

Metotrexato - L01BA01

Antagonista dell'acido folico. Metil derivato dell'amineptina. Brevettato nel 1974.

Segnalazioni di casi di esposti ad aminopterina e metotrexato per fini abortivi.

- Thiersch (1952)(1956): 13 esposizioni nel 1° trimestre a 6-12 mg/die di *aminopterina* a scopo abortivo: 4 feti con difetti congeniti (idrocefalo; labiopalatoschisi; idrocefalo con meningomielocele; anencefalia).
- Meltzer (1956): 1 nato esposto dalla 6° alla 8° settimana ad *aminopterina* a fini abortivi, con craniosinostosi, lacune ossee e piede equinovaro.
- Warkany et al (1959): 1 nato, esposto all'inizio della gravidanza ad *aminopterina* per fini abortivi, con ritardo di accrescimento intrauterino, testa grande con consistenza molle per ritardo di ossificazione, malformazioni dell'orecchio esterno, ipoplasia mandibolare, palatoschisi, malposizione degli arti inferiori.
- Goetsch (1962): 20 tentativi di aborto con *aminopterina*. In 5 casi non si ebbe aborto e la revisione chirurgica evidenziò 1 feto con malformazioni multiple non specificate.
- de Alvarez (1962): 2 nati esposti all'inizio della gravidanza a fini abortivi ad *aminopterina*, con idrocefalo.
- Emerson (1962): 1 feto di 24 settimane, esposto a fini abortivi dalla 6° alla 8° settimana di gravidanza ad *aminopterina*, con assenza parziale delle ossa del cranio, idrocefalo, ipoplasia cerebrale, ipertelorismo, malformazioni dell'orecchio esterno, micrognatia, palatoschisi, piede equinovaro.
- Shaw e Steinbach (1968), Shaw (1972), Shaw e Rees (1980): 1 nato esposto alla 8° settimana di gravidanza ad *aminopterina* per fini abortivi, con ritardo di accrescimento, scarsa ossificazione del cranio, micrognatia, orecchie a impianto basso. Vivo a 17 anni con normale sviluppo sociale e mentale.
- Milunsky et al (1969): 1 nato esposto tra l'8° e la 10° settimana di gravidanza a metotrexato a fini abortivi con assenza delle ossa frontali, craniosinostosi, difetti costali, ipertelorismo, destrocardia, assenza delle dita dei piedi, ipoplasia della mandibola.
- Brandner e Nussle (1969): 1 nato esposto al 1°, 2°, 5° e 6° mese di gravidanza a dosaggi elevati di *aminopterina*, con ritardo di accrescimento, scarsa ossificazione del cranio, micrognatia, orecchie a impianto basso, occhi prominenti, miopia, stenosi dello spazio midollare delle ossa lunghe.
- Howard e Rudd (1977): 1 nato esposto all'8° settimana di gravidanza per fini abortivi ad *aminopterina*, con craniosinostosi, ipertelorismo, micrognatia, arti corti, varie malformazioni minori.
- Reich et al (1978): 1 nato esposto tra l'8° e la 12° settimana di gravidanza ad *aminopterina* per fini abortivi, con difetto di ossificazione del cranio, idrocefalo, ipertelorismo, orecchie a impianto basso, filtro nasale corto, sindattilia dei piedi, brachidattilia delle mani, ipoplasia dei pollici. 1 altro nato, esposto dalla 6° all' 8° settimana, presentava palatoschisi, anomalie multiple, ipertelorismo, orecchie a impianto basso, intelligenza normale.
- Gellis e Feingold (1979): 1 nato esposto nel 1° trimestre ad *aminopterina*, con arti inferiori corti, piede equinovaro, dismorfismi facciali.
- Hill e Tennyson (1984): 1 nato esposto prima del concepimento ad *aminopterina* con ritardo di accrescimento intrauterino, difetti craniali, micrognatia, microftalmia, palatoschisi, piede torto.
- Wheeler et al (2002): 1 nato esposto all'8° settimana a metotrexato e misoprostolo per tentato aborto, con difetti congeniti multipli e ridotto accrescimento.

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli

- Sono segnalati in letteratura circa 800 nati sani esposti di cui più della metà nel 1° trimestre a metotrexato da sola o in associazione con altri farmaci antineoplastici (Thiersch 1952, 1956, Harris 1953, Cariati 1955, Smith et al 1958, Freedman et al 1962, Goetsch 1962, Karnofsky 1967, van Thiel et al 1970, Cohen et al 1971, Pizzuto et al 1980, Blatt et al 1980, Dara et al 1981, Perry 1983, Rustin et al 1984, Hsieh et al 1985, Aviles e Niz 1988, Feliu et al 1988, Stovall et al 1990, Kozlowski et al 1990, Aviles et al 1991, Feldkamp e Carey 1993, Donnerfeld et al 1994, Ginopoulos et al 2004).
- Powell e Ekert (1971): 1 nato esposto dall'inizio della gravidanza fino all'8° settimana a 5 mg/die (per 240 mg complessivi) di metotrexato per il trattamento della psoriasi, con craniosinostosi, ipoplasia nasale, difetti dei padiglioni auricolari e degli occhi.

- Diniz et al (1978): 1 nato esposto dall'8° alla 32° settimana a metotrexato, per mole idatiforme, con idrocefalo, micrognatia, ipertelorismo, difetti dei padiglioni auricolari, del cranio ed ipertrofia clitoridea.
- Feldkamp e Carey (1993): 9 nati con segni dell'embriopatia da aminopterina esposti nel primo trimestre a bassi dosaggi di MTX.
- Buckley et al (1997): 1 nato esposto fino alla 10° settimana di gestazione a 10-12,5 mg/settimana di MTX con i classici segni dell'embriopatia da aminopterina.
- Bawle et al (1998): 1 nato esposto dalla 10° alla 20° settimana ad un totale di 480 mg di MTX, con difetti craniofacciali e digitali, ridotto accrescimento, QI normale. 1 nato esposto nel 1° trimestre a metotrexato, fluorouracile e radiazioni, con difetti craniofacciali, microcefalia, ridotto accrescimento, lieve ritardo mentale. 1 nato esposto nel 1° trimestre a metotrexato con difetti craniofacciali, sviluppo psicomotorio normale a 3 anni.
- Del Campo et al (1999): 1 nato esposto fino alla 10° settimana di gestazione a 37,5 mg/settimana di MTX, con difetti craniofacciali, ritardo di sviluppo mentale.
- Nguyen et al (2002): 1 feto (IVG dopo diagnosi prenatale ecografica) esposto a 7.5 mg/die per psoriasi materna per 2 giorni durante la 3° settimana di gestazione a metotrexato con difetti craniofacciali, difetti scheletrici, cardiopolmonari e gastrointestinali.

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Lewden et al (2004), 31 centri di farmacovigilanza e 2 TIS francesi: 19 nati esposti a bassi dosaggi di MTX (inferiori a 15 mg, eccetto un esposto a 50 mg), nei primi 2 mesi di gravidanza per malattie reumatiche. Nessun nato con malformazioni maggiori, uno con difetti minori (metatarso varo bilaterale + angioma), esposto a 7,5 mg di MTX dal concepimento alla 8° settimana (c'era stata contemporanea esposizione a 3 g/die di sulfasalazina).

Effetti feto-neonatali: pancitopenia (Pizzuto et al 1980); mielosoppressione transitoria (Okun et al 1979, Tokuda et al 1994); cariotipo normale, ma aberrazioni cromosomiche consistenti in frammentature ed anelli (Schleuning e Clemm 1987). Sono segnalati in letteratura 80 nati sani esposti dopo il 1° trimestre a metotrexato da solo o in associazione con altri farmaci antineoplastici (Hill 1958 e 1960, Frenkel e Meyers 1960, Freedman 1962, Vecchietti e Onnis 1967, Nicholson 1968, Coopland et al 1969, Raich et al 1975, Kursid e Salem 1978, Okun et al 1979, Doney et al 1979, O'Donnell et al 1979, Blatt et al 1980, Pizzuto et al 1980, Dara et al 1981, Burnier 1982, Onnis et al 1983, Awidi et al 1983, Berrebi et al 1983, Karlap et al 1983, Aviles et al 1988, Turchi e Villasis 1988, Donnerfeld et al 1994, Giacalone et al 1999, Ring et al 2005).

Scheda tecnica: "Il Metotrexato somministrato nella donna incinta, specialmente nei primi tre mesi di gravidanza ha provocato la morte del feto e/o anomalie congenite. Il Metotrexato è controindicato per il trattamento della psoriasi o dell'artrite reumatoide nella donna incinta. Il prodotto non è raccomandato nella donna incinta a meno che non ci siano appropriate evidenze mediche che indichino che i benefici della terapia siano superiori ai rischi considerati. La terapia con Metotrexato nella donna va intrapresa solo dopo inizio del ciclo mestruale e vanno prese adatte misure nell'uomo o nella donna per evitare il concepimento durante e nelle 12 settimane successive all'interruzione della terapia con Metotrexato. Sia l'uomo che la donna in trattamento con Metotrexato vanno informati del rischio potenziale sulla riproduzione. Durante il trattamento con Metotrexato le donne in età fertile devono essere informate del rischio potenziale sul feto qualora restino incinte. E' stato riportato nei pazienti in trattamento con Metotrexato una difettosa oogenesi o spermatogenesi, oligospermia transitoria, disfunzioni mestruali e infertilità. Il prodotto, come la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato di possedere proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali".

Conclusioni: La teratogenicità degli antagonisti dell'acido folico è nota da tempo. Le segnalazioni di feti o nati con difetti congeniti in seguito ad esposizione ad aminopterina o a metotrexato apparse negli anni, hanno permesso di definire la *sindrome da aminopterina*. Questa è caratterizzata da disostosi craniofacciali con difetto di ossificazione del frontale e di altre ossa craniche, ipertelorismo, micrognatia e difetti a carico dell'orecchio esterno, può anche essere presente palatoschisi ed idrocefalo ed anomalie minori a carico delle mani. Talvolta è presente anche ritardo mentale.

Schardein (2002) attribuisce un rischio di difetti congeniti dell'1.0 – 1.5% in caso di esposizione a metotrexato nel primo trimestre di gravidanza. Il rischio sembra comunque legato al dosaggio e le caratteristiche dell'embriopatia possono verificarsi anche con dosaggi di 10 mg/settimana nel 1° trimestre, con un periodo di massima sensibilità a 6-8 settimane

(Feldkamp e Carey 1993). In caso di esposizione è stata suggerita la sospensione e il trattamento con acido folinico (Lloyd et al, 1999).

Bibliografia

- Aviles A, Niz J. Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Med Pediatr Oncol* 1988;16: 3-6.
- Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: Current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991;36: 243-248.
- Awidi A, Tarawneh H, Shubair K, et al. Acute leukemia in pregnancy: report of five cases treated with combination which included a low dose of Adriamycin. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:881-884.
- Bawle EV, Conard JV, Weiss L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998;57:51-55.
- Berrebi A, Schattner A, Molgilner BM. Disseminated Burkitt's lymphoma during pregnancy. *Acta Haematol* 1983;70: 139-140.
- Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL, et al. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980 ;69:828-832.
- Brandner M, Nussle D. Aminopterin-induced fetopathy with congenital stenosis of the medullary space of the long tubular bones. *Ann Radiol* 1969;12:703-710.
- Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum* 1997;40:971-973.
- Burnier AM. Discussion. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:42-43.
- Cariati A. A case of acute hematocytoblastic leukemia and pregnancy. *Riv Ostet Ginecol* 1955;10: 785-796.
- Cohen MA, Gerbie AB, Nadler HL. Chromosomal investigation in pregnancies following chemotherapy for choriocarcinoma. *Lancet* 1971;2:219.
- Coopland AT, Friesen WJ, Galbraith PA. Acute leukaemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:1288-1289.
- Dara P, Slater LM, Armentrout SA. Successful pregnancy during chemotherapy for acute leukemia. *Cancer* 1981;47:845-846.
- Diniz EM, Corradini HM, Ramos JL, Brock R. Efeidos sobre o concepto do methotrexate (amopterina) administrado a mae. Apresentacao de caso. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1978;33:286-290.
- De Alvarez RR. An evaluation of aminopterin as an abortifacient. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83:1476-1477.
- Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, Jones KL. Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology* 1999;60:10-12.
- Doney KC, Kraemer KG, Shepard TH. Combination chemotherapy for acute myelocitic leukemia during pregnancy: three case reports. *Cancer Treat Rep* 1979;63:369-371.
- Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, et al. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994;49:79-81.
- Emerson DJ. Congenital malformations due to attempted abortion with aminopterin. *Am J Obstet Gynecol* 1962 ;84:356-357.
- Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counselling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993;47:533-539.
- Feliu J, Juarez S, Ordonez A, et al. Acute leukemia and pregnancy. *Cancer* 1988 ;61:580-584.
- Freedman HL, Magagnini A, Glass M. Pregnancies following chemically treated choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83:1637-1641.
- Frenkel EP , Meyers MC. Acute leukemia and pregnancy. *Ann Intern Med* 1960;53:656-671.
- Gellis SS, Feingold MM. Aminopterin embryopathy syndrome. *Am J Dis Child* 1979;133: 1189-1190.
- Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer* 1999;86:2266-2272.

- Ginopoulos PV, Michail GD, Kourounis GS. Pregnancy associated breast cancer: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:261-263.
- Goetsch C. An evaluation of aminopterin as an abortifacient. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83:1474-1477.
- Harris LJ. Leukaemia and pregnancy. *Can Med Assoc J* 1953;68:234-236.
- Hill RM. Ovarian pregnancy; a case report and short review of the literature. *Northwest Med* 1958;57:747-748.
- Hill RM, Tennyson LM. Drug-induced malformations in humans. In: *Drug Use in Pregnancy*. L Stern ed. Adis Health Science Press, Balgowlah, Australia, 1984.
- Howard NJ, Rudd NL. The natural history of aminopterin-induced embryopathy. *Birth Defects* 1977;13:85-93.
- Hsieh FJ, Chen TC, Cheng YT, Huang SC. The outcome of pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic disease. *Biol Res Pregnancy Perinatalol* 1985;6:177-180.
- Karnofsky VA. Late effects of immunosuppressive anti-cancer drugs. *Fed Proc* 1967;26:925-933.
- Kozlowski R, Steinbrunner JV, Mac Kenzie AH, et al. Outcome of first trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589.
- Kurshid M, Saleem M. Acute leukaemia in pregnancy. *Lancet* 1978;ii:534.
- Lewden B, Vial T, Elefant E, et al. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol* 2004;31:2360-2365.
- Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, et al. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM* 1999;92:551-63.
- Meltzer HJ. Congenital anomalies due to attempted abortion with 4-aminopteroglutamic acid. *JAMA* 1956;161:1253.
- Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF. Methotrexate induced congenital malformations. *J Peds* 1969;72:790-795.
- Nguyen C, Duhl Aj, Escallon CS, Blakemore KJ. Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate. *Obstet Gynecol* 2002;99:599-602.
- Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases. *J Obstet Gynaecol Brit Cwlth* 1968;75:307-312.
- O'Donnell R, Costigan C, O'Connell LG. Two cases of acute leukemia in pregnancy. *Acta Haematol* 1979;61:298-300.
- Okun D, Groncy P, Sieger L et al: Acute leukemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. *Med Pediatr Oncol* 1979;7:315-319.
- Onnis A, Grella P, Marchesoni D. *I Farmaci in Gravidanza*. Piccin Ed Padova 1983.
- Perry WH. Methotrexate and teratogenesis. *Arch Dermatol* 1983;119:874-875.
- Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980;64:679-683.
- Powell HR, Ekert H. Methotrexate induced congenital malformations. *Med J Aust* 1971;2:1076-1077.
- Raich PC, Curet LB. Treatment of acute leukemia during pregnancy. *Cancer* 1975;36:861-862.
- Reich E, Cox RP, Becker MH, et al. Recognition in adult patients of malformations induced by folic acid antagonist. *Birth Defects* 1978;14:139-160.
- Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23:4192-4197.
- Rustin GJS, Booth M, Dent J et al. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors. *Br Med J* 1984;288:103-106.
- Schardein JL. *Chemically Induced Birth Defects*, 3rd ed., NY, Marcel Dekker, 2002.
- Schleunig M, Clemm C. Chromosomal aberrations in a newborn whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. *N Engl J Med* 1987;3:1666-1667.
- Shaw EB. Fetal damage due to maternal aminopterin ingestion. Follow-up at age 9 years. *Am J Dis Child* 1972;124:93-94.
- Shaw EB, Rees EL. Fetal damage due to aminopterin ingestion – follow up at 17 ½ years of age. *Am J Dis Child* 1980;134:1172-1173.
- Shaw EB, Steinbach HL. Aminopterin induced fetal malformations: survival of infant after attempted abortion. *Am J Dis Child* 1968;115:477-482.

- Smith RWB, Sheehy TW, Rothberg H. Hodgkin's disease and pregnancy. Arch Intern Med 1958;102:777.
- Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Reproductive performance after methotrexate treatment of ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;162:1620-1623.
- Thiersch JB. Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (4-aminoPGA) administered by the oral route. Am J Obstet Gynecol 1952;63:1298-1304.
- Thiersch JB. The control of reproduction in rats with the aid of antimetabolites and early experiences with antimetabolites as abortifacient agents in man. ACTA Endocrinol Supp 1956;28:37-45.
- Van Thiel DH, Ross GT, Lipsett MB. Pregnancies after chemotherapy of trophoblastic neoplasms. Science 1970;169:1326-1327.
- Vecchietti G, Onnis A. Gli antimetaboliti nel trattamento delle neoplasie genitali femminili. Ed. Cedam. Padova 1967.
- Warkany J, Beaudry PH, Hornstein S. Attempted abortion with aminopterin (4-aminopteroylglutamic acid). J Dis Child 1959;115:477-482.
- Wheeler M, O'Meara P, Stanford M. Fetal methotrexate and misoprostol exposure: the past revisited. Teratology 2002;66:73-76.

Rivisto
 Aprile 2005
 Ginopoulos et al 2004
 Ring et al 2005