

Deplezione B linfocitaria e sindrome di Sjögren primaria: esiste un ruolo per il rituximab?

B-cell depletion and primary Sjögren's syndrome: is there a role for rituximab?

F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini

Unità di Reumatologia, Università-Ospedale L. Sacco, Milano

L'idea che la deplezione dei B linfociti potesse essere utilizzata per il trattamento delle malattie reumatiche sistemiche deriva dall'ipotesi che, eliminando le cellule alterate dal circolo, si possa curare la malattia. In realtà, nelle malattie reumatiche sistemiche, contrariamente a quanto accade nei linfomi, la deplezione dei B linfociti persiste per alcuni mesi e successivamente si assiste alla ricattizzazione della malattia. Molteplici sono le ipotesi che possono spiegare tale evento:

- a) insufficiente deplezione dei cloni patogeni;
- b) persistenza di anticorpi patogeni;
- c) alterazione primaria o secondaria della tolleranza dei B linfociti;
- d) ricomparsa delle B cellule;
- e) reminiscenza della malattia da parte di cellule diverse dai B linfociti, probabilmente T linfociti (1, 2).

Questi dati suggeriscono che, sebbene rituximab rappresenti un'ottima opportunità terapeutica non solo per i pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) ma anche per quelli affetti da altre malattie reumatiche sistemiche nel quale il ruolo dei B linfociti è particolarmente rilevante, sono necessari cicli ripetuti sebbene con intervalli diversi nelle diverse malattie per poterle trattare in maniera soddisfacente (2).

L'utilizzo dei farmaci anti-TNF nella Sindrome di Sjögren (SS) con particolare riferimento allo studio TRIPPS, che ha mostrato risultati insoddisfacenti e non significativi, ha permesso di ipotizzare al gruppo della *Cornell University di New York* che l'inefficacia dei farmaci anti-TNF possa essere correlata

all'aumento dei livelli del BAFF (*B-cell Activator Factor of the TNF family*) o BLyS e dell'IFN α , responsabili dell'attivazione dei B linfociti che svolgono un ruolo chiave nella patogenesi nella SS (3). La patogenesi della SS vedrebbe coinvolti l'interferon (IFN) di tipo 1 o 2, l'aumento della sintesi di BAFF (*B-cell Activator Factor of the TNF family*) e di IL-21, l'attivazione dei B linfociti, responsabili della produzione delle immunoglobuline e degli autoanticorpi il cui titolo correla con lo sviluppo delle complicanze extra-gliandolari tra cui il linfoma (4).

Rituximab è stato approvato dall'EMA e dalla FDA per il trattamento dei pazienti affetti da AR non responsivi ai farmaci anti-TNF (1). Tuttavia il suo impiego clinico negli anni si sta estendendo e sono in corso studi per meglio definire le patologie e le categorie di pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare di tale terapia.

Attualmente, in letteratura esistono tre studi clinici non controllati e due studi clinici randomizzati controllati oltre a casi aneddotici e a dati provenienti dal Registro Francese, che hanno dimostrato che la terapia con rituximab migliora significativamente l'astenia, la secchezza cutanea, il dolore, la xerostomia e la xeroftalmia nei pazienti affetti da SS (5-8). La terapia con rituximab nella SS migliora inoltre la crioglobulinemia associata, la sinovite, la mononeurite e la qualità della vita del paziente ma soprattutto è efficace sul coinvolgimento polmonare, valutato mediante tomografia assiale computerizzata (TAC) ad alta risoluzione, che rappresenta una delle complicanze più importanti non solo di questa sindrome ma anche dell'AR (7, 8).

Tuttavia nella SS accanto ad eventi avversi modesti e transitori quali le reazioni immediate correlate all'infusione, *flushing*, febbre, ipotensione o ipertensione, cefalea e astenia sono stati descritti 6 casi di *serum sickness reactions*, che in 4/6 casi si associavano alla presenza degli anticorpi anti-chi-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Fabiola Atzeni

Unità di Reumatologia

Azienda Ospedaliera Polo Universitario L. Sacco

Via Giovanni Battista Grassi, 74 - 20157 Milano

E-mail: atzenifabiola@hotmail.com

merici umani (HACA) (5). La premedicazione con corticosteroidi non sembra in grado di ridurre l'incidenza della *serum sickness reaction* e, anche se i dati su rituximab nella SS dimostrano che il farmaco è relativamente sicuro, le reazioni tipo *serum sickness* sono frequenti nei pazienti con malattie autoimmuni (9).

Recenti dati mostrano inoltre che la terapia con rituximab nella SS si associa più frequentemente che nell'AR allo sviluppo di HACA i quali possono essere responsabili di reazioni infusionali dopo il secondo o il terzo ciclo di terapia, suggerendo la necessità di una forma umanizzata del farmaco. Sulla base delle nuove conoscenze la futura terapia della SS potrebbe avvalersi dell'utilizzo di farmaci anti-B linfociti al fine di garantire il miglioramento della qualità della vita e la riduzione delle complicanze pur esistendo ancora alcune controversie sulla durata della risposta immunologica e sulla tossicità di tali farmaci (9, 10).

BIBLIOGRAFIA

1. Atzeni F, Doria A, Maurizio T, Sarzi-Puttini P. What is the role of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev* 2007; 6: 553-8.
2. Edwards JC, Cambridge G, Leandro MJ. B cell depletion therapy in rheumatic disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 915-28.
3. Mavragani CP, Niewold TB, Moutsopoulos NM, Pillemer SR, Wahl SM, Crow MK. Augmented interferon-alpha pathway activation in patients with Sjögren's syndrome treated with etanercept. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3995-4004.
4. Båve U, Nordmark G, Lövgren T, Rönnelid J, Cajander S, Eloranta ML, Alm GV, Rönnblom L. Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1185-95.
5. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2740-50.
6. Devauchelle-Pensec V, Penneç Y, Morvan J, et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum* 2007; 57: 310-7.
7. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren's syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1541-4.
8. Meijer J, Vissink A, Meiners PM, et al. Rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: A double-blind placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 56: S430 (abstract 713).
9. Tobón GJ, Saraux A, Pers JO, Youinou P. Emerging biotherapies for Sjögren's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010 Apr 13 [Epub ahead of print].
10. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Maset M, De Marchi G, De Vita S. Controversies on rituximab therapy in Sjögren syndrome-associated lymphoproliferation. *Int J Rheumatol* 2009; 2009: 4249-35.