displasiche trilineari con quota blastica del 10%"; dopo 15 giorni "aumento della cellularità con iperplasia della serie eritropoietica la quale assume aspetti tachievolutivi, immutata la quota blastica" e dopo 25 giorni con un quadro invariato rispetto all'agoaspirato precedente.

Alla luce di tale situazione fu immediatamente interrotta sia la terapia settimanale con MTX e quella con infliximab programmata. Si è avuto un progressivo e lento miglioramento del quadro ematologico con esame emocromocitometrico che mostrava alla dimissione i seguenti valori: GB 2900/ $\mu$ L, GR 3120000/ $\mu$ L, HB 11,2 g/dL, Htc 32,6%.

La paziente, tutt'oggi seguita presso il nostro ambulatorio, presenta un quadro ematologico normale ed è attualmente in follow up per valutare se intraprendere una nuova terapia di fondo.



**Figura 1** - Infiltrazione midollare di blasti mieloidi. L'aumento della quota blastica a livello midollare rappresenta una delle peculiarità delle Mielodisplasie. Nel caso in questione l'infiltrazione è pari al 10%, dato compatibile con la diagnosi di AREB (Anemia Refrattaria con Eccesso di Blasti).

## DISCUSSIONE

Questo interessante caso clinico indica cosa può accadere con l'uso di farmaci utilizzati ormai da milioni di pazienti nel mondo. La nostra paziente dopo circa 4 anni di monoterapici con MTX non aveva mostrato alcun effetto collaterale; ciò si è manifestato, invece, dopo circa 1 anno di terapia associata infliximab MTX. L'anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB) nella nostra paziente non è stata mai descritta in letteratura con tale associazione di farmaci. L'infliximab non è stato associato a tossicità midollare tuttavia sono segnalati in letteratura rari casi di discrasia ematica (7), neutropenia e trombocitopenia (8). Va anche detto che alcuni autori hanno utilizzato l'infliximab nel trattamento di sindromi mielodisplasiche (9, 10), dimostrando che l'infliximab riduce l'apoptosi delle cellule del midollo osseo. La relazione tra inibitori del TNF- $\alpha$  e danno midollare non è chiaro, ma secondo alcuni autori (8) gli inibitori del TNF- $\alpha$  potrebbero indurre insufficienza midollare bloccando la differenziazione delle cellule midollari attraverso la rapida riduzione dei livelli di IL 1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ . Nel nostro caso è possibile che vi sia stato un potenziamento tra le due molecole e più probabilmente che l'infliximab abbia favorito l'effetto mielotossico del MTX, molto più conosciuto in letteratura e nella pratica clinica. L'infliximab appare essere una efficiente e relativamente sicura opzione terapeutica per i pazienti con AR non responders ai comuni DMARDs. Tuttavia l'uso dell'infliximab richiede continui controlli e monitoraggi per identificare i pazienti a rischio di serie complicanze.

**RIASSUNTO**

Viene descritto il caso di una paziente che in seguito al trattamento con MTX ed infliximab sviluppa, dopo circa 1 anno dall'inizio della terapia, una anemia refrattaria ad eccesso di blasti (AREB). Il caso è abbastanza caratteristico perché in letteratura non viene descritta una complicanza di questo tipo in seguito a trattamento combinato con MTX ed infliximab. Si ribadisce la necessità di un attento e approfondito monitoraggio nei pazienti trattati con questi farmaci.

**Parole chiave** - Artrite reumatoide, infliximab, methotrexate.

**Key words** - *Rheumatoid arthritis, infliximab, methotrexate.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Calvo Romero JM. Severe pancytopenia associated with low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1575-7.
2. Murphy PT, Fay MJ, Swords RT, Quinn JP, O'Donnell Jr. Progression of myelodysplasia during low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1969-70.
3. Mayall B, Poggi G, Parkin JP. Neutropenia due to low dose methotrexate therapy for psoriasis and rheumatoid arthritis may be fatal. *Med J Aus* 1991; 155: 480-4.
4. Seiderer J, Goke B, Ocksenkuhn T. Safety aspect of infliximab in inflammatory bowel disease patients. A retrospective cohort study in 100 patients of a Germany University Hospital. *Digestion* 2004; 70: 3-9.
5. Menon Y, Cucurull E, Espinoza LR. Pancytopenia in a patient with scleroderma treated with infliximab. *Rheumatology* 2003; 42:193-4.
6. Brandt J et al. Quality of life improvement in patients with severe ankylosing spondylitis upon treatment with the anti TNFalfa antibody infliximab in a placebo controlled multicentric trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1740-51.
7. Day R. Adverse reactions to TNFalfa inhibitors in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002; 359: 540-1.
8. Vidal F, Fontova R, Richart C. Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2003; 139: W-W63.
9. Stasi R, Amadori S. Infliximab chimeric anti tumor factor alfa a monoclonal antibody treatment for patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Humatol* 2002; 116: 334-7.
10. Ding R, Liu H, Xu P. Inhibition of hematopoiesis by sera from patients with myelodysplastic Syndromes. *Zhonghua Xue Ye Xue Zhi* 1999; 20: 515-7.