

INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA DA INTOSSICAZIONE CON ELTROMBOPAG: STUDIO FARMACOCINETICO E FARMACOGENETICO IN UNA PAZIENTE PEDIATRICA

Marano M.³, Serafinelli J.¹, Falvella F.S.², Goffredo B.M.³, Pisani M.³, Salfa I.¹, Cecchetti C.³, Tomasello C.³, Rossi F.P.³, Perrotta D.³, Nunziata J.³,

¹ *Università di Roma Tor Vergata, Italia*

² *ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano, Italia*

³ *IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*

Parole chiave: porpora trombotico trombocitopenica, Eltrombopag, tossicità da farmaco

OBIETTIVO:

La porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) è una malattia ematologica caratterizzata da trombocitopenia isolata non secondaria ad altre cause. Eltrombopag, un agonista del recettore della trombopoietina a somministrazione orale, è stato approvato in pazienti di età superiore ad un anno affetti da ITP cronica non responsiva alla terapia di prima linea (corticosteroidi, immunosoppressori farmaci o splenectomia). Gli effetti collaterali del farmaco più comuni, riportati in letteratura, sono: infezioni delle alte vie aeree, diarrea e l'aumento delle transaminasi. Il dosaggio massimo del farmaco è pari a 75 mg/die [1,2].

CASO CLINICO:

Un bambina di razza caucasica di 3 anni di età, affetta da ITP cronica in trattamento con Eltrombopag, giungeva in Pronto Soccorso per insorgenza acuta di obnubilamento dello stato di coscienza, oliguria e vomito; pertanto veniva successivamente ammessa in Terapia Intensiva Pediatrica. Una TC cerebrale eseguita in urgenza risultava negativa. Un'ecografia addominale evidenziava una lieve epatomegalia. Gli esami ematochimici mostravano: iperlattacidemia, acidosi metabolica, iperammoniemia severa, ipoglicemia, lieve ipertransaminemia, aumento di LDH e bilirubina associata a grave coagulopatia (INR 9.16, aPTT 70.3", aPTTr 2.41, fibrinogeno 67 mg / dl, antitrombina III <20%. Gli esami microbiologici e metabolici escludevano cause infettive e metaboliche. Nel sospetto di un'eziologia iatrogena del quadro clinico, nonostante un dosaggio standard di 50 mg/die, abbiamo dosato i livelli plasmatici di farmaco mediante LC-MS / MS che sono risultati estremamente elevati (387,5 µg / ml, con range 5.1-7.1). Questo dato, alla luce di una dose giornaliera adeguata di farmaco, ha reso necessario un approfondimento diagnostico in questa paziente. E' stata eseguita l'analisi farmacogenetica dei geni coinvolti nel metabolismo (UGT1A1, CYP1A2 e CYP2C8) e trasporto (ABCG2) del farmaco al fine di approfondire il reale contributo genetico in relazione alla tossicità farmacologica. La paziente è risultata essere omozigote nei geni UGT1A1*28 e CYP2C8*3 ed eterozigote nei geni ABCG2. Tale predisposizione spiegherebbe il metabolismo ridotto del farmaco ed il suo accumulo intracellulare, con conseguente tossicità. Una predisposizione genetica ad un rallentato metabolismo, a fronte di una dose adeguata di farmaco, in questa paziente si è espressa clinicamente e laboratoristicamente con una severa insufficienza epatica acuta. Eltrombopag veniva dunque interrotto con rapido miglioramento clinico.

CONCLUSIONE:

Abbiamo descritto un caso pediatrico insidioso di tossicità farmacologica da parte di eltrombopag, somministrato a dosaggio standard in una paziente affetta da ITP e portatrice di varianti geniche

responsabili del metabolismo e trasporto del farmaco. Eltrombopag è generalmente ben tollerato nella popolazione pediatrica. Nella pratica clinica risulta essenziale una valutazione complessa ed integrata tra gli effetti metabolici e la suscettibilità individuale a specifici trattamenti attraverso un approccio farmacocinetico e farmacogenetico. Quindi, sarebbe più corretto decidere il dosaggio di un farmaco nel singolo paziente in base alla reale capacità di metabolizzare il farmaco nello specifico soggetto, anziché somministrare un dosaggio standard in base a peso/età....Ciò comporterebbe la creazione di categorie di rischio specifiche dei pazienti prima di somministrare un farmaco specifico, evitando il rischio di eventi avversi e scegliendo una terapia su misura per ciascun paziente.

REFERENCES

- [1] Bauman J.W, Carolyn T.V, Peng B, Wire M.B, Williams D.D and Wook Park J. Effect of hepatic or renal impairment on Eltrombopag pharmacokinetics. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2011;51:739-750.
- [2]Burness C.B,Keating G.M, Garnock-Jones K.P. Eltrombopag: a review in paediatric chronic immune thrombocytopenia. *Drugs*, 2016; 76:869–878