

## LAVORO ORIGINALE

# Effetti collaterali del trattamento con inibitori del TNF $\alpha$ nell'artrite idiopatica giovanile\*

## *Side effects of anti-TNF $\alpha$ therapy in juvenile idiopathic arthritis*

Irene Pontikaki, Valeria Gerloni, Maurizio Gattinara, Alfredomaria Lurati, Alessandra Salmaso, Gabriele De Marco, Barbara Teruzzi, Elisabetta Valcamonica, Flavio Fantini

Unità Semplice di Reumatologia Infantile, Dipartimento e Cattedra di Reumatologia dell'Università di Milano, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

### SUMMARY

**Aim of the study:** *To report adverse events registered in our population affected by JIA and treated with anti-TNF $\alpha$  blockers.*

**Methods:** *Ninety-five patients were enrolled to be treated with Etanercept, median age 14 years (range 4-34); median duration of therapy 12 months (range 1-40). 19 patients were also treated with MTX (median dose 12.5 mg/week). Fifty-six patients were enrolled to be treated with Infliximab associated with MTX (median dose of MTX 8.8 mg/week), median age 23.2 years (range 7.8-34.9); median duration of therapy 20.1 months (range 1.4-60.4). All adverse events were divided in definitely, probably and possibly related to the biologic agent.*

**Results:** *Side effects definitely related to Infliximab were the reactions to infusions and the Anti-dsDNA positivity. Side effects definitely related to Etanercept were severe headache and thrombocytopenia. Side effects probably correlated to both the biological agents were behavioural modifications and pain amplification syndrome. Probably correlated to the treatment with Etanercept was the onset of Crohn's disease in 3 patients. Possibly correlated to the biological agents were the new onset or flare-up of Chronic Iridocyclitis and single cases of thyroid cancer, hypoglossal nerve paralysis and a severe Cytomegalovirus pulmonary infection. No case of tuberculosis infection was registered during this study.*

**Conclusions:** *Treatment with a TNF $\alpha$  antagonist seems to be associated with various adverse events. Some of them, like onset of Crohn's disease, behavioural modifications are unusual and others, like pain amplification syndrome were never described before.*

*Children and young adults affected by JIA should be monitored very carefully so as to limit as much as possible the risk of serious side effects on anti-TNF $\alpha$  therapy.*

Reumatismo, 2006; 58(1):31-38

### INTRODUZIONE

I farmaci inibitori del TNF $\alpha$  sono stati dapprima studiati su pazienti adulti, dimostrandosi efficaci e sicuri quando impiegati nel trattamento dell'Artrite Reumatoide (1). Solo di recente (i primi studi

compiuti negli USA sono stati pubblicati nel 2000) queste molecole sono state prese in considerazione per il trattamento delle Artriti Idiopatiche Giovanili (AIG) (2).

Sono attualmente disponibili 3 agenti biologici con attività inibitrice del TNF $\alpha$ : l'Etanercept, una proteina di fusione tra recettore solubile ricombinante p75 del TNF $\alpha$  e il frammento Fc dell'IgG1 umana (2); l'Infliximab, costituito dall'anticorpo monoclonale chimerico (murino-umano) anti-TNF $\alpha$  (3); l'Adalimumab, anticorpo monoclonale interamente umano.

Il meccanismo d'azione del recettore solubile presenta alcune differenze rispetto a quello degli anticorpi monoclonali, perché esso lega, oltre al

\*Lavoro premiato al XLI Congresso SIR, Stresa 2004

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Irene Pontikaki  
Istituto Gaetano Pini c/o UO Reumatologia infantile  
Cattedra di Reumatologia, Università di Milano  
Via Gaetano Pini, 9  
Milano 20122 Italy  
E-mail: pontikaki@tiscalinet.it

TNF $\alpha$ , anche il TNF $\beta$  o linfotossina  $\alpha$  e perché non provoca effetto citotossico nei confronti delle cellule che esprimono TNF $\alpha$  transmembrana (2, 4). Per ora l'unico farmaco biologico approvato dalla FDA e dall'EMEA, utilizzabile nell'ambito del progetto ministeriale ANTARES, per l'uso nella AIG con coinvolgimento poliarticolare, è l'Etanercept. L'efficacia e la tollerabilità di questo farmaco, somministrato sottocute alla dose di 0,4 mg/kg x 2 volte alla settimana, sono state dimostrate in uno studio multicentrico controllato pubblicato nel 2000 (2).

In seguito sono stati pubblicati altri studi (5-7), con casistiche meno numerose, che riportavano risultati sovrapponibili al trial multicentrico suddetto, ma un recente studio prospettico ha constatato solo il 39% di responders secondo l'ACR30 dopo 12 mesi di terapia, nonostante gli ottimi risultati iniziali (8).

Mentre la maggior parte degli studi conferma l'efficacia dell'Etanercept sull'artrite poliarticolare, risultati più controversi sono apparsi riguardo all'effetto sui sintomi sistemici nelle forme di AIG sistemica (9, 10).

I risultati riguardo l'uveite suggeriscono un atteggiamento cauto, poiché sono stati descritti casi di riattivazione o perfino di comparsa per la prima volta di questa complicanza durante il trattamento con Etanercept (11).

In seguito ai risultati incerti sia nelle forme di AIG sistemica che nelle uveiti si è provato ad aumentare il dosaggio fino a 1 mg/kg, ma non sembra che questo approccio terapeutico fornisca ulteriori benefici, non comportando però nemmeno un aumento del rischio di effetti collaterali (6).

L'Infliximab viene usato nella AIG alla dose di 3 mg/kg, come nell'Artrite Reumatoide dell'adulto, attraverso infusione endovenosa con cadenza al tempo 0, 2, 6 settimane e successivamente ogni 8 settimane. Il farmaco va somministrato in associazione con il methotrexate, poiché con tale abbinamento sono state dimostrate una diminuzione di episodi di tachifilassi ed un'efficacia maggiore (3). Sia l'Infliximab che l'Adalimumab non sono stati ancora approvati né dall'FDA né dall'EMEA per il trattamento delle AIG, ma sono attualmente in corso studi prospettici controllati multicentrici sulla loro efficacia e sicurezza nelle forme a decorso poliarticolare refrattarie o intolleranti al methotrexate. Abbiamo avuto l'occasione di utilizzare l'Infliximab ad uso compassionevole dal novembre 1999. Successivamente questa popolazione di studio è subentrata nel protocollo ANTARES del Ministe-

ro della Sanità e la terapia con Infliximab veniva registrata nell'ambito del File F. Venivano quindi arruolati nuovi pazienti, giovani adulti affetti da AIG poliarticolare, persistentemente attiva secondo i criteri di arruolamento del progetto ANTARES.

Questo studio mira all'analisi della tollerabilità e sicurezza del trattamento sia con Etanercept che con Infliximab in pazienti affetti da AIG e al monitoraggio di possibili reazioni avverse, avvalendosi di una casistica numerosa, rappresentata da pazienti seguiti presso un unico centro (tutti i pazienti venivano seguiti presso il Centro di Reumatologia Infantile del Dipartimento di Reumatologia dell'Università di Milano sin dall'esordio della loro malattia e hanno continuato ad essere seguiti anche dopo il compimento del sedicesimo anno d'età).

## MATERIALI E METODI

Questo studio è basato su una casistica di 151 pazienti affetti da AIG. Le persone arruolate e, nel caso di minorenni, anche i genitori, sono stati adeguatamente informati sui benefici e sugli eventuali rischi della terapia con Infliximab o Etanercept e hanno espresso il loro consenso informato.

Prima dell'arruolamento ogni paziente è stato sottoposto a visita internistica/reumatologica. Sono stati effettuati i seguenti accertamenti: elettrocardiogramma per escludere un'eventuale compromissione cardiaca, controindicazione al trattamento; densitometria ossea lombare (DEXA) da ricontrollare annualmente; radiografie delle articolazioni colpite dalla malattia da ricontrollare annualmente; intradermoreazione di Mantoux e radiogramma del torace per escludere una pregressa tubercolosi. Sono stati eseguiti esami ematici comprendenti l'emocromo, la funzionalità epatica e renale, l'esame delle urine, gli indici di flogosi, gli ANA e gli anti-DNA.

I 95 pazienti arruolati in Etanercept presentavano le seguenti diagnosi (secondo i criteri classificativi ILAR-Durban 1997) (12): 28 oligoartriti estese, 13 oligoartriti persistenti (di cui 2 erano complicate da Iridociclite Cronica), 24 poliartriti sieronegative (di cui 2 erano complicate da Iridociclite Cronica), 5 poliartriti sieropositive, 17 forme sistemiche, 4 Artriti-Entesiti e 4 Artriti Psoriasiche. Dei 95 pazienti reclutati 75 erano femmine e 20 maschi. La mediana dell'età dei pazienti era di 14 anni (range 4-34) mentre la mediana della durata della terapia è stata di 12 mesi (range 1-40).

**Tabella I** - Dati descrittivi della popolazione arruolata nello studio.

	Pazienti in Etanercept	Pazienti in Infliximab
DIAGNOSI	AIG oligo persis.	13
	AIG oligo ext.	28
	AIG poli siero -	24
	AIG poli siero +	5
	AIG Sistemica	17
	Artrite entesite	4
	Artrite Psoriasica	4
Sesso, M/F	20/75	9/47
Età, mediana (range)	14 (4/34)	23.2 (7.8-34.9)
Durata terapia, mediana (range)	12 (1/40)	20.1 (1.4-60.4)
Dose media farmaco (mg/kg)	0.4	3

Nei nostri pazienti è stata utilizzata una dose media di Etanercept di 0,4 mg/kg x 2 alla settimana sottocute.

I 56 pazienti arruolati in Infliximab presentavano le seguenti diagnosi (secondo i criteri classificativi ILAR-Durban 1997) (12): 17 oligoartriti estese, 1 oligoartrite persistente, 15 poliartriti sieronegative, 8 poliartriti sieropositive, 9 forme sistemiche, 3 Artriti-Entesiti e 3 Artriti Psoriasiche. Dei 56 pazienti reclutati 47 erano femmine e 9 maschi.

La mediana dell'età era di 23,2 anni (range 7,8-34,9) mentre la mediana della durata di terapia è stata di 20.1 mesi (range 1,4-60,4). La dose media di farmaco è stata di 3 mg/kg per via endovenosa con cadenza al tempo 0, 2, 6 settimane e successivamente ogni 8 settimane (Tab. I).

In questo studio riportiamo gli effetti collaterali osservati con le due terapie distribuendoli in base alla loro relazione in "effetti collaterali sicuri, probabili e possibili".

## RISULTATI

### *Effetti collaterali osservati in pazienti trattati con Etanercept*

Si sono verificati complessivamente effetti collaterali in 44 pazienti (46,3%), di cui 9 (9,4%) hanno dovuto sospendere il trattamento a causa dell'evento avverso.

- 3 casi di morbo di Crohn (effetto collaterale probabilmente imputabile alla terapia con Etanercept).

Un maschio di 15 anni, affetto da oligoartrite persistente con iridociclite cronica, malato dall'età di 2 anni, ha sviluppato dopo 18 mesi di terapia il Morbo di Crohn: il quadro clinico è cominciato

con aumento degli indici di flogosi e lieve anemia a fronte di un'artrite spenta; successivamente sono comparsi dolori addominali con inappetenza, episodi di diarrea non ematica e calo ponderale di 5 kg in un mese. In relazione al quadro clinico è stata effettuata una colonscopia con biopsia, con la quale è stata posta la diagnosi istologica di morbo di Crohn. Si è deciso dunque di interrompere il trattamento e di passare alla terapia con Infliximab, con la quale si è ottenuta la remissione della malattia infiammatoria intestinale.

Una femmina di 28 anni, affetta da AIG sistemica dall'età di 1,5 anni, ha presentato un quadro clinico simile. Una colonscopia con biopsia ha confermato la diagnosi istologica di morbo di Crohn. Anche in questo caso la sospensione dell'Etanercept e il passaggio a terapia con Infliximab ha determinato la remissione della malattia infiammatoria intestinale.

Un'altra femmina di 32 anni, affetta da AIG poliartricolare sieronegativa per il fattore reumatoide esordita all'età di 16 anni, dopo 16 mesi di terapia ha presentato un quadro clinico analogo ma meno conclamato. Tuttavia il referto istologico della colonscopia ha confermato la diagnosi di Morbo di Crohn. La paziente riferiva una sintomatologia dolorosa intestinale di lieve entità accompagnata da scariche diarroiche (mai più di 1 scarica al giorno) e calo ponderale (4 kg in 3 mesi). Gli indici di flogosi erano lievemente alterati nonostante l'assenza di articolazioni attive. La terapia con Etanercept è stata interrotta e dopo 2 mesi la paziente ha intrapreso anch'essa terapia-shift con Adalimumab e non con Infliximab perché in passato aveva effettuato 6 infusioni di questo farmaco con buona risposta terapeutica, ma aveva sospeso per ripetuti episodi di reazione all'infusione verificatisi nono-

stante il tentativo di ripetere il trattamento previa premedicazione.

- 1 caso di leucopenia e piastrinopenia (effetto collaterale sicuramente imputabile alla terapia con Etanercept)

Una bambina di 4 anni, affetta da oligoartrite estesa esordita all'età di 1 anno, ha presentato dopo 3 mesi di terapia leucopenia e piastrinopenia, mai riscontrate prima dell'inizio del trattamento, regredite per tre volte alla sospensione temporanea dell'Etanercept e ricomparse con la sua reintroduzione. È stato dunque deciso di sospendere definitivamente il farmaco.

- 9 casi di alterazioni comportamentali di cui 4 sospensioni (effetto collaterale probabilmente imputabile alla terapia con Etanercept).

Una femmina di 29 anni, affetta da forma sistemica esordita all'età di 5 anni, ha avuto episodi di attacchi di panico, mai verificatisi precedentemente, dopo 5 mesi di terapia.

Un ragazzo di 15 anni affetto da poliartrite sieronegativa esordita all'età di 13 anni, ha mostrato immotivati comportamenti gravemente aggressivi nei confronti dei familiari dopo 1 anno di terapia.

Una femmina di 6 anni affetta da oligoartrite persistente esordita a 4 anni d'età, dopo circa 3 mesi di trattamento ha avuto comportamenti aggressivi nei confronti dei compagni di scuola.

Si segnala inoltre la comparsa di anoressia nervosa dopo circa un anno di terapia biologica in una paziente di 18 anni affetta da forma sistemica dall'età di 15 anni.

Anche in questi 4 pazienti, viste le gravi alterazioni comportamentali, si è stabilito di sospendere l'Etanercept e le alterazioni comportamentali sono completamente regredite nei primi 3 e migliorate nel caso dell'anoressia nervosa.

Negli altri 5 pazienti osservati per aumentata aggressività o ipercinesia, depressione o crisi d'ansia non è stato necessario sospendere la terapia.

- 1 caso di paralisi del n. ipoglosso (effetto collaterale possibilmente imputabile alla terapia con Etanercept).

Un caso isolato di paralisi del nervo ipoglosso si è osservato in una femmina di 11 anni affetta da poliartrite sieronegativa esordita all'età di 3 anni, dopo 3 mesi di terapia con Etanercept. La terapia è stata subito interrotta nel sospetto di malattia demielinizzante (non confermata dai rilievi di Risonanza Magnetica Nucleare) e la sintomatologia si è gradualmente risolta.

- 1 caso di carcinoma tiroideo (effetto collaterale possibilmente imputabile alla terapia biologica).

Un caso di carcinoma tiroideo è stato diagnosticato in una paziente di 28 anni, in terapia con Etanercept da circa 3 mesi e che nei tre mesi antecedenti aveva assunto terapia con Infliximab.

Gli effetti collaterali osservati che non hanno reso necessaria la sospensione della terapia, sono stati:

- 4 casi di cefalea (effetto collaterale sicuramente imputabile alla terapia), ma in 2 di questi pazienti solo con l'aumento del dosaggio a 1 mg/kg;
- 1 caso di Pain Amplification Syndrome (effetto collaterale probabilmente imputabile alla terapia biologica) in una bambina di 8 anni affetta da forma sistemica;
- 3 casi di riacutizzazione di Iridociclite Cronica (effetto collaterale possibilmente imputabile alla terapia biologica).

In questi pazienti, che erano affetti da AIG oligoarticolare persistente complicata dalla comparsa di uveite, si è verificata una paradossale riacutizzazione dell'uveite nonostante la completa efficacia sull'artrite.

In 18 pazienti si sono verificati episodi infettivi ricorrenti, fra cui afte orali, otiti, faringiti, bronchiti, follicoliti, impetigine, infezioni delle vie urinarie, vaginite e proctite. Due pazienti hanno contratto la varicella.

Al verificarsi dell'episodio infettivo si è sospeso temporaneamente il trattamento con Etanercept ed è stata impostata un'adeguata terapia antibiotica o antivirale. È stata ottenuta in tutti i pazienti la risoluzione dell'infezione e in nessuno si è dovuto interrompere definitivamente il trattamento.

Inoltre sono stati riscontrati anche i seguenti insoliti effetti avversi: 2 pazienti hanno presentato ipotensione; in 2 pazienti è stata riscontrata gastrite cronica; algodistrofia riflessa del piede, macroematuria, vertigini, dolori addominali ed endometriosi sono stati osservati in singoli casi. L'effetto collaterale più frequente è stata la reazione al sito di iniezione, risolta con trattamento antistaminico locale. Solo 3 di questi pazienti hanno sviluppato una reazione orticarioide diffusa, per cui hanno assunto la terapia antiistaminica per via orale e per un periodo di tempo più lungo.

#### ***Effetti collaterali osservati in pazienti trattati con Infliximab***

Si sono verificati complessivamente effetti collaterali in 28 pazienti (50%), di cui 21 (37,5%) hanno dovuto sospendere il trattamento a causa dell'evento avverso.

- 19 pazienti hanno avuto reazione all'infusione, di questi 14 hanno dovuto sospendere la terapia (ef-

fetto collaterale sicuramente imputabile alla terapia biologica infusiva).

La reazione all'infusione consisteva in sensazione di costrizione toracica con dispnea, orticaria, nausea e ipotensione (in 4 casi edema della glottide) che non potevano essere eliminate né con la premedicazione (con idrocortisone e antistaminici), né rallentando la velocità dell'infusione.

• 9 casi di alterazioni comportamentali di cui 4 sospensioni (effetto collaterale probabilmente imputabile alla terapia con Infliximab).

Dei 9 pazienti che hanno lamentato variazioni del loro stato di salute psichica come agitazione, ansia, attacchi di panico, 4 hanno dovuto sospendere la terapia biologica rispettivamente per psicosi paranoide (2 casi di ricovero ospedaliero), sindrome depressiva (1 caso), attacchi di panico (1 caso). In uno di questi pazienti con sintomi di depressione si è aggiunto anche un interessamento neurologico caratterizzato da parestesie agli arti inferiori.

• 6 casi di positivizzazione degli anticorpi anti-DNA (effetto collaterale sicuramente imputabile alla terapia con Infliximab).

In questi pazienti sono stati monitorati gli anticor-

pi anti-DNA dopo ogni infusione ed è stata osservata la negativizzazione spontanea del loro titolo in 2 di essi. Nessun paziente ha avuto segni o sintomi di sindrome Lupus-like.

• 1 caso di Pain Amplification Syndrome (effetto collaterale probabilmente imputabile alla terapia con Infliximab) che ha portato alla sospensione per mancata compliance al trattamento.

• In 3 casi è stata osservata ipertensione arteriosa (effetto collaterale probabilmente imputabile alla terapia con Infliximab) che in un caso ha costretto alla sospensione del trattamento.

• 1 caso di sospensione per la comparsa di lesioni esfoliative, pruriginose acroposte (effetto collaterale probabilmente imputabile alla terapia con Infliximab).

• 1 caso di sospensione per grave infezione polmonare da Cytomegalovirus (effetto collaterale probabilmente imputabile alla terapia biologica).

Sono stati riscontrati altri effetti avversi che non hanno però reso necessaria la sospensione della terapia: in 4 pazienti si sono verificati episodi infettivi ricorrenti, fra cui bronchiti, infezioni delle vie urinarie, vaginiti. Importante cefalea viene riporta-

**Tabella II** - Effetti collaterali registrati nel corso dello studio.

Relazione con terapia anti-tnf	Effetto collaterale	Casi in Infliximab	Sospensioni	Casi in Etanercept	Sospensioni
Sicura	Piastrinopenia	0	0	1	1
	Reazione all'infusione	19	14	0	0
	Positivizzazione anti DNA	6	0	0	0
	Cefalea grave	2	0	4	0
	Infezioni ricorrenti	4	0	18	0
Probabile	Morbo di Crohn	0	0	3	3
	Alterazioni comportamentali gravi	9	4	9	4
	Ipertensione arteriosa	3	1	0	0
	Lesioni cutanee	1	1	0	0
	Pain amplification syndrome	1	1	1	0
Possibile	Paralisi ipoglosso	0	0	1	1
	Riacutizzazione o comparsa ICC	0	0	3	0
	Polmonite virale da CMV	1	1	0	0
	TVP	1	0	0	0
	K tiroideo	0	0	1	1
	Ipotensione	0	0	2	0
	Gastrite cronica	0	0	2	0
	Algodistrofia riflessa	0	0	1	0
	Macroematuria	2	0	1	0
	Vertigini	0	0	1	0
	Endometriosi	0	0	1	0
	Dolori addominali	0	0	1	0



ta in 2 casi. Macroematuria è stata riscontrata in 2 pazienti. In una paziente è comparsa una trombosi venosa profonda. In nessun caso è stata sospesa la terapia biologica (Tab. II).

## DISCUSSIONE

Diversi studi hanno confermato anche per l'AIG il ruolo del TNF $\alpha$  nella patogenesi del danno articolare e nelle conseguenti ripercussioni sul quadro clinico e di laboratorio. I farmaci biologici, che antagonizzano l'azione di questa citochina, danno risultati efficaci e sicuri nella maggior parte dei pazienti, mostrandosi come un valido approccio nella terapia a breve-medio termine, soprattutto nelle forme di AIG poliarticolari refrattarie al methotrexate (2, 4-8). Anche questi farmaci però sembra siano associati ad alcuni effetti collaterali che possono essere importanti sia per i pazienti in età pediatrica che per i giovani adulti in trattamento. La terapia con inibitori del TNF $\alpha$  pone il problema dell'aumentata suscettibilità alle infezioni, motivo per cui la FDA richiede la temporanea sospensione del farmaco in corso di episodi infettivi intercorrenti. Nell'esperienza multicentrica USA tre bambini hanno sviluppato, durante il trattamento con Etanercept, la varicella e due di essi hanno riportato, come complicanza, una meningite asettica e l'altro una sepsi.

Attualmente si raccomanda che pazienti pediatriche non immuni siano vaccinate contro la varicella almeno 3 mesi prima di iniziare il trattamento con Etanercept; se esposti al virus è indicato sospendere temporaneamente la terapia e somministrare la profilassi con le gammaglobuline iperimmuni. Altri casi di infezioni gravi, che hanno richiesto l'ospedalizzazione, sono stati: un'appendicite evoluta in peritonite, un'infezione dei tessuti molli dopo ferita accidentale, un'infezione di ferita operatoria e un ascesso dentale. Per evitare il rischio di insorgenza di infezione i vaccini con virus vivi non devono essere somministrati durante il trattamento con Etanercept (2).

Un'altra preoccupazione relativa alla terapia con inibitori del TNF $\alpha$  è la possibile produzione di auto-anticorpi, favorita dallo shift dal pattern Th1 a quello Th2; si teme infatti di indurre la comparsa di altre malattie autoimmuni, evenienza peraltro verificatasi nell'Artrite Reumatoide dell'adulto. Per quanto concerne le esperienze pediatriche, sono stati riportati solo un caso di diabete insulino dipendente (13) e un caso di LES da farmaci (14).

Tra gli effetti collaterali gravi sono inoltre da segnalare: un caso di insorgenza di morbo di Crohn, nell'esperienza multicentrica francese (8); due casi di rash pruriginoso simil orticarioide (15) e una sindrome da attivazione macrofagica (9).

Lo studio prospettico multicentrico francese ha pure segnalato due casi di manifestazioni neurologiche-psichiatriche (8).

Gli effetti collaterali più comuni sono per fortuna di minore entità; tra questi sono da ricordare la reazione cutanea eritematosa nella sede dell'iniezione (39%), le infezioni delle alte vie respiratorie (35%), la cefalea (20%) e il dolore addominale (16%). La maggior parte delle osservazioni concorda sulla buona tolleranza e sicurezza dell'Etanercept nel breve e medio termine (6). Numerosi lavori clinici hanno dimostrato un significativo incremento di infezioni durante il trattamento con Etanercept, fra cui le più temibili sono la varicella, soprattutto per le possibili complicazioni, e la sepsi da streptococco (16).

Il rationale di questo aumentato rischio è infatti l'azione immunosoppressiva del farmaco (17-19). In letteratura l'esperienza della terapia con Infliximab nell'AIG è molto scarsa. Recentemente il gruppo finlandese di reumatologia pediatrica dell'Università di Helsinki ha pubblicato uno studio osservazionale su 13 casi di AIG poliarticolare refrattaria trattati con Infliximab: nel 90% dei pazienti, dal 3° al 12° mese di terapia, si è osservato un miglioramento, secondo il criterio pediatrico ACR30, di almeno il 50%. In questa esperienza i motivi più frequenti di sospensione della terapia sono stati le reazioni all'infusione, caratterizzate da sensazione di costrizione toracica, dispnea e orticaria, non eliminabili né con la premedicazione, né rallentando la velocità di infusione. Altri effetti collaterali evidenziati sono stati un caso di Sindrome da Attivazione Macrofagica con febbre, pancitopenia ed aumento delle transaminasi ed un caso di positivizzazione dei ds-DNA con recidiva di alopecia verosimilmente autoimmune (20).

La terapia con inibitori del TNF $\alpha$  delle forme poliarticolari refrattarie di AIG è stata utilizzata nel nostro Centro impiegando sia l'anticorpo monoclonale specifico anti TNF $\alpha$  (Infliximab) (21) sia il recettore ricombinante solubile (Etanercept).

Nel nostro studio 2 pazienti hanno contratto la varicella durante la terapia con Etanercept, senza però sviluppare alcuna complicazione. Si sono inoltre verificate altre infezioni, la maggior parte di entità limitata, trattandosi per lo più di infezio-

ni delle alte vie respiratorie o di infezioni delle basse vie urinarie, che si sono facilmente risolte con una adeguata terapia antimicrobica eccetto un'importante infezione polmonare da CMV; si sottolinea inoltre che nella nostra esperienza non si è verificato nessun caso di tubercolosi attiva, probabilmente anche in funzione dello stretto screening pneumologico eseguito su tutti i pazienti al momento dell'arruolamento (Rx torace e intradermoreazione secondo Mantoux con 5UI di PPD).

L'uso degli anti TNF $\alpha$  è associato allo sviluppo di autoanticorpi (ANA e/o anti-ds-DNA) (22) raramente associati con una forma di Lupus da farmaci. Nella nostra popolazione sono stati periodicamente controllati sia gli ANA che gli anti-DNA e in alcuni pazienti questi anticorpi si sono positivamente oppure il loro titolo è aumentato. Tuttavia non si è sviluppato nessun caso di Lupus da farmaci. Del resto, nell'ambito delle casistiche pediatriche, è stato segnalato in letteratura un solo caso (14).

Inoltre, si sono verificati 3 casi di morbo di Crohn insorto per la prima volta durante il trattamento e probabilmente imputabile a questo. Un caso di morbo di Crohn era stato riportato anche da uno studio multicentrico francese (8).

La riacutizzazione dell'uveite, evento occorso in 3 dei nostri pazienti, potrebbe essere in relazione all'aumentata produzione di ANA, favorita dal trattamento con terapia biologica. Questo evento avverso è stato riscontrato anche in altri studi con gli anti-TNF $\alpha$  (11).

Sono emersi con particolare evidenza dal nostro studio, basato su un'ampia casistica (151 pazienti in toto), episodi di alterazioni comportamentali,

segnalati solo sporadicamente in letteratura (8). In particolare, disturbi neuro-psichiatrici si sono verificati in 18 pazienti; 8 di loro hanno avuto reazioni gravi, tali da giustificare la sospensione del trattamento. È ipotizzabile un'alterazione, legata all'inibizione del TNF $\alpha$ , sulla funzione del sistema nervoso centrale.

Nella terapia infusiva con Infliximab gli effetti collaterali più frequenti sono stati le reazioni all'infusione che in alcuni casi hanno portato alla sospensione del trattamento. Non sono state segnalate nuove malattie autoimmuni. Tra le infezioni merita segnalazione solo un caso di infezione polmonare da Cytomegalovirus verificatosi in una paziente sottoposta a terapia immunosoppressiva combinata (Infliximab + MTX + CyA + steroide).

## CONCLUSIONI

La numerosità dei pazienti trattati ci ha permesso di osservare degli effetti collaterali non tutti segnalati in letteratura. Alcuni di essi sicuramente imputabili al trattamento e regrediti alla sospensione di questo quali la piastrinopenia, e altri verosimilmente imputabili o favoriti in qualche modo dalla terapia e comunque regrediti alla sospensione di questa, quali i 3 casi di m. di Crohn e le alterazioni comportamentali, di cui c'erano già state segnalazioni isolate in letteratura.

È quindi importante monitorare attentamente sia i bambini che i giovani adulti affetti da AIG in terapia biologica allo scopo di limitare al minimo il rischio di effetti collaterali che possono rendere necessaria la sospensione della terapia e/o l'ospedalizzazione del paziente.

### RIASSUNTO

*Scopo:* Valutare la tollerabilità e sicurezza della terapia biologica (Etanercept e Infliximab) in pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile.

*Metodi:* 151 pazienti trattati con agenti biologici (95 pz trattati con Etanercept e 56 pz trattati con Infliximab). Gli effetti collaterali sono stati divisi in sicuramente, probabilmente e possibilmente imputabili alla terapia biologica.

*Risultati:* In 44 pz trattati con Etanercept e in 28 pz trattati con Infliximab sono stati riscontrati eventi avversi. In 9 casi trattati con Etanercept e in 21 trattati con Infliximab è stata necessaria la sospensione della terapia.

*Conclusioni:* Il trattamento dell'AIG con inibitori del TNF $\alpha$  (Etanercept e Infliximab) sembra essere associato a vari eventi avversi. I giovani adulti e i bambini in terapia biologica dovrebbero essere attentamente monitorati allo scopo di limitare al minimo il rischio di eventi avversi severi. Tuttavia nella nostra esperienza gli eventi avversi si sono dimostrati reversibili alla sospensione della terapia biologica.

**Parole chiave** - Artrite idiopatica giovanile, terapia con anti TNF $\alpha$ , eventi avversi.

**Key words** - JIA, anti TNF $\alpha$  therapy, adverse events.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-7.
2. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-9.
3. Lipsky PE. Infliximab and MTX in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-601.
4. Johnson CJ, Reilly KM, Murray KM. Etanercept in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 464-71.
5. Haapasaari J, Kautiainen H, Hannula S, Pohjankoski H, Hakala M. Good results from combining etanercept to prevailing DMARD therapy in refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 867-70.
6. Takei S, Groh D, Bernstein B, Shaham B, Gallagher K, Reiff A. Safety and efficacy of high dose etanercept in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001; 28: 1677-80.
7. Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 171-3.
8. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1093-101
9. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 401-3.
10. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 218-26.
11. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B, et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1411-5.
12. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991-4
13. Bloom BJ. Development of diabetes mellitus during etanercept therapy in a child with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2606-8.
14. Lepore L, Marchetti F, Facchini S. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 276-7.
15. Skytta E, Pohjankoski H, Savolainen A. Etanercept and urticaria in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 533-4.
16. Elwood RL, Pelszynski MM, Corman LI. Multifocal septic arthritis and osteomyelitis caused by group A *Streptococcus* in a patient receiving immunomodulating therapy with etanercept. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 286-8.
17. Havell EA. Evidence that tumour necrosis factor has an important role in a antibacterial resistance. *J Immunol* 1989; 143: 2894-9.
18. Pfeffer K, Matsuyama T, Kündig TM, Wakeham A, Kishihara K, Shahinian A, et al. Mice deficient for the 55kd tumour necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to *L. monocytogenes* infection. *Cell* 1993; 73: 457-67.
19. Cope AP, Londei M, Chu NR, Cohen SB, Elliott MJ, Brennan FM, et al. Chronic exposure to TNF $\alpha$  in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex: reversal in vivo by anti-TNF $\alpha$  antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1994; 94: 749-60.
20. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 245-7.
21. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Desiati F, Lupi E, Lurati A, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, Infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: Results of an open label prospective study *Arthritis Rheum* 2005; 52: 548-53.
22. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000; 59: 1341-59.