

La Porpora Trombocitopenica Immune (PTI) Malattia grave? No. Malattia fastidiosa? Sì

Marco Spinelli, Andrea D'Adda, Francesco Saettini, Momcilo Jankovic
Clinica Pediatrica, Università Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, AO San Gerardo, Monza

Viene data ai lettori una chiave d'interpretazione, la più corretta e idonea, di una patologia relativamente frequente in età pediatrica, da non considerare grave ma fastidiosa, perché spesso ci si deve convivere. Passo dopo passo, attraverso dati scientifici e osservazioni personali, si vuole cercare di rendere tale patologia più accettata dal bambino e dalla sua famiglia.

Definizione della patologia

Clinica

Comunemente il bambino manifesta segni e/o sintomi cutanei e/o mucosi che inducono il curante a eseguire un emocromo, con il conseguente riscontro di piastrinopenia. Quando presenti, le emorragie possono interessare la cute (ecchimosi e petecchie, che nel loro insieme costituiscono la *porpora*) e/o le mucose (epistassi, melena/rettorragia); si possono osservare cicli mestruali più abbondanti o vere e proprie metrorragie e, anche se più raramente, sanguinamento nel cavo orale ed ematuria. In casi ancor più rari (e più severi) le emorragie possono interessare organi o zone del corpo più profonde come nell'emorragia cerebrale, nell'emorragia addominale e negli ematomi muscolari.

Laboratorio

Si parla di piastrinopenia quando si osserva un valore di piastrine circolanti al di sotto di $100 \times 10^9/l$, non accompagnato da altre alterazioni dei valori dell'esame emocromocitometrico. Tale valore ridotto, solo in assenza di diatesi emorragica clinica, va riscontrato su almeno due campioni testati con anticoagulanti diversi (esiste infatti la pseudo-piastrinopenia da EDTA, una falsa riduzione del numero di piastrine dovuta all'agglutinazione delle stesse in presenza dell'anticoagulante EDTA, che può essere disconfermata eseguendo il prelievo in sodio citrato).

Fino al 2006, ma è tuttora presente sui comuni referti di laboratorio, il valore normale di piastrine era compreso tra $140 \times 10^9/l$ e $400 \times 10^9/l$. Pertanto, con il termine di piastrinopenia s'intendevano tutte quelle condizioni caratterizzate da una conta piastrinica inferiore a $140 \times 10^9/l$.

Attualmente il valore minimo normale di piastrine è stato abbassato a $100 \times 10^9/l$. Questo nuovo cut-off è stato proposto sulla base di tre considerazioni: a) è stato dimostrato che pazienti con un valore di piastrine compreso tra 100 e $150 \times 10^9/l$, seguiti con un follow up di 10 anni, hanno solo il 6,9% di possibilità di sviluppare una piastrinopenia persistente con valori minori di $100 \times 10^9/l$; b) pazienti di etnia non caucasica in buona salute possono presentare valori compresi tra 100 e $150 \times 10^9/l$; c) questo cut-off porta a escludere la modesta e "fisiologica" piastrinopenia presente in gravidanza.

La piastrinopenia è determinata dalla presenza di anticorpi (ecco perché si parla di *forma immune*) che aderendo alla superficie delle piastrine le opsonizzano facilitandone la distruzione da parte soprattutto della milza (come organo del sistema reticolo-endoteliale). Assieme a tale processo di aumentata eliminazione dal circolo sanguigno vi è anche una ridotta produzione da parte delle cellule addette alla formazione delle piastrine (i *megacariociti*, presenti nel midollo osseo). Questa ridotta produzione (o comunque una produzione che non consente di equilibrare l'aumentata distruzione) è dovuta sia all'azione degli anticorpi (che sono in grado di reagire anche contro i megacariociti) sia alla presenza di livelli non adeguati di *trombopoietina*, il principale fattore di crescita necessario a sostenere la produzione delle piastrine. Pertanto per *Trombocitopenia Immune* s'intendono comunemente le forme di piastrinopenia transitorie o persistenti caratterizzate dalla distruzione di piastrine mediata da autoanticorpi e linfociti T, in risposta a uno stimolo sconosciuto, associata in molti casi a diminuita produzione di piastrine.

Rispetto al recente passato non viene più utilizzata la denominazione precedente

di *Porpora Trombocitopenica Idiopatica* (pur mantenendo l'acronimo PTI), ponendo così l'accento sui meccanismi immunologici alla base della fisiopatologia della malattia. Poiché nella maggior parte dei pazienti i sanguinamenti sono minimi, l'International Working group sulle PTI (The Vicenza Consensus Conference, ottobre 2007) ritiene inappropriato l'utilizzo del termine "porpora". La PTI ha un'incidenza annua stimata in 3-10 casi/100.000 soggetti di età inferiore a 16 anni e si può osservare a ogni età, pur manifestandosi principalmente tra i 3 e i 10 anni. Il rapporto maschio-femmina è assolutamente indifferente.

Definizioni di PTI

La distinzione tra PTI primitive e secondarie assume notevole rilevanza clinica poiché divide i pazienti in due gruppi con differente storia naturale e diverse necessità terapeutiche.

- Le PTI primarie o primitive (80%) rappresentano un disordine di natura autoimmune in assenza di altre cause o patologie associate che possono essere messe in relazione a piastrinopenia. La diagnosi di PTI primaria rimane una diagnosi di esclusione poiché non sono disponibili parametri di laboratorio o sintomi clinici per stabilire con accuratezza la diagnosi.
- Le PTI secondarie (20%) rappresentano tutte le forme di trombocitopenia immuno-mediata, escluse le PTI primitive. In questi casi l'acronimo PTI dovrebbe essere seguito dal nome della patologia associata (per esempio farmaco-indotta o post-infettiva) (*tabella 1*).

Classificazione delle PTI primitive

Sia per le PTI primitive che per quelle secondarie si possono distinguere diverse fasi di malattia:

Per corrispondenza:
Momcilo Jankovic
e-mail: m.jankovic@hsgerardo.org

formazione a distanza

- *PTI di recente diagnosi (35%)* → durata massima di 3 mesi dal momento della diagnosi (sostituisce la precedente definizione di PTI acuta, da evitare sia per la vaghezza della terminologia che per la definizione *post hoc*).
- *PTI persistenti (30%)* → durata compresa tra 3 e 12 mesi dalla diagnosi (categoria che include i pazienti che non hanno raggiunto spontaneamente la remissione completa entro 3 mesi o che non hanno mantenuto la remissione completa dopo la sospensione della terapia di prima linea). In questo arco di tempo è ancora possibile che si verifichi una remissione spontanea della malattia.

- *PTI croniche (35%)* → pazienti che permangono piastrinopenici oltre 12 mesi dalla diagnosi ma non necessariamente permanenti (1-3%). Il tempo medio di risoluzione è 2-4 anni. Gli adolescenti rappresentano il gruppo con il maggior rischio di sviluppare PTI croniche o persistenti.

In base alla localizzazione e all'estensione delle manifestazioni emorragiche le PTI si possono distinguere in:

- forme *asintomatiche* o *paucisintomatiche* → nessuna manifestazione emorragica o poche petecchie sparse e qualche rara ecchimosi con assenza di manifestazioni emorragiche mucose (più frequenti nella PTI cronica);

TABELLA 1: PRINCIPALI CAUSE DI PTI SECONDARIE

- Lupus eritematoso sistemico
- Infezione da *Citomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*, *Helicobacter pylori*, *Epatite C*, *HIV*, *Herpes virus 1-2*, virus *Varicella-Zoster*
- Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi
- Farmaco-indotta
- Vaccinazioni
- Disturbi midollari (leucosi acuta, aplasia midollare)
- Sindrome di Fisher-Evans
- Immunodeficienza comune variabile
- Disturbi linfoproliferativi

TABELLA 2: GRADO DI SANGUINAMENTO NELLE PTI

GRADO	0	1	2	3	4
	No sanguinamento	Petecchie	Diatesi emorragica lieve	Diatesi emorragica cospicua	Diatesi emorragica debilitante
Cute	Nessuno	Sanguinamenti occasionali e/o petecchie sparse	Ecchimosi	Ecchimosi estese/franco sanguinamento	Diatesi a potenziale rischio mortale che necessita di trasfusioni e di terapia anti-shock
Cavo orale	Nessuno	Petecchie	Multiple lesioni sanguinanti	Sanguinamenti continui da gengive o da cavità orale	Diatesi a potenziale rischio mortale che necessita di trasfusioni e di terapia anti-shock
Epistassi	Nessuno	Sanguinamento quando si soffia il naso	Epistassi spontanea controllata dalla semplice pressione	Epistassi continua che richiede tamponamento o altre procedure	Diatesi a potenziale rischio mortale che necessita di trasfusioni e di terapia anti-shock
App. gastroenterico	Nessuno	Sangue occulto	Sangue rosso vivo (macroscopico) nelle feci	Sanguinamento profuso	Diatesi a potenziale rischio mortale che necessita di trasfusioni e di terapia anti-shock
App. genito-urinario	Nessuno	Ematuria microscopica	Ematuria macroscopica	Franco sanguinamento	Diatesi a potenziale rischio mortale che necessita di trasfusioni e di terapia anti-shock
App. ginecologico	Nessuno (nel periodo extramestrurale)	Spot emorragici	Sanguinamenti/spotting imprevedibili più abbondanti delle normali mestruazioni	Sanguinamento profuso/menorragia	Diatesi a potenziale rischio mortale che necessita di trasfusioni e di terapia anti-shock
App. polmonare	Nessuno	Occasionali tracce di sangue nella saliva	Grado modesto di emoftisi	Profusa emoftisi	Emoftisi che necessita di trasfusioni e di terapia anti-shock
Emorragia endocranica	Nessuno	Non applicabile	Non applicabile	Sanguinamenti minori confermati dalla TAC o dalla RMN	Sanguinamenti intracranici maggiori con deficit neurologici

Da: Webert KE, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91:1530-7.

TABELLA 3: SCHEMA RIASSUNTIVO (IN RIFERIMENTO ALLA SCALA DI SANGUINAMENTO DI TABELLA 2)

PTI acuta	
Forma asintomatica o paucisintomatica (grado 0-1)	<ul style="list-style-type: none"> - Nessuna terapia - Solo restrizione motoria
Forma con sintomatologia intermedia (grado 2)	<p>Se paziente gestito in regime ambulatoriale o di Day Hospital:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prednisone 2 mg/kg/die (o 60 mg/m²/die) in 2 somm per os per 2 sett, poi scalare nella 3^a settimana e sospendere il giorno + 21 (dose max: 75 mg/die) (assolutamente previo controllo dell'aspirato midollare) <p>Se in regime di ricovero, con possibilità di effettuare aspirato midollare diagnostico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metilprednisolone 30 mg/kg/die ev in 60' per 3 gg consecutivi (dose max: 1 g/dose) <p>Se in regime di ricovero, ma con impossibilità a effettuare aspirato midollare (es: ricovero nel week-end ecc.):</p> <ul style="list-style-type: none"> - IVIG 0,8 g/kg/die per 1 giorno
Forma con sintomatologia grave (grado 3-4)	<p>In regime di ricovero, con possibilità di effettuare aspirato midollare diagnostico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metilprednisolone 30 mg/kg/die ev in 60' per 3 gg consecutivi (dose max: 1 g/dose) <p>In regime di ricovero, ma con impossibilità a effettuare aspirato midollare (es: ricovero nel week-end ecc.):</p> <ul style="list-style-type: none"> - IVIG 0,8 g/kg/die per 1 giorno
PTI cronica	
Forma asintomatica o paucisintomatica (grado 0-1)	<ul style="list-style-type: none"> - Nessuna terapia - Restrizione motoria su attività molto a rischio: es. karatè, judo, tuffi dal trampolino di testa ecc.
Forma con sintomatologia intermedia (grado 2)	<p>1) e 2) sono alternabili (in caso di emorragie e/o se refrattarietà a queste terapie eseguite singolarmente) a metilprednisolone (ad alte dosi) 30 mg/kg/die ev 1 dose ogni 2-3 settimane</p> <p>1) prednisone (a basse dosi) 0,5-1 mg/kg/die in 2 somm per os per 2-3 settimane</p> <p>2) immunoglobuline (ad alte dosi) 0,2-0,4 g/kg/die ev per 1 dose ogni 1-2-3 settimane</p> <p>3) anti-CD20 (rituximab) 375 mg/m²/dose settimanale per 2-4 settimane</p>
PTI refrattaria o intollerante* alle terapie farmacologiche e/o PTI persistentemente sintomatica* e/o piastrinopenia persistente*	<p>Splenectomia laparoscopica (bambino > 6 aa) e ricerca milze succenturiate in caso di recidiva (specie se compare dopo 6-12 mesi)</p>
* per un periodo ≥12 mesi (grado 3-4)	

- forme con *sintomatologia intermedia* (bambino "bagnato") → petecchie diffuse e/o ecchimosi numerose e/o presenza di ematomi (emorragie profonde) ed emorragie mucose (più tipiche e più frequenti nella PTI di recente diagnosi);
- forme con *sintomatologia grave* → importanti e numerose manifestazioni emorragiche cutanee e mucose con grave compromissione di organo, associate a necessità di trattamento (acido tranexamico, immunoglobuline ad alte dosi, corticosteroidi) e/o d'intervento terapeutico aggiuntivo (trasfusione di emoderivati), e/o con paziente in pericolo di vita, indipendentemente dalla fase della malattia (forme rare [0,1-0,5%], di solito caratterizzate da piastrine < 10x10⁹/l).

Attualmente l'unico strumento in grado di definire il grado di sanguinamento è il *World Health Organization (WHO) Bleeding Scale* o *Scala di Sanguinamento (tabelle 2 e 3)*. Infatti, non sono state ancora validate con studi su ampia scala metodiche più specifiche per classificare l'entità delle manifestazioni emorragiche.

Diagnosi

Per porre diagnosi di PTI primitiva possono essere sufficienti un'attenta raccolta dell'anamnesi personale e familiare, un esame fisico accurato, un emocromo completo con formula e volume piastrinico (MPV – un volume piastrinico inferiore a 5 fl potrebbe essere indicativo di una forma d'immunodeficienza, per es. sindrome di Wiskott-Aldrich), la valutazione di uno striscio di sangue periferico al microscopio ottico, la ricerca d'infezioni virali con particolare riferimento all'EBV, al CMV e al Parvovirus, la coagulazione e l'autoimmunità (*in primis* ANA, LAC, Ab anticardiolipina, Ab antifosfolipidi). Se da tutte queste indagini non emergono anomalie non sono necessarie ulteriori ricerche.

Attualmente è in corso di discussione la necessità di effettuare l'aspirato midollare nel caso in cui all'esame obiettivo e agli esami ematochimici non vi siano sospetti di leucosi acuta o di aplasia midollare. A favore però dell'esecuzione dell'aspirato midollare sono i seguenti punti: a) esame oggi di facile esecuzione e senza traumi per il bambino perché viene quasi sempre effettuato in narcosi;

TABELLA 4: PRINCIPALI ELEMENTI DELL'ESAME OBIETTIVO IN UN BAMBINO CON SOSPETTA PTI

- Assenza di diatesi emorragica oppure petecchie ed ecchimosi sparse oppure bambino "bagnato"
- Fegato, milza e linfonodi: non ingrossati
- Evidenza d'infezione: non indispensabile
- Valutazione di eventuali note dismorfiche, suggestive per sindromi genetiche

b) fornisce un'informazione importante per fare una comunicazione di diagnosi alla famiglia in grado di dare sicurezza e tranquillità; c) esclude la presenza di forme "insidiose" come la mielodisplasia e un'iniziale aplasia midollare.

Un midollo osseo tipico per PTI è caratterizzato da un quadro midollare normorap-presentato con normali curve maturative, megacariociti in genere più numerosi con presenza di micromegacariociti e assenza di figure di campeggiamento (= piastrinogenesi), e saltuaria discreta eosinofilia.

Alcuni studi su pazienti con PTI cronica (con valori di piastrine tendenzialmente $> 30 \times 10^9/l$) hanno evidenziato l'importanza di eseguire la ricerca dell'*Helicobacter pylori*, in quanto è stata dimostrata la correlazione tra infezione da *H. pylori* e piastrinopenia cronica e la conseguente ripresa della conta piastrinica dopo eradicazione del germe. La bassa predittività diagnostica e prognostica degli anticorpi anti-piastrine, rispetto ai costi attuali per la loro esecuzione, rende tale ricerca poco suggerita (tabella 4).

Terapia

Nel trattamento delle PTI l'obiettivo è il raggiungimento di un livello di piastrine nel range di normalità ($100-400 \times 10^9/l$) ma soprattutto la riduzione degli eventi emorragici spontanei e/o traumatici.

Il trattamento deve tener conto della gravità della patologia (sintomatologia intermedia o grave) e dell'età del paziente, in quanto il rischio di sanguinamento e il tasso di mortalità per episodi emorragici diminuiscono con l'aumentare dell'età. Queste premesse sono importanti per giustificare un atteggiamento scarsamen-

te interventista nei bambini asintomatici e/o con prevalenti manifestazioni emorragiche cutanee e/o con un numero di piastrine $> 20 \times 10^9/l$ per i quali sia possibile per l'età ottenere una limitazione dell'attività fisica. Secondo la maggior parte degli Autori, ma non esiste una completa univocità, tali pazienti potrebbero non essere trattati all'esordio della malattia.

La comparsa del menarca, dopo aver spiegato alla paziente e alla famiglia quali sono le normali quantità e durata delle perdite mestruali, non rappresenta di per sé un'indicazione al trattamento.

All'esordio della malattia occorre avere ben presenti i seguenti punti:

- il rischio di emorragia endocranica spontanea (l'unica vera urgenza di tale patologia) è maggiore nei primi 10 giorni di malattia, è direttamente proporzionale al grado di severità della piastrinopenia e alla evidenza di traumi cranici, ed è inversamente proporzionale all'età dei bambini;
- essendo sconosciuta la causa della malattia e non chiaro il meccanismo eziopatogenetico, la terapia non è curativa ma è soprattutto sintomatica;
- la malattia può esporre a gravi rischi comportamentali sia il bambino (per es. isolamento, esasperazione dei controlli, inattività fisica) che la famiglia (per es. ansia, fobia, iperprotezionismo).

I farmaci utilizzati in prima linea sono i corticosteroidi (per os o per ev in boli di 3 giorni) e/o le immunoglobuline ad alte dosi (per ev). Non vi sono differenze di efficacia tra i due. I primi hanno costi decisamente inferiori e i possibili effetti collaterali (per es. ipertensione arteriosa, gastrite, iperfagia, iperglicemia) sono del tutto irrilevanti.

In caso d'impossibilità all'esecuzione immediata di un aspirato midollare, è consigliato l'uso delle immunoglobuline ad alte dosi così da non compromettere la valutazione dello stesso.

La risposta al trattamento può essere:

- *completa* (RC) → piastrine $\geq 100 \times 10^9/l$ e conseguente assenza di diatesi emorragica muco-cutanea per più di 6 settimane dalla sospensione della terapia;
- *parziale* (RP) → aumento della conta piastrinica con riscontro di un valore maggiore di $30 \times 10^9/l$ e/o incremento maggiore del doppio rispetto al valore basale, in assenza di diatesi emorragi-

ca muco-cutanea per più di 6 settimane dalla sospensione della terapia;

- *assente* (NR) → piastrine $< 30 \times 10^9/l$ o incremento minore del doppio rispetto al valore basale e/o presenza di diatesi emorragica muco-cutanea.

Si definisce *perdita della risposta* la riduzione delle piastrine $< 30 \times 10^9/l$ e soprattutto la comparsa/ripresa della diatesi emorragica muco-cutanea dopo una fase di RC o RP.

Approccio terapeutico nelle PTI di recente diagnosi

La strategia terapeutica da adottare in pazienti con numero di piastrine $< 20 \times 10^9/l$ dipende dalla diatesi emorragica: per diatesi cutanea lieve o modesta è preferibile l'uso dello steroide per os (prednisone) al dosaggio "standard" di 2 mg/kg/die o 60 mg/m²/die in 2 somministrazioni per un periodo di 2 settimane con progressivo scalo fino a sospensione il 21° giorno: dose massima 75 mg/die. Ciò consente una gestione del bambino a domicilio senza necessità di ospedalizzazione.

Nei bambini però con diatesi emorragica mucosa in cui si voglia ottenere un più rapido incremento delle piastrine per il maggiore rischio emorragico (traumi, emorragie cerebrali, interventi chirurgici, età) e ridurre i tempi di eventuale ospedalizzazione è preferibile l'uso di:

- a) steroidi ad alte dosi per ev (metilprednisolone 30 mg/kg/die per 3 giorni: dose massima 1 g/die) in 1 ora; o di
- b) immunoglobuline ad alte dosi per ev (800 mg/kg/dose per 1 giorno) in 3-4 ore.

Tali provvedimenti terapeutici sono da considerarsi in regime di ricovero breve, della durata massima di 3-4 giorni.

Occorre però comportarsi diversamente di fronte alle seguenti eventualità:

- un esordio nel fine settimana: è impossibile eseguire un aspirato midollare, quindi va scelta la terapia con alte dosi d'immunoglobuline;
- un esordio con modesta diatesi emorragica (grado 0-1 della scala di sanguinamento): si può essere attendisti senza iniziare alcun trattamento a meno che le piastrine siano $< 20 \times 10^9/l$;
- un esordio con sintomatologia intermedia (fino a grado 3 della scala di sanguinamento): è preferibile trattare

il bambino per accelerare la risalita delle piastrine o comunque per aver un miglior controllo clinico della diatesi emorragica.

Approccio terapeutico nelle PTI croniche

Tale tipo di approccio contempla, invece, i seguenti punti:

- occorre valutare esclusivamente la clinica presentata dal bambino piastrino-

penico nel periodo di osservazione e non considerare la conta piastrinica; ricordiamo che dopo la fase acuta il midollo osseo produce piastrine giganti (con volume piastrinico “MPV” decisamente maggiore rispetto alla norma, cioè $MPV > 7$ fl) che vengono immesse in circolo con conseguente migliori attività funzionale coagulatoria;

- anche dopo il 6°-12° mese di malattia è possibile osservare un’evoluzione

favorevole spontanea o in concomitanza di episodi infettivi (solitamente infezioni virali);

- nel tipo di strategia da seguire devono essere tenuti in considerazione i possibili danni psicologici al bambino e alla famiglia.

Eventuali trattamenti comprendono cicli al massimo quindicinali di terapia steroidea per os a dosaggio basso (prednisone 0,5-1 mg/kg/die), oppure immunoglobuli-

Box

Qualche “pillola” di attenzione nel follow-up post - splenectomia

- Iniziare acido acetilsalicilico (*Aspirinetta* cp 100 mg) con dose di 3-5 mg/kg/die somministrandolo a giorni alterni a distanza minima di 4-5 giorni dall’intervento se piastrine $> 800 \times 10^9/l$ da embriacare con enoxaparina. Nel caso in cui il paziente venga dimesso senza acido acetilsalicilico, prevedere un controllo ravvicinato dell’emocromo (5-7 giorni) in Day Hospital.
- Ricordare alla famiglia e ai curanti il potenziale rischio di sepsi e la necessità d’iniziare prontamente terapia antibiotica ad ampio spettro (per esempio amoxicillina+clavulanico oppure cefixima) in caso di febbre e valutazione clinica urgente anche ad anni di distanza dall’intervento.
- Ricordare la necessità di eseguire la *profilassi con benzatilpenicillina* intramuscolo ogni 21-28 giorni per almeno 6 mesi dall’intervento. Nelle situazioni a “rischio sociale” o in cui si suppone una scarsa compliance della famiglia alla terapia antibiotica in caso di febbre, la profilassi intramuscolare trova indicazione per tutti i 5 anni che seguono la splenectomia o fino ai 18 anni e potenzialmente a vita.
- In assenza di complicanze i controlli ematologici si eseguiranno ogni 7-15 gg per il primo mese, quindi mensili per i successivi 2 mesi, indi in relazione alle singole problematiche.
- La terapia antiaggregante una volta introdotta andrà modulata in base ai valori di piastrine e sarà da proseguire fino a valori piastrinici stabilmente inferiori a $800 \times 10^9/l$ (in almeno 2 rilievi consecutivi).

Possibile complicanza: trombosi venosa spleno-portale

La trombosi dei vasi spleno-portali rimane una possibile complicanza della splenectomia che insorge generalmente entro i primi 30-60 giorni dall’intervento ed è dovuta alla modificazione del flusso sanguigno locale.

Si manifesta con dolori addominali diffusi riferiti prevalentemente in regione epigastrica e irradiati al dorso, spesso in assenza di febbre o alterazioni ematochimiche di rilievo, più spesso in pazienti che hanno interrotto la profilassi anticoagulante, ma raramente può insorgere anche in corso di profilassi con aspirina e/o fraxiparina. La diagnosi viene posta con l’ecocolordoppler dei vasi spleno-portali.

La terapia prevede:

- digiuno per 12-24 ore
- infusione di mantenimento
- enoxaparina sottocute a dose terapeutica 100 U/kg (negli adulti 6000 U massimo) ogni 12 ore da proseguirsi per circa 7 giorni dopo la risoluzione ecografica del trombo, indi da

proseguirsi alla dose profilattica di 100 U/kg die per 6 mesi (ricordarsi di sospendere in tal caso l’attività sportiva durante la somministrazione dell’eparina). Negli adolescenti o adulti può essere sostituita con dicumarolico orale. Se la trombosi è insorta in soggetti già in profilassi eparinica allora vi è l’indicazione al trattamento con eparina endovenosa alla dose di 100 U/kg unica dose in bolo (in 100 ml di soluzione fisiologica), seguita da enoxaparina a dose terapeutica fino a risoluzione del trombo e quindi anticoagulante orale.

Dopo un episodio trombotico, il rischio di recidiva locale è circa del 5% e, nel caso di recidiva, il paziente deve essere posto in terapia con anticoagulanti orali a vita.

Le novità terapeutiche in tema di PTI croniche

Recentemente sono stati approvati per la popolazione adulta, come terapia di seconda linea, due nuovi principi attivi che rientrano nella famiglia degli agonisti del recettore della trombopoietina (agenti trombopoietici): romiplostim ed eltrombopag. La trombopoietina (TPO) è un fattore di crescita endogeno che si lega al recettore della trombopoietina (TPO-R) presente sulle cellule staminali pluripotenti, stimolando la crescita delle unità formanti colonie di megacariociti (meg-CFU). Inoltre, è stato dimostrato che il TPO-R è presente persino sui megariociti e sulle piastrine mature, suggerendo che la TPO deve avere anche un ruolo diretto nella sopravvivenza delle piastrine stesse.

Romiplostim ed eltrombopag sono indicati nel trattamento della PTI cronica refrattaria ai trattamenti di prima linea, sottoposti o meno a splenectomia. La dose dei farmaci deve essere individualizzata sulla base del conteggio delle piastrine con l’obiettivo di mantenere un valore di piastrine $> 50 \times 10^9/l$. La somministrazione è quotidiana (1 volta/die) per os. Il profilo di sicurezza appare rassicurante: nausea e vomito sono i due eventi indesiderati più frequenti. Bisogna oltremodo mantenere l’attenzione sulla funzionalità epatica (AST, ALT, bilirubina), sugli eventi tromboembolici anche con conta piastrinica normale o bassa e sullo sviluppo o progressione di fibrosi a livello midollare conseguente alla continua stimolazione della cellula staminale pluripotente.

Nella popolazione pediatrica tali farmaci sono attualmente soggetti a studi di fase I-II. È attualmente in corso uno studio di fase I-II sull’eltrombopag (PETIT2 [PEdiatric patients with Thrombocytopenia from ITp] 115450 by GlaxoSmithKline) che prevede l’arruolamento a livello mondiale di 75 pazienti pediatrici con PTI cronica con piastrine $< 30 \times 10^9/l$ (in Italia sono stati arruolati 16 pazienti), e i cui dati preliminari saranno disponibili nella seconda metà del 2013.

ne per ev (200-400 mg/kg/dose) da una volta alla settimana a una volta ogni 3 settimane (terapia di mantenimento in caso di persistenza della diatesi emorragica: per es. metrorragia nelle ragazze o epistassi refrattarie). In caso di refrattarietà a tali terapie e in presenza di sintomatologia emorragica, è previsto l'uso alternato (assenza di resistenza crociata) con metilprednisolone a dose elevata (30 mg/kg/die in dose unica) ogni 2-3 settimane. Tutto ciò è rivolto a ottenere il controllo clinico della diatesi e non la normalizzazione o la risalita delle piastrine.

In alcuni pazienti non responsivi alle terapie con immunoglobuline e/o corticosteroidi né dal punto di vista d'incremento del numero delle piastrine né dal punto di vista di miglioramento della diatesi emorragica, è stato introdotto l'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab) alla dose di 375 mg/m²/settimana per 2 massimo 4 settimane, con una somministrazione mensile d'immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa (800 mg/kg/dose) per 6 mesi. Tale terapia, soprattutto se effettuata in concomitanza alla terapia steroidea con desametasone, si è dimostrata efficace (non risolutiva nella maggior parte dei casi) ma associata a un conseguente periodo prolungato d'immunodeficienza con elevato rischio infettivo.

La splenectomia, spesso eseguibile in laparoscopia in quanto i pazienti con PTI non presentano splenomegalia, viene considerata nelle PTI refrattarie alle terapie farmacologiche persistentemente sintomatiche e con pazienti di età superiore ai 6 anni, anche se oggi si tende ad aspettare l'età post-puberale. Infatti si è osservato come la pubertà, caratterizzata dalla produzione di ormoni sessuali, possa essere un periodo della vita in cui tale patologia è in grado di migliorare spontaneamente fino addirittura a guarire (osservazione personale). In circa il 70-80% dei piastrinopenici cronici splenectomizzati è attesa una normalizzazione del numero delle piastrine. L'insuccesso è comunque più basso: infatti nel restante 20-30% la maggior parte mantiene un valore di piastrine intorno a 50x10⁹/l, un valore capace di garantire l'assenza di diatesi emorragica (solo il 2-3% può avere ancora problemi clinici rilevanti). Prima della splenectomia va prevista la vaccinazione antipneumococcica, antimeningococcica e anti-*Haemophilus in-*

fluenzae, e in seguito alla splenectomia, in occasione di episodi febbrili, s'inizia al più presto terapia antibiotica per os indipendentemente dall'eziologia dell'infezione. Nei casi d'insuccesso si prevede la ricerca scintigrafica di eventuali milze accessorie che possono essere responsabili del protrarsi della piastrinopenia (specie quando la piastrinopenia ricompare dopo un periodo di 6-12 mesi di normalizzazione).

Vaccini e PTI

L'incidenza di reazioni avverse sistemiche in seguito a vaccinazioni è un evento raro (< 0,2/milione di dosi). L'incidenza di PTI secondaria a vaccinazione è di circa 0,18/milione di dosi. L'associazione più diretta rimane quella con il vaccino Morbillo-Rosolia-Parotite (MMR) e solitamente si verifica generalmente entro 6 settimane dalla vaccinazione.

Pertanto, il rapporto rischio/beneficio risulta a favore della vaccinazione, tenuto conto delle possibili sequele delle malattie naturali, del decorso benigno della PTI in età pediatrica e del fatto che la piastrinopenia non è inclusa nelle controindicazioni o nelle precauzioni generali, ma è citata solo tra le precauzioni in caso di vaccinazione MMR di soggetti con storia di piastrinopenia.

Un storia personale di pregressa PTI non controindica l'esecuzione di vaccinazioni e in particolare della vaccinazione MMR. Ricordiamo inoltre che già a partire dagli anni '80 sono segnalati casi di PTI con risoluzione dopo aver effettuato la vaccinazione anti-morbillo.

Farmaci e PTI

L'utilizzo del paracetamolo è consentito per tutti i pazienti con PTI. I salicilati e i FANS invece devono essere utilizzati con cautela perché i primi possono provocare quadri di disaggregazione piastrinica, mentre i secondi possono facilitare allungamenti del tempo di coagulazione (vie intrinseca ed estrinseca). Non vi è alcuna controindicazione all'uso di qualsiasi antibiotico.

Attività fisica/sport e qualità di vita

Le raccomandazioni circa le attività quotidiane e sportive consentite nei pazienti pediatrici affetti da PTI cronica trovano una base soprattutto nel "buon senso" e nell'esperienza del singolo Centro. Una

PTI cronica, come tutte le malattie ad andamento persistente nel tempo, è in grado di compromettere seriamente la qualità di vita del bambino/ragazzo e della famiglia, se non viene compresa e accettata adeguatamente. Occorre pertanto promuovere un'aperta comunicazione di diagnosi e del progetto di cura, nel rispetto dell'età e delle capacità di comprensione del paziente (di solito sopra i 6 anni) e della famiglia. Considerando che i pazienti con PTI cronica solitamente liberano in circolo piastrine con un volume aumentato con conseguente migliore funzionalità, l'attività quotidiana intesa sia come frequenza a scuola che come attività di gioco e/o sportiva deve essere consigliata. Solo così può essere consentito alla famiglia di vivere la patologia con minor angoscia e al bambino/ragazzo di avere minime limitazioni attitudinali.

Per raggiungere questo obiettivo va enfatizzata la necessità di limitare il più possibile i controlli del conteggio piastrinico, in quanto il numero altamente oscillante delle piastrine per la loro breve emivita (circa 4 giorni) crea inevitabilmente stress con conseguente difficoltà di comprenderne il significato.

Nel nostro Centro, una volta posta diagnosi di PTI e impostata la terapia più adeguata, i controlli clinici ed ematochimici vengono effettuati secondo la seguente cadenza: una volta al mese per i primi 2 mesi, quindi una volta ogni 3 mesi per i successivi 6 mesi, infine una volta ogni 6 mesi fino a risoluzione o definizione di PTI cronica a decorso permanente. Almeno una volta all'anno è importante controllare tra gli esami ematochimici il pannello autoimmunitario, così da monitorare l'eventuale positività di autoanticorpi (non bisogna stancarsi di tenerli sotto controllo, ricordando che il tempo di comparsa di un'eventuale malattia del collagene, anticipata dalla sola PTI, può essere anche di 8-10 anni).

L'obiettività clinica deve essere la vera "spia" a cui fare riferimento.

La PTI cronica dovrebbe condizionare il meno possibile la "quotidianità" (o la "normalità") del bambino/ragazzo e della sua famiglia.

Ovviamente gli sport devono essere autorizzati in rapporto al loro rischio traumatico:

- mai autorizzati (alto rischio traumatico): lotta, boxe, arti marziali, rugby, tuffi ecc., perché il rischio è una concussione continua (trauma ripetitivo);
- talora consentiti (in base a una valutazione attenta del singolo caso che tenga conto del controllo della diatesi emorragica e delle condizioni psicofisiche del soggetto): calcio, sci, ginnastica, basket, equitazione ecc.;
- consentiti (basso rischio traumatico): nuoto, jogging, tennis, ciclismo (con caschetto) ecc.

Per i bambini in età prescolare non è controindicata la frequentazione della scuola materna e/o asilo nido. Inoltre si raccomanda di prestare attenzione a possibili rischi di traumatismo cranico in ambito domestico (scale interne, letti a castello ecc.).

N.B.: in Italia esistono Linee Guida AIEOP per PTI acute e croniche. Il nostro lavoro è un "accomodamento" esemplificativo di quanto fatto a livello nazionale (GdL Coagulopatie, coordinato dal professor U. Ramenghi, Torino).

Considerazioni finali

Una simile patologia richiede una comunicazione di diagnosi ben precisa e chiara fin dall'esordio per fugare errate considerazioni diagnostiche e prognostiche e ben definire le modalità terapeutiche attuali.

La comunicazione, in sintesi, deve così esprimersi:

1. la malattia "immune" non ha una causa nota, per cui se non si conosce l'eziologia, NON può esserci una terapia curativa ma solo sintomatica (così da giustificare i limiti della terapia).
2. La malattia prevede la comparsa spontanea (indotta solo nel 50% dei casi, per esempio da uno stimolo infettivo) di anticorpi anti-piastrine. Pertanto, come spontaneamente compare, altrettanto spontaneamente deve guarire. Il problema è: in quanto tempo? Da alcune settimane ad alcuni anni. Pertanto viviamo bene questa malattia evitando che diventi pericolosa dal punto di vista psico-emozionale.
3. La natura non è sprovveduta e già dopo le prime due settimane circa l'organismo si autodifende producendo piastrine "giganti" con miglior effetto protettivo dal punto di vista antiemorragico.

4. La forma acuta tende a risolversi entro un anno, con un tempo medio di normalizzazione del numero di piastrine intorno ai 4 mesi, mentre la forma cronica (che non significa permanente ma superiore a un anno) ha un tempo medio di risoluzione intorno ai 4-5 anni.
5. Non inseguiamo il numero di piastrine perché è molto oscillante! Manteniamo l'attenzione più sulla clinica del paziente che sul numero di piastrine.
6. Occorre avere pazienza, non limitare la vita del bambino e voler bene alla PTI.

Conclusione

Perché questa non è una malattia grave?

- Perché il rischio di vita o quello d'invalidità per un bambino sono pressoché assenti.

Perché invece è una malattia fastidiosa?

- Perché è in grado di compromettere la qualità di vita non solo del bambino (limitazioni eccessive) ma di tutta la famiglia.
- Perché è in grado d'indurre timori e quindi una continua ricerca del perché e dell'eventuale sua lunga durata con facili migrazioni in altri Centri e consulenze ripetute.
- Perché occorre "capirla" e non accettarla passivamente. ♦

Bibliografia di riferimento

- Bianchette VS, Luke B, Andrew M, et al. A prospective randomized trial of high-dose intravenous immunoglobulin G therapy, oral prednisone therapy and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993;123(6):989-95.
- Buchanan GR, de Alarcon PA, Feig SA, et al. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura-management in childhood. *Blood* 1997;89(4):1464-5.
- Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;118(1):28-36. doi: 10.1182/blood-2010-10-313908.
- De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica* 2000;85(4):420-4.
- De Mattia D, Del Vecchio GC, Giordano P. Attuali orientamenti nel trattamento della piastrinopenia acuta idiopatica (immune) in età pediatrica. *Riv Ital Pediatr* 1998;24:37-8.
- De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, et al. Management of chronic childhood immune throm-

bocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematol* 2010;123(2):96-109. doi: 10.1159/000268855.

George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3-40.

Grace RF, Long M, Kalish LA, Neufeld EJ. Applicability of 2009 international consensus terminology and criteria for immune thrombocytopenia to a clinical pediatric population. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(2):216-20. doi: 10.1002/pbc.23112.

Habermatz B, Sauerland S, Decker G, et al. Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2008;22(4):821-48. doi: 10.1007/s00464-007-9735-5.

Jankovic M, Ronzoni S, Tschümperlin B, Biondi A. La PTI immunologica in età pediatrica: ancora domande e poche certezze. *Prosp Ped* 1997;27:327-32.

Law C, Marcaccio M, Tam P, et al. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1997;336(21):1494-8.

Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *J Pediatr* 2010;156(4):623-8. doi: 10.1016/j.peds.2009.10.015.

Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine* 2007;25(3):570-6.

Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(116):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.

Nieto M, Calvo G, Hudson I, et al. The European Medicines Agency review of eltrombopag (Revolade) for the treatment of adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Humane use. *Haematologica* 2011;96(9):e33-40. doi: 10.3324/haematol.2011.048819.

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386-93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.

Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984;6(2):165-9.

Schipperus M, Fijnheer R. New therapeutic options for immune thrombocytopenia. *Neth J Med* 2011;69(11):480-5.

Tamminga RY, Bruin MC. Rituximab treatment for symptomatic chronic ITP. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47 (5 suppl):714-6.

von Mackensen S, Nilsson C, Jankovic M, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for children & adolescents with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP-QoL). *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5 suppl):688-91.

Weber K, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91(11):1530-7.