

**GIF**

**Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza**

## **MONITORAGGIO**

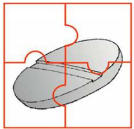
### **INFLIXIMAB E SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA**

Infliximab è un anticorpo monoclonale anti-TNF- $\alpha$  che trova indicazione nell'artrite reumatoide, nel Morbo di Crohn (adulto e bambino), nella colite ulcerosa, nella spondilite anchilosante, nell'artrite psoriasica e nella psoriasi a placche [1].

L'analisi del segnale relativa al primo semestre 2009 ha evidenziato un caso di SLA (deficit della deambulazione compatibile con la diagnosi di sclerosi laterale amiotrofica), segnalato a Roma e insorto nel 2007, in un paziente maschio di 57 anni dopo circa 1 mese di trattamento con infliximab per il trattamento di psoriasi. Questo è il secondo caso presente nel database dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Un primo caso era stato segnalato nel dicembre 2002 a Ferrara. In questo caso una paziente di sesso femminile di 62 anni aveva sviluppato sintomi quali disartria, rinolalia, e incoordinazione della deglutizione che, in seguito ad accertamenti neurologici, hanno portato alla diagnosi di SLA. La paziente era in trattamento con infliximab da luglio 2001 (circa 14 mesi) per artrite reumatoide.

Effetti neurologici dei bloccanti TNF- $\alpha$  consistono principalmente in patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, più raramente, neuropatie demielinizzanti [2,3]. La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è stata descritta solo aneddoticamente durante trattamento con farmaci anti-TNF- $\alpha$  e la relazione di causalità con l'esposizione alla terapia rimane incerta. In particolare sono descritti due case report di SLA in pazienti esposti al trattamento con infliximab [4,5]. Nel primo caso la SLA viene diagnosticata nel 2006, in un paziente di 68 anni con artrite reumatoide trattato con infliximab dal 2001 (con una sospensione di circa un anno). Gli autori non attribuiscono la causalità della SLA ad infliximab ma si soffermano sulla mancata efficacia del blocco del TNF- $\alpha$  nella prevenzione di questa patologia, effetto terapeutico teorizzato per questi farmaci. Nel secondo caso è descritto un paziente di 57 anni con spondilite anchilosante che sviluppa i sintomi della SLA dopo 145 giorni di terapia.

Livelli elevati di TNF- $\alpha$  sono stati rilevati nel siero e nel midollo spinale di modelli animali di SLA [6,7], e l'attivazione del sistema del TNF- $\alpha$  è stata osservata in pazienti con SLA [8]. L'interpretazione di questo aumento dei livelli di TNF- $\alpha$  è controverso: è possibile infatti che esso sia in relazione con la neurotossicità oppure con un effetto neuroprotettivo di risposta ad una lesione neurologica [6,7]. Il TNF- $\alpha$  sembra essere in relazione con un aumento dell'apoptosi dei motoneuroni nella SLA. Per questo è stato teorizzato un ruolo dei farmaci bloccanti TNF- $\alpha$  nel trattamento della SLA con risultati positivi su test animali [9]. Tuttavia il profilo di tollerabilità noto dei farmaci bloccanti di TNF- $\alpha$  sembra sostenere un ruolo protettivo di questo mediatore. Le conoscenze attuali suggeriscono che il ruolo di TNF- $\alpha$  nell'immunità del sistema



**GIF**

**Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza**

nervoso centrale è piuttosto complesso. Oltre agli effetti pro-infiammatori e pro-apoptotici, TNF- $\alpha$  determina l'attivazione di NF $\kappa$ B che innesca la produzione di fattori anti-apoptotici e neurotrofici. Questo effetto contraddittorio è spiegato dall'attivazione di due differenti recettori: TNFR1, probabilmente responsabile dell'attività citotossica e TNFR2 che sarebbe invece associato ad effetti neurotrofici [10,11]. L'equilibrio tra l'azione pro-apoptotica e neurotrofica sembra costituire ruolo cardine nell'immunità del sistema nervoso centrale che potrebbe essere alterato dai farmaci bloccanti del TNF- $\alpha$  [5].

### **Bibliografia**

1. Anti-TNF-alpha inhibitors: a new therapeutic approach for inflammatory immune-mediated diseases: an update upon efficacy and adverse events. Murdaca G et al. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:557-65
2. Demyelinating neuropathy during anti-TNF alpha treatment with a review of the literature. Hamon MA, et al. *Rev Neurol* 2007;163:1232-5.
3. Neuropathy resembling CIDP in patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. Richez C et al. *Neurology* 2005;64:1468-70.
4. Is TNF- $\alpha$  really a good therapeutic target in motoneuronal de generation? A case of amyotrophic sclerosis in a patient with RA receiving infliximab. Dziadzio M et al. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1445-6
5. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis in a patient treated with TNF- $\alpha$  blockers for ankylosing spondylitis: fortuitus association or new side effect of TNF- $\alpha$  blockers? Loustau V et al. *Joint Bone Spine* 2009;76:213-9
6. Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis: what is the evidence? Sathasivam S, Shaw PJ. *Lancet Neurol* 2005;4:500-9.
7. Non-neuronal induction of immunoproteasome subunits in an ALS model: possible mediation by cytokines. Puttaparthi K, Elliott JL. *Exp Neurol* 2005;196:441-51.
8. Circulating levels of tumor necrosis factor-alpha and its soluble receptors are increased in the blood of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Poloni M et al. *Neurosci Lett* 2000;287:211-4.
9. The arachidonic acid 5-lipoxygenase inhibitor nordihydroguaiaretic acid inhibits tumor necrosis factor alpha activation of microglia and extends survival of G93A-SOD1 transgenic mice. West M et al. *J Neurochem* 2004;91:133-43.
10. Innate immunity in amyotrophic lateral sclerosis. Moisse K, Strong MJ. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762:1083-93.
11. Absence of tumor necrosis factor-a does not affect motor neuron disease caused by superoxyde dismutase 1 mutations. Gowing G, et al. *J Neurosci* 2006;26:11397-11402.