

G. Russo

Centro di Riferimento  
Regionale per l'Ematologia  
e l'Oncologia Pediatrica  
Università di Catania

## **Immunoglobuline anti-D endovena: una nuova opzione per la porpora trombocitopenica idiopatica**



La porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) è una malattia caratterizzata da una accelerata distruzione piastrinica immuno-mediata.

La malattia si presenta con una piastrinopenia isolata, in assenza di altre apparenti cause di piastrinopenia, quali infezioni, malattie autoimmuni sistemiche, assunzione di farmaci, neoplasie etc.

La PTI in età pediatrica è, nella maggior parte dei casi, una malattia autolimitantesi, con completa e definitiva risoluzione nell'80-90% dei casi entro i 6 mesi dalla diagnosi. Il restante 10-20% di pazienti, in cui la piastrinopenia persiste per più di 6 mesi, viene considerato affetto da PTI cronica.

La terapia della PTI è ancora un argomento molto controverso: infatti non c'è evidenza che la terapia medica possa alterare l'evoluzione naturale della malattia, nel senso di favorire o accelerare la completa remissione; quindi il trattamento diviene necessariamente una terapia di supporto per fare diminuire la sintomatologia e/o per ridurre il rischio emorragico, qualora quest'ultimo venga ritenuto troppo elevato ed esponga quindi il bambino ad emorragie gravi ed anche mortali.

Le opzioni terapeutiche finora disponibili sono diverse; ognuna di esse è caratterizzata da diffe-

renti aspetti che riguardano meccanismo d'azione, efficacia, effetti collaterali, modalità di somministrazione, costi. Nessuna di queste opzioni può essere considerata universalmente valida, in quanto ognuna presenta degli svantaggi che ne limitano l'uso indiscriminato. Pertanto la appropriatezza delle diverse strategie terapeutiche dipende da numerose variabili.

Descriverò brevemente le principali caratteristiche delle più consolidate terapie per illustrare come le Ig anti-D e.v. (anti-D), da poco disponibili in Italia, si affiancano alle altre strategie, consentendo così di avere un'opzione in più da utilizzare in questa malattia.

La scelta di non attuare alcuna terapia, definita anche *vigile attesa*, viene ritenuta appropriata quando il rischio emorragico è basso. Il punto di forza di questa strategia è quello essere non invasiva e di evitare gli effetti indesiderati delle terapie mediche; i suoi svantaggi sono legati ad una più lenta risalita della conta piastrinica, che comporta la persistenza o l'aumento dell'ansia del paziente e dei genitori, con maggiore impegno da parte del pediatra per rendere partecipi i genitori della storia naturale della malattia, delle sue cause, e delle sue

complicazioni. Ancora, l'attesa può prolungare l'ospedalizzazione e/o la durata di alcune restrizioni motorie e/o sociali e/o scolastiche che contribuiscono al peggioramento della qualità di vita.

*Steroidi:* certamente i glicocorticoidi inducono un aumento più rapido della conta piastrinica rispetto a nessuna terapia.<sup>1</sup> Pertanto essi trovano indicazione in tutti i casi in cui si voglia intraprendere una terapia idonea per far risalire la conta piastrinica. Lo schema standard prevede *prednisone per os* 2 mg/kg/die, per 14-21 gg. I vantaggi di questa opzione terapeutica sono la efficacia in un'alta percentuale di pazienti, la semplicità di somministrazione che consente di continuare la terapia a domicilio. Purtroppo gli effetti collaterali dei glicocorticoidi, facies lunaris, aumento di peso, iperglicemia, ipertensione, acne, psicosi, pseudotumor cerebri, osteoporosi e ritardo di crescita, si verificano in una elevatissima percentuale di pazienti.

*Steroidi orali ad alte dosi* prednisone 4 mg/kg/die per 7 gg. Rispetto allo schema standard, le alte dosi potrebbero essere in grado di aumentare più rapidamente la conta piastrinica. Il fattore limitante degli effetti collaterali rimane sostanzialmente analogo.

*Steroidi e.v.* metilprednisolone 15-30 mg/kg in dose unica in 30-60 min, per 3 gg. La rapidità di risalita della conta piastrinica con la somministrazione e.v. dello steroide alla posologia su indicata è maggiore rispetto a quella ottenuta dagli steroidi orali ed è paragonabile a quella delle IG e.v., attualmente ritenute la terapia più efficace, in termini di percentuale di risposta e di rapidità di risalita delle piastrine.<sup>2</sup> Gli effetti collaterali sono sicuramente più contenuti rispetto al prednisone standard, anche se l'eventuale ripetizione del ciclo, in caso di ricorrenza della piastrinopenia, comporta un effetto sommatorio della tossicità.

Pertanto l'uso di steroidi, nelle varie formulazioni, costituisce uno dei capisaldi della tera-

pia nella PTI acuta,<sup>2</sup> condizione in cui il farmaco viene somministrato per un breve periodo di tempo; nella PTI cronica, i suddetti effetti collaterali, anche se lo steroide viene somministrato a basso dosaggio ma per lunghi periodi di tempo, diventano inaccettabili in età pediatrica (soprattutto per le conseguenze sulla crescita e sul metabolismo).

Sono stati quindi proposti, soprattutto nelle PTI croniche, schemi alternativi di somministrazione degli steroidi con lo scopo di limitare gli effetti collaterali, ma soprattutto nel tentativo di ottenere una remissione a lungo termine della piastrinopenia.

Il *desametasone per os ad alte dosi* (HD DXM) è stato utilizzato per la prima volta nel 1994, con una risposta favorevole nel 100% in pazienti adulti con PTI cronica trattati con 6 cicli di DXM somministrato per os a 40 mg per 4 gg, ogni 28 gg.<sup>3</sup> Sono seguite diverse altre esperienze, in adulti e bambini, che globalmente riportano un'efficacia intorno al 75%, ma i risultati favorevoli sono per lo più transitori. Gli effetti collaterali (nausea, depressione, insonnia, aumento dell'appetito, glicosuria etc) sono di grado moderato, ma si verificano in un'altissima percentuale di pazienti.<sup>4</sup> Questo schema trova quindi indicazione come terapia da attuare al massimo per 6 mesi con lo scopo di ottenere una remissione stabile. Gli effetti collaterali a breve e a lungo termine sono troppo frequenti e qualitativamente e quantitativamente rilevanti per poter giustificare una indicazione come terapia di mantenimento.

*IG e.v.* Il trattamento iniziale della PTI con IG e.v. determina un aumento più rapido della conta piastrinica rispetto a nessun trattamento e agli steroidi orali.<sup>1</sup> La loro efficacia è stata dimostrata ampiamente in numerosi studi sulle PTI acute.<sup>5-7</sup> Studi successivi confermano l'efficacia delle IG e.v. nell'indurre una temporanea risalita delle piastrine nelle PTI croniche.<sup>8-9</sup>

Nei bambini viene considerata adeguata una dose di 0.8 g/kg.<sup>4,7</sup> Nei casi estremamente gravi

si può raggiungere una dose totale di 2 g/kg in 2-5gg.<sup>2</sup>

Gli effetti collaterali sono frequenti (5-70%), anche se solitamente di grado moderato: cefalea, lombalgie, brividi, febbre. Più raramente anafilassi, insufficienza renale acuta, meningite asettica, emolisi.<sup>10</sup>

Le IG e.v., data la loro efficacia, trovano quindi indicazione come una delle opzioni di prima scelta come terapia d'urgenza o sintomatica, soprattutto nelle PTI acute.

Possono essere utilizzate nella terapia di mantenimento nelle PTI croniche, da attuare ad intervalli di 3-6 sett; questa opzione terapeutica, pur essendo altamente efficace a breve termine,<sup>5-7</sup> è molto costosa,<sup>11</sup> onerosa per il paziente che deve sottoporsi ad infusione e.v. per 4-8 h, gravata di effetti collaterali abbastanza frequenti, stimati tra il 5 e il 70%.<sup>10</sup> Inoltre, si è aggiunto, negli ultimi, anni un'ulteriore ostacolo al suo impiego su larga scala, che è la diminuzione delle scorte, dovuto al sempre crescente numero di indicazioni cliniche all'uso delle IG e.v., per cui la disponibilità da parte delle aziende produttrici diminuisce sempre più.

La *trasfusione di concentrati piastrinici* è di scarso beneficio nella PTI poiché gli anticorpi anti piastrine sono diretti verso antigeni comuni presenti su tutte le piastrine. Ne deriva che solo eccezionalmente si osserva un reale incremento della conta piastrinica dopo trasfusione. Nei casi di emorragia grave sono state utilizzate trasfusioni piastriniche intermittenti o continue al fine di controllare la sintomatologia emorragica.<sup>2</sup>

La *splenectomia* è una procedura efficace e frequentemente eseguita anche nelle prime fasi della malattia in pazienti adulti con PTI refrattaria al trattamento convenzionale. Essa viene utilizzata con una frequenza decisamente inferiore nei pazienti pediatrici, sia perché nei bambini non è infrequente una remissione spontanea di una PTI anche a distanza di anni

dall'esordio, sia per i ben noti rischi infettivi conseguenti alla asportazione di un organo dotato di numerose funzioni immunitarie. Il rischio di sepsi post-splenectomia, la cui mortalità nei bambini è maggiore rispetto agli adulti, pone una forte limitazione alla scelta di questa opzione terapeutica.

Le indicazioni rimangono quindi riservate ai bambini di età > 5 anni, con PTI cronica (durata > 1 anno), sintomatica, con qualità di vita scadente, in cui la terapia medica fallisce o causa eccessiva tossicità.

I dati di un recente studio cooperativo dell'AIEOP indicano che la splenectomia è efficace in circa il 75% dei pazienti con PTI cronica, che una buona risposta a trattamenti precedenti (IG e.v. e prednisone) è un fattore predittivo di risposta positiva a splenectomia.<sup>12</sup>

Altre terapie (Rituximab, ciclosporina, trombopoietina, fattore VII attivato, immunosoppressori) sono da considerare sperimentali. In questo panorama, spesso frustrante sia per il paziente che per il pediatra ematologo, si inserisce una nuova opzione terapeutica, da poco disponibile sul mercato italiano: le Ig anti-D e.v. (anti-D)

Le *anti-D* sono un preparato contenente un alto titolo di anticorpi policlonali contro l'antigene eritrocitario RhD. Vengono preparate dal plasma di donatori alloimmunizzati, durante la gravidanza o dopo stimolo, verso l'antigene RhD.

Le anti D sono state tradizionalmente utilizzate nelle profilassi dell'immunizzazione Rh. L'esperienza clinica del loro impiego nella PTI è relativamente recente. La prima pubblicazione sull'uso delle anti-D nella PTI risale al 1984.<sup>13</sup> Da allora sono stati condotti diversi studi, molti dei quali anche in età pediatrica, tutti riportati in una recente review.<sup>14</sup>

Il loro meccanismo d'azione non è stato ancora accertato in maniera completa. Verosimilmente le anti D bloccano il recettore Fc delle cellule reticoloendoteliali, sostituendo

gli eritrociti rivestiti da anticorpi anti-D alle piastrine; le cellule effettrici verrebbero quindi “distolte” dal naturale bersaglio, cioè le piastrine.<sup>13,15</sup>

Sono stati presi in considerazione altri possibili meccanismi d'azione, quale un effetto immunomodulatorio sulla sintesi delle citochine proinfiammatorie o sull'espressione del recettore Fc sulle cellule effettrici.<sup>7,16</sup>

I dati disponibili sull'efficacia delle anti-D indicano che circa il 70% (40-93%) dei bambini di gruppo Rh positivo e non splenectomizzati risponde alla somministrazione di anti-D con risalita delle piastrine al di sopra di 20.000 entro 3 gg.<sup>14</sup>

La dose maggiormente utilizzata è 25-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , con dosi di mantenimento ogni 4-6 settimane o secondo il bisogno.<sup>14</sup>

Dosi più elevate sono state messe in relazione a maggiore efficacia,<sup>17</sup> ma non a maggiore rischio di emolisi.<sup>17,18</sup>

Uno studio effettuato su adulti ha dimostrato la superiorità della dose di 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  rispetto a 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  in termini di rapidità, entità e durata dell'incremento del numero di PLT. Lo stesso studio riporta ottimi risultati con la dose di 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  anche in 9 bambini alla diagnosi.<sup>18</sup>

Uno studio effettuato su bambini con PTI acuta ha messo a confronto Ig anti D a 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , a 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  e IG e.v. a 0.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , dimostrando che la dose di 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  è più efficace della dose di 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ed ugualmente efficace rispetto alle IG e.v., con effetti collaterali accettabili.<sup>19</sup>

L'effetto collaterale più frequente è l'emolisi con diminuzione della concentrazione di Hb circolante compresa tra 0.5 e 2 g/dL nella maggior parte dei pazienti. Altri effetti, come nausea, cefalea, febbre, brividi e vomito sono stati riportati nel 3-15% dei pazienti.<sup>14</sup>

I vantaggi della terapia con anti-D sono legati alla sua elevata efficacia, alla brevissima durata di infusione che non comporta al paziente una prolungata permanenza in ospedale,

agli effetti collaterali che, seppur frequenti, sono di entità contenuta e non hanno ricadute negative sulla qualità di vita. Di contro si tratta di una terapia il cui iniziale effetto terapeutico compare più tardivamente rispetto ad altre alternative (IG e.v, m-Pred e.v.), costosa, anche se studi di farmacoeconomia indicano un costo complessivo minore rispetto alle Ig e.v.

Per quanto detto sopra, la terapia con anti-D per via e.v. trova indicazione principale, alla dose di 25-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  come terapia di mantenimento per i pazienti che si trovano nell'impossibilità di astenersi da qualunque terapia e che non possano essere sottoposti a splenectomia; in particolare il suo impiego come terapia di mantenimento viene considerato capace di evitare la splenectomia nei pazienti che erano stati considerati elegibili per questa procedura;<sup>20</sup> questo risultato è particolarmente degno di attenzione proprio perché noi pediatri cerchiamo di dilazionare il più possibile o di evitare del tutto la splenectomia, intervento gravato di un rischio di sepsi, potenzialmente mortale.

Come terapia d'urgenza le anti D, ai dosaggi più frequentemente utilizzati (25-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) possono essere considerate un'opzione di seconda scelta, in quanto le IG e.v hanno un'efficacia superiore<sup>4</sup> e il m-PDN e.v., altamente efficace, ha un costo decisamente inferiore.<sup>20</sup>

È stata esplorata la possibilità di utilizzare dosi più elevate; le esperienze finora pubblicate indicano che le anti-D, utilizzate a 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , consentono una rapida risalita delle piastrine e la collocano come una valida opzione anche come terapia d'urgenza.<sup>19</sup>

---

## Bibliografia

1. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in child-

- hood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993;123:989–995.
2. De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica* 2000;85:420–424.
  3. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1560–1564.
  4. Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. J. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:139–144.
  5. Blanchette V, Carcao M. Intravenous immunoglobulin G and anti-D as therapeutic interventions in immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998;19:279–288.
  6. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993;123:989–995.
  7. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703–707.
  8. Bussel JB, Kimberly RP, Inman RD, et al. Intravenous gammaglobulin treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1983;62:480–6.
  9. Bussel JB, Goldman A, Imbach P, et al. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenia of childhood with intravenous infusions of gammaglobulin. *J Pediatr* 1985;106:886–890.
  10. Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr* 1997;130:281–283.
  11. Adams JR, Nathan DP, Bennett CL. Pharmacoeconomics of therapy for ITP: steroids, i.v.Ig, anti-D, and splenectomy. *Blood Rev* 2002; 16: 65–67.
  12. Ramenghi U, Amendola G, Farinasso L, et al. Splenectomy in children with chronic ITP: long-term efficacy and relation between its outcome and responses to previous treatments. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5 Suppl):742–745.
  13. Salama A, Kiefel V, Amberg R, et al. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura with rhesus antibodies [anti-Rh0(D)]. *Blut* 1984;49:29–35.
  14. Kjaersgaard M, Hasle H. A review of anti-D treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(5 Suppl):717–720.
  15. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89:2689–2700.
  16. Malinowska I, Obitko-Pludowska A, Buescher, ES, Wasik M, et al. Release of cytokines and soluble cytokine receptors after intravenous anti-D treatment in children with chronic thrombocytopenic purpura. *Hematol J.* 2001; 2:242–249.
  17. Freiberg A, Mauger D. Efficacy, safety, and dose response of intravenous anti-D immune globulin (WinRho SDF) for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 1998;35(1 Suppl 17): 23–27.
  18. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, et al. A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;112:1076–1078.
  19. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, et al. Acute ITP Study Group. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 2006;148:489–494.
  20. El Alfy MS, Khalifa AS. Prospective evaluation of high-cost management of severe chronic ITP in children and adolescents <16 years. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5 Suppl):731–733.