

La melatonina nella cura delle piastrinopenie

La premessa

Si può parlare di “reale novità terapeutica” quando un trattamento innovativo offre al paziente benefici maggiori rispetto alle opzioni di cura precedentemente disponibili. Si tratta di una eventualità rara perchè consegue a una scoperta utile, eventualità, questa, anch'essa tutt'altro che frequente.

Ne sono ben consapevoli i medici i quali da un lato sanno che trattamenti presentati come innovativi spesso non mantengono le promesse che li avevano accompagnati, dall'altro sanno che trasferire nella pratica clinica i dati e le acquisizioni della scienza di base non è evenienza né facile né usuale, e che, al contrario, i dati in questione restano nella maggioranza dei casi mere nozioni delle quali si ignorano gli intimi significati e le interrelazioni.

La reale novità terapeutica acquista poi un'importanza ancora maggiore se relativa ad una patologia povera o priva di altri trattamenti efficaci, e/o quando costituisce, in termini innanzitutto di tollerabilità, e secondariamente di convenienza, un deciso avanzamento rispetto alle altre terapie disponibili.

Il fatto

Il giorno 26 giugno 2002 la signora E.C., affetta da porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) refrattaria, veniva ricoverata per la comparsa di anemia severa. Per la sua malattia, diagnosticata nel 1977, aveva nel corso del tempo già eseguito inefficacemente vari tentativi terapeutici (steroidi anche a bolus, Ig ad alto dosaggio, ciclosporina, azatioprina, micofenolato metile, splenectomia). Per quanto descritto nella relazione di dimissione, all'ingresso l'obiettività era caratterizzata dalla presenza di ecchimosi e petecchie diffuse a tutto il corpo e alle mucose.

Gli accertamenti ematochimici mostravano anemia e piastrinopenia severe, LDH x 4, reticolocitosi (8%), test di Coombs negativo, aptoglobina normale; allo studio immunologico presenza di anticorpi antifosfolipidi, debole positività degli anticorpi anticardiolipina IgG, negatività di ENA e DNA, riduzione di C₃ e C₄. La biopsia osteomidollare risultava negativa per equivalenti di localizzazione linfomatosa. Nel sospetto di una anemia emolitica Coombs negativa E.B. veniva dapprima trattata con Ig ad alto dosaggio (400 mg/Kg x 5 gg) e quindi, vista la persistenza della severa piastrinopenia e di un valore di LDH elevato, con ciclofosfamide (450 mg/die x 5 gg) e prednisone (80 mg/die x 5 gg). Tale ultima terapia induceva la normalizzazione del valore di LDH

ma non aveva nessun effetto sulle piastrine. Compariva invece melena e talvolta anche rettorragia che richiedevano una massiccia e protratta terapia trasfusionale (28 U.S.). Per arrestare l'emorragia venivano anche eseguite trasfusioni di piastrine e plasma, ma senza successo. Per la ricerca della possibile sede del sanguinamento venivano eseguite due EGDS ed una pancoloscopia fino alla valvola ileocecale (una scintigrafia con emazia marcate aveva evidenziato il colon discendente come possibile sede del sanguinamento), ma l'esame evidenziava soltanto la presenza di petecchie diffuse. A questo punto la paziente, dietro mio consiglio, iniziava ad assumere autonomamente 40 mg/die di melatonina coniugata con adenosina. Il sanguinamento si arrestava a distanza di 5 giorni dall'inizio di questo trattamento, ciò che faceva soprassedere i sanitari dall'eseguire il clima del tenue e la videoenteroscopia già programmati. La paziente veniva quindi dimessa agli inizi di agosto 2002 con Emoglobina a 10 gr/dl e 17.000 piastrine.

Successivamente, essendo dall'ASL competente tornata risposta favorevole alla già inoltrata richiesta di autorizzazione ad eseguire la somministrazione di rituximab a scopo compassionevole, la paziente, che pure continuava ad assumere la melatonina, eseguiva il trattamento autorizzato senza però che ne conseguisse un aumento delle piastrine circolanti. Dopo questo ulteriore tentativo E.B. non assumeva più nulla tranne la melatonina al consueto dosaggio di 40 mg/die. Nel corso di tutto il periodo successivo fino ad oggi, 15 maggio 2004, E.B. non presentava più episodi di sanguinamento. Attualmente E.B. ha un numero di piastrine di circa 40.000, e su quest'ordine di valori è stabile da mesi. Non ha memoria di risultati migliori, sebbene temporanei, con nessuna delle terapie precedenti. La tollerabilità del trattamento, in accordo con la ben conosciuta assenza di tossicità della melatonina, è sempre stata ottima.

Le considerazioni

Non vi è alcun dubbio che per E.B. la melatonina coniugata con adenosina sia stata e sia una reale novità terapeutica, soddisfacendo, tale trattamento, i requisiti di maggior efficacia e tollerabilità rispetto alle altre opzioni disponibili. Quanto alla convenienza, poi, se da un lato consideriamo che E.B. è stata ricoverata per oltre un mese, ed ha effettuato terapie ed esami costosi, e dall'altro che la melatonina ha un costo giornaliero di pochi euro, possiamo agevolmente intuire l'enorme risparmio per la sanità pubblica che la precoce instaurazione del trattamento con melatonina avrebbe determinato. Quello di E.B., oltretutto, non è un caso isolato, avendo io avuto esperienza della possibile utilità della melatonina in numerosi altri pazienti affetti da ITP, pazienti per la maggior parte trattati dallo scopritore di questa novità terapeutica, il prof. Luigi Di Bella, e per la minor parte da me medesimo. Non difettano neppure, a volerle cercare, le comunicazioni scientifiche sull'argomento. Di più la porpora idiopatica trombocitopenica (ITP), che ha un'incidenza di 55-65

nuovi casi per milione/anno, è una di quelle patologie per le quali i limiti terapeutici attuali sono evidenti. E' noto, infatti, che il 25-30% dei pazienti con ITP risulta refrattario ai corticosteroidi e alla splenectomia, e che questi pazienti rispondono poco ai successivi trattamenti e presentano una mortalità di circa il 16%. Traducendo le percentuali in cifre ciò significa che su circa 3500 nuovi pazienti che in Italia si ammalano ogni anno di ITP circa 1000 non rispondono ai trattamenti usuali e che di questi mille circa 150 muoiono. E' pure ben noto che quando i sintomi da ITP persistono dopo i corticosteroidi e la splenectomia non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare un trattamento piuttosto che un altro, fra quelli attualmente proposti (ciclosporina, azatioprina, danazolo ecc.), né per dire quando possono prevalere i benefici di un certo trattamento rispetto ai suoi potenziali effetti dannosi. A ben vedere, quindi, vi è nelle ITP un bisogno urgente di reali novità terapeutiche. Ciononostante, non essendo la melatonina neppure considerata fra le possibili opzioni di cura della ITP, il traguardo dell'affermazione di questa sostanza come reale novità terapeutica sembra tutt'altro che vicino. Un trattamento innovativo, infatti, si afferma come reale novità terapeutica soltanto quando è riconosciuto tale da molti, ed oggi siamo assai lontani da questo traguardo.

L'augurio, per i pazienti che potrebbero beneficiarne, è che il traguardo non venga magari tagliato fra altri trent'anni, tanti e anche più sono ormai gli anni trascorsi da quando il prof. Luigi Di Bella comunicò al mondo scientifico la sua scoperta.

Mauro Todisco