

# EMATOLOGIA



direttori della collana

Franco Mandelli, Giuseppe Avvisati

## LA PIASTRINOPENIA AUTOIMMUNE

Maria Gabriella Mazzucconi, Luisa Bizzoni, Cristina Santoro,  
Franco Mandelli

Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia,  
Sezione Ematologia, Università degli Studi "La Sapienza" - Roma

14

# EMATOLOGIA



## DIRETTORI DELLA COLLANA

Franco Mandelli

*Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia  
Università "La Sapienza", Roma*

Giuseppe Avvisati

*Area di Ematologia*

*Libera Università "Campus Bio-Medico". Roma*

## ACCADEMIA NAZIONALE DI MEDICINA

### REDAZIONE

P.zza della Vittoria, 15/1 - 16121 Genova

Tel. 010/5458611 - Fax 010/5450056

E-mail: [edit@accmed.net](mailto:edit@accmed.net)

[www.accmed.net](http://www.accmed.net)

### DIREZIONE

Luigi Frati - Stefania Ledda

### COORDINAMENTO EDITORIALE

Gabriella Allavena

### PROGETTO GRAFICO

Giorgio Prestinenzi

### IMPAGINAZIONE

Gamma Editing

### SERVIZIO STAMPA

EFFE di Ugo Fraccaroli - Via Cesiolo, 10 - 37126 Verona










ISBN 88-86563-35-3

© 2001 Forum Service Editore s.c.a r.l.

P.zza della Vittoria, 15/1 - 16121 Genova

*Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte del libro può  
essere riprodotta o diffusa senza il permesso scritto dell'editore*

# INDICE

■ INTRODUZIONE	1	
■ DIAGNOSI E CARATTERISTICHE CLINICHE	2	
■ ASPETTI BIOLOGICI	3	
■ APPROCCIO TERAPEUTICO	4	
■ TERAPIA DI EMERGENZA	5	
■ SPLENECTOMIA	6	
■ LA PTI REFRATTARIA	7	
■ NUOVE PROPOSTE TERAPEUTICHE	8	
■ BIBLIOGRAFIA	9	

*LE DIAPOSITIVE*

# ABBREVIAZIONI

<b>ACLA</b>	anticorpi anticardiolipina
<b>AMA</b>	anticorpi antimitocondrio
<b>ANA</b>	anticorpi antinucleo
<b>Anti-TPO</b>	anti-tireoperossidasi
<b>aPTT</b>	activated partial thromboplastin time
<b>AREB</b>	anemia refrattaria con eccesso di blasti
<b>ATIII</b>	antitrombina III
<b>EDTA</b>	etilendiaminotetracetato
<b>FBN</b>	fibrinogeno
<b>GPIb/IX</b>	glicoproteina Ib/IX
<b>GPIIb/IIIa</b>	glicoproteina IIb/IIIa
<b>HCV</b>	virus dell'epatite C
<b>HDlg</b>	high dose immunoglobulin
<b>HIV</b>	human immunodeficiency virus
<b>Ig anti-D</b>	immunoglobulina anti-D
<b>IgG</b>	immunoglobuline G
<b>LLCr</b>	leucemia linfatica cronica
<b>LMMoCr</b>	leucemia mielo-monocitica cronica
<b>MAIPA</b>	monoclonal antibody immobilization of platelet antigens
<b>PAIgG</b>	platelet associated immunoglobulin G
<b>PT</b>	prothrombin time
<b>PTI</b>	porpora trombocitopenica idiopatica
<b>SMPCr</b>	sindrome mieloproliferativa cronica
<b>TE</b>	tempo di emorragia

La porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) è una malattia autoimmune caratterizzata dalla distruzione delle piastrine da parte di autoanticorpi. Le proteine di membrana legate alla superficie piastrinica possono, infatti, acquisire caratteristiche antigeniche e stimolare il sistema immunitario, determinando la produzione di autoanticorpi. Le piastrine, da essi “attaccate”, vengono poi distrutte principalmente per fagocitosi. Il “primum movens” è sconosciuto e tale patologia viene pertanto definita “idiopatica”. La genesi immune della PTI fu dimostrata nei primi anni '50 dagli studi “in vivo” di Harrington (1): soggetti normali divenivano piastrinopenici dopo l'infusione di sangue intero prelevato da soggetti affetti da PTI. Successivamente, fu chiarito che il “fattore” in grado di reagire con piastrine autologhe e omologhe si trovava nella frazione plasmatica ricca di IgG e che poteva essere rimosso dall'assorbimento alle piastrine (2): questi studi suggerirono che il “fattore antiplastrinico” era un anticorpo di tipo IgG e che la PTI era, pertanto, una malattia autoimmune. Nel 1982 van Leewen et al. (3) dimostrarono che gli autoanticorpi erano diretti contro le glicoproteine IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) della membrana piastrinica; in seguito è stata dimostrata la presenza anche di autoanticorpi diretti contro le glicoproteine Ib/IX (GPIb/IX) (4).

Ancorché non vi siano dati epidemiologici sicuri sull'incidenza della PTI, si ritiene che essa oscilli tra 10 e 125 casi per 1.000.000 di persone (adulti e bambini) per anno (5).

# DIAGNOSI E CARATTERISTICHE CLINICHE

La diagnosi di PTI è, nella maggior parte dei casi, diagnosi di “esclusione”. Una piastrinopenia isolata può rappresentare, infatti, un epifenomeno di numerose altre patologie, ematologiche e non.

Cardini diagnostici sono: 1) **anamnesi**; 2) **esame obiettivo**; 3) **esame citomorfologico del sangue venoso periferico** (6).

L’iter diagnostico della PTI deve iniziare quando si abbia un riscontro di livelli piastrinici al di sotto dei limiti inferiori della norma, inferiori cioè a  $130 \times 10^9/l$ . Livelli “borderline” (tra  $130$  e  $150 \times 10^9/l$ ) non sono considerati patologici, ma possono meritare attenzione e richiedere controlli nel tempo. La presenza di megalie dei linfonodi e/o degli organi ipocondriaci, il riscontro di uno stato anemico non correlato a sanguinamento, dovuto ai ridotti livelli piastrinici, alterazioni quantitative e/o morfologiche dei leucociti, non sono compatibili con la diagnosi di PTI. In particolare, l’esame citomorfologico del sangue venoso periferico deve escludere la presenza di anomalie dei globuli rossi (schistocitosi, poichilocitosi, policromatofilia, macrocitosi, riscontro di elementi nucleati), la presenza di blasti e di aggregati piastrinici. Questi ultimi, infatti, potrebbero deporre per una pseudo-piastrinopenia.

Per quanto riguarda l’esecuzione dell’agoaspirato midollare, ai fini di un perfezionamento diagnostico, i pareri sono discordi. Nei bambini l’esame deve essere eseguito nei casi di piastrinopenia persistente (oltre i 6–12 mesi dalla diagnosi iniziale), nei non rispondenti alle alte dosi di Ig e in tutti i casi in cui venga programmata una terapia cortisonica. Se vengono somministrate le alte dosi di Ig, come prima linea di terapia, l’esame può essere procrastinato.

Negli adulti, l’agoaspirato midollare è indicato, per una corretta definizione diagnostica, nei pazienti anziani (età superiore ai 60–65 anni), per il rischio di non individuare precocemente una sindrome mielodisplastica, e in tutti i casi in cui vi sia indicazione a iniziare una terapia cortisonica. Pertanto, l’esecuzione dell’agoaspirato midollare è sempre raccomandabile nei soggetti che presentano, alla diagnosi, livelli piastrinici inferiori a  $50 \times 10^9/l$ .

Il test per la ricerca di anticorpi anti-HIV deve essere eseguito in tutti i casi sospetti (adulti e bambini) di un avvenuto contagio.

La ricerca di anticorpi diretti contro le piastrine è facoltativa ma, in ogni caso, deve essere eseguita con metodiche sensibili e dotate di alta specificità.

Lo screening coagulativo (PT, aPTT, dosaggio del FBN, determinazione del D-dimero e dell'ATIII) è un completamento dell'iter diagnostico, per svelare eventuali coagulopatie associate, congenite o acquisite. Utile la ricerca del "Lupus Anticoagulant".

Negli adulti, più che nei bambini, sia nell'iter diagnosi-osservazione, sia quando occorre decidere una linea terapeutica successiva o alternativa, bisogna effettuare la ricerca degli ANA e degli ACLA ed, eventualmente, di altri autoanticorpi (AMA, anti-TPO, antitireoglobulina ecc.), per escludere la presenza di una connettivite o di altra patologia autoimmune. Pazienti con PTI tipica possono, tuttavia, presentare positività per ANA e/o ACLA con una certa frequenza, ma senza sintomi specifici di malattia.

In presenza di segni clinici e di laboratorio di emolisi è necessario eseguire uno "screening" immunoematologico, per la possibile associazione alla PTI di anemia emolitica autoimmune.

L'approccio diagnostico alla PTI è più complesso di quello che appare perché non è basato su criteri specifici ma sull'esclusione di tutte le altre cause di trombocitopenia.

Inoltre, nel corso della malattia, protratto spesso a lungo negli anni, possono emergere elementi che inducono a una revisione della stessa diagnosi primitiva.

Pertanto, ai fini della diagnosi differenziale, debbono essere valutati i parametri volti a escludere la presenza di infezioni (acute o croniche, specie da HIV), di epatopatie, di sindromi mielodisplastiche, di malattie mielo o linfoproliferative, di malattie autoimmuni (specie connettiviti, tiroiditi ecc.).

Occorre tener conto della piastrinopenia associata a malattie congenite (es. sindrome di Fanconi o malattia di Wiskott-Aldrich), di quella correlata alla gravidanza e di quella, spesso grave e a esordio acuto, che è sintomo della porpora trombotica trombocitopenica.

Una riduzione, spesso grave del numero delle piastrine, senza sintomi emorragici e di riscontro accidentale, deve far sospettare una pseudo-piastrinopenia (incidenza: 0,1% dei casi dell'età adulta), dovuta ad agglutinazione spontanea "in vitro" delle piastrine in presenza dell'anti-coagulante EDTA (pseudo-piastrinopenia EDTA-correlata).

Le caratteristiche della PTI sono differenti se valutate nell'adulto e nel bambino: il quadro clinico è prevalentemente cronico in età adulta, mentre è prevalentemente acuto in età pediatrica. La PTI è generalmente pauci-sintomatica negli adulti, mentre è spesso sintomatica nei bambini. Negli anziani, al di sopra dei 60 anni, il rischio emorragico è più elevato rispetto agli adulti giovani (7); nei bambini, con livelli pia-

strinici all'esordio inferiori a  $20 \times 10^9/l$  è alta l'incidenza di emorragia cerebrale (l'1% dei casi non trattati) (8).

Sia in età pediatrica che in età adulta, il decorso della malattia è benigno, ma la PTI cronicizza nell'80% dei casi negli adulti, mentre guarisce nell'80% dei casi nei bambini.



La ricerca di un test diagnostico di laboratorio, che riveli gli anticorpi anti-piastrine nella PTI è difficoltosa. La determinazione degli anticorpi associati alle piastrine (PAIgG) con **la vecchia metodica di Dixon modificata da Kelton, non risulta attualmente valida per la ricerca degli autoanticorpi, perché altamente aspecifica** (9, 10). Ciò è dovuto sia al fatto che le piastrine contengono normalmente IgG nei loro alfa-granuli, in una quantità che varia con i livelli plasmatici di IgG e con l'età delle piastrine, sia perché la quota di IgG associate alle piastrine è influenzata dalla eventuale presenza di immunocomplessi circolanti, di anticorpi farmaco-dipendenti e dall'attivazione delle piastrine (11). I test di recente introduzione che determinano la presenza di anticorpi rivolti contro specifiche glicoproteine di membrana, offrono la possibilità di una più elevata specificità, anche se ulteriori studi dovranno confermare la loro utilità ai fini della pratica clinica (12). Gli autoanticorpi anti-piastrine sono rivolti verso diversi antigeni di membrana. Numerosi studi hanno dimostrato che gli anticorpi anti-GPIIb/IIIa sono i più comuni, anche se molto frequentemente vengono determinati anticorpi anti-GPIb/IX e anticorpi rivolti verso altri antigeni di membrana. Gli epitopi della GPIIIa verso cui sarebbero rivolti gli anticorpi, sono stati ancora poco studiati. Sembra comunque che la maggior parte degli antigeni piastrinici siano conformazione-dipendenti, e che vengano quindi distrutti da un trattamento con EDTA o denaturati dai detergenti (11).

**Uno dei test attualmente più utilizzato in laboratori di immunologia altamente specializzati è il MAIPA (monoclonal antibody immobilization of platelet antigens).** Tale test è basato sul principio della "cattura dell'antigene", per cui un anticorpo monoclonale specifico per una glicoproteina di membrana, è immobilizzato su un supporto solido al quale vengono aggiunte le piastrine del paziente o piastrine normali sensibilizzate con il plasma del paziente stesso. Questo primo "step" fa sì che l'antigene piastrinico e qualsiasi anticorpo umano a esso associato, vengano "catturati" a livello del supporto solido e possano essere determinati in una seconda fase con l'utilizzo di anticorpi anti-immunoglobuline umane mediante test immunoenzimatico. Nel MAIPA test, inoltre, il fatto che il siero o il plasma del paziente venga cimentato con piastrine intatte, conferisce a tale metodica una maggiore sensibilità rispetto a tecniche in cui gli anticorpi del paziente sono testati nei confronti di glicoproteine piastriniche preventivamente isolate (11). **Un importante svantaggio del MAIPA test è l'esisten-**

**za dei falsi negativi.** Ciò è dovuto alla competizione tra gli anticorpi umani e gli anticorpi monoclonali adesi al supporto solido, per epitopi identici o molto simili. Per cui è importante la scelta degli anticorpi monoclonali usati in tale test al fine di avere un'accurata diagnosi (13). Un altro limite tecnico, comune però sia al MAIPA test sia alle metodiche che determinano le IgG totali associate alle piastrine (PAIgG), è che esse necessitano di un buon numero di piastrine. **Con la tecnica della citofluorimetria invece, le PAIgG possono essere determinate anche con una conta piastrinica molto bassa; perciò la citofluorimetria potrebbe essere utile per uno screening prima di utilizzare test molto più laboriosi** (14).

Ci sono inoltre alcuni studi che dimostrano che con una certa frequenza si sono ritrovati anticorpi anti-piastrine "ristretti" per un tipo di catena leggera. Questi risultati supporterebbero l'ipotesi che nella PTI vi sia un'espansione di un clone di B-linfociti che produce anticorpi con un repertorio idiotipico ristretto in grado, quindi, di reagire con un numero limitato di epitopi (15).

Eseguita la diagnosi di PTI, sorge il problema dell'approccio terapeutico: **Quando iniziare il trattamento? Quale terapia considerare di prima linea? Per quanto tempo proseguirla? (Tabelle 1 e 2).**

Tabella 1	Entità/tipo della sintomatologia emorragica
<b>Grado 0</b>	Assente
<b>Grado 1</b>	Petecchie
<b>Grado 2</b>	Ecchimosi Stillicidio con perdita ematica moderata
<b>Grado 3</b>	Emorragie mucose maggiori con perdita ematica abbondante senza sequele
<b>Grado 4</b>	Emorragie mucose maggiori con perdita ematica debilitante con sequele e/o con pericolo di vita

Tabella 2	Definizione di risposta alla terapia
<b>1) RC = risposta completa:</b>	livelli piastrinici $\geq 130 \times 10^9/l$
<b>2) RP = risposta parziale:</b>	livelli piastrinici $\geq 50 \times 10^9/l$ ; $< 130 \times 10^9/l$ e assenza sintomatologia emorragica
<b>3) RM = risposta minima:</b>	livelli piastrinici $> 20 \times 10^9/l^*$ ; $< 50 \times 10^9/l$ e assenza sintomatologia emorragica
<b>4) NR = non risposta:</b>	livelli piastrinici $\leq 20 \times 10^9/l^{**}$ e/o sintomatologia emorragica

*RC persistente: piastrine stabilmente  $\geq 130 \times 10^9/l$*   
*RP persistente: piastrine stabilmente  $\geq 50 \times 10^9/l$ ;  $< 130 \times 10^9/l$*   
*\*  $> 30 \times 10^9/l$  negli anziani*  
*\*\*  $\leq 30 \times 10^9/l$  negli anziani*

Risponderemo a tali quesiti, giovandoci dei dati della letteratura e della nostra personale esperienza, considerando, inizialmente, la PTI dell'adulto (età minima: 15–18, età massima 65–70 anni).

Successivamente, tratteremo la PTI degli anziani, dei bambini e delle donne in gravidanza.

## 4.1 LA PTI DELL'ADULTO

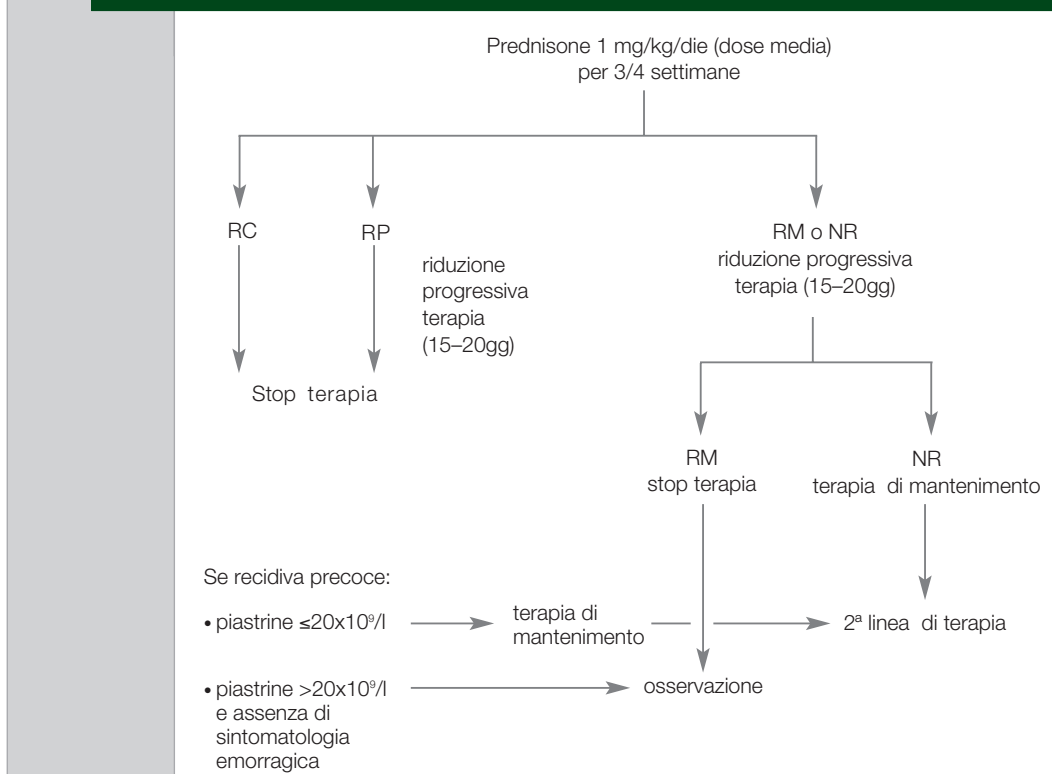
1) **Quando?** Ovvero, a quali livelli di piastrine e/o in presenza di quali sintomi **è necessario iniziare la terapia?**

Nel corso degli ultimi 15–20 anni, il consenso generale sui più bassi livelli piastrinici, ai quali non sia più procrastinabile l'inizio del trattamento, ha subito molte modificazioni. Infatti, da un "cut-off" di  $60 \times 10^9/l$  si è passati a  $50 \times 10^9/l$ , a  $30 \times 10^9/l$  e poi a  $20 \times 10^9/l$  (**Tablelle 3 e 4**).

Tabella 3	Approccio iniziale alla PTI dell'adulto
Sintomatologia emorragica assente e piastrine $>20 \times 10^9/l$	→ Osservazione remissioni spontanee $<10\%$
Sintomatologia emorragica presente e/o piastrine $\leq 20 \times 10^9/l$	→ Prednisone

Uno studio pluricentrico italiano del 1985 (16) ad esempio, poneva, a  $60 \times 10^9/l$  il livello di piastrine a cui si raccomandava di iniziare la terapia. Successivamente, i valori piastrinici si sono spostati su livelli inferiori, fino a identificarsi con quelli ritenuti ai limiti della sicurezza, ovvero emostaticamente efficaci: in pratica,  $20\text{--}30 \times 10^9/l$  (6).

La migliore identificazione del "cut-off" di sicurezza è stata possibile grazie alla diffusione dei contaglobuli automatici che hanno consentito di eliminare le variabilità legate all'uso di vecchi metodi di conteggio manuale. Inoltre, bisogna considerare la presenza o meno di sintomatologia emorragica alla diagnosi. Infatti, **l'evidenza di sintomi è indicazione all'inizio della terapia, anche se i livelli piastrinici sono superiori a  $20\text{--}30 \times 10^9/l$** . Anche lo stile di vita del paziente può influire



sulla decisione terapeutica. In **Tabella 1** è riportata una scala di sintomi a cui fare riferimento.

**È necessaria l'esecuzione del TE?** Non vi è un generale consenso. Tuttavia, se eseguito con gli attuali dispositivi standardizzati, secondo una modifica del metodo di Ivy, il TE, **può essere un valido sussidio per decidere un approccio terapeutico**, se risulta prolungato, **in pazienti asintomatici ma con livelli piastrinici "borderline" e che debbano essere preparati a interventi chirurgici o a pratiche diagnostiche invasive.**

2) **Quale terapia di prima linea?** Dagli anni '50, i cortisonici sono stati farmaci di prima scelta nelle PTI.

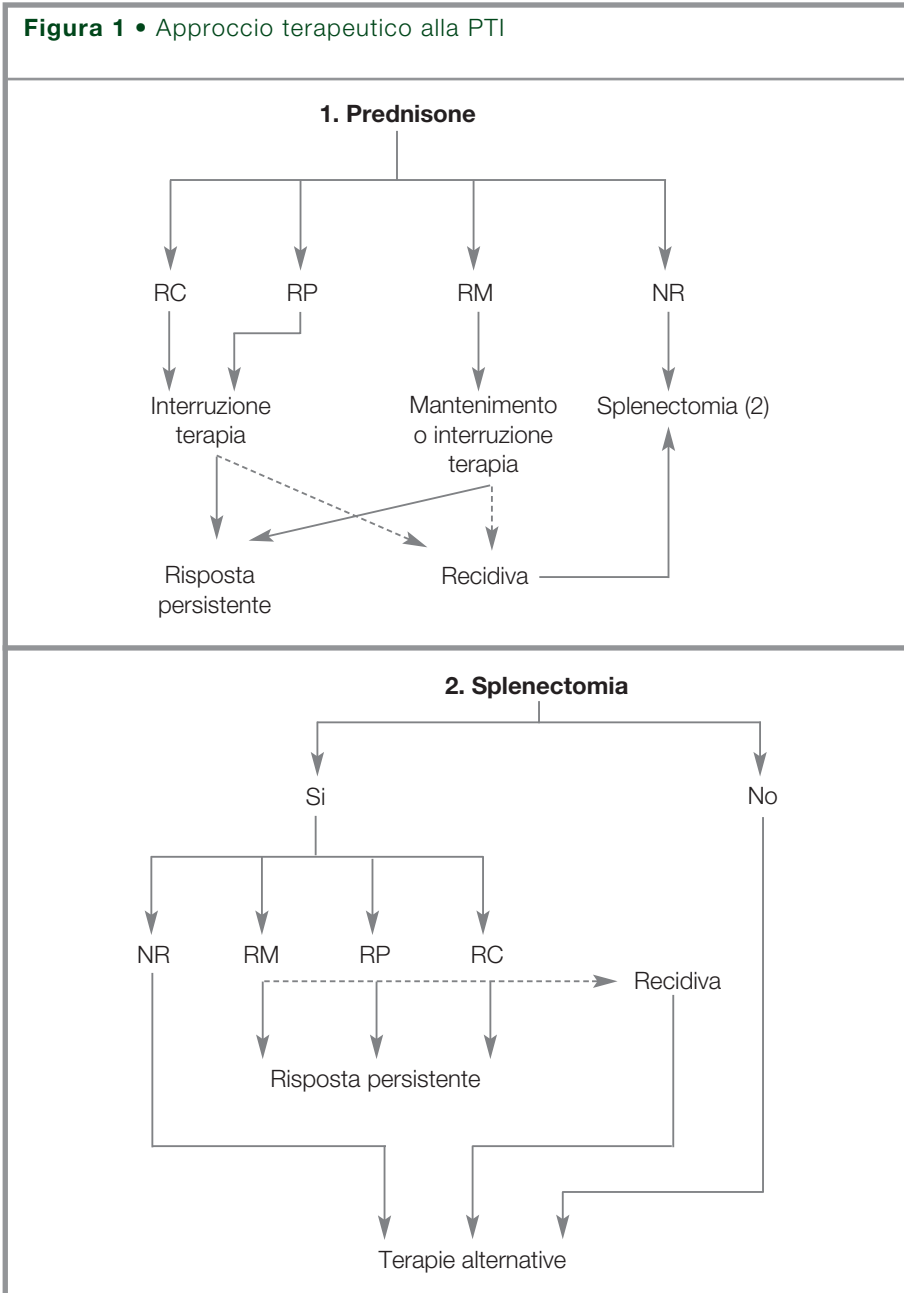
I dosaggi riportati in numerose esperienze cliniche basate su studi randomizzati o non, sono stati, di volta in volta, bassi, medi o alti e i risultati dei vari schemi terapeutici non univoci. L'efficacia terapeutica dei dosaggi più bassi, paragonata a quella dei dosaggi più elevati, non ha mostrato una differenza statisticamente significativa nei vari studi (17).

In particolare, **l'approccio iniziale alla PTI dell'adulto potrebbe essere il seguente: se le piastrine sono superiori a  $20 \times 10^9/l$  e se non si riscontra sintomatologia emorragica**, è indicata soltanto l'**osservazione** nel tempo; si effettuano controlli ematochimici periodici, più frequenti (ogni 15–20 giorni) nel periodo iniziale, al fine di diagnosticare una discesa delle piastrine al di sotto di  $20 \times 10^9/l$ , la comparsa di sintomatologia emorragica, o l'insorgenza di altra patologia. **Se alla diagnosi i livelli piastrinici sono  $\leq 20 \times 10^9/l$ , ovvero è presente sintomatologia emorragica**, vi è indicazione all'inizio del trattamento. Il **prednisone** è il cortisonico più diffusamente impiegato, come risulta da vari studi, a dosi oscillanti tra 0,25 e 2 mg/kg/die per os. Il dosaggio standard è considerato **1 mg/kg/die**.

La terapia di attacco deve essere protratta per 3–4 settimane; al termine si esegue una prima valutazione della risposta, di cui in **Tabella 2** sono riportate le caratteristiche. In caso di risposta completa o parziale (RC, RP) la terapia viene progressivamente ridotta in 15–20 giorni fino a sospensione; in presenza di non risposta o di risposta minima (NR, RM), si effettua generalmente una riduzione nello stesso periodo di tempo, fino a un dosaggio minimo giornaliero (ad es.: 0,25 mg/kg/die). In presenza di RC o RP persistente, il paziente viene osservato e non esegue alcuna terapia; in caso di persistente NR (livelli di piastrine  $\leq 20 \times 10^9/l$ ) e/o di evidenza di sintomatologia emorragica, si prosegue la terapia con dosi giornaliere tali da conservare livelli piastrinici emostaticamente efficaci. In caso di RM e in assenza di sintomi, si può sospendere il trattamento, continuando l'osservazione periodica. Dopo 6–8 mesi dall'inizio del trattamento, deve essere eseguita una nuova valutazione che comprenda anche lo studio dei parametri dell'autoimmunità. **I pazienti con NR persistente e/o con sintomi emorragici** rappresentano circa il 30%: essi **necessitano di una seconda linea di terapia che, nella maggior parte dei casi, è costituita dalla splenectomia**. I pazienti con RC e RP stabili senza terapia sono circa il 20%, mentre quelli con RM sono la maggioranza, circa il 50%. Tuttavia, essi sono difficilmente identificabili nelle varie casistiche, perché spesso vengono inseriti nel gruppo dei non rispondenti e trattati con dosi variabili di cortisonici. Essi, invece, meritano un'attenta **osservazione** nel tempo, senza interventi terapeutici; in tal modo, potrebbero fornire dati interessanti sulle caratteristiche cliniche e l'evoluzione della PTI: è auspicabile che ciò avvenga in studi futuri.

Il gruppo di soggetti con PTI sottoposti dalla diagnosi a un protocollo di **osservazione**, è il più numeroso. Da una nostra recente valutazione, risulta che circa il 60% dei casi dopo un periodo medio di 20 mesi di "follow-up" è ancora in **osservazione**, senza sintomi e senza terapia, che circa il 25% inizia un trattamento, dopo un "follow-up" medio

di 6 mesi per caduta delle piastrine al di sotto di  $20 \times 10^9/l$  o per comparsa di sintomi, che circa il 7% mostra una normalizzazione del numero delle piastrine dopo un periodo medio di **osservazione** di 12 mesi e che in circa l'8% compare una patologia primitiva di cui la piastrinopenia è soltanto un epifenomeno (**Figura 1**).

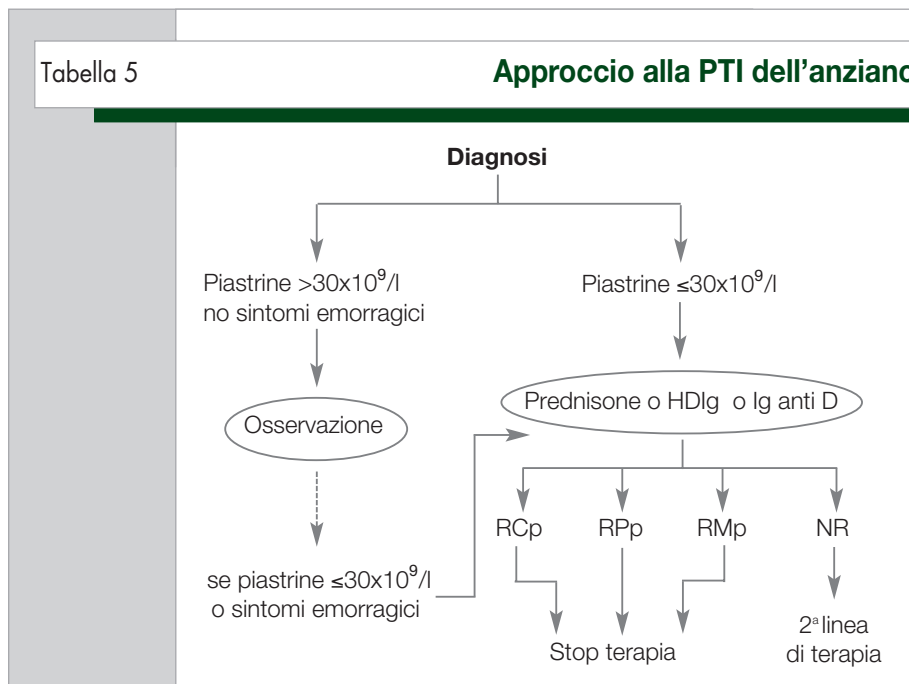


## 4.2 LA PTI DELL'ANZIANO

Non sono numerose le casistiche pubblicate su questo argomento, ma dal complesso di esse emergono alcuni problemi chiariti, al momento, solo parzialmente (**Tabella 5**).

Il primo di essi è il “**cut-off**” di età: generalmente si considera a 60 o a 65 anni; forse è **da preferire 65–70 anni**, poiché l'esperienza clinica più recente, anche personale, individua a tale età il limite di protocolli randomizzati in adulti affetti da PTI. Un altro problema è rappresentato dall'incidenza e dall'entità delle manifestazioni emorragiche all'esordio: uno studio non recentissimo (7) ha dimostrato che, per livelli equivalenti di piastrine, l'incidenza di complicanze emorragiche maggiori è **più elevata in soggetti di età superiore a 60 anni, rispetto a quelli più giovani** e che una precedente storia di sanguinamento rappresenta un fattore maggiore di rischio emorragico nei pazienti più anziani. Uno studio successivo (18) non ha confermato, tuttavia, queste conclusioni, dimostrando che l'incidenza delle manifestazioni emorragiche nei pazienti più giovani e in quelli più anziani (“cut-off” 60 anni) era paragonabile, anche se **negli anziani si osserva un più elevato rischio di emorragie maggiori**.

Altro fatto da considerare è l'evoluzione clinica di una piastrinopenia diagnosticata come PTI nell'anziano.



*RCp, RPp, RMp = risposte persistenti*



Infatti, essa **potrebbe rappresentare la prima manifestazione di una sindrome mielodisplastica** (19, 20), **ovvero** potrebbe rivelarsi nel “follow-up” **secondaria ad altra patologia, neoplastica o non**. Da tener presente la **possibile associazione a epatopatia HCV-correlata**.

Quindi, anche i casi di PTI, che destano minori problemi (piastrinopenia moderata, sintomi emorragici scarsi o assenti), meritano attenzione e controlli nel tempo. Per tutte queste considerazioni, nei pazienti di età superiore a 60 anni può essere appropriato, al fine di stabilire una diagnosi corretta di PTI o di forme secondarie, l'esecuzione dell'agoaspirato midollare.

L'approccio terapeutico dell'anziano presenta alcune peculiarità rispetto a quello dell'adulto più giovane: farmaci di prima scelta sono comunque i cortisonici, mentre altri immunosoppressori, quali l'azatioprina, debbono essere considerati successivamente. Negli anziani i cortisonici determinano una maggiore incidenza di effetti collaterali (iperglicemia, ipertensione, emorragie gastroenteriche) che debbono essere attentamente considerati, prima di prendere una decisione terapeutica. Potrebbero essere proposte, come prima linea di terapia, le **alte dosi di immunoglobuline (HDlg)**, ovvero le **immunoglobuline anti-D (Ig anti-D)**: questo tipo di trattamento avrebbe lo scopo di evitare gli effetti indesiderati dei cortisonici e di determinare una risalita rapida del numero delle piastrine.

**Quando iniziare la terapia?** In linea di massima, valgono i suggerimenti già dati per gli adulti giovani, cioè **presenza di sintomatologia emorragica e/o livelli di piastrine inferiori** a quelli ritenuti emostaticamente efficaci. Poiché negli anziani è maggiore il rischio di gravi emorragie, il “cut-off” per l'inizio della terapia potrebbe essere spostato a  **$30 \times 10^9/l$** . Se si sceglie come farmaco di prima linea il **prednisone**, le dosi potranno oscillare **tra 0,25 e 1 mg/kg/die**.

**Nei pazienti che non necessitano di un immediato intervento terapeutico**, è opportuna un'attenta **osservazione**.

Alla terapia cortisonica i pazienti anziani rispondono solitamente in modo molto simile agli adulti più giovani; da essa, tuttavia, non dobbiamo attenderci, a tutti i costi, una RC persistente, ma, piuttosto, il raggiungimento e il mantenimento di livelli piastrinici che evitino il rischio di emorragie spontanee, cioè una buona RM (piastrine  $>30 \times 10^9/l$ ) o RP (piastrine  $>50 \times 10^9/l$ ). **La splenectomia**, seconda linea di terapia nei giovani, **deve essere riservata, negli anziani, solo a casi selezionati**; infatti, oltre al rischio dell'intervento in sé, bisogna considerare che le più alte percentuali di risposta si ottengono nei soggetti più giovani. Da una nostra valutazione retrospettiva di 183 pazienti di età superiore ai 65 anni, M/F 0,90, con diagnosi iniziale di PTI, è emerso quanto segue:

1) il criterio di **osservazione nel tempo** si è rivelato valido anche per

pazienti anziani asintomatici e con livelli piastrinici emostaticamente efficaci: questi si attestano intorno a  $30 \times 10^9/l$ ;

- 2) la terapia è stata necessaria, invece, in tutti i casi sintomatici e in quelli che, all'esordio, o dopo un periodo variabile di "follow-up", hanno mostrato livelli piastrinici al di sotto dei limiti di sicurezza. L'agoaspirato midollare, per fini diagnostici, è stato eseguito nell'81% dei pazienti che hanno iniziato la terapia, e nel 22% di quelli sottoposti a osservazione nel tempo. Il farmaco di prima scelta è risultato il **prednisone**, somministrato a dosaggi medio-bassi che sono stati in grado di ottenere risposte persistenti in circa il 50% dei casi. La terapia di mantenimento è stata spesso necessaria.

L'**azatioprina** non è apparsa efficace.

I pazienti rispondenti presentano un rischio di recidiva della piastrinopenia pari a circa il 25%, soprattutto nei primi 12 mesi di "follow-up"; tuttavia, in circa il 60% dei casi, si ottiene una nuova risposta.

In 10 casi si è avuta l'insorgenza di altri eventi patologici, quattro dei quali rappresentati da malattie ematologiche maligne (AREB, SMPCr, LLCr, LMMoCr).

Pertanto, questo risultato convalida ancor più l'atteggiamento di attesa **osservazione** dei pazienti che, alla diagnosi, non si presentano a rischio di emorragia.

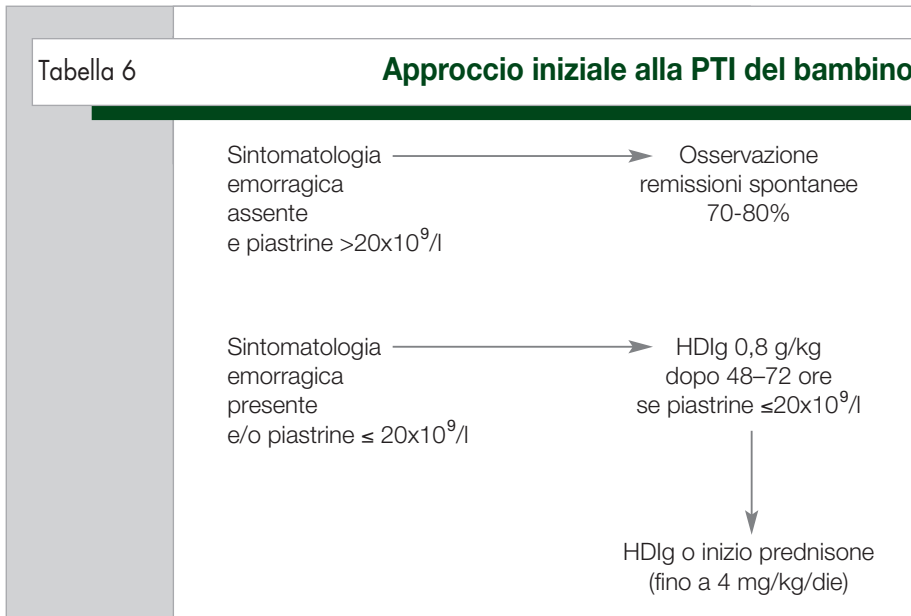
L'approccio terapeutico della PTI dell'anziano deve mirare a ottenere il migliore risultato con la minore incidenza di effetti collaterali: le basse dosi di **prednisone** raggiungono lo scopo nella maggior parte dei casi. In nessuno dei nostri pazienti è stata effettuata una splenectomia. La sintomatologia emorragica, nella nostra casistica, non è apparsa correlata a gravi complicanze; tuttavia, non va mai sottovalutata nell'anziano la possibilità dell'emergenza emorragica.

I pazienti non rispondenti hanno eseguito una terapia di mantenimento e, pur con livelli piastrinici molto ridotti, hanno presentato una scarsa tendenza emorragica. **Utile è stata l'associazione degli antifibrinolitici.**

### 4.3 LA PTI DEL BAMBINO

La PTI del bambino è clinicamente distinta dalla malattia dell'adulto: i due sessi sono egualmente affetti, l'esordio è tipicamente acuto, spesso con piastrinopenia grave e sintomatologia emorragica cutaneo-mucosa evidente (**Tabella 6**). Nella maggior parte dei casi, la storia clinica del piccolo paziente è caratterizzata da una recente malattia infettiva. **In circa l'80% dei casi**, la PTI del bambino **ha un decorso benigno con guarigione definitiva.**

Nella fase acuta di piastrinopenia grave (piastrine  $< 20 \times 10^9/l$ ) il rischio di emorragia intracranica è elevato, valutato pari all'1% in una casistica (8), ma a livelli inferiori in altre (21).



Tuttavia, tale grave emorragia appare confinata nel gruppo di bambini con livelli piastrinici inferiori a  $20 \times 10^9/l$  ed è un evento che può presentarsi sia nei giorni immediatamente successivi alla diagnosi, sia più tardivamente.

**Se la PTI del bambino mostra dall'inizio un andamento cronico, il quadro clinico ricalca quello dell'adulto;** in genere: età >10 anni con prevalenza del sesso femminile, lunga storia di porpora cutanea, numero di piastrine frequentemente più elevato (22).

**L'approccio terapeutico alla PTI del bambino presenta delle peculiarità.** Nonostante la vasta letteratura sull'argomento, rimangono ancora molti quesiti non completamente risolti, ad esempio come trattare un bambino che alla diagnosi presenti un numero di piastrine inferiore ai livelli di sicurezza e che, pertanto, sia a rischio di grave emorragia. È meglio trattare, anche a costo di effetti collaterali da farmaci, ovvero attendere una risoluzione spontanea della piastrinopenia?

**Se il bambino presenta livelli piastrinici  $>20 \times 10^9/l$  ed è asintomatico, non è necessario alcun provvedimento terapeutico specifico,** perché nella maggior parte dei casi (70–80%) si ottiene una remissione spontanea; tuttavia, è necessario un accurato “follow-up” nel periodo successivo alla diagnosi.

**Se la piastrinopenia è grave ( $\leq 20 \times 10^9/l$ ), o il bambino è sintomatico, il trattamento è obbligatorio:** in questi casi, infatti, il rischio che si possa determinare un'emorragia cerebrale è molto alto. Ed è proprio l'entità di questo rischio che induce a iniziare la terapia, anche se la storia naturale della piastrinopenia del bambino insegna che la

prognosi è eccellente con remissioni complete persistenti, anche spontanee.

Lo scopo della terapia è quello di raggiungere livelli piastrinici emostaticamente efficaci nel più breve tempo possibile.

**Le proposte terapeutiche principali**, dirette a questo fine, sono: il **prednisone** a medie o alte dosi o le **HDlg** (8, 23).

Sono stati anche proposti dosaggi elevati di **metilprednisolone** (30 mg/kg/die e.v. per 3 giorni consecutivi), che hanno determinato la normalizzazione delle piastrine, entro 72 ore, nel 69% dei casi (24).

Dosi meno elevate (**prednisone** 4 mg/kg/die) si sono dimostrate tuttavia egualmente efficaci, senza il rischio di effetti collaterali, quali iperglicemia e alterazioni del comportamento (23).

Le **HDlg**, proposte nella terapia della PTI del bambino già dai primi anni '80, hanno confermato la loro validità anche in studi successivi (8, 23).

In uno di essi (8), 2 regimi di somministrazione delle **HDlg** (1g/kg/die per 2 gg consecutivi e 0,8 g/kg/die in unica dose) sono stati paragonati alla somministrazione di **Ig anti-D** e.v. (25 µg/kg/die per 2 gg consecutivi) e al prednisone per os (4 mg/kg/die in 3 somministrazioni giornaliere con progressiva riduzione della dose fino a sospensione al 21° giorno). **Prednisone** e **HDlg** inducevano in oltre il 70% dei casi una risalita delle piastrine a livelli emostaticamente efficaci, entro il 4° giorno di terapia. Tuttavia, le **HDlg** e, in particolare, la dose di 0,8 g/kg, considerata di scelta, determinava un più rapido raggiungimento dei livelli piastrinici efficaci, rispetto al **prednisone**.

Quindi, dopo questo e altri studi, i cardini della terapia iniziale della PTI grave del bambino sembravano le alte dosi di **Ig** e il **prednisone**, anche in combinazione, mentre le **Ig anti-D** non mostravano risultati soddisfacenti.

Più recentemente (25, 26) l'uso delle **Ig anti-D** è stato rivalutato per tollerabilità, efficacia e minor costo, nel trattamento della PTI cronica del bambino, come mezzo per evitare o posticipare l'intervento di splenectomia.

#### 4.4 LA PTI IN GRAVIDANZA

Negli adulti, la PTI è più frequente nel sesso femminile, interessando, particolarmente, la fascia di "età fertile": pertanto, non è infrequente che una gravidanza inizi in una donna già affetta da PTI.

Tuttavia, una riduzione del numero delle piastrine può determinarsi durante una gravidanza, per altri aspetti normale.

In tale evenienza, si pone **un problema di diagnosi differenziale tra una PTI vera che si manifesta per la prima volta e una "piastrinopenia gestazionale" o "incidentale della gravidanza"**.

Quest'ultima è presente in circa il 5% delle gravidanze a termine e costituisce circa il 75% dei casi di piastrinopenia osservata al termine della gestazione; inoltre, un decremento delle piastrine può accompagnare anche una gestosi ipertensiva o una "HELLP syndrome", rappresentando la maggior parte del restante 25%.

Pertanto, **la vera PTI è causa piuttosto rara di piastrinopenia isolata a insorgenza in gravidanza**. La "piastrinopenia gestazionale" è solitamente moderata, si evidenzia nella fase avanzata della gravidanza, non si accompagna a storia di pregressa piastrinopenia, non è associata a piastrinopenia feto/neonatale, presenta risoluzione spontanea dopo il parto e nella maggior parte dei casi non solleva problemi di approccio terapeutico. **Non è facile, tuttavia, una diagnosi chiara durante la gestazione dell'una o dell'altra forma di piastrinopenia**, ma, in assenza di segni di patologia ostetrica in grado di chiarire il dilemma, è opportuno considerare inizialmente come PTI la piastrinopenia isolata con livelli piastrinici ridotti o molto ridotti ( $<50$  o  $<30 \times 10^9/l$ ), eventualmente accompagnata da sintomatologia emorragica e che si presenta precocemente nel corso della gestazione. **Per un corretto approccio terapeutico questi casi debbono essere considerati alla stregua della PTI complicata dal manifestarsi dello stato gravidico**.

La gestione della PTI in gravidanza pone sia problemi riguardanti la malattia materna, sia problemi feto/neonatali.

#### 1. Approccio alla malattia materna

**In caso di livelli piastrinici superiori a  $50 \times 10^9/l$  e in assenza di sintomatologia emorragica**, è necessaria soltanto una corretta osservazione.

Se i livelli piastrinici sono inferiori a  $50 \times 10^9/l$  ma superiori  $30 \times 10^9/l$  e la gestante non mostra tendenza emorragica, è consigliabile ancora un atteggiamento di osservazione, che dovrà essere particolarmente attento nel terzo trimestre. **Se i livelli piastrinici sono inferiori a  $30 \times 10^9/l$** , anche in assenza di sintomi, **bisognerà valutare se iniziare o meno un trattamento**.

Crediamo che questo sia **necessario se la gravidanza è al terzo trimestre, mentre, se è al primo o al secondo, un approccio terapeutico sarà indispensabile, in caso di caduta delle piastrine al disotto delle  $20 \times 10^9/l$  o, secondo alcuni autori, al di sotto di  $10 \times 10^9/l$** .

Ovviamente, **se la gestante mostra sintomi emorragici**, specie a livello delle mucose, **si deve iniziare una terapia**, anche se i livelli piastrinici sono superiori. Il consenso su "quando" iniziare la terapia e sul "come" effettuare il trattamento della PTI in gravidanza, non è univoco, poiché, da un lato si guarda ai possibili effetti collaterali degli agenti terapeutici sull'andamento della gravidanza,

dall'altro si paventa il rischio di improvvisi eventi emorragici, sia interessanti la sfera ostetrica, sia di carattere generale.

**Farmaci di prima scelta sono** anche per questo particolare aspetto della PTI i **cortisonici**: ovviamente, bisogna tenere conto di concomitanti alterazioni del metabolismo glicidico e/o della presenza di problemi ipertensivi.

**Le dosi, nei limiti del possibile, non debbono essere troppo elevate, ma tali da consentire il mantenimento delle piastrine a livelli emostaticamente efficaci** e di scongiurare il rischio di eventi emorragici.

Una collaborazione costante con il ginecologo assicura un monitoraggio globale della gravidanza, al fine di evitare l'insorgere di complicanze iatrogene.

**Altro presidio terapeutico è costituito dalle HDIg, somministrate a "bolus" o a cicli di 5 giorni**: esse costituiscono **1) un approccio alternativo nei casi in cui i cortisonici siano sconsigliati, 2) un approccio terapeutico nell'emergenza emorragica**, anche insieme ai cortisonici, **3) una terapia di elezione in preparazione al parto** (spontaneo o per taglio cesareo) **quando i livelli piastrinici pre-partum non siano ritenuti emostaticamente efficaci** (inferiori a  $20-30 \times 10^9/l$ ).

## 2. Approccio feto/neonatale

**È noto il rischio di piastrinopenia feto/neonatale dovuta al passaggio transplacentare degli anticorpi materni. Il neonato gravemente piastrinopenico presenta infatti il rischio di emorragia cerebrale da trauma durante il travaglio del parto. Tale rischio può essere, ovviamente, annullato programmando il parto per taglio cesareo** (27).

**L'incidenza di piastrinopenia neonatale grave ( $<50 \times 10^9/l$ ) è valutata tra il 4 e il 15% (28, 29)**. La letteratura degli ultimi 10-15 anni si è ampiamente dedicata alla valutazione dei fattori di rischio materni, predittivi di piastrinopenia neonatale, con risultati non univoci. I fattori di rischio materni, considerati via via, sono: bassi livelli piastrinici al terzo trimestre ( $<50 \times 10^9/l$ ), pregressa splenectomia, alto titolo degli anticorpi anti-piastrine adesi o liberi nel siero.

La piastrinopenia neonatale **è correlata ai fattori di rischio materni**: infatti, in presenza di 3 o 4 di essi, aumenta la probabilità di piastrinopenia del neonato (29). Tuttavia, la gravità di questa non è prevedibile in maniera assoluta: unico dato certo può scaturire da una conta piastrinica fetale (prima della 33<sup>a</sup> settimana di gestazione) dal cordone ombelicale, mediante puntura percutanea eco-guidata (30).

Tale procedura, possibile solo in centri altamente specializzati e non esente da complicanze, deve essere riservata alle gestanti che presentano più fattori di rischio: se la conta piastrinica fetale è  $<50 \times 10^9/l$ , deve essere programmato il parto per taglio cesareo.

Nella PTI dell'adulto e del bambino possono accadere eventi emorragici gravi, solitamente in rapporto a una profonda piastrinopenia ( $<10 \times 10^9/l$ ) (**Tabella 7**). In questi casi può essere indispensabile la trasfusione di concentrati piastrinici, anche se la presenza di anticorpi antiplastrine teoricamente ne controindicherebbe l'uso. L'effetto emo-

Tabella 7	Terapie di emergenza nella PTI
	<b>Concentrati piastrinici:</b> 1,5–2 U/10 kg ogni 8-12 ore e con resa maggiore, se preceduti da “bolus di HDIg”
	<b>Infusione venosa di HDIg:</b> 1 g/kg/die x 2 giorni consecutivi, anche in previsione del parto o di interventi chirurgici $\longrightarrow$ piastrine $>50 \times 10^9/l$ entro 3 giorni (80% dei casi)
	<b>Infusione venosa di cortisonici ad alte dosi</b>
	<b>HDIg + concentrati piastrinici + cortisonici</b> $\longrightarrow$ migliore approccio terapeutico per le gravi emergenze emorragiche

statico è comunque immediato, ma, poiché la resa e la vita delle piastrine trasfuse sono ridotte, sono necessarie dosi più elevate che di norma, pari a 1,5–2 U/ogni 10 kg di peso corporeo, ripetute ogni 8–12 ore. La resa è maggiore, se la trasfusione piastrinica è preceduta dall'infusione di un “bolus” di **HDIg** (31). L'associazione terapeutica **HDIg** (1g/kg) + **concentrati piastrinici** + **prednisone** è considerata a tutt'oggi **il migliore approccio terapeutico della grave emergenza emorragica**.

Le **HDIg** (1g/kg/die per 2 gg consecutivi) sono usate anche per ottenere una risalita piastrinica in previsione del parto o di interventi chi-

rurgici. Livelli piastrinici  $>50 \times 10^9/l$  si ottengono in oltre l'80% dei casi entro 3 giorni.

Altra proposta terapeutica di emergenza è rappresentata dalle alte dosi di **metilprednisolone** per infusione venosa (adulti: 1g/die; bambini di peso  $<35$  kg: 30 mg/kg), ovvero le **alte dosi di desametasone**: 40 mg/die per 4 gg. consecutivi; bambini: 20 mg/m<sup>2</sup>/die per 4 gg consecutivi.

Gli **antifibrinolitici** (acido epsilon-aminocaproico, acido tranexamico) da soli o in associazione ai cortisonici, **sono in grado di controllare la sintomatologia emorragica, specialmente a carico delle mucose**: la loro efficacia si basa soprattutto sull'esperienza clinica, poiché mancano studi controllati (32).

Tuttavia, se ne può raccomandare l'uso, in associazione agli altri presidi, nelle situazioni di emergenza e nelle condizioni di PTI cronica (quando i valori piastrinici si attestano a livelli "borderline" di sicurezza ( $>20 <50 \times 10^9/l$ ) e il paziente non riceve alcuna terapia specifica.

**Le dosi consigliate, riferite all'acido tranexamico sono: 40 mg/kg/die per os in profilassi; 80–100 mg/kg/die per e.v. in condizioni di emergenza emorragica.**



La splenectomia costituisce l'approccio terapeutico di seconda linea nella PTI dell'adulto e del bambino (**Tabella 8 e 9**).

L'efficacia terapeutica della splenectomia nella PTI riflette un effetto combinato: eliminazione della principale fonte di produzione degli anticorpi (polpa bianca) e abolizione del principale sito di distruzione delle piastrine a opera dei macrofagi (polpa rossa).

Tabella 8	<b>Splenectomia nella PTI Terapia di 2<sup>a</sup> scelta</b>
Dopo 6–12 mesi di "follow-up" rivalutazione clinica e di laboratorio della PTI	
↓	
<b>Indicazioni</b>	
Adulti (<60 aa), bambini (>6 aa) refrattari alla terapia cortisonica per persistenza delle piastrine <20x10 <sup>9</sup> /l e necessità di alte dosi di steroidi per controllare la sintomatologia emorragica	
<b>Profilassi</b>	
Vaccinazione anti-pneumococco, anti-meningococco, anti- <i>Haemophilus influenzae</i> . Terapia penicillinica mensile "long term" post-splenectomia	

### **Quando eseguire la splenectomia?**

- 1) Quando non si ottiene una risposta con i cortisonici.
- 2) Quando si determina una recidiva precoce dopo una risposta iniziale.
- 3) Quando sia necessario somministrare dosi troppo elevate di cortisonici per mantenere livelli piastrinici di sicurezza (>20x10<sup>9</sup>/l)

### **A che intervallo dalla diagnosi e/o dal primo approccio terapeutico?**

Tale intervallo varia dal bambino all'adulto: nel primo, si attendono

**Risultati**

40–70%	normalizzazione persistente delle piastrine
20–25%	stabilizzazione delle piastrine a livelli intermedi
10–14%	splenectomia inefficace
10–15%	recidiva (eccezionale dopo 3 aa), necessaria la ricerca di milze accessorie

almeno 12 mesi, nel secondo 6–8 mesi, anche se alcuni autori propongono 3 mesi in casi selezionati per gravità di sintomi emorragici, resistenza alla terapia di prima linea e piastrinemia costantemente inferiore a  $20 \times 10^9/l$ .

**Nel bambino al di sotto di 6–7 anni per il rischio di gravi complicanze infettive, la splenectomia è sconsigliabile, tranne in casi particolari, in cui sia grave la tendenza emorragica. Nell'adulto al di sopra dei 60 anni, l'intervento deve essere valutato con cautela, per il rischio di complicanze legate all'età o a patologie concomitanti.**

Per quanto riguarda le modalità di esecuzione dell'intervento, accanto alla tradizionale tecnica chirurgica per via laparotomica, si è andata affermando negli ultimi anni quella per via endoscopica: quest'ultima appare, infatti, elettiva per una milza piccola, è applicabile anche per la rimozione di milze accessorie, richiede un'incisione minima, determina una ridotta perdita ematica e una minore dolorabilità post-operatoria. Le complicanze peri e post-operatorie e i costi appaiono inferiori rispetto all'intervento tradizionale, tuttavia il tempo dell'atto chirurgico è molto più lungo (33–35).

È stata anche avanzata l'ipotesi di una splenectomia parziale (36) in analogia a quanto riportato per la sferocitosi ereditaria (37).

La splenectomia nella PTI necessita di misure di profilassi pre-intervento, atte sia a scongiurare il rischio di complicanze emorragiche intra e post-operatorie, sia a vanificare le complicanze infettive nel "follow-up".

**La profilassi antiemorragica pre-operatoria** si deve attuare solo per livelli piastrinici inferiori a  $30 \times 10^9/l$  nei bambini e a  $20 \times 10^9/l$  negli adulti.

I presidi a disposizione sono: **HDlg** per infusione venosa ("bolus"

unico 0,8–1 g/kg, o ciclo di 400 mg/kg/die per 5 gg), **cortisonici a elevati dosaggi, concentrati piastrinici. La terapia sostitutiva con concentrati piastrinici è proponibile soltanto in casi selezionati, in cui i livelli delle piastrine**, nonostante i presidi di profilassi posti in essere, **persistano al di sotto di  $20 \times 10^9/l$  nei bambini e di  $10 \times 10^9/l$  negli adulti.**

**Allo scopo di scongiurare il rischio di complicanze infettive nel “follow-up” post-splenectomia, si attua un programma di profilassi vaccinale, eseguendo le vaccinazioni antipneumococcica, antimeningococcica, e anti-*Haemophilus influenzae* tipo b, almeno 15 giorni prima dell'intervento.**

Nei soggetti non sottoposti a profilassi vaccinale, è presente un rischio di infezione da batteri capsulati, la cui incidenza, massima nei due anni successivi all'intervento, si riduce progressivamente entro 10 anni, mentre è eccezionale in seguito. Il **rischio di infezioni tardive è ulteriormente ridotto dalla profilassi penicillinica “long-term”** (benzatin-penicillina i.m. ogni 21 gg: 1.200.000 U negli adulti, 600.000 U nei bambini; ovvero, amoxicillina per os: 500 mg/die negli adulti, 10 mg/kg/die nei bambini).

**Nei soggetti splenectomizzati bisogna, inoltre, attuare, in caso di infezione probabile da germi capsulati, una terapia antibiotica precoce con amoxicillina per os** (1 g ogni 8 h negli adulti, 90 mg/kg/die nei bambini).

Le controindicazioni alla splenectomia sono dovute all'età, a gravi problemi metabolici, a gravi patologie associate alle PTI, all'emergenza di una patologia causale della piastrinopenia e per la quale la splenectomia sia di nocumento.

Le complicanze legate all'intervento sono scarse: la mortalità è vicina allo 0%, la morbilità è inferiore al 5%. L'esito della splenectomia, in termini di successo terapeutico, è più favorevole nei bambini e nei soggetti più giovani: RC in oltre il 70%. Negli adulti più anziani, si ottiene una RC nel 60–65% dei casi, una RP nel 20–25%, una NR nel 10–15%. **Nei soggetti rispondenti, tuttavia, vi è il rischio di recidiva (10–15%), più frequente nei primi mesi dopo la splenectomia, eccezionale dopo 3 anni.** In questi casi dovrebbe essere sempre accertata l'eventuale presenza di milze accessorie, anche se l'asportazione chirurgica di esse non sempre si accompagna a una remissione completa (38).

Nel corso degli anni, si è cercato di individuare **i fattori predittivi di risposta positiva alla splenectomia.** I principali parametri emersi sono stati: **la giovane età (<30 anni), la risalita precoce delle piastrine** (entro 5 giorni dall'intervento), **la buona risposta alle alte dosi di Ig somministrate in profilassi prima della splenectomia** (39). Recentemente, è stata anche riproposta la predittività del test di cinetica piastrinica, ove si evinca un sequestro prevalentemente splenico delle piastrine marcate (40).

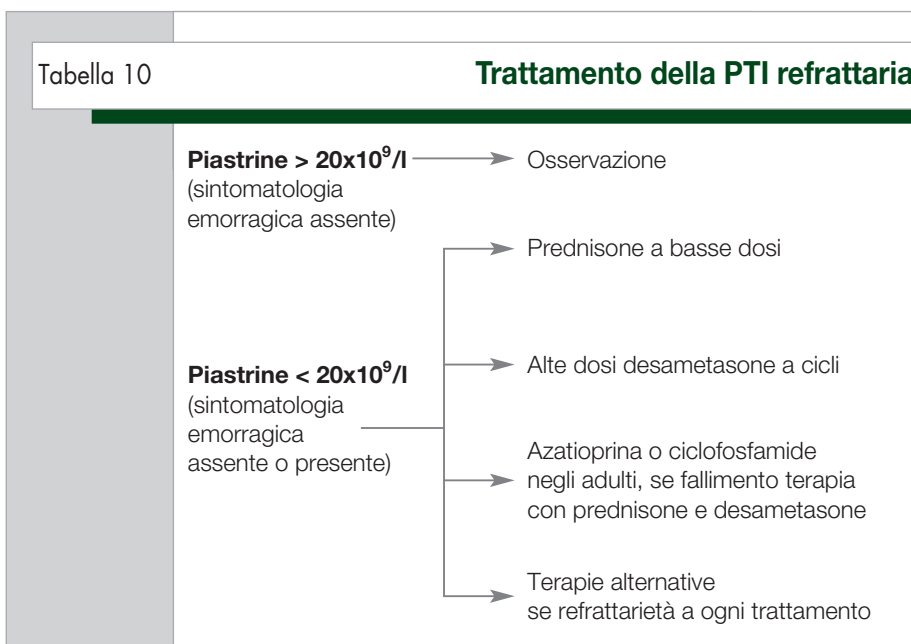
I nostri dati recentemente pubblicati (41) su 94 pazienti adulti affetti da PTI, sottoposti a splenectomia come seconda linea di terapia e seguiti per un lungo “follow-up” post intervento (tempo mediano 84 mesi), hanno confermato i risultati della letteratura e hanno contribuito a chiarire l’esito a distanza delle recidive e le caratteristiche dei pazienti definitivamente non rispondenti.

Infatti, degli 81 pazienti tuttora seguiti, 60 sono in remissione persistente, senza recidive, 8 sono rispondenti dopo una o più recidive, 13 sono definitivamente non rispondenti, dall’inizio o dopo recidiva. Non abbiamo riscontrato, inoltre, correlazioni tra il successo della splenectomia e, rispettivamente, l’età dei pazienti, l’intervallo diagnosi-splenectomia, l’iniziale risposta ai cortisonici. Le probabilità di sopravvivenza libera da recidive e di sopravvivenza globale, proiettate a 10 anni, sono risultate rispettivamente, 83 e 93%.

In conclusione, la splenectomia, con le dovute cautele ed eccezioni conserva la sua validità come terapia di seconda linea per la PTI; i risultati a distanza sono soddisfacenti, soltanto una piccola percentuale di pazienti risulta definitivamente non rispondente, ma i casi con grave tendenza emorragica sono molto rari. Tuttavia, alcuni recenti dati della letteratura medica d’oltreoceano mostrano una certa cautela verso la splenectomia, prendendola in considerazione soltanto quando altre opzioni terapeutiche abbiano fallito. Quindi, viene rifiutato il concetto della precocità dell’intervento che pure aveva goduto di un largo consenso per molti anni (42).

**La disponibilità delle Ig polivalenti e delle Ig anti-D nella terapia della PTI dell’adulto e del bambino, rende possibile una sorta di “splenectomia medica” dovuta al blocco temporaneo della funzione fagocitaria della polpa rossa della milza. Tale strategia potrebbe ritardare o risparmiare l’intervento chirurgico nei bambini e nei giovani, nei quali remissioni tardive sono possibili** (43, 44). Infatti, in una “review” del 1995 (45), si affermava che negli ultimi 10 anni la frequenza della splenectomia nei bambini era pari alla metà di quella riportata nei 20 anni precedenti: infatti nei bambini possono verificarsi remissioni spontanee, anche molto tardive.

Pazienti affetti da PTI refrattaria (**Tabelle 10 e 11**), sono quelli che rimangono persistentemente piastrinopenici, perché non hanno risposto al trattamento con dosi standard di **cortisonici** e alla **splenectomia** o perché non hanno potuto effettuare tale intervento per controindicazioni cliniche. Essi costituiscono per l'ematologo un problema non ancora completamente risolto.



**È difficile dare indicazioni univoche: il trattamento deve essere individualizzato**, anche considerando lo stile di vita e l'età del paziente. Innanzitutto, bisogna valutare a quali livelli piastrinici è necessario intervenire. **Per livelli >20x10<sup>9</sup>/l, le complicanze emorragiche sono rare, quindi l'intervento terapeutico diventa necessario solo in situazioni di emergenza** come, a esempio, in preparazione a interventi chirurgici o in caso di traumi. **In presenza di tendenza emorragica o di livelli piastrinici <20x10<sup>9</sup>/l, è necessario**

<b>Danazolo:</b> risultati incostanti, efficacia limitata
<b>Alcaloidi della vinca:</b> risultati transitori, incostanti, tossicità
<b>Acido ascorbico:</b> risultati positivi sporadici
<b>Alfa 2b IFN ricombinante:</b> non confermate le aspettative ottimistiche
<b>Dapsone:</b> risultati non univoci, rischio di emolisi nelle carenze di G6PDH
<b>Ciclosporina A:</b> casistiche molto limitate, rischio di tossicità renale, risultati positivi sporadici
<b>Cicli di polichemioterapia:</b> casistiche limitate, risultati promettenti, terapia riservata a casi ultraselezionati
<b>Infusioni intermittenti di HDIg:</b> terapia possibile anche nella PTI refrattaria del bambino, risultati buoni
<b>Ig anti-D (alternative alle HDIg):</b> risultati buoni, rischio di emolisi

**impostare una terapia** che sia almeno in grado di migliorare la situazione clinica, poiché la possibilità di una risoluzione della piastrinopenia è scarsa. A tale scopo, sono spesso sufficienti, nell'adulto, basse dosi di **prednisone (10 mg/di alterni)** somministrate anche per lunghi periodi, senza effetti collaterali di rilievo. Se tuttavia con il prednisone non si ottengono gli effetti sperati, o le dosi richieste, ai fini antiemorragici, sono troppo elevate, si può tentare un trattamento con le **alte dosi di desametasone** somministrate a cicli (**40 mg/die per 4 giorni, ogni 28 giorni per 4–6 cicli**). Se anche il desametasone risulta inefficace, il paziente può essere trattato con altri agenti, quali ad esempio altri immunosoppressori, **azatioprina** o **ciclofosfamide**. L'**azatioprina**, rivalutata in uno studio non recentissimo (46) **al dosaggio iniziale di 2 mg/kg/die**, dà una risposta persistente nel 40% dei casi a 1 anno, e nel 32% a 2 anni, con una latenza media di 4 mesi; da stabilire la necessità e la durata di una terapia di mantenimento.

La **ciclofosfamide**, al **dosaggio di attacco di 1–2 mg/kg/die**, determina una risposta nel 25% dei casi dopo una latenza di 2–10 settimane; è in genere necessaria una terapia di mantenimento, che va sospe-

sa dopo 2–3 mesi. La **ciclofosfamide**, in casi particolari, può essere somministrata anche a dosaggi elevati (1–1,5 g/m<sup>2</sup> e.v.) ogni 4 settimane per 2–3 volte. Occorre tenere presente il rischio di neutropenia, di cistite emorragica, e, a lungo termine, di una seconda neoplasia, per cui è preferibile l'azatioprina.

Il **danazolo** (200 mg per 4 volte al giorno e per almeno 6 mesi) dà rare risposte dopo una lunga latenza (22). La nostra personale esperienza è stata negativa (47).

Dopo i primi risultati, apparentemente promettenti sull'uso degli **alcaloidi della vinca (vincristina e vinblastina)** nella piastrinopenia refrattaria a più linee di terapia, questi sono stati abbandonati, sia per la possibile tossicità, sia per la transitorietà dei risultati (22).

L'**acido ascorbico** (48) e l'**interferone alfa-2b ricombinante** (49) sono stati proposti anch'essi nella terapia della PTI refrattaria, con sporadici risultati positivi. Le ottimistiche aspettative non sono state confermate da due nostre esperienze distinte con l'uno e con l'altro farmaco (50, 51).

Il **dapsone** è stato proposto nella PTI refrattaria dai primi anni '90 (52–54), in piccole casistiche osservate per brevi "follow-up". Più recentemente, è stata ottenuta una risposta positiva in 33 su 66 pazienti adulti, dopo un periodo di trattamento di 21 giorni: gran parte delle risposte sono state persistenti (55). Il **dapsone** è controindicato nei portatori di deficit di G6PDH per il rischio di emolisi. Il suo meccanismo di azione è sconosciuto, anche se è stato postulato un blocco del sistema reticolo-endoteliale causato dalla lisi dei globuli rossi: la riduzione dell'emoglobina nei soggetti rispondenti, la recidiva della piastrinopenia dopo sospensione della terapia, la scarsa percentuale di risposta nei soggetti splenectomizzati, confermerebbero tale ipotesi. Un successivo studio su 8 pazienti adulti con PTI refrattaria non ha confermato i primi risultati (56).

La **ciclosporina A**, è stata proposta nella PTI refrattaria dell'adulto (57) e del bambino (58) dopo che altre terapie alternative si sono dimostrate inefficaci. Le casistiche pubblicate sono, tuttavia, molto limitate. La sua somministrazione, anche a dosi moderate (2,5–5 mg/kg/die), può indurre tossicità renale. Debbono essere controllati periodicamente i livelli ematici di creatinina e di **ciclosporina**, onde aggiustare adeguatamente le dosi.

È stata anche proposta una polichemioterapia a cicli, secondo schemi comprendenti **ciclofosfamide, vincristina, procarbazine ed etoposide** (59). In 10 pazienti adulti, si è ottenuta una risposta completa, persistente in 6 e intermedia in 2. Ovviamente, una giustificazione di questo o di altri simili approcci terapeutici è possibile solo in pazienti refrattari e gravemente sintomatici.

**Una terapia della PTI refrattaria dell'adulto e del bambino è rappresentata dalle HDIg, somministrate per infusioni intermittenti**

(60, 61). Le **HDlg** possono risolvere alcune situazioni di emergenza, specie nel bambino, in cui rappresentano l'unica alternativa alla **terapia cortisonica**, dopo il fallimento della **splenectomia**, poiché **azatioprina, ciclofosfamide, danazolo, alcaloidi della vinca** sono sconsigliabili per tossicità e per effetti collaterali immediati e a distanza. Come alternativa alle **HDlg**, sono state proposte le **Ig anti-D** (62): da tenere presente, tuttavia, il rischio di anemia emolitica, la possibilità di somministrazione solo in pazienti Rh0 (D) positivi e la non risposta in pazienti splenectomizzati.

**In conclusione, molte proposte ma pochi dati certi nelle terapie alternative della PTI refrattaria, che rappresenta poco più del 10% di tutti i casi di PTI.** Un approccio terapeutico più efficace sarà possibile forse quando la storia naturale della PTI sarà meglio conosciuta e quando saranno disponibili i risultati di studi clinici ampi e randomizzati. Inoltre, il rapporto rischio/beneficio dovrà essere sempre attentamente valutato, prima di ogni tentativo terapeutico alternativo.



## 8.1 Ig ANTI-D

**La terapia della PTI ha come scopo principale quello di prevenire episodi di grave sanguinamento.** L'approccio tradizionale è costituito dai **cortisonici** come prima linea di terapia e, ove questi falliscano, dalla **splenectomia**, come seconda linea. Molti autori, specialmente negli USA, hanno proposto per anni, negli adulti, una **splenectomia** "precoce", da effettuarsi già entro i primi 2–3 mesi dall'inizio della terapia cortisonica; altri invece, hanno considerato giusto un periodo di attesa di 6–8 mesi o più, perché la possibilità di remissioni stabili più tardive non può mai essere esclusa. Quest'ultimo atteggiamento è tipico dell'approccio alla PTI degli autori europei (specialmente italiani e francesi). Ultimamente tuttavia, nella letteratura americana sono apparsi dei ripensamenti sull'uso della splenectomia. Infatti George (44) parla di "uso appropriato della splenectomia", tenendo conto che, pur essendoci una risposta in circa il 70% dei pazienti, le recidive, anche tardive, possono presentarsi nel lungo "follow-up". D'altra parte, l'uso prolungato nel tempo dei cortisonici non è scevro da effetti collaterali. Pertanto, viene proposta una strategia terapeutica che prevede di trattare i pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) "a random", o con cortisonici, seguiti in caso di loro fallimento da splenectomia o con cortisonici, per un periodo limitato, seguiti dalla somministrazione di **Ig anti-D per 2–3 o più trattamenti (75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose e.v.}$ )** al fine di mantenere le piastrine a livelli di sicurezza per almeno un anno. L'ipotesi è che una terapia di mantenimento con le **Ig anti-D**, poco costosa, ben tollerata, e di facile somministrazione, consenta di incrementare la percentuale di pazienti che raggiungono una remissione stabile della PTI, evitando o ritardando l'intervento di splenectomia. Negli USA, la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato la terapia della PTI con **Ig anti-D**. Ovviamente, **questa strategia terapeutica può essere attuata solo in pazienti di gruppo Rh0 (D) positivo**. La proposta delle **Ig anti-D** nella terapia della PTI risale a molti anni fa (63, 64): i risultati non erano stati sempre soddisfacenti ed era stato rilevato il rischio non indifferente di emolisi massiva. Non è chiaro l'esatto meccanismo delle **Ig anti-D**, anche se si ritiene che sia correlato a un blocco del sistema reticolo-endoteliale. Un primo meccanismo ipotizzato era che le emazie Rh0-positive del paziente ricoperte dagli anticorpi anti-D saturavano la capacità di "clearance" della milza,

risparmiando così le piastrine “attaccate” dagli anticorpi antiplastrine. Altri hanno pensato che dall’interazione delle **Ig anti-D** con i globuli rossi e i macrofagi, si generino citochine che stimolano l’incremento numerico delle piastrine. Un’altra possibile spiegazione potrebbe essere che le emazie ricoperte dagli anticorpi anti-D abbiano un effetto diretto sulla milza, causando un effetto simile alla splenectomia. Questo effetto di “splenectomia medica” spiega anche la scarsa efficacia delle **Ig anti-D** nei soggetti già splenectomizzati. Le **Ig anti-D** sono state usate anche nella PTI del bambino in studi non recenti (65), mentre l’esperienza di Andrew et al. (66) suggerisce che la favorevole risposta dei bambini con PTI cronica alle **Ig anti-D** può far procrastinare o differire a tempo indeterminato l’intervento di splenectomia. Un recente studio (67) riporta una vasta esperienza sull’efficacia delle **Ig anti-D** in 261 pazienti (adulti e bambini) con PTI acuta o cronica. Nel 72% dei bambini e nel 65% degli adulti si otteneva una risalita del numero delle piastrine, ma i bambini mostravano un incremento due volte maggiore di quello raggiunto dagli adulti. Nel 16% dei casi trattati si manifestò una riduzione dell’emoglobina superiore ai 2 g/dl. Non rilevanti altri effetti collaterali. Nel 50% dei casi rispondenti, la risalita delle piastrine durava 3 settimane, in un terzo oltre un mese. In un gruppo di pazienti fu valutata la possibilità di una terapia di mantenimento con dosi ripetute nel tempo. **Nei bambini in particolare**, la buona risposta, la possibilità di instaurare una terapia di mantenimento e l’alta percentuale di remissioni spontanee, rendono **il trattamento con le Ig anti-D una terapia ottimale**, in grado, secondo gli autori, di evitare o ritardare il più a lungo possibile la splenectomia.

## 8.2 DESAMETASONE AD ALTE DOSI IN SOMMINISTRAZIONE CICLICA

L’uso delle alte dosi di desametasone (**40 mg/die per 4 giorni, ogni 28 giorni, per 4–6 cicli**) nella PTI cronica, è stato riportato per la prima volta nel 1994 da Andersen (68) in 10 pazienti adulti con malattia refrattaria, con un successo nel 100%. Al contrario uno studio successivo riguardante sempre pazienti adulti (69) riferiva una risposta nel 50% dei casi trattati, e il rilievo di non trascurabili effetti collaterali. Nei bambini con PTI cronica non si sono ottenuti risultati soddisfacenti, ma le casistiche pubblicate sono piuttosto limitate e non sono riportati i risultati, positivi o negativi, nel lungo “follow-up” (70–73). **Sono necessari**, pertanto, **sia negli adulti che nei bambini, studi più ampi**, non solo in pazienti con PTI cronica refrattaria, ma anche in soggetti non pretrattati, nei quali la terapia con le **alte dosi di desametasone** potrebbe essere proposta come prima linea, in studi randomizzati.

# BIBLIOGRAFIA

1. Harrington WJ et al. *Ann Intern Med* 38: 433–469; 1953
2. Shulman NR et al. *Ann NY Acad Sci* 124: 499–542; 1965
3. van Leeuwen EF et al. *Blood* 59: 23–26; 1982
4. Mc Millan R. *Transfus Med Rev* 4:136–143;1990
5. George JN et al. In: Beutler et al. (eds): *Williams Hematology* New York, NY, Mc Graw-Hill p 1315; 1995
6. George JN et al. *Blood* 88: 3–40; 1996
7. Cortellazzo S et al. *Blood* 77: 31–33; 1991
8. Blanchette V et al. *Lancet* 344: 703–707; 1994
9. Dixon RH et al. *N Engl J Med* 292: 230–236; 1975
10. Kelton JC et al. *Blood* 55: 424–429; 1980
11. Beardsley DS et al. *Transfus Sci* 19: 237–244; 1998
12. Warner MN et al. *Br J Haematol* 104: 442–447; 1999
13. Morel-Kopp MC et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 7: 144–146; 1996
14. Janisiw M et al. *Wien Klin Wochenschr* 110:531–534; 1998
15. Stockelberg D et al. *Br J Haematol* 90: 175–179; 1995
16. Mazzucconi MG et al. *Haematologica* 70: 329–336; 1985
17. Bellucci S et al. *Blood* 71: 1165–1169; 1988
18. Linares M et al. *Acta Haematologica* 93: 80–82; 1995
19. Najean Y et al. *Cancer* 64: 2506–2510; 1989
20. Guinn BA et al. *Leukemia Research* 19: 727–731; 1995
21. Lilleyman JS et al. *Br J Haematol* 105: 871–875; 1999
22. George JN et al. *N Engl J Med* 331: 1207–1211; 1994
23. Blanchette V et al. *J Pediatr* 123: 989–995; 1993
24. Ozsoylu S et al. *Eur J Hematol* 42: 431–435; 1989
25. Tarantino MD. *Sem Hematol* 37: (Suppl 1): 35–41; 2000
26. Scaradavou A. *Sem Hematol* 37 : (Suppl 1): 42–44; 2000
27. Mc Crae KR et al. *Blood* 80: 2697–2714; 1992
28. Burrow RF et al. *N Engl J Med* 329: 1463–1466; 1993
29. Mazzucconi MG et al. *Autoimmunity* 16: 209–214; 1993
30. Ballem PJ. In: Sacher RA, Brecher ME (eds). *Obstetric Transfusion Practice Bethesda, Md., American Association of Blood Banks* 49: p 76; 1993
31. Baumann MA et al. *Ann Intern Med* 104: 808–809; 1986
32. Mannucci PM. *N Engl J Med* 23: 245–253; 1998
33. Sardi A. *Surg Laparosc Endosc* 4: 316–319; 1994
34. Hashizume M et al. *Surg Laparosc Endosc* 6:129–135; 1996
35. Marassi A et al. *Surg Laparosc Endosc* 13:17–20; 1999
36. Sandler SG. *Sem Hematol* 37: (Suppl 1): 10–12; 2000

37. Tchernia G et al. *Curr Opin Hematol* 4: 136–141; 1997
38. Facon T et al. *Am J Hematol* 41: 184–189; 1992
39. Law C et al. *N Engl J Med* 336: 1494–1498; 1997
40. Najean J et al. *Br J Haematol* 97: 547–550; 1997
41. Mazzucconi MG et al. *Eur J Haematol* 62: 219–222; 1999
42. Bell WR. *Sem Hematol* 37: (Suppl 1): 22–25; 2000
43. Bennett CL et al. *Sem Hematol* 37: (Suppl 1): 26–30; 2000
44. George JN. *Sem Hematol* 37: (Suppl 1): 31–34; 2000
45. Reid MM. *Arch Dis Child* 72: 125–128; 1995
46. Quiquandon I et al. *Br J Haematol* 74: 223–228; 1990
47. Mazzucconi MG et al. *Acta Haematol* 77: 45–47; 1987
48. Brox AG et al. *Br J Haematol* 70: 341–344; 1988
49. Proctor SJ et al. *Blood* 74: 1894–1897; 1989
50. Chistolini A et al. *Haematologica* 77: 187–189; 1992
51. Chistolini A et al. *Br J Haematol* 80: 416–417; 1992
52. Durand JM et al. *Br J Haematol* 78: 459–460; 1991
53. Godeau B et al. *Am J Hematol* 44:70–72; 1993
54. Hernandez F et al. *Br J Haematol* 90: 473–475; 1995
55. Godeau B et al. *Br J Haematol* 97: 336–339; 1997
56. Radaelli F et al. *Br J Haematol* 104: 641–645; 1999
57. Emilia G et al. *Br J Haematol* 93: 341–344; 1996
58. Moskowitz IP et al. *Ped Hematol Oncol* 21: 77–79; 1999
59. Figueroa M et al. *N Engl J Med* 328: 1226–1229; 1993
60. Godeau B et al. *Blood* 82: 1415–1421; 1993
61. Godeau B et al. *Br J Haematol* 107: 716–719; 1999
62. Bussel JB. *Blood* 77: 1884–1893; 1991
63. Salama A et al. *Am J Hematol* 22: 241–250; 1986
64. Boughton BJ et al. *Clin Lab Haemat* 10: 275–284; 1988
65. Becker T et al. *Eur J Pediatr* 145: 166–169; 1986
66. Andrew M et al. *J Pediatr* 120: 522–527; 1992
67. Scaradavou A et al. *Blood* 89: 2689–2700; 1997
68. Andersen JC. *N Engl J Med* 330: 1560–1564; 1994
69. Caulier MT et al. *Br J Haematol* 91: 477–479; 1995
70. Kuhne T et al. *J Pediatr* 130: 17–24; 1997
71. Borgna Pignatti C et al. *Br J Haematol* 88: 618–620; 1994
72. Adams DM et al. *J Pediatr* 128: 281–283; 1996
73. Chen JS et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 19: 526–529; 1997