

Un farmaco, una malattia: il methotrexate nell'artrite giovanile

LOREDANA LEPORE

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Il methotrexate si è rivelato, nel giro di una decina di anni, un farmaco di fondo prezioso nella terapia dell'artrite giovanile (soprattutto delle forme poliarticolari), oltre che in altre malattie infiammatorie croniche.

Verso la metà degli anni Ottanta comparivano i primi studi sulla terapia con methotrexate (MTX) a basse dosi nell'artrite reumatoide intrattabile dell'adulto¹, e i risultati furono così buoni, rispetto ai vecchi farmaci ad azione lenta, che i pediatri ritennero immediatamente che anche le forme infantili, sebbene diverse per vari aspetti da quelle dell'adulto, potessero trarne vantaggio. In verità erano gli anni in cui non avevamo alcuna arma di provata efficacia per quei pazienti che non rispondevano ai soli FANS. Infatti, non c'era alcuno studio che dimostrasse che i cosiddetti farmaci ad azione lenta (sali d'oro, penicillamina, idrossiclorochina) fossero più efficaci del placebo nelle forme infantili, come peraltro era esperienza di tutti. L'unica vera speranza era che la malattia andasse in remissione spontanea.

La nostra impressione di medici curanti era di essere solo spettatori di una storia che evolveva indipendentemente dai nostri sforzi, che portavano al massimo a un miglior controllo della febbre, del dolore e del grado di infiammazione.

Appena abbiamo iniziato a trattare i bambini, ci siamo resi conto che per la prima volta avevamo in mano un'arma efficace, in grado di controllare anche forme severe della malattia, di esplicitare il suo effetto in tempi relativamente brevi (già alla fine del primo mese di terapia), di facile somministrazione (una

ONE DISEASE, ONE DRUG: METHOTREXATE IN IJA

(Medico e Bambino 19, 361-363, 2000)

Key words

Idiopathic juvenile arthritis, methotrexate

Summary

In 1992 a pioneer collaborative study showed that methotrexate (M) is effective in paediatric rheumatology. Now we know that 60% of IJA patients who do not respond to non-steroidal anti-inflammatory drugs respond to M, that the best response is observed in pauciarticular forms evolving in poliarticular as well as in poliarticular forms at onset. Side effects are mainly gastroenteric, but they rarely cause withdrawal of treatment. No gonadal damage and no increased risk of cancer have been observed. The administration of folic acid reduces the likelihood of side effects. Oral M is as effective as intramuscular M. M should be considered the first choice long-acting drug for all forms of IJA.

volta alla settimana, per via orale) e con effetti collaterali limitati, almeno a breve termine.

Allora, ovviamente, molti quesiti erano aperti, quali la durata della terapia, la possibilità di aumentare le dosi nel caso in cui le basse dosi non avessero funzionato adeguatamente, gli effetti collaterali a lungo termine.

Ora, a distanza di 15 anni, possiamo dire di avere risposto a molte di queste domande, e di aver fatto con questo farmaco un sicuro passo avanti nel controllo di quelle forme che una volta venivano definite intrattabili.

Lo studio che ha sancito l'uso del MTX in reumatologia pediatrica è stato un lavoro collaborativo USA-ex Unione

Sovietica di Giannini e colleghi, del 1992². Nello studio, i pazienti con artrite cronica giovanile resistente alla terapia venivano suddivisi in 3 gruppi, e venivano assegnati al trattamento con basse dosi di MTX (10 mg/m²/settimana), oppure con dosi molto basse (5 mg/m²/settimana), o infine con placebo. Il primo gruppo ebbe un miglioramento sia dei parametri clinici che di laboratorio nel 63% dei casi contro il 30% circa degli altri due gruppi.

Dopo questo, altri studi hanno confermato l'utilità del MTX nelle patologie reumatiche infantili, tanto che il MTX oggi è il farmaco long-acting di prima scelta sia in tutte le forme di artrite idiopatica giovanile (AIG) sia nell'artrite

psoriasica. Nelle spondiloartropatie B27+ è il farmaco long-acting di seconda scelta dopo la salazopirina.

Per quanto riguarda le tre forme di AIG, il MTX agisce molto bene nelle forme poliarticolari, meno bene nelle sistemiche. Di recente è stato usato con successo nelle forme pauciarticolari e anche nelle monoarticolari che non hanno risposto in maniera soddisfacente alla terapia locale.

Il gruppo di Pavia ha recentemente pubblicato uno studio lavoro che dimostra come il farmaco agisca soprattutto nelle forme oligoarticolari estese, quelle forme, cioè, a esordio pauciarticolare che evolvono a poliarticolari nell'arco dei primi 6 mesi³.

Personalmente ho impiegato molto tempo per decidermi a trattare con il MTX anche pazienti con forme monolocalizzate. Ma quando queste rispondono solo parzialmente o transitoriamente alla terapia locale e risultano comunque invalidanti e limitanti l'attività fisica più banale, allora l'uso di questo farmaco è giustificato e può dare grandi soddisfazioni.

Il meccanismo d'azione del MTX non è ancora del tutto conosciuto, ma sicuramente si esplica innanzitutto attraverso l'inibizione della diidrofolato-reduttasi, con conseguente riduzione della sintesi del DNA. È anche dimostrato un suo effetto inibitorio sull'attività di alcune citochine proflogogene (vedi *Tabella I*) e un suo effetto inibente l'angiogenesi.

Gli effetti collaterali sono comuni, soprattutto a carico dell'apparato gastro-intestinale, con nausea e malessere, e a carico del fegato, con un aumento delle transaminasi. Altri effetti collaterali sono la leucopenia e/o la piastrinopenia, la stomatite, modeste alterazioni cognitive o affettive che recedono

con la sospensione del farmaco.

Tuttavia, solo raramente questi effetti sono di tale rilevanza da portare alla sospensione del farmaco, che con l'andar del tempo può essere meglio tollerato. In caso contrario sarà sufficiente ridurre di poco la dose, oppure ancora si potrà associare l'acido folinico (antidoto del methotrexate) il giorno seguente l'assunzione del farmaco, riducendo così gli effetti collaterali senza alterarne l'efficacia⁴.

La somministrazione intramuscolare (che in ematologia, dove si usano dosi maggiori, sembrava poter ridurre il rischio di sofferenza epatica) ha la stessa efficacia di quella orale senza un aumento degli effetti collaterali, come dimostrato da uno studio collaborativo che il gruppo di reumatologia della SIP ha pubblicato nel 1998⁵.

Lo studio riguardava 257 pazienti con almeno 3 articolazioni in fase attiva: 127 sono stati trattati per os e 130 per via IM. La risposta terapeutica è stata la stessa: 58% nel gruppo orale e 60% nel gruppo IM (la risposta è stata definita come una riduzione uguale o superiore al 50% delle articolazioni con artrite attiva e/o dello score di severità articolare). Gli effetti collaterali non sono stati diversi nei 2 gruppi, e principalmente si è trattato di nausea, vomito, diarrea, aumento delle transaminasi, ed effetti a carico del SNC (stanchezza, irritabilità, vertigine, cefalea).

Per questa ragione è indicata inizialmente la terapia per via orale, specie nei bambini, anche se, in caso di intolleranza gastrica, può essere fatto un tentativo per via IM, perché in effetti alcuni sembrano preferire questa via di somministrazione.

Per quanto riguarda i risultati a lungo termine non esiste alcuna prova di oncogenicità né di tossicità gonadica alle dosi usate.

La possibile insorgenza di fibrosi epatica in caso di trattamenti prolungati è negata da almeno due studi: nel primo⁶, del 1996, è stata eseguita la biopsia epatica a 9 bambini che avevano ricevuto una dose cumulativa di MTX da 750 mg fino a 2250 mg, senza trovare alcuna lesione epatica di rilievo; nel secondo⁷, più recente, sono stati studiati biopticamente 25 bambini trattati a lungo con MTX: nessuno aveva una fibrosi importante, solo 6 avevano un modesto grado di fibrosi, che si è rivelato correlato all'aumento percentuale annuo delle transaminasi e all'indice di massa corporea (BMI) e non alla dose cumula-

tiva assunta. In pratica vi è un maggior rischio di sviluppare la fibrosi epatica in tutti coloro che mostrano un progressivo aumento delle transaminasi e nel paziente obeso (ma in questi la fibrosi potrebbe essere secondaria alla stessa obesità).

Il MTX ha costituito un reale importante passo avanti nel controllo delle forme più severe di artrite idiopatica, contro cui non vi erano altre armi oltre al cortisone, con i suoi ben noti effetti collaterali.

Il MTX può essere usato per tempi lunghi (1-3 anni), a seconda dell'andamento della malattia, senza incorrere in gravi effetti collaterali, e sembra essere un vero farmaco "disease modifying", in grado cioè di rallentare la progressione radiologica della malattia⁸. Unico effetto collaterale da temere, possibile anche se molto raro, è la polmonite interstiziale da ipersensibilità, che impone l'immediata sospensione del farmaco⁹.

Cosa fare in quella percentuale purtroppo non piccola (40% delle forme severe) che continua ad avere una malattia aggressiva e sempre attiva malgrado il MTX a basse dosi?

È in corso uno studio policentrico coordinato dai colleghi di Pavia sulle medie (15 mg/m²/settimana) e alte dosi (30 mg/m²/settimana) di methotrexate in chi non risponde alle dosi basse, studio che ci darà ulteriori informazioni sull'uso di questo farmaco.

Un'altra alternativa attuale sono i farmaci inibitori del Tumor Necrosis Factor, citochina cruciale nella patogenesi della AIG, già approvati dalla FDA per uso pediatrico negli USA, ma ancora non in commercio in Italia e a costo molto elevato, i cui effetti sono evidenti nel breve termine ma, almeno a una valutazione superficiale, più deboli nei tempi medio-lunghi.

MECCANISMI D'AZIONE DEL METHOTREXATE

- Inibizione della diidrofolato-reduttasi e ridotta sintesi del DNA
- Ridotta attività delle citochine proflogogene (IL1, IL6, IL8)
- Inibizione della lipo-ossigenasi
- Inibizione della chemiotassi dei neutrofili
- Inibizione delle proteasi
- Inibizione della angiogenesi

Tratto da: J Rheumatology 1994;21:1

Tabella I

Bibliografia

1. Giannini EH, Brewer EJ, Kusmina N, et al. Methotrexate in resistant Juvenile Rheumatoid Arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. NEJM 1992;326:1043.
2. Ravelli A, Viola S, Migliavaca D, et al. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. J Pediatrics 1999;3:135.

3. Shiroky JB, Neville C, Esdaile JM, et al. Low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis. Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1993;36:795.
4. Ravelli A, Gerloni V, Corona F, et al. Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:181.
5. Kugathasan S, Newman AJ, Dahms BB et

al. Liver biopsy findings in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long-term, weekly methotrexate therapy. *J Pediatrics* 1996;128:149.
6. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, et al. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatrics* 1999;1:134.
7. Ravelli A, Viola S, Ramenghi B, et al. Radiologic progression in patients with juvenile

chronic arthritis treated with methotrexate. *J Pediatrics* 1998;133:262.
8. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15(2):373.



ASSOCIAZIONE CULTURALE PEDIATRI
Jacopo da Ponte

Con il patrocinio di: Regione Veneto, Comune di Bassano del Grappa, ACP, SIP Veneto, FIMP Regione Veneto, CESPER

IL BAMBINO E LA SUA CITTÀ

Bassano del Grappa, 30 Settembre 2000
via Cereria, Auditorium Larizza Istituto Graziani

L'intervento sulla mobilità cittadina come strategia per promuovere sicurezza, autonomia, socializzazione.
Da un'indagine conoscitiva all'analisi di un modello operativo

9.00 PRIMA SESSIONE

Moderatore *Filippo Palumbo*. Dirigente regionale della Direzione Programmazione Socio Sanitaria, Regione Veneto

Renata Scala: Presidente Associazione Culturale Pediatri Jacopo da Ponte. Pediatra di Famiglia
"Introduzione al congresso"

Erio Ziglio: Responsabile dell'Ufficio Europeo "Health Promotion and Investment for Health" O.M.S. Copenhagen
"Strategie di investimento per la promozione della salute"

Paola Facchin: "Consulente del Dipartimento per la Prevenzione della violenza e degli incidenti" O.M.S. Ginevra. Dipartimento di Pediatria, Università di Padova
"Prevalenza degli incidenti stradali in età pediatrica nel Veneto e nei Paesi del Nord Europa"

Discussione

10.50 SECONDA SESSIONE

Moderatore *Dario Berti*: Esperto di ingegneria di sistema, analisi sistema di trasporto, viabilità e sistemi di controllo del traffico

P. Bonin: A.C.P. Jacopo da Ponte, Bassano. Pediatra di Famiglia
"Muoversi senza Motore: Adolescenti nel traffico cittadino"

L. Todesco: A.C.P. Jacopo da Ponte, Bassano. Pediatra di Famiglia
"Muoversi senza Motore: ostacoli e pericoli per bambini e ragazzi"

Giulio Maternini: Dipartimento di Ingegneria civile, Università di Brescia Ass. Italiana Ingegneria del traffico
"Infrastrutture viarie urbane a favore della mobilità dei bambini"

Gianpaolo Bizzotto: Sindaco di Bassano del Grappa
"La mobilità lenta: l'avvio di un progetto in Bassano"

Discussione

14.30 TERZA SESSIONE

Moderatore *Erio Ziglio*

Giorgio Tamburlini: Centro Europeo per l'ambiente e la Salute O.M.S. Roma. Programma per l'ambiente e la salute del bambino
"Ambiente e salute del bambino: le priorità"

Giovanna Faenzi: Direttrice Istituto degli Innocenti, Firenze
"Il territorio esplorabile dal bambino nello sviluppo di: autostima, socializzazione, orientamento nello spazio, autonomia"

Laura Olimpi: A.C.P. Marche. Pediatra di Famiglia
"Il Bambino Seduto".

Cristina Beltramello: Responsabile di Distretto ULSS n°3 Veneto
"Pensa sicuro. Progetto educativo di promozione alla sicurezza nella scuola dell'obbligo e nella comunità"

Carlos Dora: Centro Europeo per l'ambiente e la Salute O.M.S. Roma. Responsabile del programma "Trasporto e Salute Pubblica in Europa"
"Il ruolo del traffico nella patologia infantile nei Paesi del Nord Europa"

Discussione

Conclusioni: *Erio Ziglio*

Segreteria scientifica:

Laura Todesco: e-mail gibertn@tin.it, Tel 0424 513948
Patrizia Bonin: Tel 0424 511309
Renata Scala: Tel 0424 35922
Iscrizioni: £ 50.000 da versare in sede congressuale