

Un caso di Morbo di Werlhof sottoposto con successo al trattamento non convenzionale con rituximab

Caso clinico

Daniela Tirota¹, Vittorio Durante¹

Abstract

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a disorder characterized by accelerated destruction of platelets. About 25 to 30% of patients with ITP are resistant to standard treatment. Recent reports suggest that rituximab may be useful in treating chronic refractory ITP. We report a case of a 72-year-old woman with ITP resistant to standard treatment with steroids (prednisone 2 mg/kg for 2 weeks, followed by prednisone 1 mg/kg) and intravenous immunoglobulin (0,5 mg/kg for 5 days). An infection by Helicobacter pylori was eradicated; afterwards she was treated with rituximab 375 mg/m², once weekly for four weeks, resulting in a complete long-lasting response. Rituximab could represent a satisfactory alternative to the splenectomy in the adults with ITP; in our case the remission is complete (stable platelets > 200 x 10⁹ after 8 months), early (before the fourth dose) and sustained (follow-up 18 months).

Keywords: chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, rituximab, Helicobacter pylori
Successful treatment with rituximab of refractory immune thrombocytopenic purpura
CMI 2009; 3(4): 171-179

¹ Medicina Interna, Ospedale Cervesi di Cattolica (ASL Rimini)

CASO CLINICO

Una donna di 72 anni giunge alla nostra osservazione per un quadro clinico costituito da severa piastrinopenia (2.000/m³) associata a gengivorragia.

L'esame obiettivo praticato all'ingresso non evidenzia ulteriori reperti di nota, fuorché segni cutanei (molteplici petecchie ed ecchimosi, estese prevalentemente al dorso e agli arti inferiori); in particolare non si rilevano splenomegalia e/o linfadenomegalie. L'anamnesi è negativa per febbre recente e per assunzione di farmaci.

Agli accertamenti laboratoristici emerge una lieve anemia normocitica (Hb = 11,5 g/dl; Mean Corpuscular Volume, MCV = 86), con normalità dei leucociti, della coagulazione e dello striscio di sangue periferico. La piastrinopenia viene confermata in EDTA, sodio citrato ed eparina, mentre risultano:

- anticorpi anti-piastrine: positivi;
- autoimmunità sistemica (ANA, anticorpi anti-nucleo; ENA, anticorpi anti-nucleo estraibili; anti-DNA nativo): negativa;
- anticorpi anti-fosfolipidi: negativi;
- LAC (lupus anticoagulante): negativo;

Perché descriviamo questo caso?

Perché è emblematico di quanto l'ITP sia una malattia dalla diagnosi talora problematica, in quanto di esclusione, e pertanto dubbia, soprattutto in caso di mancata risposta terapeutica, e di quanto, soprattutto nella forma cronica, sia altrettanto difficile la scelta terapeutica. Tale scelta, infatti, non segue fedelmente linee guida desunte da studi randomizzati controllati, ma viene ponderata in relazione alle caratteristiche del singolo paziente

Corresponding author
Dottorssa Daniela Tirota
Medicina Interna,
Ospedale Cervesi di Cattolica
(ASL Rimini)
Via Beethoven 1
47841 Cattolica
e-mail: danitirota@libero.it

- sierologia infettiva (anti-HCV, HIV, CMV, EBV, toxoplasma, *Parvovirus* B19, *Mycoplasma*): negativa.

A causa dell'indossabilità delle piastrine, la paziente viene sottoposta, senza esito positivo, a trasfusione con due unità di emazie.

L'assenza di patologie correlate (infettive, autoimmuni, coagulative come la coagulazione intravascolare disseminata, linfoproliferative, iatrogene, mielodisplastiche, ereditarie, agammaglobulinemia) e di splenomegalia all'ecografia addome, nonché la refrattarietà alla trasfusione, suggeriscono l'ipotesi diagnostica di porpora idiopatica trombocitopenica (ITP).

Viene pertanto iniziata la terapia di primo livello, con l'infusione di steroide ad alte dosi (prednisone 2 mg/kg per 2 settimane, scalato a prednisone 1 mg/kg) e, successivamente, immunoglobuline (0,5 mg/kg per 5 giorni). Dopo tre settimane di mancata risposta al trattamento, e anche in considerazione dell'impossibilità di procedere alla splenectomia (valore delle piastrine tra indossabili e 4.000/mm³), sono possibili due scelte terapeutiche: terapia immunosoppressiva o somministrazione di anticorpo monoclonale anti-CD20. Viene scelta la seconda strategia, in virtù dei dati di efficacia e sicurezza promossi in letteratura dai recenti studi clinici (vedi Discussione). La paziente è quindi sottoposta a trattamento con rituximab 375 mg/m² in quattro cicli settimanali: l'incremento della conta piastrinica è, a questo punto, progressivo.

Tuttavia l'età, la refrattarietà alla terapia di prima linea e la potenziale futura indicazione alla splenectomia, in caso di recidiva, pongono indicazione all'esecuzione della biopsia midollare, che conferma la diagnosi di iperplasia fisiologica dei precursori piastrinici.

Inoltre, nel corso del ricovero emergono altre patologie associate, quali una paralisi periferica del VII nervo cranico e la positività dell'*Helicobacter pylori* fecale, trattato con terapia eradicante (possibile fattore scatenante). La paziente viene infine dimessa dopo l'ultima infusione di rituximab, con valori di piastrine pari a 40.000/mm³; viene fissato un monitoraggio ambulatoriale periodico e si prescrive la prosecuzione domiciliare del *tapering* steroideo e della profilassi osteoporotica.

All'ultimo controllo ambulatoriale, effettuato a un anno di distanza dal ricovero, la conta piastrinica risulta compresa in valori normali; in questo caso, pertanto, la risposta a rituximab è stata precoce (prima della

quarta dose) e completa (piastrine stabili su 20 x 10⁹/l a 18 mesi).

Quesiti da porsi di fronte a una porpora idiopatica trombocitopenica

- Qual è l'usuale andamento epidemiologico e clinico dell'ITP?
- Qual è l'approccio diagnostico nell'adulto con sospetta ITP?
- Il dosaggio degli antibiotici anti-piastrine va usato come test di screening?
- La biopsia osteomidollare è sempre necessaria nell'ambito del processo diagnostico?
- Qual è il timing per iniziare il trattamento?
- Qual è la terapia convenzionale di prima linea?
- Quali sono le strategie terapeutiche nei casi a decorso refrattario?
- Quali sono le attuali evidenze per la terapia con l'anticorpo monoclonale anti-CD20?

DISCUSSIONE

Andamento epidemiologico e clinico

La porpora idiopatica trombocitopenica o porpora trombocitopenica immunitaria o, in caso di cronicità, Morbo di Werlhof (dal nome dello studioso che lo scoprì, nel 1735, definendolo "Morbus Maculosus Hemorrhagicus") è un'affezione non inusuale (5,8-6,6 casi/100.000 ogni anno), con media di presentazione 38-49 anni.

Nell'adulto l'ITP è tipicamente una malattia insidiosa, non preceduta da infezioni o immunizzazione, più frequente nel sesso femminile (1,7 volte), la cui clinica è variabile e va dall'asintomaticità a varie manifestazioni, più frequenti in caso di severa piastrinopenia (PLT < 30 x 10⁹/l), comprendenti: segni cutanei (petecchie, ecchimosi, ematomi), emorragie mucose (tratto orale e gastrointestinale), e, infine, emorragie franche di ogni sito, di cui la più sfavorevole è l'intracranica. La forma acuta, che si autolimita, va distinta pertanto dalla forma cronica persistente (tempo di terapia superiore a mezzo anno per ottenere una normale conta piastrinica), dal decorso talora refrattario alla terapia convenzionale.

La storia clinica naturale è scarsamente definita, ma sono in corso alcuni studi che

si prefiggono *hard outcome*, quali lo studio a lungo termine della mortalità e della morbilità della malattia.

In Figura 1 è schematicamente rappresentato il meccanismo fisiopatologico della malattia.

Approccio diagnostico

La diagnosi di ITP viene posta dopo esclusione delle molteplici affezioni di cui la trombocitopenia è conseguenza o epifenomeno (indicazione basata su consenso) [1].

Dovranno, in particolare, essere esclusi (Figura 2):

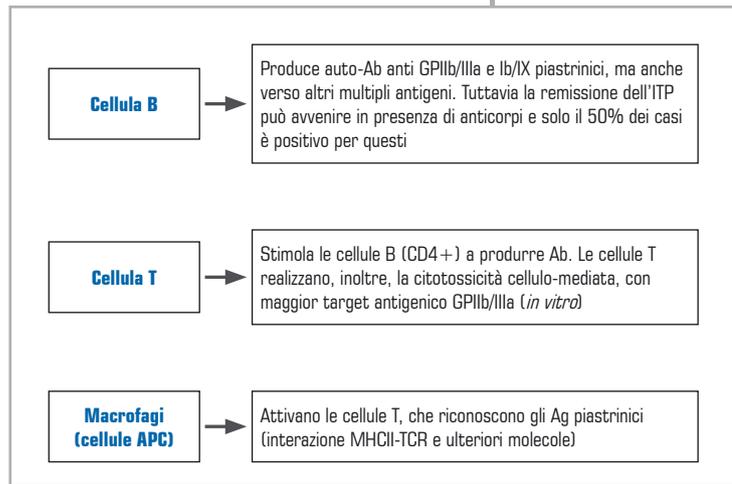


Figura 1

Fisiopatologia della porpora idiopatica trombocitopenica (ITP) semplificata. Il meccanismo più importante dell'ITP è la fagocitosi Ab-mediata: la milza è il sito principale di clearance delle piastrine opsonizzate con IgG e di produzione di Ab, in minoranza il fegato. Il processo è più complesso e si autoalimenta: la distruzione piastrinica è mediata anche dal complemento, viene inibita la megacariocitopoiesi (presumibilmente tramite anticorpi anti-glicoproteine dei megacariociti) e nel 40% dei casi entra in gioco la perdita della tolleranza immunologica B e T

Ab = anticorpi;
Ag = antigeni;
APC = cellula presentante l'antigene;
GP = glicoproteina;
MHCII-TCR = complesso maggiore di istocompatibilità-recettore dei linfociti T

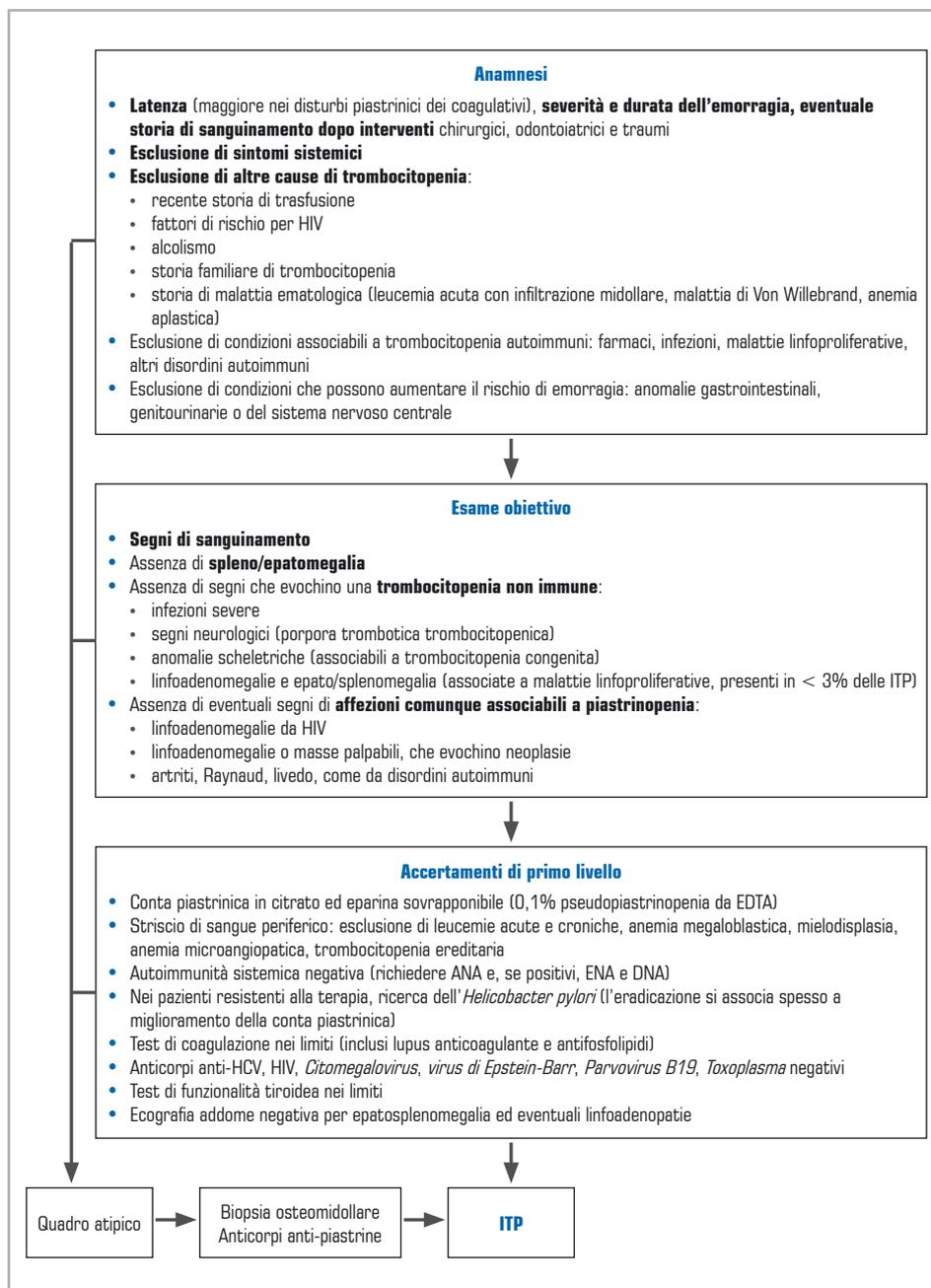


Figura 2

Schema diagnostico della porpora idiopatica trombocitopenica (indicazioni basate su consenso) [1]

- malattie autoimmuni: lupus eritematoso sistemico, sindromi da anti-fosfolipidi;
- deficit immunologici: deficit congenito di IgA, ipogammaglobulinemia comune variabile;
- malattie linfoproliferative: linfomi, leucemia linfatica cronica;
- infezioni: HIV, HCV, *Citomegalovirus*, *virus di Epstein-Barr*, *Toxoplasma*, *Parvovirus B19*;
- malattie autoimmuni tiroidee;
- uso di alcuni farmaci.

Se quadro obiettivo, anamnestico e laboratoristico-strumentale risultano tipici, non sono necessari accertamenti di secondo livello, quali gli anti-piastrine e la biopsia osteomidollare.

Gli **anticorpi anti-piastrine** (anti-glicoproteine IIb/IIIa e Ib/IX), infatti, hanno specificità relativamente alta (78-92%), ma bassa sensibilità (49-66%): di fronte a un basso numero di falsi positivi (es. IgG anti-piastrine positive all'immunofluorescenza diretta anche nelle setticemie), vi è un alto numero di falsi negativi. Il dosaggio degli anticorpi, pertanto, non è routinario, ma indicato in casi peculiari:

- ipotesi di combinazione di insufficienza midollare e piastrinopenia immunome-diata;
- ITP refrattaria alla terapia di I e II linea (anche per monitoraggio degli effetti del trattamento);
- trombocitopenia immune farmaco-dipendente (eparina, acido acetilsalicilico, teicoplanina, sulfamidici, tiazidici, clo-rochina).

Anche la **biopsia osteomidollare** non si configura come una metodica routinaria, ma riconosce indicazioni specifiche:

- età > 60 anni;
- presentazione atipica o alterazioni dell'emocromo (es. macrocitosi o neutropenia);
- scarsa risposta alla terapia di prima linea (prednisolone/immunoglobuline);
- programmazione di splenectomia.

TRATTAMENTO

Timing per il trattamento

Poiché esistono pochi trial randomizzati controllati, la strategia terapeutica dell'ITP è modulata sul paziente, tenendo conto di età, stile di vita, presenza di ipertensione o recente trauma cranico, livello delle piastrine, emorragie in corso, programmazione di interventi, e va iniziata solo se necessaria, ossia se la conta piastrinica risulta inferiore alla soglia ($20-30 \times 10^9/l$, oppure $30-50 \times 10^9/l$ in pazienti ad alto rischio). Le opzioni terapeutiche non prescindono da una buona conoscenza dei meccanismi fisiopatologici (Figura 1 e Tabella I) e, comunque, si prefiggono come outcome la prevenzione dell'emorragia, non la normalizzazione delle piastrine (Tabella II) [2].

In ogni caso, qualora si inizi il trattamento, si parla di remissione completa per piastrine $> 100 \times 10^9$, parziale per piastrine $> 50 \times 10^9$, minima per piastrine $> 30 \times 10^9$, altrimenti si parla di mancata risposta. La risposta si definisce, inoltre, sostenuta, se protratta per un periodo > 6 mesi.

Terapia convenzionale della ITP (terapia di prima linea)

La terapia di prima linea dell'ITP comprende il prednisone orale e/o, eventual-

Tabella I

Meccanismo patogenetico dei principali farmaci utilizzati nella porpora idiopatica trombocitopenica

FcγR = recettori dei frammenti di cristallizzazione (Fc) delle immunoglobuline (Ig)

Prednisone orale	Ha un'azione non completamente chiara: riduce la <i>clearance</i> delle piastrine rivestite da anticorpi e la distruzione midollare macrofagica, stimola i progenitori megacariocitari, diminuisce la produzione di anticorpi
Immunoglobuline endovena	Hanno un meccanismo complesso: riducono la <i>clearance</i> delle piastrine opsonizzate (blocco degli FcγR macrofagici e aumento di espressione degli inibitori dell'FcγRIIb sui macrofagi splenici), inibiscono il legame del complemento alle piastrine, riducono il rilascio di citochine proinfiammatorie da parte dei monociti, hanno attività di anticorpi antidiotipo
Immunoglobuline anti-D endovena	Distrucono le emazie Rh-positive rimosse dal sistema reticoloendoteliale (specie la milza), bloccando l' <i>Fc receptor</i> . Inoltre sembra che interagiscano con le citochine infiammatorie
Rituximab	È un anticorpo monoclonale chimerico murino-umano IgGk, utilizzato comunemente nei linfomi non-Hodgkin, che induce citotossicità complemento-dipendente e anticorpo mediata e apoptosi delle cellule B

Tipologia di piastrinopenia	Valori di PLT e sintomi	Trattamento
Piastrinopenia non trattata	PLT > 20 x 10 ⁹ senza o con minima porpora PLT < 20 x 10 ⁹ o con sintomi di sanguinamento	Osservazione Prednisone 1-2 mg/kg per os con graduale <i>tapering</i> Eventuale terapia con Ig ev o anti-D
Piastrinopenia persistente dopo terapia steroidea	PLT > 20 x 10 ⁹ senza o con minima porpora PLT < 20 x 10 ⁹ o con sintomi di sanguinamento	Osservazione Splnectomia
Piastrinopenia persistente dopo splenectomia	PLT > 10-20 x 10 ⁹ senza o con minimi sintomi di sanguinamento PLT < 10-20 x 10 ⁹ o con sintomi di sanguinamento	Osservazione <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 375 mg/m²/sett per 4 settimane • Desametasone 40 mg/die per 4 giorni, ripetuto anche ogni 4 settimane • Altri agenti (azatioprina, ciclofosfamide, danazolo, ciclosporina, micofenolato mofetile)
Piastrinopenia persistente dopo terapia immunosoppressiva	PLT < 10-20 x 10 ⁹ con sintomi di emorragia Emorragie franche, quali epistassi o altre emorragie mucose	Protocolli sperimentali <ul style="list-style-type: none"> • Ig ev • Alte dosi di metilprednisolone • Antifibrinolitici • Trasfusione piastrinica per emorragia critica

mente, le immunoglobuline endovena (o gli anti-D) [1-3].

Prednisone orale è di scelta nei pazienti non a rischio di vita (indicazione basata su studi di coorte) [1-3]. Tale terapia è empirica per dosi di attacco (1-2 mg/kg di prednisone, ma basse dosi, pari a 0,25-0,5 mg/kg/die, sembrano avere, comunque, efficacia sovrapponibile), durata della terapia a dosi piene (da 2 a 4-6 settimane), e modalità di *tapering* (diverse settimane).

Due terzi dei pazienti ottengono una risposta completa o parziale in 7-10 giorni, nel 20-40% dei casi duratura, ma molti recidivano riducendo la dose. In caso di mancata risposta dopo 3-4 settimane, lo steroide viene ridotto e stoppato. Il cortisone, pur potendo prevenire recidive, non si usa con modalità protratta per gli effetti collaterali di cui è gravato, specie dopo i 60 anni (ipertensione, osteoporosi, diabete mellito, infezioni opportunistiche, necrosi asettica).

Varianti del prednisone orale sono:

- **metilprednisolone parenterale** (30 mg/kg/die per 3 giorni, 20 mg/kg per 4 giorni, poi 5-2-1 mg/kg ognuno per una settimana): agisce più velocemente dell'orale (3-5 giorni), ma l'efficacia è spesso transitoria per alcune settimane;
- alte dosi di **desametasone** (30-40 mg/die 4 giorni/mese) hanno efficacia pari/superiore (80-89% di risposta iniziale) al prednisone (non confermata da tutti gli studi) e non presentano necessità di un mantenimento; tuttavia sono associate a pericolo di over-trattamento.

Le **immunoglobuline endovena**, invece, andrebbero utilizzate nei non responsivi al cortisone, qualora sia controindicato (esempio nel diabete mellito scompensato) e, in associazione allo steroide, in casi di emergenza, per preparazione agli interventi e in gravidanza (indicazione basata su pochi trial randomizzati controllati, alcuni studi di coorte) [1-3].

Dosi di 0,4 g/kg/die per 5 giorni o due infusioni giornaliere di 1 g/kg/die sono efficaci nel 75-92% dei casi, con normalizzazione dell'emocromo nel 50% dei soggetti, risposta dopo un giorno e usuale picco dopo una settimana. Sono, tuttavia, associate a una remissione transitoria (3-4 settimane, con successivi livelli delle piastrine pretrattamento) e sono costose.

Gli effetti avversi sono lievi: cefalea, talora nausea e vomito, specie dopo la prima infusione, raramente sopore, febbre, fotofobia, mobilitazione oculare dolorosa; rara l'immunosoppressione.

Può essere utile, inoltre, l'**acido tranexamico** (25 mg/kg per os ogni 6 ore), per stabilizzare il coagulo di fibrina e quindi ridurre la sintomatologia emorragica.

Le **immunoglobuline anti-D** endovena sono indicate nei pazienti Rh positivi non splenectomizzati e con Hb > 10 g/dl, non nelle situazioni di urgenza, data la latenza di risposta di 48-72 ore (indicazione basata su scarsi studi osservazionali e un trial randomizzato controllato) [1-3]. Pur non essendo stati condotti trial con alta potenza, sembrano efficaci nel 70% degli adulti, con durata di risposta variabile da giorni a mesi.

Tabella II

Schema terapeutico riassuntivo della porpora idiopatica trombocitopenica. Modificata da [2]

*Ig = immunoglobuline;
PLT = piastrine*

La dose è discussa: 50 µg/kg sono sufficienti, ma 70-80 µg/kg determinano una risposta più veloce; possono inoltre essere ripetute più infusioni.

Effetti avversi sono la *flu-like* sindrome (cefalea, nausea, febbre, vertigini), raramente un'emolisi extravascolare clinicamente significativa o una coagulazione intravascolare disseminata.

L'uso ripetuto, quale mantenimento, delle Ig ev o delle Ig anti-D evita nel 40% dei pazienti la splenectomia: in tal caso gli anti-D andrebbero preferiti per i bassi costi e il breve tempo di infusione (minuti *vs* ore).

Trattamento di emergenza negli adulti

L'ospedalizzazione è opportuna in caso di piastrine < 5.000 e/o emorragia significativa. Ci si avvale di **immunoglobuline ev** (1 g/kg/giorno per 2 giorni se PLT < 50.000), **metilprednisone** (1 g endovena al giorno per 3 giorni) o una **combinazione** (per una veloce risalita della conta). Possono essere poi considerati la trasfusione di piastrine, che non agisce tanto sulla conta piastrinica, quanto sulla riduzione dell'emorragia e, per ultimo, il fattore umano VIIa ricombinante.

Strategie terapeutiche di seconda linea nei casi di morbo di Werlhof (decorso refrattario)

Si definiscono pazienti refrattari (11% dei casi) coloro che non rispondono alla terapia di prima linea o che richiedono dosi inaccettabilmente alte di steroide per il mantenimento. La terapia, in tal caso ancora meno codificata, viene valutata in relazione a età, severità di presentazione, livello di piastrine, patologia refrattaria o recidivata e latenza prima della recidiva. Può essere riconsiderata la terapia di prima linea modulata o si può optare verso la seconda linea convenzionale (splenectomia) o la terza linea.

La **splenectomia** è indicata in caso di pazienti steroide-dipendenti (> 10 mg/die) e nei non responsivi dopo 6 mesi dalla diagnosi, dopo che le piastrine siano risalite a valori > 50 x 10⁹ con steroide e/o immunoglobuline (indicazione basata su studi di coorte) [1].

La risposta, maggiore nei giovani, si ottiene nel 60-85% dei casi, spesso dopo diversi giorni (è molto rara a 10 giorni), mentre le recidive (11% dei casi) diminuiscono con il tempo (rare dopo due anni).

L'indicazione alla splenectomia va ponderata: esistono casi di ITP refrattaria con

inaspettate remissioni spontanee a un anno, mentre molteplici sono i rischi chirurgici: mortalità (0,3-0,9%) e morbilità a lungo termine (6,3%) (sepsi e trombosi). Due settimane prima è necessaria l'immunizzazione preventiva anti-capsulati (Pneumococco, Meningococco, *Haemofilus influenzae* b), mentre è controverso l'uso antibiotico profilattico post-operatorio.

Responsabili di fallimento possono essere una milza accessoria o nuovi foci splenici rimasti dopo la chirurgia (corpi di Howell-Jolly nello striscio). La scintigrafia con radionuclide (In) fornisce, a tal proposito, elementi prognostici, tuttavia non è raccomandata sempre perché costosa, non sempre disponibile e poco specifica (valore predittivo positivo = 93% se sequestro splenico; valore predittivo negativo = 77% se epatico).

Terapia di terza linea e/o sperimentale (farmaci off label)

Rituximab

In caso di refrattarietà alla prima linea, può essere utilizzato rituximab, indicato nei pazienti con breve storia di malattia, per differire la splenectomia o nei casi refrattari agli steroidi e alle immunoglobuline (indicazione basata su serie di casi, *case report*) [1-3].

Rituximab determina remissione nel 25-75% dei casi; la velocità di risposta è soddisfacente in relazione alla storia di cronicità e refrattarietà dei pazienti (5,5 settimane in media) ed è sostenuta nella maggioranza dei casi secondo alcuni studi, nel 15-20% secondo altri (talora la risposta è transitoria per 6-12 mesi, periodo associato, per altro, alla deplezione delle cellule B) [4-7].

Tre sono i pattern di risposta:

- precoce: prima della quarta dose;
- intermedia: tra la settima e l'undicesima settimana;
- tardiva: dopo 13 settimane.

La risposta precoce è dovuta alla saturazione dei recettori macrofagici tramite le cellule CD20 opsonizzate, la risposta intermedia e tardiva alla deplezione delle cellule B e alla secondaria ridotta produzione di anticorpi. Si deduce che prima di procedere con un'ulteriore terapia, bisogna aspettare un tempo ragionevole (talora si verificano risposte tardive a un anno).

Mancano, infine, sicuri elementi predittori di risposta: la prognosi sembra peggiore per i pazienti trattati più intensivamente (almeno tre schemi terapeutici) e per tempo maggiore (> 10 anni dalla diagnosi), inoltre

Farmaco	Posologia	Note
Micofenolato mofetile	1,5-2 g/die per os	Risposta nel 55-80% dei casi (completa nel 24-33%), latenza di 2-13 mesi. Eventi avversi tenui e reversibili: nausea, cefalea, diarrea, mal di schiena. Sono necessari ulteriori studi
Danazolo	200 mg 2-4 volte/die per almeno 2 mesi	Efficace nel 50-80 %, lunga latenza (dà recidive se somministrato < 6 mesi). Indicato per S da Overlap (ITP e LES), donne anziane e sottoposte a splenectomia. Molteplici i collaterali: epatotossicità, virilizzazione, amenorrea, rash, aumento ponderale
Azatioprina *	2 mg/kg fino a un max di 150 mg al giorno	Da continuare almeno 6 mesi prima di essere considerata inefficace, si riduce al mantenimento, appena le piastrine risalgono. Riduce numero e funzione delle cellule B e T.
Ciclofosfamide *	1-1,5 mg/m ² ogni 4 settimane	Riduce numero e funzione delle cellule B e T. Risposta nell'85% dei casi, mantenuta nel 50%. Nel 22% dei casi: neutropenia, trombosi e infezioni
Ciclosporina *	Basse dosi: 5 mg/kg/die per 6 giorni, ridotti a 2,5-3 mg/kg/die Alte dosi: 5-6 mg/kg/die	Inibisce le cellule T, l'attivazione antigene-indotta TCD4 e la produzione di IL2 e altre citochine: è efficace nel 50-55% dei casi; nel 30-40% risposta completa e persistente per mesi e anni. Frequenti i collaterali: ipertensione, dolore muscolare, cefalea, aumento della creatinina. Più tollerate basse dosi
Vincristina **	1 mg ev, occasionalmente 2 mg	Può dare neuropatia. Poco utilizzato: efficacia transitoria dopo 1-3 settimane e risposta sostenuta < 10% dei casi
Vinblastina **	5-10 mg ev per 4-6 settimane infusi ev ogni 6-8 ore	Può dare leucopenia. Poco utilizzato: efficacia transitoria dopo 1-3 settimane e risposta sostenuta < 10% dei casi
Dapsone	75-100 mg/die per os	Risposta transitoria nel 40-50% dei casi. Molteplici i collaterali: cianosi, metaemoglobinopatia, emolisi, rash, nausea, vomito, cefalea
Compat-1H (anticorpo monoclonale anti CD-52)		Latenza di risposta da 4-6 settimane a 4-9 mesi. Dà importanti collaterali: rigor e febbre in corso di infusione, marcata linfopenia in tutti i trattati

i non splenectomizzati sembrerebbero avere una risposta più precoce (non confermata in tutti gli studi).

I più responsivi sarebbero i pazienti con breve storia di malattia, perché l'espansione oligoclonale T non sarebbe ancora critica; al contrario se le cellule T fossero sovraespresse, continuerebbero a stimolare la produzione di anticorpi a prescindere dal pattern citochinico presente.

Rituximab è stato sviluppato per il trattamento del linfoma; il primo *report* relativo all'impiego nella ITP risale al 2001 [8]. Il razionale per il suo impiego nella ITP è correlato alla sua azione nella deplezione delle cellule B con conseguente produzione di anticorpi anti-piastrine. Un altro possibile meccanismo è correlato alla modulazione delle cellule T [9]. In una *review* recente, basata su 19 report sull'efficacia in 313 pazienti con ITP e 29 articoli sulla sicurezza (306 pazienti), la risposta completa era stata definita come conta piastrinica > 150 x 10⁹/l e la risposta parziale come piastrine > 50 x 10⁹/l [10]. La risposta completa era stata raggiunta nel 43,6% dei pazienti, quella parziale nel 62,5%. La durata della risposta variava da 2 a 48 mesi. Si erano verificati eventi avversi lievi o moderati in 21,6% soggetti, mentre il 3,7% era andato incontro a eventi avversi gravi o pericolosi per la vita.

L'interesse verso rituximab come alternativa alla splenectomia è stato studiato in maniera prospettica in uno studio in aperto condotto su 60 pazienti con ITP cronica e candidati alla splenectomia. Rituximab ha permesso di ottenere un 40% di risposte a lungo termine, senza eventi avversi gravi [11]. Tali esiti sono stati confermati da uno studio controllato condotto su oltre 100 pazienti che ha mostrato un elevato tasso di risposta a 2 anni [12]. Questi dati evidenziano come rituximab possa rappresentare una valida alternativa alla splenectomia in soggetti con ITP cronica. Rimane aperta la questione del dosaggio. Il dosaggio normalmente impiegato nei vari studi è di 375 mg/m² in 500 mg di glucosata al 5% in infusione continua di 4 ore, una volta/settimana x 4 settimane, previa somministrazione profilattica di antipiretici e antistaminici 30 minuti prima (paracetamolo 500 mg, clorfenamina 10 mg, idrocortisone 100 mg ev). Tale scelta posologica è basata sull'impiego standard nei soggetti con linfoma. È tuttavia possibile che posologie differenti possano rivelarsi efficaci, ad esempio è descritto anche un ritrattamento con rituximab (375 mg/m²) ogni 6 mesi, con buona risposta. Inoltre alcune casistiche sostengono la pari efficacia di cicli con basse dosi (100 mg/m²) ogni settimana, per 4 settimane [13,14].

Tabella III

Principali farmaci immunosoppressori utilizzati nell'ITP

* Farmaci immunosoppressori, usati per necessità di elevare velocemente le piastrine; può essere utilizzato metilprednisolone associato a ciclofosfamide

** Alcaloidi della vinca: stimolano la trombocitopoiesi e sopprimono l'immunità umorale e cellulare

Altri farmaci

Esiste, infine, tutta una serie di farmaci (Tabella III) associati a risposta nel 30-35% dei casi, risposta che peraltro dura poche settimane ed è gravata da severi effetti collaterali. Questi farmaci sono pertanto sempre meno utilizzati.

Altri trattamenti al momento sono di uso solo sperimentale. L'attuale strategia terapeutica dell'ITP prevede la soppressione della produzione di auto-anticorpi o l'inibizione della distruzione delle piastrine. Spesso però è l'incremento della produzione piastrinica a non essere ottimale: ad esempio per distruzione della trombopoietina (TPO) da parte della massa megacariocitaria espansa, per autoanticorpi leganti i megacariociti, per apoptosi dei megacariociti, e/o bassi livelli di TPO [15].

Alcuni nuovi farmaci, pertanto, mirano ad agire sulla produzione piastrinica. La prima generazione di tali composti è costituita da fattori di crescita (MGDF, *Megakaryocyte Growth and Differentiation Factor*), ritirati però dal commercio perché nei sani stimolano la produzione di anticorpi.

La seconda generazione è composta da peptidi TPO-mimetici che attivano il recettore per TPO e altre molecole (non-peptidi TPO-mimetici e anti-TPO) che si legano al TPO *receptor*. I maggiori effetti collaterali associati sembrano essere trombosi, neoplasie/leucemia, produzione di anticorpi, fibrosi midollare e peggioramento della piastrinopenia alla sospensione. Due sono le sostanze testate nei trial di fase II e III, con risultati incoraggianti: romiplostin/AMG 531 (iniezione sc settimanale per 1-6 settimane) ed eltrombopag (per os 1 cpr/die per 6 settimane) [15].

La terapia eradicante dell'*Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori è positivo nel 43-75% dei pazienti con ITP e rappresenta una possibile concausa nella patogenesi della malattia.

La terapia eradicante è efficace nell'84-100% dei pazienti, determinando una remissione completa nel 25%-46% e parziale nell'8-44% [3]. Benché gli studi condotti siano pochi (alcuni di questi sono però trial randomizzati controllati e studi osservazionali), il trattamento è poco costoso, semplice e di limitata tossicità; inoltre spesso evita la necessità di un'immunosoppressione. La terapia sembra meno efficace

nelle ITP presenti da tempo e con < 30.000 piastrine.

CONCLUSIONI

L'ITP è spesso over-trattata, sebbene i pericoli di ogni terapia siano molteplici. Se, da un lato, infatti, asintomaticità (21% dei casi), bassa percentuale di severe emorragie in pazienti a rischio (0,0162-0,0389 casi/pazienti a rischio ogni anno) e maggior peso, come causa di morte, di infezioni secondarie a immunosoppressione rispetto alle emorragie lasciano propendere per un differimento terapeutico, dall'altra alcuni elementi di rischio per emorragie fatali (età > 60 anni e livello di piastrine persistentemente inferiore alla soglia) consentono di propendere per una strategia più aggressiva.

Nel nostro caso la scarsa risposta alla terapia convenzionale, instaurata per la prolungata persistenza di severa piastrinopenia, è stata motivo di perplessità sulla correttezza diagnostica e ha determinato l'esecuzione di ulteriori accertamenti, come la biopsia osteomidollare.

I pazienti che non rispondono alla prima e seconda linea sono un dilemma terapeutico: sono basse le *chance* di remissione e alte le possibilità di effetti collaterali. Mancano evidenze: sono pochi i soggetti con severa trombocitopenia post-splenectomia, raramente sono descritti outcome diversi dalla conta piastrinica, gli studi sono condotti su un numero limitato di pazienti, non sono controllati, hanno campione eterogeneo, breve follow-up e risentono dei *bias* inerenti i trial osservazionali.

Nel caso descritto si è optato per rituximab (data la negatività del gruppo Rh e l'impossibilità di effettuare subito la splenectomia, per la severa piastrinopenia), che, data la risposta sostenuta, non è risultato un trattamento medico propedeutico alla chirurgia, ma una terapia definitiva.

Non abbiamo, infine, riscontrato eventi avversi post-infusivi, in linea con i dati della letteratura: se infatti, mancano forti evidenze circa le indicazioni e l'efficacia di rituximab, dall'altra i suoi effetti collaterali sembrano scarsi (21,6% effetti moderati/medi, 3,7% severi: ipogammaglobulinemia, ipotensione, broncospasmo, reazioni di ipersensibilità, raramente shock cardiogeno). Al contrario le altre opzioni terapeutiche determinano infrequentemente risposta sostenuta e sono gravate da alta morbilità (emorragie e infezioni) e mortalità (> 20% a 10 anni).

Punti chiave

- *La porpora idiopatica trombocitopenica è una diagnosi di esclusione, la cui formulazione non prevede il dosaggio routinario degli anticorpi anti-piastrine*
- *L'approccio terapeutico, mai scevro da rischi, va differito fino all'insorgenza di condizioni di pericolo di sanguinamento e si prefigge la riduzione del rischio emorragico, non la normalizzazione della conta piastrinica*
- *Soprattutto nei casi refrattari la strategia terapeutica non è codificata, ma va individualizzata in base al singolo paziente*

BIBLIOGRAFIA

1. British Committee for Standards in Hematology. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-96
2. George J. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1664-72
3. Stevens W, Koene H, Waginga JJ, Vreugdenhil G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insight. *Neth J Med* 2006; 64: 356-63
4. Kelly K, Gleeson M, Murphy PT. Slow responses to standard dose rituximab in immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009; 94: 443-4
5. Perrotta AL. Re-treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with Rituximab: literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 97-100
6. Arnold DM, Dentali F, Meyer RM, Crowther MA, Sigouin C, Kelton JG. Rituximab for treatment of adults with ITP: a systematic review. *Blood* 2005; 106: 361a
7. Chavez JG, Cruz AM, Cervantes LM, Esparza MGR, Ojeda JV and The Mexican Hematology Study Group. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol* 2007; 86: 871-7
8. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98: 952-7
9. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007; 110: 2924-30
10. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25-33
11. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008; 112: 999-1004
12. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Vianelli N, Bocchia M, Gugliotta L et al. A prospective randomized study comparing rituximab and dexamethasone vs dexamethasone alone in ITP: results of final analysis and long term follow-up. *Blood* (ASH annual meeting) 2008; 112
13. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, Palmieri S, Montagna M, Vianelli N et al. Lower dose rituximab is active in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008; 93: 930-3
14. Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2007; 92: 1695-8
15. Panzer SS. New therapeutic options for adult chronic immune thrombocytopenic purpura: a brief review. *Vox Sanguinis* 2008; 94: 1-5