



Tirosin-chinasi e ITP:
nuove strategie
terapeutiche

27 novembre Bologna

Clinical Case Challenge

Bologna, 27 novembre 2025

Gestione del paziente con ITP secondaria a disimmunità varie

Giuseppe Carli, Vicenza

Alessandra Ricco, Bari

Descrizione del paziente

- Giovane donna (1986)
- Non familiarità per piastrinopenia, **madre affetta da artrite reumatoide**
- Nullipara, non storia di abortività
- **Comorbidità:** tiroidite autoimmune dall'età di 17 anni
- **Terapia cronica:** levotiroxina
- **Nel 2005** (all'età di 19 anni) comparsa spontanea di diatesi emorragica muco-cutanea e riscontro di severa piastrinopenia isolata (Plts $5 \times 10^9/L$) con restante emocromo nella norma
- **Posta diagnosi di verosimile piastrinopenia immune (ITP)**
- **Ricerca anticorpi anti-piastrine metodo diretto: assenti; indiretto: presenti**
- Agli esami di screening alla diagnosi da segnalare riscontro di positività per ANA 1:160 (pattern omogeneo, AC-1) e debole positività per anti-dsDNA, restanti accertamenti nella norma
- Profilo autoimmune esteso (TSH, protidogramma, fattore reumatoide, LAC, Ab anti-cardiolipina e anti-B2GP1, C3/C4) negativo
- Assenza di sintomi/segni di natura reumatologica

Primo snodo decisionale (*diagnostico*)

Tra gli esami che effettuate alla diagnosi quali esami autoimmunitari eseguite?

- *Profilo ridotto*: TSH, protidogramma, ANA/ENA +/- fattore reumatoide
- *Profilo esteso*: TSH, protidogramma, ANA/ENA, Ab anti-dsDNA, fattore reumatoide, LAC, Ab anti-cardiolipina e anti-B2GP1, C3/C4
- Eseguo il profilo autoimmune alla diagnosi solo se sintomi/segni suggestivi per malattia reumatologica
- Eseguo il profilo autoimmunitario completo solo in caso di fallimento della prima linea steroidea
- Non eseguo il profilo autoimmune perché non è mandatorio per la diagnosi di ITP secondo le linee guida attuali

- Tutti profilo esteso
 - Tutti APL
 - Necessario per diagnosi di esclusione
 - Rischio di falsa negatività dopo fallimento steroide
- Qualche difficoltà nell'outpatient

Secondo snodo decisionale (*diagnostico*)

Gli anticorpi anti-piastrine?

- Li eseguo sempre e li considero un importante elemento per porre diagnosi di ITP
- Li eseguo ma non li considero un forte elemento diagnostico
- Li eseguo solo nei casi in cui la diagnosi di ITP è dubbia/incerta
- Non li eseguo mai

- Sostanzialmente nessuno esegue anti-plt
 - Metodica non disponibile
 - Potenziale fattore confondente per mancanza di specificità oltre che di sensibilità

Il percorso della paziente prosegue

- Nel **2005** la paziente viene trattata con Prednisone 1 mg/Kg/die per 3 settimane e successivo tapering/sospensione con ottenimento di risposta completa sulla conta piastrinica
- Nel **2007** recidiva di piastrinopenia severa ($7 \times 10^9/L$) dopo episodio influenzale, trattato con breve ciclo di steroide con risposta completa
- Nel **2010** recidiva di piastrinopenia severa sintomatica ($5 \times 10^9/L$) dopo gastroenterite, trattata con ciclo di immunoglobuline con risposta completa
- A inizio **2011** recidiva di piastrinopenia severa ($9 \times 10^9/L$) spontanea senza apparenti fattori scatenanti. Introdotto Prednisone senza risposta sulla conta piastrinica
- **Rivalutazione laboratoristica della malattia: persistenza di ANA+ (titolo 1:320, pattern omogeneo, Ab anti dsDNA+) senza sintomi/segni di malattia reumatologica**
- **Visita reumatologica: assenza di criteri diagnostici specifici; indica follow up**

Terzo snodo decisionale (*terapeutico*)

Che terapia proporreste alla paziente?

- Desametasone a cicli (40 mg/die per 4 gg per 2-3 cicli)
- Rituximab 375 mg/m² settimanale per 4 settimane o 100 mg dose fissa, settimanale per 4 settimane
- TPO-RA (Eltrombopag o Romiplostim)
- Immunosoppressore (CSA o MMF o Azatioprina)
- Splenectomia

- La maggioranza sceglie rituximab 375 (un 100 mg per evidenze già pubblicate di simile efficacia)
 - Donna giovane (sebbene nel 2011 non fosse definitivo come criterio)
 - Terapia short term
 - Disimmunità
 - Però attenzione alla contraccezione
- Tpo-ra considerabile

Il percorso della paziente prosegue

- A **febbraio 2011** la paziente viene trattata con ciclo di Rituximab 375 mg/m² settimanale per 4 settimane con ottenimento di risposta parziale sulla conta piastrinica (70-80 x 10⁹/L)
- Non complicanze infettive
- Ad **agosto 2011 (+ 6 mesi da Rituximab)** recidiva spontanea di piastrinopenia (15 x10⁹/L) con modesta diatesi emorragica muco-cutanea
- Quadro laboratoristico invariato

Quarto snodo decisionale (*terapeutico*)

- **Che terapia proporreste alla paziente?**
 - Ciclo di steroide (PDN o DMS)
 - Nuovo ciclo con Rituximab
 - TPO-RA (Eltrombopag o Romiplostim)
 - Immunosoppressore (CSA o MMF o Azatioprina)
 - Splenectomia

- Maggioranza di TPO-RA
 - Timore del rischio trombotico (da connettivite potenziale, da piastrinosi + contraccettazione)
- Alcune splenectomie
 - Disponibilità di laparoscopia
 - Giovane donna potenzialmente curabile
 - Alcune iniziali esperienze con conte instabili traumatiche
 - Poca confidenza con la classe

Il percorso della paziente prosegue

- Da **settembre 2011** la paziente viene posta in trattamento con Romiplostim
- Risposta parziale sulla conta piastrinica con però fluttuazioni
- **Maggio 2023:** episodio di afasia motoria transitoria: diagnosi di TIA
Plt $33 \times 10^9/L$; riscontro di ipertensione
Inizia ASA 100 mg/die, olmesartan/amlodipina
- **Visita cardiologica, ECG, eco cardio/eco trans-cranico/eco-TSA:** ispessimento mio-intimale, il resto ndp
- Sintomi: dolori muscolari diffusi, marcata astenia
- **Rivalutazione laboratoristica:** si segnala persistenza di ANA+ (1/640 pattern omogeneo, anti-nDNA 60 UI/ml)
- **Eseguita valutazione reumatologica:** «quadro clinico suggestivo per connettivite lupica attualmente non in fase di acutizzazione evidente. Coesiste quadro algico diffuso con iperalgesia compatibile con fibromialgia secondaria».
- **Introdotta SNRI per il quadro fibromialgico**

Quinto snodo decisionale (*terapeutico*)

- Che terapia proporreste alla paziente?
 - Nuovo ciclo con Rituximab
 - TPO-RA alternativo (Eltrombopag o Avatrombopag)
 - Immunosoppressore (CSA o MMF o Azatioprina)
 - Splenectomia
 - Fostamatinib

- In maggioranza fostamatinib (vedi presentazione di Lucchesi)
- Diversi MMF
 - Ragionare come ematologi, guardando alla conta plt o come immunologi, ricercando terapia di sistema (in assenza di evidenze consolidate su Fosta)
 - Difficoltà di interazione con reumatologi

Il percorso della paziente prosegue

- Da giugno 2023 la paziente inizia trattamento con Fostamatinib 100 mg x2/die
- **instabile controllo della PA diastolica, Modifica terapia antipertensiva verso Valsartan/Amlodipina/HCT**
- **Ad agosto 2023** ottenimento di risposta completa sulla conta piastrinica ($160 \times 10^9/L$) che si mantiene anche nei mesi successivi
- A **fine 2023** riduce Fostamatinib a 100 mg/die per pressione non sempre ben controllata e per piastrine sempre superiori alle $100 \times 10^9/L$
- Quadro reumatologico stabile
- Nel **corso del 2024** quadro clinico e laboratoristico stabile, quadro reumatologico stabile, invariata la terapia

Il percorso della paziente prosegue

- **Estate 2025**
 - Conta piastrinica sempre superiore alle $100 \times 10^9/L$
 - Non eventi emorragici
 - Proseguita terapia con Fostamatimib 100 mg/die
 - Peggioramento dei dolori articolari e muscolari
- **Rivalutazione reumatologia:**
 - Titolo ANA aumentato a 1/1.280, anti-dsDNA 80 UI/ml, interessamento articolare di malattia lupica
 - **Introdotta terapia con Idrossiclorochina 400 mg/die**

Sesto snodo decisionale (*terapeutico*)

- **Per quanto riguarda la terapia con Fostamatinib, cosa fareste?**
 - Manterrei la stessa terapia al medesimo dosaggio
 - Incrementerei il dosaggio
 - Provarei tapering del Fostamatinib vista la stabilità della conta piastrinica
 - Suspenderei il Fostamatinib avendo iniziato l'idrossiclorochina
 - Passerei ad altra terapia per l'ITP

- Divisi fra tapering (per ipertensione e conta stabile) e dose mantenuta (per criteri di opportunità e rischio emorragico da ASA)

Ultimo follow-up

- Dopo discussione con il reumatologo iniziato tapering del Fostamatinib (100 mg a die alterni) e mantenuta la terapia con Idrossiclorochina
- Conta piastrinica sempre superiore alle $100 \times 10^9/L$ anche all'ultimo follow-up senza eventi emorragici
- Lento miglioramento dei dolori articolari
- Non eventi avversi, funzionalità epatica sempre nei limiti

Key messages

- Importanza di una completa e accurata valutazione diagnostica iniziale (comprensiva anche del profilo immunitario) e nel follow-up del paziente, in particolare prima di un cambio di terapia
- Importanza del follow-up clinico anche in quadri di risposta ottimale
- Valorizzare il ruolo degli inibitori di SYK nel paziente con disimmunità
- Valutazione e discussione multidisciplinare, soprattutto in caso di necessità di terapie combinate o di terapie con target comuni
- Fattibilità di terapia di associazione Fostamatinib/immunosoppressore