

# I farmaci inibitori del TNF-alpha nella terapia del pioderma gangrenoso

---

**Alberico Motolese, Roberta Pandolfi**

**Dermatologia – Ospedale di Circolo, Fondazione Macchi. Varese**

Il pioderma gangrenoso (PG) è una dermatosi ulcerativa cronica la cui terapia si avvale dell'uso di farmaci sistemici ad azione immunosoppressiva. La dermatosi ha carattere ulcerativo cronico e fu osservata per la prima volta da Brocq, Clément et Simon nel 1908 e successivamente descritta nel 1930 da Brunsting, O' Leary e Goeckerman. E' caratterizzata da una papula o pustola d'esordio che esita in una lesione ulcerativa superficiale a bordi circolari eritemato-violacei ben definiti. La lesione è generalmente molto dolente ed ha espansione centrifuga raggiungendo alcuni cm di diametro in pochi giorni. Spesso è presente febbre, artralgie, astenia. Si localizza abitualmente agli arti inferiori ed al tronco nell'adulto, essendo talvolta le lesioni multifocali, mentre l'estremità cefalica e la sede perineale si osservano più frequentemente nei casi pediatrici. Sono state descritte 4 varianti cliniche di PG: ulcerativa classica, pustolosa, bollosa e vegetante. Nel 50% dei casi, il PG è idiopatico, mentre nella restante metà si associa a patologie internistiche di varia natura quali malattie infiammatorie croniche intestinali (rettocolite ulcerosa, morbo di Chron), sindromi mieloproliferative, artrite reumatoide, LES, neoplasie. La terapia del PG è empirica e si avvale dell'uso di farmaci sistemici ad azione immunosoppressiva, in particolare corticosteroidi, dapsons, ciclosporina, azatioprina, methotrexate e terapie topiche con corticosteroidi, tacrolimus ed altri presidi specifici del corretto wound-care, con risultati non sempre soddisfacenti. Recentemente sono stati descritti alcuni casi di PG resistenti alle comuni terapie, trattati con successo con farmaci inibitori del TNF- $\alpha$ . In uno studio condotto in doppio cieco da *Brooklyn e coll.* (*Gut* 2006; 55:505-9) su 30 pazienti affetti da PG con e senza malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), trattati con Infliximab 5mg/kg ev (settimana 0-2-6), si è osservato un rapido miglioramento delle lesioni ulcerative indipendentemente dalla coesistenza o meno di una IBD. Nel 2003 Reguiero e collaboratori descrissero (*Am J Gastroenterol*; 98(8):1821-6) l'efficacia e la buona tollerabilità del trattamento con Infliximab ev in una serie di 13 pazienti affetti da IBD associata a PG refrattario alle convenzionali terapie. Tutti i 13 pazienti ottennero una completa guarigione ricevendo una media di otto infusioni di Infliximab: sei di loro furono posti in terapia infusiva di mantenimento.

Le diverse percentuali di successo riportate in questi due lavori potrebbero essere correlate al numero di infusioni effettuate, ma ad oggi non è noto il ruolo dell'Infliximab nel preservare lo stato di remissione nel PG. Altri casi di PG associati a M. di Chron e rettocolite ulcerosa sono stati segnalati da vari Autori con esito favorevole sia sulla malattia intestinale sia sulla malattia cutanea già dopo una singola dose di Infliximab ai dosaggi segnalati precedentemente, anche se la reale durata della risposta terapeutica al farmaco rimane da valutare nel tempo. Nel 2005 (*Stichwen DS et al. Pediatr Dermatol* 2005; 22 (3):265-5) è stato segnalato un caso pediatrico, di un ragazzo di 14 anni affetto da Sindrome di PAPA (artrite asettica piogenica, PG e acne) resistente a molteplici trattamenti, con drammatico miglioramento del PG dopo un'infusione di Infliximab e guarigione completa dopo la seconda infusione.

Margaret e colleghi (*J Burns Wounds* 2006;5-8) hanno segnalato il caso di una donna affetta da IBD già in terapia con Infliximab ed altri immunosoppressori, che ha sviluppato una lesione tipica di PG sulla coscia anteriore sinistra, probabilmente dovuta alla formazione di anticorpi antichimerici con neutralizzazione dell'efficacia terapeutica dell'Infliximab.

Tre casi di PG, di cui due associati ad artrite reumatoide, sono stati trattati con etanercept 25mg 2v/settimana (*Roy D e coll. JAAD* 2006:S(54) 128-34 ). Il quadro anatomopatologico del PG non è da considerarsi specifico e dipende dallo stadio evolutivo; in generale si osservano ascessi sterili associati a un denso infiltrato dermico di granulociti neutrofili con alcune alterazioni vascolari. Secondo studi recenti esiste una correlazione diretta tra la densità dei granulociti neutrofili presenti nell'infiltrato infiammatorio cutaneo ed il TNF- $\alpha$ , per cui ad un infiltrato ricco di neutrofili si associerebbe un incremento dei livelli di TNF- $\alpha$ , mentre ad una riduzione del TNF- $\alpha$  corrisponderebbe una riduzione dell'infiltrato neutrofilo. E' noto inoltre che il TNF- $\alpha$  stimola la sintesi di G-CSF, l'attivazione dei neutrofili ed il rilascio di citochine pro-infiammatorie. Benché l'esatto ruolo del TNF- $\alpha$  nel PG rimane per ora imprecisato, il probabile ruolo dei granulociti neutrofili come cellule chiave nel processo infiammatorio del PG potrebbe spiegare l'azione dei farmaci biologici anti TNF- $\alpha$  nel trattamento di questa patologia cutanea e di altre dermatosi neutrofiliche come la malattia di Behçet, la Pustolosi Subcornea di Sneddon-Wilkinson, l'Idrosadenite Suppurativa.