

Moderni aspetti del trattamento della Porpora Trombocitopenia Autoimmune

A. Brando, M. De Filippo, F. Zurlo, R. Miniero

Cattedra di Pediatria. Università Magna Graecia di Catanzaro

La porpora trombocitopenica (auto)immune (PTI) rappresenta la forma più frequente di patologia piastrinica in età pediatrica, con una incidenza di 3-8 casi/100.000 bambini/anno. Colpisce prevalentemente i bambini di età compresa tra 2 ed i 8 anni.

La patogenesi è da ascrivere alla presenza di auto-anticorpi, per lo più IgG, diretti verso gli antigeni piastrinici. I macrofagi, avendo recettori per il frammento Fc delle immunoglobuline e per il complemento, fagocitano e distruggono il complesso anticorpo-piastrina, soprattutto a livello splenico. Gli anticorpi legandosi anche ai precursori megacariopoietici del midollo possono causare una ridotta produzione di piastrine.

Analizzeremo in sintesi gli approcci attuali al trattamento della PTI in età pediatrica, distinguendo tra trattamento di prima, di seconda, di terza linea, nonché in emergenza.

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA.

Nel 80-90% circa dei casi la malattia si risolve entro 6 mesi, indipendentemente dal trattamento eseguito. Il rimanente 10-20% dei pazienti presenta una forma cronica, ovvero una forma che si prolunga oltre i 6 mesi. Va tuttavia sottolineato che più del 50% dei pazienti con PTI cronica ottiene una remissione spontanea di malattia entro i primi 4 anni dalla diagnosi (9-11). Infatti è stato osservato come in tale periodo il 10-15% di casi per anno raggiunga una normalizzazione spontanea della conta piastrinica.

Secondo le linee guida italiane (AIEOP) ed americane (ASH), il trattamento della PTI contempla varie opzioni che, tuttavia, non impattano sulla possibilità di guarigione ma solo sulla rapidità di risalita del numero di piastrine. La scelta della strategia va considerata in base al quadro clinico ed al numero di piastrine. Se le piastrine sono oltre le 20.000/mm³ e la diatesi emorragica modesta è possibile l'astensione dal trattamento in attesa di una risoluzione spontanea nell'arco di 3-4 settimane (*Wait&See*). In tutti gli altri casi c'è indicazione ad un trattamento, come vedremo con varie opzioni. Scegliere tra "non fare" e "fare" può risultare difficoltoso da gestire nel rapporto con i genitori che generalmente si aspettano un trattamento salvifico. Nemmeno quando decide per un trattamento il medico è in grado di dare delle risposte circa l'efficacia a lungo termine dello stesso. Il medico è quindi chiamato a creare una alleanza terapeutica paradossalmente basta sull'incertezza del risultato. La sua capacità di "comunicare l'incertezza" ai genitori (ed al paziente se grandicello) ha quindi un ruolo fondamentale nella gestione del paziente e della famiglia e creare il clima di fiducia indispensabile alla costruzione di un percorso terapeutico condiviso. Quando una malattia non sempre consente, anche in presenza di un armamentario terapeutico ampio, la scelta di un protocollo personalizzato, basato su evidenze scientifiche, è necessario esporre i punti critici ai genitori con una comunicazione chiara, completa e relazionale. I genitori hanno sempre bisogno di conferme, a volte anche di una "*second opinion*" che non si deve mai contrastare, ma semmai indirizzare verso "veri" esperti, per ridurre lo stress della decisione.

Al momento della diagnosi di PTI in prima istanza il medico deve porsi sostanzialmente tre domande:

- 1) Le condizioni ematologiche, cliniche, logistiche (distanza dell'abitazione dal centro di cura) e familiari (genitori affidabili e complianti) consentono di essere attendisti ed astenersi dal trattamento (*Wait&see*)?
- 2) Se non sussistono le condizioni per astenersi dal trattamento quale scelta terapeutica?
- 3) Scelto il trattamento quale dosaggio utilizzare?

Dagli anni '50, e fino all'avvento delle immunoglobuline ev, introdotte da Imbach nel 1991 corticosteroidi a dosaggi variabili hanno costituito di gran lunga il principale approccio terapeutico iniziale della PTI. In genere era raccomandato il **prednisone** a 1-2 mg/Kg/die per una durata massima di 14-21 giorni. In alternativa, successivamente, è stato successivamente anche proposto un dosaggio di 4 mg/kg/die per 3-4 giorni. Sono stati proposti anche metilprednisolone a 10-20mg/kg/die per 3 giorni. Rispondono ai cortisonici circa il 75% dei bambini. La risalita delle piastrine, soprattutto con il basso dosaggio, è piuttosto lenta (settimane). Oggi per i pazienti in età pediatrica i corticosteroidi non sono più il trattamento raccomandato in prima linea, ruolo ora notoriamente ricoperto dalle immunoglobuline endovena.

Per la somministrazione di **immunoglobuline endovena** il dosaggio oggi raccomandato è di 0,8-1 g/Kg per 1-2 giorni consecutivi, con la possibilità di reiterare il trattamento in dipendenza della risposta piastrinica a breve termine. E' anche possibile somministrare 400mg/kg/die per 5 giorni consecutivi. Si dimostrano efficaci in più dell'80% dei pazienti trattati con una rapida risalita della conta piastrinica (pochi giorni).

Altra terapia di prima linea, suggerita soprattutto dalla letteratura americana, sono le **immunoglobuline anti-D** endovena per pazienti Rh-positivi, raccomandate al dosaggio di 50-75 µg/ Kg, somministrate con infusione endovenosa di breve durata. La terapia con immunoglobuline anti-D, rispetto a quella con immunoglobuline, comporta sostanzialmente i vantaggi di un tempo di infusione più breve, di un volume d'infusione inferiore e di un costo inferiore. Trattandosi dell'antigene D degli eritrociti, si riduce la fagocitosi delle piastrine e si assiste sovente ad una leggera, ma talvolta significativa, emolisi, che porta ad un calo dell'emoglobina anche di qualche g/dl. Le reazioni emolitiche acute registrate rimangono confinate entro un'incidenza stimata oscillante tra 0.02 e 0.04%, il che ne fa un farmaco con un profilo di sicurezza accettabile. Nel 50% - 77% dei pazienti trattati si osserva una buona risposta, e di questi, oltre il 50% entro le 24 h.

Qualora un primo ciclo di immunoglobuline sia inefficace, o abbia una efficacia transitoria è possibile ripeterlo. Qualora anche un secondo ciclo non sortisca una stabilizzazione si può *shiftare* su un cortisonico ad alto dosaggio da solo o in associazione con le gammaglobuline e.v. Le immunoglobuline anti D possono essere prese in considerazione nei pazienti non responsivi alle immunoglobuline e.v.

TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA (forme croniche)

Nel trattamento di seconda linea della PTI, quando non vi è risposta al trattamento di prima linea e si è ormai arrivati ad una fase cronica, sono stati variamente utilizzati **agenti immunosoppressori** quali metilprednisolone ad alto dosaggio o desametasone, associati o meno alle gammaglobuline e.v., azatioprina, ciclosporina A, ciclofosfamida, danazolo, dapsons, micofenolato mofetile, alcaloidi della vinca, piastrine incubate con vincristina, e più recentemente il rituximab. Nessuno dei farmaci citati si è mostrato particolarmente efficace e con risultati sempre riproducibili da un paziente all'altro, ad eccezione di rituximab. Il **rituximab**, anticorpo monoclonale chimerico anti-CD 20, si dimostra efficace nei bambini affetti da PTI cronica refrattaria. I dosaggi consigliati sono la dose unica da 100 mg o 375 mg/m²/settimana durante 4 settimane. Il tasso di risposta (>50.000/mc di conta piastrinica) varia dal 31% al 68% dei pazienti. Il farmaco è ben tollerato, ad eccezione dei casi in cui si è sviluppata una malattia da siero (*rituximab-induced serumsickness*). Studi a lungo termine (5anni) su popolazioni pediatriche dimostrano un tasso di risposta stimato buono, con una tossicità lieve, ben gestibile, che denota solo pochi casi seri descritti nella letteratura. Oggi è utilizzato in seconda linea e prima della splenectomia che rappresenta, ad ora, possibilità di risolvere un quadro cronico irrisolvibile ai trattamenti medici.

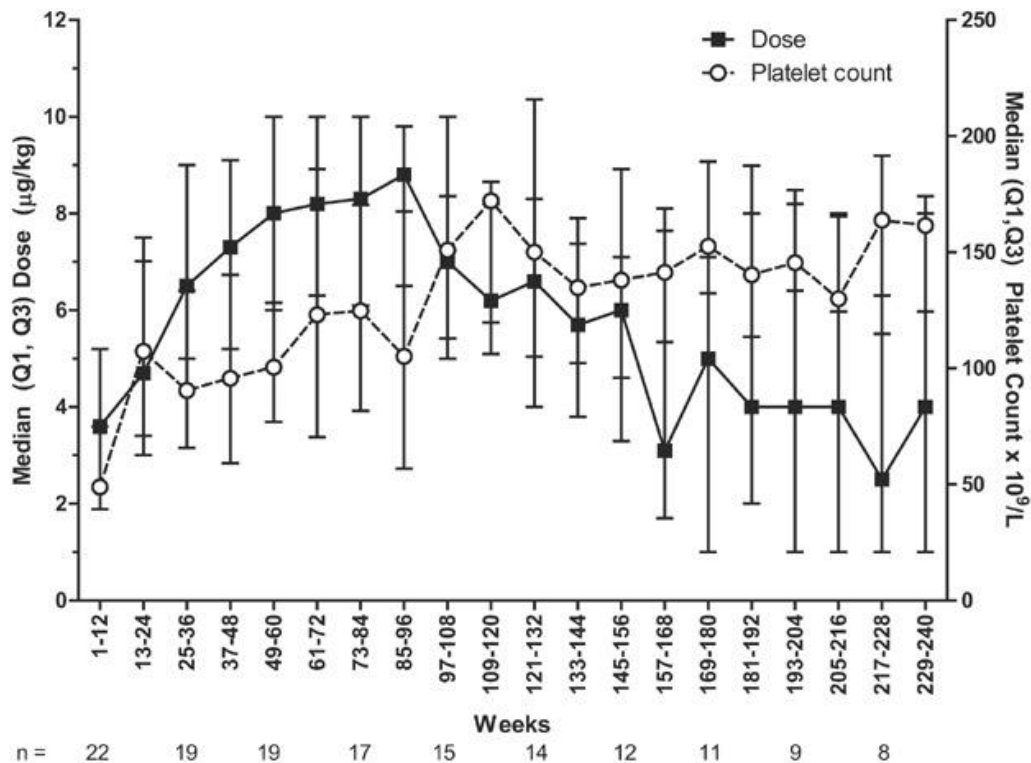
TRATTAMENTO DI TERZA LINEA (forme croniche resistenti)

L'idea di usare la trombopoietina (TPO) per stimolare la produzione delle piastrine nell'PTI risale ad un'antina di anni fa. La TPO è una proteina che stimola la proliferazione (è un cosiddetto "fattore di crescita") e la maturazione dei megacariociti fino alla produzione delle piastrine. Le concentrazioni plasmatiche di TPO sono in genere inversamente proporzionali al numero di piastrine, e in molte condizioni caratterizzate da piastrinopenia i livelli di TPO sono in effetti aumentati. Nella PTI, invece, i livelli di TPO sono o normali o lievemente aumentati. Il motivo per cui questo accade non è ancora ben chiaro, ma ha fornito un altro razionale all'utilizzo della TPO nella PTI.

Secondo la letteratura recente questa nuova famiglia di farmaci rappresenta, dopo l'introduzione delle immunoglobuline e.v. il più importante avanzamento nel trattamento di questa malattia. Gli studi clinici con le molecole TPO di prima generazione, quelle che avevano una struttura simile alla TPO che il nostro organismo sintetizza (TPO endogena), sono stati interrotti a causa dell'insorgenza di anticorpi anti-TPO in alcuni volontari nei quali il farmaco era stato sperimentato. Legandosi e neutralizzando l'azione della TPO, questi anticorpi hanno prodotto un grosso problema: una riduzione molto pericolosa della conta delle piastrine. Gli agenti trombopoietici di seconda generazione hanno la proprietà di legarsi e stimolare il recettore della trombopoietina (TPO-R) ma non avendo una analogia strutturale con la TPO non danno problemi di sviluppo di anticorpi contro la TPO. Per tale motivo questi nuovi farmaci sono meglio definiti come "*agonisti del recettore della trombopoietina*" o in maniera più breve "*agonisti del TPO-R*". Attualmente due di questi agonisti sono stati approvati per l'uso nella PTI: il romiplostim (nome commerciale *Nplate*) e l'eltrombopag (nome commerciale *Revolade*).

Il **romiplostim** è una proteina di fusione costituita da 4 peptidi identici, che stimola la crescita e la maturazione dei megacariociti. Viene somministrata settimanalmente sottocute, con un dosaggio che varia da 1 a 10 µg/Kg. Nell'uomo, romiplostim produce un incremento della conta piastrinica dose-dipendente. Nei *trials* randomizzati controllati tale farmaco ha

consistentemente dimostrato un alto tasso di risposta, un buon profilo di tollerabilità e sicurezza ed ha ridotto la necessità di ricorrere alla splenectomia. Nel grafico che segue, tratto dallo studio di Bussel, Hsieh, Buchanan et al. (2015), viene riportato l'andamento delle conte piastriniche in una piccola coorte di bambini seguiti fino a 4.7 anni, che ha dimostrato come il romiplostim abbia una efficacia sostenuta per oltre 4 anni, con buona tollerabilità e senza tossicità significative.



Anche l'eltrombopag, come il romiplostim, è un agonista del recettore c-Mpl, il target fisiologico della trombopoietina, ma non è un peptide. L'eltrombopag è un farmaco orale che deve essere preso una volta al giorno rispettando alcune regole dietetiche (prima e dopo l'assunzione, per 4 ore, il paziente non può assumere antiacidi, prodotti a base di latte o integratori minerali). La dose iniziale è di 50 mg, e può essere aumentata fino a 75 mg. Uno studio molto recente (Ramaswamy, Hsieh, Bussel 2014), condotto su bambini affetti da PTI cronica e seguiti per un periodo variabile tra i 6 mesi ed i 4 anni e mezzo, dimostra che romiplostim ed eltrombopag sono sicuri, efficaci, e presentano una buona tollerabilità. Per tutte queste incertezze, l'EMA (Agenzia Europea del Farmaco) ha stabilito che sia il romiplostim che l'eltrombopag possano essere usati nei pazienti con PTI cronica già sottoposti ad asportazione della milza. Tuttavia questi farmaci possono anche essere presi in considerazione per i pazienti già trattati per la PTI ma non idonei all'asportazione della milza.

E' possibile che nel futuro gli agenti trombopoietici vengano utilizzati in uno stadio più precoce dell'PTI? Questa possibilità esiste, e uno studio pubblicato recentemente ha dimostrato che il romiplostim somministrato per un anno a pazienti con PTI come seconda linea di trattamento sia in grado di ridurre in maniera significativa il numero di pazienti che va incontro a splenectomia. Al momento attuale, tuttavia, non ci sono dati di sicurezza sufficienti per suggerire un uso diverso da quello riportato in scheda tecnica.

TRATTAMENTO IN EMERGENZA

Nel paziente in fase acuta o cronica con sanguinamenti importanti in atto a livello gastro intestinali o con sospetto/accertata emorragia cerebrale, che rappresentano le uniche evenienze che possono mettere in pericolo la vita del paziente, il trattamento di scelta sono le immunoglobuline e.v. a 0.8-1,0 gr/kg/d x 1-2 gg e/o cortisonici e.v. (metil prednisolone 15-30 mg/kg/die x 3gg) o associate eventualmente a trasfusioni di piastrine, possibilmente da aferesi.

Nei pazienti cronici che debbano essere sottoposti ad interventi chirurgici si può aumentare transitoriamente il numero di piastrine circolanti somministrando immunoglobuline e.v (0.8-1,0 g/kg/d) nei giorni precedenti l'intervento o immediatamente prima dell'intervento in caso di urgenza.

Studi genetici

Negli anni a venire la diagnosi e cura della PTI potrebbero andare incontro a sviluppi molto interessanti e forieri di ulteriori miglioramenti. Tra le novità degne di nota vi è il ruolo ricoperto dal gene che codifica per lo SDF-1 (Stromal-derived-factor-1), un peptide simile alla TPO che incrementa la sopravvivenza dei megacariociti e interagisce sinergicamente con la TPO nella megacariopoiesi. Di questo gene sono stati identificati quattro SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) correlati alla PTI, di cui due in particolare, rs2297630 e rs266085, correlati – rispettivamente – con la protezione da cronicizzazione e dipendenza da corticosteroidi il primo, e con il rischio di sviluppare dipendenza da corticosteroidi il secondo. È verosimile che le variazioni del gene SDF-1 siano associate con il manifestarsi della PTI in età pediatrica e che per l'aspetto prognostico il loro ruolo sia rilevante. Un altro SNP interessante è il SNP R307H della beta tubulina-1, la quale ha parte integrante nella produzione e funzionamento del trombocita. È stato riscontrato un tasso d'insuccesso del 58% al trattamento con rituximab nei soggetti affetti da PTI con SNP. Inoltre, l'analisi della frazione assoluta di piastrine immature (A-IPF) come marker della trombopoiesi ha mostrato che, quando veniva raggiunta una risposta completa con terapia immunomodulante, i pazienti SNP avevano una mediana della A-IPF significativamente più alta rispetto ai pazienti non-SNP. Se ne evince un potenziale ruolo del SNP R307H della beta tubulina-1 come biomarker per la PTI, per via del probabile influsso sul turnover piastrinico.

Applicare la genetica moderna alla PTI presenta alcune problematiche fondamentali delle quali l'ottenimento di un campione di dimensioni sufficienti è il problema di fondo, visto che, in aggiunta al fatto che già si tratta di una malattia rara, nella PTI pediatrica i casi cronici costituiscono appena il 25% del totale.

Di primaria importanza per l'avanzamento della ricerca è il processo volto a standardizzare ed uniformare i registri presenti a livello internazionale: registri multicentrici accuratamente progettati sono il solo mezzo per dettagliare sufficientemente gli esiti più salienti della PTI, per poter così passare alla correlazione con il genotipo e con i dati sull'espressione genica. Dalla realizzazione di accurati registri standardizzati a livello internazionale dipende la possibilità di muoversi verso le frontiere rappresentate dagli studi *family-based-linkage*, *genome wide association* (GWAS) e *candidate gene approach*, dalla genomica comparativa e dalla farmacogenomica.

Conclusioni

La PTI rappresenta una malattia conosciuta da lungo tempo per la quale non vi sono trattamenti applicabili *tout court* a tutti i pazienti. La risposta è individuale e imprevedibile. Nelle forme resistenti non ci sono al momento soluzioni terapeutiche applicabili ancora al di fuori di protocolli di studio e nessuna si è dimostrata particolarmente superiore ad altre. Negli ultimi tempi gli stimolatori della megacariopoiesi stanno dimostrandosi di particolare

interesse. La valutazione del quadro genetico sembra aprire nuove vie non solo interpretative sull'eziopatogenesi della malattia, ma anche sul trattamento.

Flow-chart dell'evoluzione della PTI nel bambino

