

D. De Mattia
G. C. Del Vecchio
A. De Santis
P. Giordano

Dipartimento di Biomedicina
dell'Età Evolutiva,
Università di Bari

Management delle piastrinopenie croniche e delle piastrinopatie in età pediatrica



Piastrinopenie croniche

La porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) è nell'età pediatrica una malattia il più delle volte autolimitantesi, con guarigione nell'80% circa dei casi entro i 6 mesi dalla diagnosi. Il restante 20% dei pazienti, in cui la piastrinopenia è ancora presente dopo 6 mesi dall'esordio, viene considerato affetto da PTI cronica.¹ Il sesso femminile, un'età alla diagnosi superiore ai 10 anni ed una conta piastrinica alla diagnosi superiore a $20 \times 10^9/L$, sono variabili che si associano ad un più elevato rischio di evoluzione in PTI cronica.² Più del 50% dei pazienti con PTI cronica ottiene una remissione spontanea di malattia entro i primi 4 anni dalla diagnosi. Infatti è stato osservato come nel corso di 4-5 anni, il 10-15% di casi per anno raggiunga una normalizzazione spontanea della conta piastrinica.³

In corso di cronicità il paziente può manifestare un andamento di tipo ciclico o mostrarsi refrattario o dipendente dal trattamento farmacologico. Inoltre in altri casi è possibile che si manifesti nel tempo il carattere secondario della piastrinopenia, pertanto sarà opportuno riconsiderare periodicamente (in relazione alla clinica

o comunque almeno ogni 6-12 mesi) ipotesi eziologiche differenti anche se già considerate in precedenza. Occorrerà riconsiderare le piastrinopenie su base genetica così come quelle secondarie ad altre patologie quali malattie autoimmuni sistemiche, patologie mielo o linfoproliferative, infezioni e quant'altro non chiaramente evidente in precedenza. In tale ottica informazioni aggiuntive si potranno acquisire dalla storia clinica e dalla valutazione della risposta ai trattamenti precedenti. A tal proposito è opportuno ripetere l'esame dello striscio di sangue periferico, sia per rivalutare la morfologia piastrinica, sia per la ricerca di anomalie a carico della serie eritrocitaria o granulocitaria.⁴ È di fondamentale importanza eseguire l'ago-aspirato midollare soprattutto se il paziente non è stato trattato con steroidi e si prevede di farlo, così come ripetere tale esame sulla scorta di nuovi dati clinici, di inefficace risposta al trattamento con immunoglobuline, o di alterazioni a carico della serie eritrocitaria o granulocitaria riscontrate allo striscio di sangue periferico o all'esame emocromocitometrico.⁵

La maggior parte dei bambini con PTI cronica ha meno manifestazioni emorragiche rispetto alle

forme acute anche con conta piastrinica molto bassa ($<20 \times 10^9/L$), e non richiede trattamenti, soprattutto quando la sintomatologia è minima o assente.

La decisione se e quando trattare un paziente con PTI cronica va considerata tenendo conto della situazione complessiva del bambino che comprenda vari fattori oltre la conta piastrinica quali l'espressività clinica, l'entità delle manifestazioni emorragiche, eventuali co-morbidità, l'età e lo stile di vita, il livello socio-culturale della famiglia.

In generale il trattamento dovrebbe basarsi su tre criteri: dovrebbe essere di utilità clinica, con effetti collaterali che non dovrebbero superare i rischi della patologia, e dovrebbe far sentire meglio il bambino, consentendogli una buona qualità di vita.

Si distinguono le seguenti situazioni che richiedono un intervento terapeutico:

Terapia d'urgenza o sintomatica

Da attuare occasionalmente quando un paziente si trovi in condizioni che lo richiedano. In questo caso valgono le stesse indicazioni della PTI acuta dando una valenza diversa alla soglia piastrinica, anche in relazione alla storia clinica del paziente. Perciò le strategie terapeutiche in caso di sanguinamento o di preparazione a manovre invasive dovrebbero mirare a raggiungere una conta piastrinica emostaticamente efficace piuttosto che numericamente normale;

Immunoglobuline endovena (IVIG), la cui efficacia a breve termine è ampiamente dimostrata nelle PTI acute e croniche alla dose raccomandata di 0,8 g/kg e.v.. Induce una risalita della conta piastrinica in più dell'80% dei casi.⁶

In alternativa, senza priorità, *Metilprednisolone 15-30 mg/kg/die e.v.* (max 1 gr.) per 3 gg, che si dimostra sostanzialmente equivalente alle IVIG.

La scelta tra le due opzioni dipenderà soprat-

tutto dalla storia clinica, da precedenti risposte, dagli effetti collaterali manifestati e da fattori individuali che tengano conto delle conseguenze della terapia sulla qualità di vita del paziente. Come per le gravi forme acute in casi selezionati è possibile combinare i trattamenti ed aggiungervi trasfusione piastrinica.

Terapia di seconda scelta è invece l'uso delle Immunoglobuline anti-D (Ig anti-D) endovena, indicate comunque solo per pazienti di gruppo sanguigno Rh positivo e non splenectomizzati, in quanto efficace in circa il 70% dei casi. La dose di 75 $\mu\text{g/kg}$, a confronto con dosi più basse, è stata messa in relazione a maggiore efficacia ma non a maggiore rischio di emolisi ed è quindi quella raccomandata.⁷

Per quanto riguarda la preparazione ad interventi chirurgici, i soggetti asintomatici candidati a interventi a basso rischio emorragico non richiedono in genere trattamento se hanno almeno un livello di piastrine di $20-30 \times 10^9/L$. Per gli interventi ad alto rischio emorragico saranno da applicare strategie volte all'incremento della conta piastrinica al di sopra della soglia di $50 \times 10^9/L$ con i suddetti farmaci, eventualmente combinati fra loro.

In caso di sanguinamento grave non controllato o in caso di mancata risposta ai suddetti farmaci è possibile ricorrere alle trasfusioni di concentrati piastrinici e all'uso di fattore VIIa ricombinante, sino anche alla splenectomia in caso di emergenza emorragica.

Terapia di mantenimento

Che prevede l'osservazione o interventi terapeutici da attuarsi in un paziente in cui non vi è soddisfacente controllo della sintomatologia;

Ig anti-D e.v.; questa terapia presenta il vantaggio di poter essere somministrata rapidamente in push, di essere meno costosa delle IVIG, di avere effetti collaterali accettabili per frequenza, qualità ed entità. L'effetto indesiderato più frequente, cioè l'emolisi con diminuzione dell'emoglobina circolante è riportato tra

0.5 e 2 g nella maggior parte dei pazienti.⁷

IVIG come seconda scelta, in quanto questa opzione terapeutica è altamente efficace a breve termine ed anche a lungo termine, come strategia atta a prevenire la splenectomia; al tempo stesso è costosa, onerosa per il paziente che deve sottoporsi ad infusione e.v. per 4-8 ore, gravata di effetti collaterali abbastanza frequenti, stimati tra il 5 e il 70%. Nei pazienti che presentino effetti collaterali si può proporre una profilassi con prednisone a 2 mg/kg/die per 4 giorni a partire dal giorno dell'infusione, in quanto in grado di far diminuire del 78% il rischio di complicazioni neurologiche.

La terapia steroidea, nelle sue varie formulazioni, è invece gravata di effetti collaterali troppo frequenti e rilevanti per poter essere indicata come terapia di mantenimento continuativa; gli studi riportano trial che prevedono la somministrazione di cicli di steroidi al massimo per 6 mesi. Tra questi l'uso di desametasone per os ad alte dosi, fino a 6 cicli di 0.6 mg/kg per 4 giorni ogni quattro settimane, si è rivelato efficace nell'indurre una remissione totale o parziale a lungo termine, ma sono stati riportati anche risultati transitori o francamente deludenti. Pertanto può essere indicato come terapia da attuare per 6 mesi con lo scopo di ottenere una remissione stabile, ma non come terapia di mantenimento.⁸

Terapia con intento di remissione definitiva

Splenectomia: indicata nei pazienti di età superiore a 5-6 anni con PTI cronica (preferibilmente con una storia di almeno 4 anni) sintomatica o con qualità di vita scadente, in cui la terapia medica fallisce, crea dipendenza o causa eccessiva tossicità. Induce remissione nel 70-90% dei pazienti. I casi di non risposta o recidiva post-splenectomia possono mostrare risposta in una elevata percentuale (50%) con ulteriori terapie mediche, cioè la splenectomia spesso converte pazienti refrattari in respon-

ders. In considerazione del rischio di sepsi post splenectomia è raccomandata la vaccinazione anti-pneumococcica, anti-meningococcica e anti-*Haemophilus influenzae* almeno 2 settimane prima della splenectomia. È consigliata anche la vaccinazione anti-influenzale, per la presenza di un maggior rischio di infezioni virali complicate nei soggetti splenectomizzati. È fondamentale informare il paziente e la famiglia riguardo al rischio di sepsi, con incoraggiamento ad adeguate misure comportamentali (evitare situazioni a rischio, tempestiva terapia antibiotica in caso di febbre, etc).⁹

Piastrinopatie

Le piastrinopatie possono essere classificate in difetti di adesione (sindrome di Bernard Soulier, pseudo von Willebrand e deficit del recettore per il collagene), difetti di secrezione (Storage Pool Disease), difetti di attivazione (difetti della traduzione del segnale, sindrome di Scott), difetti di aggregazione (tromboastenia di Glanzmann).

La Sindrome di Bernard-Soulier (BSS) è una rara malattia trasmessa come carattere autosomico recessivo. La patogenesi di questa sindrome sembra essere legata ad una anomalia del recettore GPIb-V-IX;¹⁰ ne risulta una capacità alterata di legame tra GPIb e VWF. Il recettore GPIb-V-IX oltre a svolgere un compito fondamentale nell'adesione piastrinica, è implicato nella maturazione delle piastrine dal precursore megacariocitico. Perciò, i pazienti con BSS oltre a manifestare i classici segni e sintomi delle piastrinopatie (ecchimosi, petecchie, epistassi, gengivorraggia) presentano piastrinopenia e macrotrombocitosi. Il legame tra GPIb-V-IX e VWF attiva le piastrine attraverso la via della fosfolipasi C e della mobilitazione della protein chinasi C, che insieme, incrementando la concentrazione del calcio promuovono la secrezione piastrinica e potenziano l'aggregazione. La diagnosi di laboratorio della

Sindrome di Bernard Soulier è caratterizzata da ridotta o normale conta piastrinica, piastrine giganti, difettosa agglutinazione alla ristocetina, vacuoli intracitoplasmatici visibili in microscopia elettronica. L'analisi genetica delle mutazioni conferma il sospetto clinico.

La Malattia di von Willebrand tipo-piastrinico è una patologia autosomica dominante caratterizzata da ripetuti episodi di sanguinamento, prolungato tempo di emorragia, trombocitopenia, e riduzione del vWF multimerico in circolo. Tale malattia simula la malattia di von Willebrand tipo II B, ma mentre nella prima vi è un'anomalia piastrinica intrinseca consistente in mutazioni del gene per GPIb e GPIX che conducono ad una capacità aumentata delle piastrine di legare il VWF, nella seconda si tratta di alterazioni del VWF che determinano l'aumentata affinità verso il complesso GPIb-IX. L'aggiunta di vWF normale a plasma ricco in piastrine del paziente determina aggregazione spontanea nel von Willebrand di tipo piastrinico, ma non nel tipo II b. È importante differenziare i due tipi di malattia perché la terapia classica del tipo II b (infusione di concentrati di VWF o DDAVP) può peggiorare la trombocitopenia nel von Willebrand di tipo piastrinico¹¹ Sono state individuate solo alcune delle mutazioni che conducono alla malattia di von Willebrand tipo piastrinico, ma tutte quelle note riguardano il gene codificante per GPIb α .¹²

Il deficit del recettore per il collagene, cioè il deficit dell' $\alpha 2\beta 1$ (GPIaGPIIa) ed anche del GPVI determina una forma di malattia emorragica lieve caratterizzata da un punto di vista laboratoristico dalla mancata aggregazione dopo stimolazione con collagene.

Lo storage pool disease (SPD) comprende un gruppo eterogeneo di patologie da alterata funzione piastrinica caratterizzate dal deficit della secrezione piastrinica. Ne conseguono rare malattie che possono determinare sindromi emorragiche di entità lieve o moderata. Tra

i difetti degli α -granuli ritroviamo la *sindrome delle piastrine grigie (GPS)*. Al microscopio elettronico gli α -granuli sono assenti e sono sostituiti da vacuoli. La membrana dei vacuoli è fisiologicamente identica a quella degli α -granuli e tutte le proteine di membrana sono normalmente espresse, dunque il danno consiste nell'assemblaggio degli α -granuli.¹³ Invece, i difetti dei δ -granuli possono essere associati ad altre malattie ematologiche come la Hermansky-Pudlak, la Chediak-Higashi e la sindrome di Wiskott-Aldrich. La microscopia elettronica rivela l'assenza degli α -granuli e/o dei δ -granuli. Inoltre nella sindrome delle piastrine grigie la colorazione di Wright mostra, per l'appunto, trombociti di colore grigio.

Talvolta può accadere che, nonostante la normale conformazione recettoriale, l'attivazione piastrinica non si realizzi. Tutto ciò può essere spiegato con l'alterazione di uno o più meccanismi che mediano la traduzione del segnale che giunge al recettore. In questo capitolo rientrano le *alterazioni delle G-protein o anomalie della via dei secondi messaggeri*.¹⁴

Tra i difetti dell'attivazione piastrinica possiamo far rientrare la *Sindrome di Scott*.¹⁵ Nella Sindrome di Scott le piastrine presentano solo un 25% del quantitativo corretto di recettore per il fattore Xa.

Infine, tra i difetti che coinvolgono la fase di aggregazione ritroviamo la *Tromboastenia di Glanzmann (TA)*. Nel 1918, un pediatra svizzero Glanzmann descrisse una serie di disordini che chiamò *tromboastenia* (piastrine deboli), caratterizzati da una normale conta piastrinica ma da una anomala retrazione del coagulo.¹⁶ La TA è oggi meglio nota, è anch'essa una rara malattia autosomica recessiva nella quale vi è il fallimento del legame tra le piastrine ed il fibrinogeno, pertanto, la mancata aggregazione dopo la stimolazione con un fisiologico agonista come l'ADP, la trombina, l'epinefrina o il collagene. Di fondo vi sono mutazioni nel gene che codifica per l' α IIB- β 3 integrin receptor. I

geni per α IIb e β 3 sono localizzati su loci vicini sul cromosoma 17. L' α IIb è composto da circa 145 kD, mentre β 3 da circa 90 kD. L' α IIb- β 3 è il recettore piastrinico più diffuso. Clinicamente la TA si caratterizza per ripetuti sanguinamenti mucocutanei che esordiscono sin dalle primissime fasi della vita. Epistassi, sanguinamenti gastrointestinali sono problemi di frequente riscontro che, spesso, richiedono l'uso della terapia marziale. Con il menarca la menorragia diviene un ulteriore sintomo che influisce negativamente sulla qualità della vita. A livello intracranico ed enterico possono verificarsi spontanee emorragie, talora così gravi da condurre il paziente all'*exitus*. La malattia può manifestarsi con emarto ed ematomi viscerali che di solito caratterizzano la sintomatologia emofilica. La diagnosi di TA può essere supposta dall'evidenza di: ridotta o nulla aggregazione piastrinica a tutti gli stimoli fisiologici meno che alla ristocetina, anomala retrazione del coagulo. La conferma diagnostica avviene tramite la citofluorimetria (studio del recettore) e l'analisi genetica delle mutazioni, tramite tecniche routinarie come la PCR e/o lo studio degli enzimi di restrizione. Per la TA è anche possibile tecnicamente la diagnosi prenatale attraverso la ricerca dell' α IIb- β 3 su piastrine isolate da sangue cordonale¹⁷ o attraverso l'analisi genetica delle mutazioni¹⁸ La terapia di tutte le piastrinopatie è sostanzialmente la stessa e consiste nella trasfusione di concentrati piastrinici qualora la clinica lo richiedesse. È fondamentale educare il paziente nell'evitare tutte le situazioni che possano favorire un sanguinamento: giochi o sport di contatto, scarsa igiene dentale. Poiché questi pazienti vanno incontro a ripetute trasfusioni, può accadere che si formino isoanticorpi attivi verso proteine recettoriali. La presenza degli isoanticorpi induce la distruzione delle piastrine infuse e, dunque annulla l'effetto terapeutico. Recenti studi hanno evidenziato che, l'uso appropriato del fattore VIIa ricombinante

(Novoseven) bypassa questo inconveniente.¹⁹ Il meccanismo con cui il fattore VIIa agisce non è ancora del tutto noto, sembrerebbe incrementare la produzione di trombina, tramite il legame diretto alle piastrine attivate. Altro presidio terapeutico è la DDAVP. Il trapianto può essere una strategia vincente in rari casi di malattia emorragica grave. Per la tromboastenia di Glanzmann è possibile anche la terapia genica: l'uso di un vettore come un lentivirus codificante β 3 permette la sintesi di α IIb- β 3 nei megacariociti.²⁰ Rimane da chiarire se la nuova espressione dell'integrina potrà essere tollerata dal sistema immunitario del paziente.

Bibliografia

1. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. and for the Intercontinental Childhood ITP Study Group.* A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003; 143:605–608.
2. Lowe EJ, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life. *J Pediatr* 2002; 141:253–258.
3. Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, et al. Long-term outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26:724–726.
4. Bader-Meunier B, Proulle V, Trichet C, et al. Misdiagnosis of chronic thrombocytopenia in childhood. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2003; 25:548–552.
5. AIEOP EWOG-MDS 2006. Prospective non-randomized multi-center study for epidemiology and characterization of myelodysplastic syndromes (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) in childhood. www.aieop.org/stdoc/prot/mds_ewog_protocollo.dpf.pdf
6. Blanchette V, Carcao M. Intravenous immunoglobulin G and anti-D as therapeutic interventions in immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci.* 1998 Sep; 19:279–288.
7. El Alfy MS, Khalifa AS. Prospective evaluation

- of high-cost management of severe chronic ITP in children and adolescents <16 years. *Pediatr Blood Cancer* 2006 15; 47:731–733.
8. Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. J. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:139–144.
 9. Ramenghi U, Amendola G, Farinasso L, et al. Splenectomy in children with chronic ITP: long-term efficacy and relation between its outcome and responses to previous treatments. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:742–745.
 10. Nurden A, Nurden P: Inherited abnormalities of the platelet membrane: Glanzmann thromboasthenia, Bernard Soulier syndrome, and other disorders. *Hemostasis and Thrombosis Basic principles and clinical practice*. Lippincott 2005.
 11. Miller JI, Kupinski JM et al: Von Willebrand factor binds to platelets and reduces aggregation in platelet type but not type IIb Von Willebrand disease. *J Clin Invest* 1983; 72: 1532.
 12. Russel SD, Roth GJ: A mutation in the platelet glycoprotein (gp) Iba gene associated with pseudo Von Willebrand. *Blood* 1991;78:131.
 13. Drouin A, Favier R, Masse JM, et al. Newly recognized cellular abnormalities in the Gray Platelet Syndrome. *Blood* 1998; 1382–1391, 2001.
 14. Cattaneo M, Lecchi A, et al: Identification of a new congenital defect of platelet function characterized by severe impairment of platelet response to adenosine diphosphate. *Blood* 1992; 80:2787.
 15. Zwall RF, Comfurius P, Bevers EM. Scott syndrome, a bleeding disorder caused by a defective scrambling of membrane phospholipids. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1636: 119-128.
 16. Nurden AT, Caen JP: An abnormal platelet glycoprotein pattern in three cases of TA. *Br J Haematol* 1974; 28:253.
 17. Selligsohn U, Mibashan RS, Rodeck CH, et al. Prenatal diagnosis in TA. *Lancet* 1985; 2:1419
 18. French DL. The molecular genetics of Glanzmann's thromboasthenia. *Platelet* 1998; 9:5–20.
 19. Levi M, Peters M, Buller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33:883–890.
 20. Wilcox DA, White GC. Gene therapy for platelet disorder: studies with Glanzmann's thromboasthenia. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2300–2311.