

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IV

Marzo 2001

numero 3

APPUNTI DI TERAPIA

Nuove indicazioni per l'uso della talidomide

G. Bartolozzi

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

La talidomide (T) è conosciuta come uno dei farmaci più infamanti del 20° secolo. Tutti ricordano che quando essa venne introdotta in Europa nel 1957 si manifestarono gravi difetti fisici (braccia corte (focomelia), braccia assenti (amelia), ipoplasticità o assenza delle ossa, Anomalie dell'orecchio esterno, paralisi del faciale, anomalie degli occhi e difetti congeniti del cuore) in circa 10.000 lattanti, che erano stati esposti in utero alla T. Per questo la T è stata ritirata dal mercato mondiale.

Ricerche successive hanno portato all'introduzione della T, da parte della Food and Drug Administration americana, limitatamente al trattamento della lebbra, nel 1998. La prescrizione del farmaco è stata d'altra parte soggetta a rigide regole, fra le quali il consenso informato, le prove di gravidanza e altre speciali richieste. Recenti ricerche cliniche suggeriscono un ulteriore uso potenziale della T come trattamento aggiuntivo in numerose condizioni mediche, incluse le complicazioni delle malattie infettive, le malattie autoimmuni e della pelle, molti tipi di cancro e sindromi associate, come la cachessia cancerosa. La T ha inoltre molti effetti benefici sintomatici sull'appetito, sulla nausea, sull'insonnia e sul dolore. Alcuni di questi effetti hanno un valore significativo per pazienti in cure palliative, per i quali ovviamente non sono da prendere in considerazione gli effetti teratogeni.

Meccanismo di azione

La T è un agente immunomodulante in una varietà di forme patologiche: l'eritema nodoso della lebbra, la malattia trapianto versus ospite, gliomi, mieloma multiplo, artrite reumatoide, tubercolosi, malattia infiammatoria cronica dell'intestino, malattia di Behcet, sarcoidosi, ulcere aftose, cachessia legata all'AIDS e al cancro.

L'azione della T sarebbe in relazione alla soppressione della sintesi di tumor necrosis factor- α (TNF α), sulle interleuchine e sull'interferon- γ , down regulation delle molecole di adesione, interessate nella migrazione dei leucociti e cambiamento del rapporto dei linfociti CD4 $^{+}$ (cellule T helper) a linfociti CD8 $^{+}$ (cellule T citotossiche).

La somministrazione di T inibisce la chemiotassi dei neutrofili.

La T somministrata per os inibisce anche l'angiogenesi, indotta dal fattore di crescita fibroblastica basale.

Effetti e applicazioni cliniche

Effetti sul sistema nervoso centrale

La T ha un lieve effetto ipnotico, ansiolitico e anti-emetico.

Effetti sul sistema nervoso periferico

La T da un lato può indurre una neuropatia periferica e dall'altro può alleviare i segni e i sintomi della neurite nella lebbra. La neuropatia d'altra parte rappresenta, come vedremo, il più comune effetto contrario della T.

Uso come anti-neoplastico

La T ha proprietà anti-angiogenetiche, per cui essa risulta biologicamente attiva in alcuni tumori: melanoma metastatico, cancro del rene, delle ovaie e del seno.

Lebbra ed eritema nodoso in corso di lebbra

Una serie di osservazioni controllate ha dimostrato che la T è efficace nel controllare l'eritema nodoso in corso di lebbra. E' stato osservato che la T fornisce un miglior controllo sintomatico e ha meno effetti collaterali dei corticosteroidi. E' stato notato anche un ottimo effetto sulla febbre.

TNF α , IL-1 e IL-6 sono 3 citochine infiammatorie che attivano indipendentemente l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e agiscono sinergicamente quando usate in combinazione. L'efficacia della T sull'eritema nodoso in corso di lebbra è probabilmente da attribuire alla sua inibizione del TNF α , con successivo miglioramento dell'infiammazione. Oltre ai suoi effetti sui meccanismi cellulari immuni, la T ha anche un effetto sull'immunità umorale. Essa inibisce in modo significativo la formazione di anticorpi della classe IgM; è inoltre probabile che essa riduca la concentrazione dei complessi antigene-anticorpo, che contribuiscono alla genesi dei fenomeni vasculitici e dei noduli sottocutanei dolorosi.

Ulcere aftose nell'infezione da HIV e nella malattia di Behcet

La T è risultata molto efficace nelle malattie muco-cutanee, come le ulcere aftose che avvengono di frequente nei pazienti con infezione da HIV e con malattie di Behcet.

In particolare nella malattia di Behcet la T, al dosaggio di 100 mg al giorno, si è dimostrata capace di guarire la maggior parte delle nuove lesioni, entro una settimana. In un precedente lavoro era stata dimostrata l'efficacia della T in associazione con la colchicina sulle stese manifestazioni.

Tubercolosi, sarcoidosi, infezione da HIV

Le citochine proinfiammatorie TNF α , IL-1 e IL-6 giocano un ruolo importante nella patogenesi della sindrome cachessia-anoressia. Pazienti con infezione da HIV e pazienti con infezione da HIV e TBC, con gravi perdite di peso, mostrano un evidente guadagno in peso dopo la somministrazione di T.

Malattia trapianto versus ospite (GVHD)

La T riduce la GVHD in modo significativo, ma non la sopprime completamente. La T è stata usata con un certo successo

nel trattamento della GVHD cronica; non esiste tuttavia in letteratura un completo accordo su questo punto, perché alcuni hanno notato un miglior esito della GVHD nei soggetti che ricevevano il placebo in confronto a quelli che ricevevano T.

Artrite reumatoide

Il TNFa, gioca un ruolo chiave nella patogenesi dell'artrite reumatoide. L'uso della T non è apparso migliorare il decorso della malattia.

Cure palliative

La T è stata usata, spesso con successo, nel trattamento dell'insonnia, della cachessia e nella nausea cronica da cancro, nella febbre neoplastica e nella sudorazione profusa e infine nel dolore.

Effetti avversi

Il largo uso, fatto negli anni 50-60, ha permesso di conoscere bene i effetti avversi, legati alla somministrazione di talidomide.

Gli effetti teratogeni della T sono specie-dipendente, per questo essi non vennero inizialmente riscontrati negli animali. Mentre nei ratti, nei topi e negli embrioni di pollo essa difficilmente induce manifestazioni teratogenetiche, nel coniglio la teratogenesi è facilmente dimostrabile.

Tabella - Effetti avversi della talidomide

- Teratogenesi
- Neuropatia
- Effetti sul sistema nervoso centrale (sonnolenza)
- Reazioni allergiche
- Effetti ematologici
- Aumentato carico virale dei soggetti HIV +
- Interazioni con farmaci

Nell'uomo la teratogenesi della T venne messa per la prima volta in evidenza negli anni 1961-2 (**McBride WG, Lancet II, 1358, 1961; Lenz W, Lancet I,45, 1962**). La maggiore suscettibilità per il feto risultò evidente quando la T venne somministrata fra il 13° e il 15° giorno dall'ultimo giorno dell'ultima mestruazione: è stato visto che basta anche una singola dose di 50 mg.