UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Diagnosi e gestione della Piastrinopenia Immune: l'esperienza della Clinica di Ematologia di Ancona

Diagnosis and management of Immune Thrombocytopenia: the experience of the Hematology of Ancona

Relatore: Chiar.ma
Prof.ssa Antonella Poloni

Correlatore:
Dott.ssa Dorela Lame

Tesi di Laurea di:
Valeria Gregori

A.A. 2025/2026

SOMMARIO

Abstract

La piastrinopenia immune

1. Introduzione
2. Eziologia
3. Fisiopatologia
   - 3.1. Autoanticorpi e cellule B
   - 3.2. Cellule presentanti l'antigene (APC)
   - 3.3. Cellule T
   - 3.4. Megacariociti
4. Clinica
   - 4.1. Definizione e classificazione
   - 4.2. Segni e sintomi
   - 4.3. Scale per la definizione del grado di sanguinamento
   - 4.4. Qualità di vita (HRQoL)
5. Diagnosi
   - 5.1. Anamnesi ed esame obiettivo
   - 5.2. Esami di laboratorio
   - 5.3. Esami aggiuntivi
     - 5.3.1. Anticorpi anti – piastrine
   - 5.4. Diagnosi differenziale
6. Terapia
   - 6.1. Introduzione alla terapia
   - 6.2. Corticosteroidi
   - 6.3. Immunoglobuline endovena
   - 6.4. Agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA)
   - 6.5. Rituximab

6.6. Inibitori di SYK: Fostamatinib
6.7. Inibitori di BTK: Rilzabrutinib
6.8. Micofenolato mofetile e altri immunosoppressori
6.9. Splenectomia
6.10. Nuove prospettive terapeutiche

Lo studio

1. Obiettivi dello studio
2. Materiali e metodi
   2.1. Pazienti
   2.2. Raccolta dati
   2.3. Criteri diagnostici e definizioni cliniche
   2.4. Valutazione clinica e esami diagnostici
   2.5. Analisi statistica
3. Risultati
   3.1. Statistica descrittiva
   3.2. Fattori associati alla positività agli anticorpi anti-piastrine
   3.3. Fattori associati alla trombosi e alla fatigue
   3.4. Multi-refrattarietà e fattori associati
   3.5. Analisi della sopravvivenza
   3.6. Fattori prognostici legati alla sopravvivenza globale (OS)
4. Discussione
5. Conclusioni

Bibliografia

ABSTRACT

La piastrinopenia immune è una patologia immunomediata rara caratterizzata da un'importante morbidità che viene diagnosticata tramite l'esclusione di altre cause di trombocitopenia. Presenta una grande variabilità nel comportamento clinico e nella risposta alla terapia, aspetti che ne rendono ancora oggi difficile la gestione. In questo studio è stata analizzata una coorte di pazienti afferenti alla Clinica di Ematologia dell' AOU delle Marche al fine di fornire dati real-word e di analizzare i principali fattori che impattano negli aspetti più complessi dell'ITP. E' stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo su 102 pazienti afferenti alla Clinica di Ematologia dell'AOU delle Marche che sono stati valutati tramite analisi descrittive, test di associazione bivariati e metodo del prodotto-limite di Kaplan-Meier. Dai risultati è emersa un'associazione tra positività a aPL e età avanzata con la trombosi, come anche tra sesso femminile e fatigue. Dall'analisi dei fattori legati alla necessità di linee terapeutiche uguali o maggiori di 3, sono emerse associazioni con una bassa conta piastrinica e presenza di manifestazioni emorragiche di esordio (OR = 3,60 (IC95%: 1,35 – 9,59)), positività a ANA (OR = 3.48 (IC95%: 1,11 – 10,93)) e presenza di malattie autoimmuni (OR = 3, 09 (IC95%: 1,14 – 8,36)). Inoltre è risultata un'associazione tra positività a ANA, a ENA e presenza di steroido-refrattarietà con la sopravvivenza globale dei pazienti (OS). Dall'analisi della coorte emerge il ruolo determinante delle *autoimmune features* nella refrattarietà alla patologia e nella sopravvivenza globale, suggerendo dei meccanismi biologici più complessi legati alla perdita della tolleranza centrale che rendono la patologia più predisposta alla recidiva. Saranno necessari ulteriori studi per stratificare i pazienti in base al profilo biologico di rischio e guidare scelte terapeutiche personalizzate.

LA PIASTRINOPENIA IMMUNE

1. Introduzione

La piastrinopenia immune (ITP) è una patologia immunomediata acquisita caratterizzata da una riduzione isolata della conta piastrinica periferica al di sotto del valore di 100 x 10^9/L e da un aumentato rischio emorragico.[1]

Conosciuta storicamente come porpora trombocitopenica idiopatica, di cui ad oggi mantiene l'acronimo "ITP" in ragione della sua diffusione nella letteratura scientifica, ha subito una revisione della terminologia, volta a sottolinearne l'eziologia immunitaria e a ridimensionare il ruolo delle manifestazioni emorragiche che rimangono rare in gran parte della popolazione affetta dalla patologia. [1, 2]

Nell'ambito della stessa patologia, nella pratica clinica vengono distinte una forma primaria e una forma secondaria, quest'ultima associata a condizioni morbose che predispongono una distruzione periferica delle piastrine. Tuttavia la stessa eterogeneità nei meccanismi fisiopatologici della piastrinopenia secondaria è riscontrabile anche nella forma primaria e si sta consolidando la conoscenza che, come in altre patologie autoimmuni, i fattori ambientali possano fungere da potenziali trigger per l'anomala risposta immunitaria anche nella piastrinopenia immune primaria. Sembra quindi che il confine tra forme primaria e secondaria sia sempre più labile, e ulteriori studi di caratterizzazione biologica e un maggior approfondimento degli eventi scatenanti specifici potrebbero diminuire in maniera considerevole la percentuale di pazienti con diagnosi di ITP primaria. [3, 4]

La piastrinopenia immune è una malattia rara e da studi epidemiologici europei l'incidenza nella popolazione pediatrica è stimata essere tra 1.9 e 6.4 ogni 100000 bambini all'anno, mentre negli adulti tra i 3.3 e i 3.9 casi su 100000 all'anno. [5] Nonostante i meccanismi immunologici siano condivisi tra le due popolazioni, l'ITP nei bambini va maggiormente incontro a una remissione (spontanea o con terapia farmacologica), mentre negli adulti prevale un decorso cronico. [6,7] La distribuzione è simile nei due sessi risultando maggiore nelle donne nell'età adulta, e viceversa nei bambini. In entrambi i sessi comunque l'incidenza aumenta con l'età. [8,9]

La piastrinopenia immune viene classificata in base a criteri temporali in: ITP di nuova diagnosi (entro 3 mesi dalla diagnosi), ITP persistente (dai 3 ai 12 mesi dalla diagnosi), ITP cronica (durata superiore ai 12 mesi). [1]

La diagnosi della ITP è tuttora una diagnosi d'esclusione, e si basa sulla valutazione clinica del paziente con anamnesi ed esame obiettivo, l'esame della conta piastrinica periferica e l'esecuzione dello striscio di sangue periferico. Al momento della diagnosi vanno poi eseguiti una serie di valutazioni per riconoscere patologie croniche e definire un'eventuale secondarietà nella ITP. Non esiste ad oggi un test diagnostico specifico per la piastrinopenia immune, in quanto i saggi per il riconoscimento di anticorpi specifici per le glicoproteine piastriniche hanno dimostrato alta specificità ma bassa sensibilità. [10]

La presentazione clinica è estremamente eterogenea tra i pazienti e prevalgono segni emorragici minori, mentre i sanguinamenti maggiori sono più frequenti se associati a una conta piastrinica uguale o inferiore a $10x\ 10^9/L$.[11] La percentuale di emorragie intracraniche si attesta intorno all'1.4% negli adulti e allo 0.4% nei bambini, mentre risulta difficile stimare la frequenza di emorragie gravi a causa della mancanza di

definizioni standardizzate. Tuttavia, il rischio emorragico varia notevolmente tra i pazienti con ITP e spesso è indipendente dalla conta piastrinica, che ne rappresenta solo uno tra i vari fattori predittivi. Questa differenza tra manifestazioni cliniche in pazienti con la stessa patologia è attualmente inspiegata. [4, 12]

Le opzioni di trattamento di questa patologia sono numerose e si rendono necessarie specialmente nelle ITP con decorso cronico. Esse agiscono in maniera sempre più specifica sulla varietà dei meccanismi fisiopatologici individuati nella piastrinopenia immune, con variabilità di successo da paziente a paziente. Rimane comunque la sfida di ampliare le conoscenze biologiche sui principali meccanismi fisiopatologici che generano e sostengono la malattia nel singolo individuo, al fine di poter stratificare al meglio la popolazione affetta secondo criteri di rischio e scegliere il trattamento che abbia la maggior probabilità di successo. [13]

2. Eziologia

La piastrinopenia immune è il risultato dell'interazione di più meccanismi diversi che esitano nella produzione di autoanticorpi anti – piastrine. Questa eterogeneità nei fattori che causano la perdita della tolleranza immunitaria è evidente dallo studio delle forme secondarie: è il caso della "ITP acuta" del bambino, spesso post virale, di durata limitata e associata a meccanismi di mimetismo molecolare, come anche delle altre forme di ITP cronica, associate a infezioni persistenti (H. Pylori, HCV, HIV), immunodeficienza comune variabile (CVID), patologie linfoproliferative (CLL *(leucemia linfatica cronica)*, HD *(linfoma di Hodgkin)*), patologie autoimmuni sistemiche (SLE *(lupus eritematoso sistemico)*, ALPS *(sindrome linfoproliferativa autoimmune)*, ES (*sindrome di Evans)*) o altre cause più rare.

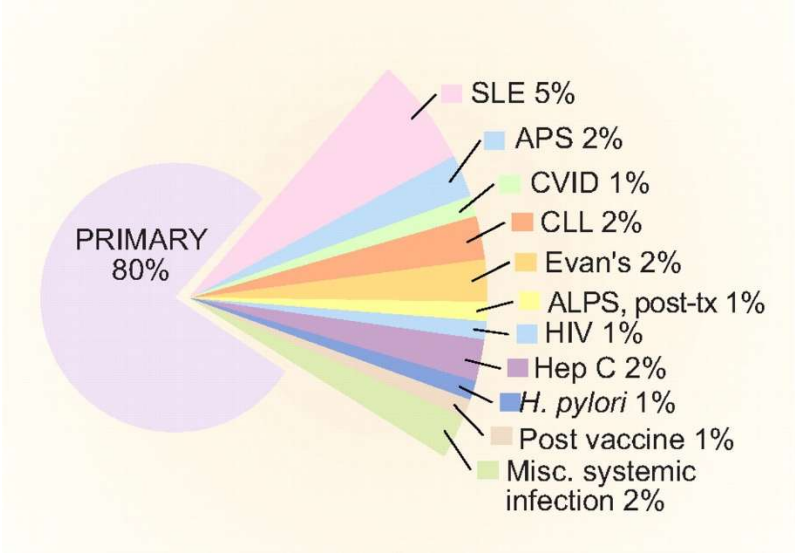


Figura 1: *Frazione stimata delle varie forme di ITP secondaria in USA (D. B. Cines et al., 2009)*

Dall'analisi dei vari meccanismi che agiscono nella ITP secondaria Cines et al.[3] dimostrano come i diversi fattori associati alla trombocitopenia agiscano in maniera differente, causando dei difetti di tolleranza immunitaria di tipo centrale o periferico. Per comprendere l'eziologia della ITP primaria la questione è più complessa, dato che la diagnosi stessa esclude la presenza di concomitanti condizioni cliniche. Nonostante ciò, l'identica variabilità nella storia clinica e nella risposta alla terapia tra piastrinopenia immune primaria e secondaria, come anche la lezione appresa da altre patologie autoimmuni, ci permettono di supporre che anche in quest'ultima forma possano esserci dei fattori di innesco di tipo ambientale, e tra questi anche le infezioni. [3,4] E' invece consolidato da più studi l'associazione della patologia con determinate alterazioni genetiche tra cui mutazioni nei recettori Fcγ , polimorfismi a singolo nucleotide in geni per citochine infiammatorie e anti – infiammatorie (IL –1, IL- 2, IL-4, IL – 6, IL – 10, IL – 17. TNF α, TNF β, IFN γ), e variazioni dei livelli di miRNA che regolano le citochine espresse nella risposta immunitaria. [4, 14]

Vista la necessità di delinare un quadro che integri la patogenesi della piastrinopenia immune, Swinkles et al. [4] propongono un modello in cui i vari pathway attivati rispondono a due anomalie principali compresenti: l'esposizione di antigeni piastrinici (indotta da danno cellulare conseguente a infezioni, infiammazione o meccanismi di mimetismo molecolare) e la perdita della tolleranza immunitaria (da predisposizione genetica, autoimmunità, e alterazione dello stato immunologico).

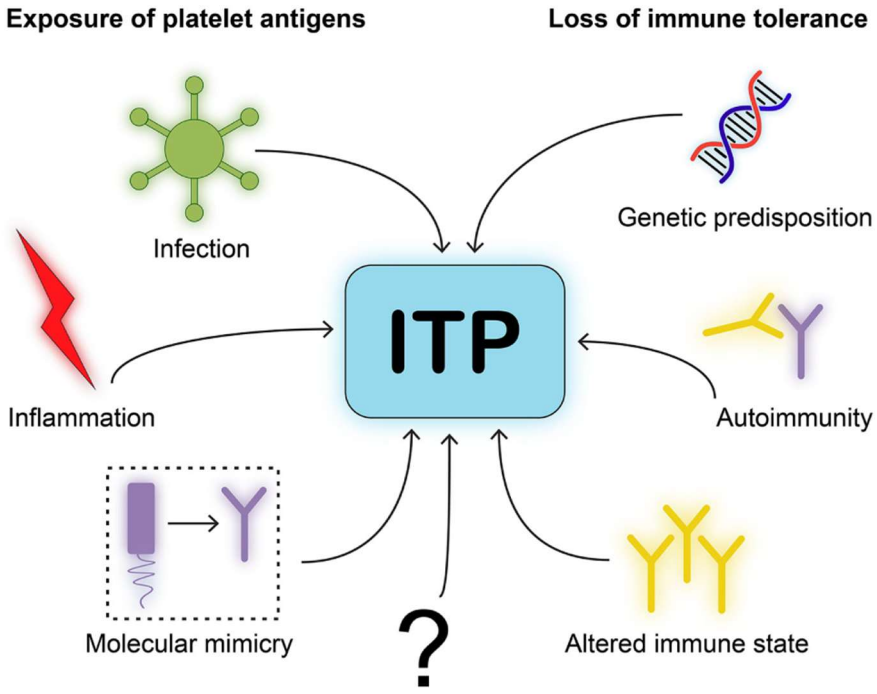


Figura 2: *Modello per la patogenesi della piastrinopenia immune (M. Swinkles et al., 2018)*

3. Fisiopatologia

3.1. Autoanticorpi e cellule B

La prima evidenza riguardo la fisiopatologia dell'ITP nasce nel 1951 da un esperimento condotto da WJ Harrington et al., che notarono come l'infusione di plasma da pazienti trombocitopenici a pazienti sani causasse in questi ultimi una diminuzione della conta piastrinica. Il fattore responsabile di questo fenomeno venne nominato "fattore trombocitopenico" e venne ritrovato nella frazione delle globuline. [15] Qualche anno dopo venne formulata l'ipotesi che il fattore trombocitopenico fosse costituito da immunoglobuline G (IgG) anti piastriniche [16], e successivamente venne dimostrata la presenza di autoanticorpi diretti verso le glicoproteine GPIIb/IIIa e GPIb. [17 - 19]

Gli autoanticorpi anti – piastrine hanno un ruolo fondamentale nella distruzione delle piastrine: il legame del frammento cristallizzabile degli IgG adesi alle piastrine con i FcR causa la loro fagocitosi da parte del sistema reticolo endoteliale e la conseguente distruzione piastrinica prevalentemente splenica [20] e inoltre queste stesse molecole cross – reagiscono con i megacariociti [21] causando un'inibizione diretta della maturazione e una prematura distruzione degli stessi nel midollo osseo. [22]

Un altro meccanismo riconosciuto che causa la distruzione piastrinica a livello del circolo periferico è la citotossicità mediata dal complemento, tramite l' attivazione della via classica "anticorpo – dipendente". [23] Oltre a ciò, partecipano alla piastrinolisi anche meccanismi Fc – indipendenti che comprendono anche l'interazione con cellule T, tra cui la desialilazione delle piastrine mediata dagli anticorpi anti GPIIb/IIIa e GPIb e dai linfociti T CD8+ che causa un' anomala produzione, sopravvivenza e funzionalità delle stesse. [24]

Inoltre, l'opsonizzazione piastrinica causa anche un'alterazione della loro funzionalità modulando la stimolazione da parte di agonisti e il rilascio di granuli secretori, ma anche

aumentando il rischio di eventi trombotici, il che potrebbe spiegare anche la variabilità del rischio emorragico nei pazienti con ITP.

Nonostante ciò, nel 30 – 40% dei casi non si riescono a identificare autoanticorpi nel siero dei pazienti con ITP e questo potrebbe essere dovuta alla mancata sensibilità degli attuali test diagnostici ma anche alla presenza di meccanismi diversi mediati da linfociti T che potrebbero ugualmente causare la trombocitopenia. [25]

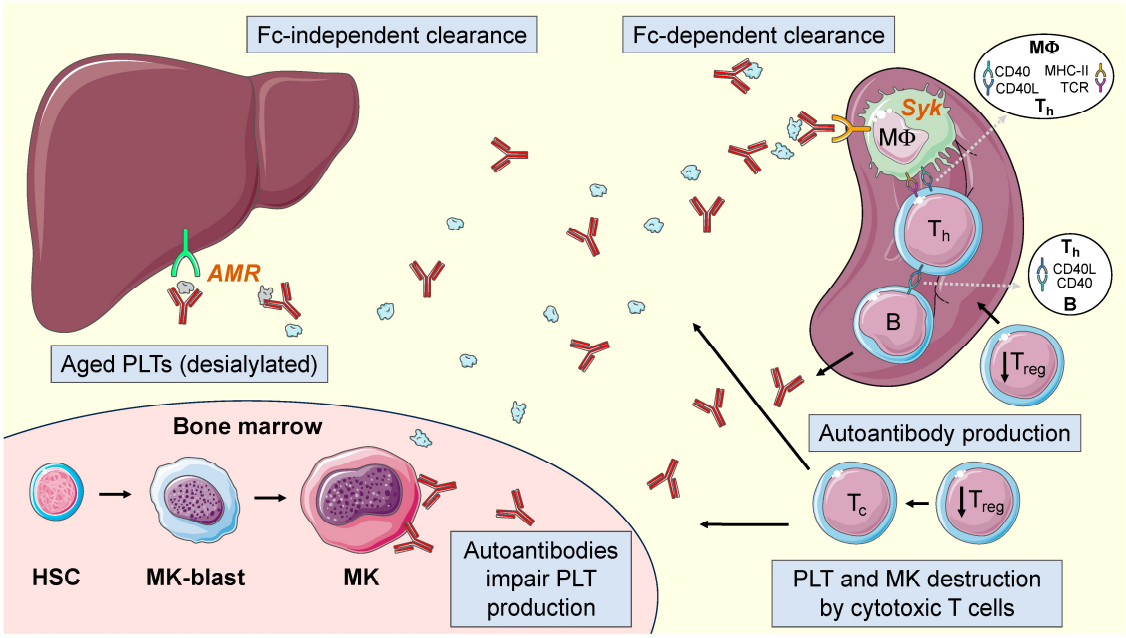


Figura 3: *Meccanismi Fc – dipendenti e Fc - indipendenti nella piastrinopenia immune (D. Martinez – Carballeira et al., 2024)*

E' quindi conoscenza consolidata il ruolo delle plasmacellule nella ITP, mentre nuove evidenze nascono riguardo una popolazione di cellule B che produce l'interleuchina 10 con funzione immunosoppressiva, le cellule B regolatorie (CD19 +, CD24hi, CD38 hi).[26] Esse regolano l'attivazione delle cellule T e dei monociti e sono funzionalmente compromesse nelle patologie autoimmuni. [27, 28]

Nella piastrinopenia immune si ha una riduzione quantitativa ma anche un'anomala attività dei Breg, con una diminuzione dei livelli di IL-10 e dell'inibizione dell'espressione del TNF – α da parte dei monociti, con un aumento degli stessi dopo trattamento con TPO – mimetici. [29] Ciò che è più promettente è però la dimostrazione dell'attività delle cellule Breg nella tolleranza immunitaria periferica e la loro capacità di supportare la differenziazione dei linfociti T regolatori. [30] Studi recenti però hanno parzialmente ridimensionato il ruolo dei Breg nell'ITP [31,32], dunque è necessario maggiore ricerca riguardo queste cellule anche per comprendere al meglio la loro interazione con i linfociti T regolatori (Treg) nel meccanismo della tolleranza immunitaria, e sviluppare nuove terapie efficaci. [33]

3.2. Cellule presentanti l'antigene (APC)

La secrezione anticorpale avviene grazie alla stimolazione dei linfociti T helper da parte di cellule specializzate nella presentazione di antigeni di varia natura tramite il complesso maggiore di istocompatibilità, le APC. Varie cellule possono avere questa funzione come le cellule dendritiche, i macrofagi, i linfociti B, ma anche le piastrine e i megacariociti. [34]

Tra le cellule presentanti l'antigene un ruolo di primaria importanza lo assumono le cellule dendritiche, le quali sono alterate in molte malattie autoimmuni.[35] Per quanto riguarda la piastrinopenia immune, è dimostrato che, tramite un'iperespressione del CD86, esse possono causare una proliferazione delle cellule T autoreattive. [36] Inoltre è stata osservata nei pazienti con ITP una diminuzione significativa di cellule dendritiche plasmacitoidi, particolare sottotipo di cellule specializzate nella produzione dell' interferone di tipo I e aventi un ruolo maggiore nelle infezioni virali, correlata con la

diminuzione della conta piastrinica, ed è stato suggerito che la produzione di IFN di tipo I possa avere un ruolo immunomodulatore. [37]

Infine è stato dimostrato come le cellule dendritiche nella piastrinopenia immune abbiano livelli diminuiti dell'enzima indoleamina 2,3 – disossigenasi 1 (IDO1) e ciò permette di spiegare in parte il deficit di Treg osservato nei pazienti con ITP, visto il ruolo dell'enzima nella differenziazione dei CD4+ in Treg. [38]

3.3. Cellule T

Nel 2003 B. Ollson et al. [39] hanno dimostrato la presenza di linfociti T citotossici (CD8+) circolanti nei pazienti con ITP cronica e la lisi citotossica delle piastrine autologhe nell'ITP in fase attiva, aprendo la strada alla considerazione che ci siano altri meccanismi responsabili della distruzione delle piastrine oltre ai già citati pathway mediati da anticorpi. Già da qualche anno prima era stata dimostrata la presenza di cellule T di tipo CD4+ autoreattive che guidavano la produzione di autoanticorpi [40], ed era stato osservato l'aumento sierico nell'ITP cronica dei livelli IL-2, IFN–γ e IL–10, mentre, al contrario, non erano state riscontrate anomalie nelle citochine IL–4 e IL–6 (secrete da cellule T di tipo Th2). Questo deponeva per la presenza di un'attivazione di cellule T di tipo Th0/Th1 dipendente dalla stimolazione piastrinica.[41]

E' stato quindi osservato un aumento del rapporto Th1/Th2 nei pazienti con trombocitopenia immune [42], il che potrebbe essere causato dalla secrezione piastrinica di citochine come CD40L, CXCL5, CCL5 e EGF, i cui livelli sono direttamente proporzionali alla severità della citopenia, mettendo in luce un possibile ruolo immunomodulatore delle piastrine stesse. [43]

Nella piastrinopenia immune inoltre, come in altre patologie autoimmuni, è stato osservato anche un aumento di un sottogruppo di cellule T helper ovvero le cellule Th17, le quali producono la citochina pro – infiammatoria IL-17. [44]

Ad oggi, nel modello di patogenesi dell'ITP viene riconosciuto sempre più il ruolo di altre cellule di recente scoperta, i linfociti T regolatori (CD4+, CD25+, FOXP3+) i quali contribuiscono alla tolleranza verso gli antigeni self down-regolando la risposta immunitaria nello stadio dell'attivazione delle cellule T. La loro deplezione è causa di multiple patologie autoimmuni. Sono quindi delle cellule cruciali nel meccanismo della tolleranza immunitaria periferica, che nella ITP è compromessa. [4, 45 - 47]

E' stato infatti dimostrata nella piastrinopenia immune una diminuzione dei livelli dei linfociti Treg e della loro attività [48], come anche la loro normalizzazione dopo somministrazione di farmaci specifici per la patologia come agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA) o rituximab. [49]

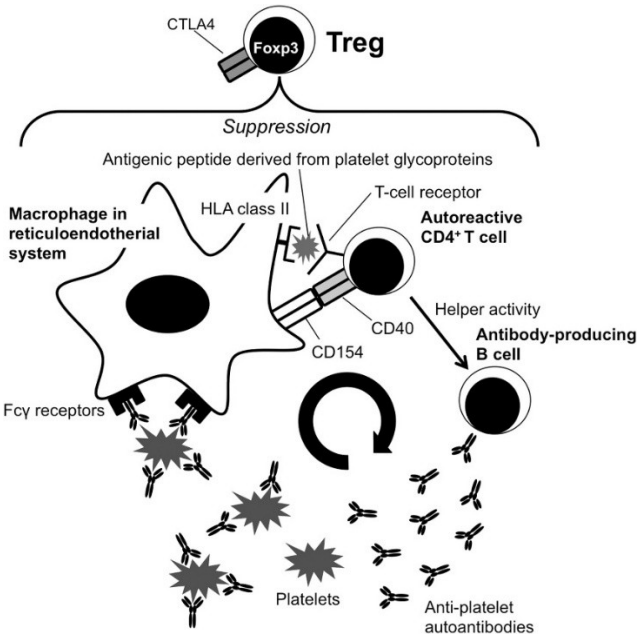


Figura 4: *Ruolo Treg nell'interruzione del ciclo patogenico continuo tra cellule B e autoanticorpi, cellule del sistema reticolo – endoteliale e cellule T helper (T. Nishimoto e M. Kuwana, 2013)*

Dunque nella ITP si osserva una relazione inversa tra l'aumento delle citochine Th1/Th17 e la diminuzione dell'attività linfociti Treg ma spesso ciò viene normalizzato dall'aumento della conta piastrinica dopo terapia. Ciò può essere spiegato anche nella capacità delle piastrine di produrre il TGF-β il quale ha un ruolo primario nel regolare il differenziamento dei linfociti Th in Treg. [34]

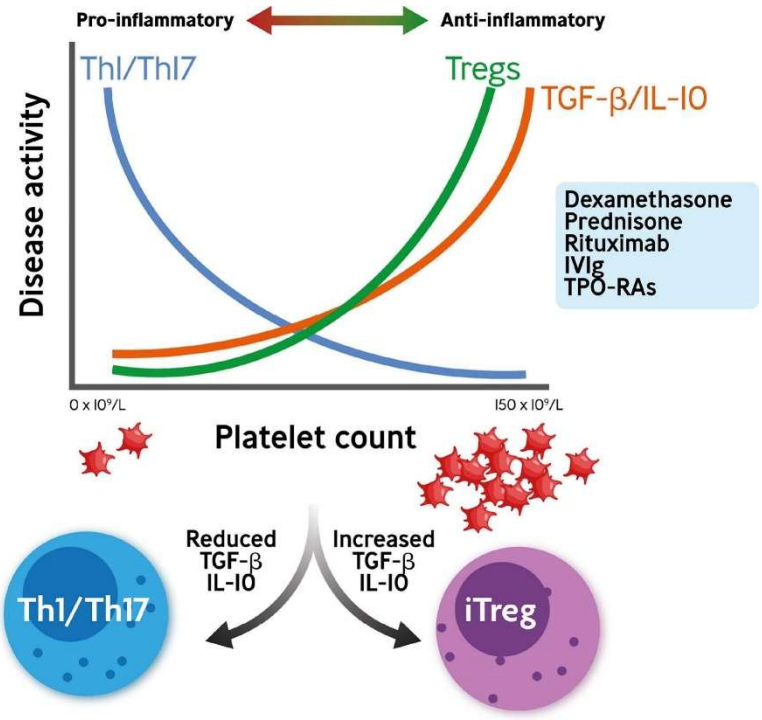


Figura 5: *Relazione tra lo stato infiammatorio e la conta piastrinica nell'ITP (J.W. Semple et al., 2024)*

3.4. Megacariociti

La piastrinopoiesi avviene nella nicchia midollare ed è regolata strettamente dalle cellule e dalle molecole che si trovano nel microambiente del midollo osseo. [50]

Nell'ITP, insieme all'aumentata distruzione periferica delle piastrine, è compromessa anche la piastrinopoiesi, a causa di autoanticorpi anti-megacariociti ma anche a livelli inadeguati di TPO. [51]

Per quanto riguarda il primo meccanismo, è dimostrato che i megacariociti sono affetti sia nella morfologia sia nella loro funzione dagli autoanticorpi anti – piastrine. Con ciò si ha un difetto nella piastrinopoiesi ma anche un'alterata regolazione delle cellule immunitarie presenti nella nicchia midollare, come le plasmacellule e i linfociti T CD8+, a causa di un ruolo immunomodulatore dei megacariociti stessi. [25]

I livelli plasmatici di TPO nei pazienti con ITP sono normali o leggermente elevati rispetto ai soggetti sani, a differenza di altre condizioni con citopenia in cui è visibile un incremento sostanziale di tipo reattivo dell'ormone. Perciò, a fronte di una trombocitopenia causata principalmente da un'aumentata distruzione periferica delle piastrine, la produzione di TPO non aumenta in maniera compensativa. Anche questa carenza relativa di TPO endogena può avere un ruolo nella fisiopatologia dell'ITP. [52]

Il deficit nella produzione di piastrine giustifica ancora di più il trattamento con TPO-RA, i quali si è visto hanno un'efficacia inversamente proporzionale ai livelli di TPO endogeni. [53]

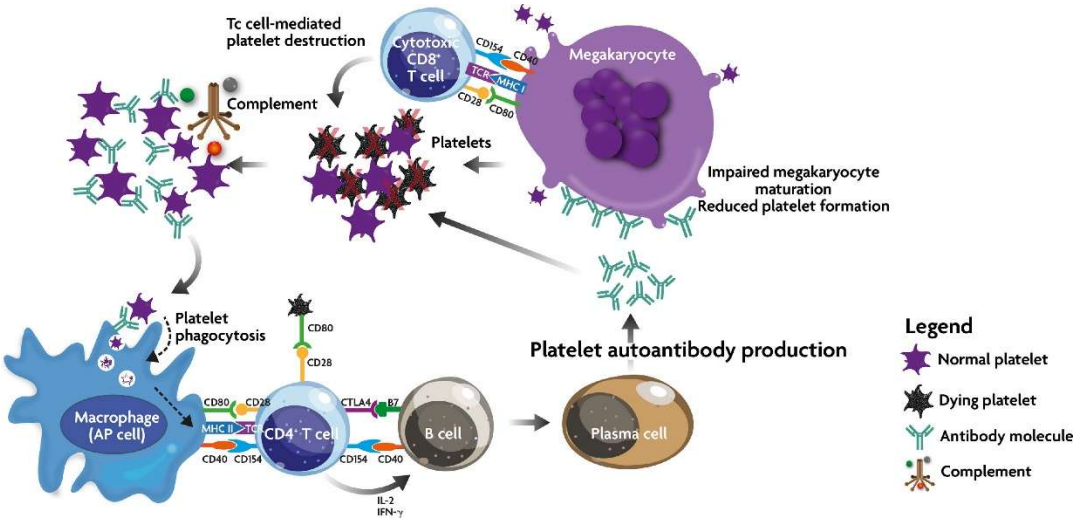


Figura 6: *Meccanismi principali che causano trombocitopenia nell'ITP (D. Provan e J. W. Semple, 2022)*

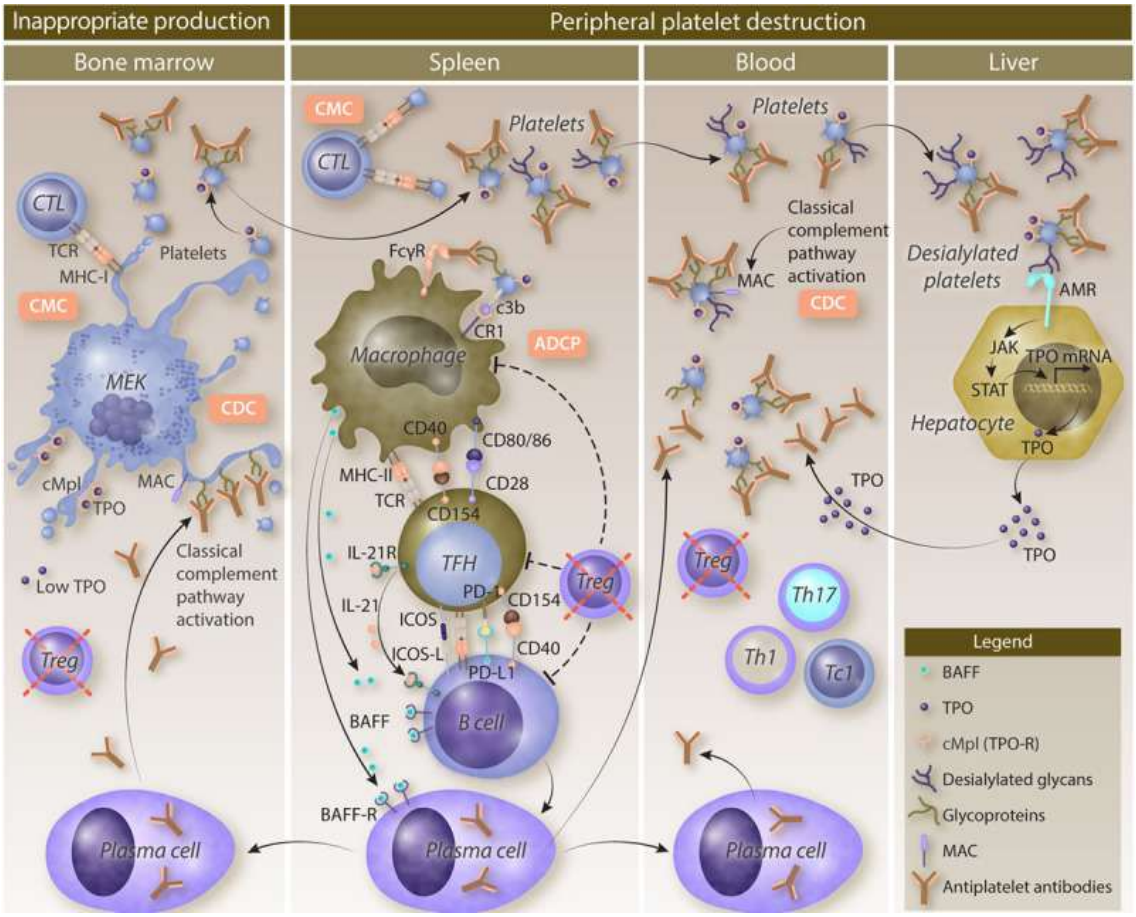


Figura 7: *Patogenesi completa della piastrinopenia immune (S. Audia et al., 2021)*

(ADCC = citotossicità cellulare anticorpo-dipendente; ADCP = fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente; CDC = citotossicità complemento-dipendente; CMC = citotossicità mediata da linfociti T citotossici)

4. Clinica

4. 1 Definizione e Classificazione

Secondo le indicazioni stilate dall' International Working Group nel 2009 [1], la piastrinopenia immune è una patologia acquisita immuno - mediata caratterizzata da una diminuzione della conta piastrinica, transitoria o persistente, al di sotto del valore soglia di 100 x 10^9/L e da un aumentato rischio di sanguinamento.

E' classificata in tre forme:

- **ITP primaria:** disordine autoimmune caratterizzato da piastrinopenia isolata (conta piastrinica < 100 x 10^9/L) in assenza di altre cause o disordini che possano essere associati alla piastrinopenia. È ad oggi una diagnosi di esclusione.
- **ITP secondaria:** include tutte le forme di ITP associate a infezioni o malattie croniche. La positività a aPL o ANA/ENA non definisce una ITP secondaria. Viene gestita tramite il trattamento della condizione sottostante.
- **Trombocitopenia indotta da farmaci:** è una reazione avversa a un farmaco con lo sviluppo di anticorpi anti – piastrine. Deve essere distinta dalla soppressione midollare farmaco – indotta il quale non è un fenomeno immuno – mediato.

L' ITP è inoltre classificata in base alla durata della malattia in:

- **ITP di nuova diagnosi:** fino a 3 mesi dalla diagnosi
- **ITP persistente:** dai 3 ai 12 mesi dalla diagnosi
- **ITP cronica**: più di 12 mesi dalla diagnosi

Il termine **ITP severa** indica la presenza di sintomi emorragici tali da richiedere un intervento terapeutico o la comparsa di nuovi sintomi emorragici da gestire con una

modifica terapeutica tramite l'aumento del dosaggio del farmaco o l'aggiunta di un trattamento diverso. Di solito si considera tale una conta piastrinica < 20 x 10^9/L.

Il termine **ITP refrattaria** indicava nel 2009 la forma di ITP che mostrava una ricaduta rilevante dopo splenectomia. Ad oggi, con l'avvento dei nuovi farmaci, la procedura è sempre meno eseguita, dunque N. Vianelli et al. nel 2022 [76] hanno revisionato le varie definizioni proposte negli anni ed hanno proposto che venga definita tale una forma di ITP che presenti una conta piastrinica marcatamente ridotta, indipendentemente dalla presenza o meno di sanguinamento attivo, non responsiva a tutte le terapie convenzionali disponibili e utilizzabili in sicurezza, con conseguente elevato rischio emorragico. [1, 69]

4.2. Segni e sintomi

Nel 1735 un medico e poeta tedesco, Paul Gottlieb Werlhof, che per molti anni a seguire diede il nome alla patologia conosciuta come "Morbo di Werlhof" [56], distinse per la prima volta la porpora trombocitopenica idiopatica dalle altre porpore e la descrisse come "*morbus maculosus haemorrhagicus*".[57]



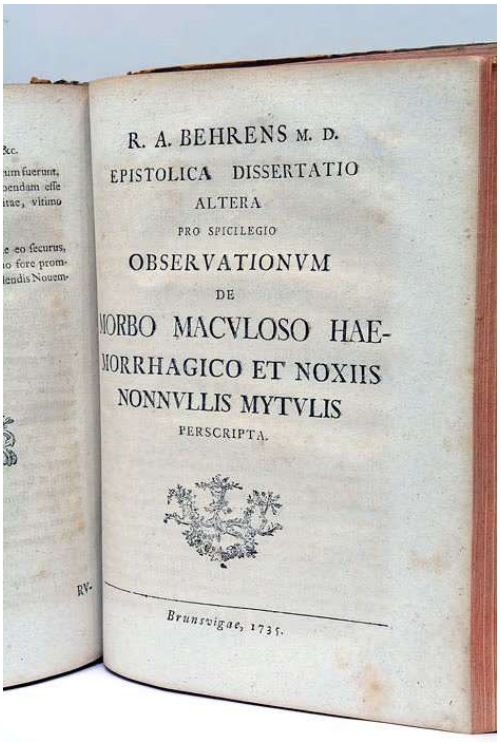


Figure 9 e 10: *Paul Gottlieb Werlhof e Osservazioni sul morbo maculoso emorragico.*

Nel 2007, in occasione di una conferenza di consenso a Vicenza un gruppo di lavoro internazionale costituito da esperti nella patologia rivoluzionò la terminologia della ITP, abbandonando il termine "porpora trombocitopenica idiopatica" che la contraddistingueva da altre porpore di diversa origine. [1]

La porpora, una manifestazione emorragica lieve cutanea, è infatti una delle manifestazioni più frequenti della piastrinopenia immune poiché, essendo le piastrine

fondamentali per l'emostasi primaria, il sanguinamento nell'ITP dipende principalmente dal fallimento dei meccanismi che prevengono la fuoriuscita di sangue dai vasi più piccoli. Questa manifestazione nella ITP viene comunemente definita "secca" se il sanguinamento è limitato alla cute, mentre "umida" se interessa anche le membrane mucose, anche se F. Rodeghiero et al. [58] raccomandano di abbandonare questi termini per la scarsa capacità di precisione nella descrizione del fenomeno emorragico.

Perciò la manifestazione clinica principale della piastrinopenia immune, come suggerito dal suo vecchio nome, è l'aumentata tendenza al sanguinamento; sintomi tipici sono:

- **Petecchie** a livello degli arti inferiori, meno frequentemente nel tronco e nelle braccia: le petecchie tipiche sono piatte e non palpabili, mentre la presenza di porpora palpabile sposta il sospetto diagnostico verso una patologia vasculitica.
- **Sanguinamento mucoso** orale o nasale
- **Sanguinamento urogenitale e/o menorragia**
- Raramente **ematomi ed emartro:** questi sanguinamenti sono atipici nell'ITP mentre sono più comuni nei deficit della cascata della coagulazione
- Raramente **sanguinamento interno** [59]

La maggior parte dei pazienti con ITP ha esperienza di sanguinamenti durante la durata della malattia: molti sono sanguinamenti minori mucocutanei ma, sebbene più raramente, sono possibili anche sanguinamenti più severi. La difficoltà nel valutare oggettivamente queste manifestazioni è da attribuire anche a una mancanza di consenso sull'utilizzo delle diverse scale disponibili, il che porta a risultati diversi e spesso contrastanti. [11, 60-62]



Figura 11: *Presentazione clinica di petecchie ed ecchimosi in pazienti pediatrici (C. E. Singer et al., 2025)*

Un'altra manifestazione clinica frequentemente associata all'ITP è la **fatigue**: questa è preponderante anche in altre patologie autoimmuni ed è associata al sesso femminile e alla diminuzione della conta piastrinica, nonostante le basi biologiche di queste associazioni non siano ancora chiarite.

Oltre all'affaticamento, sono stati rilevati anche sintomi ortostatici e sonnolenza diurna: tutto ciò ha un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti con ITP. [63]

Inoltre nei pazienti con ITP sono stati anche osservati disordini cognitivi con disturbi di memoria e problemi di concentrazione, associati indipendentemente con sintomi autonomici ma non con la severità della patologia. [64]

Oltre a ciò, i pazienti con ITP hanno un aumentato **rischio trombotico**, per l'effetto delle comorbidità, dei trattamenti e della patologia stessa [65], con possibili eventi trombo – embolici sia di tipo venoso che arterioso [66-68], ma anche un aumentato **rischio infettivo**,

per l'effetto della terapia immunosoppressiva ma anche per il ruolo delle piastrine nella regolazione della risposta immunitaria e infiammatoria. [69]

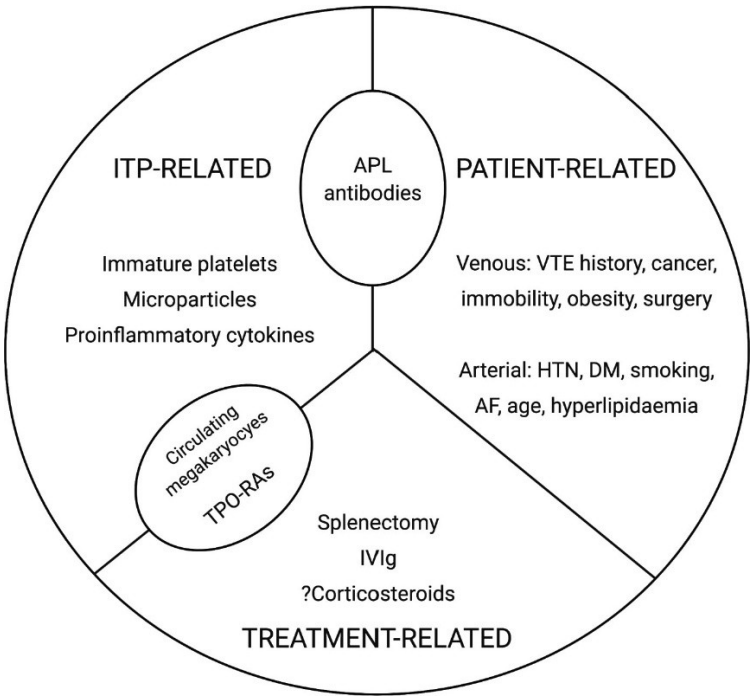


Figura 12: *Fattori di rischio per la trombosi nei pazienti con ITP (D. Swan et al., 2021)*

4.3. Scale per la definizione del grado di sanguinamento

Esistono numerose scale per valutare la severità del sanguinamento nei pazienti con ITP, che rappresenta uno dei criteri principali per valutare la scelta della terapia.

Le scale più utilizzate nella pratica clinica sono la **World Health Organization (WHO) bleeding scale** [70] e i **National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI – CTCAE)** [71], che nascono nel contesto della valutazione della tossicità dei farmaci chemioterapici. [55, 59] Questa scala è stata validata anche per l'ITP per standardizzare il grado di sanguinamento negli studi di ricerca e nella pratica clinica. [72]

TABLE 1. Recommendations for Grading of Acute and Subacute Toxicity

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematologic (Adults)					
Hemoglobin (g/100 ml)	≥11.0	9.5–10.9	8.0–9.4	6.5–7.9	<6.5
Leukocytes 1000/cmm	≥4.0	3.0–3.9	2.0–2.9	1.0–1.9	<1.0
Granulocytes 1000/cmm	≥2.0	1.5–1.9	1.0–1.4	0.5–0.9	<0.5
Platelets 1000/cmm	≥100	75–99	50–74	25–49	<25
Hemorrhage	none	petechiae	mild blood loss	gross blood loss	debilitating blood loss

Tabella 2: *Raccomandazioni per la gradazione della tossicità acuta e subacuta in ambito ematologico (A. B. Miller et al., 1981)*

Bleeding grade	Definition
0	No signs of bleeding
I	Petechiae Small hematomas, ecchymoses (<10 cm) Bleeding from mucous membranes (mouth, nose) Epistaxis (<1 h duration, no medical intervention necessary) Subconjunctival hemorrhages Vaginal bleeding (independent of menstruation, no more than 2 bandages/day necessary)
II (no transfusion required)	Hematomas, ecchymoses (>10 cm) Epistaxis (>1 h. duration or tamponade necessary) Retinal bleeding without visual impairment Vaginal bleeding (independent of menstruation, more than 2 bandages/day necessary) Melena, hematemesis, hemoptysis, hematuria, hematochezia Bleeding from puncture sites Bleeding in muscles and joints
III (transfusion required)	Epistaxis Bleeding from mucous membranes (mouth, nose) Vaginal bleeding Melena, hematemesis, hemoptysis, hematuria, hematochezia Bleeding from puncture sites Bleeding in muscles and joints
IV (life threatening, potentially permanent functional impairment)	Retinal hemorrhage with visual impairment CNS bleeding Hemorrhages in other organs with functional impairment (joints, muscles, kidneys, lungs, etc.) Fatal bleeding (in the NCI CTCAE graded as °V)

Tabella 2: *Gradi di sanguinamento secondo la scala WHO e la NCI – CTCAE (A. Matzdorff et al., 2018)*

A fronte di una più semplice applicazione nella pratica clinica della scala WHO, questa ha degli importanti limiti di sensibilità e accuratezza nella descrizione dei sanguinamenti nella trombocitopenia immune, essendo stata stilata per classificare i sanguinamenti indotti dalla chemioterapia: può infatti essere eccessivamente esposta a un'interpretazione soggettiva, usa categorie sovrapponibili per indicare delle condizioni

emorragiche di diversa gravità e che necessitano un diverso trattamento e non distingue tra l'impatto del sanguinamento in un singolo sito rispetto a un impatto più globale. [58]

Sono stati quindi creati degli ulteriori score specifici per stadiare la gravità del sanguinamento nella ITP come lo score **Buchanan** per i pazienti pediatrici [73] (valuta la gravità complessiva del sanguinamento, il grado di epistassi, quello di sanguinamento orale e cutaneo e si riconoscono per ogni categoria 5 gradi) e lo score **Page**, o **ITP bleeding scale (IBLS)** [74], che assegna una score da 0 (assenza di sanguinamento) a 2 (sanguinamento severo) a nove sedi anatomiche in base alla storia clinica (cute, orale epistassi, gastrointestinale, urinario, ginecologico, polmonare, intracranico e sottocongiuntivale) e a due sedi in base all'esaminazione fisica del paziente.

Table I. The immune thrombocytopenic purpura bleeding score assessment.

	Bleeding grade		
Site	0	1	2
Skin [physical examination (PE)]	None	1–5 bruises and/or scattered petechiae	>5 bruises with size >2 cm and/or diffuse petechiae
Oral (PE)	None	1 blood blister or >5 petechiae or gum bleeding that clears easily with rinsing	Multiple blood blisters and/or gum bleeding
Skin (Hx)	None	1–5 bruises and/or scattered petechiae	>5 bruises with size >2 cm and/or diffuse petechiae
Oral (Hx)	None	1 blood blister or >5 petechiae and/or gum bleeding <5 min	Multiple blood blisters and/or gum bleeding >5 min
Epistaxis	None	Blood when blowing nose and/or epistaxis <5 min (per episode)	Bleeding >5 min (per episode)
Gastrointestinal (GI)	None	Occult blood	Gross blood
Urinary (U)	None	Microscopic (+ve dipstick)	Macroscopic
Gynecological (GYN)	None (normal period)	Spotting not at time of normal period	Bleeding >spotting not at time of period or very heavy period
Pulmonary	None	N/A	Yes
Intracranial haemorrhage	None	N/A	Yes
Subconjunctival haemorrhage	None	Yes	N/A

Tabella 3: *Gravità del sanguinamento secondo lo score IBLS (L. K. Page et al., 2007)*

Lo score di Page ha il vantaggio di comprendere più siti anatomici e questo lo rende superiore rispetto allo score Buchanan e alla WHO bleeding scale, inoltre nella considerazione sia dei segni oggettivabili tramite l'ispezione del paziente, sia di ciò che è riferito dal paziente stesso, si adatta a valutare le fluttuazioni dell'andamento delle

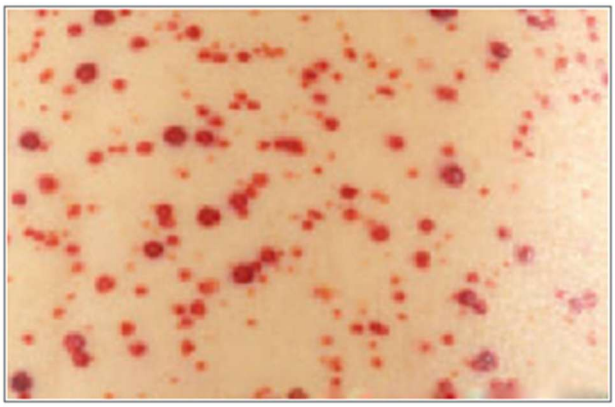
manifestazioni della piastrinopenia immune, che è una patologia estremamente dinamica. Nonostante ciò anch'esso ha dei limiti: al di sotto di una conta piastrinica di 30 x 10^9/L non si osserva una correlazione tra grado di trombocitopenia e manifestazioni emorragiche, inoltre tende a sovrastimare la gravità dei sanguinamenti nell'ITP. [62, 74, 75]

Infine, nel 2013, a seguito della necessità di fornire degli strumenti che fossero in grado di misurare i sanguinamenti in maniera standardizzata e appropriata per la patologia, affinché si potesse definire la severità dell'ITP in base alle manifestazioni emorragiche al posto della conta piastrinica, e così anche il successo di una terapia nell'ITP refrattaria (ovvero la possibilità di mantenere una conta piastrinica sufficiente per prevenire un sanguinamento clinicamente significativo), è stato proposto dall' IWG nell'ITP un nuovo score, l' **ITP – specific bleeding asssesment tool** (**ITP – BAT** o **SMOG**).

Questo racchiude le manifestazioni emorragiche in 3 domini maggiori: cute (S), mucose visibili (M) e organi (O) con una gradazione di severità (G) che va da 0 a 3/4, mentre con il grado 5 si descrive ogni sanguinamento fatale. In ogni categoria ricevono lo stesso punteggio i sanguinamenti che hanno lo stesso impatto sul paziente, ed il grado viene assegnato in base alla manifestazione più grave in quella specifica sede. Per garantire l'accuratezza dello score, questo misura i sanguinamenti identificabili all'ispezione fisica e non assegna un valore maggiore del grado 1 a un sanguinamento di qualsiasi entità riferito dal paziente ma senza appropriata documentazione medica.

I vantaggi di questo score sono la precisione nella descrizione delle singole manifestazioni emorragiche e la capacità di limitare l'intrinseca natura arbitraria comune ai vari sistemi di gradazione. [58] Lo SMOG è stato successivamente validato nella sua

efficacia nonostante sia stato visto che come l'IBLS non presenta una forte correlazione con la conta piastrinica e inoltre è di difficile applicazione nella pratica clinica. [59, 76]



A crop of scattered petechiae





Figura 13 e 14: *Manifestazioni emorragiche cutanee nella piastrinopenia immune. (F. Rodeghiero, 2013)*

4. 4. QUALITA' DI VITA (HRQoL)

Ad oggi, per verificare gli effetti di una determinata malattia come anche dei trattamenti ad essa dedicati, non può essere tralasciato un parametro, la **Health – Related Quality of Life (HRQoL).**

Nel 2008 si è cercato per la prima volta di sviluppare un modello concettuale specifico per descrivere l'impatto dell'ITP e del suo trattamento nella HRQoL dei pazienti, utilizzando dati presenti in letteratura e il feedback dei pazienti stessi. E' stato quindi riscontrato che le aree maggiormente colpite dalla patologia sono la salute emotiva e funzionale, della vita lavorativa, delle attività sociali e del tempo libero, e della salute riproduttiva. I fattori determinanti sono relativi alla patologia come la fatigue e i sanguinamenti, e gli effetti collaterali dei diversi trattamenti, specialmente gli steroidi. [77]

E' stato poi dimostrato come, con l'utilizzo di un questionario validato per una grande varietà di patologie, l' **SF – 36** [78], i pazienti con ITP riferivano una qualità di vita non solo inferiore alla popolazione generale ma anche a pazienti con importanti patologie croniche come ipertensione, artrite, diabete mellito, scompenso cardiaco congestizio e cancro. Dunque dal punto di vista del paziente, la piastrinopenia immune cronica non può essere definita una lieve malattia cronica. [79] Inoltre è stato anche dimostrato in uno studio che tra i pazienti con ITP cronica maggiormente affetti da ridotta capacità lavorativa, paura, sanguinamenti e fatigue, il 72% aveva un qualche grado di depressione e il 21% qualche grado di ansia. [80]

Per l'indagine della HRQoL nella ITP si utilizzano vari questionari tra cui anche strumenti di valutazione creati in maniera specifica per la patologia affinchè riconoscessero ed evidenziassero i fattori d'impatto chiave nella qualità di vita dei pazienti con

piastrinopenia immune. Tra questi il questionario **ITP – PAQ** è il più utilizzato, e tramite quest'ultimo è stato dimostrato come un trattamento efficace della ITP migliori la HRQoL. [10, 81]

Recentemente è stata condotta un'indagine internazionale, la **ITP – World Impact Survey (I – WISh)**, somministrando un questionario a pazienti e a medici con varie domande su vari elementi distinti. Questo questionario includeva anche un nuovo strumento di valutazione specifico per l'ITP, l' **ILQ1**. Questo sondaggio ha mostrato spunti unici sulle prospettive dei pazienti ma anche dei medici che li hanno in carico, ampliando la comprensione dei molteplici effetti dell'ITP sulla vita dei pazienti, come ad esempio il carico lavorativo e la riduzione della produttività. Tra le problematiche e le preoccupazioni evidenziate in questo sondaggio, sia per i medici che per i pazienti, figurano le fluttuazioni della conta piastrinica, la paura del peggioramento della malattia e della morte, la compromissione della vita sociale e sessuale e il desiderio di evitare l'immunosoppressione.



Figura 19: *Risultati dell' " Immune thrombocytopenia World Impact Survey" (I – WISh) riguardo l'impatto della ITP nella HRQoL. (N. Cooper et al., 2020)*

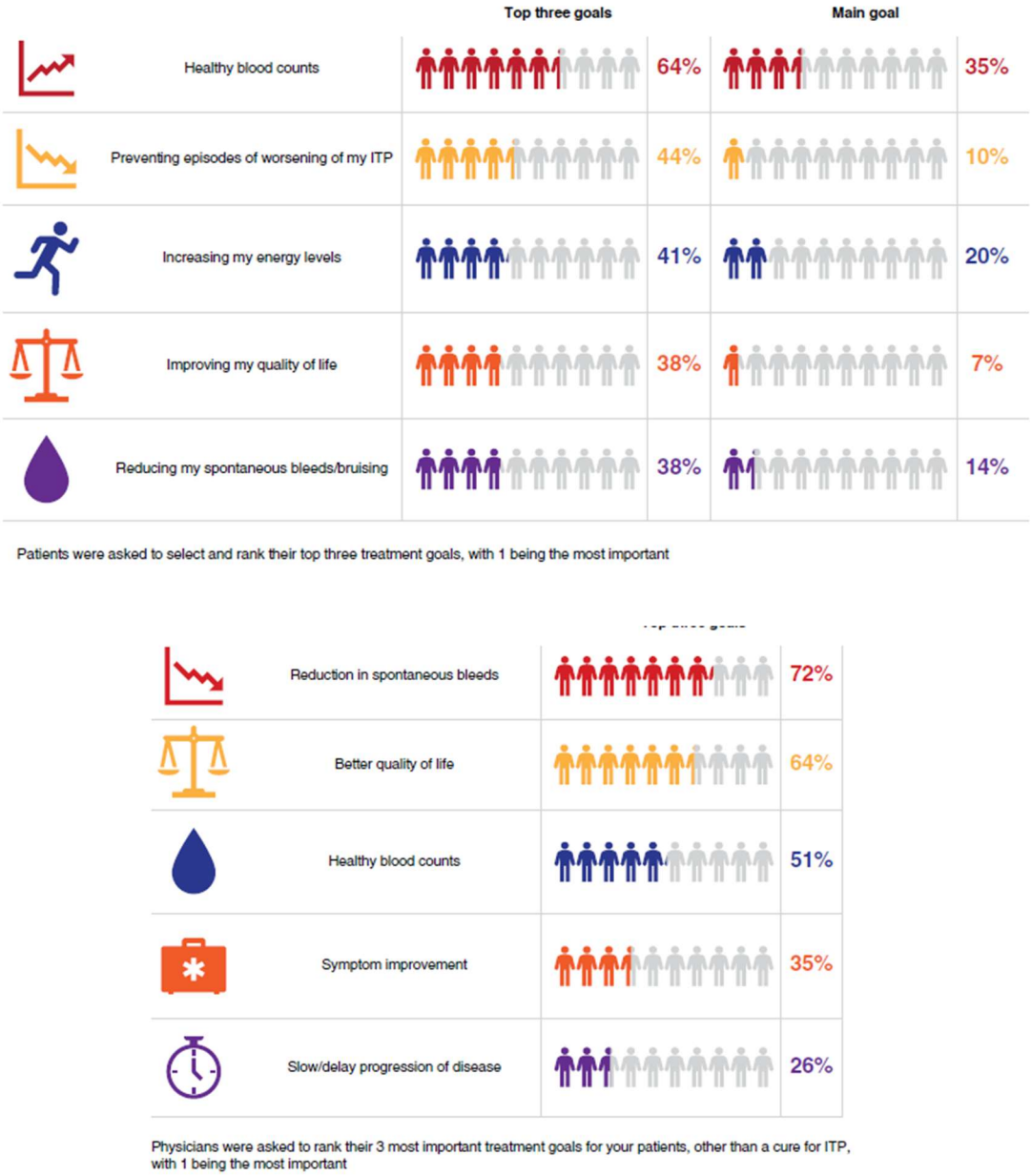


Figura 20 e 21: *Obiettivi del trattamento per i pazienti (sopra) e per i medici (sotto)*

Tramite questo studio è stato possibile dimostrare che gli obiettivi principali dei medici e dei pazienti sono comuni nella riduzione dei sanguinamenti spontanei e nell'aumento della conta piastrinica, mentre se per i medici è importante conseguire un miglioramento

della qualità di vita, i pazienti si concentrano sull'aumento dell'energia, e questo dimostra come la fatigue sia uno dei più importanti fattori presenti nella patologia e nelle problematiche ad essa associate. [82]

5. Diagnosi

La diagnosi di piastrinopenia immune è tuttora una diagnosi d'esclusione: può essere posta nel momento in cui, alla presenza di una conta piastrinica < 100 x 10^9/L, la storia clinica, l'esame obiettivo, l'emocromo e l'esame dello striscio periferico non suggeriscono altre cause di trombocitopenia. Vanno infatti escluse una serie di varie patologie che possono causare trombocitopenia, come anche le cause di ITP secondaria. La risposta alla terapia con IVIg (immunoglobuline endovena) o steroidi supporta la diagnosi ma non esclude forme di ITP secondaria.

Per formulare la diagnosi di ITP ci si avvale di:

5. 1. Anamnesi ed esame obiettivo

In **anamnesi patologica remota** si ricercano informazioni riguardo a una diatesi emorragica del paziente, quindi sanguinamento in seguito a chirurgia/estrazione dentaria/ traumi, incidenza e grado di sanguinamento. Si ricercano inoltre esami ematochimici precedenti con particolare attenzione alla conta piastrinica.

Per escludere determinate altre che possono determinare trombocitopenia o forme di ITP secondaria si deve interrogare il paziente riguardo a esposizione a farmaci o sostanze tossiche, storia di recenti viaggi, vaccinazioni, infezioni e anche riguardo precedenti trasfusioni o uso di emoderivati. Bisogna anche indagare sulla familiarità, anche per permettere la diagnostica differenziale con forme di trombocitopenia familiare che infatti non rispondono al trattamento dell'ITP.

Nella prospettiva di iniziare un trattamento farmacologico inoltre bisogna chiedere se ci sono controindicazioni all'utilizzo dei vari farmaci.

In **anamnesi patologica prossima** invece si deve raccogliere informazioni sul sanguinamento in atto come l'inizio o eventuali fattor precipitanti (alcol, farmaci, infezioni) e inoltre sulla presenza di sintomi sistemici come la fatigue.

L'**esame obiettivo** è volto all'ispezione del paziente per identificare le manifestazioni emorragiche mucocutanee e alla palpazione per identificare linfadenomegalie o splenomegalia moderata – massiva che possono suggerire una secondarietà dell'ITP. Inoltre, vanno indagati i sintomi costituzionali che potrebbero indicare una patologia cronica sottostante.

5. 2. Esami di laboratorio

Per la diagnosi di piastrinopenia immune viene consigliata l'esecuzione dei seguenti esami di laboratorio:

- **Emocromo completo:** questo esame generalmente è normale ad eccezione di una trombocitopenia isolata. E' possibile il riscontro di un'anemia microcitica conseguente ai sanguinamenti.
- **Striscio di sangue periferico:** Lo striscio di sangue periferico permette di differenziare la ITP da altre cause di trombocitopenia come la pseudotrombocitopenia EDTA – dipendente (in questo caso è consigliato eseguire anche una conta piastrinica in citrato con prelievo a caldo), trombocitopenie ereditarie (si possono osservare corpi inclusi leucocitari nella trombocitopenia MYH9 – correlata, piastrine giganti o microtrombociti in altre forme ereditarie) e microangiopatie trombotiche (si ha il riscontro di schistociti).

Per escludere le forme secondarie vengono anche eseguiti:

- **Ricerca Helicobacter pylori:** tramite urea breath test o ricerca dell'antigene fecale
- **Virologia:** la trombocitopenia secondaria a HIV o HCV non è facilmente distinguibile dalla ITP primaria; pertanto la sierologia per HCV e HIV è raccomandata come parte integrante del pannello diagnostico basale per ITP indipendentemente dal rischio di esposizione individuale. Contestualmente è suggerito il test per altre infezioni virali acute o persistenti come Epstein – Barr virus, Citomegalovirus e Parvovirus in quanto è possibile l'associazione tra questo tipo di infezioni e la trombocitopenia, come anche l'associazione con le vaccinazioni a virus attenuati. Nell'ambito degli esami per la ricerca di infezioni virali, può essere anche eseguita la sierologia per l'HBV, in quanto la sua presenza può influenzare la gestione terapeutica con rituximab.
- **Test quantitativo delle Ig:** per escludere la CVID nei pazienti adulti e bambini è consigliata l'esecuzione di un'elettroforesi sieroproteica e la quantificazione delle IgG, IgM e IgA.
- **Profilo di autoimmunità**: gli anticorpi anti-nucleo (*ANA*) e i test per l'immunità anti-fosfolipidi (*anticorpi anti-cardiolipina, anti-beta2-glicoproteina I e anticoagulante lupico – LAC*) oltre a fornire informazioni su un'eventuale trombofilia acquisita sono utili per diagnosticare una ITP secondaria a Lupus Eritematoso Sistemico e alla sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi. Degli ANA positivi potrebbero essere un fattore predittivo per la cronicità.
- **Funzionalità tiroidea**: è stata notata un'associazione tra la presenza di disturbi tiroidei, con iper- o ipotirodismo, e l'ITP. Pertanto, gli anticorpi anti-tiroide (anti-

tireoglobulina e anti tireoperossidasi) possono essere contemplati nel pannello di test eseguibili alla diagnosi di ITP, come anche il fT4 e il TSH.

- **Test di Coombs diretto:** nel sospetto di ITP, un test di Coombs diretto va eseguito in presenza di anemia o quando si prevede un trattamento con anti-D (non approvato in Italia); in quest'ultimo caso va eseguita obbligatoriamente anche la tipizzazione Rh.
- **Profilo coagulativo (aPTT e PT):** è utile per escludere piastrinopenie secondarie a coagulopatie come la coagulazione disseminata intravascolare (CID) o altre.
- **Profilo di funzionalità epatica:** utile per escludere la trombocitopenia da epatopatia cronica.

Infine un ulteriore esame che può essere eseguito è:

- **Piastrine reticolate / IPF % (Immature Platelet Fraction):** Le piastrine reticolate e la frazione di piastrine immature correla con l'intensità di piastrinopoiesi nel midollo osso, e generalmente è aumentato nella piastrinopenia immune. Permette di differenziare l'ITP da altre piastrinopenie da insufficiente funzione midollare.

5.3 Esami aggiuntivi

- **Valutazione del midollo osseo (biopsia osteomidollare o aspirato midollare):** spesso non è necessaria per la diagnosi di ITP; può essere tuttavia effettuata in pazienti con sintomi sistemici o se vi è il sospetto di un'altra diagnosi. Una valutazione midollare (anche con biopsia osteo-midollare e citogenetica) è inoltre consigliata prima della splenectomia o prima di iniziare un trattamento di seconda

linea per la ITP e può essere considerata nei pazienti con più di 60 anni per distinguere una ITP da una sindrome mielodisplastica.

- **Anticorpi anti – piastrine** (cfr. 5. 3. 1.)
- **Ecografia addome**: utile per escludere epatopatia cronica e ipersplenismo in casi selezionati con milza di difficile palpazione. [10, 55, 92]

ESAMI CONSIGLIATI IN TUTTI I PAZIENTI	ESAMI INDICATI IN CASI SELEZIONATI
• Emocromo in citrato	• Test di Coombs diretto
• Striscio sangue periferico	• Valutazione midollare con aspirato e/o biopsia
• APTT, PT	• Ecografia addome
• Profilo funzionalità epatica	• Sierologia o ricerca DNA per EBV, CMV, Parvovirus B19
• Dosaggio IgG, IgA, IgM	
• Sierologia HIV, HCV	
• Anticorpi anti-antifosfolipidi (anti-cardiolipina e anti-beta2-glicoproteina I), anticoagulante lupico (LAC); anticorpi anti-nucleo (ANA)	
• Ricerca H. Pylori (urea breath test o Ag fecale)	
• TSH, FT3, FT4, anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi	

Tabella 4: *Esami consigliati nel sospetto di ITP (tabella modificata da linee guida SIE per la trombocitopenia immune, 2021)*

Basic evaluation in all patients	Tests of potential utility in the management of an ITP patient	Tests of unproven or uncertain benefit*
Patient history	Glycoprotein-specific antibody (can be used in difficult cases, has poor sensitivity, and is not a primary diagnostic test)	TPO level
Family history	Anti-phospholipid antibodies (including anti-cardiolipin and lupus anticoagulant) if there are clinical features of antiphospholipid syndrome	Reticulated platelets/immature platelet fraction
Physical examination	Anti-thyroid antibodies and thyroid function	
CBC and reticulocyte count	Pregnancy test in women of childbearing potential	Bleeding time
Peripheral blood film	Antinuclear antibodies	Serum complement
Quantitative Ig level measurement†	Viral PCR for EBV, CMV, and parvovirus	
Blood group (Rh)	Bone marrow examination (in selected patients; refer to text)	
HIV‡	Direct antiglobulin test	
HCV‡	H pylori‡	
HBV		

CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; PCR, polymerase chain reaction; PTT, partial thromboplastin time; Rh, rhesus; TPO, thrombopoietin.*

These tests have no proven role in the differential diagnosis of ITP from other thrombocytopenias and do not guide patient management.†

Quantitative Ig level measurement should be considered in children with ITP and is recommended in children with persistent or chronic ITP as part of the reassessment evaluation.‡

Recommended by the majority of the panel for adult patients in the appropriate geographic setting.

Tabella 5: *Raccomandazioni per la diagnosi di ITP (tabella modificata da Provan et al., 2019)*

5. 3. 1. Anticorpi anti – piastrine

Dalla scoperta di Harrington del fattore anti – piastrinico nacque un forte interesse per la scoperta di metodi per identificare gli auto – anticorpi anti piastrine e di conseguenza diagnosticare la piastrinopenia immune. Sono stati sviluppati diversi test, di cui quelli che sono risultati più attendibili sono il MAIPA (immobilizzazione specifica degli antigeni piastrinici mediante anticorpi monoclonali) e il test ELISA. [83 – 85] I risultati tuttavia non sono stati quelli sperati: una recente metanalisi ha stimato per i *test diretti*, ovvero i test che rilevano gli anticorpi adesi alle piastrine, una sensibilità (SE) del 53% e una specificità (SP) del 93%, mentre per i *test indiretti*, quelli che rilevano gli anticorpi liberi nel plasma o nel siero, una SE del 21% e un SP del 96%. [86]

Questi risultati escludono la possibilità oggi di utilizzare la rilevazione degli anticorpi anti piastrine come strumento diagnostico, relegandola a casi particolari (l'aggiornamento dell' International Consensus Report, pubblicato nel 2019, la indica tra i test di utilità potenziale, e non la raccomanda di routine [10]). Può infatti essere utile per confermare la diagnosi di ITP se sono positivi, ma non ad escluderla se sono negativi. E' stata invece notata da alcuni studi [87 – 89] un'associazione tra la presenza degli anticorpi anti-GP1α e anti-GPIIbIIIa ad una scarsa risposta al trattamento con steroidi e immunoglobuline endovena, che dovrà essere confermata da ulteriori ricerche.

Le ragioni proposte per spiegare la scarsa sensibilità di questi metodi sono varie: è stato suggerito che ci siano limitazioni tecniche intrinseche ai test stessi, ma anche problematiche diagnostiche (molto spesso i pazienti ricevono un'errata diagnosi di ITP e questo può influenzare i risultati degli studi clinici), e infine probabilmente esistono ragioni legate alla biologia della malattia, ovvero il fatto che la ITP sia l'espressione

clinica di una varietà di disturbi trombocitopenici con alla base diversi meccanismi fisiopatologici. [85,86]

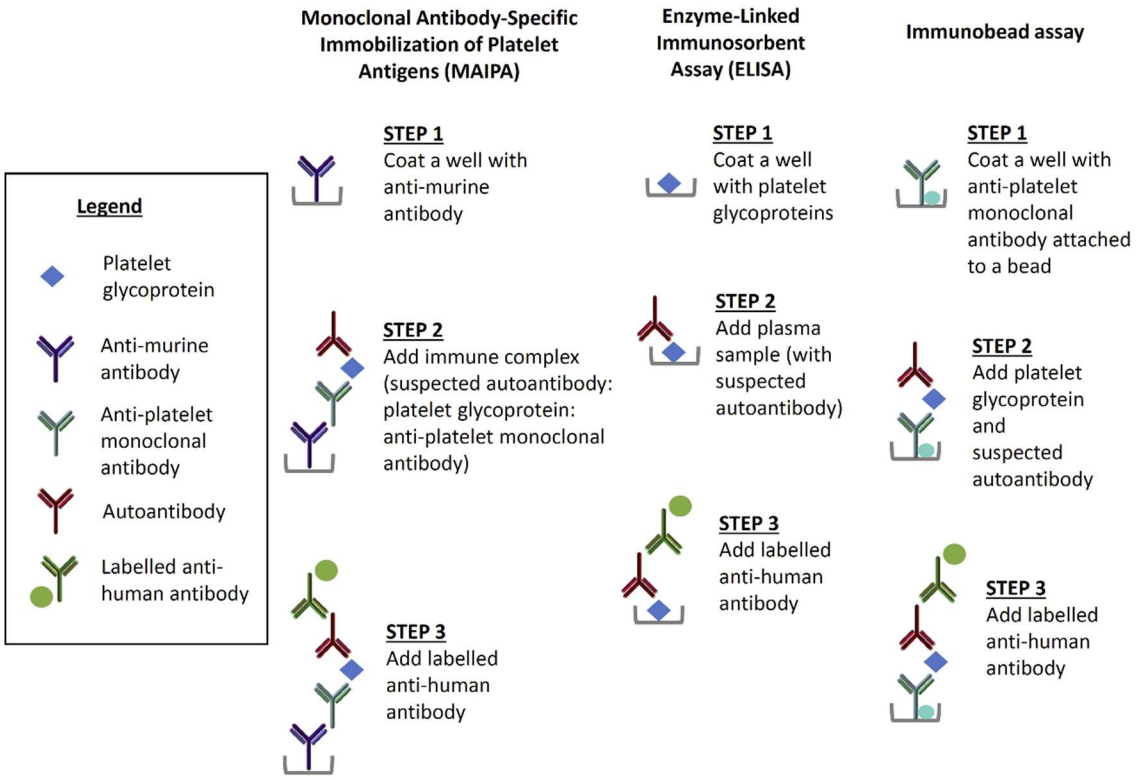


Figura 22: *Meccanismi di funzionamento dei principali test disponibili per la rilevazione degli anticorpi anti-piastrine. (J. G. Kelton et al., 2018)*

5. 4. Diagnosi differenziale

A causa della mancanza di criteri diagnostici specifici e della ampia variabilità di presentazione clinica e di risposta al trattamento, la diagnosi di ITP primaria può essere difficile. E' stato infatti osservato come anche nella pratica di clinici esperti nella piastrinopenia immune si sia riscontrata una quota di 1 su 7 diagnosi errate, ovvero di casi in cui la diagnosi è stata successivamente cambiata da ITP primaria a secondaria (o viceversa) o da ITP a trombocitopenie di diversa natura. [62]

Dunque è molto importante all'atto diagnostico escludere quelle che sono le patologie più importanti che vanno in diagnosi differenziale con la ITP. [10]

Differential diagnosis	Typical history and findings
EDTA pseudothrombocytopenia	1–5·% of all blood samples
Hereditary thrombocytopenia	Family history, examination of blood smear including mean platelet volume (large platelets in Bernard-Soulier syndrome, MYH9-associated syndromes, etc., very small platelets with Wiskott-Aldrich syndrome, etc.)
Drug-induced thrombocytopenia	Medical history, test for drug-dependent platelet autoantibodies
Thrombocytopenia from cytostatic drugs	Medical history (includes not only classical chemotherapy agents but also modern molecular/largeted or immunologic and-cancer drugs, e.g. checkpoint inhibitors)
Antiviral druge	Medical history
Heparin-induced Thrombocytopenia (HIT)	Medical history and laboratory tests for HIT
Posttransfusion purpura	History of recent blood transfusions
Gestational thrombocytopenia	Only during pregnancy, usually platelets > 80 × 10^9/l
Lymphoma	Medical history, presence of B-symptoms, enlarged lymph nodes or spleen, consider bone marrow birppy
Infections (viral, bacterial, parasitic)	Tests for HIV, CMV, EBV, Rubella, parvovirus B19, Hantavirus and other microbiological examinations, blood culture for sepsis, blood smear when malaria is suspected
Liver disease	Liver function tests, hepatitis screen, ultrasound of liver and spleen, with large spleen consider Gaucher's disease
Alcohol	Must be specifically and repeatedly asked for
Sarcoidosis	May enlarge spleen and infiltrate bone marrow
Severe vitamin deficiencies (vitamin B12, folic acid, rarely also with severe iron deficiency)	Laboratory analysis
Other autoimmune disorders	Test for SLE, rheumatoid arthritis, antiphospholipid-syndrome, autoimmune thyroiditis etc.
Evans syndrome	Anemia, positive anti-erythrocyte antibody tests
Hematological disorders (acute leukemia, myelodysplasia, idiopathic thrombocytopenia of undetermined significance, lymphoma, CVID, autoimmune-lymphoproliferative syndrome, aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, graft-versus-host disease)	Thrombocytopenia plus (!) changes of other blood cell lines and/or serum immunoglobulins, consider bone marrow biopsy with flow cytometry, molecular and cytogenetics !The most important DD of newly diagnosed ITP in children is ALL!
Thrombotic thrombocytopenia purpura and hemolytic uremic syndrome	Usually with additional symptoms, fever, hemolysis, renal insufficiency, neurological symptoms, etc.
Von Willebrand disease type 2b	Von Willebrand factor function testing and multimer analysis
Disseminated intravascular coagulation	Changes of other coagulation parameters
Large hemangiomas (e.g. Kasabach-Merrit syndrome), large aneurysms	Clinical symptoms

Tabella 6: *Diagnosi differenziale dell'ITP e tipici riscontri diagnostici (tabella modificata da A. Matzdorff et al., 2018)*

6. Terapia

6.1 Introduzione alla terapia

Gli obiettivi del trattamento dei pazienti con ITP sono cambiati negli anni: se prima l'obiettivo principale era minimizzare il rischio di sanguinamento, cercando di mantenere la conta piastrinica a un livello che garantisse la funzione di emostasi necessaria alle normali attività quotidiane invece che normalizzarla [90] (è stato dimostrato che il rischio di eventi emorragico maggiore si ha al di sotto di una conta < 20 – 30 x 10^9/L) [91], ora si dà priorità anche a diminuire il più possibile il rischio di tossicità delle terapie, a migliorare la qualità di vita (HRQoL) [10], a ottenere una risposta sostenuta dopo la sospensione del trattamento (SROT) e infine curare la patologia. [93]

Proprio per la nuova enfasi che si pone nel mantenimento della qualità di vita, si sta assistendo ad una rivoluzione nel campo della terapia nell'ITP, con l'abbandono progressivo di molti farmaci immunosoppressori, i quali prima degli anni '90 e dell'avvento dei TPO – RA erano la prima strategia terapeutica dell'ITP, a causa anche dell'aumento del rapporto rischi/benefici: è infatti degno di nota il fatto che l'ITP, pur essendo una patologia relativamente benigna, necessiti di utilizzo di farmaci che non solo non hanno i benefici sperati ma allo stesso tempo diminuiscono la HRQoL. [34]

Dall'aggiornamento dell' International Consensus Report del 2019 è stata proposto questo schema generale di trattamento: la terapia dell' ITP di nuova diagnosi (se ha si almeno una conta < 30 x 10^9/L in un paziente asintomatico o con minimo sanguinamento mucocutaneo) inizia con l'utilizzo dei corticosteroidi, e in base alla gravità del caso con l'aggiunta di IVIg, e IV anti – D (non disponibili nel mercato europeo) o altre terapie di emergenza. Anche le decisioni che riguardano la scelta della prima linea vanno prese in

base al paziente, alle sue comorbidità, alla severità della trombocitopenia, all'utilizzo di farmaci anticoagulanti e all'età del paziente. Per quanto riguarda le linee terapeutiche successive, nei pazienti in cui si ha incapacità di mantenere la remissione della patologia, ovvero raggiungere una conta maggiore o uguale a 30 x 10^9/L in assenza di trattamento, vengono suggerite le opzioni di terapia medica con TPO – RA, Fostamatinib, Rituximab o la splenectomia, e la decisione è ponderata considerando le caratteristiche individuali del paziente. Viene anche considerato l'utilizzo di altri farmaci come l'Azatioprina, la Ciclosporina A, la Ciclofosfamide, il Danazolo, il Dapsone, il Micofenolato mofetile (MMF) e gli alcaloidi della vinca, ma con evidenze meno forti per quanto riguarda il loro successo. [10, 55. 92]

Nell'agosto del 2026 sono state pubblicate le nuove raccomandazioni ASH riguardanti la gestione terapeutica di prima e di seconda linea della ITP: i cambiamenti sono sostanziali. Le nuove raccomandazioni suggeriscono l'utilizzo nell'ITP primaria come terapia iniziale i corticosteroidi subito in associazione con Rituximab o TPO-RA (e eventualmente IVIg) piuttosto che i corticosteroidi da soli o in combinazione con MMF. Nei pazienti con ITP primaria in terapia con corticosteroidi che hanno necessità di un trattamento aggiuntivo viene *raccomandato* un TPO – RA o *suggerito* il Rituximab, e se non sono idonei a questi ultimi trattamenti si suggeriscono i nuovi farmaci come i BTK inibitori, i SYK inibitori o il vecchio MMF. [93] In Europa e in Italia attualmente i TPO-RA e il Rituximab sono approvati per la gestione nella seconda linea con la prima linea terapeutica dominata dagli steroidi, sebbene si inizi a discutere dei possibili benefici dati dall'uso precoce dei TPO-RA, almeno in alcuni casi particolari. [125]

New Recommendations *Added to the 2026 ITP guideline*

No.	Population	Recommendation	Strength	Evidence Certainty	Changes from 2019
1	Adults with primary ITP requiring initial therapy	Suggests either rituximab plus corticosteroids (±IVIG) or a thrombopoietic agent plus corticosteroids (±IVIG) rather than MMF plus corticosteroids (±IVIG) or corticosteroids (±IVIG) alone.	✓	⊕⊕◯◯	New in 2026 – replaces recommendation 5 from the 2019 ITP guidelines
		If rituximab and thrombopoietic agents are not available, suggests corticosteroids (±IVIG) alone over MMF plus corticosteroids (±IVIG).	✓	⊕◯◯◯	
2a	Adults with primary ITP needing additional treatment after initial therapy with corticosteroids (±IVIG)	Recommends a thrombopoietic agent	✓	⊕⊕⊕◯	New in 2026 – replaces recommendations 6 – 9 from the 2019 ITP guidelines
		or			
		suggests rituximab	✓	⊕⊕◯◯	
2b	Adults with primary ITP needing additional treatment after initial corticosteroids (±IVIG), who are ineligible for or decline a thrombopoietic agent or rituximab	Suggests a BTK inhibitor, MMF, or a SYK inhibitor	✓	⊕◯◯◯	New in 2026 – replaces recommendations 6 – 9 from the 2019 ITP guidelines

IVIG: Intravenous Immunoglobulin; MMF: Mycophenolate Mofetil; TPO: Thrombopoietic agent; BTK: Bruton Tyrosine Kinase; SYK: Spleen Tyrosine Kinase

Figura 23: *nuove raccomandazioni sulla terapia di I e II linea aggiunte alle linee guida sull'ITP del 2026 (A. Cuker et al., 2026)*

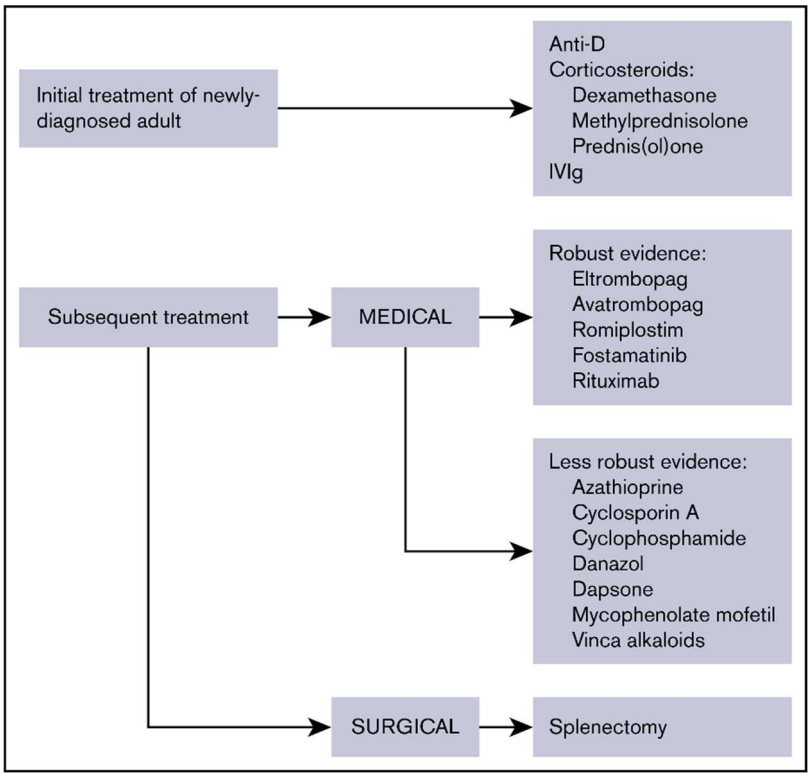


Figura 24: *Schema generale terapeutico per l'ITP secondo l' IWG del 2019 (D. Provan et al, 2019).*

6.2. Corticosteroidi

I corticosteroidi sono farmaci derivati dai glucocorticoidi endogeni e hanno una moltitudine di azioni su una vasta gamma di sistemi fisiologici, agendo su recettori citosolici che modulano direttamente la trascrizione genica in maniera ligando-dipendente e su recettori di membrana, e avendo, tra le altre, funzione antiinfiammatoria o immunosoppressiva in base al dosaggio. [94] Per quanto riguarda la piastrinopenia immune è stato dimostrato come il desametasone e il prednisone a dosaggi immunosoppressivi modulino le cellule T con l'aumento del numero dei Treg, la normalizzazione del rapporto Th1/Th2, la normalizzazione della sottopopolazione Th17 e l'aumento delle citochine IL-10 e TGF-β. Inoltre si è anche osservata all'utilizzo di questi farmaci una diminuzione della secrezione del BAFF (B-cell Activating Factor) e una modulazione delle cellule dendritiche. In generale diminuiscono quindi la clearance piastrinica immunomediata, ma è stato osservata una loro azione anche nell' aumentare la produzione piastrinica e nel diminuire il sanguinamento per un'azione diretta sui vasi sanguigni indipendente dalla conta piastrinica. [10, 25]

I corticosteroidi quindi sono farmaci molto efficaci nel trattamento della ITP con una percentuale di risposta iniziale nel 60 – 80%, ma solo il 30 – 50% mantengono una risposta sostenuta dopo l'interruzione della terapia.

Nella ITP viene indicato l'utilizzo di due principali farmaci steroidei: il **desametasone** (a dosaggio di 40mg/die per 4 giorni ogni due settimane per un massimo di 3 cicli) e il **prednisone** (0.5 – 2 mg/kg/die senza eccedere gli 80 mg/die con il tapering da iniziare al raggiungimento della risposta di una conta > 50 x 10^9/L e da terminare entro 6 settimane).

Inoltre può essere anche utilizzato il **metilprednisolone** come terapia d'attacco ma necessita poi di essere convertita in prednisone per mantenere una risposta duratura. [93, 95]

Per quanto riguarda la superiorità tra il desametasone e il prednisone, è stato dimostrato da una meta – analisi che nel breve termine il desametasone può essere più efficace nel causare una rapida risalita della conta piastrinica in contesti emergenziali, ma nel lungo termine non si ha una significativa differenza di risposta, nonostante il prednisone per la durata della terapia superiore esponga il paziente a maggiori effetti collaterali. [96, 97]

Gli effetti collaterali principali da monitorare durante una prolungata terapia cortisonica sono: ipertensione, iperglicemia, disturbi del sonno e dell'umore, alterazioni dello stato mentale, epigastralgie, glaucoma, miopatia, osteoporosi.[55]

Nel 2026 le linee guida ASH per la prima volta riducono il ruolo dei corticosteroidi nella prima linea terapeutica, affiancandoli da subito con Rituximab o TPO-RA, ad eccezione dei casi in cui permane un dubbio diagnostico, poiché la risposta al trattamento steroideo rafforza il sospetto diagnostico di ITP. Questo favorisce sia il mantenimento di un SROT dai 6 ai 12 mesi, un minor sanguinamento, una minore necessità di terapia di salvataggio e un miglioramento in diverse aree della qualità di vita. [93]

6.3. Immunoglobuline endovena (IVIg)

Nel 1946 lo sviluppo di metodi di frazionamento e purificazione del plasma umano ha portato alla produzione dell'immunoglobulina biologica ad uso endovenoso. Nel 1981 le immunoglobuline G policlonali ad alte dosi vennero utilizzate per la prima volta e con successo in alcuni pazienti pediatrici con ITP : questo fu il primo impiego del trattamento nel campo delle patologie autoimmuni. [98, 99]

Questi farmaci sono costituiti da IgG policlonali provenienti da plasma di soggetti sani e usati al fine di modulare la risposta immunitaria: nell'ITP saturano i FcR dei macrofagi del SRE inibendo la clearance piastrinica, ma è stato osservato come abbiano anche azioni più complesse nel modulare la maturazione delle cellule dendritiche, come anche le citochine infiammatorie, le cellule B e le sottopopolazioni T, con un aumento dei Treg e una diminuzione dei Th17. [25,95]

Il loro uso è relegato a contesti emergenziali, in pazienti con emorragie severe o necessità di rapido incremento della conta piastrinica, ed è spesso associato con i corticosteroidi: è stata osservata infatti una loro importante efficacia nell'aumentare nelle prime 24 – 48 ore la conta piastrinica nell'80% dei pazienti, ma la risposta spesso è transitoria e non dura più di 3 – 4 settimane.

Vengono riscontrati effetti collaterali nel 5% dei pazienti e la maggior parte comprendono flushing, cefalea, malessere, febbre, brividi, fatigue e letargia, e sono lievi e transitori. Raramente vengono osservati effetti avversi severi come la compromissione renale, aritmie, meningite asettica, trombosi o anafilassi. [100] Per quanto riguarda l'aumentato rischio trombotico questo dipende da un aumento della viscosità ematica e dall'attivazione endoteliale specialmente nei pazienti con comorbidità tali da aumentare il rischio trombotico complessivo, ed è stato dimostrato che tra l'1% e il 6% dei pazienti trattati con alte dosi sviluppano trombosi arteriose o venose. [10]

Nelle indicazioni dell' International Consensus Report del 2019 le IVIg vengono consigliate a dosaggi di 1g/kg/die per 1 o massimo 2 giorni, oppure 0.4g/kg per 5 giorni consecutivi in alcuni casi come l'emorragia severa o il rischio importante di sanguinamento, nei pazienti che devono essere sottoposti a procedure chirurgiche, nei

pazienti refrattari ai corticosteroidi o che hanno importanti controindicazioni nell'uso degli stessi (diabete insulino-dipendente, diabete scompensato, disturbi psichiatrici, infezioni attive). [10]

6.4. Agonisti del recettore della Trombopoietina (TPO-RA)

La trombopoietina (TPO) è stato l'ultimo fattore di crescita ematopoietico ad essere identificato, purificato e clonato. Nel 1958 Kelemen et al. [102] proposero l'esistenza di un fattore di crescita che regolasse la produzione di piastrine; tuttavia, si è riusciti a purificare la trombopoietina solo nel 1994. Nacquero quindi la trombopoietina umana ricombinante (rhTPO) e il fattore di crescita e sviluppo dei megacariociti umani ricombinante e peghilato (PEG-rhMGDF) che dimostrarono subito un'importante efficacia nel migliorare la conta piastrinica in varie situazioni trombocitopeniche ma al contempo si osservò in loro anche forti proprietà antigeniche che causarono lo sviluppo di anticorpi verso il farmaco stesso ma anche verso la trombopoietina endogena. [103]

Nel 2008 sono stati approvati negli Stati Uniti due TPO-RA di seconda generazione, l'**eltrombopag** e il **romiplostim** per il trattamento dell'ITP, e il loro utilizzo si è progressivamente diffuso in tutto il mondo. Il loro meccanismo di azione determina un cambiamento conformazionale del recettore per il TPO nei megacariociti e l'attivazione della via di segnalazione JAK/STAT5 con un aumento della proliferazione megacariocitica e della piastrinopoiesi.[104] Inoltre sono stati anche descritti degli effetti immunomodulatori di questi farmaci con un ripristino della tolleranza immunitaria a causa di un aumento dei Treg forse mediato da una maggior produzione della citochina TGF-β1 da parte dei megacariociti. [105] Successivamente è stato sviluppato il l'**avatrombopag** con lo stesso sito di legame dell'eltrombopag,. [95]

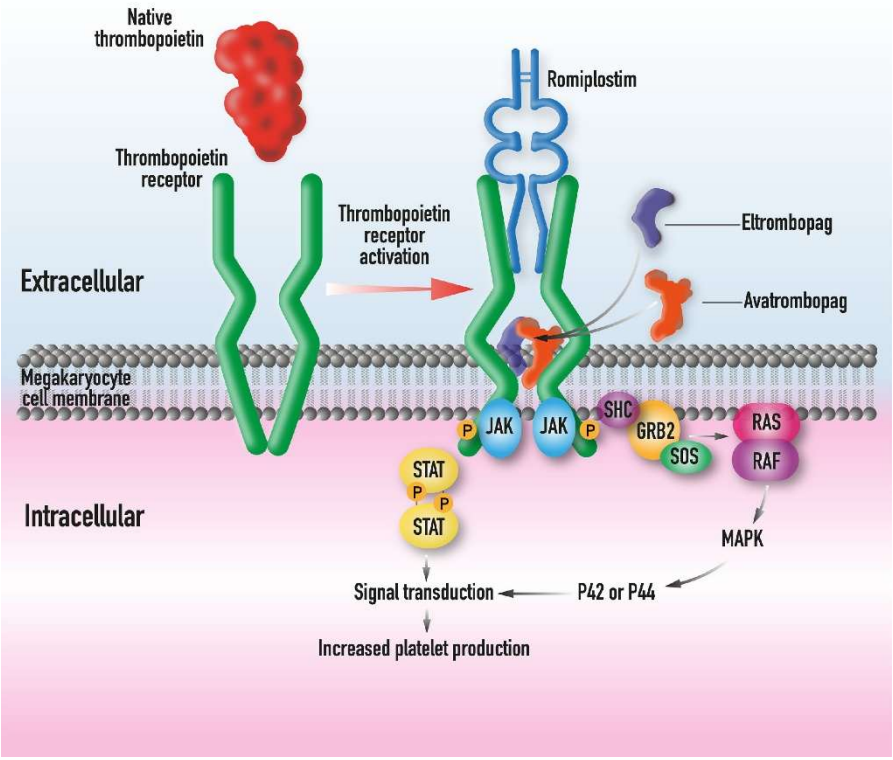


Figura 25: *Meccanismo di azione dei TPO-RA (D. Provan e J. W. Semple, 2022)*

Se prima si considerava l'utilizzo dell' TPO-RA come terapia a lungo termine, questi farmaci invece hanno dimostrato un'efficacia importante nella ITP, a fronte di effetti collaterali minimi, e 1/3 dei pazienti è trattati con TPO-RA hanno mantenuto una conta piastrinica stabile con una graduale riduzione del dosaggio e infine sospensione del farmaco. [34]

Gli effetti collaterali sono rari e la terapia è ben tollerata dai pazienti: il rischio maggiore è quello tromboembolico, perciò, occorre usare precauzioni dei pazienti già ad alto rischio trombotico. Inoltre, è stata osservata in alcuni pazienti trattati con TPO-RA una lieve e reversibile fibrosi midollare con deposizione maggiore di reticulina e conseguente citopenia delle linee cellulari midollari.

Il romiplostim viene somministrato tramite iniezione sottocutanea iniziale settimanale con una dose di 1 μg/kg (la dose massima raggiungibile è di 10μg/kg) e tra i più comuni effetti avversi presenta dolore articolare, vertigini e insonnia. L'eltrombopag è invece un farmaco che richiede un'assunzione orale con una dose iniziale di 50mg/die (25 mg/die in pazienti di origini asiatiche) lontano da pasti ricchi di calcio o assunzione di antiacidi e causa tra gli effetti avversi cefalea, elevazione degli enzimi epatici e cataratta. L'avatrombopag viene somministrato per via orale a un dosaggio di 20mg/die e tra gli effetti avversi presenta cefalea, fatigue, contusioni e epistassi.

Nonostante costituiscano una terapia a lungo termine, in alcuni studi è stato dimostrato come il tapering e l'interruzione dei TPO-RA possano causare una risposta sostenuta dopo la sospensione del trattamento **(SROT – Sustained Response off Treatment)** in una percentuale significativa dei casi. Ad esempio un risultato di uno studio multicentrico francese parla di uno SROT, definito come il mantenimento di una conta piastrinica al di sopra di 30×10^9 /L per almeno 6 mesi senza terapia, in approssimativamente il 50% dei pazienti. Non si conoscono i fattori predittivi che possano indicare chi possa giovare a lungo termine dell'interruzione dei TPO-RA e chi no, dunque occorre scalare in maniera graduale e sempre tenendo sotto monitoraggio i pazienti, specialmente quelli a maggior rischio emorragico. [95,106] Comunque l'importanza del concetto di SROT è sostanziale e infatti è stato considerato tra gli outcome nella stesura delle linee guida terapeutiche ASH 2026. [93]

6.5. Rituximab (anti – CD20+)

Il rituximab è un anticorpo monoclonale anti – CD20 (una fosfoproteina non glicosilata espressa nella superficie della maggior parte delle cellule B) sviluppato per la cura di alcuni linfomi B non Hodgkin ed esteso nell'utilizzo anche nelle malattie ad eziologia autoimmune. Il suo meccanismo di azione è nell'eliminazione dei linfociti B attraverso l'apoptosi, la citotossicità anticorpo-dipendente e la lisi mediata dal complemento. La diminuzione di cellule B risulta poi in una diminuzione di anticorpi anti – piastrine circolanti e in una regolazione indiretta anche delle cellule della linea T. Nonostante ciò le plasma cellule a lunga emivita che sono responsabili della produzione anticorpale non esprimono il CD20 e questo spiega la corta durata della risposta al rituximab rispetto ad altri trattamenti. [25, 95, 107]

Il rituximab ha mostrato un'efficacia in monoterapia del 55-65% con una durata media di risposta di 1 anno, perciò spesso i pazienti devono sostenere ulteriori terapie. Nonostante ciò alcuni pazienti riescono ad ottenere una risposta duratura. Viene proposta come scelta, a una posologia di 375 mg/m^2 endovena una volta a settimana per 4 settimane, a quei pazienti che vogliono evitare sia una terapia a lungo termine come i TPO-RA, sia un'operazione chirurgica come la splenectomia. [95]

I collaterali da attenzionare sono in relazione all'immunogenicità del farmaco e all'immunosoppressione indotta: possono essere riscontrate reazioni all'infusione, reazioni severe mucocutanee, leucoencefalopatia multifocale progressiva e riattivazione di HBV. Prima di somministrare il rituximab occorre dunque fare uno screening per l'HBV e nel caso di positività per un'infezione precedente risolta occorre fare un attento

monitoraggio del paziente, mentre in caso di infezione attiva occorre utilizzare in concomitanza il trattamento con antivirali. [10]

6.6. Inibitori di SYK: Fostamatinib

Il fostamatinib è una piccola molecola che inibisce la tirosin-chinasi splenica (SYK) , la quale ha un ruolo nella via di segnalazione del FcR inducendo proliferazione cellulare, differenziazione, regolazione immunitaria e riarrangiamenti citoscheletrici durante la fagocitosi. Dunque aumenta la conta piastrinica agendo sulla clearance splenica delle piastrine opsonizzate. E' stato approvato nell'aprile del 2018 dalla US food and drug administration per il trattamento negli adulti con ITP cronica refrattaria ad altre terapie. [108]

Il fostamatinib è un farmaco che viene assunto per via orale a una dose iniziale di 100mg due volte al giorno con un aumento della dose nel momento in cui la conta piastrinica rimane al di sotto di 50×10^9/L raggiungendo un massimo di 150mg due volte al giorno. I pazienti che lo assumono necessitano di monitoraggio stretto in modo da modularne il dosaggio a fronte di un effetto collaterale frequentemente riscontrato, l'ipertensione. Tra gli altri effetti avversi sono segnalati l'alta necessità di terapia d'emergenza, la diarrea, le infezioni, la fatigue, l'aumento delle transaminasi e le vertigini. Raramente è stata anche riscontrata neutropenia. [95,109]

Per quanto riguarda l'efficacia, è risultato superiore al placebo sia nel raggiungere una risposta parziale e stabile nella ITP refrattaria, e i dati real-world sembrano ancora più promettenti dei primi studi FIT-1 e FIT-2. [95,109, 110]

Nelle linee guida del 2019 il fostamatinib era solo citato in quanto era ancora in fase di studio mentre nel 2026 entra insieme la sua classe, i "SYK – inibitori", come alternativa ai TPO-RA e rituximab nella terapia di seconda linea. [92,93]

E' stato condotto anche uno studio multicentrico italiano (GINEMA ITP1122) per valutare gli outcome real-world nei pazienti con ITP persistente o cronica: sono stati arruolati 95 pazienti con un'età mediana di 64 anni e un tempo mediano dalla diagnosi alla somministrazione del farmaco di 7.7 anni. La risposta complessiva è risultata essere del 73%, con un 32% di risposte complete. Tra i pazienti inclusi, 59 hanno mostrato effetti avversi, cui la maggior parte lievi e nell'8% dei casi questi hanno portato all'interruzione della terapia. I dati analizzati confermano il fostamatinib come una terapia efficace e sicura nei pazienti con ITP ricaduta e refrattaria. [126]

In questi anni inoltre sono in sviluppo altri farmaci della classe degli inibitori di Syk, ovvero il sovleplenib e il cevidoplenib. [95]

6.7. Inibitori di BTK: Rilzabrutinib

La tirosin-chinasi di Bruton (BTK) è un enzima espresso dai linfociti B e dalle cellule del sistema immunitario innato e agisce come elemento di segnalazione essenziale in moltiplici pathway legati all'immunità. La sua sovra-espressione porta all'autoimmunità mentre livelli ridotti migliorano l'esito di molteplici malattie autoimmuni, infatti le cellule B autoreattive dipendono da BTK in misura maggiore rispetto alle cellule B normali. [111] Gli inibitori di BTK sono farmaci che originariamente sono stati sviluppati per il trattamento delle neoplasie a cellule B ma è stato osservato che hanno un effetto antiinfiammatorio con la neutralizzazione di autoanticorpi patogeni e l'inibizione della loro produzione: ciò ha portato a numerosi studi che testano l'efficacia di diversi inibitori

degli inibitori di BTK in varie patologie autoimmuni e ne descrivono la loro appropriatezza e il loro successo terapeutico. [112]

Anche nella ITP è stata testata questa strategia terapeutica, nello specifico con il **rilzabrutinib**. In uno studio di fase III questo farmaco è stato testato nei pazienti con ITP refrattaria risultando superiore al placebo e capace di indurre una risposta piastrinica rapida e duratura, di ridurre l'utilizzo di terapia di emergenza e il rischio di sanguinamento, di migliorare l'affaticamento fisico e di avere un profilo di sicurezza favorevole. Tra gli effetti avversi riscontrati si riportano diarrea, nausea, cefalea e dolore addominale. [113]

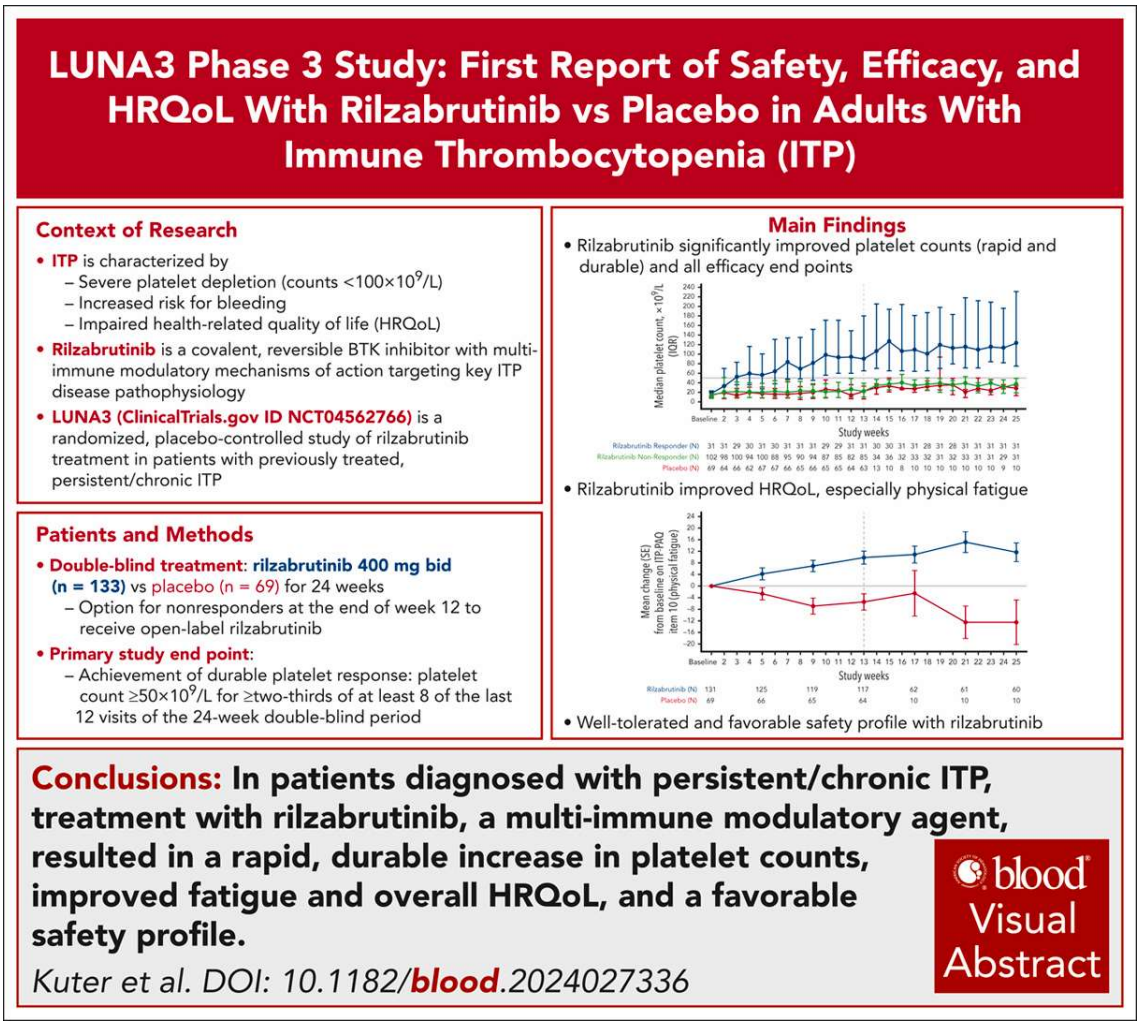


Figura 26: *Primi risultati ello studio LUNA3 sulla sicurezza, l'efficacia e la HRQoL con l'utilizzo del rilzabrutinib (D. J. Kuter et al., 2025)*

Nelle recenti linee guida terapeutiche ASH 2026 sull' ITP primaria nell'adulto i BTK-inibitori sono inseriti per la prima volta come alternativa terapeutica, insieme ai SYK-inibitori e al MMF, dopo il fallimento di TPO-RA o Rituximab come terapie di II linea. Ovviamente la scelta deve essere ponderata nella pratica clinica anche in base al profilo di sicurezza, alla disponibilità e al costo. [93]

6.8. Micofenolato mofetile (MMF) e altri immunosoppressori e chemioterapici

Il **micofenolato mofetile (MMF)** è un farmaco immunosoppressore che agisce inibendo l'inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH) diminuendo la sintesi e la proliferazione dei linfociti B e T e garantendo un maggior equilibrio tra cellule T regolatorie e cellule T effettrici. È un farmaco efficace nei casi di fallimento terapeutico delle altre terapie disponibili ma presenta effetti collaterali infettivi e gastrointestinali. E' utilizzato spesso nel trattamento di II linea in quanto è efficace e meno costoso di altri farmaci alternativi, ed è stato proposto un suo utilizzo in terapia di I linea in associazione ai glucocorticoidi per migliorare la risposta al trattamento e prevenire ricadute della patologia: nonostante si sia dimostrata un'efficacia superiore di questa strategia terapeutica rispetto all'utilizzo dei corticosteroidi da soli, è stato riscontrata una significativa diminuzione della qualità di vita soprattutto riguardo la fatigue nei pazienti che utilizzavano questo farmaco. [114, 115]

Nelle raccomandazioni ASH del 2026 dunque il MMF non è proposto nella prima linea ma solo in caso di fallimento di TPO-RA o Rituximab, insieme ai SYK inbitori e ai BTK inibitori.[93]

L'**azatioprina** è un analogo purinico che incorporandosi nel DNA ne sopprime la sintesi e inibisce la proliferazione delle cellule B e T. È un farmaco efficace nei casi di ITP refrattaria ad altre terapie anche se spesso richiede una terapia continua per ottenere una risposta piastrinica duratura, ma ha degli importanti effetti collaterali come nausea, infezioni, anomalie delle transaminasi, neutropenia e anemia. [92,95] L'azatioprina ha un rapporto rischio/beneficio meno favorevole di altri farmaci ma può essere utilizzato in ragione alla sua disponibilità, al suo basso costo e al profilo di sicurezza in gravidanza. [93]

La **ciclosporina A** è un farmaco particolarmente efficace nella inibizione delle cellule T, inibendo la calcineurina, una proteina vitale per l'attivazione delle cellule T. Per i suoi effetti immunosoppressivi viene utilizzata nel trattamento immunosoppressivo nel trapianto d'organo e nelle patologie autoimmuni. Presenta nell' ITP una percentuale di risposta duratura tra il 23.3% e il 44% e può causare importanti effetti avversi come iperplasia gengivale, ipertensione, nefrotossicità e nausea.

Altri farmaci citati nelle linee guida ASH del 2019 ma non raccomandati sono la ciclofosfamide, il dapsone, il danazolo e gli alcaloidi della vinca. [92]

6.9. Splenectomia

La splenectomia è un intervento chirurgico di rimozione della milza, organo chiave nella fisiopatologia dell'ITP in quanto si occupa di rimuovere le piastrine opsonizzate da anticorpi ma anche di produrre gli anticorpi stessi. Rappresenta un trattamento molto efficace in quanto può dare una remissione sostenuta della patologia fino all'88% dei pazienti che la eseguono. È un'opzione che viene riservata a quei casi in cui si preferisce avere tramite un intervento chirurgico una soluzione solida e duratura per la patologia.

Proprio per questi motivi, rimane ancora oggi un trattamento valido per la ITP nonostante i rischi infettivi e tromboembolici. Prima dell'esecuzione del trattamento è indicata un'antibiotico-profilassi e la vaccinazione per i batteri capsulati (*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis,* e *Haemophilus influenzae*).

E' consigliato di eseguire una scintigrafia con indio radiomarcato prima dell'intervento chirurgico in modo da valutare il grado di sequestro piastrinico splenico che potrebbe predire la risposta alla splenectomia. [10, 95]

Ad oggi si esegue la splenectomia in caso di volontà forte del paziente o nel momento in cui la patologia è refrattaria ad altre terapie. Si raccomanda di aspettare almeno 12 mesi la potenziale remissione della patologia prima di eseguirla. Le linee guida ASH 2026 rimuovono la splenectomia dalla seconda linea terapeutica, dando priorità alla terapia farmacologica e ai nuovi farmaci biologici. [93]

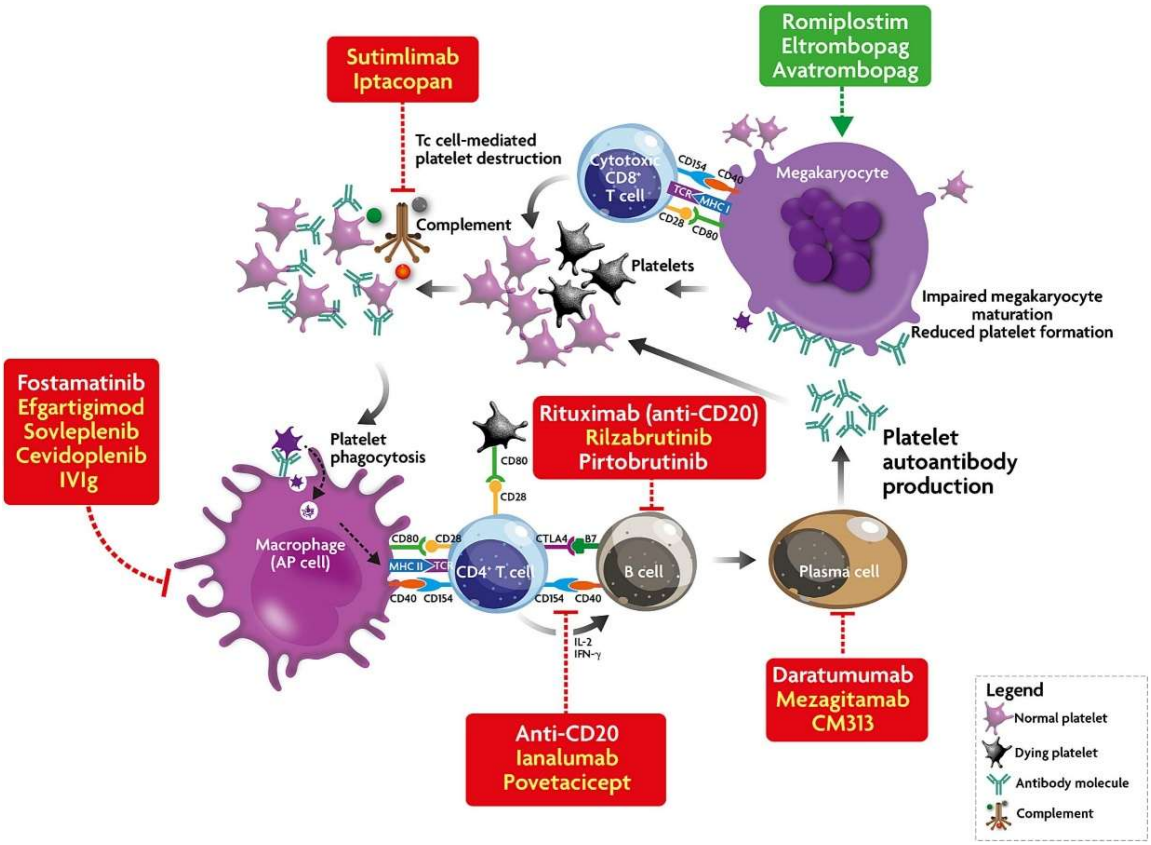


Figura 27: *Meccanismi fisiopatologici e terapia dell'ITP (T. J. Gonzalez-Lopez e D. Provan, 2025*

6.10. Nuove prospettive terapeutiche

Nonostante l'ampio utilizzo di farmaci di diversa natura, nell'ITP permangono ancora delle esigenze terapeutiche insoddisfatte: la maggior conoscenza oggi dei meccanismi fisiopatologici ha portato allo sviluppo di nuove terapie destinate ai pazienti refrattari o intolleranti ai trattamenti attualmente disponibili. [116]

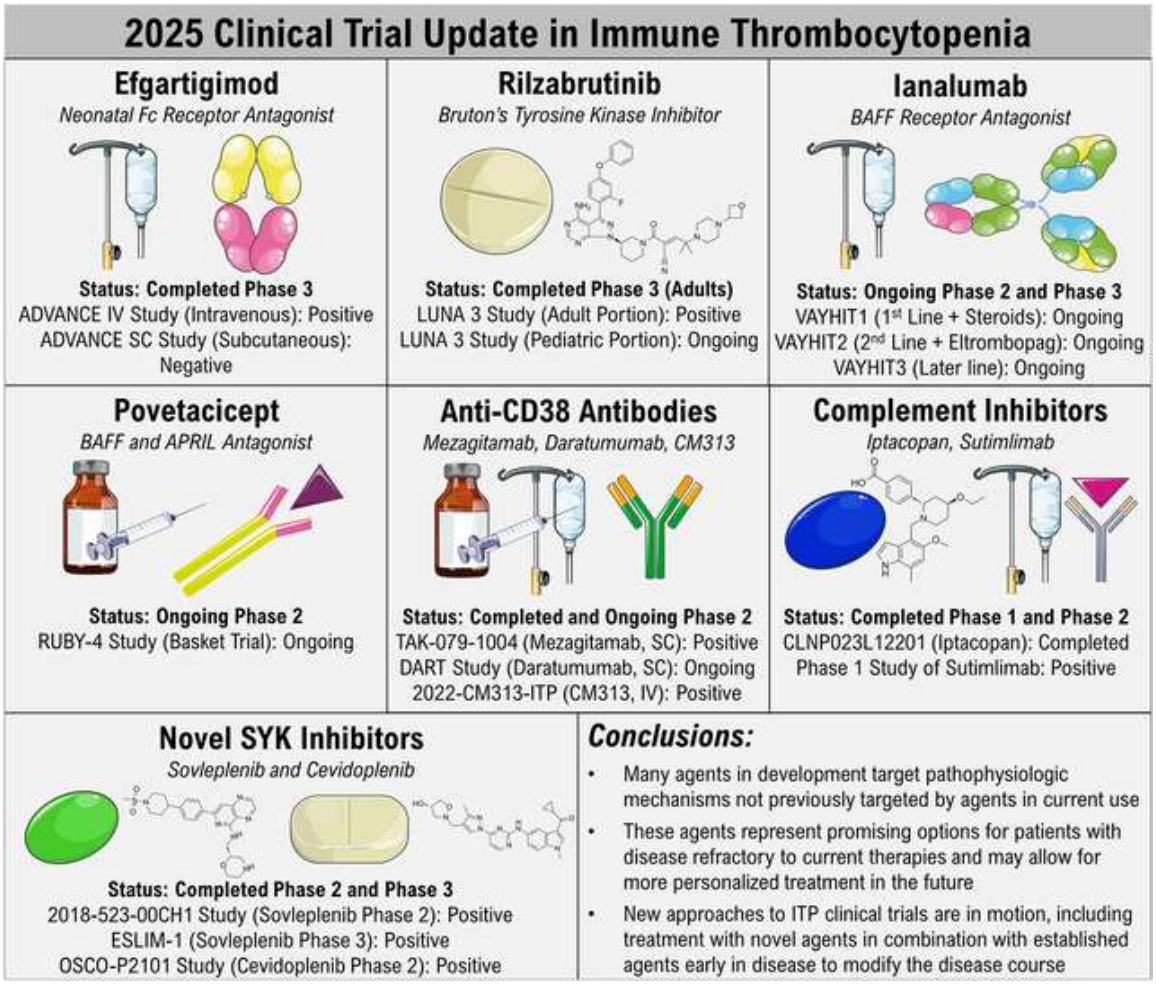


Figura 28: *Aggiornamenti sui trial clinici nell' ITP (H. Al-Samkari, 2025)*

Le nuove strategie terapeutiche proposte, ed attualmente in fase di studio, sono:

- **Antagonisti del FcR neonatale:** il FcRn è un regolatore chiave dell'omeostasi delle IgG e ne previene la degradazione lisosomiale prolungandone l'emivita e aumentandone la concentrazione sierica, perciò l'utilizzo di farmaci antagonisti che competono con il IgG endogene diminuisce la quota di autoanticorpi IgG circolanti. Sono stati testati per l'ITP due farmaci di questa classe, l' **efgartigimod** e il **rozanoliximab**, nonostante siano stati sospesi gli studi di fase III di quest'ultimo per ragioni legate a strategie aziendali. L'efgartigimod nello studio ADVANCE IV di fase III ha dimostrato un'efficacia e un profilo di sicurezza superiore al placebo, anche se questi risultati si sono verificati solo per la via di somministrazione endovenosa e non per quella sottocutanea. [95, 117]

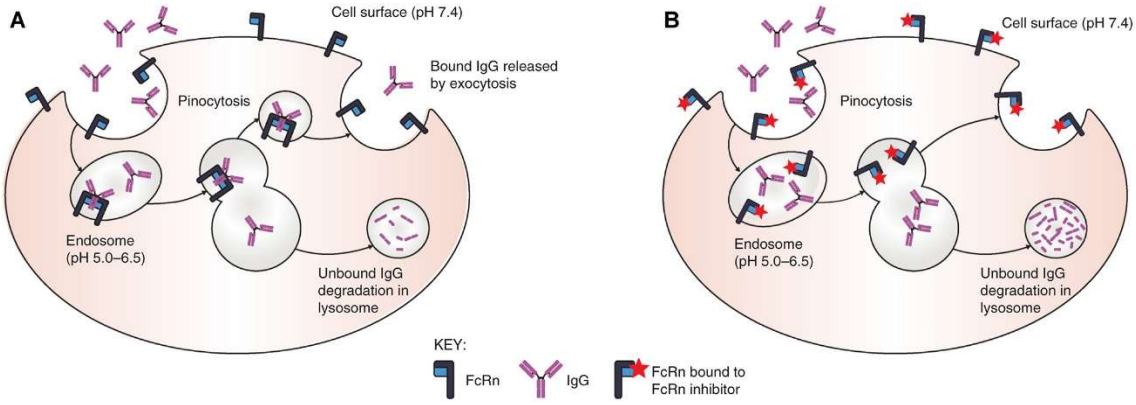


Figura 29: *Meccanismo di azione degli inibitori di FcRn (H. Al-Samkari, 2025)*

- **Inibitori di BAFF e APRIL:** L'inibizione del segnale di BAFF è una strategia promettente nel campo della terapia delle malattie autoimmuni in quanto si agisce in un segnale chiave per l'attivazione, la differenziazione e la sopravvivenza dei linfociti B. Anche APRIL, con il suo recettore TACI, è una citochina che ha un ruolo importante nel processo dell'autoimmunità nell'ITP. Farmaci inibitori di BAFF sono stati già testati con successo per altre malattie autoimmuni, e al

momento sono in fase di studio due farmaci per la piastrinopenia immune, l' **ianalumab** e il **povetacicept.** Il primo, un anticorpo monoclonale inibitore del recettore di BAFF, è in fase di sperimentazione con gli studi VAYHIT1, VAYHIT2 e VAYHIT3, i quali valutano l'efficacia del farmaco in combinazione rispettivamente con i glucocorticoidi, i TPO-RA e infine nei pazienti precedentemente trattati con corticosteroidi o TPO-RA: i dati preliminari di questi studi clinici sono soddisfacenti. Il povetacicept, che ha un d'azione che inibisce sia la citochina BAFF sia la citochina APRIL, è in fase di studio con lo studio multicentrico RUBY-4. [95]

- **Anticorpi monoclonali anti-CD38:** Le plasmacellule hanno un ruolo importante nella patogenesi della ITP ma le attuali terapie anti-cellule B non riescono a eliminare o a inibire le plasmacellule a lunga emivita. Sono stati quindi indagati per l'utilizzo nell'ITP farmaci anti neoplastici che vengono utilizzati per trattare le neoplasie plasmacellulari: tra questi sono oggi sotto indagine il **daratumumab**, il **mezagitamab** e il **CM313**. [95]
- **Inibitori del complemento:** Parte della citotossicità piastrinica mediata da anticorpo è dipendente dall'attivazione del complemento, perciò l'inibizione dello stesso può essere una strategia terapeutica promettente. Sono stati studiati il **sutimlimab** che ha mostrato risultati positivi in uno studio di fase I, il **BIVV020** che invece ha mostrato risultati negativi, e l'**iptacopan** a somministrazione orale che non ha mostrato efficacia per l'ITP in uno studio di fase 2. [95, 118]
- **CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy):** La CAR-T è una terapia innovativa originariamente nata per il trattamento di neoplasie a cellule B: si ha l'ingegnerizzazione di recettori di cellule T che in tal modo vengono educati a

riconoscere l'antigene CD19+ il quale è più espresso durante lo sviluppo delle cellule B ed è maggiormente collegato alla produzione anticorpale rispetto al CD20+. Questa terapia ha avuto un'efficacia significativa nelle neoplasie maligne a cellule B ed è stata esplorata anche nel trattamento di alcune patologie autoimmuni. In diversi case reports di ITP multi refrattaria la terapia è stata utilizzata con successo e, sebbene ancora non ci siano studi clinici per provarne l'efficacia e la sicurezza, uno studio su modelli murini ha dimostrato l'accelerato recupero piastrinico, la diminuzione marcata degli anticorpi anti-GPIbα, la riduzione di cellule B e plasmacellule nella milza dei topi e in campioni splenici di pazienti con ITP e la modulazione delle sottopopolazioni delle cellule T. Questi risultati sono promettenti per l'utilizzo della CAR-T anche nell'ITP multi-refrattaria ma sono necessari studi clinici futuri per comprovarne l'efficacia e la sicurezza anche sull'uomo. [93, 119-121]

LO STUDIO

1. Obiettivi dello studio

Questo studio si propone di analizzare retrospettivamente le caratteristiche dei pazienti affetti da ITP e afferenti alla clinica di Ematologia dell'AOU delle Marche negli ultimi 20 anni, e in particolare presenta i seguenti obiettivi:

- Valutare le caratteristiche epidemiologiche della coorte di pazienti analizzati in modo da fornire dei dati real-world da confrontare con la letteratura internazionale e con le indicazioni per la gestione della patologia.

- Indicare i fattori associati alle caratteristiche cliniche e ai riscontri laboratoristici nei pazienti con ITP.

- Indicare i principali fattori che possano associarsi a una patologia di più difficile gestione.

- Identificare le variabili che impattano sulla sopravvivenza globale dei pazienti (OS).

L'obiettivo principale è contribuire ad aumentare le conoscenze riguardo la piastrinopenia immune, patologia caratterizzata da manifestazioni estremamente variabili e che rimane in alcuni casi di difficile gestione nonostante le diverse alternative terapeutiche, quindi di contribuire a stratificare la popolazione affetta per garantire dei risultati terapeutici migliori in termini di efficacia e di diminuzione dell'impatto negativo nella qualità di vita associata alla salute.

2. Materiali e metodi

Questo studio è stato progettato per fornire un'analisi osservazionale di tipo retrospettivo sulla popolazione di pazienti con piastrinopenia immune afferenti alla clinica di Ematologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

2.1 Pazienti

Sono stati inclusi 102 pazienti con diagnosi di ITP e i loro dati sono stati raccolti tramite la lettura delle cartelle cliniche cartacee e elettroniche e tramite il consulto delle analisi di laboratorio tramite il software Alchymia. Sono stati reclutati 102 pazienti che hanno avuto la diagnosi di ITP tra i 6 anni e gli 84 anni, in un arco di tempo di 20 anni fino a maggio 2026. Sono stati inclusi tutti i pazienti con conta piastrinica $\leq 100 \times 10^9$/L secondo i criteri diagnostici più recenti [10], ad eccezione di due pazienti con conta piastrinica all'esordio rispettivamente di 121×10^9/L e di 128×10^9/L ma con una positività al test degli anticorpi anti – piastrine. Tra questi, alcuni hanno ricevuto la diagnosi nell' AOU delle Marche, altri provenivano da diversi ospedali del territorio, successivamente indirizzati all'ambulatorio delle malattie rare della Clinica di Ematologia di Ancona per la presa in carico. Sono stati esclusi i pazienti dei quali non si aveva adeguata documentazione.

2.2. Raccolta dati

I dati sono stati raccolti tramite la consultazione delle cartelle cliniche dei pazienti con annessi i referti dei ricoveri e delle visite specialistiche effettuate in altri reparti o ospedali. I dati antecedenti al 2020 erano in forma cartacea mentre successivamente le informazioni

sono state digitalizzate. Inoltre, sono stati consultati i risultati delle analisi di laboratorio tramite il software Alchymia in uso preso l'AOU delle Marche.

Le informazioni raccolte sono state inserite su un database dedicato e utilizzate unicamente per scopi di ricerca scientifica, in conformità con la normativa vigente in materia di protezione dei dati personali.

2.3. Criteri diagnostici e definizioni cliniche

Le definizioni cliniche sono state impostate secondo le indicazioni fornite dall' IWG del 2009 [1] e dall' American Society of Hematology (ASH) del 2019 [92]. La diagnosi di ITP è stata definita come la presenza di una conta piastrinica < 100 x 10^9/L con l'esclusione di altre cause responsabili della trombocitopenia ad eziologia non immune. Sono state anche incluse due forme di ITP con trombocitopenia lieve all'esordio in ragione della provata eziologia immune grazie all'identificazione tramite test appropriati di anticorpi anti – piastrine.

Le ITP primarie sono state definite come trombocitopenie isolate senza l'identificazione di sottostanti cause o patologie che potessero determinare la perdita di tolleranza immunitaria. Le ITP secondarie sono state invece identificate come le ITP che si sono manifestate in seguito a infezioni acute o vaccinazioni, nell'ambito di infezioni persistenti, patologie autoimmuni, immunodeficienza comune variabile e patologie ematologiche associate ad un disordine immunitario come *LLC (leucemia linfatica cronica)*.

I sanguinamenti superficiali sono stati descritti secondo le categorie "cutaneo", "mucoso", "mucocutaneo", mentre i sanguinamenti di organi interni sono stati indicati

con la loro terminologia appropriata. Non sono state usate scale per definire la gravità del sanguinamento.

La risposta alla terapia è stata definita come:

- Risposta completa (RC): raggiungimento di una conta piastrinica superiore a 100 x 10^9/L.
- Risposta (R): raggiungimento di una conta piastrinica compresa tra 30 x 10^9/L e 100 x 10^9/L con almeno un raddoppiamento del valore basale.
- Assenza di risposta (NR): conta piastrinica < 30 x 10^9/L.

Inoltre, sono state anche definite due evenienze riscontrate in seguito all'esposizione a steroidi:

- Steroido – dipendenza: la necessità di utilizzare ripetute dosi di corticosteroidi per mantenere una conta > 30 x 109/L e/o evitare i sanguinamenti.
- Steroido – refrattarietà: l'assenza di risposta (NR) all'utilizzo dei corticosteroidi.

Infine, è stata definita, per il trattamento con gli agonisti del recettore della trombopoietina, la SROT (risposta sostenuta all'interruzione del trattamento), come la presenza di una risposta (R) di una conta piastrinica > 30 x 10^9/L o raddoppiata rispetto al valore basale, in assenza di sanguinamenti, che rimane presente anche alla cessazione del trattamento con TPO-RA.

2.4. Valutazione clinica ed esami diagnostici

La valutazione diagnostica e l'inquadramento clinico hanno seguito le indicazioni fornite da Provan et al. nel 2019 [10], le linee guida sulla trombocitopenia immune della Società Italiana di Ematologia (SIE) [69] e il PDTA proposto nel 2022 da un'equipe

multidisciplinare nella regione Marche. Per una parte di pazienti provenienti da altre strutture i dati diagnostici iniziali sono stati recuperati retrospettivamente sulla base della documentazione clinica disponibile.

Ciò ha incluso:

- Valutazione clinica del paziente riguardo a segni oggettivabili di sanguinamento e al sintomo della fatigue (per quest'ultimo si è tenuto conto di dati provenienti dalla prima visita ma anche dalle successive visite di follow – up)
- Valutazione della documentazione clinica riguardo precedenti infezioni, vaccinazioni e comorbidità come infezioni persistenti o croniche, malattie autoimmuni, immunologiche, ematologiche
- Valutazione della documentazione clinica riguardo episodi di trombosi arteriosa e venosa, sia all'esordio sia nel follow – up.
- Valutazione della documentazione clinica riguardo l'esecuzione o meno dell'intervento di splenectomia.
- Emocromo completo di cui sono stati raccolti la conta piastrinica, i valori di emoglobina e la conta leucocitaria all'esordio.
- Pannello dell' autoimmunità: ANA, ENA, gli autoanticorpi associati alla sindrome da anticorpi anti – fosfolipidi (*LAC*, *aCL IgM* e *IgG*, *anti β2gp1 IgM* e *IgG*) e anticorpi anti – tiroide (*anti-TPO/Tg*).
- Ricerca dell'antigene fecale dell'Helicobacter pylori.
- Esami virologici: è stata eseguita al basale la ricerca degli anticorpi specifici per il *virus dell'epatite B (HBV)*, *epatite C (HCV)* e il *virus dell'immunodeficienza umana (HIV)*. La positività anticorpale a HbCAg o a HbSAg in pazienti non vaccinati ha imposto la valutazione del DNA virale circolante. Inoltre è stata

effettuata anche la ricerca sierologica per *l'Epstein-Barr virus (EBV)*, il *citomegalovirus (CMV)* e il *Parvovirus B19*.

- Esami batteriologici e virologici aggiuntivi in base alla presentazione clinica e al sospetto infettivo.
- IPF%: questo valore è stato rilevato solo in quei casi in cui era disponibile all'esordio.
- Valutazione midollare (agoaspirato, citologico, immunofenotipo, citogenetica e Next Generation Sequencing (NGS) e biopsia osteomidollare): questi esami sono stati effettuati in una parte di pazienti in cui sussisteva un dubbio diagnostico di una concomitante patologia ematologica che potesse spiegare la trombocitopenia, oppure nei pazienti recidivati dopo la prima linea di terapia.
- Anticorpi anti – piastrine: questi sono stati valutati nei pazienti con dubbio diagnostico. E' stato effettuato sia il test diretto e indiretto e in un caso il test immunoenzimatico ELISA.

Per quanto riguarda la terapia di esordio e le linee terapeutiche successive sono state valutati:

- All'esordio: farmaci utilizzati, tipo di risposta (RC/R/NR) e complicanze della terapia
- Nelle linee successive: data della recidiva e presenza di sanguinamento, farmaci utilizzati, tipo di risposta e complicanze
- SROT: per quanto riguarda i pazienti trattati con agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA) è stato valutato il tempo in cui si è mantenuta una risposta sostenuta della patologia senza l'assunzione del farmaco.

2.5. Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state effettuate tramite il software JMP.

In particolare, nell'ambito della statistica descrittiva, sono state calcolate la mediana e intervallo interquartile per le variabili quantitative continue che mostravano una distribuzione asimmetrica, mentre la media e deviazione standard per le variabili a distribuzione simmetrica. Le variabili categoriche invece sono state espresse come frequenza assoluta e percentuale.

Nella valutazione delle associazioni tra le diverse variabili cliniche sono stati impiegati il test del Chi-quadrato di Pearson e il Test esatto di Fisher (in presenza di frequenze attese inferiori a 5). L'entità delle associazioni statisticamente significative è stata espressa mediante il calcolo dell' Odds Ratio (OR) con relativo Intervallo di Confidenza al 95% (IC 95%).

L'analisi della sopravvivenza globale (OS) è stata condotta mediante il metodo del prodotto-limite di Kaplan-Meier. I confronti tra le curve di sopravvivenza dei diversi sottogruppi sono stati effettuati tramite il Log-Rank test.

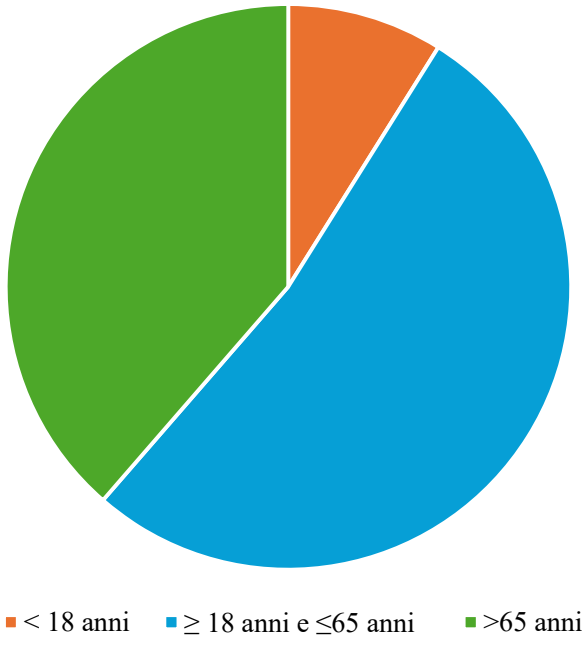
3. Risultati

3.1 Statistica descrittiva

Sono stati arruolati in questo studio 102 pazienti le cui caratteristiche generali sono riassunte nelle tabelle 1 e 2.

Tra i pazienti inclusi, 54 (52.9%) erano di sesso femminile e 48 (47.1%) di sesso maschile, con un età mediana alla diagnosi di 58 anni e un IQR di 33 – 71 anni. Di questi, 9 pazienti (8.9%) hanno avuto la diagnosi in età inferiore ai 18 anni, 53 pazienti (52.5%) in età compresa tra i 18 e i 65 anni e 39 pazienti (38.6%) in età maggiore di 65 anni.

***Grafico 1**: distribuzione per età di esordio di ITP*



Per quanto riguarda la tipologia di ITP, 42 pazienti (41.2%) hanno ricevuto la diagnosi di ITP primaria, mentre 60 (58.8%) sono stati valutati come ITP secondaria: tra questi 28 (46.7% delle forme secondarie) avevano piastrinopenia immune associata ad altre patologie autoimmuni, in 15 casi (25.0%) l'ITP era associata a un'infezione recente, in 3

pazienti (5%) si è manifestata in seguito a una vaccinazione, in 7 casi (11,7%) è stata definita secondaria a infezione da H. Pylori, in 2 casi (3.3%) secondaria a immunodeficienza comune variabile (CVID), in 1 caso (1.7%) associata a malattia ematologica. Infine, in 4 casi (6.7%) sono state riscontrate più cause di secondarietà e non è stato quindi possibile identificare un'unica associazione.

***Grafico 2**: ITP primaria e secondaria*

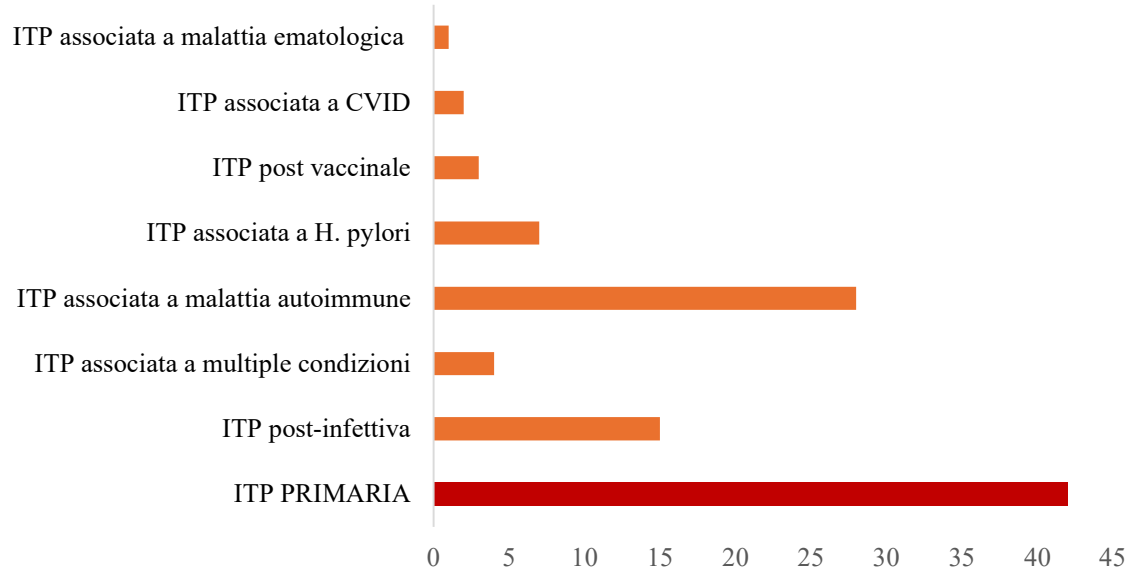


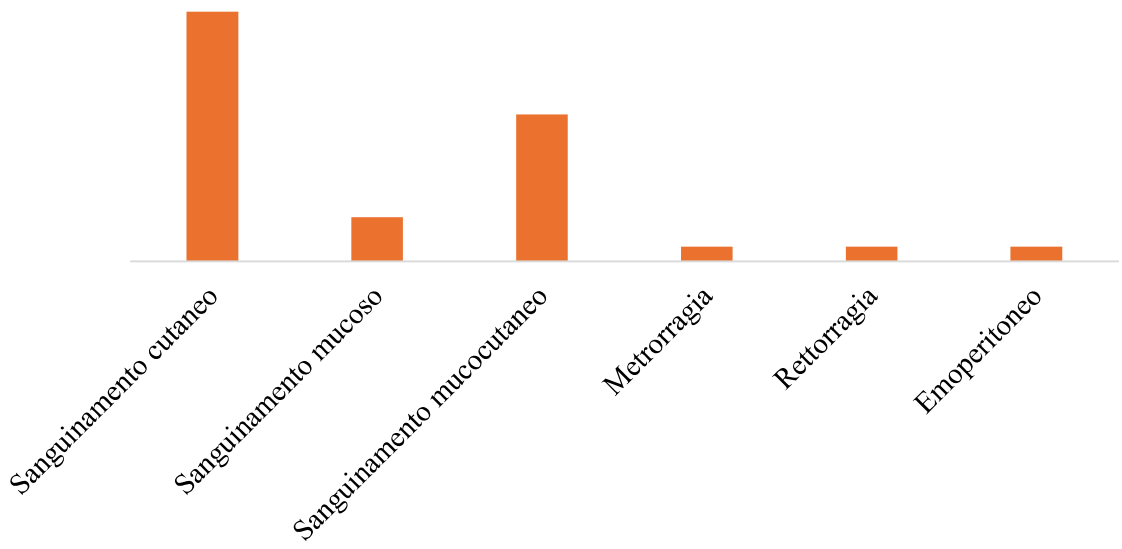
***Tabella 1:** Caratteristiche generali dei pazienti inclusi nello studio*

	Numero totale dei pazienti (N = 102)	
Età alla diagnosi		
Mediana [IQR]	**58**	**[33 - 71]**
Fasce di età n (%)		
< 18 anni	9	8.9%
≥ 18 anni e ≤65 anni	53	52.5%
>65 anni	39	38.6%
Dati mancanti	**1**	**1.0%**
Sesso		

Maschi	48	47.1%
Femmine	54	52.9%
Tipo di ITP		
Primaria	42	41.2%
Secondaria	60	58.8%
- associata a malattie autoimmuni	28	46.7%
- associata a H. Pylori	7	11.7%
- post infettiva	15	25.0%
- associata a malattie linfoproliferative	1	1.7%
- associata a CVID	2	3.3%
- post vaccinale	3	5%
- associate a multiple patologie	4	6.7%

Nell'ambito delle informazioni raccolte durante la diagnosi, i soggetti che presentavano sanguinamento erano 31 (30.4%), mentre in 71 soggetti il sanguinamento era assente o non era stato documentato. Tra i sanguinamenti segnalati, 17 (54.8%) erano limitati alla cute, 3 (9.7%) erano mucosi mentre 10 (32.2%) erano mucocutanei. Inoltre è stato segnalato un caso di metrorragia, uno di rettorragia e un emoperitoneo con versamenti perisplenici e nello spazio del Morrison.

Grafico 3: *Sanguinamenti nell'esordio dell'ITP*



La conta piastrinica mediana all'esordio era di 23.000/mm^3 (IQR 4000-40.000/mm^3), con una distribuzione di 28 soggetti con una conta inferiore a 10.000 piastrine/mm^3 (37.3%), 20 con una conta compresa tra 10.000 e 30.000/mm^3 (26.7%) e 27 con una conta superiore a 30.000/mm^3 (36.0%). Di 27 pazienti (26.5%) non erano reperibili informazioni riguardo la conta piastrinica all'esordio.

Tabella 2: *Quadro clinico alla diagnosi di ITP*

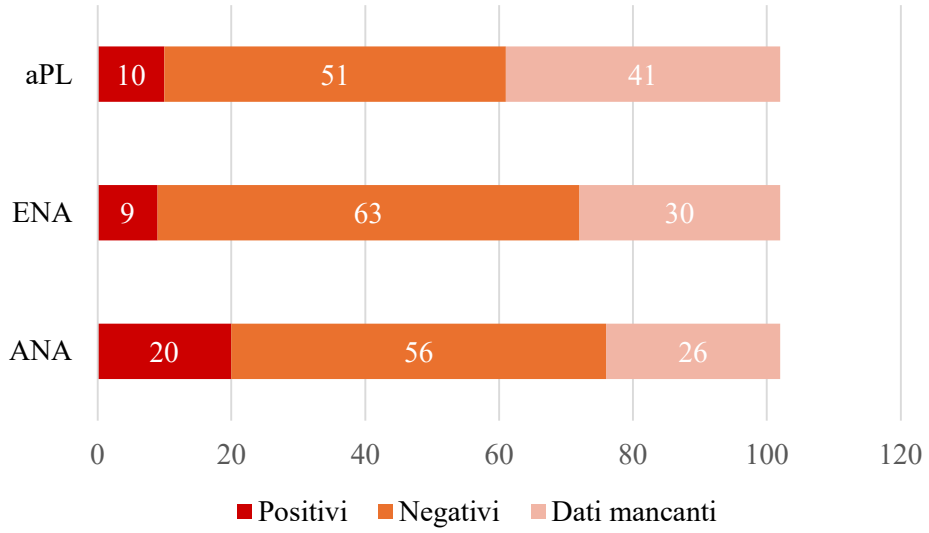
Sanguinamento in esordio		
Sanguinamento presente	31	30.4%
Sanguinamento cutaneo	17	54.8%
Sanguinamento mucoso	3	9.7%
Sanguinamento mucocutaneo	10	32.2%
Metrorragia	1	3.2%
Rettorragia	1	3.2%
Emoperitoneo	1	3.2%
Sanguinamento assente/non valutabile	71	69.6%
Conta piastrinica all'esordio		
Mediana [IQR]	23.000/mm^3	[4000 - 40.000]/mm^3
<10000/mm3	*28*	*37.3%*
≥10000 e ≤30000/mm3	*20*	*26.7%*
>30000/mm3	*27*	*36.0%*
Dati mancanti	27	26.5%

L'analisi degli esami eseguiti per l'inquadramento del paziente ha dato i seguenti risultati: l'emoglobina media era 13.3 g/dl con una DS di 1.5 g/dl, mentre la conta leucocitaria media era 6.65 x 10^3/mm^3 con una DS di 2.14 x 10^3/mm^3.

Il pannello dell'autoimmunità ha mostrato 20 soggetti con ANA positivi (26.3%) e 56 con ANA negativi (73.7%) e 26 soggetti in cui i dati erano mancanti, e, per quanto riguarda gli antigeni nucleari estraibili (ENA), questi erano positivi in 9 pazienti (12.5%), negativi in 63 (87.5%), con 30 dati mancanti.

Lo screening per la presenza di immunità anti-fosfolipidica ha individuato 10 casi di positività (16.4%) di cui 0 con positività al LAC, 3 con positività a anticorpi anti-cardiolipina di tipo IgG e 4 di tipo IgM, 0 con positività per gli anticorpi anti-β2-glicoproteina-1 di tipo IgG e 2 di tipo IgM. I dati mancanti erano 41.

Grafico 4: *ANA, ENA e anticorpi anti-PL nei pazienti con ITP*

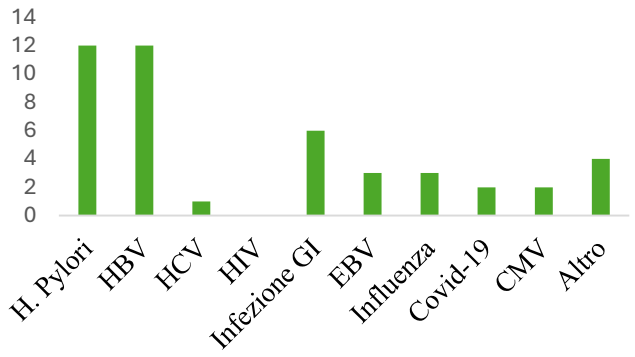


La valutazione dei livelli sierici di immunoglobuline (IgG/IgA/IgM) sui 68 pazienti i cui dati erano disponibili ha mostrato in 62 di questi (91.2%) dei risultati conformi alla norma, mentre in 3 casi (4.4%) è stato dimostrato un quadro di CVID e in altri 3 (4.4%) è stata notata un'ipogammaglobulinemia.

Gli esami per l'antigene fecale dell'*Helicobacter pylori*, di cui erano disponibili i risultati in 68 casi, ha dimostrato una presenza del patogeno in 12 pazienti (16.5%) e un'assenza dello stesso in 56 (83.5%). Le analisi sierologiche dei virus HBV/HCV/HIV, disponibili in 81 pazienti, hanno mostrato una negatività a tutti e tre i virus in 69 casi (85.2%), mentre in 12 soggetti è stata riscontrata positività solamente a HBV (14.8%) e in un caso a HCV (1.2%). Nessun soggetto era positivo all'HIV. Il resto del profilo infettivologico, tramite

le informazioni anamnestiche e gli esami sierologici, ha mostrato un'infezione recente o attiva in 19 pazienti (18.6%), con 6 pazienti con infezione gastrointestinale (31.6%), 3 con infezione da EBV (15.8%) e 3 con sindrome influenzale (15.8%), 2 con infezione da SARS-Cov-2, 2 con infezione da CMV e 4 casi con rispettivamente infezione delle alte vie respiratorie, infezione delle vie urinarie, artrite settica sostenuta da Staphylococcus aereus meticillino-resistente (MRSA) e infezione dentaria.

Grafico 5: *Infezioni acute o persistenti associate a ITP*



Sono stati rilevati 4 pazienti con storia di vaccinazione recente, di cui 3 avevano effettuato il vaccino anti Covid-19, e 1 aveva eseguito sia la vaccinazione anti-influenzale sia quella per Herpes-Zoster virus (HZV).

Per quanto riguarda l'autoimmunità tiroidea, la ricerca degli anticorpi anti-TPO/Tg è stata eseguita su 20 pazienti (82 dati mancanti, 80,4%). Tra i soggetti testati, si è registrata una positività in 7 pazienti (35% dei casi), mentre 13 pazienti (65,0%) sono risultati negativi.

Tabella 2a: *Inquadramento diagnostico dei pazienti inclusi nello studio*

Emocromo alla diagnosi		
Hb (Media (DS))	13.3 g/dl	1.5
WBC (Media (DS))	6.65 x 10^3 /mm3	2.14
Dati mancanti	48	47.1%

ANA		
Positivi	20	26.3%
Negativi	56	73.7%
Dati mancanti	26	25.5%
ENA		
Positivi	9	12.5%
Negativi	63	87.5%
Dati mancanti	30	29.4%
anti - anticorpi PL		
Positivi	10	16.4%
LAC	0	0%
aCL - IgG	3	30%
aCL - IgM	4	40%
anti - β2 GPI - IgG	0	0%
anti - β2 GPI - IgM	2	20%
Negativi	51	83.6%
Dati mancanti	41	40.2%
IgG/IgA/IgM		
CVID	3	4.4%
Ipogammaglobulinemia	3	4.4%
nella norma	62	91.2%
Dati mancanti	34	33.3%
Ag. Fecale H. Pylori		
Presente	12	16.5%
Assente	56	83.5%
Dati assenti	34	33.3%
HBV/ HCV/ HIV		
HBV positivo	12	14.8%
HCVpositivo	1	1.2%
HIV positivo	0	0%
HBV/HCV/HIV negativi	69	85.2%
Dati assenti	21	20.5%
Storia infettiva		
Positivo	19	18.6%
Covid - 19	2	10.5%
EBV	3	15.8%
CMV	2	10.5%

Sindrome influenzale	3	15.8%
infezione VAS	1	5.3%
Infezione GI	6	31.6%
IVU	1	5.3%
Altro	2	10.5%
Vaccinazioni		
Positivo	4	3.9%
Covid - 19	3	75.0%
Anti - influenzale	2	50.0%
Anti - HZ	1	25.0%
anti - TPO/Tg		
Positivi	7	35%
Negativi	13	65%
Dati mancanti	82	80.4%

La biopsia osteomidollare (BOM) è stata eseguita su un totale di 39 pazienti, pari al 38,2% della coorte complessiva. La grande maggioranza ha mostrato reperti compatibili con Trombocitopenia Immune (ITP), riscontrati in 32 casi (82,0%), mentre in 4 casi (10.3%) l'istologia midollare ha mostrato reperti compatibili con sindrome mielodisplastica (MDS) e in altri 3 (7.7%) sono stati rilevati reperti compatibili con altre patologie sostitutive midollari. La valutazione citogenetica (cariotipo) e molecolare (NGS) sono state effettuate rispettivamente in 8 e 7 pazienti: il cariotipo era anomalo in 8 pazienti, mentre la NGS ha rilevato mutazioni compatibili con patologie ematologiche in 4 pazienti (57.1%), e in 3 pazienti (42.9%) non ha rilevato mutazioni compatibili con la clonalità mieloide.

La ricerca degli anticorpi anti-piastrine (anti-PLT) non è stata eseguita in 70 pazienti (68,6% della coorte globale). Dei 32 soggetti in cui la valutazione è stata effettuata, 24 (75,0%) sono risultati negativi mentre 8 (25,0%) hanno evidenziato positività per

anticorpi anti-PLT. Inoltre si segnala la presenza di anticorpi diretti contro la glicoproteina GPIbIX in ELISA in 1 paziente (3,1%).

Tabella 2b: *Inquadramento diagnostico dei pazienti inclusi nello studio*

BOM		
Eseguita	39	38.2%
reperti compatibili con ITP	*32*	*82.0%*
reperti compatibili con MDS	*4*	*10.3%*
reperti compatibili con altre malattie sostitutive midollari	*3*	*7.7%*
Non eseguita	63	61.8%
Cariotipo		
Non valutato	94	92.2%
Anomalo	8	100%
NGS		
Non valutato	95	93.1%
Negativo	3	42.9%
Mutazioni compatibili con altra patologia ematologica	4	57.1%
Anticorpi - anti PLT		
Non valutati	70	68.6%
Negativi	24	75.0%
Positivi	8	25%
GPIbIX in ELISA	*1*	*3.1%*

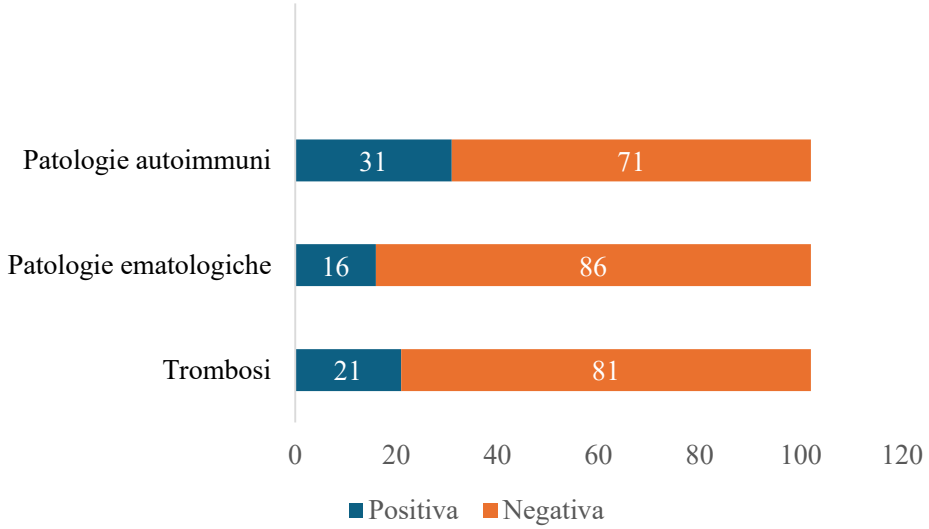
Sono stati inoltre raccolti dati riguardo l'anamnesi di trombosi arteriose e venose e tra i 102 pazienti inclusi, 21 avevano avuto un evento trombotico (20.6%) mentre 81 no (79.4%). Nella coorte di pazienti inclusi 13 (12.7%) hanno eseguito una splenectomia terapeutica.

Nella popolazione di pazienti inizialmente diagnosticati come affetti da trombocitopenia immune (ITP), gli accertamenti diagnostici eseguiti nel corso del successivo follow-up hanno consentito di identificare una comorbidità di natura ematologica in 16 pazienti

(15,7%). In particolare, sono state diagnosticate la sindrome di Evans in 5 pazienti, la sindrome mielodisplastica in 4 pazienti, malattie mieloproliferative croniche in 3 pazienti, comprendenti leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) e trombocitemia essenziale (TE) – è il caso di una paziente trattata per ITP con splenectomia, che nel corso del follow-up ha sviluppato una piastrinosi persistente compatibile con TE JAK2 V617F mutata, e malattie linfoproliferative croniche in 5 pazienti, comprendenti leucemia linfocitica cronica (LLC) e mieloma multiplo (MM).

Le comorbidità di tipo autoimmune sono risultate essere presenti in 31 pazienti (30.4%), tra cui 5 con sindrome di Evans, 11 con tiroiditi autoimmuni (tiroidite di Hashimoto e morbo di Basedow-Graves), 9 con connettiviti (polimialgia reumatica, spondiloartrite sieronegativa, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, connettivite da overlap, connettivite indifferenziata), 4 con patologie autoimmuni gastroenterologiche (rettocolite ulcerosa, colangite biliare primitiva, gastrite atrofica autoimmune, pancreatite correlata a IgG_4), 1 con patologie autoimmuni renali (glomerulonefrite post-streptococcica), 4 con patologie neurologiche (miastenia gravis e sclerosi multipla), 12 con patologie autoimmuni varie come asma bronchiale, vitiligine, psoriasi, sindrome orticaria-angioedema, fascite eosinofila, sindrome di Churg-Strauss, sarcoidosi.

Grafico 6a: *Comorbidità associate a ITP*



Infine è stato indagato il sintomo della fatigue, il quale era stato riferito da 19 pazienti, ovvero il 18.6% della corte analizzata.

Grafico 6b: *comorbidità associate a ITP*

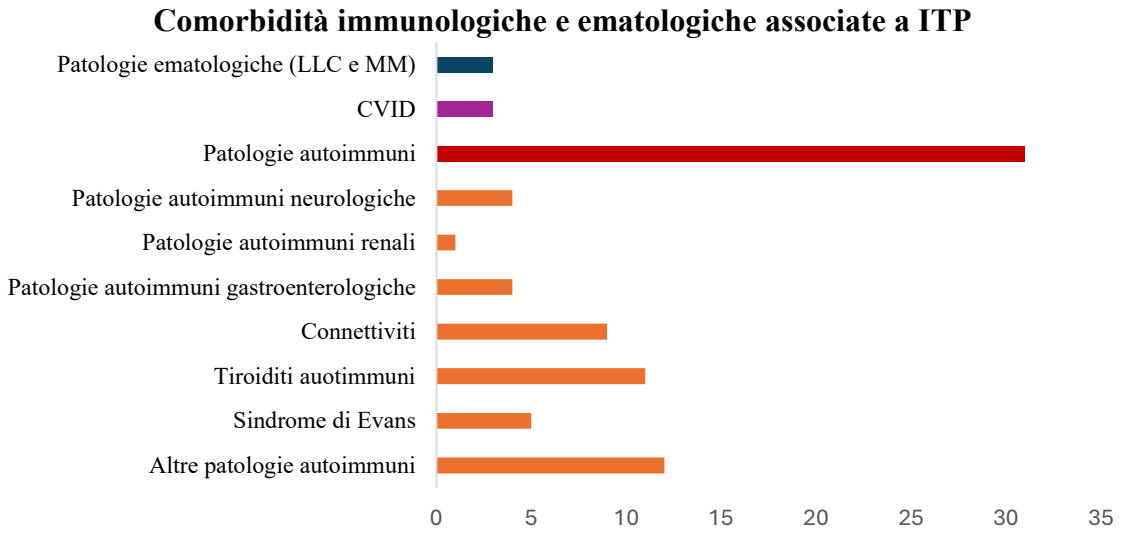


Tabella 2c: *Inquadramento diagnostico dei pazienti inclusi nello studio*

ANAMNESI DI TROMBOSI		
Positiva	21	20.6%
Negativa	81	79.4%

Splenectomia		
Eseguita	13	12.7%
MALATTIE EMATOLOGICHE		
Negativo	86	84.3%
Positivo	16	15.7%
Sindrome di Evans	*5*	*31.2%*
MDS	*4*	*25.0%*
Malattie mieloproliferative croniche	*3*	*18.8%*
Malattie linfoproliferative croniche	*5*	*31.2%*
MALATTIE AUTOIMMUNI		
Presenti	31	30.4%
Ematologiche	**5**	**16.1%**
Sdr Evans	*5*	*100%*
Tiroiditi autoimmuni	**11**	**35.5%**
Tiroidite Hashimoto	*9*	*81.8%*
Morbo Basedow Graves	*2*	*18.2%*
Connettiviti	**9**	**29%**
Polimialgia reumatica	***2***	***22.2%***
Spondiloartrite sieronegativa	***2***	***22.2%***
LES/AR/SS/connettivite da overlap/ connettivite indifferenziata	***5***	***55.6%***
Patologie autoimmuni gastroenterologiche	**4**	**12.9%**
RCU/CBP/gastrite atrofica autoimmune/pancreatite correlata a IgG4	*4*	*100%*
Patologie autoimmuni renali	**1**	**3.2%**
GN post streptococcica	*1*	*100%*
Patologie autoimmuni neurologiche	**4**	**12.9%**
Miastenia gravis	*3*	*75%*
Sclerosi multipla	*1*	*25%*
Altre patologie autoimmuni	**12**	**35.5%**
Asma bronchiale	*2*	*16.7*
Vitiligine	*2*	*16.7*
Psoriasi	*2*	*16.7*
Sindrome Orticaria - Angioedema/Dermatite atopica/Fascite eosinofila/EGPA/Sarcoidosi	*6*	*50%*
Assenti	71	69.6%
Fatigue		
Presente	19	18.6%

Per quanto riguarda le terapie di prima linea, 17 pazienti (16.7%) non hanno effettuato alcuna terapia, mentre 85 pazienti (83.3%) ne hanno ricevuta una. La terapia di prima linea steroidea è stata somministrata a 57 pazienti (67.0%), nello specifico con prednisone in 39 pazienti (45.9%), desametasone in 13 pazienti (15.3%) e metilprednisolone in 2 pazienti (2.4%). Le immunoglobuline (IVIg) sono state utilizzate da sole in 3 pazienti (3.5%), mentre la combinazione di steroidi e IVIg ha interessato 19 pazienti (22.4%), suddivisi tra prednisone + IVIg in 13 pazienti (15.3%), desametasone + IVIg in 4 pazienti (4.7%) e metilprednisolone + IVIg in 2 pazienti (2.4%). Infine, la terapia eradicante per *Helicobacter pylori* è stata impiegata complessivamente in 10 pazienti (11.8%), tra cui 2 (2.4%) hanno ricevuto la sola terapia eradicante per *H. pylori*, 7 (8.2%) hanno ricevuto la terapia in associazione al prednisone e in 1 paziente (1.2%) è stata eseguita una combinazione di prednisone, IVIg e terapia eradicante per *H. pylori*.

Tra i soggetti trattati in terapia di I linea, 51 hanno ottenuto una risposta completa (61.4%), 17 una risposta parziale (20.5%) e 15 nessuna risposta (18.1%). Di 19 pazienti sono assenti i dati riguardo la risposta alla terapia. Inoltre 15 pazienti (14.7%) hanno presentato complicanze alla terapia steroidea, in particolare complicanze endocrino-metaboliche, osteopenia e osteoporosi, miopatie e mialgie, complicanze cardiovascolari, neuropsichiatriche, infettive, gastrointestinali e dermatologiche. Le complicanze sono descritte nel dettaglio nella Tabella 4.

Grafico 7: *Terapia di I linea*

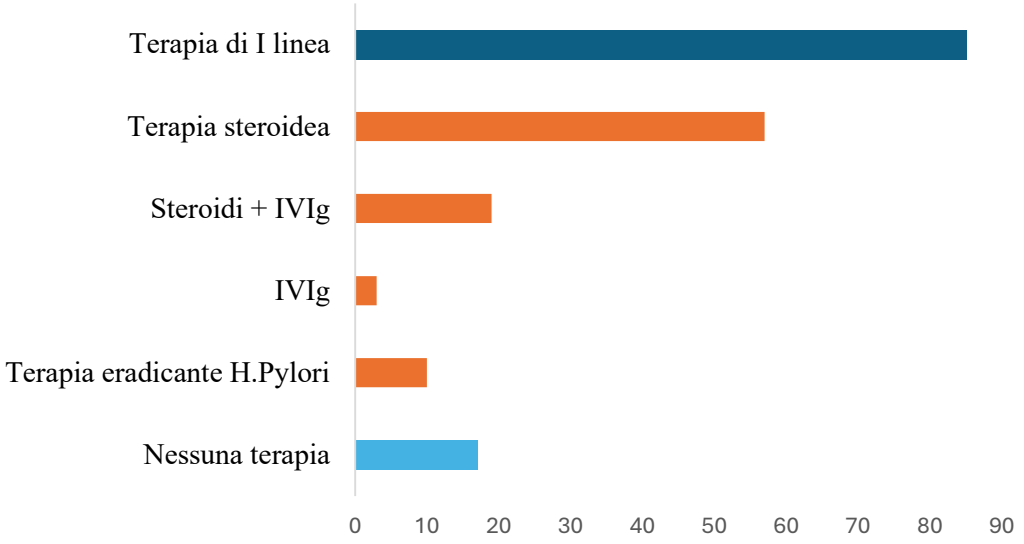


Tabella 3: *Terapie di I linea*

TERAPIE DI I LINEA		
Nessuna terapia	17	16.7%
Terapia di I linea	85	83.3%
TERAPIA DI I LINEA STEROIDEA	57	67.0%
Prednisone	*39*	*45,9% **
Desametasone	*13*	*15.3% **
Metilprednisolone	*2*	*2.3% **
IMMUNOGLOBULINE (IVIg)	3	3.5%
T COMBINAZIONE STEROIDI + IVIg	19	22.3%
Prednisone + IVIg	*13*	*15.3% **
Desametasone+IVIg	*4*	*4.7% **
Metilprednisolone+IVIg	*2*	*2.3% **
T ERADICANTE H.PY	10	11.8%
T eradicante H. Pylori	*2*	*2.3% **
Prednisone + T eradicante H. Pylori	*7*	*8.2% **
Prednisone + IVIg + T eradicante H. Pylori	*1*	*1.2% **
** su N=85*		

Tabella 4: *Risposte e complicanze alla terapia di I linea*

Risposta alla terapia di I linea		
RC	51	61.4%

R	17	20.5%
NR	15	18.1%
Dati mancanti	19	18.6%
Complicanze della terapia		
nessuna complicanza	87	85.3% (87)
COMPLICANZE ENDOCRINO - METABOLICHE	**7**	**46.7%**
Sindrome Cushing	*3*	
Scompenso glicemico	*1*	
Aumento ponderale	*1*	
Amenorrea secondaria	*1*	
Sudorazione diurna/malessere	*1*	
OSTEOPENIA/OSTEOPOROSI	**3**	**20.0%**
MIOPATIE/MIALGIE	**1**	**6.7%**
CARDIOVASCOLARI	**3**	**20.0%**
Ipertensione	*2*	
Trombosi	*1*	
NEUROPSICHIATRICHE/DISTURBI DEL SONNO	**6**	**40.0%**
Agitazione	*3*	
Insonnia	*2*	
Cefalee	*1*	
INFEZIONI	**2**	**13.3%**
GASTROINTESTINALI (Pirosi)	**1**	**6.7%**
DERMATOLOGICHE (Follicolite)	**1**	**6.7%**

Tra i 102 pazienti analizzati nello studio, la maggioranza, pari a 60 soggetti (58.8%), è stata avviata a un trattamento di seconda linea. Di questi solo 10 presentavano sanguinamento alla recidiva (16.7%) di cui in 9 casi era cutaneo, mucocutaneo o mucoso e 1 caso si è avuta ematemesi. La terapia steroidea è stata utilizzata in 21 pazienti (35%). Entrando nel dettaglio dei singoli farmaci steroidei impiegati, il prednisone è stata la molecola più prescritta, somministrata a 13 soggetti (21.7%), seguito dal desametasone, somministrato a 1 paziente (1.6%), e dal deflazacort (1.6%). Per quanto riguarda le combinazioni immuno-soppressive, 5 pazienti (8.3%) hanno ricevuto l'associazione tra prednisone e IVIg, mentre l'associazione tra desametasone e IVIg ha interessato 1

paziente (1.6%). A queste si aggiunge la combinazione di azatioprina e IVIg, anch'essa somministrata a 1 paziente (1.6%). Un solo paziente (1.6%) ha effettuato il trattamento con le sole Immunoglobuline G endovena, e allo stesso modo 1 paziente (1.6%) è stato trattato con danazolo. Un ruolo centrale nella gestione di seconda linea è stato rivestito dai farmaci agonisti del recettore della trombopoietina, somministrati complessivamente a 21 pazienti (35.0%). All'interno di questa classe farmacologica, eltrombopag è stato utilizzato da 15 pazienti (25.0%), seguito da romiplostim con 4 pazienti (6.7%) e avatrombopag con 2 pazienti (3.3%). Per quanto riguarda gli altri trattamenti sistemici e chirurgici, la splenectomia è stata eseguita in 7 pazienti (11.7%), mentre 6 pazienti sono stati trattati con rituximab (10.0%). Infine, il fostamatinib è stato impiegato in 2 pazienti (3.3%).

Tra questi, 29 pazienti hanno risposto completamente alla terapia (48.3%), 20 pazienti hanno risposto in maniera parziale (33.3%) e 11 pazienti non hanno risposto alla terapia di II linea (18.3%). Tra i soggetti trattati, 11 hanno avuto complicanze alla terapia (18.3%), di cui 5 rispettivamente agli steroidi e ai TPO-RA (8.3% ognuno) e 1 al fostamatinib (1.7%).

Tabella 5: *Terapie di II linea*

TERAPIA DI II LINEA	60	58.8% su N=102
IVIg	1	1.6%
T STEROIDEA	21	35.0%
Prednisone	*13*	*21.7%*
Desametasone	*1*	*1.6%*
Prednisone + IVIg	*5*	*8.3%*
Desametasone + IVIg	*1*	*1.6%*
Deflazacort	*1*	*1.6%*
TPO-RA	21	35.0%
Eltrombopag	*15*	*25.0%*

Romiplostim	*4*	*6.7%*
Avatrombopag	*2*	*3.3%*
RITUXIMAB	6	10.0%
FOSTAMATINIB	2	3.3%
SPLENECTOMIA	7	11.7%
AZATIOPRINA + IVIg	1	1.6%
DANAZOLO	1	1.6%

Tabella 6: *Sanguinamento alla recidiva e risposte e complicanze alla terapia di II linea*

Risposta alla terapia di II linea		
RC	29	48.3%
R	20	33.3%
NR	11	18.3%
Sanguinamento alla recidiva	**10**	**16.7%**
Cutaneo	*6*	*60.0%*
Mucocutaneo	*2*	*20.0%*
Mucoso	*1*	*10.0%*
Ematemesi	*1*	*10.0%*
Nessun sanguinamento	50	83.3%
Complicanze alla terapia	11	18.3%
TPO-RA *(trombosi, rialzo indici epatici, cefalea, calo visus e peggioramento maculopatia, mialgie, follicolite iatrogena)*	5	8.3%
Terapia steroidea *(mialgie, astenia, epigastralgia, insonnia (3), agitazione, follicolite, picchi ipertensivi e trombosi)*	5	8.3%
Fostamatinib *(Ipertensione)*	1	1.7%

Un totale di 33 pazienti è stato avviato al trattamento di terza linea in seguito a recidiva, e 7 pazienti (21.2%) hanno presentato manifestazioni emorragiche, la cui sede è stata cutanea, mucocutanea e mucosa in 6 pazienti (85.7%) e 1 paziente ha avuto metrorragia (14.3%). In 26 pazienti (78.8%) non si è verificato alcun sanguinamento.

Gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA) sono stati la classe più utilizzata, somministrati a 13 pazienti (39.4%). Nello specifico, 6 pazienti (18.2%) hanno

ricevuto eltrombopag, 3 pazienti (9.1%) avatrombopag, 3 pazienti (9.1%) romiplostim e 1 paziente (3.0%) una combinazione di avatrombopag, romiplostim e desametasone.

La terapia steroidea è stata somministrata a 8 pazienti (24.2%), suddivisa in prednisone in monoterapia per 5 pazienti (15.1%), associazione di prednisone e IVIg per 2 pazienti (6.1%) e associazione di desametasone e IVIg per 1 paziente (3.0%).

Il rituximab in monoterapia è stato impiegato in 6 pazienti (18.2%). La splenectomia è stata eseguita in 2 pazienti (6.1%), e analogamente il fostamatinib è stato somministrato a 2 pazienti (6.1%). Infine, 2 pazienti sono stati trattati con schemi di combinazione complessi: 1 paziente (3.0%) con romiplostim, rituximab e vincristina, e 1 paziente (3.0%) con rituximab, ciclosporina e IVIg.

In merito alla risposta al trattamento di terza linea, 11 pazienti (33.3%) hanno ottenuto una risposta completa (RC) e 13 pazienti (39.4%) una risposta parziale (R). In 6 pazienti (18.2%) non si è registrata alcuna risposta, mentre per 3 pazienti (9.1%) i dati relativi alla risposta risultano mancanti. Si sono registrate complicanze correlate alla terapia in 4 pazienti (12.1%), tra cui in 2 casi erano complicanze alla terapia steroidea (6.1%), in un caso complicanze all'eltrombopag e in un caso al fostamatinib.

Tabella 7: *Terapie di III linea*

TERAPIA DI III LINEA		
T STEROIDEA	**8**	**24.2%**
Prednisone	*5*	*15.1%*
Prednisone + IVIg	*2*	*6.1%*
Desametasone + IVIg	*1*	*3.0%*
TPO-RA	**13**	**39.4%**
Eltrombopag	*6*	*18.2%*
Avatrombopag	*3*	*9.1%*
Romiplostim	*3*	*9.1%*

Avatrombopag + romiplostim + desametasone	*1*	*3.0%*
RITUXIMAB	**6**	**18.2%**
FOSTAMATINIB	**2**	**6.1%**
SPLENECTOMIA	**2**	**6.1%**
Romiplostim + rituximab + vincristina	**1**	**3.0%**
Rituximab + ciclosporina + IVIg	**1**	**3.0%**

Tabella 8: *Sanguinamento alla recidiva e risposte e complicanze alla III linea*

Risposta alla terapia di III linea		
RC	11	33.3%
R	13	39.4%
NR	6	18.2%
Dati mancanti	3	9.1%
Sanguinamento alla recidiva	**7**	**21.2%**
cutaneo	*3*	*42.9%*
mucocutaneo	*2*	*28.6%*
mucoso	*1*	*14.3%*
metrorragia	*1*	*14.3%*
Nessun sanguinamento	26	78.8%
Complicanze alla terapia	**4**	**12.1%**
T steroidea *(epigastralgia, agitazione e insonnia***)**	2	6.1%
TPO-RA *(piastrinosi)*	1	3.0%
Fostamatinib *(ipertensione e neutropenia)*	1	3.0%

Un totale di 22 pazienti è stato avviato al trattamento di quarta linea. All'atto della recidiva, 4 pazienti (18.2%) hanno presentato manifestazioni emorragiche, la cui sede è stata cutanea in 3 pazienti (75.0%) e mucocutanea in 1 paziente (25.0%). In 18 pazienti (81.8%) non si è verificato alcun sanguinamento.

Anche nella quarta linea terapeutica gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA) sono stati la classe più utilizzata, somministrati a 8 pazienti (38.1%), suddivisi tra eltrombopag per 4 pazienti (19.1%) e romiplostim per 4 pazienti (19.1%). La terapia

steroidea è stata somministrata a 6 pazienti (28.6%), con l'utilizzo di prednisone in monoterapia per 2 pazienti (9.5%), desametasone in monoterapia per 2 pazienti (9.5%) e associazione di prednisone e IVIg per 1 paziente (4.8%). La splenectomia è stata eseguita in 3 pazienti (14.3%), mentre il fostamatinib è stato somministrato a 2 pazienti (9.5%). Il rituximab in monoterapia è stato impiegato in 1 paziente (4.8%) e il micofenolato mofetile (MMF) in 1 paziente (4.8%). Infine, 1 paziente (4.8%) ha ricevuto un trattamento di combinazione con fostamatinib, rituximab e prednisone.

La risposta al trattamento è stata la seguente: 10 pazienti (45.5%) hanno ottenuto una risposta completa (RC) e 8 pazienti (36.4%) una risposta parziale (R). In 2 pazienti (9.1%) non si è registrata alcuna risposta, mentre per 2 pazienti (9.1%) i dati relativi alla risposta risultano mancanti. 3 pazienti hanno avuto complicanze alla terapia (13.6%), di cui 2 alla terapia steroidea (con agitazione e scompenso glicemico) e 1 al fostamatinib con ipertensione.

Tabella 9: *Terapie di IV linea*

TERAPIA DI IV LINEA	**N= 22**	
T STEROIDEA	**6**	**28.6%**
Prednisone	*2*	*9.5%*
Desametasone	*2*	*9.5%*
Prednisone + IVIg	*1*	*4.8%*
TPO-RA	**8**	**38.1%**
Eltrombopag	*4*	*19.1%*
Romiplostim	*4*	*19.1%*
RITUXIMAB	**1**	**4.8%**
FOSTAMATINIB	**2**	**9.5%**
MMF (micofenolato mofetile)	**1**	**4.8%**
SPLENECTOMIA	**3**	**14.3%**
Fostamatinib + rituximab + prednisone	**1**	**4.8%**
Risposta alla terapia di IV linea		
RC	10	45.5%

R	8	36.4%
NR	2	9.1%
Dati mancanti	2	9.1%
Sanguinamento alla recidiva (cutaneo (3), mucocutaneo (1))	4	18.2%
Complicanze alla terapia	3	13.6%
T steroidea *(agitazione, scompenso glicemico)*	2	9.1%
Fostamatinib *(ipertensione)*	1	4.5%

Tra i pazienti inclusi, 10 hanno ricevuto una quinta linea terapeutica alla recidiva: è stato adottato eltrombopag in 2 pazienti (20.0%), fostamatinib in 2 pazienti (20.0%), prednisone in 1 paziente (10.0%), desametasone + IVIg in 1 paziente e rituximab in 1 paziente (10.0%). Le terapie di associazione sono state: rituximab e romiplostim in 1 paziente (10.0%), fostamatinib e MMF in 1 paziente (10.0%) e lo schema CVP (ciclofosfamide, vincristina, prednisone) in 1 paziente (10.0%). Riguardo all'efficacia, 4 pazienti (40.0%) hanno ottenuto una risposta completa (RC) e 3 pazienti (30.0%) una risposta parziale (RP). In 2 pazienti (20.0%) non vi è stata alcuna risposta, mentre in 1 paziente (10.0%) il trattamento è stato sospeso per reazione avversa. Infine, si sono verificate complicanze in 2 pazienti (20.0%): 1 paziente (10.0%) in corso di terapia steroidea ha manifestato insonnia, palpitazioni e agitazione, e 1 paziente (10.0%) ha sviluppato una reazione allergica a rituximab. Solo un paziente ha avuto una manifestazione emorragica alla recidiva con sanguinamento mucoso.

Tabella 9: *Terapie di V linea*

TERAPIA DI V LINEA	**N=10**	
Prednisone	1	10.0%
Desametasone + IVIg	1	10.0%
Eltrombopag	2	20.0%
Rituximab	1	10.0%
Rituximab + romiplostim	1	10.0%

fostamatinib	2	20.0%
fostamatinib + MMF	1	10.0%
CVP (ciclofosfamide + vincristina + prednisone)	1	10.0%
Risposta alla terapia di V linea		
RC	4	40.0%
R	3	30.0%
NR	2	20.0%
Sospensione per reazione	1	10.0%
Sanguinamenti alla recidiva (mucoso)	**1**	**10.0%**
Complicanze alla terapia	**2**	**20.0%**
T steroidea *(insonnia, palpitazioni, agitazione)*	1	10.0%
Rituximab *(reazione allergica)*	1	10.0%

Solo 7 pazienti hanno ricevuto una terapia di sesta linea e tra questi alla recidiva si è verificato un unico sanguinamento mucocutaneo in 1 paziente (14.3%). I trattamenti somministrati hanno compreso avatrombopag in 2 pazienti (28.6%), rituximab in 2 pazienti (28.6%), eltrombopag in 1 paziente (14.3%), MMF in 1 paziente (14.3%) e l'associazione avatrombopag + MMF in 1 paziente (14.3%). La risposta al trattamento ha evidenziato una risposta completa (RC) in 2 pazienti (28.6%), una risposta parziale (R) in 2 pazienti (28.6%) e nessuna risposta in 3 pazienti (42.8%). Si è registrata una sola complicanza (14.3%), rappresentata da vomito in 1 paziente (14.3%) trattato con MMF.

Infine, 4 pazienti hanno raggiunto la settima linea terapeutica: sono stati impiegati romiplostim in 2 pazienti (50.0%), prednisone in 1 paziente (25.0%) e rituximab in 1 paziente (25.0%). Tutti i pazienti (100%) hanno ottenuto una risposta completa (RC). Non si è registrata alcuna complicanza correlata alla terapia (0%).

Tabella 10: *Terapie di VI e VII linea*

TERAPIA DI VI LINEA	N=7	
Eltrombopag	1	14.3%
Avatrombopag	2	28.6%
Avatrombopag + MMF	1	14.7%
Rituximab	2	28.6%
MMF	1	14.7%
Risposta alla terapia		
RC	2	28.6%
R	2	28.6%
NR	3	42.8%
Sanguinamenti alla recidiva (mucocutaneo)	**1**	**14.7%**
Complicanze	**1**	**14.7%**
MMF (vomito)	1	14.7%
TERAPIA DI VII LINEA	**N=4**	
Prednisone	1	25.0%
Romiplostim	2	50.0%
Rituximab	1	25.0%
Risposta alla terapia		
RC	4	100.0%
Sanguinamenti alla recidiva	**0**	**0%**
Complicanze alla terapia	**0**	**0%**

Grafico 8: *Linee terapeutiche e farmaci utilizzati nell'ITP*

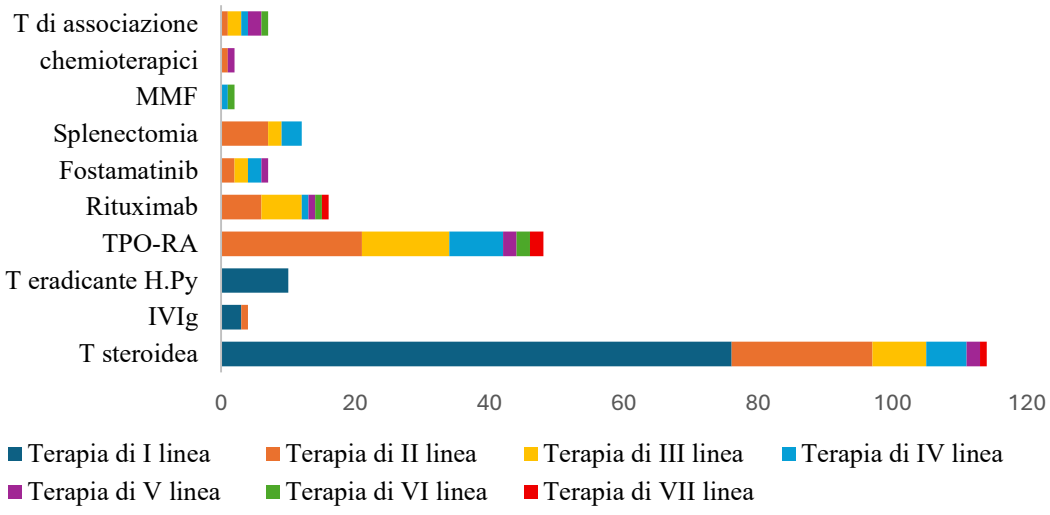
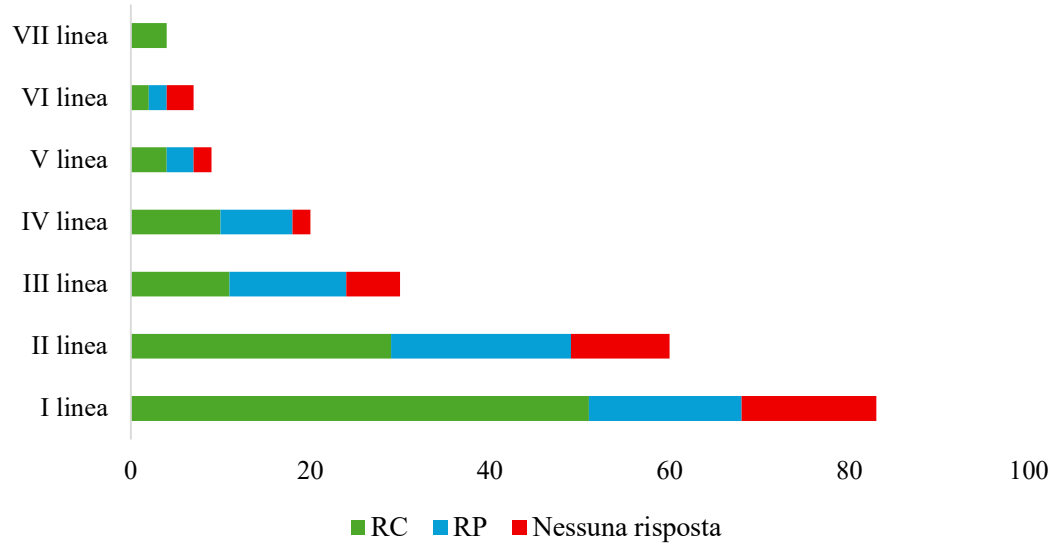


Grafico 9: *Caratteristiche di risposta alle linee terapeutiche*



Tra gli 85 pazienti che hanno ricevuto terapia steroidea, 17 hanno sviluppato steroido-dipendenza (20.0%) e 17 sono infine risultati refrattari al trattamento (20.0%).

Infine per i pazienti che hanno avuto trattamento con i TPO-RA è stata valutata la SROT: 9 pazienti su 35 hanno mostrato di mantenere una risposta sostenuta alla cessazione del trattamento (25.7%), e la SROT mediana è stata di 43 mesi, con un intervallo interquartile compreso tra 35 e 52 mesi.

Tabella 10: *Steroido-dipendenza e steroido -refrattarietà e SROT*

Steroido-dipendenza	17	20.0%
Steroido-refrattarietà	17	20.0%
N=35		
SROT	9	25.7%
Mediana [IQR]	43 mesi	[35-52] mesi

3.2. Fattori associati alla positività agli anticorpi anti – piastrine

Sono stati valutati i fattori che correlano con la presenza nel plasma dei pazienti degli anticorpi anti – piastrine.

Non sono risultate delle associazioni statisticamente significative con il tipo di ITP *(p = 1,000)*, con la presenza di ENA *(p = 0.218)*, di aPL *(p = 1,000)*, infezione da H. Pylori *(p = 1,000)* e malattie autoimmuni *(p = 1,000)*.

Invece un fattore che è risultato legato alla presenza di anticorpi anti-PLT è la presenza nel plasma di autoanticorpi anti-nucleo (ANA), la cui correlazione è stata sia verificata con il Test di Pearson *(p = 0,0031)* che con il Test di Fisher *(p = 0,011)*.

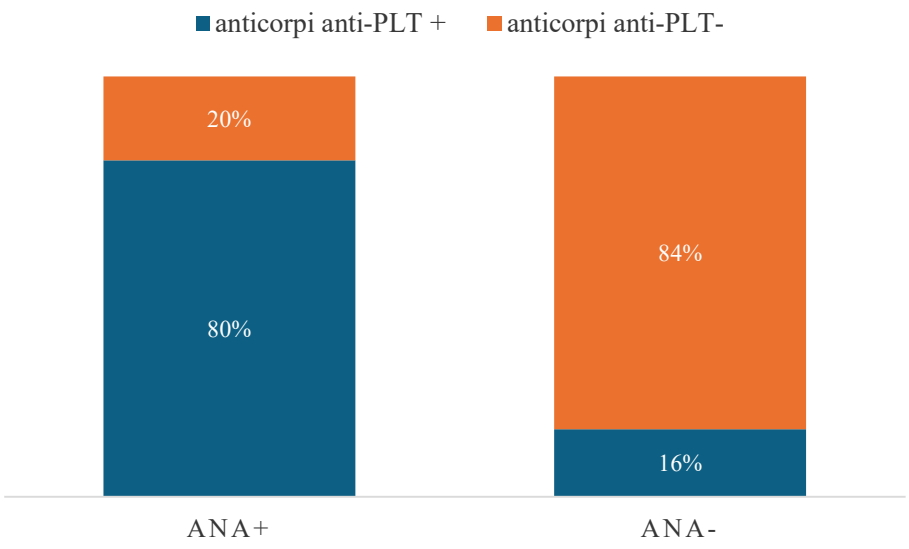


Grafico 10: *Associazione tra presenza di ANA e positività o negatività ad anticorpi anti-piastrine*

3.3. Fattori associati alla trombosi e alla fatigue

Nei pazienti che avevano sviluppato trombosi sono stati valutati i fattori che potessero predire il rischio trombotico nel contesto dell'ITP.

Non sono state rilevate associazioni statisticamente significative tra ANA (p = 0.325 al Test di Pearson e p = 0,493 al Test di Fisher), ENA (p = 0,190 al Test di Fisher), anticorpi anti – PLT (p = 1,000 al Test di Fisher) e presenza di malattie autoimmuni con la trombosi (p = 0.807 al Test di Pearson e p = 0,787 al Test di Fisher).

Sono state invece osservate correlazioni tra la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (*p = 0.061* al Test di Pearson e *p = 0,013* al Test di Fisher, con un **OR = 6.45 (IC95%: 1,53 – 27,2)**) e l'aumentata incidenza di trombosi, come anche con l'età avanzata dei pazienti (*p = 0,003* al Test di Pearson e *p = 0,004* al Test di Fisher).

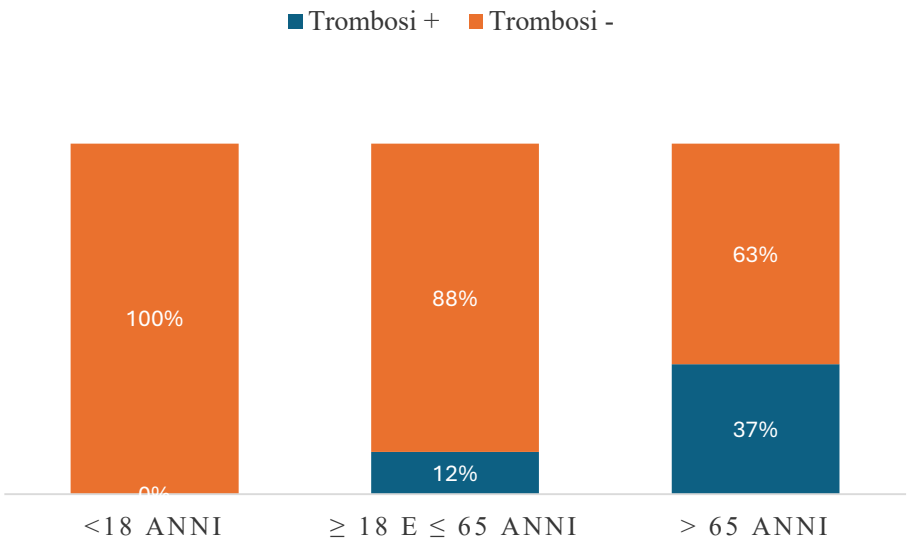


Grafico 11: *Associazione tra fasce d'età e incidenza di trombosi*

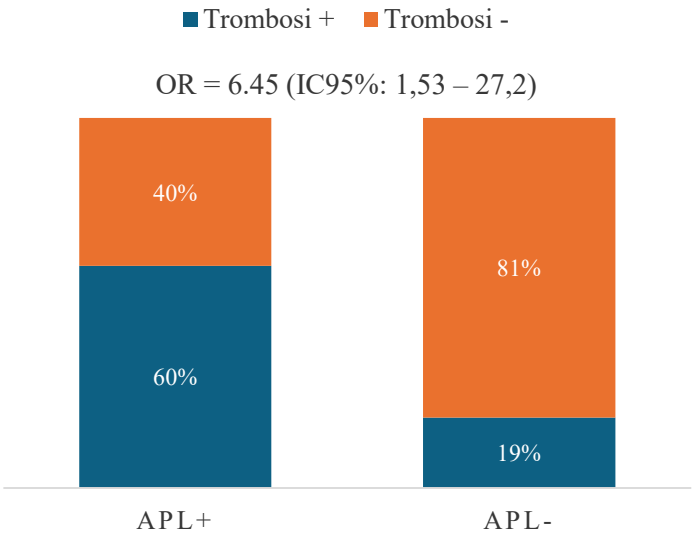


Grafico 12: *Associazione tra positività agli anticorpi anti – fosfolipidi e incidenza di trombosi (OR = 6.45 (IC95%: 1,53-27,2)*

È stata indagata anche la fatigue, utilizzando sempre metodologie di analisi bivariate come il Test del Chi-quadrato e il Test esatto di Fisher.

Non sono stati riscontrati fattori statisticamente significativi al di fuori di un'associazione tra il sesso e la prevalenza di questo sintomo. In particolare, il sesso femminile è risultato essere maggiormente associato all'insorgenza dell'affaticamento, con un risultato al Test di Pearson di $p = 0,044$, ma il Test di Fisher non ha mostrato significatività statistica ($p = 0,728$) e così l'OR di 3,01 con un IC95%: 0,99 – 9,17 che comprendeva l'unità. Le associazioni ulteriormente indagate sono state: la presenza di ANA (p = 0,537), ENA (p = 0,383), anticorpi anti-piastrine (p = 1,000) e presenza di malattie autoimmuni (p = 1,000).

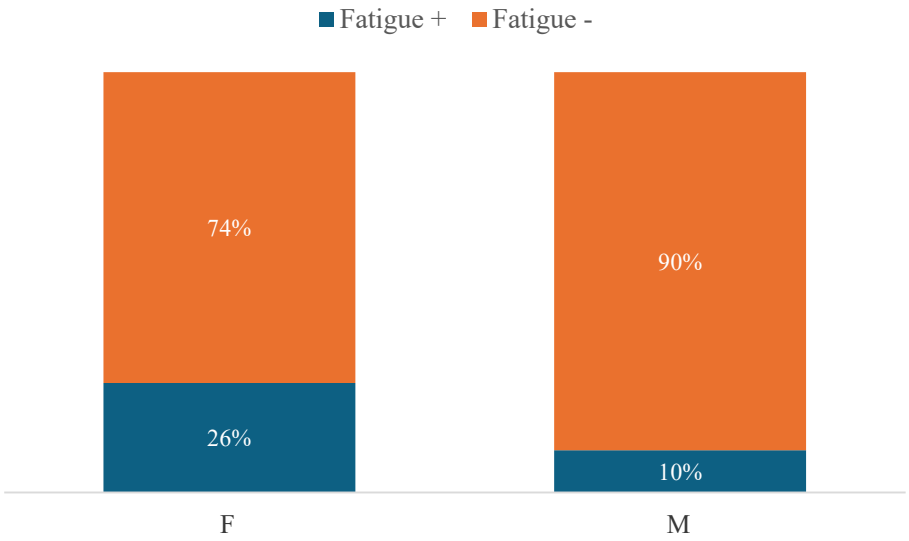


Grafico 13: *Associazione tra positività sesso femminile e maschile e incidenza di fatigue.*

3.4. Multi-refrattarietà e fattori associati

È stata indagata l'associazione tra le caratteristiche generali dei pazienti con la necessità di eseguire meno di tre linee terapeutiche, intese come l'utilizzo di farmaci diversi al fine di un controllo della patologia, e la necessità di eseguire un numero di linee uguale o superiore a 3. I test statistici utilizzati sono stati il test del Chi-quadrato di Pearson e il Test esatto di Fisher, considerando statisticamente significativo un p value < 0.05. I fattori analizzati sono stati età alla diagnosi (stratificata nelle tre fasce < 18 anni, età compresa tra 18 e 65 anni e età > 65 anni), conta piastrinica, sanguinamenti, tipo di ITP (primaria/secondaria), positività a ANA, ENA, aPL, Infezione da H. Pylori, presenza di trombosi e associazione a altre malattie autoimmuni.

Non sono state rilevate associazioni statisticamente significative tra linee terapeutiche eseguite e età del paziente (p = 0,916) tipo di ITP (Test di Pearson $p = 0{,}505$, Test di Fisher a due code $p = 0{,}628$), come anche con la positività a ENA (Test di Pearson $p =$

0,087; Test esatto di Fisher $p = 0{,}103$), la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (Test di Pearson, $p = 0{,}311$; Test esatto di Fisher $p = 0{,}434$), l'infezione da H. Pylori (Test di Pearson p=0,094 Test esatto di Fisher $p = 0{,}191$), l'anamnesi di trombosi (Test di Pearson $p = 0{,}364$; Test esatto di Fisher $p = 0{,}553$) e la presenza di anticorpi anti – PLT (Test di Pearson $p = 0{,}882$; Test esatto di Fisher $p = 1{,}000$).

A differenza delle caratteristiche precedentemente analizzate, l'analisi di contingenza ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di manifestazioni emorragiche all'esordio e la necessità di intraprendere tre o più linee terapeutiche, evidenziata dal test del Chi-quadrato di Pearson *($p = 0{,}049$)* e confermata dal Test a due code di Fisher (*$p = 0{,}098$*). Sono state anche osservate delle differenze statisticamente significative tra i diversi tipi di sanguinamento nel test di Pearson (*$p = 0{,}049$*) e nel test di Fisher (*$p = 0{,}027$*). I pazienti con sanguinamento all'esordio hanno dimostrato di avere più probabilità di richiedere più linee terapeutiche (**OR = 3,60; IC 95%: (1,35 - 9,59)**). Analogamente, i livelli di conta piastrinica alla diagnosi stratificati per classi di gravità hanno mostrato una relazione fortemente significativa con il numero di linee di terapia eseguite (*$p = 0{,}002$*).

I pazienti con ITP associata a patologie autoimmuni hanno presentato un'associazione statisticamente significativa con un rischio triplicato di necessitare di ≥ 3linee di trattamento (*$p = 0{,}023$* al Test di Pearson e *$p = 0{,}030$* al Test di Fisher con **OR=3,09; IC 95%: 1,14-8,36**). Per quanto riguarda la positività agli anticorpi anti-nucleo (ANA), è stata osservata un'associazione significativa al test del Chi-quadrato di Pearson *($p = 0{,}028$)*, mentre nell'applicazione del Test esatto di Fisher a due code, il risultato ha mostrato una forte tendenza alla significatività statistica *($p = 0{,}057$)*. Clinicamente, i

pazienti ANA-positivi hanno presentato una probabilità nettamente maggiore di richiedere tre o più linee di trattamento (**OR=3,48; IC 95%: 1,11-10,93**).

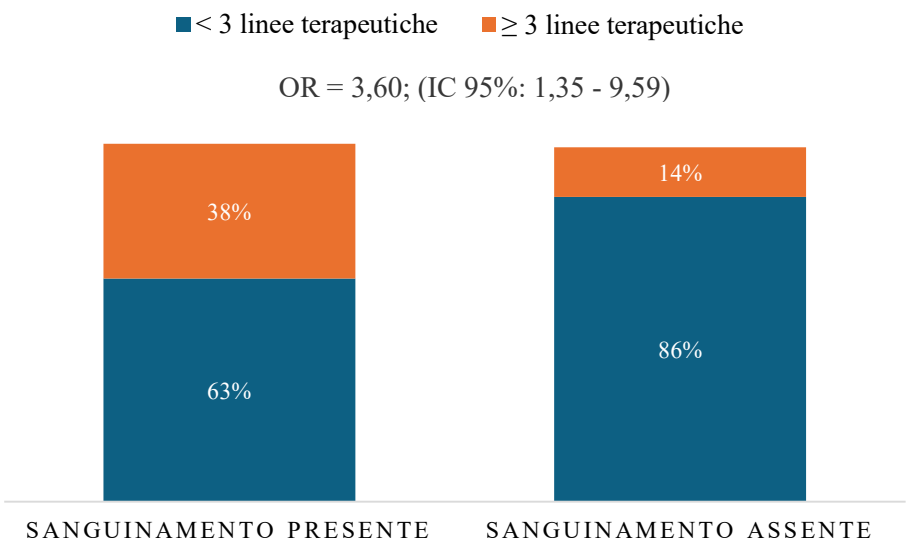


Grafico 14: *Associazione tra presenza e assenza di sanguinamento e numero di linee terapeutiche effettuate. OR =3,60 (IC 95%: 1,35 – 9,59)*

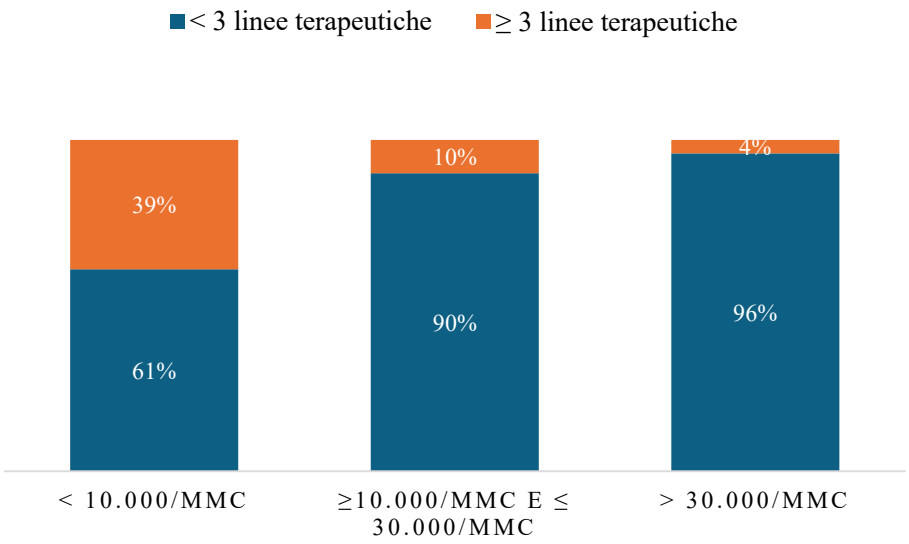


Grafico 15: *Associazione tra livelli di conta piastrinica e numero di linee terapeutiche effettuate.*

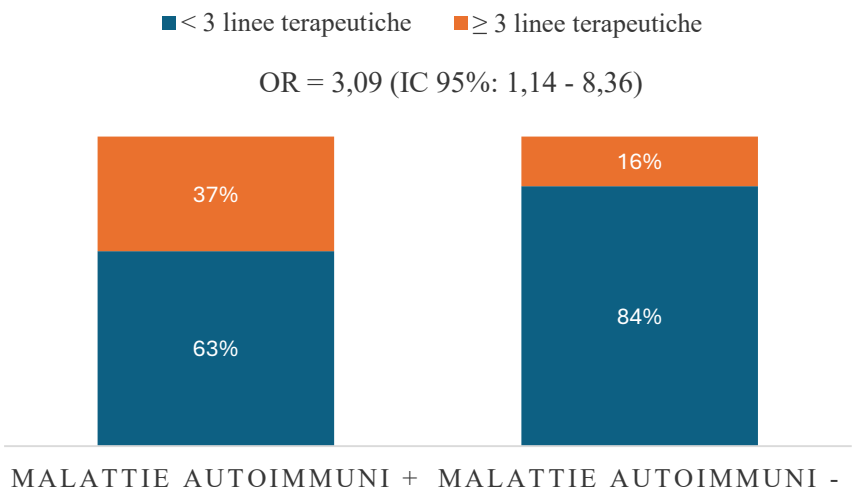


Grafico 16: *Associazione tra presenza o assenza di malattie autoimmuni e numero di linee terapeutiche effettuate. OR =3,09 (IC 95%: 1,14 – 8, 36)*

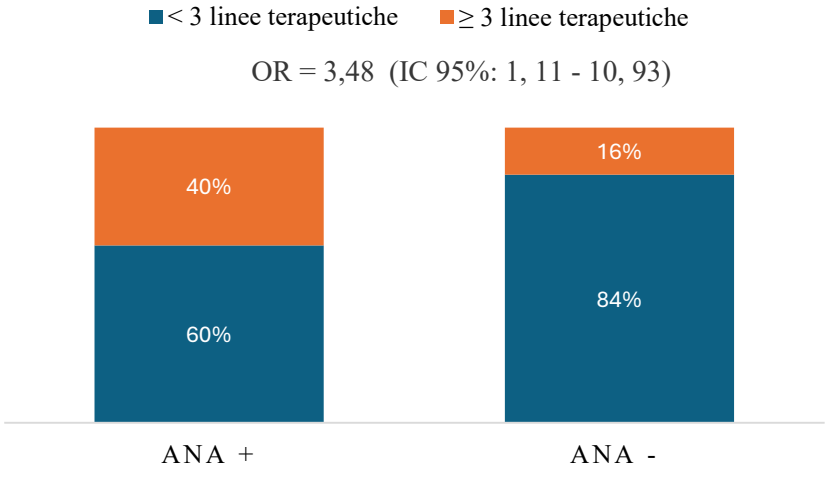


Grafico 17: *Associazione tra positività e negatività a ANA e numero di linee terapeutiche effettuate. OR =3,48 (IC 95%: 1,11 – 10,93)*

3.5. Analisi della sopravvivenza

L'analisi della sopravvivenza è stata effettuata tramite il metodo del prodotto-limite di Kaplan-Meier fino alla data dell'ultimo follow-up. La sopravvivenza media è stata di 426 mesi mentre la probabilità di sopravvivenza a 450 mesi si è attestata a circa l'85%. Il follow-up massimo è stato di 450 mesi.

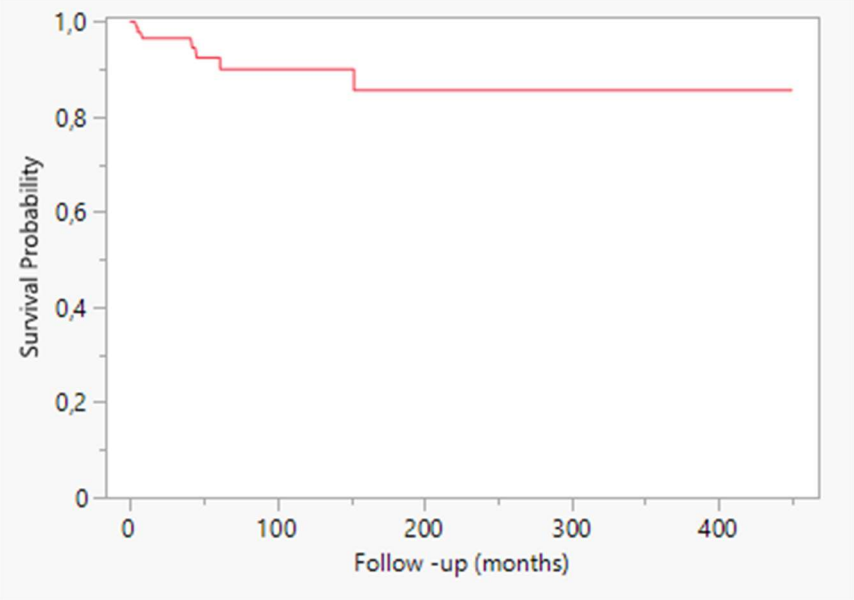


Grafico 18: *Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale dei pazienti affetti da ITP.*

3.3 Fattori prognostici legati alla Sopravvivenza Globale (OS)

E' stata quindi valutata l' OS stratificando la coorte di pazienti in base alle caratteristiche generali come età, conta piastrinica e presenza di sanguinamento all'esordio, positività a ANA, ENA, aPL, presenza di infezione da H. Pylori, presenza di trombosi, storia di splenectomia, positività ad anticorpi anti-PLT, risposta alla I linea terapeutica, necessità di più o meno di 3 linee terapeutiche e associazione a malattie autoimmuni.

I risultati non hanno determinato un'associazione statisticamente significativa tra conta piastrinica all'esordio e OS ($p = 0,426$), tra sanguinamento e OS ($p = 0, 968$), tipo di ITP

(primaria/secondaria) e OS (*p = 0.380*), presenza di aPL e OS (*p = 0.668*), tra presenza di trombosi e OS (*p = 0.157*), tra storia di splenectomia e OS (*p = 0.149*), tra risposta alla I linea terapeutica e OS (*p = 0.628*),tra steroido- dipendenza e OS (*p = 0,114*) tra necessità di più di 3 linee terapeutiche e OS (*p = 0.562*) e tra presenza di malattie autoimmuni e OS (*p = 0.497*).

E' stata osservata invece una differenza nella sopravvivenza globale (OS) statisticamente significativa tra pazienti nelle tre diverse fasce d'età, con una sopravvivenza significativamente ridotta nei pazienti con età > 65 anni *(p = 0,014)* ma anche tra i pazienti con ANA + e ANA – *(p = 0,005)*, tra pazienti con ENA + e ENA – *(p = 0,001)*, tra pazienti positivi a infezione da H. Pylori al momento della diagnosi e pazienti negativi *(p = 0,025)*, tra pazienti con positività a anticorpi anti – PLT e pazienti negativi al test anticorpale *(p = 0,008)* e tra i pazienti che hanno sviluppato steroido-refrattarietà (*p = 0,0471*).

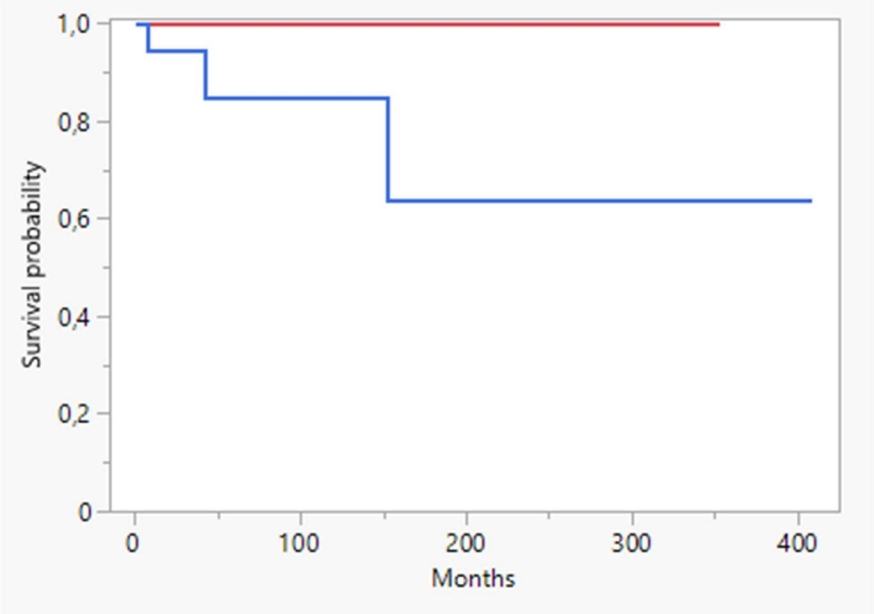


Grafico 19: *Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale stratificate per positività a* ***ANA*** *(linea blu) e negatività (linea rossa)*

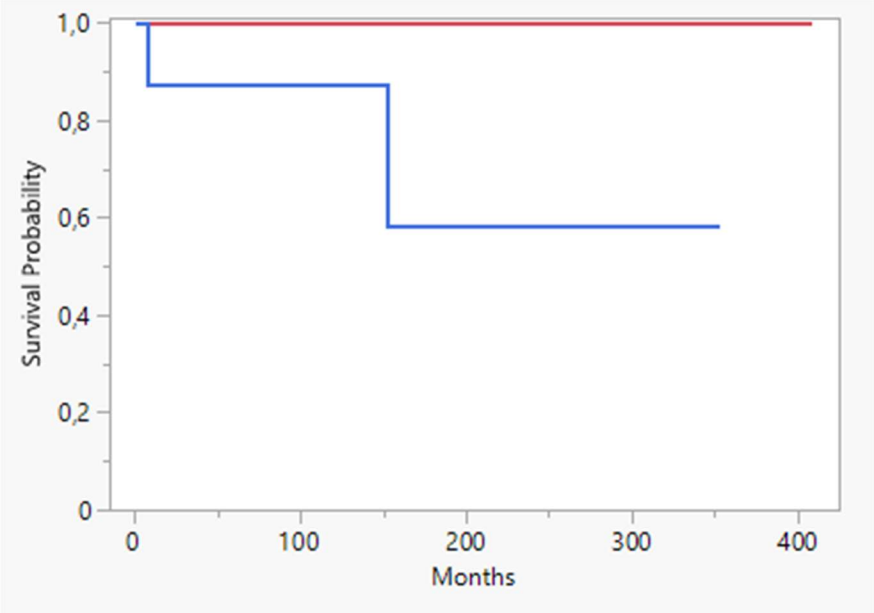


Grafico 20: *Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale stratificate per positività a* ***ENA*** *(linea blu) e negatività (linea rossa)*

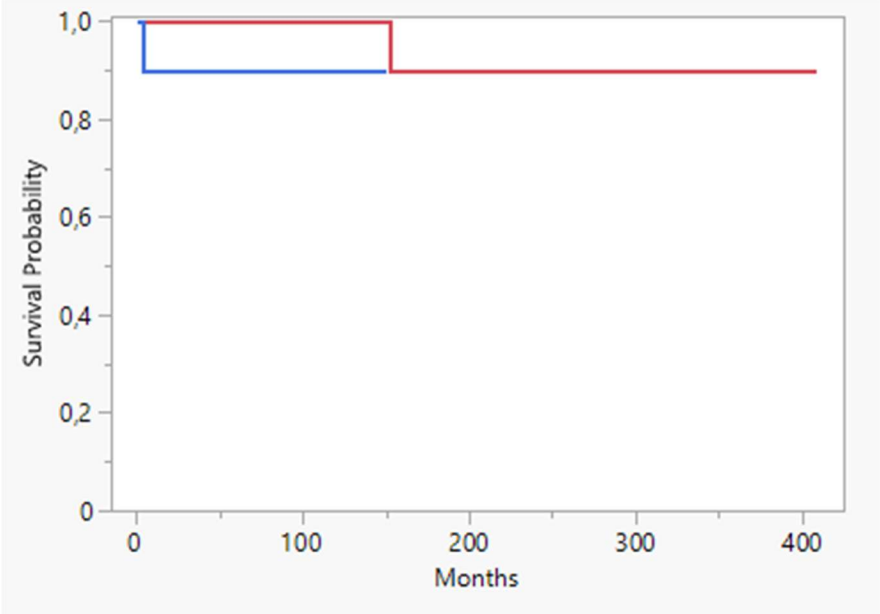


Grafico 21: *Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale stratificate per positività all'esordio della patologia all'infezione da H. Pylori (linea blu) e negatività (linea rossa).*

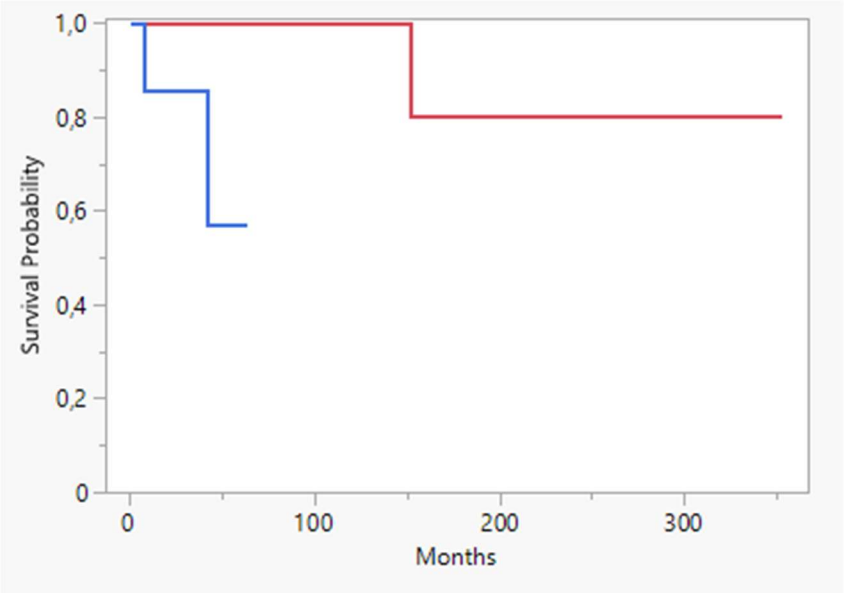


Grafico 22: *Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale stratificate per positività a anticorpi anti – PLT (linea blu) e negatività (linea rossa).*

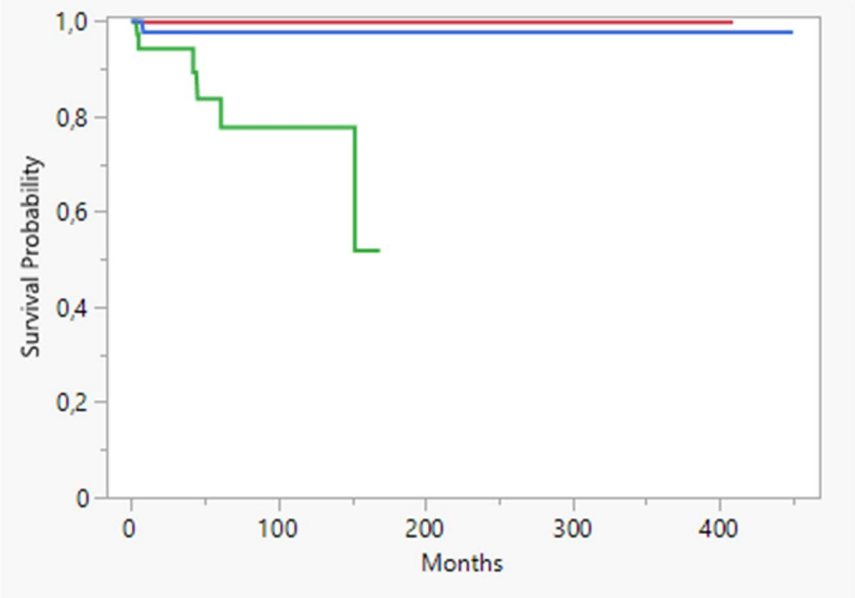


Grafico 23: *Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale stratificate per fasce di età (linea rossa < 18 anni, linea blu età compresa tra 18 e 65 anni, linea verde età > 65 anni)*

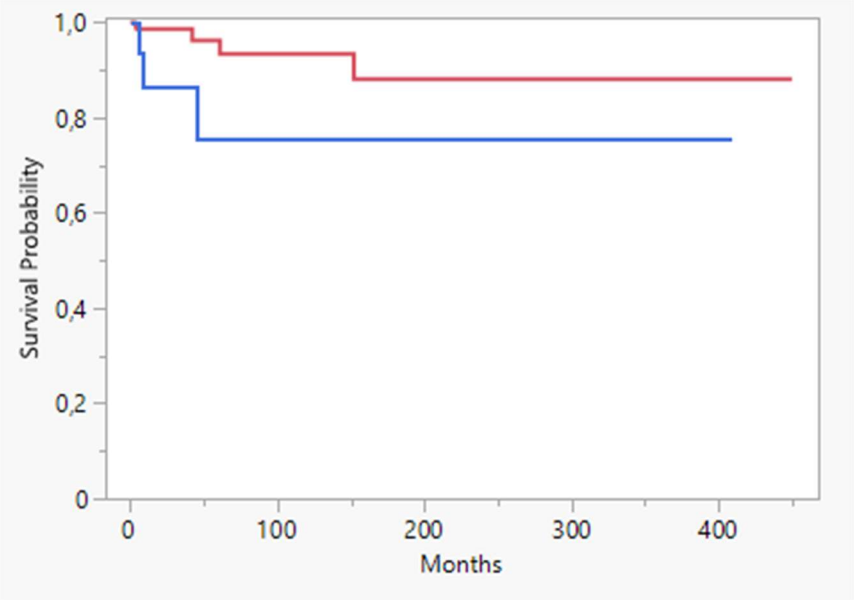


Grafico 24: *Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale stratificate presenza di steroido-refrattarietà (linea blu) e assenza (linea rossa).*

5. Discussione

La piastrinopenia immune (ITP) è una patologia rara definita dalla presenza di una conta piastrinica inferiore a 100 x 10^9/L e da un aumentato rischio di sanguinamento. Rimane tuttora una diagnosi di esclusione poiché ad oggi non sono stati individuati dei test diagnostici con una sensibilità tale da poter determinare con un ragionevole grado di accuratezza i pazienti affetti da questa patologia, e quindi distinguere la trombocitopenia immune da altre cause di trombocitopenia [10, 13, 62]. L'unico modo quindi per diagnosticare la patologia è effettuare al momento della valutazione clinica una batteria di esami che possa identificare le altre cause non immuni di piastrinopenia e che possa distinguere la ITP primaria da quella secondaria, la quale può essere trattata anche con la terapia della condizione associata. [55, 92] La gestione terapeutica della piastrinopenia immune è stata rivoluzionata dall'introduzione dei nuovi farmaci, come gli agonisti del recettore della Trombopoietina nel 2008, seguito dal fostamatinib, dal rilzabrutinib e poi da ulteriori strategie terapeutiche con bersagli sempre più specifici, con l'obiettivo sia di garantire delle conte piastriniche stabili e diminuire il rischio emorragico anche nei pazienti più difficili da trattare, ma contemporaneamente diminuire gli effetti collaterali e garantire una migliore qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) [92,93]. Nonostante la progressione delle conoscenze riguardo questa patologia rimane significativa una importante variabilità nel comportamento della ITP nei diversi pazienti, che molto spesso richiedono una gestione terapeutica eterogenea, con la difficoltà di stabilire un protocollo terapeutico standardizzato che possa garantire degli effetti positivi in gran parte della popolazione affetta. Come sottolineato da T. J. Gonzalez – Lopez et al. [13], diventa sempre più importante capire la biologia della patologia anche nel singolo paziente, di modo da stratificarne il rischio e scegliere il trattamento più opportuno, evitando anche le multiple

complicanze della terapia che, insieme alla malattia stessa, possono diminuire significativamente la HRQoL.

In questo studio viene analizzata retrospettivamente una coorte di 102 pazienti afferenti alla Clinica di Ematologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, con l'obiettivo di descrivere le caratteristiche di popolazione e identificare i fattori che sono maggiormente associati a una difficoltà di gestione della patologia e con una diminuzione della sopravvivenza complessiva.

Per quanto riguarda le caratteristiche epidemiologiche, la patologia è risultata essere leggermente più frequente nelle donne rispetto agli uomini con un esordio mediano in età adulta avanzata, cioè a 58 anni. Tra i pazienti inclusi, meno del 10% aveva avuto una diagnosi in età infantile, forse per la tendenza accertata delle ITP infantili di risolvere spontaneamente o dopo terapia e di non determinare ricadute future, mentre la maggior parte dei pazienti aveva avuto una diagnosi in un'età compresa tra i 18 e i 65 anni, con un'aggregazione maggiore verso l'estremo superiore di questa fascia di età. [8,9]

La distinzione tra le forme primarie e secondarie di ITP ha mostrato uno sbilanciamento verso le forme secondarie, contrariamente a quanto descritto in letteratura, in cui si determina una percentuale molto maggiore nelle forme primarie [3]. Ciò è in gran parte determinato dalla mancanza di criteri diagnostici ben definiti, che ha conseguenza nella gestione clinica dell'ITP essendo spesso causa di diagnosi errate. D. M. Arnold et al. [62] sottolineavano infatti quanto diagnosticare l'ITP primaria fosse difficile anche per i clinici più esperti a causa della mancanza di specificità dei criteri attualmente disponibili, identificando una frequenza di diagnosi errate in 1 paziente su 7, tra cui parte dovute a una modifica della diagnosi da ITP primaria a secondaria (o viceversa), e parte da ITP ad

altre patologie, come la sindrome mielodisplastica (MDS). Veniva anche evidenziato come ciò complicasse ulteriormente la gestione della patologia, esponendo i pazienti a danni da parte di terapie non appropriate, come anche la progressione delle conoscenze sulla ITP, interferendo con i dati prelevati da pazienti la cui diagnosi poteva essere errata.[62]

In questo studio dunque sono state considerate forme secondarie le ITP associate a infezione o vaccinazione pregressa, CVID, malattie ematologiche associate a disordini immunitari, e malattie autoimmuni varie, sia organo-specifiche che non, in considerazione che le diverse malattie autoimmuni, spesso associate tra di loro, riflettano una complessa disregolazione immunitaria sottostante [1, 9, 122]

Le cause più frequenti di secondarietà sono state, oltre alle patologie autoimmuni, le infezioni acute e l'infezione da H. Pylori. Sono stati inoltre individuati 4 pazienti in cui coesistevano malattie ematologiche, autoimmuni e infezioni, e in cui non è stato possibile individuare il primum movens dell'ITP.

La conta piastrinica mediana all'esordio è risultata essere di 23.000/mm3, con il 37,3% dei pazienti che aveva una conta inferiore a 10.000/mm3. Nonostante ciò, i sanguinamenti hanno interessato solo un terzo dei pazienti inclusi, e in gran parte dei casi erano lievi: ciò è conforme con le stime individuate in letteratura [11] e rappresenta un'ulteriore prova della difficoltà nell'individuare una correlazione lineare tra grado di piastrinopenia e entità del sanguinamento.

I risultati della batteria di esami eseguiti alla diagnosi di ITP si sono dimostrati conformi alla letteratura[10]: gli ANA erano positivi in circa il 25% dei casi in cui è stato possibile reperire informazioni e gli ENA nel 12.5% dei casi. Gli anticorpi anti-TPO/Tg erano

positivi nel 35% dei casi mentre gli anticorpi anti-fosfolipidi erano presenti solo nel 16.4% dei pazienti ma entrambe queste stime potrebbero essere influenzate dall'alta percentuale di dati mancanti (80.4% e 40.2%). Tra le comorbidità analizzate l'immunodeficienza comune variabile è stata attestata nel 4.4% dei pazienti di cui si aveva documentazione adeguata e le malattie ematologiche hanno interessato il 15.7% dei pazienti ma di queste solo 1/3 era eziologicamente correlabile a un'ITP secondaria. Tra le infezioni associate, le più frequenti sono risultate essere l'infezione da H. Pylori e l'infezione cronica da HBV, sebbene quest'ultima non sia considerata una causa di ITP secondaria a meno che non sia in fase acuta. Sono stati individuati 19 casi di infezioni associate all'ITP oltre ai 12 casi di positività all'H. Pylori e un caso di infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV): gran parte erano verosimilmente di eziologia virale, tra cui 2 erano legate a infezione da Covid-19. Questi riscontri giustificano la necessità dello screening infettivologico di routine, come indicato dalle linee guida internazionali. [92] Inoltre il 3.9% dei pazienti avevano eseguito una recente vaccinazione, e tra questi 3 su 4 avevano effettuato da poco tempo una dose di vaccino per il Sars – Cov –2.

La valutazione istologica del midollo, unitamente alle informazioni ricavate dall'analisi citogenetica e molecolare hanno permesso di identificare in alcuni pazienti delle patologie linfoproliferative che sono state associate alla patogenesi dell'ITP ma anche di diagnosticare patologie in grado di causare citopenia per meccanismi non immuno-mediati, come la sindrome mielodisplastica (MDS) e le patologie mieloproliferative. Coerentemente con i risultati esposti da D. M. Arnold et al. [62], anche nel campione analizzato dal nostro studio è stata riscontrata la presenza di diagnosi errate di ITP, in cui la piastrinopenia non era altro che la prima manifestazione di una patologia ematologica

midollare che causava insufficienza nella produzione cellulare nelle varie linee ematopoietiche.

Gli anticorpi anti-piastrine rilevati con il metodo del saggio immunobead e una volta con il metodo ELISA sono risultati positivi solo nel 25% dei pazienti analizzati (circa il 30% della coorte), e il dato riflette la scarsa sensibilità di questo metodo diagnostico. [86] Il 12.7% della coorte aveva eseguito splenectomia, specialmente i pazienti la cui diagnosi di ITP era stata formulata tempo prima la scoperta dei nuovi farmaci specifici per la ITP.

Sono stati rilevati eventi trombotici di tipo venoso e arterioso con una prevalenza del 20.6%: pur essendo stata documentata un'associazione tra ITP e aumentato rischio trombotico [65] questa percentuale potrebbe essere stata influenzata dalla presenza di comorbidità cardiovascolari, specie in considerazione del fatto che molti dei pazienti avevano un'età anziana.

L' 83,3% dei pazienti hanno ricevuto terapia di I linea mentre nel 16.7% per ragioni legate a una conta piastrinica ancora nei livelli di sicurezza è stato preferito un approccio "watch and wait". Tra le terapie utilizzate, in conformità alle linee guida ASH del 2019 [92], occupano un ruolo di rilievo i corticosteroidi, somministrati nell'95% dei pazienti trattati, sia da soli (desametasone, prednisone, metilprednisolone), sia in combinazione con IVIg e T eradicante l'H. pylori. Il trattamento di I linea ha ottenuto una percentuale di RC del 61.4% e di R del 20.5% a fronte però di complicanze importanti di tipo endocrino-metabolico (Sindrome Cushing, scompenso glicemico), osteopenia e osteoporosi, mialgie, complicanze cardiovascolari tra cui ipertensione e trombosi e complicanze neuropsichiatriche, in cui spiccavano agitazione, disturbi dell'umore e insonnia.

Dei soggetti trattati in I linea, la maggior parte hanno anche avviato un nuovo trattamento in seguito a recidiva, spesso con terapia steroidea o TPO-RA (tra cui spicca l'eltrombopag), ma anche rituximab nel 10% dei pazienti, fostamatinib, splenectomia nell'11.7% dei pazienti e altri farmaci. Le percentuali di risposta completa sono diminuite rispetto alla prima linea, attestandosi a un 40%, e un 18.3% dei pazienti trattati hanno sviluppato complicanze, specie in seguito alla terapia con TPO-RA (trombosi, rialzo indici epatici, cefalea, calo del visus) e steroidi. 33 pazienti hanno affrontato una terza linea terapeutica, di cui la maggior parte con TPO-RA, ma anche con steroidi e rituximab. In terza linea sono state anche utilizzate terapie di combinazione per i pazienti più difficili da trattare. La percentuale di RC è diminuita in questa linea, anche in considerazione del fatto che i pazienti che la effettuavano avevano una patologia intrinsecamente più complessa. La percentuale di sanguinamenti alla recidiva è risultata superiore rispetto alla recidiva che causava il trattamento in II linea e le complicanze si sono presentate nel 12% dei pazienti trattati: si segnala l'ipertensione come complicanza al fostamatinib che si è presentata sia nella seconda che nella terza linea nonostante i pochi pazienti trattati con questo farmaco (3 in II linea e 2 in III linea). 22 pazienti hanno recidivato, e sono stati trattati con steroidi oppure con TPO-RA, spesso adottando la strategia del cambiamento di TPO-RA, in percentuale minore invece sono state utilizzate le altre terapie disponibili. Le percentuali di risposta completa e parziale sono aumentate rispetto alle precedenti linee e le complicanze hanno interessato il 14% dei pazienti, di cui si segnala sempre ipertensione al fostamatinib. 10 pazienti hanno continuato la terapia per recidiva, e le alternative terapeutiche sono state varie, prediligendo anche combinazioni di farmaci diversi. Le percentuali di RC e R sono state alte. Tra di loro 7 hanno avuto bisogno di una VI linea, ma nel 42,7% dei casi non si è osservata alcuna risposta ai farmaci utilizzati,

che comprendevano TPO-RA, rituximab e MMF. Infine, 4 pazienti hanno richiesto terapia in seguito a un'ultima recidiva, di cui uno è stato trattato con prednisone mentre per gli altri si è proceduto alla sostituzione della terapia sistemica non steroidea. La risposta completa si è attestata al 100%.

Tra i pazienti trattati, il 40% ha sviluppato steroido-dipendenza o steroido-refrattarietà, rendendo impossibile continuare la gestione della patologia con i corticosteroidi. 35 pazienti invece sono stati trattati con TPO-RA alle varie recidive, e il 25% ha ottenuto una risposta sostenuta alla sospensione del farmaco, con una SROT mediana di 43 mesi.

Vista l'evidenza della scarsa sensibilità degli anticorpi anti – piastrine osservata dalla metanalisi da J. R. Vrbensky et al [86], e le ipotesi che consideravano che questo risultato potesse esprimere non solo una limitazione nei principali test di laboratorio dedicati, ma anche una diversità nella fisiopatologia delle varie forme di ITP, si sono cercati dei fattori che potessero essere associati alla presenza di positività a questo tipo di immunoglobuline: i risultati hanno evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra i pazienti ANA + e i pazienti positivi agli anticorpi – antiPLT, il che potrebbe suggerire una possibile associazione tra le cosiddette "autoimmune-features" con una forma di ITP caratterizzata da una prevalente immunità anticorpale, ma potrebbe anche essere dovuta alla prevalenza significativa di ANA nel plasma dei pazienti con ITP e alla scarsa numerosità campionaria. Non sono state rilevate invece associazioni di rilievo con autoanticorpi contro gli antigeni nucleari estraibili (ENA), anticorpi antifosfolipidi (aPL) e compresenza di malattie autoimmuni.

Inoltre, oltre alla diatesi emorragica, due problematiche cliniche di frequente riscontro nell'ITP sono la fatigue e l'aumento del rischio trombotico: quest'ultimo rende la gestione

terapeutica particolarmente complessa, vista la necessità di bilanciare la prevenzione degli eventi vascolari con il rischio emorragico intrinseco alla patologia. [65] Sono stati cercati dei fattori che potessero predire il rischio trombotico, ma si è riscontrata negatività all'associazione con il pattern anticorpale e con le malattie autoimmuni. E' stata invece confermata l'associazione già descritta da D. Swan et al. [65], con la positività ad anticorpi anti-fosfolipidi ma anche con l'età del paziente, risultando gli eventi trombotici nulli nei pazienti con età inferiore di 18 anni e sostanzialmente aumentati in età > 65 anni. Questi dati possono suggerire il fatto che spesso il rischio trombotico nei pazienti con ITP possa essere determinato da fattori indipendenti la patologia stessa, ma relativi alle comorbidità del paziente stesso.

Una recente indagine internazionale, l'I – Wish, effettuata tramite la somministrazione di un questionario a pazienti e medici di diverse cliniche, ha dimostrato come la qualità di vita sia significativamente diminuita nei pazienti con ITP, e come dal punto di vista del paziente un ruolo primario lo abbia la fatigue. [82] È stata quindi analizzato questo sintomo comune nell'ITP che ha un grande impatto nella qualità di vita dei pazienti con ITP come descritto ampiamente in letteratura. [63,82] Meno del 20% dei pazienti ha riferito fatigue, ma la stima risente di una mancata valutazione standardizzata in quanto le evidenze riguardo questo sintomo e il suo impatto sono relativamente recenti. Tra i fattori indagati, non sono state dimostrate associazioni statisticamente significative con ANA, ENA, anticorpi anti-PLT e presenza di malattie autoimmuni, mentre l'unico fattore che ha mostrato una lieve significatività statistica è stato il sesso femminile, che è risultato associato nel test del Chi-quadrato di Pearson, ma non nel Test di Fisher. Questi dati potrebbero essere influenzati dalla scarsa numerosità del campione, nonostante risultino coerenti con quanto evidenziato da J. L. Newton et al. [63].

L'ITP è una patologia di difficile gestione nonostante la bassa mortalità che si attesta solo all'1-2%[9]. Alcuni pazienti infatti necessitano di molte linee di trattamento per raggiungere una conta piastrinica stabile e diminuire significativamente il rischio emorragico, dunque si configurano delle ITP multi-refrattarie, definite da M. Mahévas et al. [123] come le piastrinopenie immuni sintomatiche che non rispondono alle tre alternative terapeutiche più solide, ovvero la splenectomia, il rituximab e le dosi massime di TPO-RA. Nonostante ciò, come sostengono anche A. Cuker e C. E. Neunert [124], la splenectomia non è sempre un'opzione percorribile, sia per volontà dei pazienti stessi, sia per l'impossibilità di affrontare un'operazione chirurgica. Dunque, molto spesso occorre trattare i pazienti con le sole terapie mediche disponibili. Infatti, tra i pazienti inclusi nello studio, solo il 12.7% di essi aveva effettuato splenectomia, e gran parte erano stati trattati con questa anni prima l'introduzione dei TPO-RA. In questo studio si è analizzata la refrattarietà al trattamento distinguendo i pazienti che avevano avuto bisogno di meno di 3 linee terapeutiche o di un numero di linee uguale o maggiore di 3, tra cui la splenectomia.

In questo studio si sono analizzati dei fattori che potessero correlare con la difficoltà di risposta alle molteplici terapie. I risultati ottenuti hanno evidenziato come la presenza di un sanguinamento e una conta piastrinica < 10.000/mm^3 all'esordio della patologia si correlino in maniera significativa con una ITP di difficile gestione. In particolare dai risultati dello studio l'evidenza di un sanguinamento sembra triplicare (*OR =3,60 (IC 95%: 1,35 – 9,59)*) il rischio di ricorrere a 3 o più linee terapeutiche diverse, come notato anche da M. Mahévas et al. [123]. Questi risultati potrebbero suggerire che la patologia multi-refrattaria abbia delle caratteristiche intrinseche che la rendano più severa nelle manifestazioni, oltre che determinarne una resistenza ai trattamenti disponibili.

In letteratura è citata un'associazione tra ITP secondaria e la multi-refrattarietà [123]: in questo studio non è stata trovata un'associazione statisticamente significativa tra tipo di ITP e necessità di più linee terapeutiche ma questo potrebbe essere dovuto alla scarsa numerosità campionaria e all'eterogeneità dei criteri sia di definizione di ITP secondaria, sia di valutazione della refrattarietà. Invece è stata notata un'associazione con la presenza di malattie autoimmuni ma anche con la presenza di ANA, dati affini allo studio di Mahévas et al. [123] i quali mostravano che la presenza di caratteristiche compatibili con autoimmunità, tra queste la positività al Coombs diretto e agli ANA nel contesto della ITP primaria ma anche la diagnosi di ITP secondaria a malattia autoimmune manifesta, interessavano 22 su 37 pazienti con multi-refrattarietà.

In entrambi i casi la probabilità di necessitare di molte linee di trattamento appare triplicata (*OR =3,09 (IC 95%: 1,14 – 8, 36)* e *OR =3,48 (IC 95%: 1,11 – 10,93)*). Questo conferma la letteratura, specie in considerazione che questi pazienti con caratteristiche di autoimmunità associate potrebbero avere un disturbo della tolleranza al self non solo limitata agli antigeni piastrinici ma un disordine dei checkpoint di tolleranza immunitaria centrali, che potrebbero rendere ancora più ardua la terapia della patologia. [3]

Infine, è stata indagata la sopravvivenza globale della coorte studiata, che è risultata essere poco influenzata dalla patologia, come descritto ampiamente in letteratura.[9,127] Nonostante ciò, dall'analisi dei fattori che potessero predire una diminuzione della sopravvivenza globale, sono risultate delle associazioni statisticamente significative con la positività agli ANA e agli ENA, la positività a H. Pylori, la positività ad anticorpi anti-piastrine, l'età dei pazienti e la presenza di steroido-refrattarietà. N. Mannering et al. [127] hanno descritto un'associazione con la presenza di ITP secondaria, che nel nostro studio non è stata riscontrata. Queste analisi hanno probabilmente subito l'influenza di

molteplici fattori, relative all'età dei pazienti e alle loro comorbidità, perciò necessitano di cautela interpretativa, ma potrebbero comunque suggerire che una forte componente immunitaria di tipo umorale diretta verso autoantigeni possa avere anche un impatto nella sopravvivenza globale dei pazienti.

Questo studio presenta diversi limiti: prima di tutto, la difficoltà nel reperire informazioni in pazienti che avevano avuto diagnosi in altri ospedali del territorio o molto tempo prima, ha limitato la significatività nella valutazione di molte associazioni, di cui spesso i dati mancanti riducevano in maniera sostanziale la numerosità della coorte analizzabile. Secondariamente, la mancanza di definizioni chiare e di protocolli terapeutici standardizzati, come anche la vasta gamma di terapie utilizzabili e l'ampia varietà di comportamento della patologia in pazienti diversi, rende più difficile l'analisi dei dati della popolazione affetta. Infine, sono state svolte delle analisi che approfondivano il rapporto tra fattori singoli senza considerare le multiple variabili che possono interferire, dunque sarebbe utile approfondire i dati relativi alla coorte di pazienti con test statistici multivariati, al fine di diminuire il rumore di fondo spesso dato anche dalle plurime comorbidità del paziente.

6. Conclusioni

La piastrinopenia immune è una sindrome clinica caratterizzata da grande eterogeneità nel comportamento biologico e nella risposta alla terapia. È una patologia che non impatta in maniera significativa sulla sopravvivenza del paziente ma ne aumenta la morbidità e ne riduce in maniera importante la qualità di vita. Questo studio si è proposto di indagare gli aspetti più complessi della gestione di questa patologia, ovvero le difficoltà diagnostiche, la presenza di un rischio trombotico che rende problematico il bilancio con

il rischio emorragico intrinseco alla malattia e con l'utilizzo di farmaci come i corticosteroidi e i TPO-RA, la fatigue che impatta in modo sostanziale sulla qualità di vita del paziente e la complessità nel trattamento di alcuni pazienti che risultano refrattari a multiple strategie terapeutiche. Dall'analisi della coorte di pazienti inclusi in questo studio, viene evidenziata in maniera sostanziale l'influenza delle cosiddette "autoimmune features" nella severità della patologia, che si manifesta nell'impossibilità di mantenere una conta stabile e di controllare il rischio emorragico nonostante l'utilizzo dei molteplici farmaci attualmente disponibili Questi dati confermano la letteratura, che ipotizza, nel caso delle ITP associate a malattie autoimmuni, la presenza di difetti centrali nella tolleranza immunologica che predispongono all'auto reattività diretta verso le cellule e i tessuti self. La piastrinopenia immune in questo caso è una delle possibili manifestazioni della tendenza costituiva all'autoreattività, ma non l'unica. In questi casi dunque la patologia potrebbe recidivare con più facilità poiché l'intera popolazione linfocitaria presenta una disregolazione alla base della risposta immunitaria che rende più rapida la ricostituzione di una risposta autoimmune anche dopo trattamento immunosoppressivo. Ulteriori studi saranno necessari per indagare a fondo la fisiopatologia delle varie forme di ITP e stratificare i pazienti in base alle caratteristiche biologiche che possano predire una maggiore severità e resistenza alla terapia. Inoltre è necessario indagare ulteriormente su possibili trattamenti che possano ricostituire il patrimonio immunitario agendo specificatamente su quei meccanismi alla base della scarsa tolleranza immunologica e della predisposizione all'autoimmunità.

BIBLIOGRAFIA

1. 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), 2386–2393.

2. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-186.

3. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009;113(26):6511-6521.

4. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. Front Immunol. 2018;9:880.

5. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85(3):174-180.

6. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 2001;358(9299):2122-2125.

7. Schulze H, Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different?. *Haematologica*. 2011;96(12):1739-1741.

8. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006;4(11):2377-2383.

9. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003;122(6):966-974.

10. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817.

11. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:237-242.

12. Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):457-464.

13. González-López TJ, Newland A, Provan D. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Adult Primary Immune Thrombocytopenia: Our Personal View. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(4):815.

14. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):620-632.

15. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*. 1951;38(1):1-10.

16. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura.

Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;124(2):499-542. doi:10.1111/j.1749-6632.

17. van Leeuwen EF, van der Ven JT, Engelfriet CP, von dem Borne AE. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood*. 1982;59(1):23-26.

18. Woods VL Jr, Oh EH, Mason D, McMillan R. Autoantibodies against the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex in patients with chronic ITP. *Blood*. 1984;63(2):368-375.

19. Woods VL Jr, Kurata Y, Montgomery RR, et al. Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1984;64(1):156-160.

20. Aslam R, Kapur R, Segel GB, et al. The spleen dictates platelet destruction, anti-platelet antibody production, and lymphocyte distribution patterns in a murine model of immune thrombocytopenia. *Exp Hematol*. 2016;44(10):924-930.

21. Stahl CP, Zucker-Franklin D, McDonald TP. Incomplete antigenic cross-reactivity between platelets and megakaryocytes: relevance to ITP. *Blood*. 1986;67(2):421-428.

22. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*. 2003;102(3):887-895.

23. Najaoui A, Bakchoul T, Stoy J, et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol*. 2012;88(2):167-174.

24. Semple JW, Schifferli A, Cooper N, et al. Immune thrombocytopenia: Pathophysiology and impacts of Romiplostim treatment. *Blood Rev*. 2024;67:101222.

25. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 2017;6(2):16.

26. Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol*. 2002;3(10):944-950.

27. Blair PA, Noreña LY, Flores-Borja F, et al. CD19(+)CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. *Immunity*. 2010;32(1):129-140.

28. Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. *Blood*. 2011;117(2):530-541.

29. Li X, Zhong H, Bao W, et al. Defective regulatory B-cell compartment in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;120(16):3318-3325.

30. Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:221-241.

31. Aslam R, Segel GB, Burack R, et al. Splenic lymphocyte subtypes in immune thrombocytopenia: increased presence of a subtype of B-regulatory cells. *Br J Haematol*.

32. Stimpson ML, Wolf J, Charbit B, et al. Systemic immunosuppression depletes peripheral blood regulatory B cells in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2024;204(2):644-648.

33. Semple JW. Bregging rights in ITP. *Blood*. 2012;120(16):3169.

34. Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine*. 2022;76:103820.

35. Ludewig B, Junt T, Hengartner H, Zinkernagel RM. Dendritic cells in autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol*. 2001;13(6):657-662.

36. Catani L, Fagioli ME, Tazzari PL, et al. Dendritic cells of immune thrombocytopenic purpura (ITP) show increased capacity to present apoptotic platelets to T lymphocytes. *Exp Hematol*. 2006;34(7):879-887.

37. Saito A, Yokohama A, Osaki Y, et al. Circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with primary and Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2012;88(4):340-349.

38. Catani L, Sollazzo D, Trabanelli S, et al. Decreased expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in dendritic cells contributes to impaired regulatory T cell development in immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2013;92(1):67-78.

39. Olsson B, Andersson PO, Jernås M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003;9(9):1123-1124.

40. Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest*. 1998;102(7):1393-1402.

41. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, et al. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood*. 1996;87(10):4245-4254.

42. Ogawara H, Handa H, Morita K, et al. High Th1/Th2 ratio in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2003;71(4):283-288.

43. Feng X, Scheinberg P, Samsel L, et al. Decreased plasma cytokines are associated with low platelet counts in aplastic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1616-1623.

44. Zhang J, Ma D, Zhu X, et al. Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2009;94:1326–1329.

45. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*. 1995;155(3):1151-1164.

46. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfin, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*. 2001;27(1):68-73.

47. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27(1):20-21.

48. Liu B, Zhao H, Poon MC, et al. Abnormality of CD4(+)CD25(+) reg ulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. Eur J Hae matol. 2007;78:139–143.

49, Nishimoto T, Kuwana M. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2013;50 Suppl 1:S43-S49.

50. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3339-3347.

51. Audia S, Mahévas M, Nivet M, Ouandji S, Ciudad M, Bonnotte B. Immune Thrombocytopenia: Recent Advances in Pathogenesis and Treatments. *Hemasphere*. 2021;5(6):e574

52. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1996;93(3):704-706.

53. Al-Samkari H, Kuter DJ. Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2018;93(12):1501-1508

54. Vianelli N, Auteri G, Buccisano F, et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. *Ann Hematol*. 2022;101(5):963-978.

55. Società Italiana di Ematologia (SIE), Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP). *"Trombocitopenia immune dell'adulto. Linee guida."* Roma, Istituto Superiore di Sanità; 24 maggio 2021..

56. Martínez-Carballeira D, Bernardo Á, Caro A, Soto I, Gutiérrez L. Pathophysiology, Clinical Manifestations and Diagnosis of Immune Thrombocytopenia: Contextualization from a Historical Perspective. *Hematol Rep*. 2024;16(2):204-219.

57. Werlhof, PG, Disquisitio Medica et Philologica de Variolis et Anthracibus; Sumtibus haeredum Nicolai Foersteri et filii: Hannover, Germany, 1735.

58. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013;121(14):2596-2606

59. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41 Suppl 5:1-30.

60. Singer CE, Andreea Gabriela M, Carmen S, et al. Platelet Recovery and Coexisting Conditions in Pediatric Immune Thrombocytopenia: Insights from a Tertiary Care Study. *Children (Basel)*. 2025;12(11):1482. Published 2025 Nov 3.

61. Page LK, Psaila B, Provan D, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol*. 2007;138(2):245-248.

62. Arnold DM, Nazy I, Clare R, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv*. 2017;1(25):2414-2420. Published 2017 Nov 28.

63. Newton JL, Reese JA, Watson SI, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2011;86(5):420-429.

64. Frith J, Watson S, Bolton Maggs PH, Newton JL. Cognitive symptoms are common in immune thrombocytopenia and associate with autonomic symptom burden. *Eur J Haematol*. 2012;88(3):224-228.

65. Swan D, Newland A, Rodeghiero F, Thachil J. Thrombosis in immune thrombocytopenia - current status and future perspectives. *Br J Haematol*. 2021;194(5):822-834.

66. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica*. 2010;95(7):1167-1175.

67. Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2011;152(3):360-362.

68. Nørgaard M, Severinsen MT, Lund Maegbaek M, Jensen AØ, Cha S, Sørensen HT. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;159(1):109-111.

69. Qu M, Liu Q, Zhao HG, et al. Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective evaluation. *Ann Hematol*. 2018;97(9):1701-1706.

70. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207-214.

71. National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03: 2010.

72. Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):79-87.

73.. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*. 2002;141(5):683-688.

74. Page LK, Psaila B, Provan D, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol*. 2007;138(2):245-248.

75. Roşu VE, Spoială EL, Roşu TS, et al. The Use of Clinical Scores in the Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Front Pediatr*. 2022;10:870064. Published 2022 May 9.

76. Breakey VR, Grace RF, Bennett CM, et al. Comparison of bleeding assessment tools in a cohort of pediatric patients with ITP: data from the ICON1 study of the Pediatric ITP Consortium of North America. *Blood*. 2016;128(22):4752.

77. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:13. Published 2008 Feb 8.

78. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. The Health Institute, New England Medical Center; 1993.

79. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008;83(2):150-154.

80. Suvajdzic N, Zivkovic R, Djunic I, et al. Health-related quality of life in adult patients with chronic immune thrombocytopenia in Serbia. *Platelets*. 2014;25(6):467-469.

81. Mathias SD, Gao SK, Rutstein M, Snyder CF, Wu AW, Cella D. Evaluating clinically meaningful change on the ITP-PAQ: preliminary estimates of minimal important differences. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(2):375-383.

82. Cooper N, Kruse A, Kruse C, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISh): Impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol*. 2021;96(2):199-207.

83. Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Müeller-Eckhardt C. Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood*. 1987;70(6):1722-1726.

84. Murakami H, Ikeda Y, Satoh K, Toyama K, Watanabe K, Ando Y. Antibodies against platelet major glycoproteins in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Keio J Med*. 1985;34(3):153-160.

85. Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold DM. How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):561-567.

86. Vrbensky JR, Moore JE, Arnold DM, Smith JW, Kelton JG, Nazy I. The sensitivity and specificity of platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test. *J Thromb Haemost*. 2019;17(5):787-794.

87. Go RS, Johnston KL, Bruden KC. The association between platelet autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2007;92(2):283-284.

88. Peng J, Ma SH, Liu J, et al. Association of autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G therapy in immune thrombocytopenia: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):497-504.

89. Zeng Q, Zhu L, Tao L, et al. Relative efficacy of steroid therapy in immune thrombocytopenia mediated by anti-platelet GPIIbIIIa versus GPIbα antibodies. *Am J Hematol*. 2012;87(2):206-208.

90. Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1980;56(3):329-343.

91. Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost*.

92. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-3866.

93. Cuker A, Terrell DR, Sowdagar H, et al. Linee guida 2026 dell'American Society of Hematology per la trombocitopenia immune (ITP): terapia iniziale e di seconda linea negli adulti con ITP primaria. *Blood Adv*. Pubblicato online 2026.

94. Cole TJ. Glucocorticoid action and the development of selective glucocorticoid receptor ligands. *Biotechnol Annu Rev*. 2006;12:269-300.

95. González-López TJ, Provan D. The new era of primary immune thrombocytopenia management in adults: A narrative review of current and emerging treatments. *Blood Rev*. 2025;73:101300.

96. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2016;3(10):e489-e496.

97. Ma J, Fu L, Chen Z, Gu H, Ma J, Wu R. High-dose dexamethasone as a replacement for traditional prednisone as the first-line treatment in children with previously untreated primary immune thrombocytopenia: a prospective, randomized single-center study. *Int J Hematol*. 2020;112(6):773-779.

98. Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, Hirt A, Hofer F, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv Paediatr Acta*. 1981;36(1):81-86.

99. Imbach P. Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases. A historical review. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13593. Published 2012 May 31.

100. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol*. 2018;9:1299. Published 2018 Jun 8.

101. Marie I, Maurey G, Hervé F, Hellot MF, Levesque H. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):714-721.

102. KELEMEN E, CSERHATI I, TANOS B. Demonstration and some properties of human thrombopoietin in thrombocythaemic sera. *Acta Haematol*. 1958;20(6):350-355.

103. Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol*. 2013;98(1):10-23.

104. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019;104(6):1112-1123.

105. Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood*. 2010;116(22):4639-4645.

106. Guillet S, Crickx E, Azzaoui I, et al. Prolonged response after TPO-RA discontinuation in primary ITP: results of a prospective multicenter study. *Blood*. 2023;141(23):2867-2877.

107. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):25-33.

108. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol*. 2018;93(7):921-930.

109. Kou R, Zhao L, Tham D, et al. Fostamatinib for immune thrombocytopenic purpura in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *EJHaem*. 2024;5(4):651-660. Published 2024 Jun

110. González-López TJ, Bermejo-Vega N, Cardesa-Cabrera R, et al. Fostamatinib effectiveness and safety for immune thrombocytopenia in clinical practice. *Blood*. 2024;144(6):646-656.

111. Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, Kendall PL. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(7):763-773.

112. Owens TD, Brameld KA, Verner EJ, et al. Discovery of Reversible Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors PRN473 and PRN1008 (Rilzabrutinib). *J Med Chem*. 2022;65(7):5300-5316.

113. Kuter DJ, Ghanima W, Cooper N, et al. Safety and efficacy of rilzabrutinib vs placebo in adults with immune thrombocytopenia: the phase 3 LUNA3 study. *Blood*. 2025;145(24):2914-2926.

114. Abdelwahab OA, Mechi A, Gahlan S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2024;43(2):621-632.

115. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;385(10):885-895.

116. Al-Samkari H. 2025 update on clinical trials in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2024;99(11):2178-2190.

117. Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, et al. Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10413):1648-1659.

118. Röth A, Barcellini W, Ademokun C, et al. Iptacopan for Immune Thrombocytopenia and Cold Agglutinin Disease: A Global Phase 2 Basket Clinical Trial. *Am J Hematol*. 2026;101(2):242-254.

119. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):64-73.

120. Trautmann-Grill K, von Bonin M, Georgi A, et al. Salvage treatment of multi-refractory primary immune thrombocytopenia with CD19 CAR T cells. *Lancet*. 2025;405(10472):25-28.

121. Han F, Jiang Z, Guo Q, et al. CD19 chimeric antigen receptor-T cell therapy in murine immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2025;206(5):1430-1442.

122. Schifferli A, Cavalli F, Godeau B, Liebman HA, Recher M, Imbach P and Kühne T (2021) Understanding Immune Thrombocytopenia: Looking Out of the Box. Front. Med. 8:613192.

123. Mahévas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G, et al. Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016;128(12):1625-1630.

124. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016;128(12):1547-1554.

125. Napolitano M, Lucchini E, De Paolis MR, et al. Early Use of Thrombopietin Receptor Agonists (Tpo-Ras) in Clinical Practice: Results from an Italian Survey on Behalf of the Gimema Working Group Anemia and Thrombocytopenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2025;17(1):e2025041. Published 2025 May 1.

126. Napolitano M, Lucchini E, De Paolis MR, et al. Early Use of Thrombopietin Receptor Agonists (Tpo-Ras) in Clinical Practice: Results from an Italian Survey on Behalf of the Gimema Working Group Anemia and Thrombocytopenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2025;17(1):e2025041. Published 2025 May 1.

127. Mannering N, Hansen DL, Pottegård A, Frederiksen H. Survival in adult patients with chronic primary and secondary immune thrombocytopenia: A population-based study. *Transfusion*. 2023;63(2):415-426.