

Clinica de pediatrie din Tirgu Mureş (cond.: prof. dr. Gh. Puskás, doctor-docent, profesor emerit, membru corespondent al Academiei de ştiinţe medicale)

### VALOAREA ŞI LIMITELE CHIMIOTERAPIEI IMUNOSUPRESIVE IN PEDIATRIE

dr. Gh. Puskás, dr. C. Rusnac

Chimioterapia imunosupresivă ocupă un loc important în rindul mijloacelor terapeutice actuale, ea aplicându-se unei game largi de boli cu patogeneză autoimună (boli de sînge, de colagen, renale, reumatismale, hepatice, digestive, alergice etc.).

Între factorii care au impus această medicaţie se numără succesele realizate de imunologie în explicarea proceselor de autoagresiune şi unele progrese ale chimioterapiei anticanceroase (19). În plus, faptul că glucocorticoizii au decepţionat adesea — atunci cînd au fost utilizaţi pentru proprietăţile lor imunosupresive — a contribuit la sporirea interesului pentru noua clasă de medicamente.

Pediatria, cuprinzînd multiple şi variate aspecte ale patologiei imunologice, nu putea să rămînă străină de utilizarea imunosupresivelor chimioterapice. Însă, în timp ce la adulţi s-au făcut încercări mai numeroase cu această terapie, aplicarea ei la copii se află încă la început şi se face cu mai multă circumspecţie. Explicaţia rezidă în toxicitatea medicamentelor imunosupresive, care, mai ales la copil, obligă la prevedere.

Cu toate acestea, au fost obţinute unele rezultate promiţătoare, care incită, fără îndoială, la introducerea mai largă în viitor a imunosupresivelor în terapia infanţilă.

Această perspectivă şi obligaţia ce se impune ca fiecare pediatru care lucrează într-un serviciu spitalicesc să cunoască bine valoarea şi limitele utilizării noilor medicamente, ne-au determinat să întocmim prezentul referat.

Medicamentele imunosupresive sau imunodepresive diminuează răspunsul imunitar, adică reduc reacţia unui organism faţă de o substanţă străină (11). Numeroase preparate biologice sau sintetice şi-au dovedit eficienţa în acest sens, inhibînd formarea anticorpilor circulanţi şi prevenind reacţiile imunitare tardive. Pentru a înţelege însă modul de acţiune al acestor medicamente, respectiv clasificarea lor, care are la bază tocmai acest criteriu, sînt necesare mai întii cîteva date privind sinteza anticorpilor.

#### *Date biochimice privind sinteza anticorpilor*

După cum se ştie, celulele reticuloendoteliale, activate de către un antigen dat, transmit mesajul lor imunitar celulelor imunocompetente de tip limfoplasmocitar. Sub această influenţă, celulele imunocompetente se transformă, se înmulţesc, se diferenţiază şi sintetizează substanţa proteică care va fi anticorpul specific antigenului care a declanşat reacţia.

La baza acestor transformări celulare şi a sintezei proteice se află sinteza acizilor nucleici esenţiali: acidul dezoxiribonucleic (ADN) şi acidul ribonucleic (ARN), de care depind, în mod direct şi indirect, reacţiile imunitare. Sinteza acizilor nucleici are la rîndul ei ca punct de plecare bazele purinice şi pirimidinice, ducînd pe două căi principale, la două mari categorii de compusi: purinici şi pirimidinici. Oricare ar fi calea urmată, această sinteză reclamă procese de transme-

tilare, care nu sînt posibile decît în prezența unei coenzime, acidul folinic, obținut prin acțiunea reductazei dihidrofolice asupra acidului folic (19).

În ce privește sinteza proteinelor cu funcție de anticorp, ea necesită prezența acizilor aminați esențiali, o configurație normală a acizilor nucleici (ADN și ARN) și a enzimelor și, în plus, energie disponibilă (ATP) (16).

### *Modul de acțiune și clasificarea chimioterapicelor imunosupresive*

I. *Antimetabolizii* sînt substanțe cu structură asemănătoare metabolizilor normali, cărora li se substituie, blocînd astfel sinteza acizilor nucleici. Din această grupă fac parte:

1. Antipurinicele: 6-mercaptapurina (6-MP sau Purinetolul), 6-tioguanina (6-TG) și azathioprina (AZT sau Imuranul). Datorită asemănării structurale cu bazele purinice, aceste substanțe sînt încorporate în nucleotizi, tulburînd metabolismul acizilor nucleici.

2. Antipirimidinicele: 5-fluoro-uracil (5-FU) și 5-fluoro-uracil-dezoxiuridina (5-FUDR). Ele inhibă sinteza ADN și ARN, substituindu-se bazelor pirimidinice respective.

3. Antifolicele (ametofterina sau Metotrexatul și aminopterina) blochează acțiunea reductazei dihidrofolice, care transformă acidul folic în folinic, coenzimă indispensabilă sintezei acizilor nucleici.

II. *Alkilanzii* (derivați de azot-iperită). Acești produși — primii din seria medicamentelor folosite în tratamentul bolilor autoimune (3) — acționează într-un mod asemănător cu radiațiile ionizante. Ei pun în libertate — prin ionizarea lor — radicali  $\text{CH}_2\text{—CH}_2$  care se fixează pe grupările funcționale externe ale acizilor aminați și ale enzimelor, blocînd sinteza acizilor nucleici și a proteinelor. Substanțele alkilante se subdivid în 3 categorii:

1. Beta-cloretilaminele: mecloretilamina (Cariolizina), cloraminofenul (Cloram-bucil, Leukeran) și ciclofosfamida (Endoxan sau preparatul nostru Clafen). Diferența între aceste substanțe privește rapiditatea ionizării lor și deci a eliberării radicalilor alkili, mecloretilamina ionizîndu-se de pildă mult mai repede decît cloraminofenul.

2. Etilen-iminele: TEM, cu acțiune antimitotică.

3. Esterii sulfonici: Mileran, Busulfan, Mielosan sau Citosulfan (preparatul industriei noastre). Acești produși posedă 2 radicali alkili și nu au nevoie de ionizare pentru a-i elibera

III. *Alți produși* sau agenți chimici care pe lângă alte proprietăți, inhibă răspunsul imunitar. Natura și modul lor de acțiune sînt foarte diverse.

1. Alcaloizi ai plantelor: alcalozii din Vinca rosea (Vincristina, Vinblastina) cu acțiune antimitotică.

2. Antibiotice: Actinomomicina, considerată drept inhibitor specific al ARN messenger.

3. Glucocorticoizii sînt imunosupresivi prin topirea țesutului limfoid (efect limfolic) și de asemenea prin efectul lor catabolizant, orientînd acizii aminați spre neoglucoeneză și deturnîndu-i în acest fel de la sinteza anticorpilor și a altor proteine indispensabile multiplicării celulare. Se discută încă — ipotetic — inhibarea reacției antigen-anticorp și diminuarea accesibilității antigenului la celulele imunologice competente, prin modificarea permeabilității membranei (1). Acțiunea imunosupresivă a acestor hormoni apare însă la doze foarte mari și efectul lor este redus asupra fenomenului de sensibilitate întîrziată și asupra anumitor tipuri de anticorpi circulanți (reagine).

### *Substanțele imunosupresive utilizate în pediatrie și posologia lor*

Dintre substanțele imunosupresive mai sus enumerate, numai un număr relativ restrîns au fost utilizate în terapia infantilă. Iată calea de administrare, dozele și durata utilizării lor:

### I. Grupa *antimetaboliților*.

#### 1. Categoria antipurinicele:

— 6-mercaptapurina (Purinetol), per os, în doză de 1,5—3 mg/kg/24 ore (maximum 150 mg/24 ore), în cure prelungite de 4—6 luni;

— 6-thioguanina (6-TG), per os, în doză de 1—2 mg/kg/24 ore, în cură continuă sau discontinuă (o săptămână din două, sau două din trei săptămâni), timp de 4—6 luni;

— azatioprina (Imuran), per os, în doză zilnică de 1,5—2,5 mg/kg, timp de mai multe luni.

#### 2. Categoria antipirimidinicelor:

— 5-fluoro-uracilul (5-FU), în perfuzie cu ser glucozat și în doză zilnică de 15 mg/kg corp (10—15 gr pentru o doză totală).

#### 3. Categoria antifolicelor:

— ameopterina (Metotrexat), per os, în doză de 0,10 mg/kg 24 ore, 1—5 mg zi, în cure de 5—6 zile, separate de 3—4 zile pauză;

— aminopterina, mai toxică, a fost în mod excepțional utilizată ca imunosupresiv, în doză de 0,5—1 mg/24 ore, per os, în cure de 6—12 zile.

### II. Grupa *alkilanților*.

#### 1. Categoria beta-cloretilaminelor:

— mecloretilamina (Cariolizina), pe cale intravenoasă (în perfuzie cu glucoză 5%), în doză totală de 0,4—1 mg/kg și pe cură (8—10 zile); sub control hematologic sever, curele ulterioare (sau tratamentul de întreținere), pot fi efectuate cu aceeași substanță sau cu alt alkilant ori antimetabolit;

— cloraminofenul (Clorambucil, Leukeran), per os, în doză de atac de 0,2 mg/kg/24 ore (chiar 0,3 mg/kg 24 ore), timp de 6—8 săptămâni, apoi ca tratament de întreținere (6—12 luni), în doză de 0,1 mg/kg 24 ore;

— ciclofosfamida (Endoxan), fie pe cale intravenoasă (mai ales ca tratament de atac), fie per os (de preferință ca tratament de întreținere), în doză de 2,5 mg/kg corp și zi. Durata tratamentului variază după autori: 6 săptămâni sau mai mult;

— sarcolizina (Melfalan), a fost utilizată intravenos, în doză de 10 mg pe 24 ore (doza adultului), timp de 5 zile și continuată apoi per os în doze mai mici (4).

#### 2. Categoria etilen-iminelor:

— tri-etilen-melamina (T.E.M.), utilizată per os, în doză de 0,1 mg/kg corp 24 ore, timp de 3—4 zile.

### III. Grupa *altor produși chimici* utilizați în scop imunosupresiv:

#### 1. Alcaloizii plantei *Vinca rosea*:

— Vinblastina (Vincaleucoblastina sau Velbe), intravenos, în doză de 0,2—0,4 mg/kg, o dată pe săptămână;

— Vincristina (Vincaleucocristina sau Oncovin), tot în administrare intravenoasă și tot la 7 zile, în doză de 0,05—0,10 mg/kg.

#### 2. Metilhidrazinele:

— Natulan, în perfuzie intravenoasă cu glucoză izotonică sau per os, în doză de 3—8 mg/kg/24 ore.

3. Glucocorticoizii, ca medicație imunosupresivă, nu intră în preocupările referatului de față, utilizarea lor — în acest scop — fiind binecunoscută.

### *Indicațiile chimioterapiei imunosupresive la copil*

Din literatură reiese că trei grupe principale de afecțiuni beneficiază în mod particular de această terapie (13, 19). Primul grup este reprezentat de bolile zise prin autoanticorpi, al doilea, de diverse nefropatii, iar al treilea, de diferite afecțiuni articulare inflamatoare, cu deosebire poliartrita cronică involutivă.

#### I. *Boli prin autoanticorpi.*

1. Anemii hemolitice prin autoanticorpi. Aceste afecțiuni sînt un exemplu de rezultate bune obținute cu chimioterapicele imunosupresive, atît la adulți, cît și la

copil, cel mai ades după eșecul corticoterapiei dar și, uneori, al splenectomiei. Iată, câteva referințe din literatură: 9 rezultate favorabile din 14 cazuri, cu 6-TG sau 6-MP (*Schwartz*, 23); 1 rezultat favorabil din 2 cazuri, cu 6-MP și Imuran (*Lorenzen*, 14); rezultat favorabil la 1 copil deja splenectomizat și fără răspuns la corticoizi, prin asociere de TEM, Clorambucil și ciclofosfamidă (*Taylor*, 24); rezultat bun cu 6-MP la 1 copil de 5 ani (*Chaptal*, 5).

2. Lupus eritematos diseminat. În această afecțiune, utilizarea de 6-MP, 6-TG, mecloretilamină sau ciclofosfamidă a permis obținerea de rezultate favorabile în cca. 50% din cazuri, manifestările generale și viscerale ale bolii răspunzând cel mai bine la imunosupresive, mai puțin cele renale. Se citează astfel în literatură: 3 rezultate bune, 2 eșecuri, cu mecloretilamină și TEM (*Rohn*, 21), 3 rezultate bune și 1 eșec, cu Sarcolină (*Clement*, 4); 2 rezultate bune în 5 cazuri, cu 6-TG (*Demis*, 8); 3 rezultate bune în 5 cazuri, cu 6-MP și Imuran (*Lorenzen*, 14); 3 rezultate bune și 3 eșecuri, cu ciclofosfamidă (*Cheng Siang*, 7).

3. Purpura trombopenică idiopatică. Rezultatele sint aici mai greu de apreciat, deși, eșecul corticoterapiei și al splenectomiei, obligă la administrarea imunosupresivelor. (*Larrieu*, 12) raportează o remisie completă și 2 eșecuri, cu 6-MP; *Richmond* (20), ameliorare la un singur bolnav tratat cu Imuran și Actinomycină; *Raybaud* (19), eșec la un copil, după Clorambucil.

## II. Afecțiuni renale.

1. Sindromul nefrotic idiopatic. Judecînd prin prisma rezultatelor obținute, această afecțiune beneficiază cel mai mult de imunosupresive, în două circumstanțe particulare: corticodependență și corticorezistență (3).

Sindromul nefrotic corticodependent, altădată expus la recidivă în caz de întrerupere sau scădere a corticoterapiei, azi poate fi menținut în remisie timp îndelungat, cu condiția ca tratamentul imunosupresiv să fie suficient de prelungit (8—12 luni). Astfel, *Lagrue* (11) a obținut cu mecloretilamină și Clorambucil, 11 remisii complete și prelungite, pe lângă 2 eșecuri; *Bernard* (2), 4 remisii complete, în 4 cazuri tratate cu Clorambucil; *Chaptal* (6), 6 remisii și 1 eșec, cu mecloretilamină și Clorambucil; *Raybaud* (19), 6 remisii complete, la 6 copii tratați cu Clorambucil; *Unal* (25), 21 remisii complete, una incompletă, 2 eșecuri, la 24 copii tratați cu Clorambucil și 3 remisii complete, una incompletă și 2 eșecuri la 6 copii tratați cu mecloretilamină și Clorambucil.

Aceste rezultate pot fi considerate, fără îndoială, încurajatoare. Menționăm că imunosupresivele respective au fost utilizate în aproape toate cazurile în asociație cu corticozii.

Sindromul nefrotic corticorezistent nu răspunde însă, în aceeași măsură la imunosupresive, ca cel corticodependent. Totuși, ținînd cont de eșecul celorlalte terapii, beneficiul realizat și aici, nu este de loc neglijabil. *Goodman* (10) raportează de pildă, 1 remisie incompletă și 3 eșecuri, utilizînd antimetabolite; *Lagrue* (11), 9 remisii complete, 3 incomplete și 4 eșecuri, cu agenți alkilanți; *Schearn* (22), 2 remisii, din care una completă, la 3 bolnavi tratați cu 6-MP; *West* (26), 4 remisii complete la 4 copii tratați cu ciclofosfamidă; și în sfîrșit, *Pomothy* (18), remisie completă timp de 2 ani de zile, cu Endoxan, la o fetiță în vîrstă de 14 ani.

Pe scurt, imunosupresivele reprezintă un progres real în tratamentul sindromelor nefrotice idiopatic. Avînd în vedere însă, riscurile pe care le incumbă această terapie, este preferabil de a utiliza mai întîi corticozii singuri și numai în caz de eșec sau recidivă precoce, să se apeleze la imunosupresive, asociindu-le cortizonului.

2. Nefropatiile cronice ori subacute, cu sau fără sindrom nefrotic. În acest grup de afecțiuni, rezultatele obținute sint discordante și în general puțin încurajatoare:

— nefropatia lupusului eritematos: 12 ameliorări și 3 eșecuri, cu mecloretilamină și TEM (*Dubois*, 9); o singură ameliorare din 8 cazuri, după antimetabolite (*Merill*, 15); 2 remisii incomplete la 4 bolnavi tratați cu 6-MP (*Schearn*, 22);

— glomerulonefritele subacute ori cronice de origine nedeterminată: 2 remisii la 5 copii, după ciclofosamidă (West, 26);

— glomerulonefritele maligne din purpura reumatoidă: 3 eșecuri la 3 bolnavi tratați cu produși alkilanți (Lagrué, 11).

### III. Afecțiuni articulare. Colagenoze.

1. Poliartrita cronică evolutivă. În această afecțiune, imunosupresivele pot să aibă o oarecare eficacitate, după cum arată unele publicații: 8 ameliorări nete, la 11 bolnavi tratați cu 6-MP și Imuran (Lorenzen, 14); 6 ameliorări, tot la 11 bolnavi tratați cu Imuran și cortizon (Moens, 17).

2. Sclerodermia și dermatomiozita pot constitui de asemenea indicații pentru terapia imunosupresivă, uneori cu rezultate bune, după cum dovedește un caz din această ultimă categorie, stabilizat mai mult de un an de zile cu Clorambucil (Raybaud, 19).

### Efectele secundare ale chimioterapiei imunosupresive

Riscurile medicației imunosupresive — uneori de importanță majoră și nu în toate cazurile bine precizate — au fost evidențiate atât prin studii clinico-biologice, cât și experimentale. În ordinea descrescândă a importanței, ele sînt următoarele:

1. Accidentele hematologice, care în mod particular privesc seria albă și constau dintr-o leucopenie periferică severă, ce se constituie rapid, în timp ce la nivelul măduvei hematogene se observă „celule megamieloide“, semn de blocaj al maturației. Aplaziile medulare veritabile sînt rare și se întîlnesc în caz de supradozare sau continuare a tratamentului și după apariția semnalului de alarmă, care trebuie să indice întreruperea lui (scădere leucocitelor sub 3000 mmc).

Numărul trombocitelor scade, ca și al leucocitelor, rapid, în timp ce anemia apare mai tîrziu.

În general, accidentele hematologice au la bază atrofia țesutului limfoid, și mai ales, depresia activității medulare, manifestări care trebuie să constituie obiectul unei supravegheri atente și continue.

2. Accidente digestive: cloretilaminele sînt răspunzătoare de grețuri și vărsături, care dispar la medicația obișnuită, iar antifolicele, de ulceratii ale mucoasei bucale, care necesită un tratament local adecvat.

Accidente infecțioase: infecții microbiene și virale frecvente și uneori severe.

4. Alte accidente: alopecii importante, în general reversibile, produse de ciclofosamidă mai adesea, de antifolice sau alcaloizii plantei Rosea, mai rar. Aceștia din urmă sînt răspunzători și de apariția unor polinevrite.

În sfîrșit, cercetări experimentale — neconfirmate încă la om — au pus în discuție problema riscului cancerigen și mutagen al chimioterapiei imunosupresive, cel de al doilea în legătură cu atingerea țesutului gonadic, mai ales la fete, și capabil să producă ulterior, fie o sterilitate, fie malformații la descendenții acestor bolnave.

Prevenirea accidentelor mai sus enumerate reclamă — mai ales la copii — cea mai mare prudență în utilizarea terapiei chimice imunosupresive și anume:

— indicații precise, cu folosirea acestei terapii numai după eșecul celor așa-zis „clasice“ și numai în mediu spitalicesc;

— supraveghere minuțioasă a singelui periferic cu numărarea leucocitelor și trombocitelor la început săptămînal, apoi la 15 zile; o leucopenie de 3000 elemente, mmc impune diminuarea dozelor sau, în caz de scădere sub această valoare, întreruperea tratamentului. Mielograma trebuie urmărită de asemenea regulat;

— protecție antibiotică continuă și, tot cu scopul prevenirii infecțiilor, vaccinarea și revaccinarea copiilor înaintea începerii tratamentului imunosupresiv.

## Concluzii

Deși mai puțin utilizate, din cauza riscurilor pe care le comportă, chimioterapia imunosupresivă au trecut deja primul examen, dovedindu-și eficacitatea și în unele domenii ale patologiei pediatrice. În principal, două sînt grupele de afecțiuni în care aplicarea lor a permis obținerea de rezultate favorabile: bolile prin autoanticorpi și unele forme de sindrom nefrotic. Imunosupresivele pot fi încercate însă — uneori cu rezultate încurajatoare — și în unele glomerulonefrite subacute sau cronice, în poliartrita reumatoidă și în unele colagenoze, precum dermatomiozita. Ori care ar fi boala în cauză, două reguli trebuie respectate: prima, de a nu introduce imunosupresivele fără a fi epuizat, în prealabil, toate posibilitățile terapeutice clasice, și, a doua de a nu le folosi singure, ci numai în asociație, cu corticoizii, care le întăresc efectele favorabile și le diminuează pe cele nedorite. Din acest din urmă punct de vedere, două sînt imunosupresivele de preferat la copil: Cloram-bucilul, a cărui acțiune leucopeniantă este destul de rapid reversibilă și Imuranul, considerat mai puțin toxic decît Purinetolul.

*Sosit la redacție: 5 ianuarie 1972.*

## Bibliografie

1. AMIEL J. L.: Presse Méd. (1967), 36, 1795; 2. BERNARD R. și colab.: Rev. Pédiat. (1965), 4, 213; 3. BURDEA M. și colab.: Viața medicală (1970), 5, 1172; 4. CLEMENT F.: Schweiz. Med. Wschr. (1962), 92, 1361; 5. CHAPTAL J.: Montpellier méd. (1964), 2, 84; 6. CHAPTAL J. și colab.: Arch. fr. ped. (1965), 4, 47; 7. CHENG SIANG: Brit. Med. J. (1966), 1, 333; 8. DEMIS D.: Amer. J. Med. (1964), 37, 195; 9. DUBOIS E. L.: Arch. int. Med. (1954), 93, 667; 10. GOODMAN H. C.: Ann. Int. Med. (1963), 3, 388; 11. LAGRUE G. și colab.: Presse Méd. (1967), 35, 1773; 12. LARRIEU M. J. și colab.: Sem. Hôp. Paris (1964), 10, 403; 13. LEVEQUE B. și colab.: Ann. Pédi. (1967), 43, 248; 14. LORENZEN I. și colab.: Lancet (1965), 1, 559; 15. MERILL J. P.: Blood (1962), 20, 119; 16. MESHAKA G. și colab.: Presse Méd. (1967), 32, 1613; 17. MOENS GH. și colab.: Acta rheum. scand. (1965), 11, 212; 18. POMOTHY R. și colab.: Gyermekgyógyászat (1969), 1, 104; 19. RAYBAUD CL.: Marseille Méd. (1967), 5, 237; 20. RICHMOND J. și colab.: Lancet (1963), 1, 125; 21. ROHN R. J. și colab.: Amer. J. Med. Sci. (1953), 226, 179; 22. SHEARN M. A.: New Engl. J. Med. (1965), 273, 943; 23. SCHWARTZ R. și colab.: Blood (1962), 19, 483; 24. TAYLOR L.: Amer. J. Med. (1963), 35, 130, 25. UNAL D. și colab.: Arch. fr. Pédi. (1968), 25, 907; 26. WEST C. D. și colab.: J. Pédiat. (1966), 4, 516.