

Индукцированный инфликсимабом волчаночно-подобный синдром у больной ревматоидным артритом (описание случая): случайность или закономерность?

Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Аламаникина С.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
muravyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
muravyu@mail.ru

Поступила 20.06.17

В статье описывается случай развития волчаночно-подобного синдрома, индуцированного инфликсимабом, у больной ревматоидным артритом, с обсуждением возможных причин возникновения такой патологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; инфликсимаб; волчаночно-подобный синдром.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ, Аламаникина СЮ. Индуцированный инфликсимабом волчаночно-подобный синдром у больной ревматоидным артритом (описание случая): случайность или закономерность? Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):446-448.

INFLIXIMAB-INDUCED LUPUS-LIKE SYNDROME IN A FEMALE PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (A CASE REPORT): AN ACCIDENT OR REGULARITY? Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V., Alamankina S.Yu.

The paper describes a case of infliximab-induced lupus-like syndrome in a female patient with rheumatoid arthritis and discusses the possible causes of this pathology.

Key words: rheumatoid arthritis; infliximab; lupus-like syndrome.

For reference: Muravyev YuV, Lebedeva VV, Alamankina SYu. Infliximab-induced lupus-like syndrome in a female patient with rheumatoid arthritis (a case report): An accident or regularity? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):446-448 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-446-448>

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) — это генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), применяющиеся для лечения ревматоидного артрита (РА), спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника. Недавно было показано, что инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА) и цертолизумаб пэгол являются причиной возникновения синдрома, который получил название «волчанка, индуцированная ингибиторами ФНО α » (ВИИФНО α). Это редкое состояние, имеющее сходные с системной красной волчанкой (СКВ) клинические проявления [1].

Приводим описание случая.

Обследована женщина 48 лет, в течение 7 лет страдающая серопозитивным РА, дебют заболевания с артрита суставов кистей. Последние 5 лет наблюдалась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в качестве базисной терапии получала метотрексат подкожно до 25 мг/нед; была достигнута низкая активность заболевания. Два года назад отмечалось снижение эффективности метотрексата с постепенным нарастанием активности артрита. Назначен ИНФ в дозе 3 мг/кг массы тела внутривенно, который больная получала регулярно с хорошим лечебным эффектом до августа 2016 г. (около 2 лет). ИНФ был отменен за 2 мес до плановой операции. После оперативного лечения стандартные анализы крови перед выпиской были в пределах нормы. Спустя 2 дня после выписки заметила появление множе-

ственных геморрагических высыпаний, язвочек в ротовой полости, в связи с чем была госпитализирована по скорой помощи в гематологическое отделение. Отмечались выраженная тромбоцитопения до $10 \cdot 10^9/\text{л}$, высокий уровень антинуклеарного фактора (АНФ) — 1:1280, выявлены анти-тромбоцитарные антитела — 1:650. После внутривенных инфузий дексаметазона количество тромбоцитов увеличилось до $130 \cdot 10^9/\text{л}$, и больная была отпущена домой. Через 2 дня — рецидив тромбоцитопении с геморрагическим синдромом, повторная госпитализация в гематологическое отделение, где на регулярной основе был назначен метипред 20 мг/сут перорально. Консилиум специалистов-ревматологов пришел к заключению: учитывая связь повышения уровня АНФ до 1:1280 и аутоиммунной тромбоцитопении с длительным применением ИНФ, состояние больной можно расценить как волчаночно-подобный синдром на фоне терапии ИНФ; провоцирующим фактором явилось оперативное вмешательство. Учитывая, что на фоне приема метипреда постепенно развивались выраженные неблагоприятные реакции (кушингоид, психоэмоциональная лабильность и раздражительность), необходимо постепенное снижение дозы метипреда на фоне терапии ритуксимабом (РТМ) 500 мг дважды. Проведено две инфузии РТМ (с двухнедельным интервалом) по 500 мг внутривенно с премедикацией 100 мг соли-медрола. На фоне лечения отмечался выраженный лечебный эффект: увеличение числа тромбоцитов до $226 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение уровня гемоглобина до 133 г/л, снижение титров АНФ до 1:160.

Появление в 1998 г. ингибиторов ФНО α открыло новую эру в лечении хронических болезней человека, включая РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и болезнь Крона. В дальнейшем было установлено, что эти лекарственные препараты (ЛП) вызывают широкий спектр неблагоприятных реакций, включая образование аутоантител и развитие волчанки, индуцированной ЛП (ВИЛП) [2]. ВИЛП была впервые описана в 1945 г. как осложнение лечения сульфадиазином [3]. Формально диагностические критерии ВИЛП не разработаны, однако эта патология характеризуется более легким течением, нежели СКВ, и спонтанным излечением после отмены вызвавшего ее ЛП. При этом одни авторы используют для диагностики ВИЛП относительно широкие критерии, включающие не менее одного симптома, совместимого с СКВ; достаточный период применения; отсутствие СКВ в анамнезе; исчезновение симптомов после отмены подозреваемого ЛП [4]. Другие для подтверждения диагноза ВИЛП считают необходимым наличие антинуклеарных антител и антител к гистонам [5]. Более строгие определения требуют, чтобы больные, принимающие ЛП, способный индуцировать волчанку, соответствовали 4 из 11 диагностических критериев СКВ Американской коллегии ревматологов (ACR) [6, 7]. ГИБП, особенно ингибиторы ФНО α , — последний класс лекарственных препаратов, связанных с развитием волчаночно-подобного синдрома [8]. В настоящее время не совсем понятно, являются ли эти случаи проявлением типичной ВИЛП или представляют собой отдельный синдром — ВИИФНО α . В первые годы после применения ингибиторов ФНО α большинство случаев ВИИФНО α были связаны с ИНФ, которым лечились больные РА [9–11], псориатическим артритом или с болезнью Крона [12, 13]. ЭТЦ [14–20] и АДА [21, 22], появившиеся позже ИНФ, также индуцируют ВИИФНО α . Обследование всех французских центров, применяющих ингибиторы ФНО α для лечения ревматических заболеваний, выявило 22 больных с ВИИФНО α [23]. У 10 из них развилась изолированная кожная волчанка с антителами к двуспиральной ДНК (дсДНК), и у 12 была «полноценная» (full-blown) ВИЛП с наличием не менее 4 из 11 диагностических критериев СКВ [6, 7]. В целом случаи ВИИФНО α были обусловлены лечением ИНФ у 0,19% и ЭТЦ — у 0,18% больных. Большинство больных с полноценной ВИИФНО α имели лихорадку и другие системные признаки (75%). Другими симптомами СКВ были сыпь, артрит, гематологические нарушения, антинуклеарные антитела и антитела к дсДНК. Серозиты и миоцит наблюдались реже. Ни у одного больного не было нефрита. Сходные по характеру и частоте проявления ВИИФНО α отмечались в группе больных из США [11] и были сопоставимы с описанными ранее случаями ВИЛП [24]. Такие системные признаки, как недомогание, артралгии, миалгии и плеврит, были распространены при обоих заболеваниях, однако кожные симптомы чаще встречались при ВИИФНО α (72%), нежели при классической ВИЛП (9–27%). В группе больных из США имелись значительные различия между классической ВИЛП и ВИИФНО α по наличию аутоантител [11, 24]. Так, при классической ВИЛП часто определялись антинуклеарные антитела (>99%) и антитела к гистонам (>95%), а антитела к дсДНК встречались редко (<1%). При ВИИФНО α антитела к дсДНК наблюдались у 90% больных. Британский регистр биологических препаратов, включивший 11 394 боль-

ных, получавших ингибиторы ФНО α в течение 26 927 человеко-лет, и контрольную группу больных, получавших только базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [25], обнаружил новые случаи волчанки у 40 больных, получавших ингибиторы ФНО α , и только у одного пациента, получавшего БПВП. Хотя число наблюдений было небольшим, прослеживается четкая тенденция к нарастанию на фоне лечения ингибиторами ФНО α числа случаев волчанки с таким общим симптомом, как кожная сыпь, в то же время не сообщалось о люпус-нефрите и нейropsychиатрических симптомах. В этом исследовании авторы не разделяли больных с изолированной кожной волчанкой и полноценной ВИИФНО α . Вовлечение ЦНС и почек редко отмечается при классической ВИЛП, но наблюдалось соответственно у 3 и 7% пациентов в испанской группе больных с ВИИФНО α [24]. Поражение почек также наблюдалось у 9 больных с ВИИФНО α в американской группе [11].

Ранее в эксперименте было показано, что уменьшение содержания ФНО α у новозеландских черных мышей предрасполагает к развитию у животных тяжелой волчаночно-подобной аутоиммунной реакции [26, 27]. Введение рекомбинантного ФНО α замедляло развитие волчанки у этих мышей [28]. Полученные данные позволяют обсуждать несколько различных механизмов для объяснения развития волчаночно-подобного синдрома у больных, леченных ингибиторами ФНО α . Так, согласно гипотезе «цитокинового переключения», системная фармакологическая блокада ФНО α подавляет продукцию Th1-цитокинов, стимулируя таким образом продукцию Th2-цитокинов: интерлейкина 10 и интерферона α . Такие изменения в балансе цитокинов могут индуцировать продукцию аутоантител и развитие волчаночно-подобного синдрома [29, 30]. Согласно другой гипотезе, системное подавление ФНО α может взаимодействовать с апоптозом, нарушая очистку от обломков ядер [31, 32], способствуя продукции аутоантител к ДНК и другим ядерным антигенам [33]. Кроме того, индуцированный ФНО α апоптоз зрелых цитотоксических Т-клеток — важный механизм завершения иммунного ответа, обусловленного Т-лимфоцитами. Ингибиторы ФНО α могут взаимодействовать с этим процессом и способствовать образованию аутоантител к ядерным антигенам [34]. В то же время подавление цитотоксических клеток ингибиторами ФНО α может уменьшить образование аутоантител, продуцируемых В-клетками [35]. После начала лечения ингибиторами ФНО α в плазме больных РА появляются нуклеосомы, которые относятся к числу ядерных антигенов [36]. Такое повышение уровня нуклеосом в плазме может индуцировать образование аутоантител. Эта точка зрения подтверждается исследованиями, в которых показано, что появление антител к нуклеосомам коррелирует с наличием антинуклеарных антител в период применения ингибиторов ФНО α у больных РА [37].

Таким образом, индукция аутоантител закономерна для всех применяемых в настоящее время ингибиторов ФНО α , поэтому развитие ВИИФНО α хотя и наблюдается редко, но не является случайностью, что обосновывает целесообразность проведения соответствующего иммунологического скрининга до назначения и в период применения ингибиторов ФНО α . При подозрении на возникновение волчаночно-подобного синдрома необходимо незамедлительно отменить предположительно вызвавший его препарат.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Wetter DA, Davis MDP. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proc.* 2009 Nov;84(11):979-84. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60668-X
- Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:757-90. doi: 10.1016/j.berh.2006.06.002
- Hoffman BJ. Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph.* 1945;51:190-2. doi: 10.1001/archderm.1945.01510210032007
- Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:166-82. doi: 10.1196/annals.1422.019
- Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus.* 2006;15:757-61. doi: 10.1177/0961203306070000
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:716-20. doi: 10.1093/rheumatology/kep080
- Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2383-90. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2383::AID-ANR2>3.0.CO;2-D
- Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C. Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Lupus.* 2002;11:753-5. doi: 10.1191/0961203302lu236cr
- Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:381-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.08.003
- Klapman JB, Ene-Stroscu D, Becker MA, Hanauer SB. A lupus-like syndrome associated with infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:176-8. doi: 10.1097/00054725-200305000-00005
- Sarzi-Puttini P, Ardizzone S, Manzionna G, et al. Infliximab-induced lupus in Crohn's disease: a case report. *Dig Liver Dis.* 2003;35:814-7. doi: 10.1016/S1590-8658(03)00448-1
- Bleumink GS, ter Borg EJ, Ramselaar CG, Strickler BH. Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2001;40:1317-9. doi: 10.1093/rheumatology/40.11.1317
- Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet.* 2002;359:579-80. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07714-0
- Carlson E, Rothfield N. Etanercept-induced lupus like syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1165-6. doi: 10.1002/art.11033
- Cairns AP, Duncan MK, Hinder AE, Taggart AJ. New onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:1031-2. doi: 10.1136/ard.61.11.1031
- Swale VJ, Perrett CM, Denton CP, et al. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:604-7. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01411.x
- Kang M-J, Lee Y-H, Lee J. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2006;21:946-9. doi: 10.3346/jkms.2006.21.5.946
- Haake H, Käneke J, Amann K, et al. Development of systemic lupus erythematosus with focal proliferative lupus nephritis during anti-TNF-alpha therapy for psoriatic arthritis. *Med Klin.* 2007;102:852-7. doi: 10.1007/s00063-007-1104-6
- Van Rijthoven AWAM, Bijlsma JWJ, Canninga-Van Dijk M, et al. Onset of systemic lupus erythematosus after conversion of infliximab to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis with a pre-existing anti-dsDNA antibody level. *Rheumatology.* 2006;45:1317-9. doi: 10.1093/rheumatology/kel227
- Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:889-94. doi: 10.1136/ard.2005.043166
- De Bant M, Sibilia J, Le Loet X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French survey. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R545-51. doi: 10.1186/ar1715
- Ramos-Casal M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Analysis of 233 cases. *Medicine.* 2007;86:242-51. doi: 10.1097/MD.0b013e3181441a68
- Thornhill J, Watson KD, Lord PA, et al. Drug-induced lupus in patients with inflammatory arthritis treated with TNF blocking agents: results from the BSR Biologics Register. *BSR Abstracts.* 2008.
- Jacob CO, McDevitt HO. Tumour necrosis factor-alpha in urine autoimmune 'lupus' nephritis. *Nature.* 1988;331:356-8. doi: 10.1038/331356a0
- Kontoyiannis D, Kollias G. Accelerated autoimmunity and lupus nephritis in NZB mice with an engineered heterozygous deficiency in tumour necrosis factor. *Eur J Immunol.* 2000;30:2038-47. doi: 10.1002/1521-4141(200007)30:7<2038::AID-IMMU2038>3.0.CO;2-K
- Gordon C, Ranges GE, Greenspan JS, Wofsy D. Chronic therapy with recombinant tumour necrosis factor-alpha in autoimmune NZB/NZW F1 mice. *Clin Immunol Immunopathol.* 1989;52:421-34. doi: 10.1016/0090-1229(89)90157-8
- Singh VK, Mehrotra S, Agarwal SS. The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol Res.* 1999;20:147-61. doi: 10.1007/BF02786470
- Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis.* 1999;5:285-94. doi: 10.1097/00054725-199911000-00009
- Bickerstaff MC, Botto M, Hutchinson WL, et al. Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents anti-nuclear autoimmunity. *Nat Med.* 1999;5:694-7. doi: 10.1038/9544
- Lorenz HM, Herrmann M, Winkler T, et al. Role of apoptosis in autoimmunity. *Apoptosis.* 2000;5:443-9. doi: 10.1023/A:1009692902805
- Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist K-G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:403-7. doi: 10.1136/ard.2004.024182
- Zheng L, Fisher G, Miller R, et al. Induction of apoptosis in mature T cells by tumor necrosis factor. *Nature.* 1995;377:348-51. doi: 10.1038/377348a0
- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2005;38:507-18. doi: 10.1080/08916930500285857
- D'Auria F, Rovere-Querini P, Giazzone M, et al. Accumulation of plasma nucleosomes upon treatment with anti-tumour necrosis factor- α antibodies. *J Intern Med.* 2004;255:409-18. doi: 10.1111/j.1365-2796.2003.01298.x
- Benucci M, Saviola G, Baiardi P, et al. Anti-nucleosome antibodies as prediction factor of development of autoantibodies during therapy with three different TNF blocking agents in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:91-5. doi: 10.1007/s10067-007-0728-5