

# Manifestazioni cutanee associate alla terapia anti TNF- $\alpha$

**Emanuele Cozzani**

DISSAL Sezione di Dermatologia

IRCSS Azienda Universitaria Ospedaliera San Martino-IST

Genova



# Classificazione

- **Associazioni certe:** reazioni cutanee da infusione/iniezione. Eritema, orticaria, eczema, rush cutaneo orticarioide.
- **Associazioni probabili:** psoriasi e lesioni psoriasiformi, lupus e sindromi lupus simili, morfea, infezioni cutanee, vasculiti, granuloma anulare, vitiligine, alopecia, malattie bollose
- **Associazioni possibili:** reazioni eczematose, lichen e reazioni lichenoidi, sarcoidosi
- **Associazioni fortuite:** linfoma cutaneo, tumori cutanei non melanocitari, melanoma

## Associazioni certe Reazione da infusione (Infliximab)



**Acute** (durante l'infusione o entro 24 h dall'infusione)



- 3-6% dei casi: lievi, moderate e severe (<1%).
  - Eritema, flush, reazione orticarioide, eritrodermia
- 
- Meccanismo non immuno-mediato
  - Nella maggior parte dei casi una riduzione della velocità dell'infusione porta alla scomparsa dei sintomi
  - Premedicazione con antistaminici/corticosteroidi
  - Ridotto numero delle reazioni acute negli ultimi anni per maggior esperienza

[Hansen RA, Gartlehner G, Powell GE, Sandler RS.](#) Serious adverse events with infliximab: analysis of spontaneously reported adverse events. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(6):729-.

# Associazioni certe

## Reazione da infusione (Infliximab)



**Croniche** (da 24 h a 14 giorni dopo l'infusione)



- 1-2.8% dei casi:
- edema del volto, orticaria
- Sono reazioni di tipo immuno mediato di tipo III come dimostra la presenza di anticorpi anti infliximab a titoli elevati (14%)

Reazione orticarioide alla seconda infusione

# Associazioni certe

## Reazioni cutanee da iniezione



Eczema dopo 2 mesi di Adalimumab

- Si presentano durante il primo mese di terapia e poi si riducono
- Lieve e moderato eritema associato a bruciore
  - 10-20% da Etanercept
  - 6-12% da Adalimumab
  - 2,4% da Golimumab

## Associazioni probabili **Psoriasi e reazioni psoriasiformi**

- Circa 200 casi descritti in letteratura (sottostimati)
- Prevalenza 0,6% a 5,3%
- Le lesioni insorgono dopo pochi giorni o anni dall'inizio della terapia (media di 10-17.1 mesi)
- Nessuna differenza di età e sesso
- In genere sono pazienti che hanno avuto una iniziale buona risposta alla terapia biologica

Hernandez M. et al. Rheumatol Clin 2013

Collamer An. et al. Sem Arthritis Rheumatol 2010

Harrison Mj et al. Ann Rheum Dis 2008

Shmidt E et al. JAAD 2012

## Associazioni probabili

### **Psoriasi e reazioni psoriasiformi**

- 50% delle reazioni psoriasiformi è in terapia con Adalimumab, mentre i restanti in terapia con Infliximab o Etanercept
- Infliximab e Adalimumab sembrerebbero responsabili dell'insorgenza di psoriasi "de novo" mentre Etanercept indurrebbe una esacerbazione di una psoriasi preesistente

## Associazioni probabili **Psoriasi e reazioni psoriasiformi**

- **psoriasi ex novo** (non riferivano una pregressa psoriasi o psoriasi familiare)

Wollina U. et al. Am J Clin Dermatol 2008

- **psoriasi pustolosa palmo plantare** (nel 33.3% - 56% casi)
  - Dei 184 con psoriasi il 42.9% aveva una psoriasi pustolosa.  
La metà dei pazienti erano in terapia con Infliximab

Joyau C et al. Clinical and Exp Rheumatol 2012

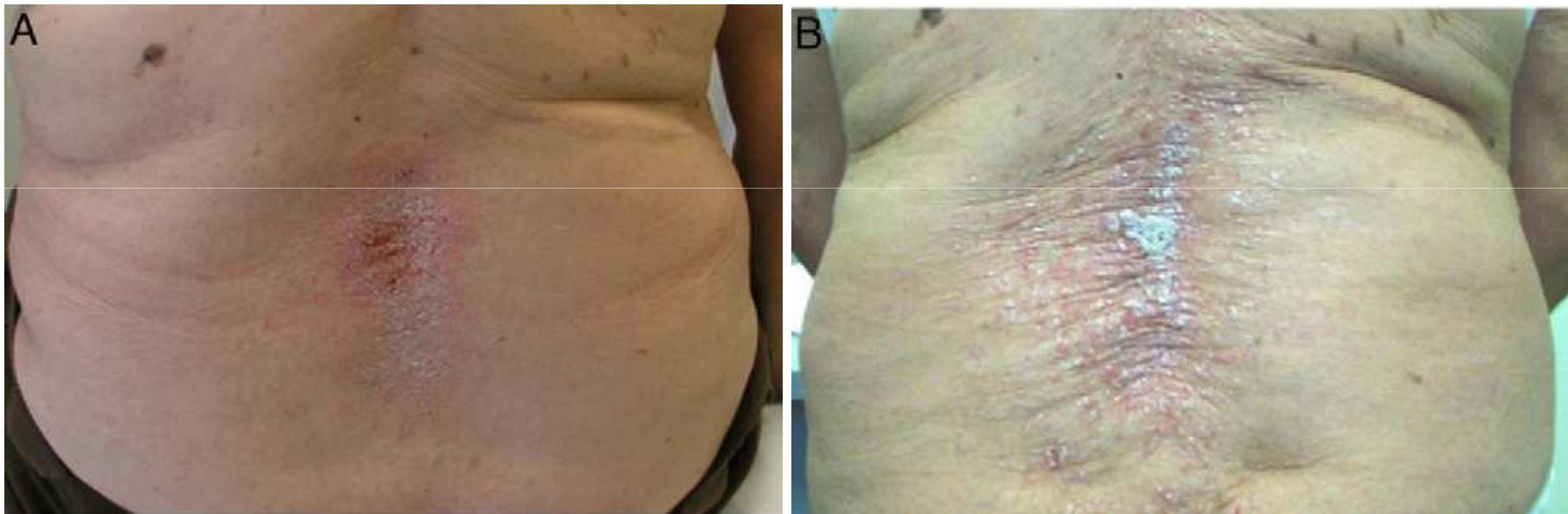
- **psoriasi guttata** (nel 12%)
- **psoriasi inversa, ungueale e del cuoio capelluto**

Collamer An. et al. Sem Arthritis Rheumatol 2010



# Associazioni probabili Psoriasi e reazioni psoriasiformi

**Psoriasi a placca nel 50% dei casi**



Riattivazione di psoriasi 11 mesi dopo terapia con Etanercept

Hernandez M. et al. Rheumatol Clin 2013

## Associazioni probabili Psoriasi e reazioni psoriasiformi

**Psoriasi pustolosa (palmo plantare) nel 56% dei casi**



Psoriasi pustolosa insorta dopo 10 mesi di trattamento con Adalimumab

Pontikaki I. et al. Clin Rev Allerg Immunol 2012

Hernandez M. et al. Rheumatol Clin 2013

# Associazioni probabili Psoriasi e reazioni psoriasiformi

**Psoriasi guttata nel 12%**



Uomo di 57 anni con artrite reumatoide in terapia con Adalimumab . Dopo 3 anni insorgenza di psoriasi guttata

Glenn BS C. et al. Dermatology Online Journal 2011

# Associazioni probabili Psoriasi e reazioni psoriasiformi

## Psoriasi del cuoio capelluto



Donna di 35 anni in terapia con Infliximab (5 mg/Kg ogni 8 sett.) per un Crohn ha sviluppato una psoriasi dopo 10 mesi di terapia e risoluzione del quadro dopo un mese con corticosteroidi topici

Fernandez IC. et al. Acta Med Port Sem Arthritis Rheumatol 2010

## Associazioni probabili **Psoriasi e reazioni psoriasiformi**



Pseudo-tinea amiantacea in paziente di 21 anni in terapia con Infliximab e Adalimumab per un Crohn

Ettler J. et al. Clin Exp Dermatol 2012

## Associazioni probabili

### Psoriasi e reazioni psoriasiformi

- L'associazione tra i farmaci anti TNF- $\alpha$  e l'induzione di psoriasi è avvalorata dal miglioramento della psoriasi dopo sospensione del farmaco e in alcuni casi dalla recidiva dopo il reinserimento del farmaco



Sospensione Infliximab

## Associazioni probabili Psoriasi e reazioni psoriasiformi

- In genere tutti i casi di psoriasi o di reazioni psoriasiformi sono controllati da:
  - un trattamento topico (66%-79% dei casi):
    - fototerapia UVB a banda stretta o da PUVA
  - interruzione dell'anti TNF- $\alpha$  e il passaggio ad altro biologico
  - Solo nel 5% dei casi le lesioni persistono

## Associazioni probabili Psoriasi e reazioni psoriasiformi

- Patogenesi di questo evento paradossoso:  
2 teorie:
  - Anti TNF- $\alpha$  indurrebbero uno sbilanciamento di citochine con conseguente induzione locale di interferone  $\alpha$  tipo 1 responsabile della lesione di psoriasi
  - Aumentato numero di cellule T periferiche che esprimono il recettore CXCR3 capace di promuovere l'infiltrazione di cellule T autoreattive nella cute



# Associazioni probabili lupus e sindromi lupus simili

Comparison of Antibodies in Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Induced Lupus Erythematosus as Reported in Three Different Studies<sup>a</sup>

Autoantibody	Costa <i>et al.</i> , 2008, (Britain), (n=33)	Ramos <i>et al.</i> , 2007, (Spain), (n=72)	De Bandt <i>et al.</i> , 2005, (French), (n=12)
ANA, n (%)	32/32 (100)	57 (79)	12 (100)
dsDNA, n (%)	29/32	52 (72)	11 (92)

Almoalim H. et al. Open Rheumatol J 2012

- **Infliximab** induce ANA e anti-dsDNA nel 63% e nel 13% in pz con AR e nel 49% e nel 21,5% in pz con Crohn
- **Etanercept** induce ANA e anti-dsDNA nell'11% e 15%
- **Adalimumab** induce ANA e anti-dsDNA nell'5,3% e 12,9%

Atzeni F. et al. Ann N Y Acad Sci 2005

## Associazioni probabili lupus e sindromi lupus simili

- In letteratura riportati casi sporadici di lupus sistemico, subacuto e discoide
- 25 casi /11.000 (0,18%) di pazienti trattati con Infliximab o Etanercept. 12/25 avevano un lupus sistemico
- Colpisce donne nella V decade di vita
- Le lesioni possono insorgere da 1 mese sino ad anni dopo l'inizio della terapia

De Bandt M et al. Arthritis Res 2005  
Hernandez M. et al. Rheumatol Clin 2013

# Associazioni probabili lupus e sindromi lupus simili

Clinical Features of 33 Reported Cases with Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Induced Lupus Erythematosus<sup>a</sup>

Clinical Manifestation	Number of Reported Cases	% of Reported Cases
Rash	24/33	73%
Polysynovitis	17/33	52%
Fever	17/33	52%
Myalgias	8/33	24%
Pericardial/pleural effusion	3/33	9%
Nephritis	3/33	9%
Valvulitis	1/33	3%
Pneumonitis	1/33	3%
Deep venous thrombosis	1/33	3%

- Rash malare; > fotosensibilità; eritema pernio

# Associazioni probabili lupus e sindromi lupus simili



Caso di donna di 62 anni affetta da AR che dopo 2 mesi di terapia con Etanercept ha sviluppato lesioni lupus simili alle zone fotoesposte (ANA+; anti-SSA e SSB +). Interruzione e risoluzione dopo 3 mesi



## Associazioni probabili lupus e sindromi lupus simili



Chilblain lupus (ANA 1/640) in un uomo di 72 anni affetto da spondilite anchilosante in terapia con Infliximab.

Risoluzione del quadro dopo sospensione di Infliximab

# Associazioni probabili

## **lupus e sindromi lupus simili**

- Patogenesi
  - I farmaci anti TNF- $\alpha$ 
    - a) Indurrebbero apoptosi, immunosoppressione o autoimmunità umorale
    - b) porterebbero ad una dis-regolazione dell'Interferone tipo 1  $\alpha$  e allo sviluppo di ANA e ad una sindrome lupus simile

Costa MF et al Semin Arthritis Reum 2008

Palucka AK et al. Proc Natl Acad Sci USA 2005

# Associazioni probabili

## **lupus e sindromi lupus simili**

- Nella maggior parte dei casi l'interruzione della terapia è seguita da una completa remissione.
- Corticosteroidi, antimalarici o immunosoppressori

De Bandt M et al. Arthritis Res 2005  
Hernandez M. et al. Rheumatol Clin 2013

# Associazioni probabili

## Morfea

Casi aneddotici di morfea o sclerodermia localizzata



Morfea in uomo di 37 anni affetto da spondilite anchilosante insorta dopo 12 mesi di terapia con Adalimumab. Risoluzione della morfea dopo 18 mesi dalla sospensione del farmaco

Ramirez J. Et al. Mod Rheumatol 2012



# Associazioni probabili

## Morfea

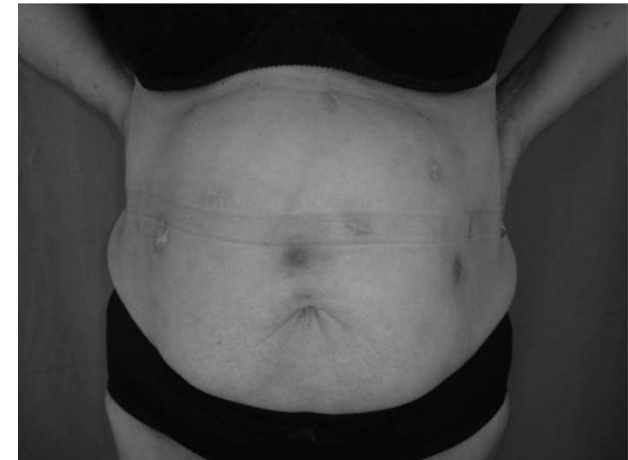
### Patogenesi:

- Il blocco del TNF- $\alpha$  agirebbe
- a) sulla cascata del TGF- $\beta$ 1 e di altre citochine pro-fibrotiche,
- b) soppressione dei Th1 ed un aumentata attivazione dei Th2 responsabili del danno tissutale e della amplificazione della fibrosi

Ramirez J. et al. Mod Rheumatol 2012  
Ranganathan P. et al. J Clin Rheumatol 2010  
Mattozzi C. et al. Eur J Dermatol 2010  
Zullian F. et al. Curr Opin Rheumatol 2008

## Associazioni probabili Infezioni cutanee

- Aumentate di 2-4 volte rispetto ai controlli.
- 11.6% in corso di terapia con Infliximab
- 6.6% in corso di terapia con Adalimumab
- Foruncoli, ascessi, erisipela, celluliti, paronichia, herpes simplex e zoster
- Tutte modeste e facilmente trattabili



Lee HH. Et al. Br J Dermatol 2007  
Dixon WG. et al. Arthritis Rheum 2006

Ascessi cutanei da *Stafilococcus aureo*  
insorti durante le prime 3 infusioni di  
infliximab

De Simone C. et al. Clinical Therapeutics 2011

# Associazioni probabili vasculiti

- Vasculiti leucocitoclasiche (VLC)
- Vasculiti necrotizzanti
- Porpora di Schönlein Henoch, orticaria vasculite
- 17 pazienti con VLC su 116.000 (Etanercept) e su 344.000 (Infliximab).
- 34,5 mesi: durata media del trattamento con anti TNF-  $\alpha$  prima di sviluppare una vasculite



Sokumbi O. et al. Mayo Clin Proc 2012  
Mohan N et al. J Rheumatol 2004

# Associazioni probabili

## Reazioni granulomatosi

### Granuloma anulare atipico

4 casi di granuloma anulare atipico (2 Infliximab, 1 Etanercept, 1 Adalimumab)



Donna di 55 anni con artrite reumatoide . Risoluzione dopo circa 1 mese dopo sospensione della terapia

Deng A. et al. Arch Dermatol 2006

# Associazioni probabili

## Granuloma anulare disseminato

- 9 casi/ 197 con AR (2 con Infliximab, 6 con Adalimumab, 1 con Etanercept)
- Tutti trattati con corticoterapia topica solo 2 casi hanno richiesto l'arresto della terapia.

Voulgari PV et al. Ann Rheum Dis 2008



dopo 3 mesi di terapia con Adalimumab.  
Risoluzione in 4 settimane dopo  
sospensione del farmaco

# Associazioni probabili Vitiligine



- In letteratura sono presenti pochi casi di vitiligine in corso di terapia con anti TNF- $\alpha$  in genere associati ad Infliximab.



Vitiligine insorta alla 6<sup>°</sup> infusione di Infliximab in paziente di 65 anni affetto da psoriasi

# Associazioni probabili Vitiligine



Vitiligine insorta nel 2007



Miglioramento della vitiligine nel 2013

# Associazioni probabili

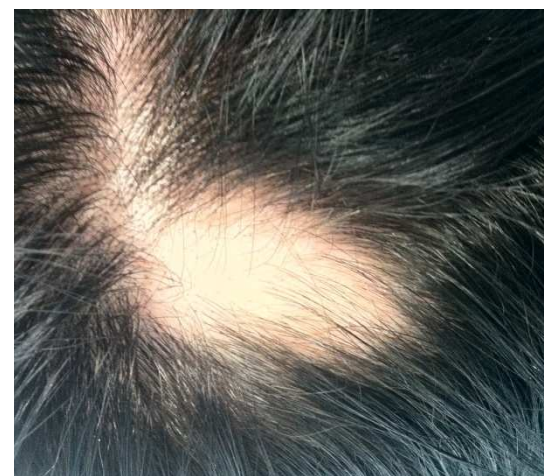
## Alopecia areata

- Presenti in letteratura circa 15 casi di alopecia areata, totale o universale associati a terapia anti TNF- $\alpha$  che nel 50 % era ex novo.
- L'insorgenza varia da 1-2 giorni sino a 24 mesi
- Nonostante l'interruzione della terapia nel 50% dei casi l'alopecia è progredita

Hernandez M. et al. Rheumatol Clin 2013



15 gg dopo la 4° infusione di Infliximab



dopo 2 anni di terapia con Etanercept

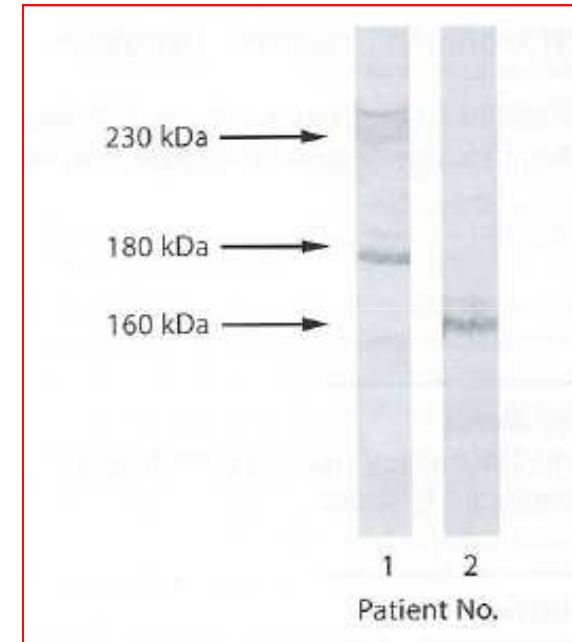
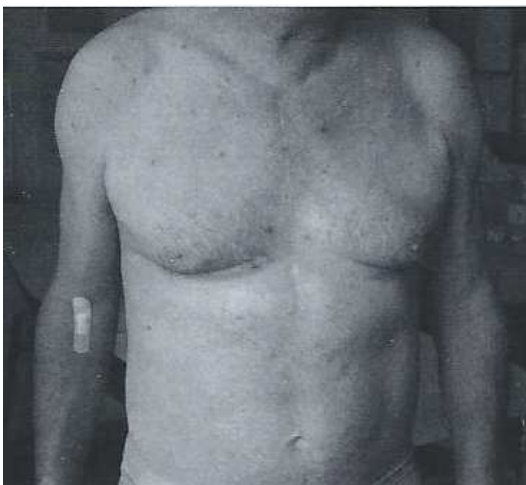


# Associazioni probabili Malattie bollose

- Malattie bollose autoimmuni



**Pemfigoide bolloso**  
in donna di 72 anni  
con AR in terapia  
con Adalimumab  
(Infliximab,  
Etanercept)



## **Pemfigo foliaceo**

In uomo di 62 anni con AR  
alla 7° infusione di infliximab

## Associazioni probabili Reazioni bollose



Uomo di 72 anni con AR che ha sviluppato “ infliximab-induced bullous skin reaction” alla 4° infusione di Infliximab regredito con 60 mg di prednisone in 2 settimane

# Associazioni possibili

## Reazioni eczematose



Eruzione eczematosa in paziente con AR  
dopo 5 mesi di terapia con Infliximab

Eczema disidrosico, eczema nummullare, DA



Lee HH. et al. Br J Dermatol 2007

Flendrie M. et al. Arthritis Res Ther 2005

# Associazioni possibili

## Lichen e reazioni lichenoidi

- Almeno 15 casi di lichen planus o di reazioni lichenoidi
- In particolare associate con Infliximab
- Insorgono in genere nei primi 2 mesi di terapia



Lichen insorto in un paziente in terapia con Etanercept da 2 anni. Risoluzione del quadro dopo 6 mesi

## Associazioni possibili Lichen e reazioni lichenoidi



Lichen planus pilare insorto 11 mesi dopo aver iniziato terapia con Infliximab per una psoriasi.

Controllo con terapia topica senza interrompere il farmaco

Fernandez-Torres R. et al. Ann Pharmacother 2010

## Associazioni possibili reazioni lichenoidi

- EM/SJS/TENS
- Food Drug Administration:
  - 15 EM
  - 5 SJS
  - 1 TEN



- Queste reazioni sarebbero dovute in particolare ad Infliximab (4-22%)
- Le localizzazioni orali sarebbero in relazione a terapia con Adalimumab

Salama M. et al. World J Gastroenterol 2009  
Ahdout J. et al. JAAD 2010

# Associazioni possibili

## Sarcoidosi

- 28 casi in letteratura
  - 16 Etanercept
  - 8 Infliximab
  - 4 Adalimumab
- Tempo di insorgenza: da 1 a 60 mesi
- Risoluzione completa in 15 pz e parziale in 7



Sarcoidosi cutanea in una donna di 56 anni con spondiloartropatia insorta 9 mesi dopo terapia con Etanercept

Lamrock E. et al. Australasian J Dermatol 2012

# Associazioni fortuite

## Linfomi cutanei

- Linfomi a cellule T
  - CD30+ (infliximab)
  - CTLC (Etanercept)
  - linfoma anaplastico a grandi cellule (infliximab)
  - CTLC CD8+ (infliximab)
  - Papulosi linfomatoide (adalimumab)
  - Micosi fungoide e Sezary (infliximab)

Nessun studio ha provato una reale evidenza di questa associazione.



# Associazioni fortuite

## Tumori non melanocitari

- Cheratosi attiniche
- Bowen
- Carcinomi spinocellulari, basocellulari e cheratoacantomi

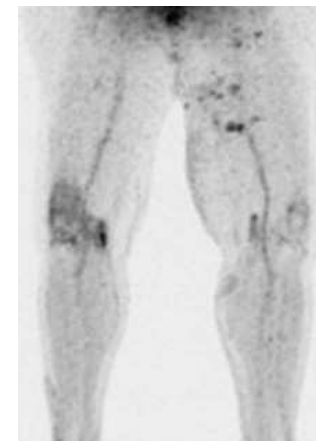
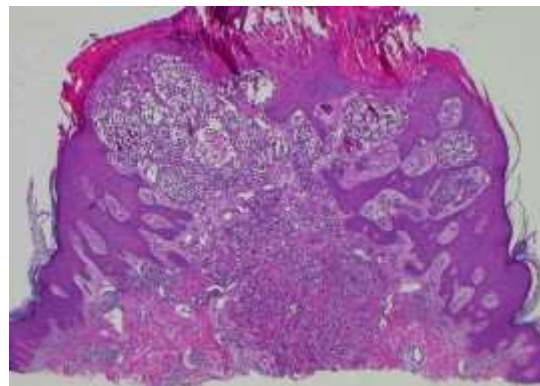
La loro incidenza è risultata del tutto sovrapponibile alla popolazione normale di controllo.

Studi sperimentali su modelli animali hanno visto che l'inibizione del TNF non promuove la carcinogenesi.

Flendrie M et al. Arthritis Res Ther 2005  
Smith KJ . et al. JAAD 2001  
Fryrear RS et al. JAAD2004

# Associazioni fortuite melanoma

- Casi aneddotici di insorgenza o recidiva di melanoma
- 2 casi di recidiva loco regionale insorti 90 gg dopo terapia con anti TNF- $\alpha$  (Etanercept, Adalimumab) rispettivamente 6 e 9 anni dopo la diagnosi di melanoma.
- 1 caso di melanoma (Breslow 0,51 mm) insorto 25 settimane dopo l'inizio di terapia con Adalimumab con una pregressa storia di PUVA



Fulchiero GJ. et al. JAAD 2007  
Gordon KB et al. JAAD 2006

# Conclusioni

- E' presente in letteratura un largo spettro di manifestazioni cutanee correlate all'utilizzo dei farmaci anti TNF- $\alpha$
- Solo alcune di queste (reazioni infusionali e reazioni nel sito di iniezione) sono sicuramente correlabili al farmaco
- Molte sono validate dalla letteratura sia per l'associazione temporale con la terapia sia per la risoluzione del quadro cutaneo dopo sospensione di questa
- Nella maggior parte dei casi tali manifestazioni sono comunque lievi o moderate e si risolvono spontaneamente o con un breve ciclo di terapia (topica o sistemica)
- Rari sono i casi che richiedono l'interruzione della terapia