

**CASO CLINICO****Uveite recidivante di nuova insorgenza in paziente con artrite reumatoide in terapia con anti-TNF $\alpha$** ***Recurrent new-onset uveitis in a patient with rheumatoid arthritis during anti-TNF $\alpha$  treatment*****M. Di Gangi<sup>1</sup>, R. Foti<sup>1</sup>, R. Leonardi<sup>1</sup>, C. Leonetti<sup>1</sup>, P. Castellino<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Unità Operativa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria V. Emanuele, Ferrarotto, S. Bambino, Catania;<sup>2</sup>Unità Operativa di Medicina Interna Azienda Policlinico, Catania**SUMMARY**

*Inflammation involving the uveal tract of the eye, termed uveitis, is frequently associated with various rheumatic disease, including seronegative spondylarthropathies, juvenile rheumatoid arthritis, Crohn's disease and Behçet's disease. Scleritis and keratitis may be associated with rheumatoid arthritis and systemic vasculitides such as Wegener's granulomatosis. Immune-mediated uveitis can have a chronic relapsing course and produce numerous possible complications, many of which can result in permanent vision loss. Treatment typically includes topical or systemic corticosteroids with cycloplegic-mydriatic drugs and/or noncorticosteroid immunosuppressants, but often there is an insufficient clinical effectiveness. Anti-TNF $\alpha$  therapy is promising in the treatment of sight threatening uveitis, particularly in patients with Behçet's disease. However, there have been also reports of new-onset uveitis during treatment of joint disease with TNF $\alpha$  inhibitors. We describe a case of new-onset uveitis in a patient with rheumatoid arthritis during therapy with etanercept at first and infliximab at last. Although we cannot exclude uveitis as linked to rheumatoid arthritis, it is unlike that the uveitis arises when the joint disease is well controlled. The hypothetical paradoxical effect of anti-TNF is here discussed.*

Reumatismo, 2007; 59(2):169-172

**INTRODUZIONE**

L'infiammazione dell'uvea, tonaca vascolare dell'occhio, o uveite può rappresentare una manifestazione sistemica di diverse malattie a patogenesi immunitaria (1), quali le spondiloartriti, l'artrite reumatoide giovanile, il morbo di Crohn, la sarcoidosi e la malattia di Behçet. Scleriti e cheratiti sono invece più frequentemente associate all'artrite reumatoide e ad alcune vasculiti, come la granulomatosi di Wegener. Le uveiti immunomediate in corso di malattie sistemiche assumono spesso un andamento cronico-recidivante e sono gravate da un'alta percentuale di complicanze e/o esiti che possono causare una grave e irreversibile perdita del visus. I trattamenti oggi disponibili, quali i cortisonici per via sistemica o topica e i cicloplegici per via topica, associati a farmaci immunosoppressori nei

casi più gravi, non sempre sono seguiti da una adeguata risposta clinica. I farmaci in grado di inibire il TNF $\alpha$ , soprattutto l'infliximab, si sono dimostrati una valida alternativa ai farmaci tradizionali nei casi refrattari alla terapia convenzionale. In letteratura, comunque, vi sono anche segnalazioni sporadiche di insorgenza di nuove uveiti o di riacutizzazioni di uveiti in corso di terapia anti-TNF $\alpha$  (1-6). Noi descriviamo un caso di uveite recidivante in una paziente affetta da Artrite Reumatoide in trattamento prima con etanercept, poi con infliximab.

**CASO CLINICO**

CG, donna di 48 anni, affetta da diabete mellito tipo II e da artrite reumatoide sieropositiva grave (DAS 44 6,21), non responsiva ai comuni trattamenti farmacologici, dopo le opportune indagini di screening, inizia terapia con etanercept (25 mg 2 fl s.c./sett) in associazione con methotrexate (7,5 mg 1 fl i.m./sett) con miglioramento di tutti i parametri clinici e laboratoristici (alla ventiduesima settimana DAS 4,35). Dopo 15 mesi la paziente accusa do-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Foti Rosario

Unità Operativa di Reumatologia

c/o Clinica Medica O.V.E.

Via Plebiscito, 628 - 95122 Catania

E-mail: rosfoti@tiscali.it

lore, fotofobia e riduzione del *visus* a carico dell'occhio sinistro che si presenta arrossato e congesto. Viene posta diagnosi da specialista oculista, per la prima volta nella sua storia clinica, di uveite anteriore occhio sinistro (essudati ciclitici sulla faccia posteriore della cornea, zolle di pigmento sulla cristalloide anteriore, Tyndall ++-) e cataratta a sottocoppa posteriore occhio destro. Impostata terapia con parasimpaticolitici (atropina) e cortisonici per via locale, l'uveite va incontro a guarigione esitando in aderenze irido lenticolari.

Negativa la ricerca dell'aplotipo HLA B27. Dopo tre, sei e nove mesi dal suddetto episodio seguono tre episodi di recidiva uveitica occhio sinistro, per cui vengono praticate iniezioni sottocongiuntivali di betametassone. Sospesa terapia con etanercept, si mantiene il methotrexate aumentandone il dosaggio da 7,5 mg a 15 mg/settimana e si associa la ciclosporina 200 mg in due somministrazioni giornaliere; quest'ultima viene sospesa dopo circa venti giorni per intolleranza gastro-intestinale. Per il peggioramento delle condizioni cliniche, si inizia terapia con infliximab 3 mg pro chilo a distanza di quattro mesi dall'ultimo episodio uveitico, anche questa volta con pronta risposta sintomatologica. Dopo dieci mesi dalla prima infusione di infliximab insorge nuova uveite in pseudofachia (alla paziente era stata nel frattempo diagnosticata cataratta prevalentemente nucleare occhio sinistro e sostituito il cristallino); segue a distanza di breve tempo recidiva infiammatoria oculare per cui si decide di sospendere definitivamente il trattamento con anti-TNF $\alpha$ . La paziente, in trattamento con farmaci anti CD20 (rituximab) da circa nove mesi, sembra anche questa volta presentare una risposta clinica adeguata e in atto non vi è evidenza di coinvolgimento infiammatorio oculare.

## DISCUSSIONE

L'evidenza di un coinvolgimento del TNF $\alpha$  (7, 8) nel promuovere l'infiammazione oculare ha suggerito l'utilizzo di farmaci in grado di bloccare gli effetti del TNF $\alpha$  nel management delle uveiti. Moltissimi sono stati negli ultimi anni i reports clinici circa l'efficacia, soprattutto dell'infliximab, nel trattare le uveiti non responsive ai trattamenti tradizionali e questo è stato particolarmente vero per le uveiti in corso di Behçet, tanto da considerare l'infliximab il gold standard per il trattamento delle uveiti di Behçet refrattarie (9, 10). Anche per le uveiti in corso di spondiloartriti i dati sono confor-

tanti; una recente meta-analisi (11) di quattro studi controllati contro placebo e tre studi in aperto ha concluso per un effetto protettivo sia di etanercept che di infliximab nelle uveiti in pazienti con spondilite anchilosante. In due recenti studi osservazionali (12, 13) invece, si sono registrate differenze di efficacia tra il recettore solubile del TNF (etanercept) e gli anticorpi anti-TNF (infliximab, adalimumab), dimostratisi quest'ultimi più efficaci nel ridurre i flares di uveite in pazienti con spondiloartriti ed in pazienti con artriti idiopatiche giovanili. È noto che l'infliximab rispetto all'etanercept, legandosi al TNF transmembrana delle cellule T, induce l'apoptosi dei linfociti attivati e questo spiegherebbe perché l'infliximab e non l'etanercept è efficace nel morbo di Crohn; probabilmente i differenti meccanismi di inibizione del TNF potrebbero spiegare anche la diversa efficacia dei due tipi di trattamento nelle uveiti. In letteratura, comunque, vi sono anche segnalazioni sporadiche di insorgenza di nuove uveiti o di riacutizzazioni di uveiti in corso di terapia anti-TNF $\alpha$ , sia casi evidenziati durante trials clinici (1, 2) che casi clinici isolati (3-6). D'altronde anche esperimenti su animali testimoniano un paradossale effetto protettivo del TNF $\alpha$  e una inaspettata riesacerbazione con anti-TNF $\alpha$  (14) nelle uveiti indotte da endotossine (endotoxin-induced uveitis, EIU) nei topi, modello sperimentale che induce uno stato infiammatorio acuto neutrofilo-mediato. Diversi sono i risultati in animali in cui l'uveite è indotta mediante sensibilizzazione del topo ad antigene retinico (experimental autoimmune uveitis, EAU) (15) in cui l'infiammazione è linfocita T-mediata e in cui l'inibizione del TNF $\alpha$  ha un effetto favorevole. Altri esperimenti su animali suggeriscono che il TNF $\alpha$  non sia il maggiore mediatore delle EIU; infatti, topi privi dei recettori per il TNF $\alpha$  sviluppano ugualmente EIU (16) e topi in cui, nonostante l'infiammazione oculare indotta da endotossina sia ridotta dalla contemporanea iniezione di IL13, si evidenzia comunque un incremento locale del TNF $\alpha$  (17). Nella nostra paziente l'uveite monolaterale si presenta con andamento recidivante sia in corso di terapia con etanercept che con infliximab e, sebbene non si possa escludere che sia una manifestazione della patologia di base, è singolare che essa si presenti in concomitanza con una riduzione dell'attività di malattia articolare. Inoltre la paziente non ha mai presentato alcuna infiammazione oculare precedentemente e successivamente alla terapia con biologici, in corso di terapia con DMARDs, nonostante sia andata incontro a diverse riacutizzazioni

della sua artrite reumatoide. La lunga latenza dell'insorgenza dell'uveite dall'inizio della terapia biologica presupporrebbe meccanismi di danno non immediati, ma a lenta induzione. L'occhio (18), come il SNC e le gonadi, rappresenta un sito immunologicamente privilegiato, ove la risposta immune non procede o procede in maniera differente rispetto ad altri organi o apparati per evitare che un qualsiasi processo infiammatorio ne comprometta integrità e funzione. Vari sono i meccanismi attraverso i quali si determina il privilegio oculare: citochine prodotte localmente, neuropeptidi, limitata espressione degli antigeni di istocompatibilità di classe I e II, proteine complemento-regolatorie, deviazione immunitaria, inibitori di cellule natural killer e espressione di Fas ligandi e ligandi correlati al TNF (TRAIL), che inducono l'apoptosi di cellule infiammatorie. È verosimile quindi che il microambiente oculare possa rispondere agli anti TNF in maniera differente rispetto alla sinovia o all'intestino. D'altronde anche nel SNC (19), altro sito immunologicamente privilegiato, l'uso degli anti TNF si accompagna a volte a esacerbazione e/o nuova insorgenza di sclerosi multipla (MS), nonostante anche qui il TNF $\alpha$  sembri giocare un ruolo patogenetico importante nel processo demielinizzante. La mancata efficacia degli inibitori del TNF nella MS potrebbe spiegarsi con l'incapacità di tali molecole di attraversare la barriera emato-encefalica, ma tale ipotesi non spiegherebbe comunque l'esacerba-

zione e/o la nuova insorgenza di sclerosi multipla in corso di inibizione del TNF $\alpha$ ; secondo alcuni autori (20) gli anti-TNF $\alpha$  esacerberebbero la MS incrementando la funzione delle cellule presentanti l'antigene e inibendo l'apoptosi di cellule T potenzialmente autoreattive con il risultato di una attivazione autoimmunitaria periferica, antimielina nel caso del SNC, che, in assenza di un'adeguata presenza degli anti-TNF in loco per mancata penetrazione, produrrebbe in ultima analisi una esacerbazione dell'attività di malattia.

Questa interessante ipotesi potrebbe traslarsi nell'occhio, viste le similitudini con il SNC. In ultima analisi la nostra esperienza, insieme alle poche segnalazioni in letteratura circa l'insorgenza di nuova uveite e/o di riacutizzazioni di uveite in corso di anti-TNF $\alpha$ , potrebbe far pensare che i processi fisiopatologici implicati nel coinvolgimento oculare siano differenti da quelli articolari, che il TNF $\alpha$  forse non sia la principale citochina responsabile dello stato infiammatorio oculare e che probabilmente in particolari classi di pazienti gli anti-TNF $\alpha$  inducano una reazione immune responsabile dell'insorgenza e/o aggravamento di uveite. Sicuramente si rendono necessari studi più approfonditi per discernere eventuali differenti tipologie di pazienti con ineguali predisposizioni genetiche, differenti mediatori molecolari e cellulari implicati nel danno oculare e differenti azioni dei vari farmaci anti-TNF $\alpha$  a livello oculare.

## RIASSUNTO

L'infiammazione dell'uvea, tonaca vascolare dell'occhio, o uveite può rappresentare una manifestazione sistemica di diverse malattie a patogenesi immunitaria. I trattamenti oggi disponibili non sempre sono seguiti da una adeguata risposta clinica. I farmaci in grado di inibire il TNF $\alpha$ , soprattutto l'infliximab, si sono dimostrati una valida alternativa ai farmaci tradizionali. In letteratura, comunque, vi sono anche segnalazioni sporadiche di insorgenza di nuove uveiti o di riacutizzazioni di uveiti in corso di terapia anti-TNF $\alpha$ . Noi descriviamo un caso di uveite recidivante in paziente affetta da Artrite Reumatoide in trattamento prima con etanercept, poi con infliximab.

**Parole chiave** - Uveite, infliximab, etanercept, infiammazione oculare.

**Key words** - Uveitis, infliximab, etanercept, inflammatory eye disease.

## BIBLIOGRAFIA

1. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 252-7.
2. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B, et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1411-5.
3. Monnet D, Moachon L, Dougados M, Brezin AP. Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 393-7.
4. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 925.
5. Tiliakos AN, Tiliakos NA. Ocular inflammatory disease

- in patients with RA taking etanercept: is discontinuation of etanercept necessary? *J Rheumatol* 2003; 30: 2727.
6. Kaipainen-Seppanen O, Leino M. Recurrent uveitis in a patient with juvenile spondyloarthritis associated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 88-9.
  7. Rosenbaum JT, Howes EL Jr, Rubin RM, Samples JR. Ocular inflammatory effects of intravitreally-injected tumor necrosis factor. *Am J Pathol* 1998; 133: 47-53.
  8. Santos Lacombe M, Marcos Martin C, Gallardo Galea JM, Gomez Vidal MA, Collantes Estevez E, Ramirez Chamond R, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001; 33: 251-5.
  9. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2478-84.
  10. Rosenbaum JT. Blind insight: eyeing anti-tumor necrosis factor treatment in uveitis associated with Behcet's disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 1241-3.
  11. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2447-51.
  12. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysse-Witrand A, Luc M, Duclos M, et al. Efficacy of tumor necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in spondylarthritis patients: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1631-4.
  13. Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006.
  14. Kasner L, Chan CC, Whitcup SM, Gery I. The paradoxical effect of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 2911-7.
  15. Dick AD, Duncan L, Hale G, Waldmann H, Isaacs J. Neutralizing TNF-alpha activity modulates T-cell phenotype and function in experimental autoimmune uveoretinitis. *J Autoimmun* 1998; 11: 255-64.
  16. Smith JR, Hart PH, Coster DJ, Williams KA. Mice deficient in tumor necrosis factor receptors p55 and p75, interleukin-4, or inducible nitric oxide synthase are susceptible to endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 658-861.
  17. Marie O, Thillave-Goldenberg B, Naud MC, de Kozak Y. Inhibition of endotoxin-induced uveitis and potentiation of local TNF-alpha and interleukin-6 mRNA expression by interleukin-13. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2275-82.
  18. Ferguson TA, Griffith TS. The Role of Fas Ligand and TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) in the Ocular Immune Response. *Chem Immunol Allergy* 2007; 92: 140-54.
  19. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1977-83.