

La talidomide nel trattamento delle connettiviti e delle vasculiti

Thalidomide in treatment of connective diseases and vasculitides

N. Maruotti¹, F.P. Cantatore¹, D. Ribatti²

¹Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Foggia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Foggia

²Dipartimento di Anatomia Umana ed Istologia, Università degli Studi di Bari, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Bari

SUMMARY

Thalidomide is an immunomodulatory, anti-inflammatory and anti-angiogenic drug. Thalidomide exerts its effects by decreasing circulating CD4 positive T-cells and stimulating CD8 positive T-cells, by increasing the number of Natural Killer cells and T-helper 2 cells. Thalidomide also inhibits proliferation of stimulated T-cells and leukocyte chemotaxis. It modifies a number of integrin receptors and other leukocytic surface receptors and down-modulates cell-adhesion molecules involved in leukocyte migration. It has been demonstrated that thalidomide inhibits TNF α , IL-5, IL-6, IL-8, IL-12 production and increases production of IL-2, IL-10 and INF γ . Moreover thalidomide plays an important role in inhibition of VEGF and FGF-2 mediated angiogenesis. Although the exact mechanism of action is not fully understood and only limited treatment opinions exist, thalidomide plays a role also in connective diseases and vasculitides. Thalidomide has been seen efficacious in the treatment of cutaneous disorders in patients with systemic lupus erythematosus and in mucocutaneous disease in Behçet's disease with a not dose-dependent response, even if it should be restricted to selected patients because of its important side effects.

Reumatismo, 2006; 58(3):187-190

La talidomide, introdotta sul mercato nel 1956 come farmaco sedativo-ipnotico usato anche come antiemetico e per il trattamento della nausea in gravidanza, fu successivamente ritirata dal commercio nel 1962 a causa dei seri effetti teratogeni come sordità, difetti facciali e del palato, focomelia in bambini nati da donne che avevano assunto anche una sola dose di talidomide durante la gestazione (1, 2). Tuttavia, a partire dal 1965 è stata riutilizzata, talvolta con discreto successo, in molte patologie, tra cui l'eritema nodoso associato alla lebbra, il morbo di Crohn, l'insufficienza cardiaca congestizia avanzata, sarcoidosi cutanee, ulcere orali e cachessia associate ad infezione da HIV e svariati tipi di tumori solidi ed ematologici. In questa sede verrà descritto in modo più approfondito l'utilizzo della talidomide nel trattamento del lupus eritematoso sistemico e della sindrome di Behçet (3-6).

MECCANISMO D'AZIONE

I meccanismi attraverso cui si esplicano le attività immunomodulatoria, antinfiammatoria e antiangiogenica della talidomide appaiono interconnessi, anche se non ancora completamente chiariti.

La talidomide è capace di ridurre la quota circolante dei linfociti T CD4+ e quindi il rapporto CD4/CD8 (7-9). Favorisce l'aumento del numero delle cellule Natural Killer (NK) (10) e dei linfociti T helper 2 rispetto ai linfociti T helper 1. Inoltre, la talidomide inibisce la proliferazione di linfociti T attivati e la chemiotassi leucocitaria (9, 11, 12) ed è responsabile di modificazioni nella espressione delle integrine e del CD44 e dell'Intercellular Cell Adhesion Molecule-1 (ICAM-1). La talidomide può inoltre bloccare il ciclo cellulare in G1 nelle cellule tumorali per l'induzione di p21, favorendo l'apoptosi (11, 13). Molti studi dimostrano che la talidomide inibisce la produzione del tumor necrosis factor α (TNF α) attraverso un'aumentata degradazione del mRNA del TNF α e il legame dell' α -1glicoproteina acida (9, 14). La talidomide inoltre blocca l'attività del fattore di trascrizione

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Domenico Ribatti

Dipartimento di Anatomia Umana ed Istologia

Policlinico, Piazza Giulio Cesare, 11

I-70124 Bari

E-mail: ribatti@anatomia.uniba.it

nucleare kB (NF-kB), inibendo in questo modo anche la produzione delle interleuchine (IL) 5, 6, 8, 12 (9, 15-17). La talidomide agisce come costimolatore, aumentando la risposta dei linfociti T alla stimolazione mediata dal recettore per i linfociti T, determinando un aumento della produzione di IL-2, IL-10 e interferon- γ (INF γ) (10, 18-20). Infine, la talidomide inibisce l'angiogenesi mediata dal vascular endothelial growth factor (VEGF) e dal fibroblast growth factor-2 (FGF-2) (21).

L'IMPIEGO DELLA TALIDOMIDE NEL TRATTAMENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

La talidomide è efficace come trattamento di seconda linea nelle manifestazioni cutanee del lupus eritematoso sistemico, come dimostrato in uno studio (22) in cui la talidomide utilizzata da sola o in associazione a farmaci antimalarici determinò un miglioramento della sintomatologia cutanea in 11 dei 13 pazienti selezionati. Sato ed altri (23) hanno dimostrato la completa remissione delle lesioni cutanee nel 72% di 18 pazienti (16 donne e 2 uomini) affetti da lupus eritematoso sistemico e sottoposti a trattamento con talidomide a concentrazioni comprese tra i 25 e i 100 mg/die per non più di 21 mesi. In un altro studio (24) 23 pazienti (19 donne e 4 uomini), affetti da lupus eritematoso sistemico con lesioni cutanee precedentemente risultate resistenti al trattamento con cloroquina e corticosteroidi, sono stati sottoposti a trattamento con talidomide. Dei 23 pazienti, 3 abbandonarono il trattamento per l'insorgenza di effetti collaterali. Ai restanti 20 pazienti furono somministrati inizialmente dosaggi di 300 mg/die per poi ridotti dopo 60 giorni alla dose di mantenimento di 50/100 mg/die per la durata massima complessiva di non più di 6 mesi. La completa remissione del rash malarico, delle lesioni maculo-papulari e di quelle vasculitiche palmo-plantari, degli eritemi palmari e delle lesioni bollose e discoidali si ebbe nel 90% dei pazienti esaminati, mentre nel restante 10% si ebbe un parziale miglioramento.

Tuttavia, l'impiego di questo farmaco andrebbe riservato a quei pazienti che non rispondano ai regimi terapeutici tradizionali a causa dei suoi effetti collaterali, come sonnolenza, amenorrea e trombosi, neuropatie periferiche, soprattutto di tipo sensitivo, pur considerando che quando venga utilizzato a basse dosi e per lungo tempo, le neuropatie periferiche siano meno frequenti di quanto indica-

to da diversi studi (9, 22, 23, 25). È consigliabile sostituire la talidomide con altri farmaci come gli antimalarici o gli immunosoppressivi per evitare l'inevitabile ripresa delle manifestazioni cutanee della malattia alla sua sospensione. Nei pazienti che tollerano bene la talidomide si può anche pensare di continuare il trattamento con bassi dosaggi di mantenimento (6).

L'IMPIEGO DELLA TALIDOMIDE NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DI BEHCET

La talidomide si è dimostrata efficace contro le manifestazioni mucocutanee della sindrome di Behçet, come le lesioni follicolari, le ulcere orali e genitali, e contro uveiti, epididimiti e artriti prevenendo inoltre la formazione di nuove lesioni (26, 27). Così come nel caso dei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico, anche nel caso della sindrome di Behçet l'azione del farmaco appare indipendente dal suo dosaggio, almeno quando somministrato a concentrazioni comprese tra i 100 e i 300 mg/die, con una ripresa dei sintomi alla sospensione del trattamento. Hamuryudan ed altri (27) hanno studiato 63 pazienti maschi che presentavano le manifestazioni mucocutanee della sindrome di Behçet, suddividendoli in 2 gruppi, ai quali la talidomide venne somministrata per 24 settimane al dosaggio di 100 e 300 mg/die rispettivamente. Rispetto al gruppo di controllo fu osservata, indipendentemente dal dosaggio, una diminuzione del numero delle ulcere orali, dopo 4 settimane di trattamento, e delle ulcere genitali e delle lesioni follicolari, dopo 8 settimane di trattamento. Si osservò alla fine del trattamento una remissione completa nel 6% dei pazienti del gruppo trattato con 100 mg/die e nel 16% dei pazienti del gruppo trattato con 300 mg/die e in nessun caso del gruppo di controllo.

Tuttavia, la comparsa di importanti effetti collaterali, nella forma di polineuropatie ed eritema nodoso, suggerisce l'utilizzo di questo farmaco solo nelle forme con estese ulcere orali e genitali, che si siano dimostrate resistenti alle altre terapie (27).

CONCLUSIONI

La talidomide potrebbe diventare una valida strategia terapeutica in campo reumatologico. Tuttavia, vanno superati alcuni limiti intrinseci legati ai po-

chi studi realizzati fino ad oggi come la diversa severità nei sintomi dei pazienti valutati, i trattamenti concomitanti con altri farmaci, il numero limitato di pazienti studiati ed il fatto che spesso siano solo di sesso maschile (27). Altri studi sono neces-

sari per chiarire il suo meccanismo d'azione, il suo ruolo in combinazione con altri farmaci come steroidi e immunosoppressivi, dosaggi e durata della terapia, anche in relazione agli importanti effetti collaterali del farmaco.

RIASSUNTO

La talidomide è oggi studiata per le sue capacità immunomodulatorie, antinfiammatorie ed antiangiogenetiche anche in connettiviti e vasculiti. Il suo meccanismo d'azione, ancora non del tutto noto, appare legato ad una diminuzione della risposta immune cellulare e alla riduzione della produzione di alcune citochine pro-infiammatorie e favorenti la risposta immune, oltre che ad un'attività antiangiogenica. La talidomide si è dimostrata efficace, con un'azione indipendente dal dosaggio, come trattamento delle manifestazioni cutanee del lupus eritematoso sistemico e delle manifestazioni mucocutanee della sindrome di Behçet, tuttavia con una ripresa dei sintomi alla sospensione del farmaco.

Key words - Lupus eritematoso sistemico, sindrome di Behçet, talidomide.

Parole chiave - Behçet's disease, systemic lupus erythematosus, thalidomide.

BIBLIOGRAFIA

1. Lenz W. A personal perspective on the thalidomide tragedy. *Teratology* 1992; 46: 417-18.
2. D'Amato RJ. Thalidomide: An Antineoplastic Agent. *Current Oncology Reports* 2002; 4: 56-62.
3. Barnhill R, McDougall AC. Thalidomide: use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 317-23.
4. Bernal JE, Duran MM, Londono F, Umama A. Cellular immune effects of thalidomide in actinic prurigo. *Int J Dermatol* 1992; 31: 599-600.
5. Guillaume JC, Moulin G, Dieng MT, Thierno DM. Crossover study of thalidomide vs placebo in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1032-5.
6. Moraes M, Russo G. Thalidomide and Its Dermatologic Uses. *Am J Med Sci* 2001; 321: 321-6.
7. Gad SM, Shannon EJ, Krotoski WA, Hastings RC. Thalidomide induces imbalances in T-lymphocyte subpopulations in the circulating blood of healthy males. *Lepr Rev* 1985; 56: 35-9.
8. Haslett PA, Corral LG, Albert M, Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998; 187: 1885-92.
9. von Moos R, Stolz R, Cerny T, Gillessen S. Thalidomide: from tragedy to promise. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 77-87.
10. Ribatti D, Vacca A. Therapeutic renaissance of thalidomide in the treatment of haematological malignancies; *Leukemia* 2005; 19: 1525-31.
11. Keenan RJ, Eiras G, Burckart GJ, Stuart RS, Hardesty RL, Vogelsang G, et al. Immunosuppressive properties of thalidomide. Inhibition of in vitro lymphocyte proliferation alone and in combination with cyclosporine or FK506. *Transplantation* 1991; 52: 908-10.
12. Thomas DA, Kantarjian HM. Current role of thalidomide in cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 564-73.
13. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai YT, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943-50.
14. Turk BE, Jiang H, Liu JO. Binding of thalidomide to alpha1-acid glycoprotein may be involved in its inhibitory action on tumor necrosis factor production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7552-6.
15. Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, Ma X, Wahl L, Flockhart DA, et al. Inhibition of IL-12 production by thalidomide. *J Immunol* 1997; 159: 5157-61.
16. Moreira AL, Corral LG, Ye W, Johnson B, Stirling D, Muller GW, et al. Thalidomide and thalidomide analogs reduce HIV type 1 receptor replication in human macrophages in vitro. *AIDS Res Hum Retrov* 1997; 10: 857-63.
17. Rowland TL, Mc Hugh SM, Deighton J, Dearman RJ, Ewan PW, Kimber I. Differential regulation by thalidomide and dexamethasone of cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacology* 1998; 40: 11-20.
18. Calderon P, Anzilotti M, Phelps R. Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug. *Int J Dermatol* 1997; 36: 881-6.
19. Shannon EJ, Sandoval F. Thalidomide increases the synthesis of IL-2 in cultures of human mononuclear cells stimulated with concanavalin-A, staphylococcal enterotoxin A, and purified protein derivative. *Immunopharmacology* 1995; 31: 109-16.
20. Partida-Sanchez S, Favila-Castillo L, Pedraza-Sanchez S, Gomez-Melga M, Saul A, Estrada-Parra S, et al. IgG antibody subclasses, tumor necrosis factor and IFN-gamma levels in patients with type II lepra reaction on thalidomide treatment. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 60-6.

21. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-5.
22. Versapuech J, Beylot-Barry M, Doutre MS, Beylot C. Subacute cutaneous lupus. Evolutive and therapeutic features of a series of 24 cases. *Presse Med* 2000; 29: 1596-9.
23. Sato EI, Assis LS, Lourenzi VP, Andrade LE. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras* 1998; 44: 289-93.
24. Atra E, Sato EI. Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 487-93.
25. Duong DJ, Spigel GT, Moxley RT, Gaspari AA. American experience with low-dose thalidomide therapy for severe cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1079-87.
26. Brik R, Shamali H, Bergman R. Successful Thalidomide Treatment of Severe Infantile Behçet Disease. *Pediatric Dermatology* 2001; 18: 143.
27. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the Treatment of the Mucocutaneous Lesions of the Behçet Syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 443-50.