

RISCHIO DI DEPRESSIONE E COMPORTAMENTO SUICIDARIO INDOTTO DA INFLIXIMAB NELLA MALATTIA DI CROHN

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

TAKE HOME MESSAGES

- ✚ I pazienti trattati con infliximab dovrebbero essere informati sui suoi rari, ma gravi, effetti psichiatrici, in particolare se sono presenti altri fattori di rischio come l'anamnesi personale o familiare per malattia mentale
- ✚ Quando sono presenti tali fattori di rischio, l'educazione del paziente e lo screening per le condizioni psichiatriche vanno garantiti prima di iniziare il trattamento con infliximab
- ✚ È importante effettuare uno screening per l'uso di sostanze poiché può aumentare ulteriormente i rischi dei pazienti per lo sviluppo di disturbi dell'umore e comportamento suicidario
- ✚ I pazienti devono essere attentamente monitorati durante le fasi iniziali del trattamento per consentire la diagnosi precoce e il trattamento di eventuali sintomi neuropsichiatrici
- ✚ Il pretrattamento di soggetti ad alto rischio, che sviluppano effetti avversi psichiatrici a infliximab, con un antipsicotico atipico può migliorarne la tollerabilità

INTRODUZIONE

Nell'ambito delle terapie biologiche attualmente in uso per la malattia di Crohn, l'infliximab è ormai ampiamente apprezzato per la sua efficacia nell'indurre e mantenere la remissione della patologia intestinale [1]. Purtroppo, accanto ai dati di efficacia, è bene ricordare la possibile comparsa di molti effetti collaterali: quelli più documentati comprendono un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, neoplasie, e malattie neurodegenerative [2]. Anche se il fenomeno è ancora moderatamente indagato, alcuni *case reports* hanno messo in luce la possibile associazione tra infliximab e nuova insorgenza di sintomi psichiatrici. In particolare, sono stati segnalati comportamenti suicidari negli adulti e negli anziani e psicosi in un adolescente [3-5]. Una recente pubblicazione prodotta negli Stati Uniti ha presentato il caso di un adolescente maschio che ha sviluppato depressione ad insorgenza acuta con conseguente comportamento suicida dopo la quarta infusione endovenosa di infliximab, e ad oggi questa sembra essere la prima segnalazione di tale evento avverso in un adolescente [6].

CASO CLINICO

Il paziente in questione era un adolescente di 16 anni, maschio, di razza caucasica, che aveva avuto una diagnosi di malattia di Crohn all'età di 14 anni. In anamnesi vi erano diversi interventi chirurgici per il trattamento di fistole e ascessi perianali sviluppati come complicanze della patologia intestinale. A 2 anni dall'iniziale diagnosi di malattia di Crohn, il paziente è stato indirizzato verso la terapia biologica con infliximab, secondo lo schema standard che prevede la somministrazione endovenosa di infliximab alla dose di 5mg/die al tempo 0 e alla settimana 2 e 6, come schema di induzione. Nei giorni successivi alla prima somministrazione, il paziente ha rapidamente mostrato un miglioramento della sintomatologia gastrointestinale; tuttavia, ad una settimana dall'inizio di terapia comparivano insonnia, irritabilità, umore depresso e senso di colpa. Nei 2 mesi successivi alla seconda infusione di infliximab, si evidenziava un peggioramento dei suddetti sintomi, con l'aggiunta di pensieri suicidi. Lo schema di terapia di induzione veniva concluso come da protocollo con una terza somministrazione alla settimana 8 e successivamente il paziente si sottoponeva alla prima somministrazione di mantenimento alla settimana 14. A sole 24 ore da questa dose, la sintomatologia depressiva subiva un importante peggioramento, con il particolare aggravamento dell'ideazione suicidaria, con tentato suicidio ed ospedalizzazione presso un'unità psichiatrica. Il personale medico provvedeva a raccogliere l'anamnesi del paziente, che riferiva brevi periodi di umore depresso prima di iniziare la terapia con infliximab, unitamente ad ansia e stress a causa della gravità dei sintomi intestinali. In tale periodo, il paziente aveva fatto uso di cannabis, nel tentativo di migliorare il suo stato ansioso. Tuttavia, non aveva sperimentato pensieri suicidari né tentativi reali di suicidio in fase pre-trattamento. Iniziata la terapia con infliximab, nonostante la risoluzione dei sintomi gastrointestinali, i suoi pensieri suicidari di nuova insorgenza erano diventati invadenti ed ego-distonici; al momento del tentativo di suicidio, il paziente aveva percepito la chiara intenzione di morire. In anamnesi familiare si riscontrava depressione bipolare nel padre e depressione con comportamenti suicidari in entrambi i suoi fratelli. Al momento dell'ingresso in ospedale, il profilo tiroideo, l'emocromo completo, il profilo metabolico completo e l'esame tossicologico delle urine erano tutti entro i limiti della norma. Veniva pertanto posta diagnosi di disturbo depressivo indotto da infliximab, mentre i sintomi di depressione e ansia prima dell'inizio della terapia con infliximab venivano inquadrati come disturbo dell'adattamento con ansia e umore depresso. Durante il ricovero, la fluoxetina alla dose di 10 mg/die, iniziata al pronto soccorso, è stata continuata e aumentata a 20 mg/die prima della dimissione; inoltre, per trattare l'insonnia è stata somministrata melatonina 6 mg. Alla dimissione, i sintomi depressivi erano diminuiti in modo significativo ed il paziente non aveva più avuto pensieri suicidi. Veniva altresì consigliata una terapia di supporto presso un servizio di psichiatria ambulatoriale, nell'eventualità di iniziare terapia con risperidone, qualora la sintomatologia depressiva non fosse migliorata, in vista della successiva infusione di infliximab. Dopo la dimissione, il paziente ha continuato a prendere la fluoxetina alla dose di 20 mg/die, con una risposta sostenuta. Ha tollerato la quinta infusione di infliximab senza pretrattamento con risperidone.

Al sesto trattamento, tuttavia, il paziente sviluppava una reazione infusionale caratterizzata da ansia e dispnea che porta alla decisione di sospendere il trattamento con infliximab ed introdurre il metotrexato. Nel successivo periodo di osservazione, il paziente non manifestava alcuna ricorrenza dei sintomi psichiatrici.

CONCLUSIONI

Sebbene l'uso dei farmaci anti-TNF α sia stato associato a numerosi effetti avversi, non si sa molto sugli effetti collaterali di tipo psichiatrico indotti da infliximab [7]. Riconoscere l'impatto del farmaco sullo stato psichiatrico di un paziente è difficile a causa dell'elevato tasso di contemporanea presenza di condizioni psichiatriche secondaria alle condizioni mediche per le quali sono inizialmente prescritti i farmaci anti-TNF α . Bisogna considerare che il TNF α , insieme ad altre citochine pro-infiammatorie, è stato identificato come un fattore rilevante nella patogenesi di varie condizioni neuropsichiatriche [8]. Uno studio di associazione genetica ha scoperto che il TNF α è uno dei più comuni geni condivisi coinvolti nella depressione maggiore e nel comportamento suicidario [9]. All'esame *post mortem* del cervello delle vittime di suicidio, indipendentemente dalla loro condizione psichiatrica, è stata individuata un'espressione 2.5 volte maggiore di TNF α nella corteccia prefrontale dei soggetti morti suicidi rispetto ai controlli [10]. Uno dei meccanismi con cui il TNF α potrebbe indurre i cambiamenti comportamentali potrebbe essere il suo effetto sul metabolismo dei neurotrasmettitori implicati nella depressione e nello sviluppo delle idee suicidarie a livello del sistema limbico. Inoltre, le citochine pro-infiammatorie hanno un profondo effetto stimolante sugli ormoni ipotalamici-ipofisari e l'ormone che rilascia corticotropina, ed è stato visto che tali sistemi sono coinvolti anche nello sviluppo della depressione. D'altra parte, è stato anche dimostrato che il TNF α ha un effetto neuroprotettivo, pertanto l'esatto ruolo di questa citochina nel contribuire allo sviluppo di manifestazioni neuropsichiatriche non è al momento chiaro [7]. Esistono diversi casi clinici che mostrano l'insorgenza rapida di sintomi neuropsichiatrici a pochi mesi dall'inizio della terapia con inibitori del TNF α [3-5]. Tuttavia, in ciascuno di questi casi segnalati, erano presenti fattori di rischio per la depressione e il suicidio, come una storia familiare o malattie psichiatriche e mediche concomitanti, e questo ha probabilmente contribuito alla suscettibilità dei pazienti. Esistono pertanto le basi per supporre un'associazione tra l'azione inibitoria sul TNF α mediata da infliximab e l'insorgenza di effetti avversi psichiatrici, ma sono necessarie ulteriori indagini per l'acquisizione di una chiara relazione causale. L'associazione nota tra il trattamento con anti-TNF α e l'insorgenza di sintomi psichiatrici dovrebbe portare alla corretta valutazione dei pazienti per condizioni psichiatriche prima di iniziare la terapia [11]. Altrettanto rilevante è l'opera di sensibilizzazione in termini di segnalazione degli eventi avversi psichiatrici in corso di terapia con anti-TNF α , al fine di avere maggiore contezza dei reali numeri del problema [12].

BIBLIOGRAFIA

1. Fidler 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.
2. 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.
3. Locher MR, Alam A. Acute psychosis in an adolescent treated with infliximab for crohn's disease. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17. doi:10.4088/pcc.15l01781.
4. Eshuis E, Magnin K, Stokkers P, et al. Suicide attempt in ulcerative colitis patient after 4months of infliximab therapy — a case report. *J Crohns Colitis*. 2010;4(5):591–593. doi:10.1016/j.crohns.2010.04.001.
5. Mcgregor L, Saunders SA, Hunter JA, et al. Acute psychosis in three patients receiving anti-tumour necrosis factor-therapy. *Rheumatology*. 2008;47(8):1254–1255. doi:10.1093/rheumatology/ken212.
6. Shayowitz M, Bressler M, Ricardo AP, Grudnikoff E. Infliximab-induced Depression and Suicidal Behavior in Adolescent with Crohn's Disease: Case Report and Review of Literature. *Pediatr Qual Saf*. 2019 Nov 18;4(6):e229. doi: 10.1097/pq9.0000000000000229. eCollection 2019 Nov-Dec
7. Jain A, Marrie RA, Shafer LA, Graff LA, Patten SB, El-Gabalawy R, Sareen J, Bolton JM, Fisk JD, Bernstein CN. Incidence of Adverse Psychiatric Events During Treatment of Inflammatory Bowel Disease With Biologic Therapies: A Systematic Review. *Crohns Colitis* 360. 2020 Jan;2(1):otz053. doi: 10.1093/crocol/otz053.
8. Atigari OV, Healy D. Schizophrenia-like disorder associated with etanercept treatment. *Case Reports*. 2014;2014:bcr2013200464. doi:10.1136/bcr-2013-200464.
9. Bozorgmehr A, Alizadeh F, Ofogh SN, et al. What do the genetic association data say about the high risk of suicide in people with depression? A novel network-based approach to find common molecular basis for depression and suicidal behavior and related therapeutic targets. *J Affect Disord*. 2018;229:463–468.
10. Wang Q, Roy B, Turecki G, et al. Role of complex epigenetic switching in tumor necrosis factor- α upregulation in the prefrontal cortex of suicide subjects. *Am J Psychiatry*. 2018;175:262–274
11. Reich J, Wasan SK, Farraye FA. Vaccination and health maintenance issues to consider in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13:717–724.
12. Takayanagi Y, Spira AP, Roth KB, et al. Accuracy of reports of lifetime mental and physical disorders: results from the Baltimore Epidemiological Catchment Area study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:273–280.