

# ANTI-TNF $\alpha$ E MANIFESTAZIONI DERMATOLOGICHE NEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

## KEY POINTS

- La terapia con anti-TNF- $\alpha$  è frequentemente associata a reazioni cutanee di nuova insorgenza nei bambini affetti da MICI, al pari degli adulti
- Nella popolazione pediatrica, le lesioni psoriasiformi sembrano essere più frequenti rispetto alle infezioni, più tipiche degli adulti
- Il sesso femminile e l'infliximab sembrano maggiormente associati alle reazioni avverse dermatologiche
- Nella maggior parte dei casi non è necessario sospendere la terapia anti-TNF $\alpha$ ; è possibile la modifica della dose o degli intervalli di somministrazione o lo *switch* ad altro anti-TNF $\alpha$ .

## INTRODUZIONE

Gli anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab, golimumab e certolizumab) sono una categoria di farmaci ormai ampiamente utilizzati per il trattamento di patologie croniche come la psoriasi, l'artrite reumatoide e le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), comprendenti malattia di Crohn (MC) e rettocolite ulcerosa (RCU). La loro efficacia e sicurezza è stata supportata da numerosi studi, benché le valutazioni circa il rischio di infezioni severe, neoplasie ed infezioni opportunistiche siano ancora oggetto di indagine a lungo termine [1, 2]. In particolare, le manifestazioni cutanee che a volte si accompagnano all'uso di anti-TNF $\alpha$  rappresentano un problema aperto in ambiente medico. Si tratta, infatti, di reazioni che possono definirsi paradose, visto che ad esempio la terapia con anti-TNF $\alpha$  può essere utilizzata nel trattamento della psoriasi, e tuttavia quando impiegata nella cura di altri disturbi infiammatori, la psoriasi è un possibile evento avverso [3,4]. Le cause di questa reazione paradossa sono ancora poco chiare, e si propende per un verosimile squilibrio di citochine, da addebitarsi alla riduzione del TNF $\alpha$  circolante con relativo incremento dell'interferone  $\alpha$  [5,6]. Un recente studio retrospettivo, condotto in una popolazione di adulti affetti da MICI, ha descritto l'incidenza ed i fattori di rischio per manifestazioni dermatologiche in corso di terapie anti-TNF $\alpha$ . Gli autori hanno individuato come eventi avversi dermatologici manifestazioni tra cui psoriasi, infezioni cutanee, eczema, cancro della pelle, cheratosi attinica e lupus eritematoso, presenti in generale con una frequenza del 20% nei soggetti esaminati. I fattori di rischio maggiori erano la MC e l'età inferiore a 28 anni,

e tuttavia nell'80% dei casi non si era resa necessaria la sospensione della terapia con anti-TNF $\alpha$  per trattare l'evento avverso [7]. Nelle popolazioni pediatriche, tuttavia, gli studi su questo argomento sono pochi e limitati a casistiche ridotte. Nel 2014, uno studio condotto su bambini affetti da MICI ha evidenziato che quasi la metà degli 84 pazienti presi in esame sviluppava una manifestazione cutanea durante la terapia con infliximab [8]. Esiste poi una serie di 14 case reports, risalente al 2017, che illustra eventi di psoriasi legati all'uso di anti-TNF $\alpha$  in bambini trattati per MICI [9]. Più recente è invece un ampio studio retrospettivo monocentrico condotto in Ohio, che ha esaminato la presenza di manifestazioni dermatologiche in una corte di oltre 400 bambini affetti da MICI e trattati con anti-TNF $\alpha$ , pubblicato sulla rivista internazionale *Inflammatory Bowel Disease* [10]. Tale studio, ad oggi, rappresenta la fonte più attendibile e completa in relazione agli eventi avversi cutanei da anti-TNF $\alpha$  in una popolazione pediatrica di soggetti con MICI.

## **DESCRIZIONE DELLO STUDIO**

Lo studio monocentrico e retrospettivo ha considerato soggetti tra i 6 ed i 18 anni, affetti da MC o RCU, che avessero manifestato una reazione avversa cutanea durante la terapia con anti-TNF $\alpha$ , nel periodo compreso tra il 2010 ed il 2016. Sono state esaminate le caratteristiche cliniche della popolazione in oggetto, la durata del trattamento con anti-TNF $\alpha$  e le terapie concomitanti, nonché la durata dell'evento avverso, l'epilogo, e la presenza di familiarità per psoriasi. Gli eventi cutanei di natura infettiva sono stati considerati singolarmente anche se si ripresentavano a distanza di tempo nello stesso paziente, mentre le lesioni psoriasiformi, anche quando recidivanti, venivano conteggiate come un unico evento avverso. Tutti i pazienti erano stati visitati da uno specialista dermatologo. Sono stati esclusi quei soggetti che avevano riportato manifestazioni psoriasiformi prima dell'inizio della terapia con anti-TNF $\alpha$ .

## **RISULTATI DELLO STUDIO**

Nell'analisi finale sono stati inclusi 409 pazienti pediatrici, con un'età media di  $17.7 \pm 3.9$  anni; il 54% era di sesso maschile ed il 71% era affetto da MC; il 74.1% era trattato con infliximab, il 24.7% con adalimumab e l'1.2% con certolizumab. Nel 79.5% dei casi, i pazienti assumevano anche altri farmaci per trattare la MICI, come mesalazina o tiopurine. La quasi totalità della popolazione (90%) era di razza Caucasica. Almeno una singola manifestazione cutanea si era verificata nell'11% degli esaminati, cioè in 47 pazienti; la loro età media era di  $16.1 \pm 4.5$ , mentre i pazienti che non avevano sviluppato reazioni cutanee avevano un'età media di  $17.8 \pm 3.8$  ( $p=0.01$ ). Nel 59% dei casi si trattava di pazienti di sesso femminile, tuttavia non veniva raggiunta la significatività statistica rispetto alla popolazione di pazienti senza manifestazioni cutanee ( $p=0.07$ ). Nessuna differenza, infine, si registrava relativamente a tipo di anti-TNF $\alpha$  adoperato, durata della suddetta

terapia, presenza di terapia concomitante, tipo di malattia intestinale e razza. C'erano un totale di 72 manifestazioni cutanee tra i 47 pazienti, correlabili ai molteplici episodi di infezione della cute; 33 delle 72 manifestazioni cutanee (45.8%) erano psoriasi, 28 (38.9%) erano infezioni, 10 (13.9%) erano eczemi e 1 (1.4%) era eritema multiforme.

## **COMPLICANZE DERMATOLOGICHE E GENERE**

In totale, c'è stato un trend di maggiori probabilità di manifestazioni cutanee nelle pazienti di sesso femminile ( $p=0.07$ ), ed in particolare andando ad analizzare i 47 soggetti con reazioni cutanee, di loro 28 (59.6%) erano femmine ( $p=0.053$ ). Le 28 donne hanno manifestato in totale 40 eventi avversi di tipo cutaneo (19 psoriasi, 18 infezioni e 3 eczemi), mentre i restanti 19 pazienti di sesso maschile hanno avuto un totale di 32 manifestazioni cutanee (14 psoriasi, 10 infezioni, 7 eczemi e 1 eritema multiforme). Il tasso di sviluppo di psoriasi, infezioni ed eczema era simile nei due sessi, sebbene ci fosse una maggiore tendenza verso lo sviluppo degli eventi avversi di tipo psoriasiforme delle femmine rispetto ai maschi (57% vs 42%,  $p=0.12$ ) ed, al contrario, un trend maggiore verso lo sviluppo di eczema nei maschi rispetto alle femmine (70% vs 30%,  $p=0.051$ ).

## **TIPO DI LESIONI CUTANEE**

In totale si sono verificate 28 (38.9%) infezioni cutanee in 47 pazienti. In 9 pazienti, l'infezione cutanea è stata l'unica manifestazione dermatologica, mentre 12 pazienti hanno sviluppato un'infezione e psoriasi, 3 pazienti hanno sviluppato un'infezione ed eczema e 2 pazienti hanno manifestato tutti e 3 i tipi di manifestazioni (infezione, psoriasi ed eczema). Diciotto pazienti hanno avuto una singola infezione, mentre 5 hanno avuto 2 infezioni. Dei 33 (45.8%) pazienti con psoriasi, 6 (18,2%) avevano una storia familiare di psoriasi, 17 avevano solo la psoriasi come manifestazione cutanea, 1 paziente aveva psoriasi ed eczema e 1 aveva psoriasi ed eritema multiforme; nei restanti casi la psoriasi si associava alle infezioni cutanee. La sola manifestazione cutanea di 4 pazienti era eczema, mentre 6 pazienti avevano eczema in aggiunta a un'altra manifestazione cutanea.

## **REAZIONI CUTANEE E TIPO DI ANTI-TNF $\alpha$**

Dei 303 pazienti trattati con infliximab, 222 (73.2%) avevano la MC e 81 (26.8%) la RCU; di loro, 35 (8.6%) sviluppavano manifestazioni cutanee durante la terapia, per un totale di 54 eventi avversi, senza una

significativa differenza per tipo di MICI. Tra i pazienti trattati con infliximab, si registravano 19 casi di infezioni cutanee, 28 di psoriasi e 6 di eczema, mentre un tipo di reazioni cutanea non veniva meglio specificato. Dei 101 pazienti trattati con adalimumab, 80 (79.2%) avevano la MC e 21 (20.8%) la RCU; di loro, 12 (11.9%) sviluppavano manifestazioni cutanee durante la terapia, per un totale di 18 eventi avversi, senza una significativa differenza per tipo di MICI; 9 erano le infezioni, 5 i casi di psoriasi e 4 quelli di eczema. In generale, non si rilevava alcuna differenza in termini di eventi avversi dermatologici tra pazienti trattati con infliximab e adalimumab; tuttavia, per il singolo evento psoriasi, la frequenza era maggiore nei pazienti trattati con infliximab (51.9% vs 27.8%,  $p=0.05$ ).

### **OUTCOME DELLA TERAPIA CON ANTI-TNF $\alpha$**

Gli esiti della terapia con anti-TNF $\alpha$  sono stati valutati alla luce della presenza o meno di manifestazioni dermatologiche. La maggior parte ( $N=34$ , 72.3%) dei pazienti coinvolti nelle reazioni avverse non ha subito modifiche di terapia, né per quanto concerne la dose né relativamente agli intervalli di somministrazione. Tra i pazienti con lesioni psoriasiformi, 20 su 33 (60.6%) continuavano la loro terapia, mentre 6 (18.2%) passavano ad un altro anti-TNF $\alpha$  (*switch*), 4 (12.1%) subivano una modifica nella dose o nell'intervallo di somministrazione e 3 (9.1%) passavano ad un'altra classe di farmaci. Dei pazienti con infezioni cutanee, 17 (73.9%) non modificavano la terapia in corso, 3 (13%) aggiustavano la dose o l'intervallo di somministrazione, 2 (8.7%) subivano uno *switch* ed 1 solo cambiava classe di farmaco.

### **DISCUSSIONE**

Ad oggi, lo studio sopra illustrato rappresenta il più ampio documento che tratta la problematica delle manifestazioni cutanee durante terapia con anti-TNF $\alpha$  nella popolazione pediatrica affetta da MICI. Considerando le 4 categorie di lesioni cutanee esaminate (psoriasi, infezioni, eczema, eritema multiforme), la psoriasi rappresenta l'evento dermatologico più frequentemente riscontrato, toccando l'8.1% della popolazione studiata. Al contrario, nelle popolazioni adulte di pazienti con MICI era emerso come le infezioni fossero la più frequente manifestazione dermatologica in corso di anti-TNF $\alpha$  [7]. Nello stesso studio, la frequenza in generale di reazioni cutanee era del 20%, mentre in questo ampio report su pazienti pediatrici è stata dell'11.5%. È confortante, tuttavia, il fatto che ben il 72.3% dei bambini che sviluppavano manifestazioni cutanee non doveva sospendere la terapia con anti-TNF $\alpha$ ; nel sottogruppo di pazienti con psoriasi, il 60% continuava la sua terapia. Va sottolineato però che gli eventi avversi cutanei sembravano più legati all'uso di infliximab ( $p=0.05$ ); similmente, il trend per tali reazioni era maggiore nei soggetti di sesso femminile ( $p=0.053$ ). Le manifestazioni cutanee si verificano con elevata frequenza nei pazienti con MICI

mentre sono trattati con gli anti-TNF $\alpha$ . Resta, tuttavia, difficile concludere se queste manifestazioni siano dovute alla terapia stessa e quindi dovrebbero essere considerate una complicazione del trattamento [11]. Se da un lato, infatti, lo sviluppo di infezioni durante la terapia con anti-TNF $\alpha$  è lo specchio di un'eccessiva immunosoppressione, dall'altro lato gli agenti anti-TNF $\alpha$  sono impiegati correntemente e con successo per la cura di patologie dermatologiche croniche come la psoriasi [12,13]. La questione resta dunque affidata agli studi di farmacovigilanza, al fine di ottimizzare la raccolta dei dati per le successive analisi, in special misura nella popolazione di pazienti pediatrici affetti da MICI dove gli studi sull'argomento sono scarsi [14,15].

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama*. 2006; 295:2275–85.
2. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. 2009;58:501–8.
3. 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:R666–76.
4. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, et al. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1318–27.
5. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008;59:996–1001.
6. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med*. 2005;202:135–43.
7. 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;110:1186–96.
8. Mälkönen T, Wikström A, Heiskanen K, et al. Skin reactions during anti-TNF $\alpha$  therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a 2-year prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1309–15.
9. Eickstaedt JB, Killpack L, Tung J, et al. Psoriasis and psoriasiform eruptions in pediatric patients with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:253–60.
10. Sridhar S, Maltz RM, Boyle B, Kim SC. Dermatological Manifestations in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Diseases on Anti-TNF Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Apr 27. doi: 10.1093/ibd/izy112. [Epub ahead of print]
11. Hindryckx P, Novak G, Costanzo A, Danese S. Disease-related and drug-induced skin manifestations in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;11(3):203-214.
12. 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.
13. Mala R, Fida M, Jorgaqi E, Vasili E. Efficacy of biologic therapies in psoriasis vulgaris. *Dermatol Ther*. 2019 Apr 15:e12936. doi: 10.1111/dth.12936.
14. Pudipeddi A, Kariyawasam V, Haifer C, Baraty B, Paramsothy S, Leong RW. Safety of drugs used for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 May;18(5):357-367.
15. Romeo AC, Ventimiglia M, Dipasquale V, Orlando A, Citrano M, Pellegrino S, Accomando S, Cottone M, Romano C. Effectiveness and safety of biologics in pediatric inflammatory bowel disease: Real-life data from the Sicilian Network. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019 Jun 13. pii: S2210-7401(19)30105-6.