

Terapii inovatoare în trombocitopenia imună

Asist. Univ. Dr. Lia Spoială

Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron



UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA
IAȘI

PEDI
PRACTIC



Introducere

- Cea mai **frecventă** cauză de trombocitopenie la copil, cu o incidență maximă între **2-5 ani**
- Trombocitopenia imună: **trombocitopenie izolată** (<100.000/mm³), cu valori normale ale GA și Hb
 - denumire anterioară: purpura trombocitopenică idiopatică (PTI)
 - mecanism mediat **imun**
 - **1/3** din cazurile nou diagnosticate **NU asociază purpură**
- Clasificare
 - PTI **acută** (PTI nou diagnosticată): < 3 luni de la diagnostic
 - PTI **persistentă**: 3 - 12 luni de la diagnostic (pacienți care nu au intrat în remisiune spontană sau nu au menținut remisiunea completă la tratament)
 - PTI **cronică**: durată > 12 luni.

Diagnostic

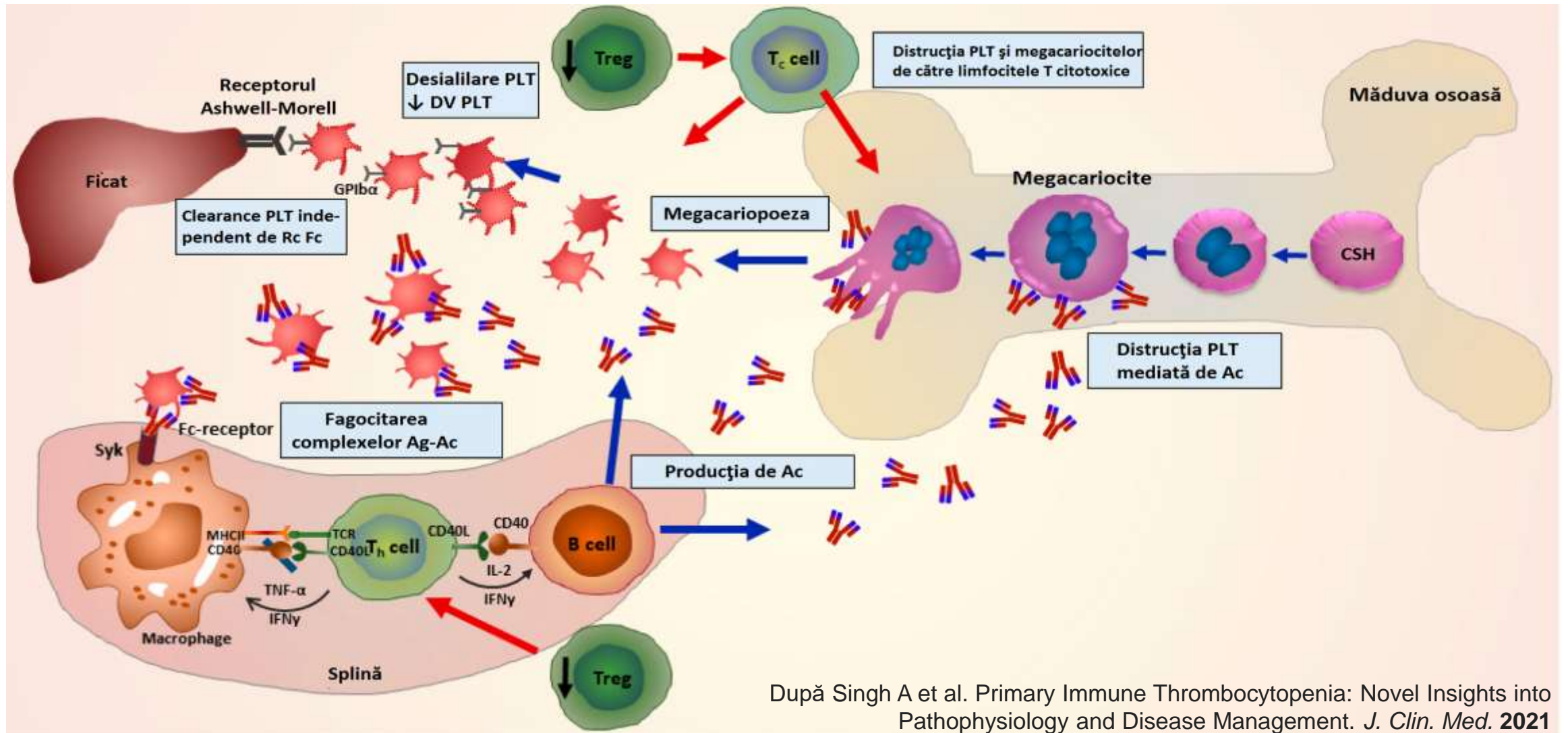
- **Diagnosticul pozitiv** = diagnostic de **excludere**:
 - Trombocitopenie **izolată** ($< 100.000/\text{mm}^3$), formulă leucocitară, reticulocite și frotiu de sânge periferic **normale**
 - **Examen clinic sugestiv** (absența manifestărilor sistemice: adenopatii, hepatosplenomegalie, febră, dureri osteo-articulare, dar și absența anomaliilor sugestive pentru boli congenitale: bradidactilie, aplazie/hipoplazie de police/radius)
 - **Răspuns la terapia specifică** (CS, Ig IV sau anti-D) prin creșterea nivelului PLT



Stadializarea gravității (Scorul Buchanan – Adix):

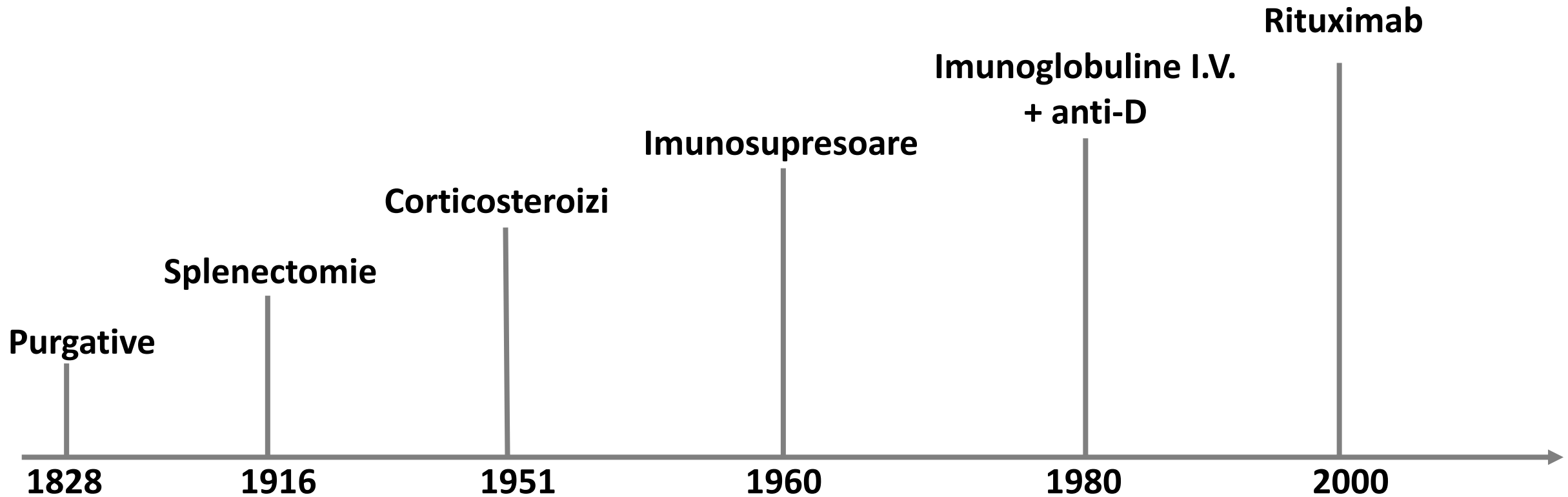
Grad 0	absența fenomenelor hemoragice de orice tip
Grad 1 (forma minoră)	≤ 100 peteșii și/sau ≤ 5 echimoze de mici dimensiuni (diametru ≤ 3 cm)
Grad 2 (forma ușoară)	> 100 peteșii și/sau > 5 echimoze de mari dimensiuni (diametru > 3 cm)
Grad 3 (forma moderată)	sângerări la nivelul mucoaselor (epistaxis, gingivoragii, bule hemoragice orofaringiene, menoragie, hemoragie gastro-intestinală) care NU necesită terapie imediată
Grad 4 (forma severă)	sângerări la nivelul mucoaselor sau suspiciune de hemoragie internă (cerebrală, la nivel muscular sau articular) care necesită terapie imediată
Grad 5 (forma cu risc vital sau fatală)	hemoragie intracraniană documentată sau hemoragie cu risc vital cu orice sediu

Fiziopatologie

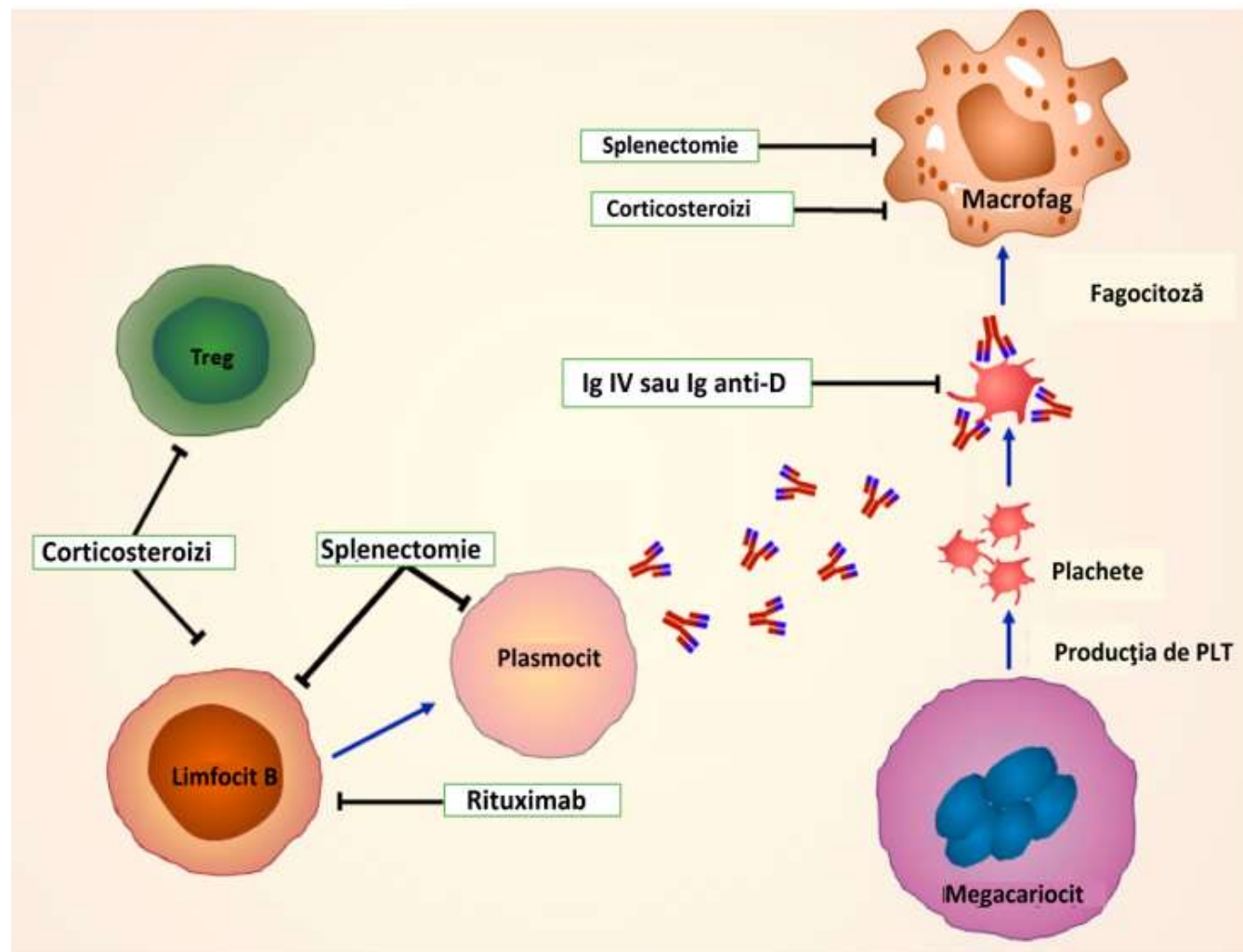


După Singh A et al. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. *J. Clin. Med.* 2021

Managementul trombocitopeniei imune



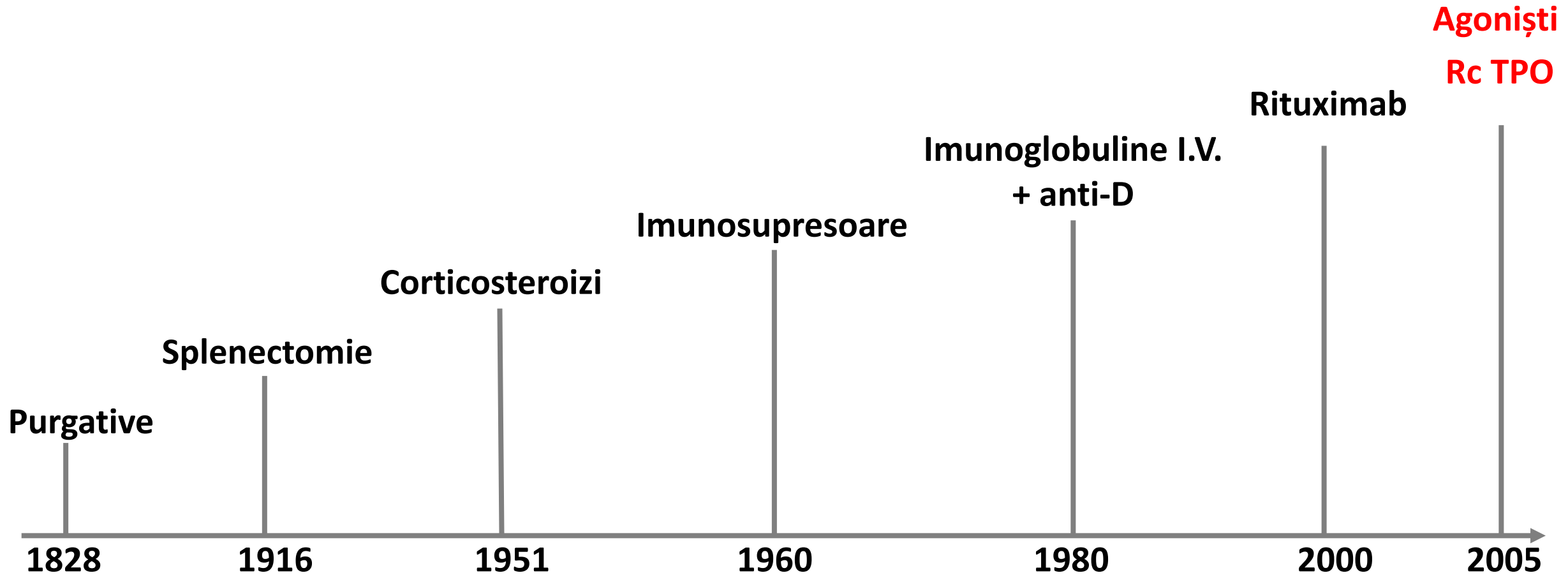
Managementul trombocitopeniei imune



Managementul trombocitopeniei imune

- Efecte adverse multiple
 - **Corticosteroizi**: obezitate, sindrom Cushing iatrogen, osteoporoză, deprimarea imunității, gastrite, HTA, hipostatură, modificări comportamentale
 - **Imunoglobuline IV**: șoc anafilactic la copiii cu deficit selectiv de IgA, meningită aseptică, injurie renală acută, tromboze
 - **Imunoglobuline anti-D**: febră și frisoane, hemoliză intravasculară, cefalee, vărsături, rar anafilaxie
 - **Rituximab**: febră și frisoane, boala serului, hipogamaglobulinemie, cefalee, greață și vărsături, rar tahicardie și hipotensiune arterială.
 - **Splenectomia**: tromboză, infecții, hemoragie

Managementul trombocitopeniei imune



Managementul trombocitopeniei imune

- Scop: **hemostază adecvată**, NU normalizare PLT
- Decizia de a trata implică discuția cu pacientul și aparținătorii; se vor considera:
 - Severitatea sângerării
 - Intervenții chirurgicale programate
 - Efecte adverse ale terapiei
 - Calitatea vieții

Măsuri generale

- restricționarea activității fizice cu risc crescut de traumatizare (sporturile de contact se evită la $PLT < 30.000/mm^3$)
- evitarea medicației cu activitate antiplachetară (Ibuprofen sau alte antiinflamatorii nesteroidiene, Warfarină, Aspirină)
 - Celebrex (Celecoxib) (inhibitor COX2) NU inhibă agregarea PLT.
- monitorizarea menstruelor
- evitarea injecțiilor intramusculare
- evitarea vaccinărilor în cursul PTI acute

Ghid ASH 2011 vs 2019



	ASH, 2011	ASH, 2019
Tratament vs. monitorizare	ITP nou diagnosticată fără sângerare/ cu sângerare ușoară necesită NUMAI monitorizare, INDIFERENT de valoarea PLT.	Pentru ITP nou diagnosticată fără sângerare/ cu sângerare ușoară, monitorizarea este preferabilă tratamentului farmacologic (corticosteroizi, Ig IV) INDIFERENT de valoarea PLT.
Prima linie de tratament	Doză unică de Ig IV (0,8-1 g/kgc) sau corticoterapie în cură scurtă	Se preferă terapia cu corticosteroizi (<7 zile) față de Ig IV sau Ig anti-D. Se preferă utilizarea Prednison (2-4 mg/kg/zi, max. 120 mg/zi, 5-7 zile) față de Dexametazona (0,6 mg/kg/zi, max. 40 mg/zi, 4 zile).
ITP nou diagnosticată non-responsivă la tratament*	Rituximab sau Dexametazona; splenomegalia NUMAI în cazul eșecului terapiei farmacologice	Agoniștii receptorilor trombopoietinei (Romiplostin [®] , Eltrombopag [®]) sunt linia de tratament preferată.

* non-responsivă la prima linie de tratament/ ITP persistentă/ ITP cronică

Indicațiile tratamentului farmacologic

- hemoragii cu **risc vital**: epistaxis masiv prelungit, sângerări gastro-intestinale sau hemoragii intracraniene;
- **PLT < 10.000/mm³** și semne de sângerare cutanată (echimoze extinse, peteșii);
- **PLT < 30.000/mm³** și semne moderate de sângerare la nivelul mucoaselor (purpură "umedă"), epistaxis sau hematurie;
- cefalee brusc instalată sau modificări **neurologice** în contextul unei trombocitopenii < 20.000/mm³ sau după **traumatism cranian** (risc de hemoragie intracraniană).

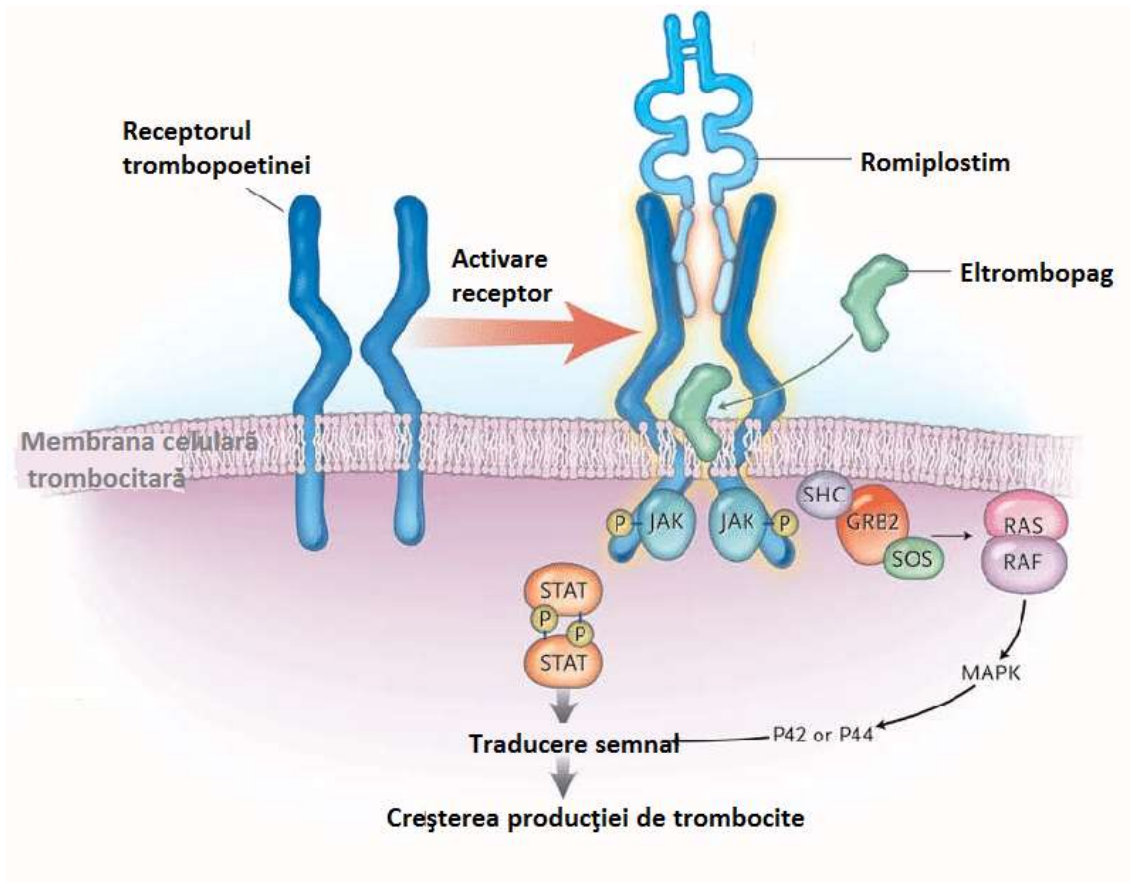
Recomandări actuale (Ghidul ASH, 2019)

- decizia terapeutică are la bază **gravitatea simptomatologiei** și NU valoarea PLT
- cazurile de PTI nou diagnosticate cu manifestări hemoragice absente sau ușoare NU necesită internare, ci numai **monitorizare în ambulator**, indiferent de valoarea trombocitelor
- în cazurile cu diagnostic incert sau monitorizare dificilă, se recomandă **internarea**
- ca primă linie de tratament, se preferă cura scurtă de **corticosteroizi** (< 7 zile) față de imunoglobuline IV sau anti-D (costuri reduse, efecte adverse nesemnificative în cazul administrării de scurtă durată)
- în cazul lipsei de răspuns la prima linie de tratament/ ITP persistentă, se recomandă utilizarea **agoniștilor receptorilor trombopoietinei** față de Rituximab sau splenectomie

De la trombopoietină la...agoniștii receptorilor trombopoietinei

- Trombopoietina
 - 1958, Endre Kelemen
 - sinteză **hepatică** și renală
 - Receptor la nivelul membranei megakariocitare: c-MpL
 - Roluri: maturizarea, proliferarea și diferențierea megakariocitelor → producția PLT
 - rhTPO, peg – rhTPO → ↑PLT inițial, dar determină ulterior **trombocitopenie paradoxală** prin formare de anticorpi → reacții încrucișate cu trombopoietina endogenă

Agoniștii receptorilor trombopoietinei

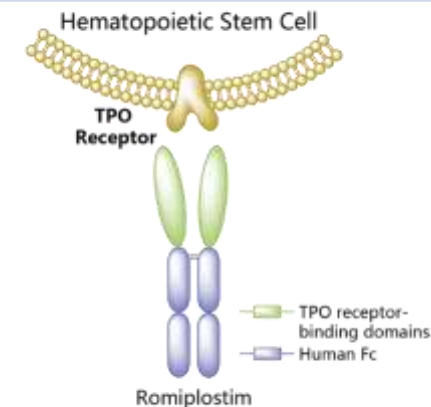
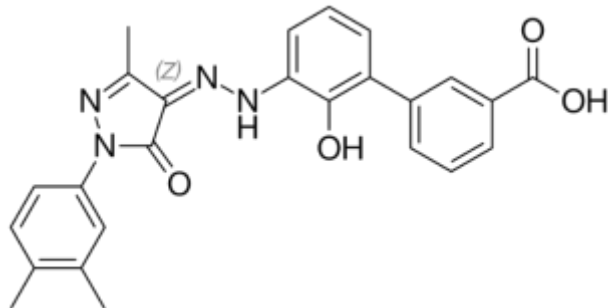


Romiplostim[®], Eltrombopag[®]

- nu prezintă similaritate structurală cu a TPO endogene → **risc scăzut de reacții încrucișate** cu formare de anticorpi
- stimulează supraviețuirea megakariocitară și **↑ producția de PLT (factori de creștere plachetari)**
- se utilizează ca tratament de întreținere, pe o **perioadă lungă** (ani), iar majoritatea pacienților prezintă scăderea numărului de PLT la oprirea tratamentului.

Agoniștii receptorilor trombopoietinei

Eltrombopag	Romiplostim
<ul style="list-style-type: none">• agonist nonpeptidic al receptorului trombopoietinei, se leagă de situsul transmembranar al Rc TPO• risc de hepatotoxicitate, cataractă• poate determina scăderea absorbției fierului• se administrează o singură dată pe zi, p.o.	<ul style="list-style-type: none">• proteină de fuziune Fc-peptidică (anticorp peptidic) care se leagă de segmentul extracelular al Rc TPO• semnalizează și activează căile de transcripție intracelulară via Rc TPO (cunoscut și ca cMpl)• se administrează subcutanat, o dată pe săptămână.



Romiplostim sau Eltrombopag?

SCIENTIFIC
REPORTS

nature research

Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis

5 studii, 261 copii (1-17 ani) cu PTI persistentă și $PLT < 30 \times 10^9/L$

- Preferința **individuală** – posologie: per os, zilnic (Eltrombopag)/ subcutanat, săptămânal (Romiplostim)
- **Vârsta** pacientului: > 6 luni (Eltrombopag)/ > 12 luni (Romiplostim)
- Eficacitate și siguranță similare, dar **Eltrombopag** este asociat cu un **risc mai redus de sângerare severă**
- **Efecte adverse similare**, cu excepția tusei și a trombozei venoase – mai frecvent asociată cu Eltrombopag

Concluzii

- Scopul tratamentului este **hemostază adecvată**, NU normalizarea PLT.
- Pentru alegerea optimă a atitudinii terapeutice (monitorizare vs. **tratament**) vor fi analizate: severitatea sângerării, intervenții chirurgicale programate, efectele adverse ale terapiei, calitatea vieții.
- Pentru ITP nou diagnosticat fără sângerare/ cu sângerare ușoară, **monitorizarea** este **preferabilă tratamentului farmacologic**.
- ITP non-responsivă la prima linie de tratament/ ITP persistentă/ ITP cronică **agoniștii receptorilor trombopoietinei** (Romiplostin[®], Eltrombopag[®]) sunt linia de tratament preferată.