

## LAVORO ORIGINALE

# Inibizione del TNF $\alpha$ in pazienti con anticorpi anti-Ro/SSA e artrite reumatoide: analisi clinica e sierologica\*

## *TNF $\alpha$ inhibition in anti-Ro/SSA positive patients with rheumatoid arthritis: clinical and immunological effects*

I. Cavazzana<sup>1</sup>, F. Bobbio-Pallavicini<sup>2</sup>, C. Bazzani<sup>1</sup>, E. Bravi<sup>2</sup>, S. Zingarelli<sup>1</sup>, A. Ceribelli<sup>1</sup>, R. Caporali<sup>2</sup>, R. Cattaneo<sup>1</sup>, F. Franceschini<sup>1</sup>, C. Montecucco<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Reumatologia e Immunologia Clinica, Cattedra di Reumatologia, Spedali Civili, Brescia

<sup>2</sup>Cattedra e Unità Operativa di Reumatologia, Ospedale S. Matteo, Pavia

### SUMMARY

**Objective:** to analyse efficacy and safety of anti-TNF $\alpha$  treatment in 17 patients with rheumatoid arthritis (AR) and anti-Ro antibodies, in order to detect difference in clinical and immunological response.

**Methods:** 322 patients, affected by RA and treated with anti-TNF $\alpha$  drugs, were considered, searching every 6-12 months ANA, anti-dsDNA and anti-ENA antibodies. Seventeen were anti-Ro positive and 305 anti-Ro negative before starting treatment.

**Results:** anti-Ro positive subjects showed active arthritis at baseline (mean DAS: 5), with frequent extra-articular features, such as ocular and oral sicca symptoms. They showed rapid and stable improvement during the treatment, without significant difference compared to anti-Ro negative group. A good clinical Eular response was shown in 46% of anti-Ro negative subjects, steady stable during time. On the contrary, fewer anti-Ro positive patients seem to be "good" responders. RA remission (DAS <1,6) was achieved in 9-25% of anti-Ro positive and 21-29% of anti-Ro negative, without significant difference. Antinuclear antibodies tend to increase in both groups, during the time. Anti-DNA increased to 40% of anti-Ro positive sera since 6<sup>th</sup> month, while they slightly increased in first 12 months in anti-Ro negative ones, then decreased to baseline value. No differences were shown about the frequency and reasons of anti-TNF $\alpha$  withdrawal, except for cutaneous lupus-like disease, more detected in anti-Ro positive group.

**Conclusions:** anti-TNF $\alpha$  drugs are effective in anti-Ro positive RA as well as other RA patients. Anti-DNA positivity and lupus-like disease were more frequently observed in anti-Ro positive group.

Reumatismo, 2006; 58(4):275-282

### INTRODUZIONE

Anticorpi anti-Ro/SSA sono frequentemente riscontrati in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (1-3), LES in overlap con Sindrome di Sjögren (SS) (4), lupus cutaneo subacuto (SCLE) (5), e, più raramente, nell'ambito della polimiosite (PM) (6) e artrite reumatoide (AR).

\*Lavoro premiato al XLII Congresso Nazionale SIR, Verona 2005

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Ilaria Cavazzana

Servizio di Reumatologia, Spedali Civili

Piazzale Spedali Civili, 1 - 25100 Brescia

E-mail: ilariacava@virgilio.it

Alcuni autori, infatti, segnalano una prevalenza di tale specificità anticorpale nel 3-15% delle AR (7, 8), definendo una malattia articolare erosiva (9), ma caratterizzata da frequenti manifestazioni extra-articolari (sicca, vaculite cutanea, leucopenia), maggior attivazione del sistema immunitario (iper-gammaglobulinemia, alto titolo di fattore Reumatoide e ANA) e particolari caratteristiche immunofenotipiche (7, 8, 10-13).

Il nostro gruppo aveva precedentemente segnalato la buona risposta clinica alla terapia con farmaci anti-TNF $\alpha$  in sei pazienti affetti da AR con anticorpi anti-Ro/SSA e non responsiva al trattamento con comuni farmaci immunosoppressori (DMARDs) (14). I farmaci anti-TNF $\alpha$ , quotidianamente utilizzati nel trattamento dell'AR aggressiva

siva (15-19), sono spesso gravati dall'induzione di autoanticorpi circolanti e manifestazioni cliniche "lupus-like" (20-32), il cui meccanismo non è stato ancora chiarito (33, 34). Ciò nonostante, tali farmaci sono stati utilizzati in piccoli gruppi di pazienti affetti da malattie con un ricco repertorio autoanticorpale (LES e SS), senza peggioramento clinico, né incremento significativo del titolo autoanticorpale (35-41).

In questo studio retrospettivo abbiamo analizzato la risposta al trattamento anti-TNF $\alpha$  in 17 pazienti affetti da AR con anticorpi anti-Ro/SSA, confrontandola con quella di 305 soggetti con AR anti-Ro/SSA negativi, allo scopo di analizzare differenze nella risposta clinica e, soprattutto, nell'induzione di autoanticorpi circolanti.

## PAZIENTI E METODI

Trecentoventidue pazienti, affetti da AR (42), sono stati trattati con farmaci anti-TNF $\alpha$  (Infliximab o Etanercept) e seguiti ogni otto settimane presso due Centri Reumatologici italiani da Gennaio 2000 a Settembre 2005.

Tutti i dati clinici e di laboratorio sono stati retrospettivamente raccolti e analizzati, considerando 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. Sono stati quindi calcolati, ogni sei mesi, i valori di DAS (disease activity index) (43) per ogni soggetto e valutato il grado di risposta clinica secondo i criteri EULAR (44). Inoltre, sono stati raccolti eventuali segni o sintomi di malattia lupica, comprendenti rash malare o discoidi, fotosensibilità, aftosi orale, alterazioni urinarie o ematologiche, neuropatie, sierositi, secondo quanto previsto dai criteri classificativi per il LES (45).

Prima di sottoporsi a terapia con anti-TNF $\alpha$  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. Anticorpi antinucleo (ANA) sono stati studiati con immunofluorescenza indiretta su cellule HEp-2 (Kallestad, Chaska, MN, USA o Immunoconcept, Sacramento, CA, USA) considerandoli positivi ad un titolo >1:80. Anticorpi anti-DNA nativo sono stati testati in 212 sieri con metodica di Farr (Kodak Clinical Diagnostics, Amersham, UK), mentre i restanti 110 con metodica di immunofluorescenza indiretta (CLIFT) (INOVA, San Diego, CA, USA)

ed ELISA commerciale (Axis-Shield, Dundee, UK). Metodiche ELISA sono state utilizzate per la ricerca di anticorpi anticardiolipina e anti-b2glicoproteina I (a-b2GPI) (46, 47).

Anti-ENA sono stati studiati con metodica CIE in 211 sieri (48), utilizzando come fonte antigenica un estratto di timo di coniglio e di milza umana (49, 50). Anticorpi anti-Ro/SSA sono stati inizialmente analizzati con metodica ELISA (211 sieri: Pharmacia Diagnostics, Freiburg, Germany; 111 sieri: Diastat<sup>TM</sup>, Axis Shield, Dundee, UK): i sieri anti-Ro positivi sono poi stati confermati con metodica CIE. Diciassette pazienti sono risultati anti-Ro positivi e 305 negativi.

Analisi statistica: tutti i parametri sono stati analizzati applicando il test X<sup>2</sup> (con correzione di Yates). Il test t di Student t test è stato utilizzato per confrontare i due gruppi

## RISULTATI

### *Dati demografici*

I 17 pazienti con anticorpi anti-Ro/SSA (rapporto femmine: maschi pari a 3,2:1, età media di 56,8 anni) erano affetti da AR di lunga durata (media: 12,4 anni. DS: 6 anni) ed erano stati precedentemente trattati con farmaci immunosoppressori (DMARDs) (media: 4,2, DS: 2), senza significativa risposta clinica.

Undici pazienti sono stati trattati con Infliximab e sei con Etanercept per un periodo medio di 29,6 mesi (DS: 17 mesi).

Tali pazienti non presentavano differenze significative rispetto agli altri 305 soggetti, per quanto riguarda la distribuzione tra sessi, durata di malattia, precedente trattamento con DMARDs e scelta del farmaco anti-TNF $\alpha$ .

**Tabella 1** - Manifestazioni articolari in 17 affetti da AR con anticorpi anti-Ro prima del trattamento con farmaci anti-TNF $\alpha$ .

	<i>Anti-Ro positivi</i>
N. articolazioni dolenti media (DS) (44)	20,76 (9,58)
N. articolazioni tumefatte media(DS) (44)	13,05 (8)
Indice di Ritchie media (DS)	25,31 (13,6)
DAS media (DS)	5,017(1,02)
VES (DS)	37,35 (24,57)
N. pazienti con erosioni	16/17

**Tabella II** - Manifestazioni extraarticolari e autoanticorpi in 17 pazienti affetti da AR con anticorpi anti-Ro prima del trattamento con farmaci anti-TNF $\alpha$ .

	Anti-Ro positivi (n. 17)	%
Xerostomia	7	41,1
Xeroftalmia	7	41,1
Fotosensibilità	1	5,8
Episclerite	1	5,8
Neuropatie periferiche	1	5,8
Fattore Reumatoide	16	94,1
ANA	14	82,3
Anti-DNA nativo	2	11,7
Anti-cardiolipina e/o anti-b2GPI	1/7	14

**Manifestazioni cliniche**

Come mostrato in tabella I, il gruppo anti-Ro/SSA positivo mostrava un'artrite polistazionale, erosiva nel 94% dei casi, con elevato indice di attività (DAS) prima di iniziare il trattamento anti-TNF $\alpha$ . Rispetto al gruppo anti-Ro negativo, tali pazienti presentavano una malattia più attiva con valore di DAS più elevato (DAS medio anti-Ro positivi: 5,017; DAS medio anti-Ro negativi: 4,39; p: 0,006)

Le manifestazioni extra-articolari più registrate sono rappresentate da xerostomia e xeroftalmia (7 soggetti: 41% dei casi), significativamente più frequenti rispetto al gruppo senza anticorpi anti-Ro: infatti in tale gruppo è stata riscontrata la presenza di xeroftalmia e xerostomia nel 8,8% e 16,4%, rispettivamente (p: 0,0001 e p: 0,022). Più raramente

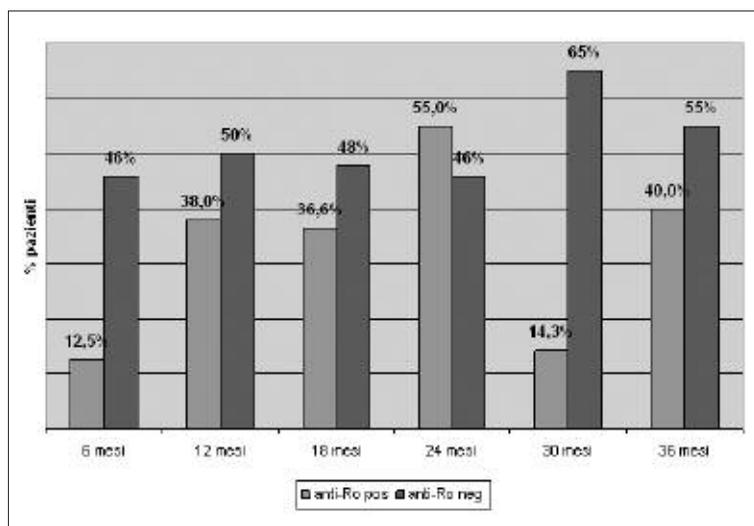
sono state riscontrate fotosensibilità, episcleriti e neuropatie periferiche (5,8%) (Tab. II). Per quanto riguarda l'assetto autoanticorpale, la positività per Fattore Reumatoide e anticorpi anti-nucleo (ANA) è stata riscontrata nel 94% e 82%, rispettivamente, più frequentemente che nel gruppo anti-Ro negativo (p: 0,02 e p: 0,0008). Nei soggetti anti-Ro positivi, ANA sono stati rilevati a titolo medio-alto (1.320-1:640), prevalentemente con pattern punteggiato, mentre nel gruppo anti-Ro negativo anticorpi antinucleo, a titolo minore, erano distribuiti tra pattern punteggiato (49 sierii), omogeneo (39 sierii) e nucleolare (7 sierii). Anticorpi anti-dsDNA e anti-fosfolipidi (aCL e/o anti-beta2GPI) sono stati, invece, riscontrati più raramente (due e un soggetto anti-Ro positivo, rispettivamente), senza differenze tra i due gruppi.

**Risposta clinica e autoanticorpale**

Il trattamento anti-TNF $\alpha$  ha indotto un significativo miglioramento dal 6° al 36° mese di osservazione: infatti la maggior parte dei soggetti ha mostrato una risposta clinica, secondo i criteri EULAR, già dopo 6 mesi di terapia in entrambi i gruppi, senza differenze statisticamente significative (Tab. III). Analizzando il grado di risposta al trattamento (Fig. 1), il 46% dei soggetti anti-Ro negativi ha dimostrato una risposta clinica "buona" dopo sei mesi, mantenendola stabilmente nel tempo; al contrario, a sei mesi solo il 12,5% dei soggetti anti-Ro positivi ha risposto in modo "buono", con una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo anti-Ro negativo (p: 0,016). Durante il follow up invece i due gruppi mostrano un tasso simile di risposta "buona", tranne che a 30 mesi quando il gruppo anti-Ro positivo mostra una significativa riduzione di pazienti "good responder" (14,3%, p: 0,025).

**Tabella III** - Risposta EULAR in 305 soggetti anti-Ro negativi e 17 anti-Ro positivi, in trattamento con farmaci anti-TNF $\alpha$ .

	N. pazienti anti-Ro neg (%)	N. pazienti anti-Ro pos (%)	p
6 mesi	205/247 (83)	13/16 (81.2)	ns
12 mesi	146/186 (78,5)	10/13 (77)	ns
18 mesi	107/131 (81,7)	11/11 (100)	ns
24 mesi	86/104 (82,7)	9/9 (100)	ns
30 mesi	73/80 (91,2)	7/7 (100)	ns
36 mesi	49/56 (87,5)	4/4 (100)	ns



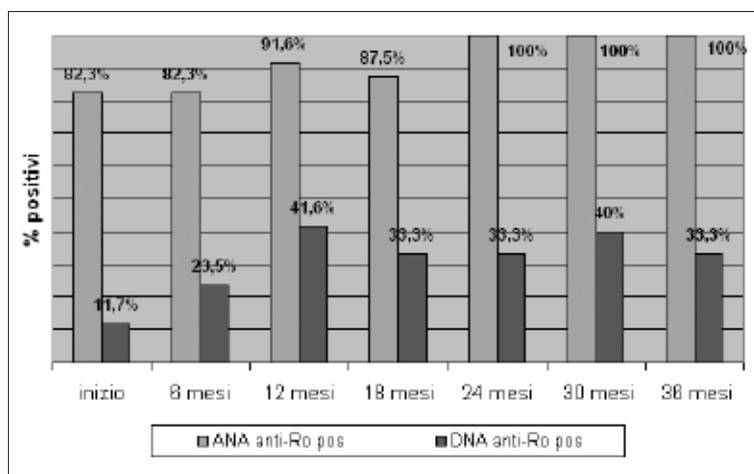
**Figura 1** - Percentuale di soggetti (calcolata sul totale dei pazienti per ogni gruppo) con risposta "buona" (secondo i criteri EULAR) nei gruppi anti-Ro positivo e anti-Ro negativo in trattamento con farmaci anti-TNF $\alpha$ .

Analizzando i valori grezzi di DAS, si è osservato in entrambi i gruppi una significativa riduzione rispetto ai valori di partenza: da un punteggio medio di 4,4 (DS: 0,96) si è ottenuto a sei mesi un valore medio di DAS pari a 2,5 (DS: 1,1) ( $p: 3 \times 10^{-69}$ ), mantenuto stabile nel tempo fino a 36 mesi di terapia. Una remissione clinica, giudicata tale per valori di DAS  $< 1,6$  (43), è stata ottenuta in una minore proporzione di pazienti (9-25% dei soggetti anti-Ro positivi e 21-29% del gruppo anti-Ro negativo), senza significativa differenza tra i due gruppi.

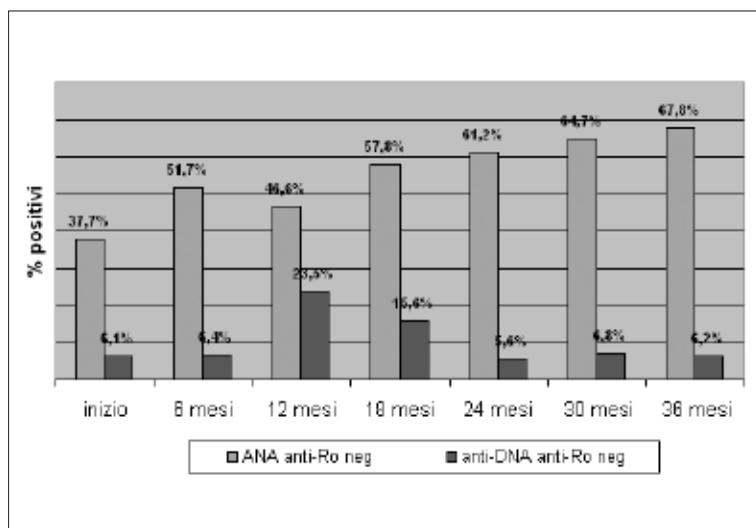
Per quanto riguarda l'andamento dell'assetto autoanticorpale nei 322 pazienti, la positività per anticorpi anti-nucleo, riscontrata globalmente prima del trattamento in 106 pazienti (39% dei sierici), tende a crescere dal 6° mese di trattamento, fino a rag-

giungere il 71% a 36 mesi, con una differenza sempre statisticamente significativa rispetto al valore iniziale. Al contrario, la positività per anticorpi anti-dsDNA, riscontrata globalmente nel 6,6%, cresce solo dal 12° mese fino a 25,7% e 17,8% ( $p: 0,00001$  e  $p: 0,011$ ) e tende poi a tornare al valore iniziale.

In particolare, i pazienti anti-Ro positivi e anti-Ro negativi hanno mostrato un diverso andamento degli autoanticorpi in risposta alla terapia anti-TNF $\alpha$ . Infatti nel gruppo con anticorpi anti-Ro, come mostrato nella figura 2, la positività ANA raggiunge rapidamente il 100%, mentre il riscontro di anticorpi anti-dsDNA, inizialmente positivo nel 11,7% dei pazienti, tende a crescere fin dal 6° mese di trattamento fino a raggiungere una positività in circa il 40% dei soggetti dal 12° mese, mantenendo-



**Figura 2** - Andamento autoanticorpale (ANA e anti-dsDNA) nel gruppo anti-Ro positivo durante il trattamento anti-TNF $\alpha$ .



**Figura 3** - Andamento autoanticorpale (ANA e anti-dsDNA) nel gruppo anti-Ro negativo durante il trattamento anti-TNF $\alpha$ .

si stabile fino al 36° mese. Un diverso andamento si può osservare nel gruppo anti-Ro negativo (Fig. 3): la positività per ANA tende a crescere progressivamente dal 37,7% al 67,8%, mentre gli anti-dsDNA rimangono stabili fino al 6° mese (6,4%), aumentano al 12° e 18° mese (23,5% e 15,6%) per poi rientrare al valore iniziale dal 24° mese.

### **Effetti collaterali**

Il trattamento anti-TNF $\alpha$  è stato ben tollerato nei 17 soggetti anti-Ro positivi. La terapia è stata sospesa in otto pazienti (47%): in quattro casi per rialzo di anti-DNA nativo con consumo dei fattori del complemento; due di essi hanno sviluppato malattia lupus-like, con alopecia, lesioni cutanee istologicamente caratterizzate da infiltrato infiammatorio e dermatite dell'interficies e, in un solo soggetto, aftosi orale. Un paziente ha sospeso il trattamento per la comparsa di orticaria e un soggetto per fibrillazione atriale. Da segnalare la diagnosi di linfoma non Hodgkin (LNH) in un paziente anti-Ro positivo dopo 24 mesi di trattamento. In nessun paziente è stata riscontrata inefficacia della terapia, né infezioni recidivanti. Confrontando la tollerabilità del trattamento nel gruppo anti-Ro positivo e anti-Ro negativo, non è stata rilevata alcuna differenza riguardo la frequenza di sospensione (32% nei soggetti senza anti-Ro) e le cause di sospensione, tranne che per l'induzione di malattia lupus-like, rilevata solo in tre pazienti anti-Ro negativi (0,9% vs 11,7% nel gruppo anti-Ro positivo; p: 0,012). Il trattamento anti-TNF $\alpha$  è stato impostato in 13 pazienti con infezione cronica da HBV (4 casi) e HCV (9 casi). Dodici soggetti erano anti-Ro

negativi e uno anti-Ro positivo: in questo paziente la terapia è stata sospesa per il progressivo incremento degli indici di citolisi epatica, mentre negli altri non sono stati registrati effetti indesiderati.

### **DISCUSSIONE**

La complessa associazione tra artrite e anticorpi anti-Ro è stata affrontata da diversi autori, con l'enucleazione di tre grosse manifestazioni articolari nell'ambito delle patologie anti-Ro associate: tali autoanticorpi, specie rivolti verso la proteina di 52 kD, sono stati descritti frequentemente nella artropatia non erosiva di Jaccoud isolata o nell'ambito del LES (51, 52) e nelle rare forme di overlap fra AR e LES, nelle quali si riscontrano artriti persistenti con minor grado di erosioni e frequenti deformità (53). Infine, diversi autori hanno descritto anticorpi anti-Ro anche nell'ambito dell'AR, riconoscendo un subset di malattia con ricca attivazione del sistema immunitario, frequenti manifestazioni extra-articolari (7-13) e immunofenotipo HLA DR2/DR3 (13).

Su questa base era possibile immaginare che tale gruppo di pazienti potesse comportarsi in modo differente soprattutto riguardo all'evoluzione radiologica: tali soggetti, invece, mostrano un'artrite paragonabile alle altre forme di AR sia per erosioni, che per il numero di DMARDs utilizzati durante la storia clinica di malattia (9). Nel presente lavoro, infatti, sono stati studiati 17 pazienti anti-Ro positivi con AR in trattamento con farmaci anti-TNF $\alpha$ , che mostrano caratteristiche cliniche ar-

ticolari e attività di malattia paragonabile ai 305 pazienti anti-Ro negativi. La risposta al trattamento appare rapida e stabile in entrambi i gruppi, raggiungendo già dopo 6 mesi un valore di DAS pari a 2,5, indicativo di buon controllo di malattia (43). In realtà, analizzando il grado di miglioramento secondo i criteri EULAR, emerge come il gruppo anti-Ro negativo ottenga una migliore risposta rispetto al gruppo anti-Ro positivo, forse in ragione di un'attività di malattia significativamente maggiore in quest'ultimo gruppo all'inizio del trattamento rispetto ai soggetti anti-Ro negativi. L'efficacia della terapia anti-TNF $\alpha$  in questo gruppo di AR con frequenti manifestazioni extra-articolari (sicca) e ricco repertorio autoanticorpale (anticorpi anti-nucleo con specificità anti-Ro e maggior frequenza di positività per Fattore Reumatoide) sembra essere in linea con la brillante, anche se temporanea, risposta a tale trattamento nelle forme di artrite in corso di LES (35). Al contrario, né la terapia con Infliximab, né con Etanercept sembra determinare un miglioramento nella sintomatologia articolare e ghiandolare dei soggetti adulti affetti da SS primaria (37-39), mentre è segnalato solo un caso di remissione dell'artrite nell'ambito della SS pediatrica (41).

A fronte di una paragonabile efficacia, la terapia prolungata con anti-TNF $\alpha$  ha permesso di svelare un diverso comportamento dei due gruppi riguardo alla risposta autoanticorpale. Infatti, nei soggetti con anticorpi anti-Ro si osserva una rapida comparsa di anticorpi anti-DNA nativo dal 6° mese di trattamento, raggiungendo una positività cir-

ca nel 40% dei pazienti. Tale dato concorda con la segnalazione di un significativo rialzo di anticorpi anti-DNA nativo nella maggior parte dei pazienti lupici trattati con Infliximab (35), mentre non vi sono sicure segnalazioni nelle casistiche di SS (37-41). Al contrario nei soggetti anti-Ro negativi, tale rialzo sembra essere meno significativo e per un periodo limitato nel tempo, in accordo con altri autori che descrivono la comparsa di nuovi autoanticorpi come un fenomeno transitorio (25) e limitato ai primi mesi di terapia (22-24). Il diverso comportamento dei due gruppi può essere interpretato come risultato di un diverso grado di attivazione del sistema immunitario e una maggiore "reattività" dei soggetti con anticorpi anti-Ro al trattamento anti-TNF $\alpha$ . L'inibizione di tale citochina infatti sembra indurre la comparsa di nuovi autoanticorpi anche grazie ad un'aumentata espressione di HLA-DR su cellule mieloidi con conseguente iperattivazione di cellule T autoantigeni-specifici (21). La più frequente comparsa di anticorpi anti-DNA, anche se non significativamente maggiore rispetto al gruppo anti-Ro negativo, rende ragione dell'aumentata incidenza di malattia lupus-like nei pazienti anti-Ro positivi, caratterizzata da prevalenti manifestazioni cutanee, come già precedentemente segnalato (29-31). In conclusione, il trattamento anti-TNF $\alpha$  appare efficace e ben tollerato nei pazienti affetti da AR con anticorpi anti-Ro: tali soggetti devono essere strettamente monitorati al fine di svelare l'eventuale comparsa di malattia lupus-like, che sembra essere più frequente rispetto a soggetti con AR senza altri autoanticorpi.

## RIASSUNTO

Diciassette pazienti affetti da AR con anti-Ro sono stati trattati con farmaci anti-TNF $\alpha$  e confrontati con 305 pazienti anti-Ro negativi. Si è ottenuto un significativo miglioramento clinico in tutti i soggetti, mentre una remissione si è verificata nel 9-25%. Nel gruppo anti-Ro positivo si assiste ad un incremento di anti-DNA fino al 40%. Nel gruppo anti-Ro negativo, la positività per anti-DNA aumenta transitoriamente fino al 12° mese, tornando al valore basale. Una malattia lupus-like con manifestazioni cutanee è più frequente nei soggetti anti-Ro positivi, mentre non vi sono altre differenze riguardo alla frequenza e la causa di sospensione della terapia.

**Parole chiave** - Artrite reumatoide, anti-TNF $\alpha$ , anti-Ro/SSA.

**Key words** - Rheumatoid arthritis, anti-TNF $\alpha$ , anti-Ro/SSA.

## BIBLIOGRAFIA

1. Maddison PJ, Provost TT, Reichlin M. Serologic findings in patients with "ANA-negative" SLE. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 87-94.
2. Provost TT, Arnett FC, Reichlin M. C2 deficiency, lupus erythematosus, and anti-cytoplasmic Ro(SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1279-82.
3. Tappiner G, Hintner H, Scholz S, Albert E, Lihert J, Wolff K. Systemic lupus erythematosus in hereditary deficiency of the fourth component of complement. *J Am Acad. Dermatol* 1982; 7: 66-79.

4. Provost TT, Talal N, Harley JB, Reichlin M, Alexander EL. The relationship between anti-Ro (SS-A) antibody positive Sjögren's syndrome and anti-Ro(SS-A) antibody positive lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1998; 124: 63-71.
5. McCauliffe DP. Cutaneous diseases in adults associated with anti-Ro/SS-A autoantibody production. *Lupus* 1997; 6: 158-66.
6. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheum* 1997; 9: 527-35.
7. Skopouli FN, Andonopoulos AP, Moutsopoulos HM. Clinical implication of the presence of anti-Ro(SSA) antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 1988; 3: 381-8.
8. Bernstein RM, Bunn CC, Hughes GRV, Francoeur AM, Mathews MP. Cellular protein and RNA antigens in autoimmune disease. *Mol Biol Med* 1984; 2: 105-20.
9. Cavazzana I, Franceschini F, Quinzanini M, Manera C, Del Papa N, Maglione W, et al. Anti-Ro/SSA antibodies in Rheumatoid Arthritis: clinical and immunologic associations. *Clin Exp Rheum* 2006; 24: 59-64.
10. Moutsopoulos HM, Giotaki H, Maddison PJ, Mavridis AC, Drosos AA, Skopouli FN. Antibodies to cellular antigens in Greek patients with autoimmune rheumatic diseases: anti-Ro(SSA) antibody a possible marker of penicillamine-D intolerance. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 285-7.
11. Moutsopoulos HM, Skopouli FN, Sarras AK, Tsampoulas C, Mavridis AC, Costantopoulos SH, et al. Anti-Ro(SSA) positive rheumatoid arthritis (RA): a clinicoserological group of patients with high incidence of D-penicillamine side effects. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 215-9.
12. Tishler M, Golbrut B, Shoenfeld Y, Yaron M. Anti-Ro(SSA) antibodies in patients with rheumatoid arthritis- a possible marker for gold induced side effects. *J Rheumatol* 1994; 21: 1040-2.
13. Boire G, Menard HA, Gendron M, Lussier A, Myhal D. Rheumatoid arthritis: anti-Ro antibodies define a non-HLA-DR4 associated clinicoserological cluster. *J Rheumatol* 1993; 20: 1654-60.
14. Cavazzana I, Franceschini F, Danieli E, Frassi M, Vianelli M, Gorla R, et al. Anti-TNF $\alpha$  treatment in patients with rheumatoid arthritis and anti-Ro/SSA. *Reumatismo* 2005; 57: 267-72.
15. Imperato AK, Bingham CO, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (35 Suppl): S108-S114.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
20. 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 a. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2383-90.
21. 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.
22. De Rycke L, Kruithof 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.
23. Louis M, Rauch J, Armstrong M, Fitzcharles MA. Induction of autoantibodies during prolonged treatment with infliximab. *J Rheumatol* 2003; 30: 2557-62.
24. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF $\alpha$  therapy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 403-7.
25. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avalu S, Bugatti S, Montecucco CM. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R264-72.
26. 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.
27. 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.
28. Jonsdottir T, Forslid J, van Vollenhoven A, Harju A, Brannemark S, Klareskog L, et al. Treatment with tumor necrosis factor a antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1075-8.
29. Swale VJ, Perrett CM, Denton CP, Black CM, Rustin MH. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 604-7.
30. 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.
31. Carlson E, Rothfield N. Etanercept-induced lupus-like

- syndrome in a patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1165-6.
32. De Brandt M, Sibilia J, Le Loet X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R545-51.
  33. D'Auria F, Rovere-Querini P, Giazzon M, Ajello P, Baldissera E, Manfredi AA, et al. Accumulation of plasma nucleosomes upon treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha antibodies. *J Intern Med* 2004; 255: 409-18.
  34. Mueller RB, Skapenko A, Grunke M, Wendler J, Stuhlmueller B, Kalden JR, et al. Regulation of myeloid cell function and major histocompatibility complex class II expression by tumor necrosis factor. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 451-60.
  35. 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 (1 Suppl): 113.
  36. Principi M, Di Leo A, Ingrosso M, Pisani A, Marangi S, Amoroso 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.
  37. 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.
  38. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, 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.
  39. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3301-3.
  40. Zandbelt M, de Wilde P, Van Damme P, Hoyng CB, van de Putte LB, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004; 31: 96-101.
  41. Pessler F, Monash B, Retting P, Forbes B, Kreiger PA, Cron RQ. Sjogren syndrome in a child: favorable response of the arthritis to TNF $\alpha$  blockade. *Clin Rheumatol* 2006; Jan 4 (E pub haed of print).
  42. 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.
  43. van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 916-20.
  44. Van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.
  45. 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.
  46. 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.
  47. Balestrieri G, Tincani A, Spatola L, Allegri F, Prati E, Cattaneo R, et al. Antibeta2glycoprotein I: a marker of antiphospholipid syndrome? *Lupus* 1995; 4: 122-30.
  48. Bernstein RM, Bunn CC, Hughes GRV. Identification of antibodies to acidic antigens by counterimmunoelectrophoresis. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 554-5.
  49. 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.
  50. 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.
  51. Franceschini F, Cretti L, Quinzanini M, Rizzini FL, Cattaneo R. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro and to SSB/La. *Lupus* 1994; 3: 419-22.
  52. Simmons-O'Brien E, Suephy C, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, Stevens MB, Provost TT. One hundred anti-Ro(SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine* 1995; 74: 109-30.
  53. Cohen MG, Webb J. Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: report of 11 cases. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 853-8.