

## CASO CLINICO

# Poliartrite febbrile in paziente affetto da spondilite anchilosante in trattamento con infliximab

## *Polyarthriti flare in patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab*

M. Gutierrez, A. Becciolini, C. Bertolazzi, L. Di Geso, M. Tardella, A. Ariani, E. Filippucci, W. Grassi

Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona

### SUMMARY

Over the last ten years, the treatment of seronegative spondyloarthropathies has changed dramatically with the introduction of the anti-tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) agents. Nevertheless, there is a growing number of studies describing several adverse reactions in patients treated with biological agents. In the present report we describe the case of a 22-year-old male patient with ankylosing spondylitis who developed a "paradoxical" adverse reaction, while receiving infliximab.

Reumatismo, 2010; 62(3):221-224

### INTRODUZIONE

La spondilite anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica, ad eziologia sconosciuta, caratterizzata dal prevalente coinvolgimento delle articolazioni sacroiliache e dello scheletro assiale che porta ad una progressiva compromissione morfofunzionale e strutturale del rachide (1). Non è raro inoltre l'interessamento delle entesi e delle articolazioni periferiche (2, 3). La prevalenza di questa malattia varia dallo 0,03% allo 0,37% (4-7). Mentre in passato il trattamento della SA era limitato all'impiego dei corticosteroidi e degli anti infiammatori non steroidei, negli ultimi anni l'introduzione dei farmaci "biologici" ha radicalmente modificato la strategia terapeutica (8-10). L'impiego degli anti-TNF $\alpha$  può tuttavia comportare l'insorgenza di effetti collaterali di tipo diverso. Il caso descritto è quello di un paziente affetto da SA che è giunto alla nostra osservazione per la

comparsa di un quadro clinico caratterizzato da poliartrite febbrile durante il trattamento con infliximab.

### CASO CLINICO

Paziente maschio di 22 anni, affetto da SA da oltre 10 anni, refrattaria a diversi schemi di terapia (corticosteroidi, anti-infiammatori non steroidei, methotrexate). Nel novembre del 2008, in accordo con le raccomandazioni italiane per l'uso dei biologici in corso di SA (11), il paziente iniziava terapia con infliximab (5 mg/kg ev alle settimane 0, 2, 6 e successivamente ogni 8 settimane) associato con methotrexate (15 mg/settimana), con netto beneficio sotto il profilo clinico e di laboratorio. Nel luglio 2009 il paziente si ricoverava per la comparsa, a distanza di cinque settimane dalla sesta infusione di infliximab, di febbre remittente con brivido (picco massimo pari a 38,5°C), associato con una riacutizzazione della sintomatologia flogistica articolare polidistrettuale (con impegno prevalentemente periferico a livello delle metacarpofalangee, dei polsi e delle ginocchia bilateralmente). Al momento del ricovero si registravano: temperatura corporea di 37,2°C, pressione arteriosa di

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Marwin Gutierrez  
Clinica Reumatologica  
Università Politecnica delle Marche  
Ospedale "A. Murri"  
Via dei Colli, 52 - 60035 Jesi (AN)  
E-mail: dr.gmarwin@gmail.com

120/80 mmHg, frequenza cardiaca di 96 bpm e frequenza respiratoria di 16 atti/min. Il rilievo obiettivo dominante era rappresentato da una sinovite polidistrettuale, prevalente a carico delle articolazioni metacarpofalangee, dei polsi e delle ginocchia bilateralmente.

Gli esami di laboratorio mostravano aumento degli indici di flogosi VES 50 (vn 2-15 mm/1h), PCR 20.5 (vn <0,8 mg/ml) e fibrinogeno 814 (vn 150-450 mg/dl) ed un modesto incremento delle piastrine (pari a 474 (vn 130-450 \*10<sup>3</sup>/mcl). Gli altri test di laboratorio effettuati (ANA, anticorpi anti-ENA, ANCA, fattore reumatoide, streptozyme, TAS, fosfatasi alcalina ossea, indici di necrosi epatica e muscolare e la funzionalità renale) erano normali e/o negativi. I test mirati alla ricerca di una possibile origine infettiva risultavano negativi: emocolture, urinocoltura e coprocultura, intradermoreazione di Mantoux, sierodiagnosi di Widal-Wright, anticorpi anti-Leishmania, anticorpi anti-Mycoplasma pneumoniae, anticorpi anti-Parvovirus B19, anticorpi anti-EBV, anticorpi anti-CMV, anticorpi anti-Echovirus, anticorpi anti-Toxoplasma, anticorpi anti-Coxsackie A e B, anticorpi anti-RSV, anticorpi anti Chlamydia, anticorpi anti-HSV 1 e 2. Anche la TC di torace ed addome e l'ecocardiogramma risultavano nella norma.

Il trattamento con infliximab e methotrexate è stato sospeso ed è stata somministrata una terapia antibiotica per via infusionale ad ampio spettro (teicoplanina 200 mg il primo giorno, quindi 100 mg/die e piperacillina/tazobactam 2 gr + 0,25 gr ogni dodici ore per sette giorni), in assenza di beneficio, in quanto si registrava la persistenza del quadro febbrile e della sintomatologia dolorosa poliarticolare. Un notevole miglioramento delle condizioni cliniche e laboratoristiche si registrava, invece, dopo l'introduzione della terapia con 6-metilprednisolone inizialmente per via infusionale (40 mg il primo giorno, quindi 20 mg per i successivi quattro giorni) proseguendo poi per via orale con 20 mg/die (Fig. 1). Nel corso delle settimane successive, parallelamente alla graduale riduzione della posologia dello steroide, veniva ripristinata la terapia con methotrexate (15 mg/settimana) associando etanercept (50 mg/settimana), dopo avere completato il periodo di wash-out dell'infliximab, con buon controllo del quadro clinico.

L'assenza di rilievi laboratoristici e strumentali che potessero spiegare la febbre, l'inefficacia della terapia antibiotica e la pronta risposta al trattamento steroideo, ci hanno indotto ad interpretare la poliartrite febbrile come un effetto avverso di tipo paradossale.

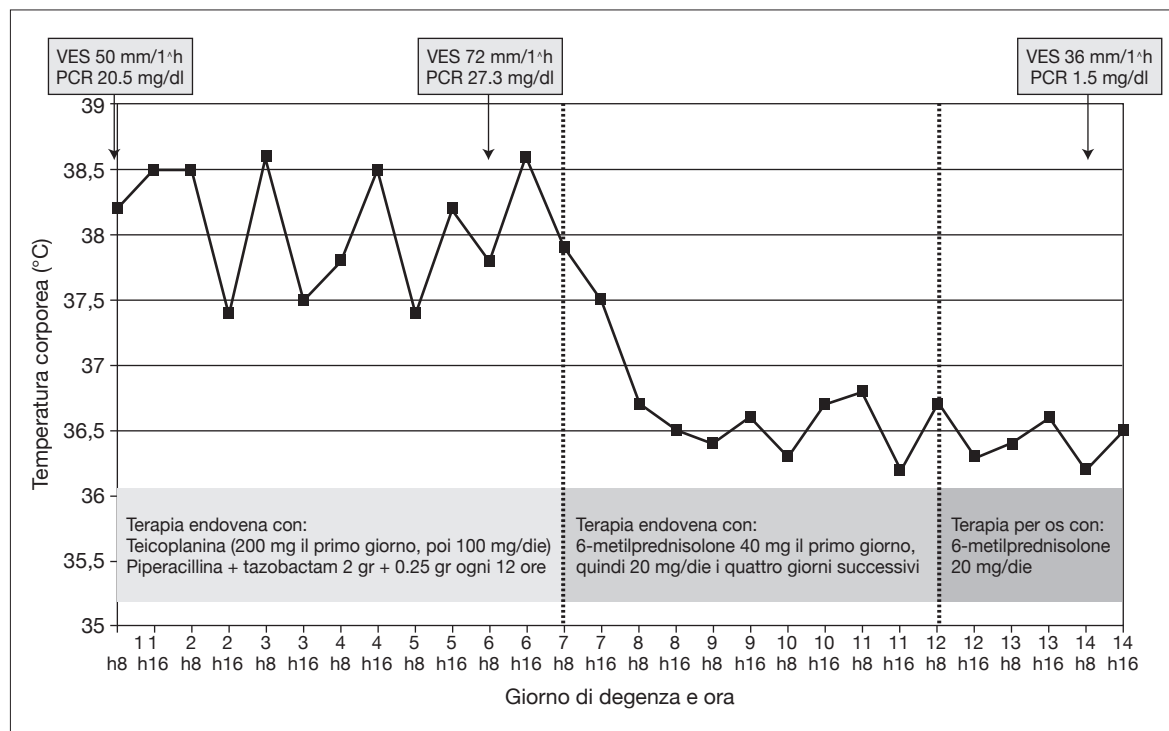


Figura 1 - Rappresentazione grafica dell'andamento della temperatura corporea e degli esami di laboratorio acquisiti durante il ricovero.

## DISCUSSIONE

Numerosi sono i contributi che sottolineano l'efficacia dei farmaci anti-TNF $\alpha$  nel trattamento della SA (12, 13).

Nel corso degli ultimi anni, oltre ai già noti effetti collaterali (Tab. I), si è registrato un crescente numero di segnalazioni di effetti "paradosso" (ad esempio, psoriasi, vasculiti, malattie infiammatorie intestinali, uveite, poliartrite febbrile) (14-27) di incerta valutazione per la natura anedottica delle stesse.

Per quanto i farmaci anti-TNF $\alpha$  siano approvati per il trattamento delle forme refrattarie di psoriasi, in letteratura sono riportati casi di riacutizzazione o nuova insorgenza di psoriasi in corso di terapia (14-19, 25). Harrison et al. (20), hanno recentemente analizzato il registro inglese dei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci anti-TNF $\alpha$  riscontrando un'incidenza annuale pari a 1.04 casi per 1.000 pazienti trattati di nuova comparsa di psoriasi.

In letteratura sono inoltre riportati casi di vasculite esordita in seguito al trattamento con farmaci anti-TNF $\alpha$  (21-23). Nella maggioranza dei casi si è osservata la comparsa di lesioni cutanee e in circa un terzo dei pazienti è stato segnalato un impegno extracutaneo, con recrudescenza delle manifestazioni vasculitiche alla reintroduzione in terapia del farmaco anti-TNF $\alpha$  (21, 23).

**Tabella I** - Principali eventi avversi in corso di terapia con anti-TNF $\alpha$  (12).

- Reazioni di ipersensibilità immediata
- Infezioni
- Riattivazione della tubercolosi
- Riattivazione dell'epatite B
- Neoplasie, in particolar modo i linfomi
- Alterazione della crasi ematica
- Lupus iatrogenico
- Sindromi demielinizzanti
- Insufficienza cardiaca

Altri effetti di tipo "paradosso" descritti in letteratura, sono l'insorgenza o la comparsa di riattivazione di malattie infiammatorie intestinali ed uveiti in corso di terapia con anti-TNF $\alpha$  in pazienti affetti da spondiloartrite (24-26).

Rozenbaum et al. (27) hanno segnalato tre casi di poliartrite febbrile insorta in pazienti affetti da artrite reumatoide ed in trattamento con infliximab, con pronta e netta risposta allo steroide. In questi pazienti non è stato possibile individuare altre cause possibili della sindrome rispetto a quella di un "flare" farmaco indotto.

Anche se non si possono ancora formulare conclusioni definitive in merito alla natura delle reazioni paradossali in corso di terapia con anti-TNF $\alpha$ , il reumatologo deve acquisire una piena consapevolezza di tale eventualità nei pazienti in trattamento con farmaci biologici.

## RIASSUNTO

L'introduzione negli ultimi anni dei farmaci biologici, in particolar modo degli anti-TNF $\alpha$ , ha modificato in modo rilevante l'approccio terapeutico delle artriti croniche ed in particolare delle spondiloartriti. Dal momento che l'impiego di tali farmaci è ormai ampiamente consolidato nella pratica clinica reumatologica, è importante ricordare che il loro impiego può essere associato con effetti collaterali di tipo diverso. In questo lavoro descriviamo il caso di un paziente affetto da spondilite anchilosante che, in corso di trattamento con infliximab, ha sviluppato una reazione avversa di tipo "paradosso", caratterizzata da una poliartrite febbrile, risoltasi rapidamente e completamente con un breve ciclo di terapia steroidea.

**Parole chiave** - Spondilite anchilosante, infliximab, febbre, effetto paradosso.

**Key words** - *Ankylosing spondylitis, infliximab, fever, paradoxical adverse reaction.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl 3): iii8-18.
2. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998; 316: 234-8.
3. François RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 255-64.
4. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Heliövaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997; 24: 496-9.
5. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 850-5.

6. Alamanos Y, Papadopoulos N, Voulgari P, Karakatsanis A, Siozos C, Drosos A. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology* 2002; 43: 615-8.
7. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 14-21.
8. D'Angelo S, Padula A, Nigro A, Cantini F, Matucci-Cerinic M, Modena V, et al. Italian evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: the 3E Initiative in Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 1005-11.
9. Mease PJ. Spondyloarthritis update: new insights regarding classification, pathophysiology, and management. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66: 203-9.
10. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology* 2008; 47: 355-61.
11. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Punzi L, Matucci Cerinic M. Recommendations for starting anti TNF-alpha in patients with ankylosing spondylitis. *Reumatismo*. 2003; 55: 220-3.
12. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (AS-SERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582-91.
13. Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008; 126: 13-30.
14. Sfrikakis 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.
15. Sari I, Akar S, Birlik M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumor necrosis factor-a-induced psoriasis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1411-4.
16. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Leontsini M, Zamboulis C. Anti-TNF-a-induced psoriasis: case report of an unusual adverse event. *Int J Dermatol* 2006; 45: 982-3.
17. Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-a antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol* 2007; 34: 380-5.
18. Ubriani R, Van Voorhees AS. Onset of psoriasis during treatment with TNF-a antagonists: a report of 3 cases. *Arch Dermatol* 2007; 143: 270-2.
19. Starmans-Kool MJ, Peeters HR, Houben HH. Pustular skin lesions in patients treated with infliximab: report of two cases. *Rheumatol Int* 2005; 25: 550-2.
20. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor a therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 209-15.
21. Saint Marcoux B, De Bandt M; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Vasculitides induced by TNF-alpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 710-3.
22. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Vasculitis induced by tumor necrosis factor-targeted therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 442-48.
23. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Slifman N, Lee JH, Siegel JN, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004; 31: 1955-8.
24. Fouache D, Goëb V, Massy-Guillemant N, Avenel G, Bacquet-Deschryver H, Kozyreff-Meurice M, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology* 2009; 48: 761-4.
25. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor a agents. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 639-47.
26. Wang F, Wang NS. Etanercept therapy-associated acute uveitis: a case report and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 838-9.
27. Rozenbaum M, Boulman N, Slobodin G, Ayubkhanov E, Rosner I. Polyarthritis flare complicating rheumatoid arthritis infliximab therapy: a paradoxical adverse reaction. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 269-71.