REUMATOLOGIA

ELTROMBOPAG... NON SOLO ROSE E FIORI...

Veronica Evasi¹, Ester De Luca¹, Angela Amoroso¹, Marco Casati², Maria Domenica Cappellini³,
Paola Consuelo Corti⁴, Alberto Piperno⁵, Nicoletta Masera⁴

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria, Università di Milano-Bicocca*

²*UOC Laboratorio Analisi chimico-cliniche, ASST Monza - Ospedale San Gerardo*

³*UOC Medicina Generale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano*

⁴*Clinica Pediatrica Fondazione MBBM, Università di Milano-Bicocca*

⁵*Centro Malattie Rare (disordini del metabolismo del ferro, anemie ereditarie, malattie metaboliche ereditarie), ASST Monza - Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca*

Indirizzo per corrispondenza: evasi.veronica@gmail.com

A. è una bambina di 4 anni, figlia di genitori consanguinei, giunta presso il nostro Centro di Ematologia pediatrica con ematemesi, melena e quadro di pancitopenia (Hb 7,5 g/dl, MCV 83,8 fL, GB 750/mm³, PLT 48000/mm³), con coagulazione nella norma. Aspirato midollare e BOM hanno evidenziato aplasia trilineare e midollo gravemente ipocellulato per età (cellularità < 5%), compatibili con aplasia midollare severa. Sierologie per parvovirus B19, adenovirus, CMV, EBV, toxoplasma, HHV6, HIV, HEV, HAV, HBV, HCV: negative. Pannello autoimmunitario: negativo. L'opzione terapeutica più adeguata è risultata quella del trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) da donatore non familiare (assenza di fratelli HLA-identici).

A completamento diagnostico sono stati eseguiti:

- DEB test su fibroblasti: sensibilità lievemente superiore ai valori soglia;
- test di radiosensibilità: in corso;
- estrazione DNA per array-CGH ed exome sequencing: in corso;
- screening immunologico (sottopopolazioni linfocitarie, immunofenotipo T e B e test di proliferazione cellulare): grave linfopenia interessante globalmente le linee T, B e NK, difficilmente associabile a immunodeficienze combinate profonde riconducibili a sindromi note, pur non potendo escludere la presenza atipica di tali patologie.

Dal punto di vista terapeutico, in attesa del trapianto, oltre alle profilassi antibiotica, antifungina e antivirale, è stata avviata terapia con eltrombopag alla dose di 150 mg/die. Eltrombopag è un agonista dei recettori della trombopoietina approvato per pazienti adulti e pediatrici affetti da PTI cronica refrattaria e per adulti affetti da

anemia aplastica acquisita grave, refrattaria a precedente terapia immunosoppressiva o fortemente pretrattati e non eleggibili a HSCT. Si tratta di un farmaco che si assume per via orale e che, generalmente, risulta ben tollerato.

Dopo dieci giorni dall'inizio della terapia con eltrombopag, A. ha iniziato a presentare una sfumatura bronzina della cute, progressivamente sempre più marcata, in assenza di sintomi generali e con esami epatici e renali nella norma. Dopo 28 giorni di terapia, per indagare il dato del colorito bronzino della cute, sono stati eseguiti dosaggio di cortisolo, ACTH, cupremia, ceruloplasmina (nella norma) e quadro marziale, con riscontro di ferro 1246 µg/dl (vn 33-193 µg/dl), ferritina 1668 ng/ml (vn 13-150 ng/ml), transferrina 179 mg/dl, saturazione transferrina calcolata 490%. Tali dati, con riferimento particolare ai valori estremamente elevati di sideremia, erano compatibili con un grave sovraccarico marziale. Fino a quel momento la bambina era stata sottoposta a trasfusioni bisettimanali di concentrati piastrinici e a tre trasfusioni di globuli rossi concentrati (15 ml/kg/trasfusione), non compatibili con il sovraccarico di ferro rilevato.

In presenza di una tale alterazione del quadro marziale, considerata la segnalazione in letteratura di alcuni casi di rialzo della sideremia in pazienti adulti trattati con eltrombopag e il riferito potenziale effetto ferrochelante del farmaco, eltrombopag è stato sospeso. Eseguita inoltre segnalazione AIFA di evento avverso.

Tuttavia, vista l'obiettività clinica nella norma, la negatività dell'ECG e dell'ecocardiogramma, considerato che il problema dell'accumulo marziale/incremento della sideremia evidenziato dal colore bronzino della cute durava ormai da circa 2-3 settimane, inizialmente non è stato ritenuto mandatorio iniziare la terapia ferrochelante endovenosa (come previsto nei casi di intossicazione acuta) ma si è optato per osservare l'andamento della sideremia nelle ore successive alla sospensione di eltrombopag,

in attesa del dosaggio del ferro libero non legato a transferrina (NTBI), tossico per l'azione ossidante che può esercitare sulle membrane cellulari.

Nei due giorni immediatamente successivi al riscontro laboratoristico è stato quindi strettamente monitorato il quadro marziale. Nonostante la sospensione di eltrombopag, i valori di sideremia si mantenevano molto elevati (tra i 1000 e i 1200 $\mu\text{g}/\text{dl}$), la sideruria/24 ore era indosabile e il dosaggio NTBI significativamente elevato, quindi potenzialmente tossico (NTBI 1,97 $\mu\text{mol}/\text{l}$ e 3,18 $\mu\text{mol}/\text{l}$ in misurazioni differenti). È stata quindi avviata terapia ferrochelante con deferoxamina al dosaggio di 15-20 mg/kg/die ev in ic, con progressivo decremento dei valori di sideremia e ferritinemia e concomitante importante sideruria, come atteso durante terapia con deferoxamina nei casi di significativo sovraccarico marziale (dopo 8 giorni di ferrochelazione: ferro 602 $\mu\text{g}/\text{dl}$, ferritina 1084 ng/ml, transferrina 186 mg/dl). Anche l'iperpigmentazione cutanea si è progressivamente ridotta. La RM cuore-fegato T2*, eseguita nel frattempo, ha mostrato assenza di sovraccarico.

Discussione

In letteratura sono descritti pochissimi casi di ipersideremia indotta da eltrombopag. Uno studio del *British Journal of Haematology* ha descritto il caso di una donna di 69 anni sottoposta a HSCT per sindrome mielodisplastica, in terapia con eltrombopag per la piastrinopenia refrattaria. A distanza di tre settimane dall'inizio della terapia si è verificato un incremento importante della sideremia e della ferritina. Nel caso in questione, tuttavia, l'iperferritinemia poteva essere parzialmente attribuibile a

sovraccarico trasfusione (al contrario della nostra paziente). D'altro canto, alcuni studi sostengono che eltrombopag si comporti come un chelante del ferro intracellulare o extracellulare tramite la mobilizzazione di ferro dagli epatociti, dai cardiomiociti e dalle cellule pancreatiche, e riduca il danno cellulare indotto dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS). Tornando al caso di A., ciò significa che il ferro libero avrebbe dovuto essere basso, in quanto quasi tutto legato alla molecola di eltrombopag, e il rischio di tossicità minimo. Se combinato con altri chelanti del ferro, inoltre, eltrombopag promuoverebbe in maniera sinergica la mobilizzazione del ferro attraverso la cessione del ferro stesso agli altri chelanti.

Conclusioni

Nei pazienti in terapia con eltrombopag è consigliabile monitorare frequentemente il quadro marziale, soprattutto in caso di iperpigmentazione cutanea.

Bibliografia di riferimento

- Caillon H, Peterlin P, Chevallier P, et al. Eltrombopag induces major non-toxic hypersideraemia. *Br J Haematol* 2019 Mar 15 [Epub ahead of print].
- Roth M, Will B, Simkin G, et al. Eltrombopag inhibits the proliferation of leukemia cells via reduction of intracellular iron and induction of differentiation. *Blood* 2012;120(2):386-94.
- Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Blood Adv* 2018;2(21):3054-62.