

LAVORO ORIGINALE

Terapia con anti-TNF α in pazienti con artrite reumatoide e anticorpi anti-Ro/SSA*

Anti-TNF α treatment in patients with rheumatoid arthritis and anti-Ro/SSA antibodies

I. Cavazzana, F. Franceschini, E. Danieli, M. Frassi, M. Vianelli, R. Gorla, P. Airò, R. Cattaneo

Servizio di Reumatologia e Immunologia Clinica, Cattedra di Reumatologia, Spedali Civili, Brescia

SUMMARY

Objective: To analyse clinical efficacy, onset of new autoantibodies or symptoms of autoimmune disease in patients affected by rheumatoid arthritis with anti-Ro/SSA treated with anti-TNF α agents.

Methods: Six anti-Ro/SSA positive subjects with RA were studied every six months until 24th month of treatment in order to detect ANA titer (IFI), anti-dsDNA (Farr), anti-cardiolipin and anti-beta2glycoprotein I (ELISA), anti-ENA (CIE). The titre of anti-Ro/SSA were analysed by ELISA. Four patients were diagnosed as overlap RA/SS.

Results: Six female patients (mean age 58ys, SD 9.8ys), with long-standing RA (mean 7ys, range 5-22 ys) were treated with anti-TNF α agents for a mean of 31 months (SD: 20.4 m): 4 with Infliximab and 2 with Etanercept. All the patients showed a significant reduction of DAS until 24th month ($p < 0.006$) with stability of sicca symptoms. The titer of ANA and anti-Ro/SSA was stable, while 4 subjects developed anti-dsDNA at low titer within 6-12 months. One patient withdrawn the treatment, because of lupus-like features; another one, with HCV hepatitis, interrupted Etanercept because of elevation of liver enzymes. No anticardiolipin or anti-beta2GPI antibodies were detected. One subject with RA-SS also presented a primary biliary cirrhosis: clinical and histological features of cholangitis remained stable during Etanercept treatment.

Conclusions: Anti-TNF α treatment showed good efficacy and safety in anti-Ro/SSA positive patients with RA. Anti-dsDNA antibodies at low titer appeared in most patients while the onset of lupus-like disease could be considered a rare event also in RA patients with a rich autoimmune repertoire.

Reumatismo, 2005; 57(4):267-272

INTRODUZIONE

Numerosi studi clinici hanno dimostrato come i farmaci anti-TNF α (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) possano migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da AR aggressiva, riducendo significativamente l'infiammazione articolare, la progressione radiologica e, di conseguenza, la disabilità (1-5). Uno dei principali effetti collaterali di tali farmaci è rappresentato dall'induzione di au-

toimmunità, come dimostrato dalla comparsa di autoanticorpi circolanti (6-17) e, più raramente, di manifestazioni cliniche lupus-like (6, 10, 15-17). Numerosi autori segnalano l'insorgenza di anticorpi antinucleo e anti-DNA nativo nel 7-85% dei pazienti trattati con Infliximab ed Etanercept (6-12). Tali "nuovi" anti-DNA, per quanto rilevati con metodiche di laboratorio differenti, appartengono generalmente alla classe IgM e IgA (6-10, 12) e sembrano comparire fin dalle prime somministrazioni dei farmaci (6-30 settimane) (8, 10, 11). Alcuni autori suggeriscono come tale positività possa essere un fenomeno transitorio (11), mentre altri correlano l'insorgenza di nuovi autoanticorpi alla dose totale di farmaco anti-TNF α utilizzato (9). Meno frequenti sono le segnalazioni sulla comparsa di anti-fosfolipidi (7, 11, 13, 14), che secondo alcuni autori può essere correlata all'insorgenza di episo-

*Lavoro premiato al XLI Congresso SIR, Stresa 2004

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Ilaria Cavazzana

Servizio di Reumatologia

Spedali Civili

Piazzale Spedali Civili 1 - 25100 Brescia

E-mail: cavazzana@bresciareumatologia.it

di infettivi o di reazioni all'infusione di Infliximab (13, 14). In sporadici casi, invece, è stata descritta l'induzione di specificità anti-ENA (8, 9), generalmente rilevate con metodiche immunoenzimatiche. L'esordio di manifestazioni cliniche lupus-like sembra invece essere più raro e correlato frequentemente al riscontro di anti-DNA nativo solo di classe IgG e reversibile alla sospensione del trattamento anti-TNF α (6, 10, 15-17).

Raramente gli stessi farmaci anti-TNF α sono stati impiegati in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) o da sindrome di Sjögren (SS): in questi pochi casi non sono segnalati peggioramenti delle manifestazioni cliniche di malattia, né significative alterazioni di esami immunologici (18-21).

Nel presente studio sono stati considerati sei pazienti con anticorpi anti-Ro/SSA, affetti da AR, trattati con anti-TNF α , allo scopo di valutarne l'efficacia clinica, le eventuali modifiche del titolo e delle specificità anticorpali o la comparsa di manifestazioni cliniche di autoimmunità.

PAZIENTI E METODI

Centosessanta pazienti con diagnosi di AR, formulata secondo i criteri ACR (22), seguiti presso l'Ambulatorio di Reumatologia degli Spedali Civili di Brescia, sono stati trattati con farmaci anti-TNF α (110 pazienti con Infliximab e 50 con Etanercept) e valutati clinicamente ogni otto settimane dallo stesso gruppo di medici nel periodo dal gennaio 2000 al settembre 2004. Durante ogni visita sono stati considerati parametri clinici (n. di articolazioni dolenti e tumefatte, durata della rigidità mattutina, segni vitali ed eventuali segni di infezione), indici di flogosi e questionario HAQ. Inoltre, durante ogni valutazione, è stata posta particolare attenzione al rilevamento di eventuali segni o sintomi di malattia lupica, comprendenti rash malarico o discoide, fotosensibilità, aftosi orale, alterazioni urinarie o ematologiche, neuropatie, sierositi, secondo quanto previsto dai criteri classificativi per il LES (23). Prima di sottoporsi a terapia con anti-TNF α e ogni 6-12 mesi durante il trattamento, tutti i soggetti sono stati studiati per la ricerca e la caratterizzazione di autoanticorpi non organo specifici comprendenti: anticorpi antinucleo (ANA; immunofluorescenza indiretta su cellule HEP-2; Kallestad, Chaska, MN, USA), anti-dsDNA (metodica Farr, Kodak Clinical Diagnostics, Amersham, UK), anti-cardiolipina (aCL)

(24), anti- β 2glicoproteina I (a- β 2GPI; metodica ELISA) (25) e anti-ENA. La valutazione di anticorpi anti-dsDNA e ANA è stata considerata positiva, quando il siero presentava un valore ≥ 4.2 UI/ml e un titolo $>1:80$, rispettivamente. Anti-ENA sono stati studiati con metodica CIE (26), utilizzando come fonte antigenica un estratto di timo di coniglio e di milza umana (27, 28). Anticorpi anti-Ro/SSA sono stati inoltre ricercati con metodica ELISA, utilizzando proteine ricombinanti Ro60 e 52 kD (Pharmacia), in 83 dei 160 pazienti. Il cut off utilizzato è stato calcolato come il risultato dei valori medi + 3DS di 115 sieri ANA-negativi e 62 sieri ENA negativi. In sei pazienti sono stati riscontrati anticorpi anti-Ro/SSA: di questi, quattro risultavano positivi sia con CIE che con ELISA, mentre due presentavano anticorpi anti-60 kD esclusivamente rilevati con metodica ELISA. Tali sei pazienti sono stati quindi seguiti per 24 mesi, durante il trattamento con farmaci anti-TNF α . Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione oculistica con esecuzione di test di Shirmer e/o BUT; solo in quattro è stata invece eseguita una biopsia delle ghiandole salivari minori.

RISULTATI

Dati clinici articolari: i sei pazienti con AR e anticorpi anti-Ro/SSA, tutti di sesso femminile (età media 58 anni, DS: 9.8 anni), presentavano una malattia di lunga durata (media: 7 anni, range 5-22 anni) e non responsiva al trattamento con i comuni DMARDs (media 5 DMARDs; DS: 2.3). Quattro soggetti sono stati posti in trattamento con Infliximab al dosaggio di 3-5 mg/Kg e due con Etanercept (dosaggio 25 mgx2/settimana). Il trattamento con anti-TNF α è stato mantenuto per un periodo medio di 31 mesi (DS: 20.4 mesi); i dati clinici e sierologici di tutti i pazienti sono stati analizzati fino al 24° mese di trattamento. All'inizio della terapia tutti i pazienti mostravano un'artrite attiva (DAS medio: 5.5, DS: 1) con elevato numero di articolazioni dolenti (media: 25.3, DS: 2.16) e tumefatte (media: 17.3, DS: 8.6). Dopo l'inizio del trattamento si è osservato un rapido e significativo miglioramento clinico, che si è mantenuto stabile fino al 24° mese di terapia (Tab. I).

Manifestazioni extra-articolari: sintomi di sicca oculare ed orale erano riferiti da tutti i soggetti; ma solo quattro presentavano un quadro di ipolacrimia con sofferenza corneale e una sialoadenite cronica, dimostrata alla biopsia delle ghiandole salivari mi-

Tabella I - Modificazione del valore medio del DAS 44 al 6°, 12°, 18°, 24° mese di terapia con anti-TNF α in 6 pazienti affetti da AR con anti-Ro/SSA.

	DAS44 medio	p=
Esordio	5.56	
6 mesi	3.38	0.0063
12 mesi	3.41	0.03
18 mesi	3.33	0.010
24 mesi	2.88	0.006

norì. In questi soggetti (66.7%) è stato quindi possibile porre diagnosi di Sindrome di Sjögren (SS), sulla base dei criteri di Vitali et al. (29), in overlap con AR; negli altri due casi la sintomatologia di siccità soggettiva può essere considerata una manifestazione extra-articolare di AR. Tali sintomi non si sono modificati durante il trattamento con anti-TNF α . Una paziente presentava ripetuti episodi di episclerite bilaterale, non più manifestatisi dopo l'inizio del trattamento con Infliximab. In nessun soggetto sono state rilevate altre manifestazioni extra-articolari di malattia. Un soggetto, affetto da AR-SS, presentava fin dall'esordio manifestazioni cliniche, sierologiche ed istologiche di Cirrosi Biliare Primitiva (CBP), caratterizzata da rialzo di indici di colestatici, ipergammaglobulinemia di classe IgM, positività per AMA (M2/M4) e un quadro istologico di colangiolite autoimmune. Dopo un anno dall'inizio di Etanercept, la paziente è stata sottoposta ad una nuova biopsia epatica che ha mostrato una stabilità del quadro istologico. Inoltre, l'andamento sierologico degli enzimi di colestatici e del titolo delle IgM si è mantenuto stabile, non mostrando modificazioni significative tra il periodo pre e post-trattamento con Etanercept.

Effetti collaterali: la terapia con anti-TNF α è stata ben tollerata da tutti i soggetti; solo in una paziente si sono verificati episodi bronchitici recidivanti, risolti con terapia antibiotica. Una paziente, affetta da AR ed epatopatia HCV correlata, è stata po-

sta in trattamento con Etanercept: dopo otto mesi si è osservato un incremento di enzimi di citolisi epatica, pur senza osservare un incremento della viremia (704.000 copie di HCV prima di iniziare il trattamento e 224.000 copie dopo il termine), che ha indotto la sospensione della terapia.

Una seconda paziente con AR-SS ha sviluppato, dopo sei mesi dall'inizio di Infliximab, lesioni cutanee arrossate in volto e allo scollo, anticorpi anti-DNA nativo e consumo delle frazioni complementari. Tali lesioni erano istologicamente caratterizzate da dermatite dell'interfascia con depositi di IgM alla membrana basale compatibili con Lupus Eritematodes (LE).

Dati immunologici: prima dell'inizio del trattamento con anti-TNF α , 5 pazienti presentavano positività per ANA (83.3%) e un solo soggetto per anti- β_2 GPI di classe IgG, come mostrato in tabella II. Nessun soggetto aveva anticorpi anti-dsDNA e aCL circolanti.

Tre pazienti hanno sviluppato anticorpi anti-dsDNA dopo sei mesi, mentre un quarto siero ha presentato una reattività anti-dsDNA dopo 12 mesi dall'inizio della terapia. Tutti i soggetti erano in trattamento con Infliximab, mentre le due pazienti in terapia con Etanercept non hanno sviluppato nuovi autoanticorpi durante il follow-up (di 8 e 24 mesi, rispettivamente). Anticorpi anti-dsDNA, rilevati a titolo medio-basso, si sono confermati positivi, pur mostrando lievi oscillazioni nel titolo anticorpale durante il follow-up. La terapia con anti-TNF α è stata sospesa solo nella paziente con anti-DNA e LE, mentre gli altri tre soggetti con anti-DNA hanno proseguito il trattamento senza osservare alcuna manifestazione clinica lupus-like.

Nessun paziente ha sviluppato anticorpi a-CL, mentre la positività per anticorpi anti- β_2 GPI di classe IgG, riscontrata prima dell'inizio del trattamento in una paziente, non si è più confermata nei successivi controlli. In nessun paziente si è osservata la comparsa di nuove specificità anti-ENA, mentre il titolo di anticorpi anti-Ro, definito con metodi-

Tabella II - Variazione autoanticorpale durante il trattamento con farmaci anti-TNF α in 6 pazienti affetti da AR con anticorpi anti-Ro/SSA.

	Pre-trattamento Pazienti: 6	6 mesi Pazienti: 6	12 mesi Pazienti: 4	18 mesi Pazienti: 4	24 mesi Pazienti: 4
ANA	5 (83.3%)	5 (83.3%)	4 (100%)	3 (75%)	3 (75%)
Anti-Ro	6 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)
AntidsDNA	0	3 (50%)	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)
antiCL	0	0	0	0	0
Anti- β_2 GPI	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0

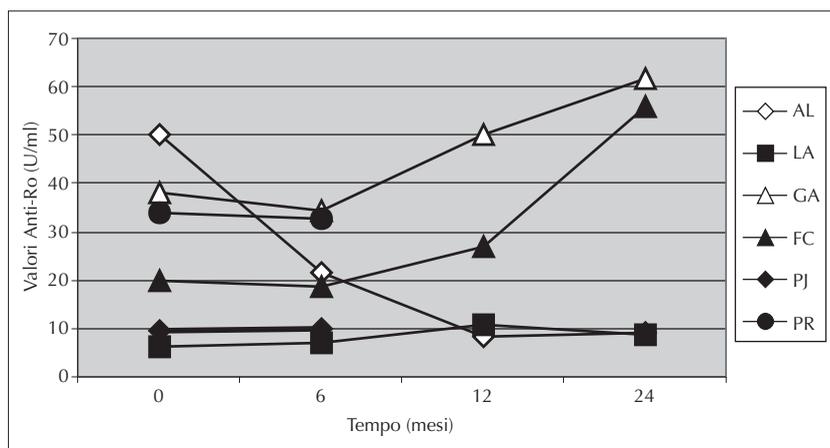


Figura 1 - Andamento del titolo degli anticorpi anti-Ro/SSA (rilevato con ELISA) dal tempo 0 al 24° mese di terapia anti-TNF α nei 6 pazienti affetti da AR.

Tabella III - Andamento del titolo di ANA durante il trattamento con farmaci anti-TNF α nei 6 pazienti affetti da AR con anticorpi anti-Ro/SSA*.

Paziente	Pre-trattamento	6 mesi	12 mesi	24 mesi
AL	640	640	640	640
LA	0	0	160	160
GA	640	640	640	640
FC	640	640	320	640
PJ	80	80	-	-
PR	1280	1280	-	-

*i valori numerici si riferiscono al reciproco del titolo anticorpale

ca ELISA, e il titolo di ANA, rilevato in modo semiquantitativo con IFI, si sono mantenuti stabili a 6, 12 e 24 mesi in tutti i soggetti in trattamento (Fig. 1 e Tab. III).

Pertanto, dopo 24 mesi, solo quattro pazienti sono rimasti in trattamento (tre con Infliximab e uno con Etanercept): tali soggetti hanno mantenuto stabile il titolo degli anticorpi anti-Ro e, quando presenti, ANA e anti-dsDNA.

DISCUSSIONE

Il rapporto tra autoimmunità e inibizione del TNF α presenta aspetti controversi. È infatti accertata la capacità di farmaci anti-TNF α di indurre produzione di autoanticorpi ex-novo in pazienti affetti da AR (6-12) e, talora, di manifestazioni cliniche lupus-like (6, 10, 15-17). D'altra parte, tali farmaci sono stati impiegati con successo nel trattamento di malattie autoimmuni sistemiche (LES e SS) (18-21). Infatti, il trattamento con Infliximab nel LES ha dimostrato l'efficacia nel dominare le manifestazioni renali di malattia (18, 19), anche se scarsamen-

te utile nel controllare l'artrite negli stessi pazienti (18). Allo stesso modo, il trattamento con Infliximab e con Etanercept in piccole casistiche di pazienti con SS, non induce peggioramento dei sintomi di sicca orale e congiuntivale, né causa la comparsa di altri sintomi di connettivite (20, 21). Nel presente studio abbiamo valutato sei pazienti affetti da Artrite Reumatoide di lunga durata (media: 7 anni) e non responsiva al trattamento con i classici DMARDs; tutti i soggetti presentavano anticorpi anti-Ro/SSA e sono stati trattati con farmaci anti-TNF α . Quattro di essi avevano una diagnosi di overlap AR/SS. Diversamente da quanto segnalato nei pazienti con artrite lupica (18), in tutti i nostri soggetti si è osservata una rapida e duratura risposta alla terapia con miglioramento dell'attività di malattia tra l'inizio e la fine dell'osservazione ($p < 0.006$). I sintomi di sicca si sono mantenuti stazionari durante il trattamento in tutti i pazienti, in accordo con quanto già descritto nei lavori precedenti (20, 21). Anticorpi anti-DNA nativo sono stati rilevati globalmente nel 66.7% dei casi (4 pazienti), confermando i dati della letteratura che segnalano l'induzione di tali anticorpi nel

7-85% dei casi (6-12). In tre soggetti gli anti-DNA sono comparsi entro i sei mesi e nel quarto entro i 12 mesi dall'inizio della terapia. Tutti erano in trattamento con Infliximab: uno solo di questi ha sviluppato manifestazioni cutanee da fotosensibilità con caratteristiche istologiche di LE, risoltesi dopo la sospensione del farmaco (6, 10, 15-17). Nessun soggetto ha sviluppato anticorpi anticardiolipina, né anti- β_2 glicoproteina I. La positività per anticorpi anti-Ro/SSA si è confermata nel tempo, senza presentare oscillazioni significative del titolo anticorpale. Al contrario, nessun paziente ha mostrato un'aggiunta di altre specificità anti-ENA o di manifestazioni cliniche di connettivite.

Una paziente affetta da overlap AR-SS-CBP ha mostrato una stabilità degli enzimi di colestasi e del titolo di immunoglobuline di classe IgM, parametri considerati marcatori di colangiolite autoimmune (30). Inoltre, dal punto di vista istologico, si è osservato un arresto della progressione della malattia dall'inizio della terapia con Etanercept. Per quanto non siano stati descritti casi di CBP tratta-

ti con farmaci anti-TNF α , è noto che i livelli sierici di TGF β e TNF α rappresentano un marcatore di severità di malattia biliare (31), per cui il blocco di tali citochine può giustificare un miglioramento clinico e un arresto della progressione istologica della patologia.

In conclusione, in base alla nostra esperienza, il trattamento con anti-TNF α risulta efficace in pazienti affetti da AR con anticorpi anti-Ro/SSA. Quattro pazienti sviluppano nuovi autoanticorpi anti-DNA e, solo un soggetto, manifestazioni cliniche di lupus-like. La comparsa di malattia lupica indotta da tali farmaci può quindi essere considerato un evento poco frequente, anche in pazienti che presentano un'AR con un ricco repertorio immunologico o in overlap con altra connettivite. Ciò nonostante, è necessario prestare particolare attenzione alla comparsa di nuove specificità anticorpali o di manifestazioni cliniche di connettivite, dato che farmaci anti-TNF α possono svelare forme di overlap AR/LES in pazienti con un particolare substrato genetico predisponente (HLA DR3) (32).

RIASSUNTO

Sei pazienti affetti da AR con anticorpi anti-Ro/SSA sono stati trattati con inibitori del TNF α e seguiti per 24 mesi. In tutti i casi si è ottenuto un significativo miglioramento clinico dell'AR. In 4 casi sono comparsi antidsDNA che hanno mantenuto una sostanziale stabilità nel corso del follow-up. Allo stesso modo il titolo di ANA e anti-Ro/SSA non ha mostrato significative variazioni. In un caso il trattamento è stato sospeso per la comparsa di dermatite lupica.

Parole chiave - Artrite reumatoide, anti-TNF α , anti-Ro/SSA, ANA, anti-DNA.

Key words - Rheumatoid arthritis, anti-TNF α , anti-Ro/SSA, ANA, anti-DNA.

BIBLIOGRAFIA

- Imperato AK, Bingham CO, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. Clin Exp Rheumatol 2004; 22 (Suppl 35): S108-S114.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Eng J Med 1999; 340: 253-9.
- Maini R, St.Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. Lancet 1999; 354: 1932-9.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Eng J Med 2000; 343: 1594-602.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003; 48: 35-45.
- Charles PJ, Smeenk RJT, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of autoantibodies to double-stranded DNA induced in Rheumatoid Arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor α . Arthritis Rheum 2000; 43: 2383-90.
- Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, Bienvenu J, Fabien N. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune

- clinical manifestations: a two year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R535-43.
8. De Rycke L, Kruihof E, Van Damme N, Hoffman IEA, Van den Bossche N, Van den Bosch F, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1015-23.
 9. Louis M, Rauch J, Armstrong M, Fitzcharles MA. Induction of autoantibodies during prolonged treatment with infliximab. *J Rheumatol* 2003; 30: 2557-62.
 10. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNFalpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 403-7.
 11. Bobbio-Pallvicini F, Alpini C, Caporali R, Avasse S, Bugatti S, Montecucco CM. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R264-72.
 12. Allanore Y, Sellam J, Batteux F, Job Deslandre C, Weill B, Kahan A. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 756-8.
 13. Ferraccioli GF, Mecchia F, Di Poi E, Fabris M. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid patients treated with etanercept or conventional combination therapy: direct and indirect evidence of a possible association with infections. *Ann Rheum Dis* 2002; 82: 358-61.
 14. Jonsdottir T, Forslid J, van Vollenhoven A, Harju A, Brannemark S, Klareskog I, et al. Treatment with tumor necrosis factor α antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1075-8.
 15. Swale VJ, Perrett CM, Denton CP, Black CM, Rustin MH. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 604-7.
 16. Lepore L, Marchetti F, Facchini S, Leone V, Ventura A. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheum* 2003; 21: 276-7.
 17. Carlson E, Rothfield N. Etanercept-induced lupus-like syndrome in a patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1165-6.
 18. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. TNF blockade in systemic lupus erythematosus (SLE) appears safe and effective, inducing lasting reductions in proteinuria. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl 1): 113.
 19. Principi M, Di Leo A, Ingresso M, Pisani A, Marangi S, Amoruso A, et al. Lupus nephritis improvement after anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment for Crohn's disease: a case report. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2004; 26: 243-8.
 20. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2240-5.
 21. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, Combe B, et al. Inefficacy of Infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1270-6.
 22. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane D, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
 23. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
 24. Harris EN. The Second International anti-cardiolipin standardization workshop. The Kingston anti-phospholipid antibody study (KAPS) group. *Ann J Clin Pathol* 1990; 94: 476-84.
 25. Balestrieri G, Tincani A, Spatola L, Allegri F, Prati E, Cattaneo R, et al. Antibeta β glycoprotein I: a marker of antiphospholipid syndrome? *Lupus* 1995; 4: 122-30.
 26. Bernstein RM, Bunn CC, Hughes GRV. Identification of antibodies to acidic antigens by counterimmunoelectrophoresis. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 554-5.
 27. Clark G, Reichlin M, Tomasi TB. Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1969; 102: 117-22.
 28. Venables PJW, Smith PR, Maini RN. Purification and characterization of the Sjogren's Syndrome A and B antigens. *Clin Exp Immunol* 1983; 54: 731-8.
 29. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
 30. Romero-Gomez M, Wichmann I, Crespo J, Pares A, Rodrigo L, Alvarez A, Diago M, et al. Serum immunological profile in patients with chronic autoimmune cholestasis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2150-7.
 31. Neuman M, Angulo P, Malkiewicz I, Jorgensen R, Shear N, Dickson ER, Haber J, Lindor K. Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor beta reflect severity of liver damage in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 196-202.
 32. Novak S, Cikes N. Infliximab-induced lupus or rheumatoid arthritis (RA) overlapping with systemic lupus erythematosus (SLE) unmasked by infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 268.