

RISCHI ASSOCIATI ALL' USO DI INIBITORI DEL TNF α IN ETA' PEDIATRICA

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

INTRODUZIONE

I progressi nella conoscenza fisiopatologica e la conseguente disponibilità di nuove terapie che agiscono su target specifici hanno portato a un miglioramento significativo nella gestione delle malattie reumatiche. A tal proposito, i farmaci biologici, anticorpi monoclonali e proteine di fusione, agiscono sulle citochine che svolgono un ruolo chiave nella malattia. Grazie alla loro elevata efficacia, gli agenti biologici hanno rivoluzionato la gestione dei pazienti con malattie autoimmuni/autoinfiammatorie. Inoltre, il blocco selettivo di obiettivi specifici indotto da agenti biologici, ha permesso di ridurre il rischio di effetti collaterali. I biologici vengono solitamente impiegati quando altri immunosoppressori non riescono a controllare la malattia (1). I target di questi farmaci sono spesso citochine pro-infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e l'interleuchina-1 (IL-1). Il TNF- α è prodotto principalmente da monociti e macrofagi, sebbene altre cellule possano anche produrlo (cellule B, cellule T e fibroblasti) (2). TNF- α funziona anche come agente chemiotattico, reclutando i fagociti nel sito di infiammazione e inducendo l'espressione di molecole di adesione da parte delle cellule endoteliali. Livelli elevati di TNF- α possono portare a shock settico, quindi è necessaria la sottoregolazione intrinseca. Infatti recettori solubili, provenienti da cellule attivate, legano il TNF- α evitandone il suo legame con i recettori "attivi" delle superfici di membrana (2, 3). Diversi farmaci che bloccano il TNF- α sono impiegati nella pratica clinica. Infliximab, anticorpo monoclonale chimerico che agisce contro TNF- α , è approvato per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) ed è stato usato off-label in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (JIA). Etanercept, una proteina dimerica composta dalla regione Fc di immunoglobulina umana IgG e dal dominio extracellulare del recettore-2 del fattore di necrosi tumorale umano (TNFR2), è stato il primo agente anti-TNF- α autorizzato per JIA. In seguito, altri agenti anti TNF- α sono stati approvati per l'uso in pediatria: adalimumab, anticorpo monoclonale completamente umanizzato e golimumab, anticorpo monoclonale autorizzato dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per l'uso in pazienti con JIA con un peso corporeo di almeno 40 kg (1). Data la loro azione sul sistema immunitario, gli inibitori del TNF- α hanno sollevato preoccupazioni sulla loro sicurezza sin dalla loro immissione in commercio. In questo articolo vengono esaminati i principali rischi associati all'uso di anti-TNF- α nei bambini e negli adolescenti. Gli agenti anti-TNF- α disponibili con le loro caratteristiche sono mostrati nella Tabella 1.

TABELLA 1. FARMACI INIBITORI DI TNF- α UTILIZZATI IN PEDIATRIA

FARMACO	CARATTERISTICHE	DOSE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	INDICAZIONE APPROVATA IN PEDIATRIA
Etanercept	Proteina dimerica composta dalla regione Fc dell'immunoglobulina umana IgG fusa con il recettore umano p75TNF	0.4 mg/kg (max 25 mg) due volte a settimana o 0.8 mg/kg a settimana, s.c.	pJIA, PsA, ERA, PsO
Adalimumab	Anticorpo monoclonale completamente umanizzato	24 mg/m ² /dose (max 40 mg) ogni due settimane, s.c.	pJIA, ERA, PsO, CD, NIU,
Infliximab	Anticorpo monoclonale chimerico	5–10 mg/kg alla settimana 0, 2 e 6, poi ogni 4 settimane, e.v.	CD, UC
Golimumab	Anticorpo monoclonale completamente umanizzato	> 40 kg, 50 mg ogni mese, s.c.	pJIA

pJIA: artrite idiopatica giovanile poliarticolare; PsA: artrite psoriasica; ERA: artrite correlata ad entesite; PsO: psoriasi a placche; CD: malattia di Crohn; UC: colite ulcerosa; NIU: uveite non infettiva. sc:sottocute; ev:endovenosa.

IMMUNOGENICITÀ

Gli agenti biologici possono indurre una risposta del sistema immunitario ospite che influisce sulla loro efficacia. L'immunogenicità è la capacità di una proteina geneticamente ingegnerizzata di provocare una risposta immunitaria contro se stesso e ciò porta alla produzione di anticorpi diretti contro i farmaci anti TNF- α . La produzione di questi anticorpi può essere influenzata da molti fattori come la progettazione delle molecole biologiche (chimerico o completo umanizzato), presenza di contaminanti e impurità, via di somministrazione, durata del trattamento, farmaci concomitanti e la natura stessa della malattia (4). L'immunogenicità può avere un impatto clinico in termini di diminuzione dell'efficacia del farmaco e può anche indurre reazioni di ipersensibilità dopo l'infusione (5, 6). L'immunogenicità riguarda tutti gli inibitori del TNF- α e le percentuali di formazione di anticorpi diretti contro i farmaci anti TNF- α sono riportati in Tabella 2. Vista la natura murina dell'infliximab il problema della immunogenicità è molto rilevante per questo farmaco, infatti gli studi riportati in tabella dimostrano che percentuali abbastanza alte di pazienti trattati con questo farmaco sviluppano immunogenicità (7-9). Anche se adalimumab è completamente umanizzato, lo sviluppo di anticorpi anti-adalimumab (AAA) è stato segnalato in diversi studi (10-13).

TABELLA 2. TASSI DI IMMUNOGENICITÀ DEI FARMACI ANTI TNF- α NEI BAMBINI CON MALATTIE REUMATICHE

STUDIO	FARMACO	% ANTICORPI ANTI TNF- α (PAZIENTI POSITIVI/TOTALE)	FOLLOW-UP (MESI)
Ruperto et al, 2010 (7)	Infliximab	37% (26/71)	36
Kosmac et al, 2011 (8)	Infliximab	43% (9/21)	Dato non disponibile
Aeschliman et al, 2017 (9)	Infliximab	23% (14/62)	36
Lovell et al, 2008 (10)	Adalimumab	16% (27/171)	8
Imagawa et al, 2012 (11)	Adalimumab	24% (6/24)	15
Skrabl-Baumgartner et al, 2015 (12)	Adalimumab	26% (6/23)	192
Marino et al, 2018 (13)	Adalimumab	37% (10/27)	10

INFEZIONI

Se e quanto l'uso di agenti anti-TNF α possa aumentare il rischio di infezioni è ancora questione di dibattito; i dati pubblicati suggeriscono che non vi sia un aumento del rischio rispetto ad altri immunosoppressori come il metotressato (MTX) (14-18). Beukelman et al. (2016), nel loro studio non hanno trovato alcuna differenza nel rischio di infezione grave confrontando pazienti con JIA che assumevano solo MTX rispetto ai pazienti che assumevano agenti anti-TNF- α (aHR 1.19, IC 95% 0.72- 1.94) (14). È interessante notare che i pazienti trattati con adalimumab presentavano un rischio di infezione più elevato rispetto ai pazienti trattati con etanercept (2.90 vs 1.43 tasso di infezione per 100 persone-anno). Questa differenza è stata attribuita alle precedenti terapie biologiche, infatti il 28% dei pazienti trattati con adalimumab avevano ricevuto un altro agente biologico rispetto all'1% dei pazienti trattati con etanercept (14). Davies et al. (2015) hanno riportato i dati di uno studio di coorte su etanercept provenienti dalla British Society for Pediatric and Adolescent (15). Il tasso di infezioni che ha richiesto il ricovero in ospedale o l'utilizzo di antibiotici per via endovenosa è stato del 2.2 per 100 persone all'anno, simile a quello riportato da Beukelman et al. (1.4 per 100 persone all'anno). Tuttavia, hanno trovato un aumento clinicamente significativo dell'incidenza di infezioni tra i pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con MTX (aHR 2.13, IC 95% 1.22- 3.74). Tuttavia, la definizione di infezione "medicamente significativa" utilizzata è stata ambigua e da allora le infezioni appartenenti a questa categoria sono state considerate quelle che hanno portato alla morte o all'ospedalizzazione oltre che quelle etichettate come significative dal giudizio soggettivo del medico (15).

Becker et al. (2017) hanno analizzato i dati del registro biologico tedesco per la reumatologia pediatrica (BIKER) e hanno valutato il rischio di infezione grave definita come decesso, ospedalizzazione, invalidità o danno permanente, anomalia congenita/difetto alla nascita o intervento richiesto per prevenire danni permanenti. Questo studio ha incluso 3350 pazienti trattati rispettivamente con etanercept (1720 pazienti) o adalimumab (177 pazienti), o MTX da solo (1453 pazienti), riscontrando un aumento del rischio di infezioni per i pazienti trattati con etanercept e adalimumab rispetto a MTX (hazard ratio di 6.0, 95% CI 2.0-17.5 e 7.3,

95% CI 1.3-40.0, rispettivamente). Mentre nessuna differenza è stata rilevata tra etanercept e adalimumab (17).

Lee et al. (2018), hanno identificato un aumento del rischio di infezione batterica grave (definita come l'infezione che richiede ricovero ospedaliero) nei pazienti affetti da JIA trattati con inibitori del TNF- α rispetto ai pazienti trattati con DMARD con hazard ratio di 2.72 (IC 95%: 1.08-6.86). Tuttavia, gli autori non hanno considerato la possibile influenza del precedente trattamento con MTX in pazienti trattati con agenti anti-TNF- α (18). Questi risultati contrastanti possono essere spiegati da diversi fattori, quali: durata del trattamento biologico e follow-up, biologico precedente e terapia immunosoppressiva, gravità della patologia. Nonostante i diversi risultati, gli autori degli studi sopra menzionati concordano sul fatto che l'uso dei farmaci anti-TNF- α sia abbastanza sicuro. L'apparato respiratorio è il sito maggiormente colpito dalle infezioni in questi pazienti. Il blocco del TNF- α può provocare riattivazione della tubercolosi latente (LTBI) (19,20). In effetti, le linee guida attuali raccomandano lo screening per LTBI prima di iniziare il trattamento anti-TNF- α . Le infezioni fungine endemiche, in particolare le istoplasmosi, sono state associate all'inibizione del TNF- α (21). L'incidenza delle infezioni da Herpes Zoster Virus (HZV) sono risultate 2 volte più elevate nei pazienti con JIA, soprattutto dopo trattamento con etanercept (22). In un ampio studio di coorte retrospettivo italiano, condotto da Verazza et al. (2016), comprendente 1038 pazienti con JIA trattati con etanercept, l'infezione è stato l'evento avverso più frequente dopo l'uveite sebbene il tasso fosse basso (6.6%) e questa complicanza è stata raramente associata all'interruzione del trattamento (23). Circa metà delle infezioni riportate sono state attribuibili all'infezione da herpes, mentre un paziente ha avuto tubercolosi e un altro paziente è deceduto a causa di una sepsi fulminante streptococcica durante l'assunzione di etanercept insieme a MTX. In questo studio non sono state riportate infezioni fungine (23).

I medici dovrebbero anche prestare attenzione alla possibilità della riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) durante il trattamento con gli anti-TNF- α , a tal proposito è molto utile la vaccinazione dei bambini affetti da patologie reumatiche e i vaccini dovrebbero essere somministrati preferibilmente prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva (24,25). A tal proposito nel 2011, la task force della European League Against Rheumatism (EULAR) ha pubblicato le raccomandazioni relative alla vaccinazione di adulti e bambini con malattie reumatiche (26). In particolare secondo le linee guida EULAR, i vaccini non vivi possono essere somministrati ai pazienti in trattamento con farmaci anti-TNF- α , mentre i vaccini vivi attenuati destano maggiore preoccupazione durante l'immunosoppressione e non sono consigliabili durante il trattamento con farmaci anti TNF- α .

NEOPLASIE

L'attivazione costante del sistema immunitario porta a un'elevata produzione di citochine e radicali liberi con conseguente danno tissutale e infiammazione cronica. In questa situazione, cellule del sistema immunitario e altre cellule in rapida proliferazione sono esposte a un rischio più elevato di carcinogenesi (27). Inoltre, anche la soppressione del sistema immunitario indotta dal trattamento può aumentare questo rischio. Pertanto malattie autoimmuni e infiammatorie aumentano il rischio di neoplasie che si possono sviluppare nel sito bersaglio o in altri tessuti. Il rischio di neoplasie associato all'uso di inibitori del TNF- α è ancora oggetto di discussione. Nel 2010, la Food and Drug Administration (FDA) ha segnalato 48 casi di neoplasie nei bambini trattati con farmaci anti-TNF- α tra il 2001 e il 2008 (28). L'infliximab, tra i diversi agenti anti-TNF- α , ha mostrato il più alto tasso di tumori maligni con 31 casi di neoplasie segnalate. È importante sottolineare che non è stato eseguito il confronto con bambini affetti da malattia autoimmune non trattati con inibitori del TNF- α . La grande maggioranza di questa coorte (88%) stava assumendo altri trattamenti immunosoppressivi insieme agli agenti anti-TNF- α . I pazienti trattati con infliximab presentavano un numero maggiore di trattamenti concomitanti rispetto a quelli trattati con etanercept (93% vs 73%, rispettivamente). Inoltre, la maggior parte dei pazienti che assumevano infliximab e che hanno sviluppato neoplasie erano affetti da IBD e stava assumendo tiopurine (azatioprina o mercaptopurina) (28). Uno studio retrospettivo ha valutato il tasso di neoplasie nei pazienti della reumatologia pediatrica di Toronto trattati con agenti anti-TNF- α dal 1997 al 2013 (29). Il tasso di neoplasie era molto basso (1.68%) e l'intervallo di tempo tra il trattamento con farmaci anti-TNF- α e l'insorgenza di neoplasie era piuttosto lungo con una mediana di 5 anni (29). Cinque dei sei pazienti che hanno sviluppato neoplasie hanno assunto MTX e alcuni di loro hanno assunto altri agenti biologici.

Di recente, Beukelman et al. (2018) hanno pubblicato un ampio studio di coorte retrospettivo che ha analizzato i dati degli Stati Uniti dal 2000 al 2014 di pazienti pediatrici con diagnosi di JIA, IBD e psoriasi a placche (30). Gli autori hanno identificato 15598 pazienti trattati con agenti anti-TNF- α e 73839 pazienti che non hanno ricevuto trattamenti con farmaci biologici. I rapporti di incidenza standardizzati (SIR) per le neoplasie maligne erano comparabili tra questi due gruppi (2.9 per i pazienti trattati con inibitori del TNF- α e 2.1 per i pazienti non in trattamento con biologico). È interessante notare che è stato trovato un alto tasso di neoplasie tra i pazienti con IBD trattati con l'associazione di agenti anti-TNF- α e tiopurina rispetto a quelli trattati senza tiopurina (SIR di 6.0 vs 2.5, rispettivamente), come in precedenza segnalato dalla FDA.

ALTRI EFFETTI COLLATERALI

Durante la terapia anti-TNF- α sono stati riportati effetti collaterali che vanno dai disturbi gastrointestinali ai disturbi del comportamento. Raramente, questi pazienti possono anche manifestare sintomi come

affaticamento, mialgia, nausea e perdita di appetito che spesso scompaiono dopo l'interruzione del farmaco (23, 31). L'uveite è una delle cause più importanti della sospensione di etanercept in pazienti con JIA (23, 32, 33). La ragione di ciò non è chiaramente compresa, anche se sembrerebbe essere importante l'interruzione della terapia con MTX durante il trattamento con etanercept (16). È stata riportata una sindrome simile al lupus indotta da antagonisti del TNF- α da Pastore et al. (2018), in 4 pazienti pediatrici: 3 in trattamento con infliximab per IBD e 1 con etanercept per JIA. I sintomi sono scomparsi in tre dei quattro pazienti dopo l'interruzione della terapia (34). Sono stati riportati pochissimi casi di lesioni cutanee psoriasiche durante la terapia anti-TNF- α in adolescenti durante una fase di quiescenza della malattia autoimmune primaria (35). Sebbene il ruolo causale degli agenti anti-TNF- α non sia stato dimostrato, sono state riportate complicanze cutanee durante l'inibizione del TNF- α : vasculite cutanea, lichen planus e dermatite granulomatosa neutrofila (36-38). Tra i disturbi neuropsichiatrici, cefalea e disturbi comportamentali sono stati i più comuni (23). Una vasta gamma di disturbi neurologici è stata associata ad agenti anti-TNF- α , tra cui neuropatie periferiche, sclerosi multipla (SM), neurite ottica e mielite trasversa acuta (39-45). Tra questi, la demielinizzazione del sistema nervoso centrale e periferico è stata segnalata più frequentemente (40-45), anche se è ancora incerto se questi eventi siano provocati dalla terapia anti-TNF- α . Infatti, sebbene il TNF- α causi infiammazione e possa svolgere un ruolo nei processi di demielinizzazione, studi recenti hanno evidenziato che la stessa citochina aiuta la ri-mielinizzazione promuovendo la proliferazione delle cellule precursori degli oligodendrociti (46,47). Sono stati riportati pochi casi clinici di pazienti pediatrici che hanno avuto demielinizzazione durante il trattamento con anti-TNF- α e non ci sono linee guida per la gestione dei pazienti che manifestano questa complicanza, ma si attua la sospensione degli inibitori del TNF- α e la somministrazione di steroidi ad alte dosi (48).

CONCLUSIONI

Grazie alla loro efficacia, gli agenti anti-TNF- α sono stati ampiamente impiegati per il trattamento di diverse patologie e hanno mostrato un buon profilo di sicurezza anche nella popolazione pediatrica. Tuttavia, rimangono molte domande a cui rispondere e bisogna mantenere attiva la sorveglianza dei pazienti che assumono questi farmaci. Poiché questi farmaci sono impiegati per il trattamento di malattie rare, gli effetti collaterali degli agenti anti-TNF- α non sono facili da rilevare in piccoli campioni di popolazione. Un alto livello di collaborazione tra esperti diventa cruciale al fine di migliorare la conoscenza attuale; con questo scopo, sono state istituite diverse reti di reumatologia pediatrica in tutto il mondo: PRINTO in Europa, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) e il Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) in USA e Canada.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cimaz R, Marino A, Martini A. How I treat juvenile idiopathic arthritis: A state of the art review. *Autoimmun Rev* 2017;1008-1015;
- 2) Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16;
- 3) Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol* 2001;11(9):372–377;
- 4) Rup B, Pallardy M, Sikkema D, et al. ABIRISK Consortium. Standardizing terms, definitions and concepts for describing and interpreting unwanted immunogenicity of biopharmaceuticals: recommendations of the Innovative Medicines Initiative ABIRISK consortium. *Clin Exp Immunol* 2015;181:385–400;
- 5) Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, et al. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:325–38;
- 6) Chirmule N, Jawa V, Meibohm B. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. *Am Assoc Pharm Sci J* 2012;14:296–302;
- 7) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010;69:718–22;
- 8) Kosmac M, Avcin T, Toplak N, et al. Exploring the binding sites of anti-infliximab antibodies in pediatric patients with rheumatic diseases treated with infliximab. *Pediatr Res* 2011;69:243–8;
- 9) Aeschlimann FA, Angst F, Hofer KD, et al. Prevalence of Anti-infliximab Antibodies and Their Associated Co-factors in Children with Refractory Arthritis and/or Uveitis: A Retrospective Longitudinal Cohort Study. *J Rheumatol* 2017;44(3):334-341;
- 10) Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-20;
- 11) Imagawa T, Takei S, Umabayashi H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol* 2012;31:1713–21;
- 12) Skrabl-Baumgartner A, Erwa W, Muntean W, et al. Anti-adalimumab antibodies in juvenile idiopathic arthritis: frequent association with loss of response. *Scand J Rheumatol* 2015;44:359-362;
- 13) Marino A, Real-Fernández F, Rovero P, et al. Anti-adalimumab antibodies in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis: incidence and clinical correlations. *Clin Rheumatol* 2018; 37(5):1407-1411;
- 14) Beukelman T, Xie F, Baddley JW, et al. The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:210;
- 15) Davies R, Southwood TR, Kearsley-Fleet L, et al. Medically significant infections are increased in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2487-94;
- 16) Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis* 2016;75:855-61;
- 17) Becker I, Horneff G. Risk of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients associated with TNF-inhibitors and disease activity in the German BIKER registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(4):552-560;
- 18) Lee WJ, Lee TA, Suda KJ, et al. Risk of serious bacterial infection associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(2):273-82;
- 19) Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF α drugs: a cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:54;
- 20) Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185– 1206;
- 21) Smith JA, Kauffman CA. Endemic fungal infections in patients receiving tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy. *Drugs* 2009;69(11):1403-15;
- 22) Beukelman T, Xie F, Baddley JW, et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65(5):1384–9;
- 23) Verazza S, Davi S, Consolaro A, et al. Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14(1):68;
- 24) Durmus O, Tekin L, Carli AB, et al. Hepatitis B virus reactivation in a juvenile rheumatoid arthritis patient under treatment and its successful management: a complicated case. *Rheumatol Int* 2013;33(5):1345-9;
- 25) Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(1):118-21;

- 26) Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(10):1704–12;
- 27) Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res* 2012;32:1119–36;
- 28) Diak P, Siegel J, La Grenade L, et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010;62:2517-24;
- 29) Okihiro A, Hasija R, Fung L, et al. Development of neoplasms in pediatric patients with rheumatic disease exposed to anti-tumor necrosis factor therapies: a single Centre retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16(1):17;
- 30) Beukelman T, Xie F, Chen L, et al. Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2018;77(7):1012-6;
- 31) Pastore S, Naviglio S, Canuto A, et al. Serious adverse events associated with anti-tumor necrosis factor alpha agents in pediatric-onset inflammatory bowel disease and juvenile idiopathic arthritis in a real-life setting. *Paediatr Drugs* 2018;20(2):165-71;
- 32) Wang F, Wang NS. Etanercept therapy-associated acute uveitis: a case report and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:838–9;
- 33) Kakkassery V, Mergler S, Pleyer U. Anti-TNF-alpha treatment: a possible promoter in endogenous uveitis? observational report on six patients: occurrence of uveitis following etanercept treatment. *Curr Eye Res* 2010;35:751–6;
- 34) Pastore S, Naviglio S, Canuto A, et al. Serious adverse events associated with anti-tumor necrosis factor alpha agents in pediatric-onset inflammatory bowel disease and juvenile idiopathic arthritis in a real-life setting. *Paediatr Drugs* 2018;20(2):165-71;
- 35) 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(3):253-60;
- 36) Pontikaki I, Shahi E, Frasin LA, et al. Skin manifestations induced by TNF-alpha inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42(2):131-4;
- 37) Jayasekera PS, Walsh ML, Hurrell D, et al. Case report of lichen planopilaris occurring in a pediatric patient receiving a tumor necrosis factor α inhibitor and a review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2016;33(2):e143-6;
- 38) Nguyen TA, Celano NJ, Matiz C. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in a child with juvenile idiopathic arthritis on etanercept. *Pediatr Dermatol* 2016;33(2):e156-7;
- 39) Signore SC, Brauns B, Schütze G, et al. Infliximab-associated chronic inflammatory central nervous system disease and peroneal nerve injury in a psoriatic patient refractory to treatment: case report with 10-year follow-up. *Case Rep Neurol* 2018;10(1):12-7;
- 40) Ahmed Z, Powell R, Llewelyn G, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy complicating anti TNF α therapy for chronic plaque psoriasis. *BMJ Case Rep* 2011;
- 41) Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, et al. Guillain-Barre´ and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1429–34;
- 42) Bruè C, Mariotti C, Rossiello I, et al. Demyelinating neurological disease after treatment with tumor necrosis factor- α antagonists. *Case Rep Ophthalmol* 2016;7(2):345-53;
- 43) Alexandre B, Vandermeeren Y, Dewit O, et al. Optic neuritis associated or not with TNF antagonists in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(5):541-8;
- 44) Tristano A. Neurologic adverse events associated with anti-tumor necrosis factor α treatment. *J Neurol* 2010;257(9):1421–31;
- 45) Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS demyelination with TNF- α blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(4):36;
- 46) Kruglov AA, Lampropoulou V, Fillatreau S, et al. Pathogenic and protective functions of TNF in neuroinflammation are defined by its expression in T lymphocytes and myeloid cells. *J Immunol* 2011;187(11):5660–70;
- 47) Arnett HA, Mason J, Marino M, et al. TNF- α promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci* 2001;4(11):1116–22;
- 48) Kunzmann S, Warmuth-Metz M, Girschick HJ. Cerebral demyelination in association with TNF-inhibition therapy in a 5-year-old girl with aseptic meningitis as the first symptom of Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2005;34(1):76-8.