

I farmaci delle malattie infiammatorie croniche

FANS, steroidi, talidomide: gli inibitori della fase finale della cascata infiammatoria

GIULIA GORTANI, ALBERTO TOMMASINI, GRAZIA DI LEO, LOREDANA LEPORE

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Questo articolo fa parte di una serie di tre contributi sulla terapia delle malattie infiammatorie croniche. Il primo, pubblicato sul numero di giugno 2007 (dall'empirismo alla medicina molecolare), affrontava il problema in termini generali, di base. Questo secondo entra nello specifico delle indicazioni, dei meccanismi d'azione e degli effetti indesiderati dei farmaci tradizionali (FANS, steroidi) o quasi tradizionali (talidomide). Il prossimo riguarderà i cosiddetti "biologici".

Questo gruppo di farmaci agisce sulla fase finale della cascata infiammatoria, ovvero sui processi direttamente responsabili del danno d'organo, che rappresenta l'evoluzione obbligatoria di ogni processo flogistico di lunga durata. I principali mediatori della distruzione tissutale sono costituiti da prodotti di origine macrofagica, fra i quali ricordiamo i derivati dell'acido arachidonico (prostaglandine, leucotrieni, trombossani), gli enzimi proteolitici (metalloproteinasi) e i radicali dell'ossigeno¹.

La produzione di queste sostanze rappresenta la fase conclusiva di un processo iniziato con il reclutamento dei monociti-macrofagi nell'organo bersaglio, proseguito con la loro attivazione da parte di interferoni e altre citochine di origine linfocitaria, e mantenuto a opera di citochine prodotte dai macrofagi stessi, quali il TNF- α e l'IL-1 e l'IL-6, la cui produzione amplifica e mantiene il processo flogistico.

Ad oggi i farmaci capaci di inibire la sintesi dei mediatori finali del danno d'organo sono principalmente i FANS (farmaci antinfiammatori non steroi-

DRUGS IN CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES

(Medico e Bambino 2008;27:381-387)

Key words

NSAIDs, Glucocorticoids, Thalidomide, Chronic inflammatory diseases

Summary

The article describes the medications that are used to treat chronic inflammatory disorders, and that act by inhibition of production of harmful substances. It presents the mechanism of action of NSAIDs, glucocorticoids and thalidomide, their side effects and efficacy. Indications concerning the choice of the appropriate medication in various disorders as well as the way of administration and proper follow-up for minimizing side effects are provided.

dei), capaci di bloccare selettivamente la produzione dei derivati dall'acido arachidonico, e i glucocorticoidi, la cui azione inibitoria è estesa a tutti i mediatori infiammatori di origine macrofagica o di altra derivazione (Figura 1).

Rientra parzialmente tra questo gruppo di farmaci anche la talidomide, data la sua azione inibitoria sulla sintesi della citochina TNF- α , principale mediatrice del mantenimento del processo infiammatorio².

Bisogna tuttavia sottolineare che i glucocorticoidi esercitano il loro effet-

to anche ad altri livelli della cascata infiammatoria, essendo in grado di modificare il numero di leucociti circolanti e dunque di alterare la capacità di risposta immunitaria dell'organismo.

I FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

Tra i farmaci citati, gli antinfiammatori non steroidei sono quelli dotati della maggior selettività nel blocco dei processi terminali dell'infiammazione.

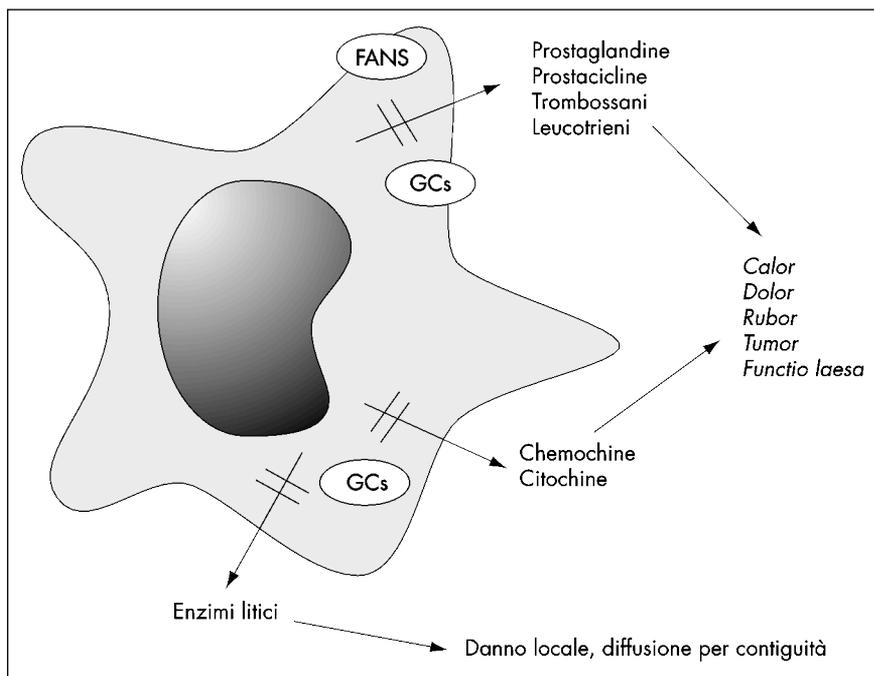


Figura 1. Meccanismo d'azione antinfiammatoria dei FANS confrontato con quello dei glucocorticoidi (GCs). L'immagine rappresenta l'azione dei due farmaci in una cellula dell'immunità naturale. Anche i glucocorticoidi sono in grado di inibire la produzione di prostaglandine, leucotrieni e trombossani, bloccando la sintesi della ciclossigenasi e della lipossigenasi. L'azione dei GCs è tuttavia più estesa rispetto a quella dei FANS, e si estrinseca anche per mezzo dell'inibizione della produzione di citochine, fattori chemotattici ed enzimi litici.

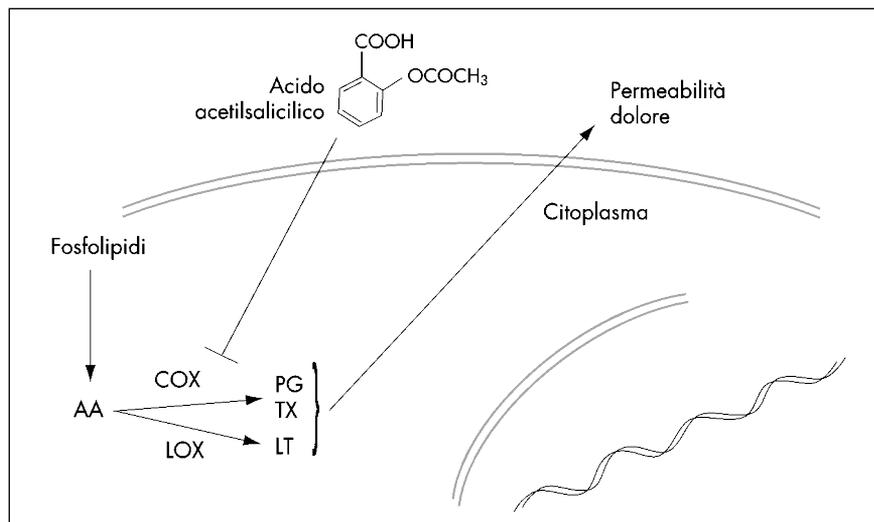


Figura 2. I mediatori della flogosi e i siti d'azione di FANS e glucocorticoidi. Le prostaglandine (PG), i trombossani (TX) e i leucotrieni (LT) sono molecole prodotte dal sistema dell'immunità naturale (granulociti e monociti) e dotate di elevato potere infiammatorio locale (effetti vasoattivi, chemotattici, stimolazione delle terminazioni nervose del dolore ecc.). In seguito a stimoli infiammatori queste molecole vengono prodotte a partire dall'acido arachidonico (AA) attraverso l'azione di due enzimi, la ciclossigenasi (COX) e la lipossigenasi (LOX). I FANS esercitano la loro azione antinfiammatoria bloccando l'enzima COX.

La loro azione inibitoria coinvolge infatti esclusivamente la sintesi dei me-

diatori dell'infiammazione di derivazione dall'acido arachidonico, ovvero

prostaglandine e leucotrieni, lasciando invece intatto il processo di reclutamento e attivazione cellulare. Il bersaglio d'azione è rappresentato essenzialmente dalla ciclossigenasi (COX), enzima responsabile della sintesi delle prostaglandine, mentre scarso è l'effetto inibitorio nei confronti della lipossigenasi (LOX), a cui si deve la produzione dei leucotrieni³ (Figura 2).

La mancanza di un'azione inibitoria sulla funzionalità linfocitaria, e dunque di rilevanti effetti immunosoppressori, li rende farmaci sicuri, ma al tempo stesso limitatamente efficaci.

Bisogna tuttavia sottolineare che alcuni FANS sono dotati di un'azione immunologica supplementare, essendo in grado di interferire con la sintesi di altri mediatori della flogosi (riduzione della produzione di leucotrieni o anione superossido), o con processi immunologici specifici (inibizione della risposta dei linfociti dopo stimolo antigenico, inibizione di fagocitosi e chemotassi di granulociti e monociti)⁴.

QUAL È IL RUOLO DEI FANS NEL TRATTAMENTO DEGLI STATI INFIAMMATORI CRONICI?

I FANS rappresentano un presidio insostituibile nella gestione di patologie infiammatorie croniche coinvolgenti il tessuto connettivo. La preferenza di questi composti risiede da un lato nella loro sostanziale sicurezza anche per lunghi periodi di somministrazione, dall'altro nell'ottimo effetto lenitivo sui sintomi dell'infiammazione, primi fra tutti la febbre e il dolore.

A renderli indicati nelle patologie reumatologiche, e in particolare in quelle a carico delle articolazioni, è inoltre la loro favorevole farmacocinetica, caratterizzata da rapido assorbimento intestinale e prevalente accumulo a livello sinoviale⁵.

Rappresentano dunque a tutt'oggi i farmaci di prima linea per la cura dell'artrite idiopatica giovanile (AIG), dato che permettono il raggiungimento della remissione in circa un terzo dei casi all'esordio e determinano una risposta clinica in almeno il 50% dei soggetti trattati (e in percentuali ancora

più alte in caso di utilizzo di diversi composti in successione)⁶.

Il tempo necessario per il raggiungimento della remissione sembra essere tuttavia abbastanza lento. Se infatti l'azione sintomatica sul dolore segue rapidamente la somministrazione del farmaco, bisogna invece aspettare almeno 6-8 settimane prima di poter verificare l'effetto sulla riduzione dello stato infiammatorio.

Importante tuttavia sottolineare che nei quadri cronicizzati o di particolare intensità, quando la potenza antinfiammatoria dei FANS è insufficiente a controllare un processo flogistico generalizzato e in progressivo aggravamento, resta solo il loro ruolo sintomatico su febbre e dolore. In queste condizioni vengono pertanto utilizzati prevalentemente in aggiunta alla terapia steroidea o immunosoppressiva, talvolta solo al bisogno. La riduzione dei sintomi presenta tuttavia dei benefici anche sul lungo termine, dato che rende possibile il mantenimento della funzione articolare e l'attuazione della fisioterapia⁷.

CHE COMPOSTO PREFERIRE?

Tra i FANS si annoverano attualmente molti principi attivi (*Tabella I*), che tuttavia presentano un'efficacia antinfiammatoria praticamente sovrapponibile a quella della "vecchia" aspirina. La revisione sistematica degli studi randomizzati sull'uso dei FANS nell'AIG⁸ non ha ad esempio mostrato differenze di efficacia tra i diversi composti, se non per l'indometacina, che in

FANS DI PRINCIPALE USO IN PEDIATRIA		
Farmaci (FANS)	Dosaggio	No. somministrazioni/die
<i>Acido acetilsalicilico</i>	70 - 100 mg/kg/die	3 - 4
<i>Naprossene</i>	15 - 20 mg/kg/die	2
<i>Ibuprofene</i>	30 - 40 mg/kg/die	4 - 6
<i>Flurbiprofene</i>	3 - 5 mg/kg/die	3 - 4
<i>Ketoprofene</i>	2 - 4 mg/kg/die	2 - 3
<i>Indometacina</i>	1 - 3 mg/kg/die	2 - 4
<i>Meloxicam</i>	0,125 - 0,25 mg/kg/die	1 - 2
<i>Diclofenac</i>	2 - 3 mg/kg/die	2 - 3
<i>Piroxicam</i>	0,3 - 0,6 mg/kg/die	1

Tabella I

uno studio controllato è risultata più efficace del ketoprofene⁹.

Anche se non supportate da chiare evidenze statistiche, alcune scelte terapeutiche specifiche (un farmaco di prima scelta per una specifica indicazione) sono tuttavia spesso condivise, come l'uso in prima battuta dell'indometacina nelle spondiloartropatie e nelle forme sistemiche di AIG, la scelta del naprossene o, nei pazienti più grandicelli, dell'indometacina per la prevenzione della rigidità mattutina⁴.

Bisogna inoltre sottolineare che esiste una notevole differenza interindividuale di risposta ai FANS, tale da rendere giustificato l'uso in successione di diversi composti nello stesso paziente dopo periodi di prova di almeno un mese¹⁰.

La scelta del farmaco da preferire si basa dunque piuttosto su differenze di modalità di somministrazione e sulla tollerabilità. Nel bambino vengono infatti favorite formulazioni disponibili

come sciroppo (flurbiprofene, ibuprofene) o con basso numero di somministrazioni giornaliere (meloxicam), ed è limitato il numero delle molecole formalmente approvate (in Italia l'uso in pediatria è approvato solo per naprossene, ibuprofene, ketoprofene e mor-niflumato).

Benché si tratti di farmaci nel complesso dotati di buona tollerabilità, esistono notevoli variabilità tra le diverse molecole, con profili di sicurezza certamente peggiori per acido acetilsalicilico e indometacina (*Tabella II*).

L'effetto avverso più temibile correlato all'uso prolungato dei FANS rimane la tossicità gastrica, che presenta tuttavia nel bambino una rilevanza decisamente minore rispetto all'adulto, data soprattutto la bassa incidenza di fattori di rischio concomitanti (fumo, patologia peptica). Benché la letteratura sia concorde nel segnalare un basso numero di complicanze gastrointe-

PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI DEI FANS

	Acido acetilsalicilico	Naprossene	Ibuprofene	Indometacina	Meloxicam	Diclofenac	Piroxicam
<i>Gastrointestinali</i>	+++	++	+	++++	++	++	++
<i>Neurologici</i>	+	+	+	++++	+	+ -	+
<i>Epatotossici</i>	++	+	-	+	+	++	+
<i>Renali</i>	+	+	+	++	+	+	+ -
<i>Midollari</i>	-	+ -	+ -	+	++	+	+ -
<i>Cutanei</i>	+	++	+	++	+	+	++
<i>Respiratori (asma)</i>	++	+	+	+	+	+	-

Tabella II

stinali gravi in età pediatrica (ricoveri ospedalieri o emorragia massiva)¹², non risulta ancora ben definita l'incidenza di disturbi di lieve entità o di alterazioni anatomopatologiche asintomatiche¹³.

L'unico presidio a oggi convalidato per la riduzione della tossicità gastrica rimane l'obbligatoria assunzione del farmaco a stomaco pieno, mentre non risulta raccomandato nel bambino l'uso preventivo di gastroprotettori. Nei quadri sintomatici (ad esempio in presenza di dispepsia, nausea) è sempre indicata invece la somministrazione di un inibitore della pompa protonica¹⁴.

Proprio allo scopo di minimizzare le complicanze gastrointestinali, a partire dagli anni '80, sono state sintetizzate molecole capaci di bloccare selettivamente la cascata infiammatoria senza interferire con la normale funzionalità gastrica, ma il vantaggio offerto da questi composti, chiamati COX2-inibitori, risulta ancora molto dibattuto.

Nel 2004 infatti uno studio controllato effettuato su adulti con poliposi intestinale ha mostrato un aumentato rischio di incidenti cardiovascolari in associazione all'uso di uno di questi farmaci, il rofecoxib, provocandone l'immediato ritiro dal commercio¹⁵. Studi più recenti negano tuttavia che questa classe di farmaci predisponga effettivamente a un rischio cardiovascolare maggiore rispetto ai FANS non selettivi^{16,17}.

Per queste incertezze e per la minor entità di tossicità gastrica, questi farmaci non hanno trovato fino a oggi larga applicazione in pediatria. Alcuni dei FANS comunemente in uso presentano tuttavia un certo grado di COX2-selettività (ad esempio piroxicam e meloxicam), ma il loro utilizzo risulta giustificato piuttosto dalla possibilità di assunzione in monodose che dalla ridotta gastrolesività¹⁷.

Per ulteriori precauzioni nell'utilizzo dei FANS in pediatria rimandiamo a un precedente articolo di *Medico e Bambino*¹⁸.

I GLUCOCORTICOIDI

I glucocorticoidi sono stati i primi farmaci immunosoppressori di utilizzo

clinico. Nel 1949 Hench e coll. dimostrarono per la prima volta l'effetto antinfiammatorio del cortisolo e dell'ACTH in pazienti con artrite reumatoide¹⁹. A distanza di più di 50 anni dall'esperienza di Hench i glucocorticoidi costituiscono ancora il prototipo dei farmaci antinfiammatori e immunosoppressori, tanto da indurre il raggruppamento degli altri farmaci antinfiammatori e immunosoppressori rispettivamente come FANS e farmaci "risparmiatori di cortisone"²⁰.

I glucocorticoidi di sintesi, al pari del loro correlato fisiologico, il cortisolo, intervengono nella regolazione di molti processi biologici, quali in particolare il metabolismo intermedio, la funzione cardiovascolare, la crescita e l'immunità. L'utilizzo dei glucocorticoidi nelle patologie infiammatorie croniche è dovuto alla loro potente azione antiflogistica e immunosoppressiva, che si estrinseca sia a livello granulocito-macrofagico (azione antinfiammatoria) sia a livello linfocitario (azione immunosoppressiva)²¹. L'azione su granulociti e macrofagi è mediata dal blocco della sintesi di citochine proinfiammatorie, dei derivati dell'acido arachidonico e degli enzimi proteolitici; l'azione sui linfociti è dovuta all'inibizione di fattori di trascrizione coinvolti nell'attivazione cellulare e ad altri meccanismi ancora non del tutto caratterizzati (maggiori dettagli in merito sono forniti in un precedente articolo di *Medico e Bambino*)²².

Lenorme lista di effetti collaterali a carico di diversi sistemi e apparati limita tuttavia l'utilizzo di questi composti.

USO DEI GLUCOCORTICOIDI IN AMBITO SPECIALISTICO

Malattie reumatiche

L'efficacia dei glucocorticoidi in condizioni infiammatorie gravi e acute a carico del tessuto connettivo appare per lo più convalidata, ma non esistono evidenze sufficienti a sostegno di un vantaggioso rapporto costi/benefici in caso di terapie prolungate. È dimostrato peraltro che i glucocorticoidi associati ai farmaci di fondo consentono

un rallentamento delle lesioni radiologiche articolari²³.

Nella terapia dell'AIG vengono riservati principalmente alle forme sistemiche resistenti alla terapia con FANS. La dose di attacco, corrispondente a 2 mg/kg di prednisone e cioè quello che viene definito "dosaggio pieno", viene generalmente mantenuta fino a normalizzazione degli indici di flogosi, e quindi progressivamente ridotta. Molto limitato (sia in termini di frequenza di utilizzo che di durata) è oggi il loro uso nelle forme poliarticolari e in quelle oligoarticolari, dove vengono impiegati solo in casi di particolare gravità o nell'attesa che agiscano i farmaci di fondo (modificatori della storia naturale della malattia, quale il methotrexate).

Gli steroidi a dosaggio pieno continuano invece a essere i farmaci di prima scelta sia per il lupus eritematoso sistemico (LES) nella fase di esordio, a meno che questo non si manifesti in modo lieve e senza coinvolgimento di organi importanti, sia per la dermatomiosite, malattia molto grave la cui prognosi è direttamente influenzata dalla precocità del trattamento.

In queste due ultime condizioni la dose dello steroide sarà all'esordio frazionata inizialmente in 2-3 somministrazioni perché l'effetto antinfiammatorio sia massimale. Solo una volta raggiunta la remissione o un sostanziale miglioramento, sarà possibile ridurre progressivamente il dosaggio dello steroide, fino a trovarne le dosi minime efficaci che, sia nel LES che nella dermatomiosite, devono essere poi mantenute per tempi indefiniti.

Malattie gastroenterologiche

Nella rettocolite ulcerativa i glucocorticoidi rappresentano il trattamento di scelta nelle forme non responsive alla sola mesalazina e usualmente vengono somministrati per via orale a un dosaggio iniziale equivalente a 2 mg/kg/die di prednisone; tale dosaggio viene mantenuto per un periodo di circa un mese e ridotto gradualmente fino alla sospensione. In caso di ricaduta ai tentativi di riduzione del dosaggio (corticodipendenza) deve essere aggiunta una terapia immunosoppressiva

va, con lo scopo di risparmiare quanto più possibile la somministrazione di steroide.

Nella gestione della malattia di Crohn nei bambini, soprattutto nelle forme con interessamento ileale e all'esordio, alla terapia steroidea viene invece preferita quella nutrizionale, che offre pari efficacia senza interferire con la crescita del bambino. I glucocorticoidi sistemici continuano invece ad essere utilizzati nella malattia di Crohn in caso di ricadute, al fine di avviare una remissione che deve poi essere mantenuta con altri immunosoppressori²⁴⁻²⁶.

I glucocorticoidi rappresentano inoltre il cardine del trattamento dell'epatite autoimmune. Nelle fasi iniziali possono essere somministrati da soli o in associazione con azatioprina. Il dosaggio deve essere mantenuto alto (pari a 2 mg/kg/die di prednisone) fino alla normalizzazione delle transaminasi (remissione bio-umorale), momento in cui può essere lentamente ridotto fino al raggiungimento della minima dose efficace nel mantenimento del controllo laboratoristico della malattia. Tale dose andrà poi mantenuta per 3-5 anni, dato che una sospensione entro i 2 anni presenta un elevato rischio di ricaduta²⁷.

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE ED EFFETTI COLLATERALI

L'uso dei glucocorticoidi per via generale deve essere fatto sempre con un'attenta valutazione del rapporto costi/benefici, sia a breve che a lungo termine. Le somministrazioni più prolungate si associano di solito a un peggioramento di questo rapporto, dato che il farmaco non cambia sensibilmente la storia naturale a lungo termine della malattia, mentre gli effetti collaterali si accumulano. In età pediatrica l'inibizione dell'infiammazione mediata dai glucocorticoidi potrebbe permettere ad esempio un normale accrescimento, ma questo effetto è spesso controbilanciato dall'effetto inibitorio del farmaco sulla crescita.

La scelta del composto da utilizzare e le modalità di somministrazione dif-

CONFRONTO TRA EFFETTO GLUCOCORTICOIDE E MINERALCORTICOIDE E TEMPO DI EMIVITA DEI DIVERSI GLUCOCORTICOIDI			
Composto	Potenza glucocorticoide	Potenza mineralcorticoide	Emivita biologica (ore)
<i>Cortisolo</i>	1	1	8 - 12
<i>Cortisone</i>	0,8	0,8	8 - 12
<i>Prednisone</i>	4	0,25	12 - 36
<i>Prednisolone</i>	4	0,25	12 - 36
<i>Metilprednisolone</i>	5	Scarsissima	12 - 36
<i>Triamcinolone</i>	5	Scarsissima	12 - 36
<i>Betametasona</i>	25	Scarsissima	36 - 54
<i>Desametasona</i>	30 - 40	Scarsissima	36 - 54
<i>Deflazacort</i>	3,5	0,25	12 - 24

Tabella III

feriscono dalla lunghezza del trattamento previsto e dall'effetto desiderato (Tabella III).

Nelle terapia di lunga durata viene preferita la somministrazione di prednisone per os, data la scarsa azione mineralcorticoide (ridotto effetto su ritenzione di acqua e sali) e l'emivita relativamente breve del composto (per il minor effetto soppressivo sull'asse ipotalamo-ipofisario). Le dosi di prednisone utilizzate variano orientativamente tra i 0,25 mg/kg/die (dosaggio sostitutivo) e i 2 mg/kg/die (dose massima 60 mg/die, "dosaggio pieno").

Nelle condizioni di particolare acuzie e severità, nelle quali si voglia ottenere una riduzione drastica e veloce dello stato infiammatorio, si preferisce invece la somministrazione in boli endovena di alte dosi di metilprednisolone (10-30 mg/kg, al massimo 1 g/die, in infusione lenta nel corso di 2-4 ore). In questo modo si riesce a ottenere una buona riduzione dello stato infiammatorio, riducendo gli effetti avversi associati a un uso prolungato del farmaco. Benché il metilprednisolone sia dotato di bassa potenza mineralcorticoide, gli effetti del farmaco sull'apparato cardiovascolare andranno comunque accuratamente monitorati attraverso misurazioni di polso, temperatura corporea, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria, che devono essere effettuate con frequenza di ogni 15 minuti per la prima ora e

ogni 30 minuti per le ore successive.

Ricordiamo infatti che, benché la maggior parte degli effetti avversi dei glucocorticoidi (il cui elenco completo è riportato in Tabella IV) si verifichino solo per trattamenti prolungati, altri possono presentarsi anche immediatamente dopo le prime somministrazioni del farmaco²⁸.

Soggetti in terapia con glucocorticoidi sono, ad esempio, da subito sottoposti al rischio di ipertensione e squilibrio elettrolitico. Tali effetti devono essere fronteggiati mediante una dieta che preveda bassi apporti di sale e alti di potassio e con controlli seriati (da effettuarsi ogni 3-6 mesi nei soggetti in terapia cronica) di regimi pressori e concentrazione idroelettrolitica. Raro è invece in pediatria l'uso di farmaci ipotensivi o la supplementazione di potassio.

Un'alimentazione controllata, povera in calorie e zuccheri semplici, deve inoltre essere adottata per minimizzare l'incremento ponderale e il rialzo glicemico secondari agli effetti metabolici del farmaco. Un franco diabete è comunque un evento estremamente raro in assenza di altre condizioni predisponenti (come ad esempio la fibrosi cistica), e l'aumento dei valori glicemici non è in genere superiore al 10-20%. Peraltro l'utilizzo di glucocorticoidi in soggetti già diabetici dovrà essere effettuato con particolare attenzione al controllo glicemico.

PRINCIPALI COMPLICANZE DELLA TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDI, SUDDIVISE PER APPARATO

1. **Endocrino-metaboliche**
 - Sindrome di Cushing iatrogena
 - Soppressione asse ipotalamo-ipofisario
 - Ritardo di crescita
2. **Cardiovascolari**
 - Ipertensione
 - Ipercolesterolemia
3. **Gastrointestinali**
 - Ulcera gastrica
 - Emorragia gastrica
 - Pancreatite
4. **Oculari**
 - Cataratta sub-capsulare
 - Glaucoma
5. **Muscolo-scheletriche**
 - Osteoporosi
 - Necrosi avascolare
 - Miopatia
6. **Immunologiche**
 - Maggior suscettibilità alle infezioni
7. **Neuropsichiatriche**
 - Alterazioni del carattere e della personalità
 - Psicosi
 - Pseudotumor cerebri

Tabella IV

Trattamenti anche brevi con glucocorticoidi possono inoltre portare ad alterazioni potenzialmente gravi dell'umore e della personalità, che devono essere prontamente diagnosticate attraverso una valida osservazione clinica, e che sono prontamente reversibili con la sospensione del farmaco.

Ancora dibattuta l'associazione con la patologia gastrica peptica. Non tutti gli studi sono infatti concordi nell'affermare la gastrolesività dei glucocorticoidi (tant'è che alcuni Autori avanzerebbero addirittura l'ipotesi di un effetto protettivo del cortisone sulla mucosa gastrica sottoposta a stress)²⁸ e non è comunemente ritenuto necessario l'utilizzo del protettore gastrico se non in presenza di altri fattori di rischio o in somministrazioni di alte dosi in bolo^{29,30}. Segnaliamo tuttavia che più lavori sono concordi nell'affermare un potenziamento dell'attività gastrolesiva

dei FANS nei pazienti trattati con glucocorticoidi³¹.

Assunzioni prolungate di dosaggi anche di poco superiori a quelli sostitutivi possono provocare un rallentamento della crescita lineare, che viene tuttavia minimizzato dalle somministrazioni a giorni alterni. Per evitare gravi conseguenze sulla statura finale l'uso dei glucocorticoidi deve in particolare essere limitato durante lo spurt puberale³².

Conseguenza potenzialmente letale di elevate dosi cumulative di glucocorticoidi è inoltre l'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisario, che sottopone al rischio di insufficienza surrenalica acuta³³. L'inibizione dell'asse avviene sia per terapie a pieno dosaggio mantenute per più di 5-7 giorni, sia per bassi dosaggi proseguiti per tempi prolungati, e può persistere per mesi dopo la sospensione del farmaco³⁴.

Anche se non evitata, la soppressione dell'asse può tuttavia essere limitata, ricorrendo a composti a breve emivita e a somministrazioni mattutine del farmaco (con imitazione del ritmo circadiano naturale)³⁵.

Il quadro di presentazione dell'insufficienza surrenalica può essere talora sfumato, e per tale motivo nei soggetti a rischio andranno sempre valorizzati sintomi suggestivi quali nausea, vomito, mialgie, astenia e ipotensione ortostatica. Dal punto di vista pratico è ragionevole che ogni soggetto trattato con corticosteroidi riceva un aumento della dose di corticosteroidi in caso di eventi stressanti (trauma maggiore o malattia grave)³⁶. Anche a distanza di diversi mesi dalla sospensione di un trattamento steroideo prolungato è opportuno aggiungere alla terapia specifica una dose di sostegno della funzione steroidea, che resta a lungo di ridotta efficienza. Per gli stessi motivi, nei soggetti in terapia steroidea da più di 5-7 giorni, la sospensione del farmaco dovrà avvenire gradualmente, secondo schemi differenziati in base al dosaggio di partenza³⁷.

Uno dei più gravi e frequenti effetti collaterali dell'uso dei glucocorticoidi è l'osteoporosi, riscontrabile nel 30-50% dei pazienti in terapia cronica³⁸. La perdita di massa ossea si sviluppa rapida-

mente nei primi 6-12 mesi per poi raggiungere un plateau, e non risulta modificabile dalla somministrazione a giorni alterni. Il danno sull'apparato scheletrico è reso più grave in età pediatrica dall'alto turnover osseo (che aumenta il rischio di crolli vertebrali e fratture spontanee) e dal mancato raggiungimento di un adeguato picco di massa ossea in età adolescenziale.

Le modalità di prevenzione dell'osteoporosi in pediatria sono per lo più mutuata da studi effettuati sull'adulto e prevedono la supplementazione continua con calcio e vitamina D³⁹, associati a un'adeguata attività fisica. Non esistono evidenze invece sull'uso preventivo dei bifosfonati, che devono essere tuttavia utilizzati in caso di osteopenia (< 2ZScore di massa ossea)⁴⁰. Il golden standard per il monitoraggio della massa ossea rimane la densitometria ossea (DEXA: assorbimetria con raggi X a doppia energia).

L'attività dei glucocorticoidi sul sistema immune può condurre inoltre a una maggior suscettibilità a infezioni, che possono manifestarsi in modo più subdolo proprio a causa dell'azione antinfiammatoria del farmaco. Attente precauzioni devono essere prese in tutti i soggetti potenzialmente esposti a rischio nei confronti di vaccini vivi attenuati (che non andrebbero somministrati) e in caso di infezione da varicella, che dovrebbe essere fronteggiata in questi casi con immunoglobuline specifiche entro 96 ore dal contatto o con aciclovir entro 48 ore dall'inizio della sintomatologia⁴¹.

TALIDOMIDE

La talidomide, farmaco conosciuto per la sua tragica associazione con lo sviluppo della focomelia, è stata riscoperta recentemente per le sue proprietà immunomodulanti. La sua azione antinfiammatoria e immunomodulante si basa sia su un effetto anti-angiogenetico che sull'inibizione della sintesi del TNF- α , potente citochina proinfiammatoria^{2,42}.

Rispetto ai cortisonici, la talidomide ha un effetto meno evidente e meno pronto, sicché il suo utilizzo è limitato

alla fase di mantenimento di una remissione ottenuta con altri farmaci (glucocorticoidi o inibitori biologici).

In età pediatrica l'utilizzo della talidomide è proposto per la terapia della malattia di Crohn e per alcune malattie reumatologiche, tra cui la forma sistemica dell'artrite idiopatica giovanile e la malattia di Behçet^{42,44-47}.

Ferma restando la controindicazione all'utilizzo in donne in età fertile, i principali effetti avversi sono la neuropatia, che appare essere dipendente dalla dose cumulativa assunta, la stipsi e l'aumento di peso. Le dosi iniziali sono di 1,5-2 mg/kg/die ma possono essere ridotte in corso di lunghe terapie di mantenimento. Data l'insufficienza di studi randomizzati controllati e l'assenza di un profilo di efficacia e sicurezza definito, l'uso di questo farmaco in pediatria rimane tuttavia ancora sperimentale⁴⁸.

Indirizzo per corrispondenza:

Giulia Gortani

e-mail: gortani@hotmail.com

Bibliografia

- Robbins A. Le basi patologiche delle malattie. VI ed. it. Milano: Piccin, 2000:57-101.
- Marchetti F, Lenhardt A, Lazzarini M, et al. La talidomide. *Medico e Bambino* 2003;22:517-23.
- Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. XI ed. McGraw-Hill, 2005.
- Cassidy. Textbook of Pediatric Rheumatology, V ed. Elsevier Saunders, 2005:76-88.
- Katzung BG. Farmacologia generale e clinica. V ed it. Milano: Piccin, 2003:630-52.
- Giannini EH, Cawkwell GD. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. Past, present, and future. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1099-125.
- Lovell DJ, Giannini EH, Brewer EJ Jr. Time course of response to nonsteroidal antiinflammatory drugs in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:1433-7.
- Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;294:1671-84.
- Bhettay E, Thomson AJ. Double-blind study of ketoprofen and indomethacin in juvenile chronic arthritis. *S Afr Med J* 1978;54:276-8.
- Hollingworth P. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1993;32:73-7.
- Ministero della Salute. Guida all'uso di farmaci per i bambini. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2003.
- Skeith KJ, Jamali F. Clinical pharmacokinetics of drugs used in juvenile arthritis. *Clin Pharmacokinet* 1991;21:129-49.
- Dowd JE, Cimaz R, Fink CW. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children. *Arthritis Rheum* 1995;38:1225-31.
- Keenan GF, Giannini EH, Athreya BH. Clinically significant gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1149-51.
- Singh D. Merck withdraws arthritis drug worldwide. *BMJ* 2004;329:816.
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.
- Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 2005;52:563-72.
- Marchetti F, Bua J, Maschio M, Barbi E. Il trattamento sintomatico della febbre e del dolore nella pratica ambulatoriale. *Medico e Bambino* 2005;24:47-54.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 1949;24:181-97.
- Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000;47:63-83.
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
- Drigo I, Saccari A, Bacchin C, et al. Resistenza e ipersensibilità ai corticosteroidi. Dalla clinica alle basi molecolari: andata e ritorno. *Medico e Bambino* 2006;25:241-7.
- Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD006356.
- Carvalho R, Hyans JS. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *Semin Pediatr Surg* 2007;16:164-71.
- Rufo PA. Current therapy of inflammatory bowel disease in children. *Pediatr Drugs* 2006;8:279-302.
- Robinson S. Medical Therapy of inflammatory bowel disease for the 21st century. *Eur J Surg (Suppl)* 1998;582:90-8.
- Maggiore G, Sciveres M. Epatite autoimmune: cinquant'anni e non li dimostra! *Medico e Bambino* 2002;21:291-310.
- Deshmukh CT. Minimizing side effects of systemic corticosteroids in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:218-21.
- Filaretova L, Podvigina T, Bagaeva T, Bobryshev P, Takeuchi K. Gastroprotective role of glucocorticoid hormones. *J Pharmacol Sci* 2007;104:195-201.
- Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy - side effects and their management. *Br J Ophthalmol* 1998;82:704-8.
- Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994;236:619-32.
- Kimura Y, Fieldston E, Devries-Vandervlugt B, Li S, Imundo L. High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2018-24.
- Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF; Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 2007;119:e484-94.
- LaRoche GE Jr, LaRoche AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisolone. *Am J Med* 1993;95:258-64.
- Sadeghi-Nejad A, Senior B. Adrenal function, growth, and insulin in patients treated with corticoids on alternate days. *Pediatrics* 1969;43:277-83.
- Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
- Seth A, Aggarwal A. Monitoring adverse reaction to steroid therapy in children. *Indian Pediatr* 2004;41:349-57.
- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:629-50.
- Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000952.
- Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000;43:1960-6.
- Peter G. Redbook. Report of the Committee of Infectious Diseases. XXIV ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1997.
- Maruotti N, Cantatore FP, Ribatti D. Thalidomide in treatment of connective diseases and vasculitides. *Reumatismo* 2006;58:187-90.
- Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, Oliveira SK, Huttenlocher A, Onel KB. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter study. *J Pediatr* 2004;14:856-7.
- Yasui K, Misawa Y, Shimizu T, Komiyama A, Kawakami T, Mizoguchi M. Thalidomide therapy for juvenile-onset entero-Beçet disease. *J Pediatr* 2003;143:692-4.
- Yasui K, Uchida N, Akazawa Y, et al. Thalidomide for treatment of intestinal involvement of juvenile-onset Beçet disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:396-400.
- Coelho A, Souto MI, Cardoso CR, et al. Long term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. *Lupus* 2005;14:434-9.
- Lazzarini M, Martellosi S, Marchetti F, et al. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:419-27.
- Marchetti F, Lazzarini M, Ventura A. A new opportunity for thalidomide? Further randomised controlled trial are necessary. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:607-8.