

# COMPLICANZE DERMATOLOGICHE NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI IN TERAPIA CON ANTI-TNF $\alpha$

*A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa*

## INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), comprendenti malattia di Crohn (MC) e rettocolite ulcerosa (RCU), sono patologie di tipo infiammatorio del tratto intestinale, ad andamento cronicorecidivante, per le quali l'introduzione dei farmaci anti-TNF $\alpha$  ha rappresentato decisamente una svolta in termini di strategie terapeutiche [1,2]. Resta tuttavia aperta la questione relativa alle possibili reazioni indesiderate spesso indotte da tali farmaci ed in tale ambito un'attenzione particolare meritano le manifestazioni di tipo dermatologico, probabilmente tra gli eventi avversi più frequenti [3]. Numerosi sono i *reports* di un coinvolgimento cutaneo in corso di terapia con anti-TNF $\alpha$ , da psoriasi di nuova insorgenza o esacerbata in corso di terapia, vasculite o lupus, infezioni e neoplasie cutanee, ad ovviamente reazioni localizzate in sede di iniezione, sia acute che ritardate [4]. Nonostante ciò, ancora non sono del tutto stati identificati i fattori di rischio che si associano ad una maggiore probabilità di sviluppare eventi avversi cutanei, nei pazienti con MICI che si sottopongono a terapia con anti-TNF $\alpha$ , né sono stati chiariti i meccanismi che facilitano l'insorgenza delle complicanze dermatologiche [5]. Un recente studio portoghese ha valutato retrospettivamente una coorte di pazienti con MICI trattati con anti-TNF $\alpha$ , al fine di valutare l'incidenza, le caratteristiche cliniche, i fattori di rischio, le modalità di gestione e gli esiti delle complicazioni dermatologiche occorse durante la terapia biologica [6].

## COME È STATO CONDOTTO LO STUDIO

Lo studio è stato condotto in un singolo centro di riferimento, ha coinvolto tutti i pazienti adulti con MICI e con almeno una complicanza dermatologica durante la terapia, trattati con almeno un agente anti-TNF $\alpha$  tra giugno 2005 e giugno 2015. Sono stati raccolti i parametri demografici, clinici e di laboratorio, inclusi la storia ed il tipo di MICI, l'abitudine al fumo, l'età al momento della diagnosi, precedenti interventi chirurgici e pregressi e concomitanti farmaci. Ovviamente è stata indagata la storia personale di malattie dermatologiche. Per quanto riguarda la terapia con anti-TNF $\alpha$ , sono stati registrati i dati riguardanti il tipo e il numero di agenti anti-TNF $\alpha$  somministrati e la data della prima e dell'ultima somministrazione, e se correlati a complicanze dermatologiche, anche la sospensione temporanea/definitiva del trattamento. Per quanto riguarda le complicanze dermatologiche, tutte le manifestazioni dermatologiche sviluppate durante la terapia con anti-TNF $\alpha$  sono state registrate eccetto quelle già previste come manifestazioni

extraintestinali delle MICI, come la malattia perianale, il pioderma gangrenoso e l'eritema nodoso. Relativamente alle complicanze infettive, sono state annotate topografia, tipo di infezione (batterica, virale, fungina o parassitaria) e sono stati raccolti i dati circa gli agenti patogeni (se isolati). Le lesioni psoriasiformi sono state classificate in base alla presentazione clinica (aspetto a placche, guttato, inverso/flessurale e pustoloso) e topografia. Per tutti i pazienti con complicanza dermatologica, sono stati analizzati i dati riguardanti il trattamento delle lesioni cutanee (topico, sistemico o entrambi) e la risposta clinica. È stata anche valutata la gestione della terapia con anti-TNF $\alpha$  (continuazione, interruzione temporanea, interruzione definitiva, passaggio a un altro agente anti-TNF $\alpha$ ).

## **RISULTATI DELLO STUDIO**

Sono stati identificati 817 pazienti con MICI trattati con agenti anti-TNF $\alpha$  tra giugno 2005 e giugno 2015; 85 di loro sono stati esclusi a causa di informazioni mancanti. La coorte rimanente ha compreso 732 pazienti, di cui il 52% donne e l'83% con MC. L'età media al momento della diagnosi era di  $29 \pm 12$  anni e al momento della prima somministrazione di terapia anti-TNF $\alpha$  era  $37 \pm 11$  anni. Un totale di 213 (29.1%) pazienti sono stati trattati con due agenti anti-TNF $\alpha$  (infliximab e adalimumab); infliximab è stato il primo ad essere somministrato nel 67% (n=493) dei casi. La terapia di associazione con un immunomodulatore veniva riscontrata nel 70% (n=515) dei pazienti. Il tempo di follow-up mediano sotto terapia con anti-TNF $\alpha$  era di 53 (27-77) mesi.

## **LE COMPLICANZE DERMATOLOGICHE**

Tra i 732 pazienti con MICI trattati con agenti anti-TNF $\alpha$ , 211 (28.8%) hanno sviluppato almeno una complicazione dermatologica in un periodo di 10 anni. Il 59% di questi pazienti con complicanze dermatologiche erano donne, con un'età media di  $42 \pm 13$  anni e l'85% aveva la MC. Il 63% dei pazienti sono stati trattati con l'agente anti-TNF $\alpha$  infliximab, mentre i restanti pazienti sono stati trattati con adalimumab. Il 64% dei pazienti hanno fatto terapia combinata con immunomodulatori. Per quanto riguarda il tipo di lesioni dermatologiche sviluppate il 13.5% dei pazienti ha avuto infezioni, il 5.3% lesioni psoriasiformi, il 3.8% reazioni localizzate nella sede di iniezione/infusione e 0.5% cancro della pelle; il restante 5.6% ha riportato 3 casi di alopecia areata, 2 di lupus, 2 di eruzione granulomatosa e 4 di lichen planus. Il tempo medio intercorso tra l'inizio della terapia con anti-TNF $\alpha$  e l'insorgenza dell'evento dermatologico è stato di 19 mesi; i fattori di rischio significativamente associati alle complicanze dermatologiche sono stati: sesso femminile, fumo di

sigaretta, un ridotto intervallo di somministrazione di infliximab o una dose di 10 mg/Kg anziché 5 mg/Kg, così come la riduzione degli intervalli di somministrazione di adalimumab.

## **INFEZIONI**

Le infezioni cutanee sono state riscontrate in 99 (13.5%) pazienti durante la terapia con anti-TNF $\alpha$ , di questi il 46% erano donne, l'80% in trattamento con infliximab ed il 69% in terapia combinata con immunomodulatori. Le infezioni cutanee più frequenti sono state quelle di tipo batterico (45%), seguite da quelle fungine (35%), mentre nei restanti casi si è trattato di agenti virali o parassitari. Nonostante all'analisi univariata la terapia combinata con immunomodulatori risultasse associata ad un maggiore rischio di evento infettivo, tale significatività si è persa dopo l'analisi multivariata. La terapia sistemica per trattare le infezioni cutanee si è resa necessaria nel 38% dei pazienti, mentre per i restanti casi si è risolta con una terapia topica. Solo 3 pazienti sono stati costretti a sospendere definitivamente il trattamento con anti-TNF $\alpha$  a causa di questo tipo di evento avverso.

## **LESIONI PSORIASIFORMI**

Complessivamente, 39 (5.3%) pazienti hanno sviluppato psoriasi indotta da anti-TNF $\alpha$ , di cui il 74% donne con un'età media di 38 anni; ben il 95% affetto da MC; la metà (51%) in terapia con infliximab e 25 (64%) in terapia combinata con immunomodulatori. Le lesioni più comuni sono state la psoriasi a placche (51%) o la psoriasi inversa (28%) e le localizzazioni più frequenti di eruzione sono state la palmoplantare (31%), il cuoio capelluto (28%) o il tronco (26%). Nell'analisi di regressione logistica multivariata, il sesso femminile (OR = 3.63, IC 95% = 1.144-11.54, p = 0.017), il trattamento con adalimumab (OR 8.894, IC 95% = 2.314-47.892, p <0.001) e l'abitudine al fumo corrente o pregressa (OR = 2.846; IC 95% 1.012-8.006, p = 0.041) sono stati indipendentemente associati ad un più alto rischio di lesioni psoriasiformi. Relativamente al management delle lesioni, se per una metà dei pazienti è stato sufficiente il trattamento topico, per la restante metà si è introdotto in terapia anche l'immunosoppressore. In generale, il 31% di questi pazienti ha sospeso il trattamento con anti-TNF $\alpha$  a causa dell'evento avverso dermatologico, con beneficio nell'81% dei casi.

## **DISCUSSIONI**

La pelle sembra essere uno degli organi più frequentemente coinvolti nelle reazioni avverse da anti-TNF $\alpha$  nei pazienti con MICI. Nell'ampia coorte analizzata dallo studio portoghese, per un periodo di 10 anni, tra 732 pazienti con MICI trattati con agenti anti-TNF $\alpha$ , 211 (29%) hanno sviluppato almeno una complicazione dermatologica. Questa incidenza cumulativa è simile a quella riportata negli studi reumatologici e, più recentemente, nelle coorti di pazienti affetti da MICI [7,8]. Indubbiamente, gli eventi avversi cutanei causati da agenti anti-TNF $\alpha$  sono stati eterogenei nella loro presentazione, così come nella gravità e nella modalità di gestione richiesta. Alcuni pazienti infatti hanno presentato delle reazioni idiosincratice su base allergica, mentre altri eventi avversi dermatologici sono stati, da un lato, una conseguenza dell'immunosoppressione (ad esempio, infezioni e cancro), e dall'altro uno squilibrio che si viene a creare nel bilancio delle citochine infiammatorie sotto la pressione dell'inibizione del TNF- $\alpha$  (ad esempio, nel caso della psoriasi) [4]. Rimane scarsa la conoscenza dei fattori di rischio associati allo sviluppo di complicanze dermatologiche nei pazienti con MICI trattati con anti-TNF $\alpha$  [9]. Nello studio portoghese sopra descritto risultano essere significativamente associati agli eventi avversi dermatologici: il sesso femminile, il fumo di sigaretta e la dose di infliximab ricevuta dai pazienti. Per quanto concerne il fumo, è nota la sua possibile inferenza sia di tipo diretto, sull'epidermide, sia di tipo indiretto, attraverso la produzione e l'immissione in circolo di sostanze ossidanti che danneggiano la cute in tutti i suoi strati [10]. Sul genere femminile e la dose di infliximab, invece, non esistono attualmente dati di letteratura relativi ad associazioni tra le suddette variabili e le complicanze dermatologiche. In generale, sono ancora pochi i dati relativi ad incidenza, prevalenza e management delle lesioni dermatologiche che insorgono nei pazienti affetti da MICI durante la terapia con anti-TNF $\alpha$  e pertanto l'argomento resta decisamente attuale e meritevole di ulteriori indagini.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007; 132:52–65.
2. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353:2462–2476.
3. Mocci G, Marzo M, Papa A, et al. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7:769–779.
4. Torres J, Buche S, Delaporte E, et al. Skin side effects of inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:1086–1098.
5. Fréling E, Baumann C, Cuny JF, et al. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110:1186–1196.
6. Andrade P, Lopes S, Gaspar R, Nunes A, Magina S, Macedo G. Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Dermatological Complications in a Large Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2018 Mar;63(3):746-754.
7. Nagy G, Lukács K, Sziray A, et al. Adverse events during biological therapy: focusing on dermatological side effects. *Orv Hetil*. 2011; 152: 212–220.
8. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, et al. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7: R666–R676.
9. Hellstrom EA, Farkkila M, Kolho KL. Infliximab-induced skin manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51:563–571.
10. Ortiz A, Grando SA. Smoking and the skin. *Int J Dermatol*. 2012; 51:250–262.