

Rituximab nel trattamento dell'Artrite Reumatoide in paziente con pregressa TBC annessiale e polmonare: descrizione di un caso clinico

Rituximab for the treatment of Rheumatoid Arthritis in a patient with previous pelvic and pulmonary TBC: a case report

Summary

Patients who are affected by rheumatoid arthritis may develop pulmonary TB. This is currently becoming more frequent, especially since biological drugs, such as infliximab, etanercept and adalimumab, have been introduced. Patients should therefore undergo TB screening (chest X-ray, Mantoux test, etc.) before starting these treatments. We report a case of pulmonary and pelvic TB in a 73-year old woman affected by rheumatoid arthritis, after DMARD therapy. After suspension of the previous therapy with DMARDs and treatment for tuberculosis (TB), our patient started rituximab. After 31 weeks of treatment, her rheumatoid arthritis is under good control and no adverse effects occurred.

D'Alessandro G, Salvatore S, Politis S, et al. Rituximab for the treatment of Rheumatoid Arthritis in a patient with previous pelvic and pulmonary TBC: a case report. *Trends Med* 2009; 9(1):37-39.

© 2009 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Giuseppe D'Alessandro, Santina Salvatore, Spiridon Politis, Incoronata Notarsanto, Ripalta Amato, Emanuele Altomare

Medicina Interna Universitaria II
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti"
Foggia

Key words:
rituximab
rheumatoid arthritis
TBC

Introduzione

Le segnalazioni di TBC nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) sono aumentate negli ultimi anni, soprattutto dopo l'introduzione nei protocolli terapeutici di farmaci anti-TNF- α (farmaci biologici)¹, in quanto, il meccanismo d'azione di queste molecole determina un'alterazione della risposta immunitaria dell'organismo verso antigeni esogeni, tra cui il *Mycobacterium tuberculosis*, determinando la riattivazione o l'infezione primaria della malattia.

Per tale motivo, prima di iniziare una terapia con questi farmaci è opportuno escludere una pregressa infezione che potrebbe essere slatentizzata dal farmaco, sottoponendo il paziente ad un Rx del torace ed alla intradermoreazione di Mantoux² (figura 1). L'accertamento batteriologico è richiesto solo nel sospetto clinico o radiologico di TBC attiva polmonare o extra-polmonare.

Nel caso di esito negativo di entrambi gli esami, è possibile iniziare la terapia farmacologica con i biologici, mentre in caso di positività, anche nel sospetto di TBC latente, si invita il paziente ad eseguire terapia con isoniazide al dosaggio di 300 mg/die per 9 mesi (oppure in

✉ **Giuseppe D'Alessandro**

Medicina Interna Universitaria II
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti"
Via Luigi Pinto, 1
71100 Foggia
gdalessandro@ospedaliriunitifoggia.it

alternativa rifampicina in monoterapia o associata alla pirazinamide)³, per poi eventualmente iniziare la terapia con gli anti-TNF- α .

Case report

Descriviamo il caso clinico di una donna di anni 73, giunta alla nostra osservazione perché affetta da Artrite Reumatoide da diversi anni. Al momento della visita, la paziente non assumeva alcuna terapia farmacologica di fondo, ma in passato aveva già praticato terapia con metotrexate e ciclosporina, sospesi entrambi dopo alcuni mesi per intolleranza.

Nell'anamnesi patologica remota riferiva progressiva annessite tubercolare, diagnosticata e trattata chirurgicamente e farmacologicamente circa 40 anni prima; ad una recente TC del torace con mdc riscontro di due noduli polmonari delle dimensioni inferiori al centimetro, riferibili a noduli reumatoidi polmonari (figura 2), motivo per il quale seguì follow-up diagnostico nei mesi successivi.

Considerando l'anamnesi patologica e farmacologica della paziente si decise di iniziare terapia con la leflunomide, alla quale la paziente non mostrò effetti collaterali ma una buona risposta clinica.

Dopo due anni di trattamento con leflunomide la paziente manifestò astenia persistente, calo ponderale di oltre sei chili e dolore in regione sottoscapolare di tipo trafittivo, che si accentuava con gli sforzi, per cui la paziente fu ricoverata e furono eseguiti esami bioumorali con riscontro di un aumento degli indici di flogosi (VES 23 mm/h, PCR 17.3 mg/L). Furono eseguiti esami strumentali: l'ecografia dell'addome, senza riscontro di alterazioni patologiche a carico degli organi addominali riferibili ad eventuali localizzazioni secondarie; l'Rx torace, la spirometria e la broncoscopia, che risultarono tutti nella norma. La TC del torace con mdc, invece, confermava la presenza di due formazioni nodulari a carico della regione mantellare del lobo superiore destro e del lobo inferiore sinistro, ma evidenziava anche la presenza di un micronodulo calcifico in sede sottodiaframmatica sinistra e un linfonodo in sede ascellare sinistra. Si decise pertanto di eseguire biopsia dei noduli polmonari e l'esame istologico dimostrò la presenza di un focolaio di flogosi cronica granulomatosa epitelioido-gigantocellulare in evoluzione escavativa di tipo tubercolare. La terapia con leflunomide

fu sospesa e si sottopose la paziente a terapia con l'associazione di etambutolo, isoniazide, rifampicina e pirazinamide (protocollo DOTS)^{4,5}.

Dopo circa un anno la paziente, che veniva regolarmente seguita nel nostro ambulatorio, presentò riacutizzazione dei dolori articolari, con impotenza funzionale e tumefazione di molte articolazioni. Al momento della visita non assumeva alcun tipo di terapia di fondo, eccetto i FANS e dopo aver stimato il DAS-28 (risultato maggiore di 3,8), considerando l'aumento degli indici di flogosi (VES 48 mm/h e PCR 32 mg/L), si decise di iniziare il trattamento con il rituximab^{6,7} al dosaggio classico di due infusioni di 1000 mg e.v. a distanza di

Figura 1. Intradermoreazione di Mantoux.

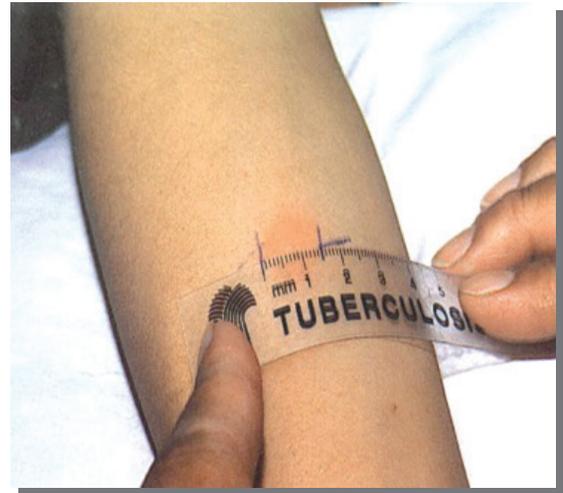
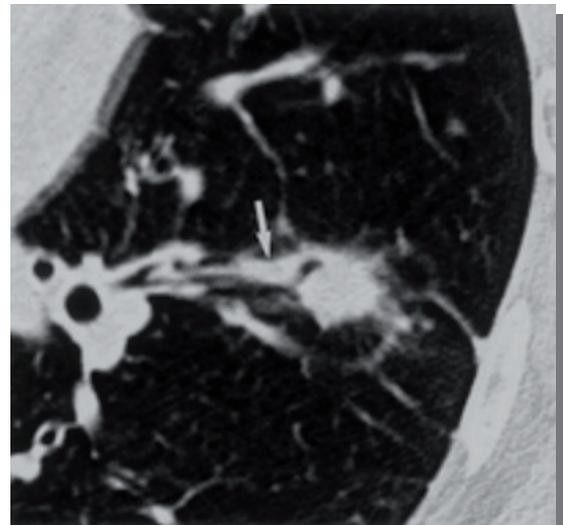


Figura 2. Noduli polmonari evidenziati a TC.



15 giorni, facendo precedere l'infusione da una somministrazione di 100 mg di metilprednisolone e.v., paracetamolo 1 gr e clorfenamina 1 fiala da 10 mg in 100 di soluzione fisiologica, un'ora prima dell'infusione. Dopo 7 settimane dal primo ciclo la paziente eseguì esami ematochimici (VES 37 mm/h, PCR 15.9 mg/L), e riferì un miglioramento della sintomatologia (DAS-28=3,2). A distanza di altre 24 settimane si sottopose a due nuove infusioni del farmaco, con ulteriore beneficio clinico e biumorale (DAS-28=3,0, VES 26 mm/h, PCR 10,7 mg/L), non mostrando alcun segno di intolleranza o di effetti collaterali prima, durante e dopo l'infusione.

Conclusioni

Si sottolinea come nel caso clinico descritto in cui la paziente presentava problematiche piuttosto complesse, il rituximab ha dimostrato una buona tollerabilità e ha determinato un miglioramento clinico e biumorale della malattia pur non associando alla terapia con il rituximab il

metotrexate per l'intolleranza pregressa. Il rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano, ottenuto con tecniche di ingegneria genetica, costituito da una immunoglobulina glicosilata con le regioni costanti IgG1 di origine umana e con le sequenze della regione variabile della catena leggera e della catena pesante di origine murina. L'anticorpo è in grado di legarsi ad una proteina bersaglio, l'antigene CD20, situata sulla superficie di determinati leucociti, i linfociti B, bloccandone in tal modo la crescita patologica. Questa molecola, nata come farmaco antitumorale, in particolare per il trattamento del linfoma non-Hodgkin, agendo sul sistema immunitario, è indicata come terapia, in associazione al metotrexate, anche nei soggetti affetti da AR^{8,9}. Infatti il linfocita B ha un ruolo importante nel meccanismo che conduce all'alterazione delle strutture articolari, anche se non è il solo protagonista di questa reazione "auto-distruttiva" da parte del sistema immunitario, per cui la molecola può essere usata in questi pazienti. **TiM**

Bibliografia

1. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, *et al.* Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1261-1265.
2. Bieber J, Kavanaugh A. Consideration of the risk and treatment of tuberculosis in patients who have rheumatoid arthritis and receive biologic treatments. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30:257-270.
3. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology* 2005; 44:714-720.
4. Hocevar A, Rozman S, Praprotnik S, *et al.* Leflunamide-associated tuberculosis? *Rheumatology* 2006; 45:228-229.
5. Agrawal S, Sharma A. Dual mycobacterial infection in the setting of leflunomide treatment for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:277.
6. Jung N, Owczarczyk K, Hellmann M, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in a patient with active rheumatoid arthritis and chronic disseminated pulmonary aspergillosis and history of tuberculosis. *Rheumatology* 2008; 47:932-933.
7. Burr ML, Malaviya AP, Gaston JH, *et al.* Rituximab in rheumatoid arthritis following anti-TNF-associated tuberculosis. *Rheumatology* 2008;47:738-739.
8. Roll P, Dörner T, Tony HP. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: Predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1566-1575.
9. Keystone E, Burmester GR, Furie R, *et al.* Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2008; 59:785-793.

