



UNIVERSITA'
POLITECNICA
DELLE MARCHE

FACOLTA' DI MEDICINA E
CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**EZIOLOGIA E PROGnosi DELLA
PIASTRINOPENIA IN ETA' PEDIATRICA:
ANALISI RETROSPETTIVA DI 286 CASI
IN 20 ANNI DI ESPERIENZA.**

Relatore Chiar.mo

Prof. Carlo Catassi

Correlatrice Chiar.ma:

Prof.ssa Maria Elena Lionetti

Tesi di Laurea di:

Carmela Alessandra Piro

A.A. 2020\2021

INDICE:

INTRODUZIONE	4
PIASTRINE: Definizione	4
LA TROMBOCITOPOIESI	4
LE PIASTRINE: morfologia e funzione	7
ADESIONE E ATTIVAZIONE PIASTRINICA	11
PIASTRINOPENIE	17
PIASTRINOPENIE: Classificazione	17
TROMBOCITOPENIA DA ARTEFATTI DI LABORATORIO O SEQUESTRO	19
Trombocitopenia spuria:	19
Trombocitopenia apparente da ipersplenismo:	20
Trombocitopenia apparente da ipotermia:	20
TROMBOCITOPENIA DA AUMENTATA DISTRUZIONE DELLE PIASTRINE	20
Trombocitopenia Immune:	20
Porpora Trombocitopenica Immune - PTI:	21
Trombocitopenia associata a disordini linfoproliferativi e autoimmuni:	56
Trombocitopenia Neonatale Alloimmune (NAIT):	58
Trombocitopenia Neonatale Autoimmune:	58
Porpora post-trasfusionale:	59
Trombocitopenia immune dovuta a farmaci:	59
Trombosi e trombocitopenia indotta da eparina:	60
Disordini trombotici microangiopatici:	61
Microangiopatia trombotica associata a trapianto di midollo osseo:	66
Altre cause di aumentata distruzione piastrinica:	67
TROMBOCITOPENIE EREDITARIE:	68
TROMBOCITOPENIA CAUSATA DA DIMINUITA PRODUZIONE PIASTRINICA:	72
MATERIALI E METODI:	73
<i>DISEGNO DELLO STUDIO</i>	73
PAZIENTI E METODI:	73
<i>RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI</i>	73
<i>METODI</i>	73
ANALISI STATISTICA:	74
OBIETTIVO DI STUDIO:	74
RISULTATI:	75
CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI:	75
Genere:	75

Età media:	75
Razza:	75
Discussione	96
Conclusioni	99
BIBLIOGRAFIA	100

INTRODUZIONE

PIASTRINE: Definizione.

Le piastrine sono i più piccoli elementi figurati del sangue, hanno una forma discoidale e un diametro compreso tra 1 e 3 micrometri. Sono figure che non vengono definite come vere e proprie cellule, ma come piccoli frammenti di citoplasma privi di nucleo derivati dai megacariociti ^[2].

Il numero delle piastrine circolanti oscilla tra 150 000 e 400 000 elementi per microlitro e varia in funzione dell'età, del lavoro muscolare e dei momenti fisiologici. La vita media delle piastrine è di 9-12 giorni, dopo i quali vengono eliminate nei sinusoidi splenici o epatici ^[2].

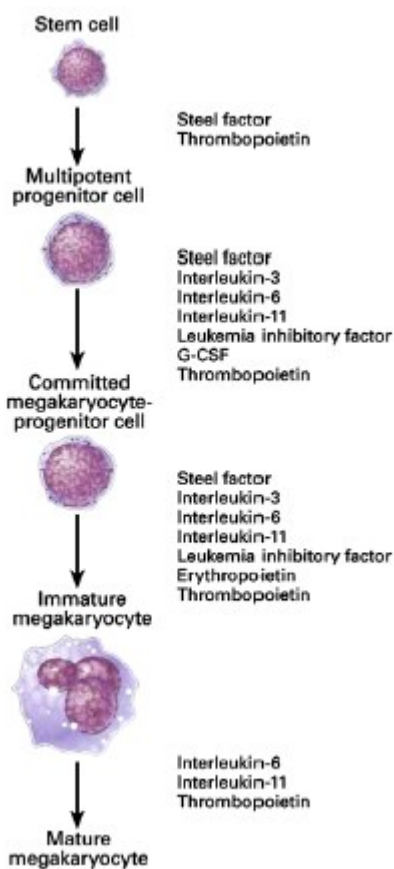
Un terzo delle piastrine si trova a livello della milza mentre due terzi si trova in circolo. Generalmente vengono prodotte 1×10^{11} piastrine al giorno in modo da mantenere la normale conta piastrinica in condizioni normali, mentre la produzione può aumentare fino a 10 volte in condizioni di richiesta aumentata. Il regolatore primario della produzione delle piastrine è la trombopoietina, una glicoproteina prodotta da fegato, reni e midollo osseo. ^[12]

LA TROMBOCITOPOIESI.

Le piastrine originano dalla CFU-GEM, ovvero la cellula staminale mieloide multipotente che si differenzierà in CFU-Meg che a sua volta darà vita al megacariocito. Le cellule CFU-GEM sono le stesse cellule staminali multipotenti che danno vita alla serie eritroide e mieloide. Grazie al GM-CSF e alla interleuchina 3 la CFU-GEM diviene CFU-Meg che darà vita al megacarioblasto, che è una grossa cellula di all'incirca 30 micrometri di diametro e con nucleo non lobato. A questo livello non vi è ancora la formazione delle piastrine ^[3]. All'interno del megacarioblasto, i cromosomi andranno a replicarsi in un processo definito "endomitosi", ma in questo momento non si hanno né cariocinesi né citocinesi.

La produzione di piastrine è controllata anche dalla trombopoietina, che aumenta non solo la produzione delle piastrine ma anche la proliferazione dei megacariociti. ^[3] La trombopoietina è la citochina principale che regola la produzione di megacariociti attraverso il signalling del suo recettore Mpl ^[13]. La trombopoietina agisce precocemente nel commitment nella linea megacariocitica, promuovendo la proliferazione dei progenitori ^[12] ed aumentando la ploidia dei megacariociti stessi ^[15]. Ciononostante, la trombopoietina non ha effetto nella formazione delle piastrine a partire dai megacariociti ^[16].

Per quanto riguarda la regolazione della trombopoietina, i livelli di quest'ultima sono inversamente proporzionali alla grandezza della massa piastrinica, cosa che suggerisce l'esistenza di un meccanismo a feedback in grado di avvertire la diminuzione del pool piastrinico e conseguentemente aumentare i livelli di trombopoietina circolante [64]. Era stato ipotizzato che la regolazione della produzione di trombopoietina fosse simile a quella dell'eritropoietina, ovvero che i livelli di questa fossero regolati a livello trascrizionale in risposta alla carenza delle piastrine, similmente a quello che avviene per l'eritropoietina con l'anemia [18] [65] [66]. In realtà, invece, si è scoperto che i reni e il fegato producono trombopoietina in maniera costitutiva, e che l'mRNA della trombopoietina risultava essere non responsivo alla trombocitopenia [21]. Questo ha portato alla scoperta che la trombopoietina viene rimossa dalla circolazione attraverso il suo legame con il



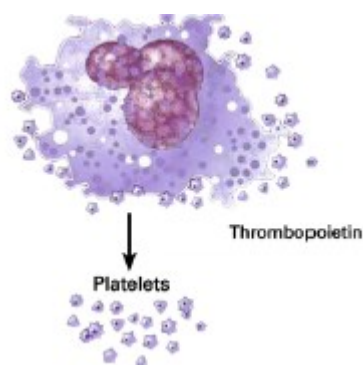
recettore Mpl che si trova soprattutto sulle piastrine e sui megacariociti [67]. In una situazione di trombocitopenia non ci sono abbastanza piastrine per rimuovere l'eccesso di trombopoietina dalla circolazione. Gli elevati livelli di trombopoietina che si vengono ad accumulare portano alla stimolazione della produzione delle piastrine e dei megacariociti. Questo meccanismo di controllo fa sì che i livelli di trombopoietina siano regolati in maniera diretta dalla massa piastrinica circolante [22].

Mpl, ovvero il recettore per la trombopoietina, è un membro della super-famiglia dei recettori delle citochine ematopoietiche [23]. Il legame della trombopoietina con il recettore Mpl ne provoca la dimerizzazione [24], questo permette alle molecole Janus Kinase 2 (Jak 2) di trans-

fosforilarsi, una modificazione che porta alla loro attivazione [24] [25] [26]. Una volta attivato Jak 2, questo va a fosforilare la porzione distale di Mpl e questo porta al reclutamento di proteine segnali verso il recettore attraverso domini SH 2 [27] [28], tra cui la famiglia dei fattori di trascrizione STAT [29]. La fosforilazione a livello della tirosina di STAT (STAT 3 e STAT 5) da parte della chinasi Janus ne causa la dimerizzazione, permettendo la traslocazione nel nucleo e il legame a specifiche regioni promoter [29] [30] [31]. Tra i target attivati da STAT in risposta alla trombopoietina ci sono geni coinvolti nella proliferazione e nella sopravvivenza, tra cui le cicline D1, p27, p21 e Bcl-x_L [33] [34] [35].

Oltre al pathway di JAK/STAT, il signalling della trombopoietina attiva anche il pathway della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K) e il pathway delle MAP-chinasi. Quando la trombopoietina attiva il pathway di PI3K, si ha l'attivazione di AKT, un effettore che porta all'attivazione del fattore di trascrizione FOXO3a, che porta all'espressione di p27^{Kip1}; l'attivazione di questo pathway è necessario per la progressione della cellula nel progenitore megacariocitico [36] [37]. La via delle MAP-chinasi coinvolge una cascata di protein-chinasi, delle quali soprattutto ERK1-2 sono maggiormente coinvolte nel signalling della trombopoietina [38] [39] [40]. Il signalling delle MAP-chinasi è importante per l'attivazione di geni appartenenti alla famiglia Hox, importanti per l'espansione e l'auto-rinnovamento delle cellule staminali ematopoietiche [41] [42] [43].

La trombopoietina è lo stimolo più importante per la crescita dei progenitori ematopoietici



committed nei confronti della linea megacariocitica, ma agisce anche in sinergia con altre citochine ematopoietiche, tra cui il CSF, l'interleuchina 12 e l'eritropoietina nel promuovere la crescita delle cellule progenitrici [44].

Il ruolo della trombopoietina nella megacariopoiesi e trombopoiesi. La trombopoietina ha un ruolo centrale nella regolazione della maturazione e dello sviluppo del megacariocito, agendo su tutti gli stati della megacariopoiesi. Insieme ad altre citochine ematopoietiche e fattori di crescita come l'IL3, IL6, IL11, eritropoietina, fattore stimolante le colonie granulocitiche (G-CSF), fattore inibitorio delle leucemie e il fattore steel, la trombopoietina promuove la crescita e la differenziazione dei megacariociti dalle cellule progenitrici midollari, culminando nella produzione e rilascio delle piastrine. [45]

Grazie alla trombopoietina, la ploidia aumenta da 8n a 64n prima che cessi la duplicazione dei cromosomi. A questo livello siamo davanti a un megacariocito in grado di produrre piastrine, una cellula di 50-70 micrometri di diametro con nucleo multilobato e granulo azzurrofilo sparsi. Le dimensioni del nucleo e della cellula sono proporzionali alla ploidia.

Andando a fare un esame con striscio del midollo osseo, si vedono megacariociti il cui citoplasma periferico è riempito da campi di piastrine: queste non sono altro che il citoplasma del megacariocito diviso in piccoli compartimenti da invaginazioni della membrana plasmatica. [3]

Si stima che ogni megacariocito dia vita a un numero compreso tra 1000 e 3000 elementi piastrinici [4], prima che il materiale nucleare residuo venga eliminato tramite fagocitosi mediata da macrofagi [5]. In questo processo è coinvolta una massiccia riorganizzazione della membrana del megacariocito e delle componenti citoscheletriche, tra cui tubulina e actina, attraverso un processo fortemente

attivo ^[6]. Si è, inoltre, postulato che l'apoptosi possa giocare un ruolo importante nel dare inizio alle fasi finali della formazione delle piastrine ^{[7][8]}, probabilmente permettendo l'emissione dei processi pro-piastrinici dai vincoli del citoscheletro di actina. Negli ultimi stadi della maturazione della pro-piastrina, gli organelli citoplasmatici e granuli secretori si spostano verso la porzione finale dei processi pro-piastrinici e qui rimangono intrappolati ^[8]. I microtubuli che scorrono l'uno sull'altro sono il motore che permette l'allungamento dei processi pro-piastrinici e del trasporto degli organelli ^[9].

Nonostante il nostro crescente sapere nei riguardi della trombocitopoiesi molte cose rimangono ancora oscure; non si sa ad esempio cosa determini la grandezza della piastrina matura o in che modo alcuni fattori di trascrizione siano implicati nel meccanismo di formazione della piastrina, tra cui GATA1, il complesso glicoproteico Ib/IX, la proteina della Sindrome di Wiskott-Aldrich (WASP), e la miosina piastrinica. Difetti nei geni di queste molecole portano a piastrine insolitamente grandi o piccole ^[10].

LE PIASTRINE: morfologia e funzione.

Le piastrine sono piccole cellule anucleate di forma discoide, con un diametro di circa 4 micrometri ed uno spessore di circa 1 micrometro ^[44]. Sono costituite da una membrana esterna che racchiude un citoplasma ricco di organuli e strutture membranose.

Per compensare le ridotte dimensioni cellulari, questa membrana presenta molte invaginazioni, che nel complesso prendono il nome di "Sistema canalicolare aperto", una struttura che ha il compito di andare ad aumentare la superficie di scambio ^[1].

La membrana piastrinica è una membrana trilaminare, formata da tre strati lipidici, tra i quali si possono citare il colesterolo, i fosfolipidi (fosfatidilcolina, fosfatidil-etanolammina, fosfatidilserina, fosfatidil-inositolo, sfingomieline, acido fosfatidico e lisofosfatidilcolina), le lipoproteine, le glicoproteine ed uno strato polisaccaridico che prende il nome di glicocalice. I fosfolipidi di membrana presentano delle funzioni particolari, ovvero: fornire substrato ai fattori della coagulazione e fornire dei sistemi di trasduzione dei segnali, mettendo in comunicazione la superficie e l'interno della cellula ^[1].

Sul versante citoplasmatico della membrana piastrinica vengono esposte oltre 30 glicoproteine (Gp); di queste, 9 sono recettori piastrinici e hanno il compito di mediare l'adesione delle piastrine nei confronti di molecole della matrice extracellulare ed altri componenti cellulari. Tra queste, le più importanti sono: Gp: Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IV, V, VI e IX. Le glicoproteine costituiscono gli antigeni di membrana piastrinici e si dividono in tre famiglie, ovvero le integrine, le selectine e le glicoproteine ricche in leucina. Molti dei recettori piastrinici fanno parte della famiglia delle integrine, ossia molecole di adesione costituite da due subunità, alfa e beta, entrambe dotate di

domini trans-membrana ed intracitoplasmatici capaci di trasdurre segnali di attivazione ed aggregazione piastrinica ^[1].

La forma discoidale della piastrina viene così mantenuta dal citoscheletro equatoriale, costituito da proteine fibrillari (microfibrille multimeriche di actina), tubulari (tubulina) e contrattili (miosina e trombostenina).

Dentro la piastrina è presente il sistema tubulare denso, ossia una struttura formata da canalicoli chiusi che hanno origine dal reticolo endoplasmatico. A questo livello si svolgono degli importanti processi biochimici, come il metabolismo dell'acido arachidonico, dell'AMP-ciclico ed il trasporto del calcio ^[1].

A livello del citoplasma si trovano i mitocondri e gli organuli, tra cui i granuli alfa, i granuli delta (densi) e i granuli lambda (lisosomi). I granuli alfa sono i più numerosi e l'attivazione piastrinica ne promuove il rilascio. Al loro interno sono contenute sostanze in grado di potenziare l'adesione piastrinica alla matrice sotto-endoteliale (fibrinogeno, fibronectina, trombospondina, fattore di von Willebrand); la loro funzione è quella di attivare e potenziare localmente la cascata coagulativa (fattore V, fattore XI, proteina S, PAI-1, chinogeno ad alto peso molecolare, inibitore del C1), e promuovere la riparazione del danno vascolare (PDGF, TGF-beta, il fattore piastrinico 4- FP4, l'interleuchina 9 e il VEGF^[44]). I granuli densi, invece, presentano al loro interno il calcio, il pirofosfato, l'ATP, l'ADP, l'istamina e la serotonina. I granuli lambda, infine, contengono sostanze con proprietà degradative, quali: le idrolasi, le proteasi e le catepsine ^[1].

Le piastrine sono molto importanti sia nell'emostasi che nella riparazione tissutale. Hanno il compito di formare il tappo piastrinico e di promuovere il rilascio di sostanze in grado di andare a stimolare i meccanismi di riparo tissutale, oltre che la reattività di ulteriori cellule implicate nel processo di guarigione. È necessario, affinché il processo emostatico primario avvenga e affinché quindi le piastrine possano ricoprire il loro ruolo nella formazione del tappo piastrinico iniziale, che in circolo sia presente un numero di piastrine adeguato e che queste presentino una funzionalità appropriata ^[1].

Dal punto di vista strutturale, le piastrine possiamo suddividerle in quattro zone morfologiche e funzionali: ^[2]

- **La zona periferica:** comprende la membrana cellulare ricoperta da uno spesso strato di glicocalice, costituito da glicoproteine, glicosamminoglicani e fattori della coagulazione assorbiti dal plasma. Le glicoproteine integrali di membrana fungono da recettori nell'attività delle piastrine. ^[2]
- **La zona strutturata:** a questo livello si trovano microtubuli, filamenti di actina, miosina e proteine leganti l'actina che formano un reticolo a sostegno della membrana. Sotto questa

rete di filamenti di actina è possibile osservare un fascio formato da 8-24 microtubuli disposti circonferenzialmente, che hanno il compito di mantenere la forma discoide delle piastrine.

[2]

- **La zona degli organelli:** questa zona si trova al centro della piastrina; a questo livello si trovano mitocondri, perossisomi, particelle di glicogeno e tre tipologie di granuli dispersi nel citoplasma. I più numerosi sono i granuli alfa (hanno diametro di 300-500 micrometri), poi troviamo i delta che sono i più piccoli, densi e meno numerosi che facilitano l'adesione delle piastrine e la vasocostrizione nella zona del vaso danneggiato; infine, abbiamo i granuli lambda che sono simili come abbiamo già detto ai lisosomi e hanno un ruolo nel riassorbimento del coagulo durante gli ultimi stadi della riparazione del vaso. [2]

- **La zona membranosa:** è una zona che presenta due tipi di canali di membrana, ovvero il sistema canalicolare aperto (SCA) e il sistema tubulare denso (STD). Il primo è formato dalla membrana che non partecipa alla suddivisione del citoplasma del megacariocito e rappresenta unicamente ciò che rimane dei canali di demarcazione delle piastrine; di fatti, questa struttura è formata da invaginazioni che si approfondano dalla membrana plasmatica fino al citoplasma. Il sistema canalicolare aperto rappresenta quindi un importante sito di immagazzinamento di membrana cellulare con specifiche funzioni: permette infatti il rimodellamento di membrana e tutti i cambiamenti di forma che si verificano durante l'adesione piastrinica tra cui la formazione dei filopodi. Di fatti, l'aumento di membrana necessario per questi cambiamenti morfologici si pensa siano dovuti proprio a questo apparato oltre che alle membrane dei granuli secretori alfa.

Il secondo, invece, non comunica con la superficie della piastrina e presenta al suo interno del materiale elettron-denso che origina dal reticolo endoplasmatico rugoso e che funge da sito d'immagazzinamento di ioni calcio. Essenzialmente, la sua azione è simile al reticolo sarcoplasmatico del muscolo scheletrico [44]. Vicino al sistema tubulare denso sono presenti perossisomi che partecipano al metabolismo lipidico e in particolare alla sintesi del PAF, ovvero del fattore attivante le piastrine [44].

Questi due sistemi si fondono in diverse aree della piastrina per formare dei complessi di membrana che hanno il ruolo di regolare la concentrazione intra-piastrinica di calcio. [2]

Le piastrine, inoltre, presentano tre differenti tipi di elementi citoscheletrici, ovvero: i microtubuli, lo scheletro membranoso e il citoscheletro actinico. Per quello che riguarda i microtubuli, questi sono particolarmente flessibili; ciò è possibile grazie alla Beta-1-tubulina, una isoforma specifica delle piastrine e la più importante componente dei microtubuli, che permette alle piastrine circolanti di mantenere la loro tipica forma ellissoidale. Lo scheletro membranoso, invece, è

essenziale per mantenere la struttura e l'integrità della membrana, mentre il citoscheletro attinico genera forze contrattili all'interno della cellula, permettendo il cambiamento della forma della piastrina stessa e il trafficking dei granuli durante la secrezione ^[44].

Sono inoltre coinvolte in molti aspetti dell'emostasi: quando la parete di un vaso subisce un danno, il tessuto connettivo esposto in questa area promuove l'adesione piastrinica, una situazione che va a innescare la degranolazione delle piastrine stesse e il rilascio di serotonina, ADP e trombossano_{a2}. La serotonina è un vasocostrittore che porta alla contrazione delle cellule muscolari lisce del vaso, andando a ridurre l'afflusso di sangue nella zona interessata dal danno. L'ADP e il trombossano_{a2} promuovono l'ulteriore aggregazione piastrinica all'interno del tappo emostatico piastrinico primario. Questo complesso di piastrine aggregate blocca dunque lo stravasamento di sangue.

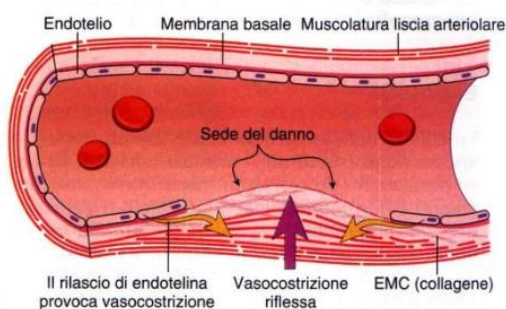
Nello stesso tempo, le piastrine attivate rilasciano i granuli alfa e delta che contengono i fattori della coagulazione, come il fattore tromboplastico piastrinico (PF₃), oltre che altra serotonina. Inoltre, il glicocalice delle piastrine favorisce la conversione del fibrinogeno solubile in fibrina. Questa forma una rete lassa sopra il tappo iniziale, e viene ulteriormente stabilizzata da legami crociati covalenti. All'interno di questa rete sono intrappolate le piastrine stesse ed i globuli rossi. Il tappo piastrinico iniziale, dunque, si trasforma in un coagulo definitivo detto il tappo piastrinico secondario assieme ad altri fattori tissutali secreti dai vasi danneggiati. ^[2]

Le piastrine successivamente inducono la retrazione del coagulo grazie all'actina e alla miosina presenti a livello della zona strutturata della piastrina stessa, ciò permette il ripristino del normale flusso sanguigno attraverso il vaso. Una volta che il coagulo ha svolto la sua funzione, questo viene lisato dalla plasmina, un enzima fibrinolitico che circola nel plasma nella sua forma inattiva, definita plasminogeno. L'attivatore tissutale del plasminogeno (TPA) deriva dalle cellule endoteliali ed è molto importante in quanto una sua forma sintetica è utilizzata nel trattamento delle situazioni ischemiche acute.

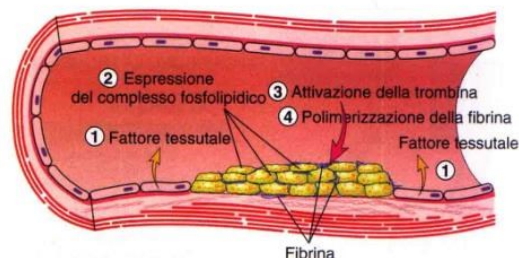
Un ulteriore ruolo delle piastrine è quello di aiutare la riparazione dei tessuti danneggiati. Il fattore di crescita, derivato dalle piastrine e rilasciato dai granuli alfa, stimola le cellule muscolari lisce e i fibroblasti a dividere e permettere la riparazione del tessuto. ^[2]

ADESIONE E ATTIVAZIONE PIASTRINICA

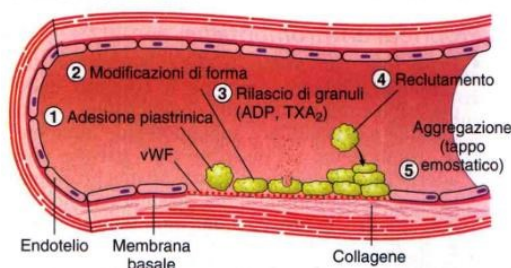
A. VASOCOSTRIZIONE



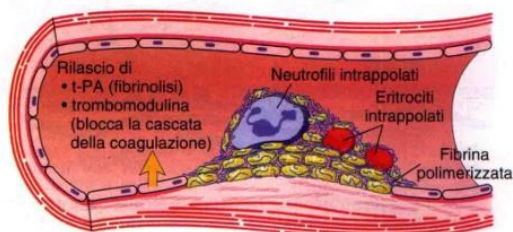
C. EMOSTASI SECONDARIA



B. EMOSTASI PRIMARIA



D. TROMBO E FATTORI ANTITROMBOTICI



Per **adesione** si intende la capacità delle piastrine di legarsi al sotto-endotelio esposto in seguito al danno endoteliale. Ciò determina l'attivazione piastrinica con innesco delle vie di trasduzione del segnale. ^[47]

Le piastrine hanno un **ruolo centrale nell'emostasi**, sia perché formano il tappo primario, utilizzato per riparare in fase iniziale i danni vascolari, sia perché creano una superficie che lega e concentra i fattori della coagulazione attivati. ^[46]

In seguito alla riduzione della velocità del flusso sanguigno dovuta ai fenomeni di vasocostrizione, le piastrine si muovono dal centro verso la periferia del vaso (marginazione delle piastrine), potendo quindi aderire più facilmente alle strutture esposte dalla lesione vasale. ^[47]

La loro funzione dipende da numerosi recettori glicoproteici, un citoscheletro contrattile e due tipi di granuli citoplasmatici: i **granuli alfa**, che esprimono sulla membrana la molecola di adesione P-selectina e che contengono alcune proteine coinvolte nella coagulazione, quali il fibrinogeno e i fattori della coagulazione V e il fattore di Von Willebrand, così come i fattori proteici, che possono essere coinvolti nella cicatrizzazione delle ferite, quali la fibronectina, il fattore piastrinico 4 (una chemochina che lega l'eparina), il fattore di crescita piastrine derivato (PDGF) e il fattore di crescita

trasformante beta (TGF-beta); i **granuli densi** (o delta), che contengono ADP e ATP, ioni calcio, istamina, serotonina e adrenalina. ^[46]

L'adesione piastrinica, così come anche l'aggregazione, dipende da molecole di adesione sulla superficie piastrinica appartenenti alla superfamiglia delle integrine. Tra queste vi sono alcune molecole che si trovano in forma funzionale sulle piastrine. Un esempio è l'integrina Gp1a\2a, la quale è in grado di legarsi al collagene. Questa è funzionalmente inerte ad endotelio integro, ma quando il collagene è esposto per conseguenza della lesione, questa media l'adesione piastrinica al sotto-endotelio. Un'altra molecola di adesione che partecipa a questo processo legandosi a molecole sub-endoteliali come la fibronectina e la laminina è Gp1c\2a. queste molecole però, non sono in grado di impedire alla corrente sanguigna di rimuovere le piastrine dal sito del danno.

L'adesione più stabile è ad opera di un'altra molecola di adesione, non più un'integrina, bensì una glicoproteina ricca in leucina, denominata Gp1b, in grado di legare il fattore di Von Willebrand. Questo fattore è costituzionalmente presente nel plasma (veicola il fattore VIII della coagulazione sanguigna), ma è anche abbondante a livello della zona di lesione, in quanto prodotto dalle cellule endoteliali. Il fattore di Von Willebrand forma quindi un ponte tra la molecola Gp1b delle piastrine ed il sotto-endotelio. Sono inoltre presenti altri recettori piastrinici che mediano in maniera diretta o indiretta l'adesione al collagene e ad altre molecole delle membrane basali.

È stato dimostrato che anche la proteina adesiva trombospondina (TSP) è importante nell'adesione piastrinica, mediando l'interazione tra il collagene e la GpIV, presente sulla superficie delle piastrine. ^[47]

Quando a causa di un trauma si verifica un danno vascolare, le piastrine si ritrovano a contatto con delle componenti del tessuto connettivo sub-endoteliale, tra cui il fattore di Von-Willebrand e il collagene. Una volta a contatto con queste molecole, le piastrine presentano una serie di trasformazioni che terminano con la formazione del tappo piastrinico.

- L'adesione piastrinica è mediata dalle interazioni con il fattore di von-Willebrand che funge da ponte tra il recettore di superficie delle piastrine glicoproteina Ib (GpIb) e il collagene esposto. Nello specifico, in presenza di un deficit ereditario di fattore di Von-Willebrand (malattia di Von-Willebrand) o di GpIb (sindrome di Bernard-Soulier) si hanno alterazioni delle emostasi. ^[46]
- Quando le piastrine aderiscono al sotto-endotelio si attua una cascata di segnali che causa il cambiamento conformazionale delle piastrine stesse e la liberazione del contenuto dei granuli piastrinici. Il cambiamento di forma prevede la trasformazione dalla forma discoide della piastrina circolante a riposo ad un aspetto a sfera spinosa con pseudopodi,

inizialmente corti e poi sempre più lunghi fino a rendere possibile il contatto tra piastrine vicine. Questo fenomeno è permesso dalle molecole del citoscheletro: si verifica la destrutturazione del fascio equatoriale dei microtubuli e la loro parziale depolimerizzazione, seguita da polimerizzazione e contrazione dei filamenti di actina associati alle membrane. Questo è un processo ATP-dipendente, di fatti si possono notare alterazioni della funzione piastrinica nei soggetti affetti da malattie che alterano la fosforilazione ossidativa. ^[47] Questa modifica è accompagnata da alterazioni della glicoproteina IIb-IIa, la quale aumenta la sua affinità per il fibrinogeno. ^[46]

Il cambiamento conformazionale che si ottiene ha un altro riscontro importante: rende disponibile a livello della membrana piastrinica il PF3, un fosfolipide (fosfatidilserina) che nella piastrina non attivata si viene a trovare principalmente sul versante interno della membrana plasmatica ed è dunque inaccessibile.

L'attivazione piastrinica provoca un riassetto della membrana plasmatica che espone all'esterno questo fosfolipide implicato in alcune delle reazioni della coagulazione. Di fatti, la membrana piastrinica presentando al suo interno queste molecole di fosfatidilserina costituisce una superficie ottimale per l'assemblaggio dei complessi multi-molecolari critici per l'avvio e il mantenimento del processo di coagulazione (complesso tenasico e complesso protrombinasico). ^[47]

- La secrezione delle piastrine avviene subito dopo l'adesione ed è un fenomeno attivo (legato anche all'aumento della concentrazione di Ca citoplasmatico) che determina la liberazione del contenuto dei granuli piastrinici all'esterno. La secrezione del contenuto dei granuli si verifica assieme ai cambiamenti conformazionali della piastrina: assieme, questi eventi sono definiti **attivazione piastrinica**. Questo evento è innescato da molteplici fattori, tra cui la trombina e l'ADP. La trombina attiva le piastrine mediante il recettore attivato dalle proteasi (PAR), un recettore particolare poiché attivato dalla scissione proteolitica ad opera della trombina. L'ADP, invece, si trova all'interno dei granuli densi; dunque, l'attivazione piastrinica e il rilascio di ADP concorrono nel cosiddetto fenomeno del reclutamento, ovvero una sequenza di cicli di attivazione piastrinica ^[46]. L'ADP interagisce con i propri recettori per via autocrina e paracrina innescando due vie di trasduzione: una accoppiata all'attivazione del ciclo del PIP2 (similmente a quella attivata dai recettori del collagene) e una consistente nella attivazione diretta della PLA2. ^[47]

Durante l'attivazione piastrinica sono attivati gli enzimi **fosfolipasi C (PLC)** e **fosfolipasi A2 (PLA)**, situati sul versante interno della membrana piastrinica.

- **ATTIVAZIONE FOSFOLIPASI C:** quando il collagene interagisce con i recettori presenti sulla superficie piastrinica, questo attiva l'enzima PLC tramite un accoppiamento con una proteina G. La stimolazione recettore - dipendente di tale proteina G regola positivamente l'attività della PLC, la quale agisce sul fosfatidil-inositolo difosfato (PIP₂) generando due mediatori, il diacilglicerolo (DAG) e l'inositolo-trifosfato (IP₃). Il DAG attiva la proteinchinasi C (PKC), la quale fosforila la plekstrina, una proteina regolatrice della secrezione dei granuli piastrinici. Inoltre, l'attivazione della PKC porta alla fusione delle integrine GpIIb e GpIIIa che vanno a formare il complesso glicoproteico IIb\IIIa (GpIIb\IIIa). Per quello che riguarda l'IP₃ sulle membrane delle vescicole che contengono i depositi intra-piastrinici di calcio non mitocondriale sono presenti recettori per questa molecola, ed al suo legame con questi si ha la liberazione degli ioni calcio nel citosol, portando all'attivazione della chinasi delle catene leggere della miosina (MLCK). Questa molecola causa la fosforilazione delle catene leggere della miosina, le quali, interagendo con l'actina, causano l'accorciamento delle strutture fibrillari, la modificazione della forma delle piastrine e la liberazione delle sostanze contenute nei granuli, tra cui l'ADP e la serotonina.
- **ATTIVAZIONE FOSFOLIPASI A2:** l'attivazione della fosfolipasi A2 avviene sia grazie all'accoppiamento del recettore dell'ADP, sia grazie all'aumento del Ca intracitoplasmatico determinato dalla fosforilazione della MLCK. A questo punto si possono verificare due situazioni. Se lo stimolo che ha indotto alla liberazione dell'ADP è quantitativamente insufficiente e/o limitato nel tempo, l'inizio dell'aggregazione piastrinica (ponti di fibrinogeno tra i complessi GpIIb\IIIa delle piastrine attivate) è reversibile e l'iniziale aggregato va incontro a dissoluzione. Se lo stimolo è di maggiore entità esso determina la liberazione di grandi quantità di ADP, la potente attivazione della PLA₂ e la produzione di grandi quantità di trombossano A₂ (TXA₂), che innesca cicli di trasduzione che rendono l'aggregazione irreversibile, più nello specifico l'attivazione della fosfolipasi A2 determina la mobilitazione dell'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana; quest'ultimo per azione sequenziale degli enzimi ciclossigenasi e trombossano-sintetasi porta alla produzione del trombossano A₂. Va inoltre, specificato che il sistema delle ciclossigenasi all'interno delle piastrine è rappresentato essenzialmente dalla trombossano sintetasi, per cui l'unico prostanoide prodotto è il trombossano stesso. Tutti gli altri prostanoidei,

ivi comprese la prostaglandina I₂ (PGI₂) o prostaciclina non possono essere prodotte in quanto le piastrine, a differenza delle cellule endoteliali, non posseggono l'enzima prostaciclina sintetasi. ^[47]

Altra funzione delle piastrine attivate è quella di produrre il **trombossano A₂** (TxA₂), un potente antagonista dell'aggregazione piastrinica ^[46]. Il trombossano è il più efficace agonista dell'aggregazione piastrinica ed innesca un potente circuito autocrino \ paracrino di amplificazione dell'aggregazione stessa. Il Trombossano interagisce con i propri recettori sulla superficie piastrinica, innescando una via di trasduzione che stimola la PLC, similmente all'ATP. Dunque, grazie all'interazione con il recettore si ha quindi una "replica potenziata" dell'attività dell'ADP con attivazione di PKC e l'esposizione sulla superficie delle piastrine del complesso GpIIb\IIIa in forma attiva, che ha affinità con diverse molecole circolanti, tra cui il fibrinogeno. Infine, il trombossano liberato in circolo determina vasocostrizione locale ed il sinergismo con ADP, adrenalina ed altre molecole vasocostrittrici ^[47].

- **Aggregazione:** L'aggregazione iniziale è un processo reversibile ^[46]. Con questo termine si indica l'adesione tra piastrine attivate ^[47]. L'aggregazione delle piastrine segue la loro attivazione. Quest'ultima causa il cambiamento conformazionale della glicoproteina IIb\IIIa, consentendo il legame del fibrinogeno. Nelle piastrine in condizioni di riposo, il complesso Gp IIb\IIIa è presente nella sua forma inattiva, ovvero con le due glicoproteine in posizione separata. A seguito della stimolazione, in presenza di ioni Ca, si forma, dunque, l'eterodimero Gp IIb \ IIIa nella forma attivata. Le piastrine attivate espongono questo complesso in grado di legare il fibrinogeno, il quale a sua volta può legarsi a recettori glicoproteici di piastrine adiacenti scatenando una reazione a catena. La trombospondina (TSP) aumenta le dimensioni degli aggregati piastrinici, probabilmente operando un cross-linking e dunque provocando una stabilizzazione degli aggregati di piastrine e fibrinogeno, oppure agendo sinergicamente con il fibrinogeno nel posizionarsi a ponte tra i complessi glicoproteici sulla superficie piastrinica. ^[47]

L'aggregazione primaria è una aggregazione reversibile, indotta da piccole quantità di agonisti che interagiscono con i propri recettori sulla membrana piastrinica (ADP, collagene, trombina e PAF. Il PAF è un mediatore chimico dell'infiammazione acuta, prodotto da piastrine, cellule endoteliali, granulociti neutrofili e monociti a seguito di stimoli infettivi e immunologici, promuovendo l'aggregazione tra le piastrine e l'adesione di queste all'endotelio basale danneggiato). ^[47]

L'aggregazione secondaria è dovuta sia all'interazione di grandi quantità di agonisti con i propri recettori che alla liberazione di grandi quantità di ADP e trombossano. Si ha quindi

la formazione di un aggregato impermeabile e irreversibile detto “tappo emostatico secondario” [47].

Contemporaneamente a questo però si ha l’attivazione della trombina, la quale stabilizza il tappo piastrinico in quanto promuove ulteriormente l’attivazione e l’aggregazione piastrinica, favorendo inoltre anche la contrazione di queste ultime. La contrazione piastrinica è permessa dal citoscheletro e consolida le piastrine aggregate. Inoltre, la trombina converte il fibrinogeno in fibrina bloccando le piastrine nella sede di lesione e dando vita al “tappo emostatico secondario definitivo”. All’interno di questo si vengono a trovare anche globuli rossi e leucociti rimasti qui intrappolati, anche a causa dell’adesione dei leucociti alla P-selectina espressa sulle piastrine attivate. [46]

- **Agonisti e antagonisti dell’aggregazione:** tutti i cosiddetti agonisti dell’aggregazione posseggono recettori associati alla PLC, condividendo quindi una via di trasduzione comune alla base dell’aggregazione piastrinica. Esiste, però, un’altra classe di recettori agonisti dell’aggregazione associati a delle proteine Gi, in grado di inibire l’attivazione dell’adenilato ciclasi. Questo meccanismo pro-aggregante è comunque meno rilevante rispetto a quello correlato all’attivazione del ciclo del fosfatidil-inositolo. Alcuni degli agonisti, come ad esempio la trombina, posseggono recettori associati sia alla attivazione della PLC che alla inibizione della adenilato ciclasi.

Tutti gli antagonisti dell’aggregazione piastrinica posseggono recettori associati a proteine Gs con attività stimolatoria dell’adenilato ciclasi (PGI₂, prostaglandina D₂, adenosina, adrenalina associata a recettori Beta) o sulla guanilato ciclasi (monossido di azoto). Il più importante secondo messaggero inibitorio è quindi il Camp, che blocca sia l’inizio che il mantenimento delle risposte stimolatorie. Esso, infatti, blocca il legame degli agonisti ai propri recettori, inibisce la PLC e la conseguente formazione di DAG e IP₃, inibisce la PKC e antagonizza le risposte mediate dal calcio, tra cui l’idrolisi dell’acido arachidonico da parte della fosfolipasi A₂.

Normalmente, l’aggregazione piastrinica viene inibita dalla prostaciclina e il monossido di carbonio di origine endoteliale. La prostaciclina e il trombossano derivano entrambi dall’acido arachidonico, ma hanno azioni opposte: la prima inibisce l’aggregazione ed è vasodilatatrice, mentre il secondo favorisce l’aggregazione ed è vasocostrittore. L’equilibrio tra queste due molecole è un sofisticato meccanismo che in condizioni normali previene l’aggregazione piastrinica intravascolare e la coagulazione; D’altra parte, in presenza di danno endoteliale, prevalendo l’attività del trombossano, viene favorita la formazione del tappo emostatico.

Alcuni farmaci inibiscono l'aggregazione piastrinica, inibendo la ciclossigenasi (acido acetilsalicilico e FANS). Il farmaco esercita il suo effetto antiaggregante bloccando la sintesi degli endo-perossidi e quindi del trombossano per acetilazione irreversibile di un residuo serinico dell'enzima ciclossigenasi. Poiché le piastrine sono cellule anucleate e non sono in grado di rigenerare la ciclossigenasi, l'effetto inibitore dell'aspirina persiste per tutta la vita della piastrina lesa (7giorni).

D'altro canto, inibendo la ciclossigenasi a livello vascolare, blocca anche la sintesi di prostaciclina, ma tale inibizione non è definitiva in quanto le cellule endoteliali sono provviste di nucleo e in grado di sintetizzare nuovamente la ciclossigenasi in poche ore.

PIASTRINOPENIE

Definizione: La piastrinopenia è definita sul piano clinico, in assenza di altre alterazioni funzionali piastriniche ereditarie o acquisite, come una conta piastrinica inferiore a 100000/ μ L.

Questa patologia può causare, specie in condizioni estremamente gravi (conta piastrinica inferiore a 30000/ μ L), una sindrome emorragica muco-cutanea che vede porpora, epistassi, gengivorragie, menorragie, etc. Questa sindrome è tanto più grave quanto più è grave la piastrinopenia, ma è influenzata anche dalla coesistenza di un danno vascolare, piastrinopatia, deficit dei fattori plasmatici, infezioni, ect. Quando la conta piastrinica scende sotto ai 10000/ μ L il rischio di sanguinamento spontaneo muco-cutaneo (epistassi, gengivorragia, menorragia, ecchimosi e petecchie) e di emorragie intracraniche o gastroenteriche risulta più elevato.

Epidemiologicamente, nella popolazione generale nel 5% dei casi si può riscontrare una conta piastrinica inferiore a 150000/ μ L; questo fa comprendere che la conta piastrinica sia un predittore di rischio emorragico impreciso, in quanto è influenzato anche da altri fattori, come l'efficienza del sistema emostatico o la presenza di difetti della funzionalità piastrinica ^[1].

Nei neonati il limite per la scelta di effettuare un trattamento medico è individuato tra le 20000 e le 50000 piastrine / μ L a causa dell'aumentato rischio di emorragia intracranica. Inoltre, pazienti con difetti della produzione piastrinica hanno una maggiore probabilità di incorrere in emorragie gravi rispetto a quelli che presentano problematiche piastriniche di tipo distruttivo, in quanto in questi ultimi le piastrine tendono ad essere più grandi e più funzionali ^[48].

PIASTRINOPENIE: Classificazione.

Le cause di Trombocitopenie possono essere suddivise in tre grandi categorie:

- A. SEQUESTRO PIASTRINICO (solitamente a livello della milza);

- B. AUMENTATA DISTRUZIONE PIASTRINICA;
- C. DIMINUITA PRODUZIONE PIASTRINICA.

Inoltre, possono esserci alcune Trombocitopenie, definite “Spurie” che sono derivanti unicamente da un rilievo accidentale del laboratorio, e le “Pseudo-Trombocitopenie” secondarie ad anticorpi EDTA- dipendenti ^[48].

Diagnosi differenziale di Trombocitopenia in Bambini e Adolescenti:

TROMBOCITOPENIE DA DISTRUZIONE:

SINDROMI DA CONSUMO PRIMITIVO DI PIASTRINE

- Trombocitopenie Immuni:
 1. Trombocitopenie Immuni Acute e Croniche;
 2. Patologie Autoimmuni con Trombocitopenia Immune come manifestazione;
 - ❖ Trombocitopenia Ciclica;
 - ❖ Sindrome Autoimmune Linfoproliferativa (ALPS) e le sue varianti;
 - ❖ LES;
 - ❖ Sindrome di Evans;
 - ❖ Sindrome da Anticorpi Anti fosfolipidi;
 - ❖ Trombocitopenia Immune Associata a Neoplasia;
 3. Trombocitopenia Associata ad HIV;
 4. Trombocitopenia Immune Neonatale:
 - ✚ Alloimmune;
 - ✚ Autoimmune (Trombocitopenia Immune Materna);
 5. Trombocitopenia dovuta a farmaci (HIT-eparina);
 6. Porpora Post-Trasfusionale, Allergia e Anafilassi;
- Trombocitopenie Non Immuni:
 1. Trombocitopenia dovuta a Infezioni:
 - ✓ Batteriemia o Fungemia;
 - ✓ Infezioni Virali;
 - ✓ Infezioni Protozoarie;
 2. Disordini Trombotici Microangiopatici:
 - Porpora Trombotica Trombocitopenica;
 - Sindrome Emolitico Uremica;
 - Microangiopatia associata a Trapianto di Midollo;
 - Dovuta a Farmaci;
 3. Piastrine che entrano in contatto con materiale estraneo;
 4. Patologie cardiache congenite;
 5. Azione diretta dei Farmaci sulle Piastrine (Ristocetina, Protamina);

6. Malattia di vonWillebrand di tipo IIb o malattia di vonWillebrand platelet-type;

SINDROMI DA CONSUMO COMBINATO DI FIBRINOGENO E PIASTRINE:

- A. CID;
- B. Sindrome di Kasabach-Merritt;
- C. Linfo-istiocitosiemofaocitica (HLH);

TROMBOCITOPENIE DA PRODUZIONE DEFICITARIA DI PIASTRINE:

- Disordini ereditari
- Disordini acquisiti:
 - ❖ Anemia aplastica;
 - ❖ Sindromi mielo-displastiche;
 - ❖ Processi infiltrativi del midollo;
 - ❖ Stati di deficienza nutrizionale (Ferro, Folati, B12, Anoressia Nervosa);
 - ❖ Trombocitopenia da Farmaci o Radiazioni;
 - ❖ Ipossia Neonatale o Insufficienza Placentare;

TROMBOCITOPENIE DA SEQUESTRO:

- Ipersplenismo;
- Ipotermia;
- Ustioni.

[Box 34-1; Pag 1077. (Nathan D. G. 2014)¹

TROMBOCITOPENIA DA ARTEFATTI DI LABORATORIO O SEQUESTRO

Trombocitopenia spuria:

La trombocitopenia può essere un reperto accidentale, specie con EO e anamnesi che non suggeriscono un difetto primario dell'emostasi.

Cause possono essere: attivazione delle piastrine durante il prelievo, il sotto-conteggio dei megatrombociti e pseudotrombocitopenia dovuta ad agglutinazione da anticorpi EDTA dipendenti.

È dovuta a IgM o IgG dirette verso antigeni piastrinici criptici esposti solo in presenza di EDTA.

Questa può essere confermata ripetendo la conta piastrinica con un altro anticoagulante.

Altre cause sono farmaci e agglutinine fredde EDTA dipendenti.

L'incidenza nei pz adulti ospedalizzati è pari all'1%, meno frequente nei bambini. Non sono indicate ulteriori indagini o trattamento.

Trombocitopenia apparente da ipersplenismo:

La milza normalmente ritiene un terzo delle piastrine. Questa porzione aumenta in proporzione alla grandezza della milza, perciò una milza di dimensioni aumentate – ipersplenismo – può causare trombocitopenia apparente. Il flusso sanguigno splenico è il maggiore determinante del pool splenico nelle condizioni di splenomegalia. La somministrazione di eparina costringe l'arteria splenica con svuotamento delle piastrine nella circolazione (questo fenomeno si vede maggiormente nei pz con splenomegalia rispetto a quelli in condizioni normali. In questi casi la trombocitopenia è lieve (da 150.000 a 50.000 per microlitri, se inferiore a 50.000 non può essere attribuita solo a splenomegalia).

Il grado di ipersplenismo è proporzionale al peso della milza, indipendentemente che la splenomegalia sia dovuta a congestione (cirrosi con ipertensione portale), anemia emolitica (anemia falciforme) o altre cause. Non è clinicamente importante e non richiede trattamento. La splenectomia è indicata solo in pz con trombocitopenia severa come nella Gaucher o altre patologie da accumulo.

Trombocitopenia apparente da ipotermia:

In animali da esperimento le piastrine sono sequestrate nella milza o altri organi in caso di ipotermia. Fenomeni simili sono stati osservati in pz con ipotermia (da 7.000 a 62.000/microlitro), in pz sottoposti a chirurgia cardiaca per perfusione ipotermica. Il trattamento prevede il riscaldamento e la documentazione del ritorno delle piastrine alla normalità, solitamente in 4-10 giorni ^[48].

TROMBOCITOPENIA DA AUMENTATA DISTRUZIONE DELLE PIASTRINE

Trombocitopenia Immune:

Autoanticorpi, alloanticorpi e anticorpi dovuti a farmaci possono associarsi alla parete piastrinica o a cellule bersaglio causando l'accelerata distruzione da parte dei fagociti del sistema reticolo-endoteliale. Gli anticorpi possono essere diretti verso antigeni della parete piastrinica o possono far parte di complessi immuni che legano i recettori Fc sulle piastrine.

Gli antigeni piastrinici sono di due categorie: glicoproteine che si trovano prevalentemente sulle piastrine (GPIIb/IIIa o complessi GPIb/IX/V), definiti antigeni piastrino-specifici, o glicoproteine (HLA classe I) o glicolipidi (antigeni ABH) espressi da piastrine, leucociti e altre cellule definiti antigeni non piastrino-specifici. Entrambi sono responsabili di sindromi come la trombocitopenia

autoimmune, la trombocitopenia alloimmune neonatale, la porpora post-trasfusionale e la refrattarietà alla trasfusione piastrinica.

Anticorpi diretti verso integrine piastriniche sono comuni nelle trombocitopenie immuni. Autoanticorpi diretti verso GPIIb/IIIa, GPIb o GPIX sono presenti nella porpora trombocitopenica immune e quella indotta da farmaci. Diversi alloantigeni di importanza clinica si trovano a livello di GPIIb/IIIa tra cui HPA-1, l'antigene piastrinico umano maggiormente implicato nella trombocitopenia alloimmune fetale o neonatale (NAIT).

Antigeni contro HLA di classe I sono espressi da molte cellule, comprese le piastrine, e sono importanti per il riconoscimento del self da parte dei linfociti T citotossici. Autoanticorpo contro HLA-A e B (molto espressi sulle piastrine) sono presenti nelle multipare e nei politrasfusi, causando la refrattarietà alla trasfusione piastrinica ^[48].

Antigeni ABH si trovano su molte glicoproteine piastrine e possono essere espresse su glicolipidi. Raramente possono essere implicati nella distruzione delle piastrine, e solitamente possiedono solo un ruolo minore.

1. Test per anticorpi piastrinici: sono divisi in diretti (si vedono anticorpi associati alle piastrine del paziente) e indiretti (anticorpi nel siero del paziente che si legano a piastrine di controllo). I primi sono preferibili per le forme autoimmuni, in quanto gli indiretti possono evidenziare anche alloanticorpi.

Recettori per il dominio Fc delle IgG (FcGamma) si trovano su molte cellule, inclusi macrofagi e piastrine. Hanno un ruolo importante nella distruzione delle piastrine mediata da immunocomplessi. Questi recettori possono o attivare funzioni (l'attivazione piastrinica nelle piastrine o la fagocitosi nei macrofagi) o inibirle.

Il cross-linking del recettore attivatore FcGammaRIII promuove la fagocitosi di piastrine ricoperte da anticorpi in alcune patologie come la porpora immune trombocitopenica. Inoltre, il legame di complessi IgG ai recettori causa il cross-linking del recettore che causa l'attivazione e l'aggregazione piastrinica. Questo accade nella trombocitopenia indotta da eparina.

Porpora Trombocitopenica Immune - PTI:

Come definizione, la PTI, ossia porpora trombocitopenica immune, è una diatesi emorragica acquisita dovuta ad una distruzione prematura delle piastrine, una riduzione della produzione delle piastrine o una combinazione di entrambe. La PTI "primaria" è definita come una trombocitopenia (conta piastrinica nel sangue periferico inferiore a $100\ 000 \times 10^9/L$), in assenza di una eziologia ben definita o la compresenza di un'altra patologia; mentre la PTI "secondaria" presuppone la presenza di un disordine sottostante e concomitante responsabile del disturbo immunitario in grado di causare la trombocitopenia. ^[57]

È una patologia caratterizzata dall'accelerata distruzione di piastrine anticorpo-sensibilizzate da parte di cellule fagocitiche specie quelle della milza. In alcuni individui l'inibizione della megacariopoiesi contribuisce alla trombocitopenia. È il disordine autoimmune più comune riguardante un elemento del sangue.

Ha un'incidenza annuale di 1:10.000 bambini. Ci sono due forme, ovvero l'acuta e la cronica.

La **forma acuta** è una forma benigna ed autolimitante che si presenta in bambini piccoli, specie sotto ai 10 anni, solitamente preceduta da infezione virale o vaccinazione; Si risolve in settimane o 3 mesi dalla manifestazione (anche chiamata di **nuova diagnosi**)^[55]. La terminologia di PTI acuta è stata ora rimpiazzata da PTI di nuova diagnosi^[61]. La PTI Acuta o di nuova diagnosi è caratterizzata spesso da petecchie e lividi, oltre che da un sanguinamento che è più intenso nei tre mesi successivi alla diagnosi.

La forma **cronica** invece vede la persistenza della trombocitopenia (sotto 100.000/microlitro) per più di 12 mesi. Bambini con diagnosi di porpora immune trombocitopenica hanno eccellenti possibilità di risoluzione spontanea, indipendentemente dalla terapia (conta torna normale 4-8 settimane nella metà dei pz e in 3 nei 2/3 dei pz).^{[48] [55]}

Infine, vi è la forma **persistente** in cui la persistenza della trombocitopenia persiste tra 3 e 12 mesi sotto i 100.000/microlitro^[55], o perché non vi sia stata la remissione o non sia stata mantenuta la risposta al trattamento^[61].

Alcuni fattori diagnostici che suggeriscono la forma cronica sono l'età al di sopra dei 10 anni, conta piastrinica superiore a 50 per $10^9/L$, sanguinamento lieve e presentazione dei sintomi insidiosa per più di 14 giorni prima della diagnosi^[61].

Patogenesi: Questa patologia causata da anticorpi che interagiscono con glicoproteine di membrana sulla superficie delle piastrine e dei megacariociti, che causano aumentata distruzione piastrinica e possono minare la trombopoiesi (alcuni anticorpi possono inibire la megacariocitopoiesi). Il complesso GPIIb/IIIa è l'autoantigene più implicato nella porpora immune trombocitopenica nei bambini e negli adulti, assieme ai complessi GPIb/IX/V e GPIa/IIa.

Ci sono diverse teorie sulle cause scatenanti la patologia, specie la risposta immune scatenata dalle infezioni, ma nessuna confermata. Sembrano implicati anche i linfociti T (T helper disregolati potrebbero promuovere l'espansione di cloni di cellule B che producono anticorpi anti-piastrine, inoltre è stata dimostrata la capacità di alcuni linfociti T citotossici di alcuni pz di distruggere le piastrine. Infine, i linfociti CD3+ di alcuni pz sono resistenti all'apoptosi mediata da glucocorticoidi, suggerendo una eliminazione deficitaria di linfociti T autoreattivi). Inoltre, potrebbe esserci un'influenza da parte di fattori genetici (polimorfismi di geni codificanti i recettori Fc γ fagocitici).

Presentazione Clinica, caratteristiche cliniche e

laboratoristiche: La tipica manifestazione della forma acuta vede l'esordio improvviso di sanguinamenti cutanei, come petecchie ed ecchimosi, in un bambino sano e con una anamnesi familiare negativa. La storia familiare di sanguinamenti o trombocitopenia è influente ma la sua assenza non può escludere forme congenite secondarie ^[53]. Solitamente

all'anamnesi è riportata un'infezione virale nelle due settimane precedenti l'esordio dei sanguinamenti. Sono riscontrate fluttuazioni stagionali nella diagnosi, con picco in primavera e punto più basso in autunno. Petecchie ed ecchimosi sono evidenti nella maggior parte dei pazienti. L'epistassi e i sanguinamenti della mucosa orali sono visibili in meno di un terzo dei pazienti. Per quel che riguarda l'ematuria, ematochezia e melena sono evidenti in meno del 10% dei pazienti. La menorragia, invece, può essere osservata nelle adolescenti.

Nonostante la conta piastrinica bassa, le emorragie sono meno frequenti rispetto a pz con trombocitopenia ipoproductiva (per presenza, nei primi, di piastrine circolanti giovani, grandi ed emodinamicamente efficienti). La milza palpabile è riscontrabile nel 10% dei casi (non giustifica indagini di imaging); il malessere, il dolore osseo e l'adenopatia non sono comuni e dovrebbero suggerire altre cause come la leucemia ^[48].



<https://www.burlo.trieste.it/content/puntini-sulla-pelle>



<https://www.ospedalebambinogesu.it/porpora-trombocitopenica-immune-80305/>



<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/ematologia-e-oncologia/trombocitopenia-e-disfunzioni-piastriniche/trombocitopenia-immunitaria>

Considerando che le piastrine sono essenziali per l'emostasi primaria, il sanguinamento nelle PTI è molto più frequentemente dovuto a una incapacità di prevenire lo stravasamento di sangue dai piccoli vasi sanguigni; perciò, la manifestazione emorragica più rappresentativa della PTI è la **porpora**. All'interno di questa terminologia sono comprese tutte le tipologie di sanguinamento mucosale e

viene definita “asciutta” quando il sanguinamento è confinato alla pelle, e “baganata” quando sono coinvolte anche le membrana mucosali ^[56]. La IWG (International Working Group) definisce con più precisione queste manifestazioni cliniche in maniera tale da utilizzare un lessico comune che non faccia incorrere in interpretazioni erranee.

Sito di Snguinamento:	Manifestazione:	Definizione:
PELLE (epidermide e derma)	<ul style="list-style-type: none"> Petecchie; 	Colorazione rossa (recente), o viola (alcuni giorni) della pelle con un diametro di 0,5-3 mm che non sbianca con la digitopressione e non è palpabile.
	<ul style="list-style-type: none"> Ecchimosi (macule purpuree, lividi o contusioni); 	Chiazza piatta, rotonda o irregolare di colore rosso, blu, violaceo o giallastro, più grande di una petecchia. Se rilevata, indica l'estensione di un ematoma sottostante agli strati superficiali della pelle.
PELLE (tessuto sottocutaneo)	<ul style="list-style-type: none"> Ematoma; 	Accumulo di sangue rilevato e localizzato, spesso con colorazione degli strati superficiali.
MEMBRANE MUCOSE VISIBILI	<ul style="list-style-type: none"> Petecchie, macule purpuree ed ecchimosi; 	Come per la pelle.
	<ul style="list-style-type: none"> Bolle, vesciche e bolle; 	Lesione circoscritta visibile, rilevata e con parete sottile contenente sangue. La bolla (maggiore di 5 mm) è più grande di una vescicola.
	<ul style="list-style-type: none"> Epistassi; 	Qualsiasi sanguinamento dal naso, sia anteriore che posteriore, sia unilaterale che bilaterale.
	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinamento gengivale; 	Qualsiasi sanguinamento del margine gengivale.
	<ul style="list-style-type: none"> Emorragia sottoconguntivale; 	Colorazione al di sotto della congiuntiva che si presenta rossa-intensa all'esordio; col passare del tempo, può assumere l'aspetto di una ecchimosi.
MUSCOLI E TESSUTI MOLLI	<ul style="list-style-type: none"> Ematoma 	Qualsiasi accumulo localizzato di sangue visibile, palpabile o rilevabile tramite imaging. Può andare a dissezionare i piani fasciali.

Rodeghiero F. et al., Standardization of Bleeding Assessment in Immune Thrombocytopenia: report from the International Working Group. Blood. Volume 121, number 14. 2013

Storia di vaccinazioni recenti, specialmente morbillo, parotite e rosolia (MPR) può essere presente. Ci sono anche evidenze che anche i farmaci possano causare trombocitopenia, tramite meccanismi di clearance accelerata dovuta al sistema reticolo-endoteliale; questi pazienti presentano petecchie ed ecchimosi accompagnate da sintomi simil-influenzali (febbre, brividi, nausea e vomito). [55].

Farmaci associati a Trombocitopenia nel bambino sono: [55]

ABCIXIMAB	EPTIFIATIDE	NAPROSSENE
ACETAMINOFENE (paracetamolo)	FLUDARABINA	OXALIPLATINO
CARBAMAZEPINA	SALI D'ORO	FENITOA
CLOROTIAZIDE	EPARINA	PROCAINAMIDE
CLORPROPAMIDE	IDROCLOROTIAZIDEE	CHINIDINA
CIMETIDINA	IBUPROFENE	CHINICA
CICLOSPORINA	INFLIXIMAB	RANITIDINA
DI-PENICILLAMINA	INTERFERON-ALFA	RIFAMPICINA
DANAZOLO	LINEZOLID	TIROFIBAN
DIAZEPAM	LMWH	TRIMETHOPRIM/ SULFAMETOSSAZOLO
DICLOFENAC	METILDOPA	ACIDO VALPROICO
EFALIZUMAB	ACIDO NALIDIXICO	VANCOMICINA

[Table. Marcia L, Buck. Drug-induced Thrombocytopenia: Pediatric cases from the medical literature. 2010. Vol.16, number 11]

Può essere diagnosticata ad ogni età (picco 2-6 anni), ma adolescenti e bambini piccoli hanno maggiore probabilità di sviluppare la forma cronica assieme ad altri disordini autoimmuni. Nei bambini ha uguale incidenza tra maschi e femmine.

L' 80% dei bambini presenta conta piastrinica sotto i 20 mila elementi su microlitro e spesso meno di 10.000 su microlitro. Leucociti ed eritrociti sono normali ma può essere vista anemia nel 15% dei bambini, specialmente quelli con epistassi, ematuria e sanguinamento gastrointestinale.

L'analisi del sangue periferico è obbligatoria in tutti i bambini in cui la patologia è sospetta. L'**aspirato midollare** o la **biopsia (BOM- biopsia osteo-midollare)** sono normali o con numero aumentato di megacariociti. L'analisi dell'aspirato midollare è controversa.

Ulteriori test che possono essere considerati nella valutazione iniziale possono essere quelli del gruppo sanguigno, il test di Coombs, i livelli di immunoglobuline e test per anticorpi antinucleo.

Test non routinari ma che possono essere prescritti in base all' anamnesi del paziente sono test della coagulazione, test della funzionalità renale ed epatica, livelli sierici del complemento, test di funzionalità tiroidea, test per HIV per infezione da Helicobacter pylori.

SINTOMI CLINICI NELLA DIAGNOSI DI PTI:	
Sintomi a <u>favore</u> della Diagnosi	Sintomi a <u>sfavore</u> della Diagnosi
<ul style="list-style-type: none"> • Insorgenza improvvisa dei sintomi; 	<ul style="list-style-type: none"> • Febbre, infezioni ricorrenti, perdita di peso, fatica, dolore alle ossa e articolazioni, rash cutanei;
<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni virali recenti; 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapie in atto;
<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinazioni recenti (specialmente con vaccini vivi); 	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi familiare per trombocitopenia, cataratta, sordità, Insufficienza Renale, Mielodisplasia, caratteristiche dismorfiche;
<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Isolata con normale conta di Globuli Rossi e Bianchi, tranne che per Anemia correlata a sanguinamento; 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi correlati a immunodeficienza;
<ul style="list-style-type: none"> • Conta Piastrinica precedentemente normale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Globuli Rossi o Bianchi anormali.

[Table 1. Gorio C., Del Borrello G., Miano M.; Diagnosis and Differential Diagnosis.]

Indagini Iniziali nella sospetta PTI pediatrica:

1. Anamnesi Completa, esame obiettivo, esami ematochimici e studio dello striscio di sangue periferico devono essere richiesti e attentamente valutati al momento della diagnosi iniziale; Nonostante la presentazione della PTI nei bambini sia generalmente acuta, lividi e porpore possono svilupparsi lentamente lungo il corso di settimane o mesi, suggerendo una evoluzione cronica.

È inoltre, importante escludere altri disordini che potrebbero sembrare una PTI:

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DI TROMBOCITOPENIA:
❖ Condizioni precedentemente diagnosticate o ad alto rischio, associate a trombocitopenia immune (Infezioni, HIV, HCV, HBV), disordini autoimmuni o che causano immunodeficienza (CVID -Immunodeficienza comune variabile, lupus o APD-sindrome da anticorpi antifosfolipidi), disordini linfoproliferativi;
❖ Disordini epatici (cirrosi o ipertensione portale);
❖ Splenomegalia;
❖ Farmaci (con prescrizione o senza), tra cui eparina, alemtuzumab, inibitori di PD-1, abciximab, acido valproico, abuso di alcol, assunzione di chinidina (acqua tonica), esposizione a tossine ambientali o chemioterapia;
❖ Malattie del midollo osseo, tra cui sindromi mielodisplastiche, leucemie, altri tumori, malattie metastatiche, mielofibrosi, anemia aplastica, anemia megaloblastica, mieloptisi e sindromi di Gaucher;
❖ Trasfusioni recenti (rara possibilità di porpora post-trasfusionale) e vaccinazioni recenti;
❖ Trombocitopenie ereditarie: sindrome di Tar, Sinostosi radio-ulnare, Trombocitopenia congenita amegacariocitica, Sindrome di Wiskott- Aldrich, Malattia legata a MYH9, Sindrome di Bernard Soulier, Malattia di vonWillebrand di tipo IIb e Platelet type;
❖ Altri disordini trombocitopenici (CID, TTP- porpora trombotica trombocitopenica, SEU- sindrome emolitico uremica, Sindrome di Evans).

[Table 4 53.Provan D. et al. Updated International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Blood advances, Vol.3 number 22. 2019.].

Studi hanno rilevato che bambini con trombocitopenie familiari ereditarie ricevono spesso una diagnosi errata di PTI. I disordini ereditari devono essere sospettati se la trombocitopenia è stata presente fin dalla tenera età, se viene messa in luce una anamnesi familiare positiva per disordini simili, se sono presenti caratteristiche specifiche, o se vi è fallimento di risposta al trattamento di prima linea. Se ci fosse la possibilità, sarebbe opportuno eseguire pannelli genetici per sangue e midollo in modo da identificare specifiche alterazioni genetiche associate alla trombocitopenia e predire l'evoluzione futura per il rischio di malattia clonale ^[53].

I pazienti con PTI sono caratterizzati da Trombocitopenia Isolata, definita da una conta piastrinica al di sotto dei 100.000/mm³. I bambini spesso presentano, all'esordio, trombocitopenia senza alterazione degli eritrociti. La trombocitopenia è l'unico riscontro laboratoristico, anche se altre anomalie possono essere riscontrate, come bassa emoglobina (dovuta a sanguinamento severo) o lieve eosinofilia ^[54]

2. Un test diretto dell'antiglobulina è raccomandato in modo da escludere un'anemia emolitica autoimmune coesistente, specialmente prima della terapia ^[53];
3. Livelli di immunoglobuline Baseline, in modo da escludere immunodeficienze coesistenti, raccomandate soprattutto prima della terapia;
4. Quando all'esame obiettivo sono presenti segni di sanguinamento e l'esame emocromocitometrico presenta trombocitopenia isolata, ma non sono presenti caratteristiche anormali all'esame dello striscio periferico, un aspirato midollare o una biopsia non sono raccomandati nei bambini, anche prima di trattamento con terapia steroidea.
Nei casi in cui si decida un approccio osservazionale, nei pazienti con presunta PTI di nuova diagnosi, esami emocromocitometrici e lo striscio di sangue periferico, devono periodicamente essere ripetuti in modo da escludere l'evoluzione di gravi disordini ematologici o disordini midollari, almeno finché non si raggiunga una diagnosi definitiva o il paziente non arrivi a guarigione ^[53].
5. Nei bambini con nuova diagnosi di PTI, specialmente con caratteristiche atipiche, dovrebbero essere visitati o il loro caso discusso con un ematologo con esperienza nella diagnosi e il trattamento di bambini con PTI ^[53];
6. L'aspirazione midollare, la biopsia e la citogenetica devono essere eseguiti se sono presenti a livello dello striscio periferico cellule anormali o potenzialmente maligne, e va considerato con attenzione se ci sono anomalie a livello dell'emoglobina e/o della conta dei globuli bianchi (tranne che nell'anemia microcitica), o se c'è epatosplenomegalia e/o adenopatia. Inoltre, un fallimento della risposta acuta alla terapia per la PTI deve far valutare l'ipotesi di un eventuale esame del midollo;
7. Esami ulteriori devono essere basati sulla valutazione clinica e possono includere test come quelli di genetica molecolare, screening degli autoanticorpi, imaging della milza e del fegato ed altri test di laboratorio ^[53].

È da considerare che bambini di età più avanzata e quelli che presentano la patologia a lenta evoluzione, sono quelli che con più probabilità svilupperanno la malattia cronica.

Altre patologie autoimmuni associate a trombocitopenia, tra cui LES, CVID, Sindrome proliferativa Autoimmune e infezioni virali croniche, devono essere prese in considerazione nei casi di patologia Persistente o Cronica, e nei casi di Citopenie Autoimmuni multiple (Sindrome di Evans).

Ematocrito con citrato e determinazione reticolocitaria:

È il primo step laboratoristico e ha il ruolo di escludere una pseudo-trombocitopenia (correlata a EDTA) e la presenza di altre citopenia.

Pazienti con sanguinamento severo possono avere anemia correlata alla perdita di sangue. In caso di citopenie multiple, la diagnosi di PTI è poco probabile e diventa obbligatorio investigare altre cause come leucemia acuta, linfomi, insufficienza midollare (anemia aplastica), e infiltrazione neoplastica del midollo osseo ^[60].

MPV:

Il volume piastrinico medio è utile nella valutazione laboratoristica di prima linea e può risultare normale o lievemente elevato nei pazienti con PTI, mentre mostra alterazioni (macro- o micro-trombocitemia) in quasi tutti i pazienti con trombocitopenia ereditaria ^[60].

In alcuni particolari casi come la Bernard-Soulier, mono o bi-allelica, e nella patologia correlata a MYH le piastrine giganti potrebbero non essere riconosciute dai contatori automatici, sovrastimando l'MPV e la conta piastrinica.

Striscio di sangue periferico:

Lo striscio di sangue periferico è in grado di dimostrare alterazioni degli eritrociti (schistociti nella Sindrome Emolitico Uremica e nella PTT- porpora trombotica trombocitopenica) e dei leucociti (blasti nella leucemia), cosa che va ad escludere la diagnosi di PTI. Inoltre, l'analisi dello striscio di sangue periferico può essere utile per identificare alterazioni della grandezza piastrinica e la corretta misurazione del loro diametro. In aggiunta a ciò, molte trombocitopenie congenite presentano cambiamenti nella morfologia delle piastrine ^[60].

La valutazione dello striscio periferico può guidare la diagnosi. Alcune piastrine voluminose possono essere riscontrate, ma un eccessivo numero di piastrine giganti, assieme a piccole piastrine, dovrebbe far pensare ad altre diagnosi ^[54].

Valutazione midollare:

La valutazione del midollo, nei bambini con PTI di nuova diagnosi, è raccomandata unicamente nel caso in cui siano presenti altre anomalie oltre la trombocitopenia isolata a livello della conta sanguigna o dello striscio periferico di sangue, se sono presenti sintomi sistemici (come i dolori ossei), o in un paziente che presenti splenomegalia non secondaria a patologia epatica.

La valutazione del midollo (aspirato midollare, biopsia osteo-midollare) deve essere, inoltre, considerata con attenzione nei pazienti che non rispondono, o rispondono in maniera minima alla prima linea di trattamento, in maniera tale da escludere l'insufficienza midollare; un elevato volume corpuscolare medio, anche senza anemia, potrebbe indicare una insufficienza midollare.

Pannelli genetici per trombocitopenia ereditaria o insufficienza midollare congenita, devono essere presi in considerazione nel momento in cui si decida di effettuare una valutazione midollare ^[53].

L'analisi del midollo in pazienti con PTI dovrebbe mostrare un aumento del numero di megacariociti, in assenza di alterazioni delle altre linee cellulari ^[60].

Valutazione degli Anticorpi Anti-piastrinici:

Nonostante si pensi che gli anticorpi anti-piastrinici siano la causa principale della PTI, il test per la loro individuazione non è attualmente raccomandato per la diagnosi a causa della bassa accuratezza dei metodi diagnostici. D'altra parte, una recente metanalisi condotta su pazienti adulti ha messo in luce che il test diretto per gli auto-anticorpi anti-glicoproteina (anti-GPIIb/IIIa e anti-GBIbIX), specialmente quello MAIPA (Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigen) che ha bassa sensibilità (53%) ma alta specificità (93%), perciò questo test dovrebbe essere utilizzato per includere la diagnosi di PTI ma non per escluderla ^[54].

Altri autoanticorpi, in particolare ANA e Anticorpi Anti-Tiroide, possono avere un ruolo diagnostico nell'identificare PTI secondarie ^[60]. Diversi studi hanno mostrato che questo test è particolarmente utile per pazienti con PTI Croniche e Persistenti.

IPF%- Immature Platelet Fraction:

Alcune recenti evidenze hanno messo in luce che un test economico per la rapida valutazione della funzione piastrinica (IPF) ottenuto tramite analizzatori ematologici automatizzati, possa essere utile per valutare pazienti con trombocitopenia: IPF% nei pazienti con PTI appare più alto che nei controlli sani.

Uno studio, inoltre, ha messo in luce una diminuzione di IPF% comparata con il dato all'esordio in pazienti con PTI in remissione, indicando che l'IPF% possa essere un potenziale marker prognostico per lo sviluppo di PTI Cronica ^[54].

Esami Infettivologici – Helicobacter Pylori

Tra gli esami infettivologici che possono essere utili ad inquadrare il paziente con PTI, va considerato l'Helicobacter Pylori; per la sua diagnosi la ricerca dell'antigene fecale è la metodica di eccellenza utilizzata, in quanto risulta essere non invasiva, poco costosa, di facile attuazione e di alta sensibilità e specificità. Qualora risultasse positivo, va considerato il trattamento di eradicazione per risolvere la piastrinopenia ^[63].

Indagini Secondarie nella PTI pediatrica Cronica o Persistente:

1. Si parte ripetendo l'anamnesi, l'esame obiettivo, la conta sanguigna completa e analisi da parte di un esperto dello striscio di sangue periferico, in modo da permettere una rivalutazione diagnostica;
2. Aspirato midollare, biopsia e citogenetica dovrebbero essere effettuati ogni 3 o 6 mesi nei casi in cui non ci sia stato un incremento spontaneo delle piastrine o risposta al trattamento, o se non vi sia stata risposta al trattamento all'interno dell'intervallo temporale atteso. NGS o target sequencing devono essere presi in considerazione, se disponibili;
3. Una biopsia midollare non è indicata prima di intraprendere altre terapie (ad esempio la trombopoietina), a meno che la diagnosi non sia incerta;
4. Valutazione ulteriori dovrebbero includere test per:
 - LUPUS e altri marker di patologia autoimmuni che possono necessitare di trattamento specifici (test per APLAS, ANA, ANTICORPI ANTI-CARDIOLIPINA, LUPUS ANTICOAGULANT e Ig SIERICHE);
 - Infezioni croniche (epatite, CMV, HIV e/o Helicobacter Pylori in popolazioni ad alto rischio o nel caso non vi fosse altra ipotesi diagnostica);
 - Malattie da immunodeficienza complesse;
 - Screening genetico per trombocitopenia ereditaria e sindromi da insufficienza midollare.
5. Nella situazione in cui vi fosse una difficoltà al trattamento sempre più importante nei casi di PTI Cronica o Persistente, l'esame midollare deve essere preso in considerazione per la rivalutazione della diagnosi.

Diverse evidenze hanno, inoltre, mostrato l'utilizzo del test per H. Pylori negli adulti con nuova diagnosi di PTI, questa evidenza nella popolazione pediatrica non è stata ancora confermata. Uno studio italiano, invece, ha messo in luce il beneficio in termini di conta piastrinica dopo l'eradicazione dell'Helicobacter Pylori nei pazienti affetti ^[54].

Screening per patologie autoimmuni:

la Trombocitopenia può essere associata con molte patologie autoimmuni come LES, patologia celiaca, Sindrome di Sjogren o Tiroiditi.

Uno studio retrospettivo ha analizzato bambini con PTI primaria di nuova diagnosi e quelli con PTI associata a LES o Sjogren. Sono state riscontrate differenze nelle manifestazioni cliniche tra i due gruppi: nella coorte associata a patologie autoimmuni erano presenti sintomi come artrite, bocca secca, occhi secchi e rash cutaneo, raramente presenti nelle forme primarie.

Gli ANA e gli ENA possono essere ricercati per diagnosi di LES o sindrome di Sjogren che potrebbero portare ad una PTI.

La PTI può essere riscontrata anche in pazienti con positività agli anticorpi anti-tiroide, ma il significato clinico di questo riscontro non è ancora del tutto chiaro. Alcuni studi hanno evidenziato che gli anticorpi anti-tiroide erano più frequentemente positivi nei bambini con PTI, rispetto ai controlli, e che la positività di questi anticorpi fosse legata a maggiori ricadute. Inoltre, un ulteriore studio ha rilevato che i bambini con positività agli anticorpi anti-tiroide avevano una conta piastrinica inferiore rispetto al gruppo sieronegativo. Si può quindi concludere che lo studio di questi anticorpi sia raccomandato in special modo per i potenziali effetti negativi sulla risposta al trattamento.

L'associazione tra PTI e malattia celiaca, invece, è ben documentata e, sebbene l'impatto clinico della diagnosi non sia descritto, ciò nonostante, sono stati riportati casi in cui l'assunzione di una dieta aglutinata abbia portato alla normalizzazione della conta piastrinica ^[54].

DIAGNOSI DIFFERENZIALE con Sindrome di Evans, Deficienza Immune Primitiva e ALPS:

La PTI può essere il primo o un ulteriore segno di un disordine immunologico sottostante, specialmente nei bambini; in questi casi, la patologia è resistente al trattamento di prima linea, può cronicizzare e/o avere ricadute successive.

Sindromi con disregolazione autoimmune che impattano sull'omeostasi dei linfociti B e/o T, come l'ALPS – sindromi linfoproliferative autoimmuni, i disordini ALPS-like (difetti di CTLA4, PI3KCD, LRBA, STAT3), e CVID- immunodeficienza comune variabile sono frequentemente cause sottostanti di PTI secondarie nei bambini, in quanto la citopenia autoimmune è un segno comune di questi disordini che possono anche includere linfoproliferazione cronica benigna, problematiche reumatologiche e un'autoimmunità che va ad impattare altri organi ^[54]. A causa della penetranza incompleta delle mutazioni genetiche che causano queste sindromi, oltre che dai loro fenotipi eterogenei e dinamici, caratterizzati dalla comparsa e scomparsa di diversi sintomi negli anni, la diagnosi di queste forme è difficile e va presa in considerazione alla presenza di una qualsiasi citopenia autoimmune.

Alcune volte i meccanismi immuno-mediati possono riguardare gli eritrociti, come nella Sindrome di Evans. Diversi studi hanno evidenziato che l'associazione PTI e Sindrome di Evans possa svilupparsi in tempi diversi, ossia in un range temporale di all'incirca di 3 anni in media. Per questo motivo, la diagnosi di Sindrome di Evans deve essere presa in considerazione nel caso in cui si sviluppi una citopenia mono-lineare come una PTI ^[54].

Pazienti con PTI: IMMUNODEFICIENZA, AUTOIMMUNITA' e CANCRO:

Disfunzioni del sistema immunitarie, sia primarie (geneticamente determinate) che secondarie (dovute a infezioni virali, farmaci) sono state collegate a disordini autoimmuni.

Aldilà delle infezioni ricorrenti ed opportunistiche, una caratteristica della immunodeficienza è la presenza di citopenia autoimmune, come nella PTI e nell'Anemia Emolitica Autoimmune.

Il clinico, quindi, deve valutare con attenzione la concomitante presenza di patologie autoimmuni e suscettibilità ad infezioni ^[59].

Pazienti con immunodeficienza primaria e secondaria hanno anche un aumentato rischio di cancro. Per esempio, pazienti con Immunodeficienza primaria presentano un aumento di rischio per Linfoma (10 volte superiore negli uomini e 8 volte superiore nelle donne). Dopo le infezioni, il cancro è la più probabile causa di morte nei pazienti con immunodeficienza primaria, sia nei bambini che negli adulti.

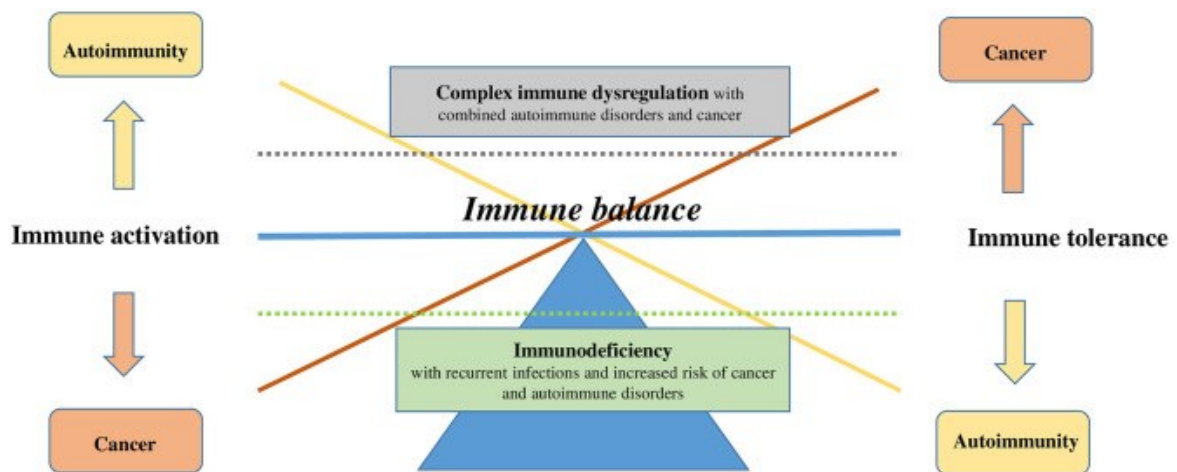
La tipologia di cancro dipende dal tipo di immunodeficienza, dall'età del paziente, dalla probabilità che si verifichi una infezione virale (HHV8, EBV) o una infezione batterica (*Helicobacter Pylori*), e dal trattamento somministrato (trapianto di cellule staminali), facendo supporre che siano implicati diversi meccanismi patogenetici ^[59].

La PTI può presentarsi in un contesto di linfoproliferazione maligna, come la Leucemia Linfocitica Cronica, il Linfoma di Hodgkin e diverse tipologie di Linfomi non Hodgkin; è invece raramente associata a Linfoma non Hodgkin a cellule T.

La prevalenza di PTI nel linfoma di Hodgkin è stimata tra 0,2 e 1%, mentre nel linfoma non Hodgkin 0,76% e nella leucemia linfocitica cronica tra 1 e 5% ^[58].

Le cellule tumorali producono anticorpi contro le piastrine o sono in grado di indurre l'autoimmunità tramite mimetismo antigenico. Non è dunque ancora compreso se la PTI possa essere considerato un fenomeno paraneoplastico o una erronea risposta del sistema immunitario al tumore.

Inoltre, si ritiene possibile, seppur non sia ancora del tutto chiaro che la stessa PTI possa causare tumori ematologici, tenendo in considerazione che il processo immunologico avviene anche al livello del midollo andando ad influenzare le cellule staminali ^[59].



[59. Schifferli A. et al. Understanding Immune Thrombocytopenia: Looking Out of the Box. *Frontiers in Medicine*. Figure 1. 2021]

Come si evince in figura, la bilancia immunitaria può essere disturbata su due fronti: la tolleranza immunitaria (visibile sulla destra della figura) o l'attivazione immunitaria (visibile sulla sx della figura). L'esordio di una patologia può essere semplificato dallo spostamento dell'equilibrio da un lato o dall'altro (cancro- *in arancione*- v.s. autoimmunità – *in giallo*) o sugli assi verticali (immunodeficienza – *in verde* – v.s. disregolazione immune complessa – *in grigio*) [59].

PTI e VACCINI:

Essendo a conoscenza che infezioni virali possano scatenare la PTI, tramite un meccanismo di mimetismo molecolare, è stato postulato un collegamento tra alcuni vaccini e lo sviluppo della PTI. Oltre alla cross-reazione degli anticorpi antivirali nei confronti degli antigeni piastrinici, altri costituenti del vaccino (ad esempio, gli adiuvanti) possono scatenare una risposta immunitaria [61].

La comparsa di reazioni avverse sistemiche in seguito a vaccinazioni rimane comunque un evento raro, si presenta in meno di 0,2/1.000.000 di dosi. La comparsa di PTI secondaria a vaccinazione è riportata fin dagli anni 80, segnalata occasionalmente in seguito all'uso di vaccini contro l'epatite A e B, l'influenza, la varicella e DTP ma l'associazione più stringente rimane quella con il vaccino Morbillo- Rosolia – Parotite (MPR), generalmente entro 6 settimane dalla vaccinazione [63].

Pur conoscendo la reale incidenza di sviluppo di PTI, a seguito di vaccinazione MPR, lo stesso non può essere detto per gli altri vaccini [61]. Recentemente, si sta prestando particolare attenzione sia nei confronti di vaccini nuovi, come quello contro l'HPV, sia nei confronti di vaccini utilizzati in maniera più diffusa nel corso degli anni (come quello per l'H. Influenzae). Il vaccino contro l'HPV è stato studiato in relazione agli eventi avversi correlati a fenomeni autoimmuni, ma i risultati non sono ancora stati confermati da grandi studi prospettici. Per quello che riguarda il vaccino contro l'influenza, alcuni case report clinici hanno evidenziato una possibile associazione tra lo sviluppo di

PTI e il Vaccino, oltre che a episodi di recidiva di PTI ^[61], ciò nonostante studi epidemiologici riguardanti possibili effetti collaterali di vaccino dell'Influenza non hanno mostrato una corrispondenza significativa tra la vaccinazione e lo sviluppo di PTI.

Il vaccino MPR è quello più recente che è fortemente raccomandato per la prevenzione di infezioni virali ad alto rischio di complicanze. Una diminuzione della conta piastrinica è un effetto collaterale possibile e ben documentato del vaccino contenente il virus vivo del morbillo.

Diversi studi affermano che tutte le vaccinazioni tranne MPR e Varicella debbano essere raccomandate anche in caso di un precedente episodio di trombocitopenia. Nei bambini che hanno avuto un episodio di trombocitopenia entro 6 settimane dopo la vaccinazione MPR o MPRV deve essere presa in considerazione la possibilità di evitare la somministrazione della seconda dose andando a valutare gli anticorpi anti-morbillo ^[61]. In caso di un titolo considerato "protettivo", il booster può essere non somministrato. Nei bambini per i quali non vi è stata sierconversione, il beneficio della vaccinazione soppesa i rischi, dunque la vaccinazione è raccomandata, in quanto la trombocitopenia correlata a vaccino è rara e transitoria, e che la frequenza di questa dopo la seconda dose inferiore rispetto a quella riportata nella prima.

In caso di precedenti trasfusioni o terapia con Immunoglobuline, è necessario posporre le vaccinazioni con virus vivi (almeno 6 mesi per eritrociti non lavati, 7 mesi per piastrine ed 11 mesi per immunoglobuline intravenose ad alte dosi) in modo da far sì che anticorpi, eventualmente presenti, possano interferire con la replicazione virale ^[61]

Diversi studi hanno inoltre sottolineato la necessità di effettuare, in previsione di una splenectomia, una immunizzazione attiva contro germi capsulati. I pazienti candidati alla splenectomia devono essere sottoposti, almeno due settimane prima dell'intervento, alle appropriate vaccinazioni contro i germi capsulati Meningococco, Pneumococco, Haemophilus; somministrazione che può essere effettuata nella stessa seduta vaccinale ^[63].

I bambini già vaccinati con il vaccino anti-pneumococcico coniugato andrebbero rivaccinati con il vaccino polisaccaridico in maniera tale da ampliare lo spettro anticorpale. I pazienti già vaccinati con il vaccino polisaccaridico andrebbero rivaccinati con il vaccino coniugato, che è in grado di produrre una risposta immune T dipendente e quindi più duratura ^[63].

In caso di paziente mai vaccinato, le linee guida consigliano di effettuare vaccini polisaccaridici prima della splenectomia e solo in seguito quelli coniugati a circa 6 mesi di distanza.

È importante che i pazienti candidati alla splenectomia vengano vaccinati contro il Meningococco utilizzando il vaccino coniugato ^[63].

BLEEDING SCORE:

GRADO:	BLEEDING:
• Grado 0	Assenza di sanguinamento e petecchie;
• Grado 1	Sanguinamento minimo, poche petecchie (inferiori o pari a 100 totali) e /o sotto o pari a 5 piccole ecchimosi (inferiori o pari a 3 cm in diametro), e nessun sanguinamento mucosale;
• Grado 2	Lieve sanguinamento, diverse petecchie (maggiori a 100 totali) e/o più di 5 grandi ecchimosi (maggiori di 3 cm in diametro), nessun sanguinamento mucosale;
• Grado 3	Sanguinamento moderato, palese sanguinamento mucosale e qualità della vita scarsa;
• Grado 4	Sanguinamento severo, sanguinamento mucosale tale da comportare un decremento dell'emoglobina superiore a 2 gr/dl o sospetta emorragia interna.

Table 8. 53. Provan D. et al. Updated International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Blood advances, Vol.3 number 22. 2019.

Il grado di sanguinamento si evince in base all'esame obiettivo al momento della visita da parte di un medico o un infermiere esperto, oppure in base alla storia clinica del paziente supportata da referti di precedenti episodi.

Manifestazioni di sanguinamento riportate dal paziente ma non visibili al momento della visita sono definite di **grado 1**. Il **grado 5** è assegnato a tutte le emorragie fatali. Per attribuire un grado superiore a 1, tutte le manifestazioni emorragiche non evidenti della pelle e delle mucose (petecchie, ecchimosi, ematomi sottocutanei, vesciche, bolle, sanguinamenti sottoconguntivali devono essere presenti al momento della visita, in modo da poter esser visionati dal medico e dall'infermiere al momento dell'anamnesi). Per i sanguinamenti da piccole ferite e sanguinamenti mucosali manifesti (epistassi, sanguinamenti gengivali, sanguinamenti da morsi alle labbra o alla lingua o dopo perdita o estrazione di denti decidui) e tutti i sanguinamenti d'organo deve essere redatto un referto medico che descriva i sintomi o che indichi uno specifico intervento o prescrizione, e che possa essere utilizzato per attribuire uno score di grading ^[57].

La necessità di specifici trattamenti per PTI e antifibrinolitici (tranne per la menorragia) non possono essere presi in considerazione per il grading, a causa della loro natura soggettiva e per il fatto che vengano adottati per ridurre emorragie in corso o ridurre il rischio di emorragie future.

In caso di prima visita, tutti i tipi di sanguinamento in atto e quelli precedenti alla visita (avvenuti nell'arco di quindici giorni precedenti) devono essere presi in considerazione ^[57].

I sintomi di sanguinamento sono raggruppati in tre grandi domini: pelle, mucose visibili e organi. Per ogni tipo di sanguinamento deve essere presa in considerazione la peggiore manifestazione dall'ultima visita riportata.

I gradi vanno da 0 a 4 per le epistassi e per i sanguinamenti di organo, fatta eccezione per quelli oculari e quelli intracranici; per i restanti siti di sanguinamento (pelle e mucose), quattro gradi (da 0 a 3) sono stati considerati sufficienti. La IWG raccomanda di rilasciare una breve descrizione di tutte le emorragie.

Opzioni per il trattamento iniziale della Porpora trombocitopenica immune:

Nella forma acuta è una patologia benigna, autolimitante che necessita di minima o nessuna terapia nella maggior parte dei casi, in quanto non ci sono evidenze che interventi terapeutici modifichino la storia naturale della patologia. Questo vale anche in caso di rischio di emorragia intracranica, e la sola conta piastrinica, inoltre, non si è dimostrata essere correlata con il rischio di questa evenienza. Ciononostante, una dettagliata informazione e un accurato follow-up devono essere dati sia al pz che alla famiglia. Le attività del bambino devono essere ridotte e devono essere evitati farmaci contenenti aspirina. L'ospedalizzazione è riservata ai casi in cui vi siano severi episodi emorragici, ed è altrimenti non consigliata.

1. **Osservazione /WATCH AND WAIT:** nei pz con porpora lieve non è necessaria terapia (anche con piastrine sotto 20.000 per microlitro) (Nathan D. G. 2014). In base alla classificazione clinica, i pazienti con TPI di grado lieve o moderato (bleeding score 1-3), possono essere trattati con terapia osservazionale e di supporto per 24 ore, indipendentemente dalla conta piastrinica. I pazienti, invece, con grado 3 di sanguinamento possono con più probabilità necessitare di terapia a causa dei più elevati tassi di sanguinamento severo, tali da richiedere ospedalizzazione e trattamento di emergenza. Tutti i pazienti necessitano di rivalutazione regolare, in maniera tale da monitorare l'eventualità di un peggioramento, la frequenza del monitoraggio clinico e laboratoristico si deve basare sul sanguinamento, sulla qualità della vita, la conta piastrinica e l'affidabilità familiare.

Lo stesso monitoraggio e controllo costante nelle 24 ore è necessario anche con la PTI persistente e cronica, in base agli stessi fattori sopracitati, ma con minor frequenza nei pazienti stabili ^[53].

L'osservazione e la vigile attesa sono meno validati nei pazienti con PTI persistente e cronica perché basata sull'aspettativa di un miglioramento futuro spontaneo. Ragioni che possono portare all'attuazione di terapia sono l'aumento della severità del sanguinamento e la presenza di fattori di rischio per l'emorragia intracerebrale. È importante che il piccolo paziente e il genitore comprenda la presenza del rischio di emorragia severa, che può mettere a rischio la sua stessa vita, sia attuando il trattamento che no; Devono inoltre essere messi al corrente che la terapia farmacologica è spesso efficace ma presenta effetti

collaterali, indi per cui è riservata a piccoli pazienti con elevato rischio di emorragia severa [53].

I pazienti che presentano un grado di sanguinamento pari a tre o quattro, possono essere ospedalizzati, in tale circostanza devono essere presi in considerazione sia le circostanze psicosociali problematiche correlate al bambino e alla famiglia (come storia familiare di mancata compliance, problematiche comportamentali, elevata distanza tra domicilio e punto di ospedalizzazione), che l'effetto della PTI sulla qualità della vita della famiglia e del bambino stesso.

Casi in cui viene fortemente raccomandata l'ospedalizzazione ed il trattamento sono:

- ❖ Il peggioramento del sanguinamento o comorbidità significative.
- ❖ Il rischio di emorragia intracranica (trauma al cranio o mal di testa senza causa apparente); Pazienti con un aumentato rischio di emorragia intracranica comprendono pazienti con anamnesi di sanguinamento moderato o severo nei 28 giorni precedenti, recente (8 ore) somministrazione di FANS, coagulopatie di significato clinico (malattia di von-Willebrand). In caso di trauma cranico, prima di attuare il trattamento si dovrebbe procedere con una TC cranio.
- ❖ I cambiamenti di umore e comportamento (irritabilità, depressione).
- ❖ Genitori con forte preoccupazione di non essere in grado di gestire il sanguinamento.
- ❖ Genitori inaffidabili o che non potrebbero essere in grado di portare il piccolo paziente velocemente in pronto soccorso (come, ad esempio, genitori che risiedono lontano dall'ospedale oppure con altre problematiche sociali).
- ❖ Paziente che non migliora spontaneamente e che deve subire restrizioni nelle sue attività quotidiane.
- ❖ Pazienti che hanno necessità di assumere anti-coagulanti o anti-aggreganti.
- ❖ L'aumentato rischio di sanguinamento dovuto a ragioni mediche o psicosociali.

Piccoli pazienti o adolescenti con rischio di sanguinamento moderato (grado 3) sono a più alto rischio di sviluppare sanguinamenti più severi (grado 4) e si dovrebbe per questi considerare un intervento precoce fino all'interruzione del sanguinamento. Pazienti con grado 4, invece, devono essere ospedalizzati e trattati immediatamente.

Raccomandazioni per il trattamento iniziale nei pazienti pediatrici con PTI:

1. In caso di sanguinamento moderato o severo, i IVIg e le anti-D possono aumentare la conta piastrinica fino a livelli emostatici ($>50 \times 10^9/L$) nell'arco di 24/48 ore. IVIg vengono somministrate con singola dose, pari a 0,8-1,0 gr/Kg. Le Anti-ID sono simili in efficacia alle IVIg quando somministrate con singola dose di 75 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ e sono raramente associate a emolisi severa. Una precedente somministrazione di steroidi ad alte dosi è raccomandata per le anti-D e le IVIg.
2. Una seconda somministrazione di IVIg o anti-D può essere fatta in caso di risposta non ottimale o di sanguinamento in atto.
3. Predniso(lo)ne deve essere somministrato alla dose di 4 mg/Kg al die per 4 giorni suddiviso in 3 o 4 somministrazioni, senza scalare, con un massimo di dose giornaliera di 200 mg o 1 o 2 mg/Kg, con un massimo di dose giornaliera di 80 mg, anche in pazienti con un peso maggiore di 80 Kg, per 1 o 2 settimane.
4. Se vi è risposta al trattamento (come piastrine $>50 \times 10^9/L$), il Predniso(lo)ne deve essere scalato con lo scopo di interrompere la somministrazione a 3 settimane, anche in caso di diminuzione della conta piastrinica comparsa durante lo scalo dello steroide.
5. Se non vi è risposta alla dose iniziale per 2 settimane, il Predniso(lo)ne deve essere scalato rapidamente nell'arco di una settimana ed interrotto.
6. In generale, i corticosteroidi sono utilizzati nei sanguinamenti di grado 1 e 2 o in pazienti non responsivi a IVIg.
7. I corticosteroidi sono relativamente controindicati in presenza di infezione grave o recente contatto con varicella.

Immunoglobuline Anti-D possono essere utilizzati se i pazienti sono Rh positivi, non splenectomizzati, non hanno positività al test diretto di Coombs ed hanno Hb >9 gr/dL.

[53. Provan D. et al. Updated International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Blood advances, Vol.3 number 22. 2019..]

2. Terapie di prima linea:

Il trattamento di PTI di nuova diagnosi nei bambini principalmente consiste di: steroidi, IVIg e meno comunemente di Anti-D. È raccomandato che il trattamento, specialmente gli steroidi, debba essere scalato o terminato una volta che il sanguinamento sia cessato, si sia raggiunta una conta piastrinica di sicurezza o quando sia chiaro che il trattamento ha fallito. Tutti i trattamenti iniziali, se hanno avuto l'effetto desiderato, devono essere ripetuti, qualora ce ne fosse la necessità, anche se un uso frequente di anti-D può condurre ad anemia ^[53].

- **Glucocorticoidi:** è una terapia che rimane la terapia standard per i pazienti con nuova diagnosi ma dovrebbe essere mantenuta solo per un limitato periodo di tempo. ^[53]

Si pensa agiscano secondo diversi meccanismi, tra cui inibizione della fagocitosi e sintesi di anticorpi, miglioramento della produzione piastrinica e miglioramento della stabilità dell'endotelio vascolare. Alcuni studi documentano che la terapia con prednisone sia in grado di normalizzare la conta piastrinica meglio del placebo. ^[49] Il dosaggio è 2 mg/kg per 21 giorni, anche se sono state proposte anche altre posologie, come un regime ad alte dosi (da 0 a 4 mg/Kg/die) da essere poi man mano ridotto ed infine discontinuato o terminato alla terza settimana. Questo regime è in grado di far salire la conta piastrinica a più di 50.000 al settimo giorno di trattamento. (Osman. 2012). La dose consigliata per la terapia iniziale con Metilprednisolone è 30 mg/Kg endovena fino a 1 gr, mentre alte dosi per il Desametasone (28 mg/m^2) ^[53].

Per quel che riguarda il Desametasone e il Prednisone, in letteratura ci sono opinioni contrastanti sulla maggiore efficacia e minor incidenza di effetti collaterali di un farmaco rispetto all'altro. Mentre invece, per quanto riguarda l'utilizzo di Desametasone e Rituximab, sembra che l'aggiunta del secondo possa incrementare la risposta più precocemente rispetto alla sola terapia con Desametasone. Ciononostante, andrebbe presa in considerazione la potenziale tossicità del farmaco rispetto all'effettivo beneficio sulla conta piastrinica. Infine, non ci sono dati in letteratura che permettono di raccomandare il Metilprednisolone al posto del Desametasone o Prednisone. ^[53]

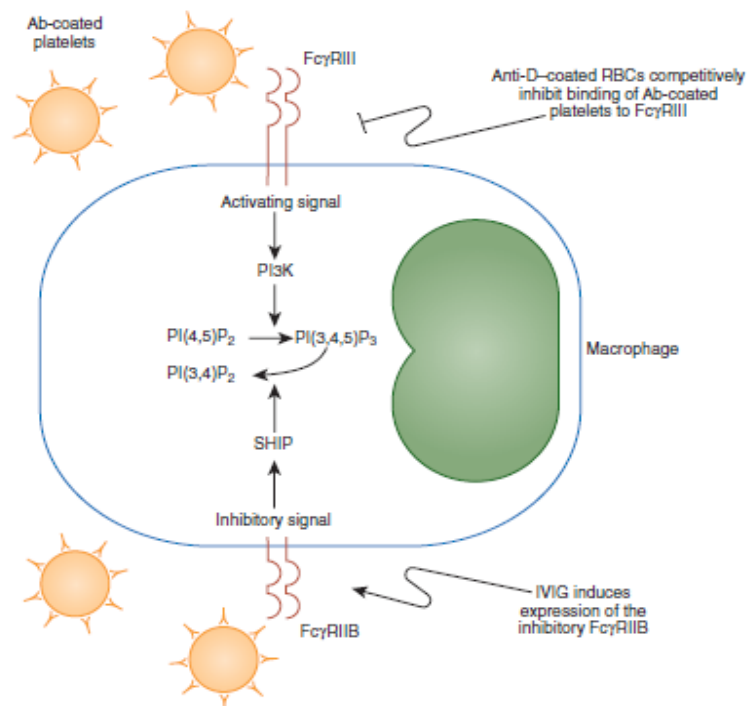
Effetti collaterali sono la facies cushingoide, aumento di peso, ritenzione di liquidi, acne, iperglicemia, ipertensione, sbalzi d'umore, pseudo-tumor cerebri, cataratta, ritardo della crescita, necrosi avascolare e osteoporosi ^[49].

A causa degli effetti collaterali gravi associati a un qualsiasi trattamento prolungato con corticosteroidi nei bambini con PTI, questi dovrebbero essere

utilizzati solo per mantenere una conta piastrinica in range emostatico e per il più breve tempo possibile ^[53].

- **Immunoglobuline per uso endovenoso:** le immunoglobuline E.V, anche chiamate immunoglobuline a frammento Fc integro, sono state ampiamente utilizzate in particolare nelle forme di PTI Acute, dove hanno dimostrato la loro efficacia. Studi effettuati sulle forme Croniche, mettono in luce la capacità delle Ig E.V. di determinare una veloce risalita della conta piastrinica, e se utilizzate ogni due\tre settimane potrebbero ritardare o evitare la splenectomia ^[63]. La dose consigliata per i bambini con PTI di nuova diagnosi va da 0,8 a 1 gr/Kg in singola dose, ma alcuni studi continuano ad utilizzare 0,4 gr/Kg a die per 5 die, e spesso associata a steroidi, antistaminici e paracetamolo per ridurre effetti collaterali, soprattutto mal di testa ^[53]. Tra gli effetti collaterali più frequenti ci sono cefalea, lombalgie, brividi e febbre, mentre raramente si possono riscontrare anafilassi, insufficienza renale acuta, meningite asettica ed emolisi; questi effetti collaterale possono essere prevenuti tramite l'utilizzo di prednisone (2mg/Kg/die) ^[63].

Il trattamento viene solitamente terminato una volta raggiunta una conta piastrinica di sicurezza, ciò nonostante, può essere ripetuto se necessario. In



[Nathan D. G., Oski F. A., Nathan and Oski's. Haemathology and Oncology of Infancy and Childhood, Elsevier, VIII Edizione, 2014. . Figura 34-3. Meccanismo di azione delle IVIg nella Trombocitopenia Immune. Il legame delle PLT ricoperte di anticorpi ai recettori attivanti Fc γ (Fc γ RIII) sui macrofagi causa la produzione di Fosfatidil-Inositolo 3,4,5- Trifosfato, tramite l'attivazione della Fosfatidil-inositolo 3-chinasi (PI3K). Questi macrofagi attivati fagocitano i complessi piastrino-anticorpi. Le IVIg inducono l'espressione del recettore Fc inibitorio (Fc γ RIIB) sui macrofagi. la stimolazione del recettore inibitorio causa il reclutamento di SHIP, una 5-fosfatasi che degrada il Fosfatidil-Inositolo 3,4,5- Fosfato in Fosfatidil Inositolo 3,4 bifosfato.]

caso di sanguinamento severo, una seconda dose di IVIg è spesso somministrata se non c'è stata risposta alla dose iniziale ^[53].

- Anti-D: è una immunoglobulina derivata dal plasma di donatori con alta titolazione per anticorpi anti-Rh0(D). Nel 1990 vari studi hanno dimostrato l'utilità delle immunoglobuline anti-D nel trattamento delle PTI nei pazienti con gruppo sanguigno Rh+.

Il meccanismo di azione consiste nel legame delle immunoglobuline anti-D alla superficie degli eritrociti, rallentando la clearance delle cellule del sangue ricoperte da anticorpi inibendo l'attività fagocitica delle cellule del sistema reticolo-endoteliale. Il meccanismo sembrerebbe essere il blocco del recettore Fc, ma è un'ipotesi ancora dibattuta. ^[51]

Ha un ruolo importante nella Porpora trombocitopenica immune cronica, ma ha dimostrato efficacia in ambito clinico anche nell'acuta, anche se meno studiata. Possono essere usati per trattare unicamente pazienti Rh0(D) positivi, in quanto quelli negativi non mostrano risposta, e i pz non splenectomizzati rispondono meglio.

La dose è da 50 a 75 microgrammi/kg (con la dose da 75 microgrammi più utilizzata, in quanto causa un più rapido e prolungato aumento della conta piastrinica e senza un peggioramento degli effetti avversi in breve infusione endovenosa o iniezione sottocutanea ^[51]. L'effetto dura da 1 a 5 settimane.

Gli effetti collaterali sono mal di testa, nausea, brividi e febbre nel 3% delle infusioni e solo raramente vengono classificate come severe.

È inevitabile un certo grado di emolisi, che risulta evidente al laboratorio con diminuzione dell'emoglobina da 0,5 a 2 g/dl, solo raramente è severa ^[49]; in taluni pazienti, la reazione emolitica può essere particolarmente accentuata (caduta dell'emoglobina al di sotto dei 2 gr/dl), risultando in CID, insufficienza renale acuta, insufficienza respiratoria acuta e potenzialmente morte.

L'incidenza di questa occorrenza, definita anche **reazione emolitica acuta severa** (AHR) è stimata tra lo 0,02 e lo 0,04%.

Fattori di rischio comprendono una anemia emolitica autoimmune sottostante, insufficienza renale, cirrosi, tumori, altri disordini autoimmuni e infezioni attive, in particolare una infezione acuta o recente da parte del virus Epstein-Barr. ^[51]

SITUAZIONE CLINICA	OPZIONI TERAPEUTICHE
Trattamento iniziale di PTI di nuova diagnosi:	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroidi <ul style="list-style-type: none"> ▪ Desametasone; ▪ Metilprednisolone; ▪ Predniso(lo)ne; • IVIg; • Anti-ID
Terapie aggiuntive:	<ul style="list-style-type: none"> • Terapie mediche; <ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapie mediche con robusta evidenza; <ul style="list-style-type: none"> ❖ Rituximab; ❖ TPO-RAs: eltrombopag, Avatrombopag, Romiplostim; ❖ Fostamatinib; ▪ Terapie mediche con evidenza meno robusta: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Azatioprina; ❖ Ciclofosfamide; ❖ Ciclosporina A; ❖ Danazolo; ❖ Dapsone; ❖ Micofenolato mofetile; ❖ TPO-RA switch; ❖ Alcaloidi della Vinca; • Terapie chirurgiche: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Splenectomia
Trattamento di supporto nei pazienti con fallimento terapeutico precedente:	<ul style="list-style-type: none"> • Splenectomia aggiuntiva; • Alemtuzumab; • Combinazione di terapia iniziale e aggiuntiva; • Combinazione chemioterapica; • Trial clinici; • Trapianti di cellule staminali; • Splenectomia, se non ancora effettuata prima; • Terapia di supporto.

Table 5. Provan D. et al. Updated International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Blood advances, Vol.3 number 22. 2019

Trattamento di emergenza nei bambini in qualsiasi stadio di PTI:

- Terapia di combinazione, che include: trasfusione piastrinica, corticosteroidi endovena e IVIg, con o senza Anti-D se raccomandato. La trasfusione piastrinica dovrebbe essere somministrata in bolo, seguita da una infusione continua in combinazione a steroidi ad alte dosi endovena (ad esempio Metilprednisolone 30 mg/Kg al die). IVIg (0,8-1,0 gr/Kg al die con o senza anti-D endovena in singola dose (75 µg/Kg)) dovrebbero essere somministrate in caso di emorragia intra-cranica o sanguinamento severo o che mette a rischio la vita del paziente. Una seconda dose di IVIg e steroidi endovena potrebbe essere necessaria se non viene vista una risposta piastrinica entro 24 ore dalla dose iniziale.
- IVIg, steroidi e anti-D endovena possono essere utilizzati per stimolare un incremento della conta piastrinica il più velocemente possibile. Gli anti-fibrinolitici possono essere utilizzati se il sanguinamento continua nonostante la terapia.
- Se vi è una emorragia intra-cranica, una splenectomia di emergenza e/o un controllo neurochirurgico del sanguinamento devono essere presi in considerazione in aggiunta alla terapia medica di emergenza, ma il trattamento medico non dovrebbe essere mai ritardato a causa delle procedure interventistiche e radiologiche.
- TPO-RAs devono essere presi in considerazione; possono aiutare nella risposta acuta e a prevenire il decremento della conta piastrinica se la risposta iniziale alla terapia di emergenza viene persa.

In un sanguinamento d'organo o in un sanguinamento che mette a rischio la vita del paziente, deve essere infusa una dose duplicata o triplicata di Piastrine insieme a corticosteroidi endovena ad alte dosi, IVIg, anti-D endovena e possibilmente vincristina. L'obiettivo è quello di aumentare la conta piastrinica il più velocemente possibile in maniera tale da minimizzare o eliminare il sanguinamento grave e continuare a mantenere una buona conta piastrinica finché il sanguinamento non si sia bloccato o il rischio di risanguinamento si sia risolto. Il rischio di sanguinamento dopo l'emorragia intracranica può necessitare di trattamento a lungo termine. La splenectomia di emergenza è inutile a meno che il paziente non abbia avuto risposta a multipli trattamenti. Il fattore VIIa ricombinante è supportato da studi unicamente in pazienti con emorragia massiva a seguito di un trauma^[53].

Trattamento delle PTI persistenti e croniche nel paziente pediatrico:

- La maggior parte dei pazienti possono essere gestiti con una vigile attesa;
- La rescue therapy con corticosteroidi, IVIg e/o anti-D endovena può essere utilizzata nei pazienti in regime di vigile attesa per trattare episodi di sanguinamento acuto;

- Pazienti che hanno episodi di sanguinamento frequenti o gravi o con bassa qualità della vita devono essere riferiti a un ematologo con esperienza nel trattamento delle PTI pediatriche;
- Diversi studi in ambito pediatrico supportano l'utilizzo dei TPO-RAs nei pazienti con PTI cronica o persistente, dimostrando una buona risposta e una riduzione della frequenza di sanguinamento con assenza di effetti collaterali nella maggior parte dei pazienti^[53];
- Se non vi è risposta, o nel caso dovesse essere persa, può essere effettuata una sostituzione con un TPO-RA alternativo e considerata la combinazione con micofenolato mofetile o altri immunosoppressori;
- Nei pazienti con fallimento della terapia con TPO-RAs, specialmente ragazze adolescenti, il Rituximab e il Desametasone devono essere presi in considerazione^[53].

Studi hanno dimostrato che fattori di rischio per l'insorgenza di PTI cronica sono: età adolescenziale, elevata conta piastrinica e assenza di precedenti infezioni, mentre fattori di rischio meno riconosciuti sono: il sesso femminile e una diminuzione delle Ig^[53].

Molti bambini si stabilizzano con una adeguata conta piastrinica ($>20-30 \times 10^9/L$), non hanno sintomi tranne che in caso di ferite e non traggono alcun beneficio dalla restrizione nelle loro attività.

Il ruolo della pubertà nella cronicizzazione o nella persistenza della PTI rimane incerto. Lo sviluppo delle mestruazioni può essere problematico e può essere gestito con agenti anti-fibrinolitici e/o terapia ormonale^[53].

RISPOSTA ALLA TERAPIA:

La risposta al trattamento è definita in base alla conta piastrinica e al sanguinamento. L'IWG definisce come:

- **Risposta COMPLETA:** in caso di risoluzione dei sintomi associati al sanguinamento e conta piastrinica di almeno $100 \times 10^9/L$;
- **Risposta PARZIALE:** in caso di sanguinamenti non clinicamente rilevanti e conta piastrinica tra 30 e $100 \times 10^9/L$, che sia almeno doppia rispetto al baseline del paziente;
- **NESSUNA Risposta:** quando la conta piastrinica è al di sotto di $30 \times 10^9/L$ o meno del doppio del baseline del paziente o presenza di sanguinamenti continui e clinicamente rilevanti.

L'IWG, inoltre, definisce “**refrattari**” i pazienti che presentano i seguenti criteri:

1. Pazienti che non hanno avuto almeno un periodo di remissione dopo la splenectomia (o che hanno avuto una ricaduta post-splenectomia);

2. Pazienti che hanno una severa PTI tale da richiedere trattamento per ridurre il rischio di sanguinamento;
3. Pazienti con diagnosi di PTI ulteriormente confermata.

Considerando i risultati ottenuti con i nuovi trattamenti per la PTI sembra corretto definire “**refrattarietà**” quella mostrata dai pazienti che in maniera specifica non rispondono alla terapia ^[56].

Ricadute o fallimento della terapia:

Molti pz trattati con glucocorticoidi, immunoglobuline endovenose e anti-D tornano trombocitopenici in poche settimane, ma rispondono nuovamente alla terapia una volta ripresa. Solitamente i pz che richiedono terapia e quelli che non rispondono al trattamento iniziale con glucocorticoidi, immunoglobuline o anti-D vengono trattati con una terapia di prima linea alternativa.

Trattamento della Porpora trombocitopenica immune cronica:

Nel 20% dei bambini con diagnosi di porpora trombocitopenica immune, la trombocitopenia persiste per più di 6 mesi. Questa è più frequente nelle femmine sia adolescenti che adulte rispetto ai maschi ed è spesso associata ad altre patologie autoimmuni o assieme ad altre condizioni che predispongono a disturbi dell'autoimmunità come il linfoma. Un terzo dei bambini va in remissione spontanea dopo mesi o un anno. Il 5% ha una condizione ricorrente, con episodi intermittenti di trombocitopenia seguita da periodi di remissioni (in questi momenti un aumento della sintesi di piastrine ne bilancia la distruzione. Durante le esacerbazioni, infezioni o altre cause pregiudicano la produzione di piastrine da parte del midollo).

La valutazione dei pazienti con porpora trombocitopenica immune cronica include aspirato midollare, screening per immunodeficienze, LES e altre patologie autoimmuni (test anticorpi antinucleo, test di Coombs diretto, test per anticorpi anti-fosfolipidi, test di funzionalità tiroidea) e test sierologico per HIV. Analisi del sangue e striscio periferico possono aiutare nell'escludere disturbi familiari.

L'obiettivo primario del trattamento è prevenire l'emorragia, non curare la patologia, e così come per la forma acuta le scelte terapeutiche si devono basare più sui sintomi che sulla conta piastrinica. Dato che l'obiettivo è una conta piastrinica sicura, piuttosto che una normale, spesso l'osservazione è l'approccio appropriato in molti pz.

- **Splenectomia:** è una tecnica che si pensa sia efficace, in quanto la milza è il più importante sito sia di distruzione piastrinica che di produzione di autoanticorpi.

Rimane l'intervento più prevedibilmente in grado di ottenere la remissione a lungo termine nei bambini con porpora trombocitopenica cronica (Nathan D. G. 2014), ciò nonostante è un trattamento che andrebbe preso in considerazione in caso di fallimento di tutte le terapie mediche disponibili, nel caso in cui il paziente presenti sanguinamento correlato alla trombocitopenia, e se la sua vita o qualità della vita dovessero essere fortemente a rischio^[53]; è però raccomandato aspettare dai 12 ai 24 mesi dalla diagnosi prima di effettuare la splenectomia, in quanto ci potrebbe essere remissione o stabilizzazione della patologia^[53]; è una procedura che deve essere evitata, qualora fosse possibile, prima dei 5 anni di età. Sarebbe utile fare una rivalutazione della diagnosi di PTI escludendo diagnosi alternative, tra cui la trombocitopenia ereditaria, l'insufficienza midollare, la trombocitopenia indotta da farmaci, le infezioni virali sub-cliniche, le sindromi da immunodeficienza (CVID, Sindrome linfoproliferativa autoimmune) e le Sindromi mielodisplastiche^[53].

Bisognerebbe, altresì, assicurarsi prima di effettuare l'intervento di splenectomia, che il paziente si sia sottoposto a tutte le vaccinazioni per lui disponibili, tra cui almeno il vaccino Pneumococcico 13-valente coniugato, seguito dal vaccino Pneumococcico 23-valente 4 settimane dopo, il vaccino per H. Influenzae di tipo B, ed entrambi i vaccini Meningococcici che vadano a coprire tutti i 5 sottotipi di specie^[53].

È un intervento che preferibilmente si esegue in laparoscopia e che viene preso in considerazione in pazienti in cui il rischio di emorragia non permette la semplice osservazione, ciononostante bisogna tenere a mente che la remissione può essere ritardata e c'è rischio di sepsi post-splenectomia. Inoltre, in caso vi fosse una PTI dovuta all'Immunodeficienza, è consigliabile, per ridurre il rischio di sepsi post-splenectomia, valutare la risposta ai vaccini anti-Pneumococcici.

Per assicurare l'emostasi la conta piastrinica può essere aumentata prima dell'operazione con glucocorticoidi, immunoglobuline endovenose o anti-D, anche se molti pz avranno comunque trombocitopenia al momento dell'intervento.

La trasfusione di piastrine è indicata solo per i sanguinamenti intraoperatori.

La maggior parte dei pazienti risponde bene a questa procedura, studi hanno infatti messo in luce che la splenectomia nella PTI è in grado di raggiungere risultati stabili e duraturi; vi è un rate di risposta iniziale pari a 83-97%, che diminuisce fino al 50% dopo 20 anni di follow up^[53].

Ricadute dopo la risposta immediata alla splenectomia possono essere dovute alla soppressione da parte di virus della trombopoiesi. Se la trombocitopenia persiste si può considerare la presenza di una milza accessoria (40% dei pz con trombocitopenia

persistente avranno una milza accessoria residua che può essere vista con tecniche di imaging molto sensibili) ^[49].

Il maggiore rischio dopo la splenectomia è quello di incorrere in una sepsi che potrebbe risultare essere fatale a causa di microrganismi incapsulati.

Il rischio di setticemia in pazienti splenectomizzati è di 1 per ogni 300 pz su 1000 pazienti l'anno ^[49].

Altri rischi risultano essere il tromboembolismo e le infezioni come la polmonite e la meningite, eventi che si possono risolvere semplicemente o possono in alcuni casi mettere a rischio la vita del paziente. Queste complicanze possono verificarsi o pochi giorni dopo l'intervento o durante il follow up ^[53].

Per abbassare il rischio di contrarre l'infezione, quello che si potrebbe fare è consigliare la vaccinazione al paziente per pneumococco, per l'Haemophilus influenzae di tipo B e per il meningococco a due settimane prima dell'intervento. In più, si potrebbe fare profilassi con penicillina, che è indicata in quei pazienti splenectomizzati di età superiore a 5 anni ^[49], e le linee guida raccomandano anche l'effettuazione di un emocromo ogni anno ^[53].

La terapia profilattica antibiotica e anticoagulante che si può attuare prima dell'intervento deve essere presa in considerazione per tutti i piccoli pazienti candidati a questo intervento.

Utile alla valutazione del flusso sanguigno a livello della vena porta è l'utilizzo dell'ecografia addominale, esame diagnostico utile per predire il rischio di trombosi portale ^[53].

Come raccomandazioni post-splenectomia in pazienti con PTI, diversi studi raccomandano invece che il paziente debba seguire una profilassi antibiotica a lungo termine e che venga vaccinato in accordo alle linee guida nazionali.

Il rischio di infezione dato da microrganismi polisaccaridici incapsulati (Pneumococco) deve essere sempre valutato, così come è da tenere presente che il bambino possa più avanti nella sua vita lavorare in una scuola, lavorare con animali (veterinario), o che viaggi in aree che presentino Babesia, Malaria o Dengue in forma endemica o epidemica ^[53].

Anticorpi monoclonali che mirano alle cellule b e t:

- **Rituximab:** un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro CD20, comunemente utilizzato nella terapia cronica per la trombocitopenia immune primaria nonostante i pochi dati che ne documentino l'efficacia nei bambini affetti da questa condizione clinica. Generalmente lo si somministra in quattro infusioni per via endovenosa settimanalmente, di 375 mg/m² ciascuna.

In bambini che hanno fatto terapia con Rituximab a basse dosi sono stati registrati dei riscontri positivi. Quello che provoca è un rapido esaurimento delle cellule pre-B e dei linfociti B che dura dai 6 ai 12 mesi. Le cellule pre-B presentano l'antigene alle cellule T e l'interruzione di questa interazione può attenuare la risposta autoimmune [49].

Il Rituximab, inoltre, può causare reazioni fatali all'infusione, reazioni muco-cutanee severe, riattivazione di HBV e leucoencefalopatia progressiva multifocale. I pazienti, prima della somministrazione di Rituximab, dovrebbero effettuare uno screening per l'HPV; quelli che presentano una precedente infezione da HBV dovrebbero essere monitorati, sia durante che per diversi mesi dopo il trattamento con Rituximab, mentre quelli con infezione attiva, che necessitano di terapia con Rituximab, dovrebbero ricevere in associazione anche il trattamento antivirale [53].

Eventi avversi, associati a terapia con Rituximab in PTI, sono solitamente leggeri o moderati, con una incidenza di infezione di severità variabile molto bassa, tra questi si possono elencare il rash orticarioide, mal di testa, brividi, febbre e livelli anormali di Ig. Non sono stati riportati di tossicità a lungo termine dovuti a deplezione delle cellule B. Si è inoltre visto che in alcuni casi di leucoencefalopatia multifocale, conseguente a terapia con Rituximab in pazienti con PTI erano associati a linfoma e LES o comunque a pazienti con severa immunosoppressione o trattamenti combinati [53].

Una particolarità evidenziata in diversi studi è che la risposta a vaccini coniugati o polisaccaridici fosse inferiore nei pazienti con PTI trattati con Rituximab, fin quando i valori normali di linfociti B non fossero tornati a regime per più di 6 mesi [53].

Degli studi hanno dimostrato che la risposta alla terapia con Rituximab può essere correlata alla terapia con steroidi o con altri trattamenti precedenti; inoltre, pazienti che rispondevano alla terapia con Rituximab si è evidenziato avere una età superiore a coloro che erano non responsivi.

Il sesso, il numero di infusione, il numero di trattamenti precedenti, la splenectomia e la conta piastrinica sembrano non influenzare la probabilità di risposta alla terapia.

- **Alemtuzumab:** è un anticorpo monoclonale diretto contro CD52, una proteina che riscontriamo sia sulle cellule B che T. [49]

Parte dell'effetto dell'alemtuzumab potremmo attribuirlo alla deplezione delle cellule B, come per il Rituximab, e parte alla deplezione delle cellule T. A differenza del Rituximab invece, provoca una profonda e generalizzata immunosoppressione associata a infezioni opportunistiche [49].

- **Fostamatinib:** è una piccola molecola, primo ed unico inibitorie della tirosinchinasi della milza (Syk), approvato recentemente dalla FDA per il trattamento della PTI Cronica nell'adulto in pazienti con insufficiente risposta ai trattamenti precedenti (splenectomia, agonisti del recettori della trombopoietina e /o rituximab) ^[53].

Altri agenti immunosoppressivi:

- **Azatioprina:** agisce in maniera preferenziale sui linfociti ed è stato uno dei primi farmaci ritenuti efficaci nella cura della porpora trombocitopenica immune cronica refrattaria. Il range di dose raccomandato va da 50 a 200 mg/m²/giorno per os. La terapia continuativa da 4 a 6 mesi è necessaria prima che il pz sia ritenuto non responsivo. Una volta ottenuta la risposta la dose va diminuita alla minima dose che dia una conta piastrinica emostatica. Azatioprina e corticosteroidi orali possono essere sinergici e l'uso dell'azatioprina consente la diminuzione della dose di corticosteroidi. La tossicità include leucopenia dose-dipendente, infezioni opportunistiche e aumentato rischio di tumore ^[49].
- **Ciclofosfamide:** usato per trattare porpora trombocitopenica immune con una risposta simile a quella dell'azatioprina, ma presenta rischi maggiori. Effetti collaterali comprendono mielosoppressione, alopecia, nausea, infertilità, teratogenicità, cistite emorragica, e aumentato rischio di tumore.
- **Ciclosporina:** sovverte le funzioni delle cellule T tramite inibizione della calcineurina. Ci sono case reports di pz con porpora trombocitopenica immune refrattaria che hanno aumentato la conta piastrinica dopo trattamento con ciclosporina. Una dose iniziale di 5 mg/Kg al die viene divisa in dosi orali con lo scopo di ottenere livello sierici di ciclosporina di 200-400 nanogrammi/ml. Se invece non vi è risposta, il farmaco va sospeso dopo 4 settimane. Come effetti collaterali troviamo: l'ipertensione, l'insufficienza renale, l'irsutismo, la disfunzione epatica ^[49].
- **Tacrolimus:** ha un meccanismo di azione simile alle ciclosporine. La dose iniziale raccomandata è da 0.15 a 0.3 mg/Kg al die. Come effetti collaterali troviamo: l'ipertensione, il tremore, il mal di testa e l'iperglicemia ^[49].
- **Mico-fenolato mofetile:** è un profarmaco dell'acido mico-fenolico che inibisce un enzima della via di biosintesi delle purine. Inibisce la proliferazione sia delle cellule B che delle cellule T. Ha pochi effetti collaterali ed è ben tollerato ^[49].
- **Alcaloidi della vinca:** vincristina e vinblastina possono dare risposta in alcuni pazienti con porpora trombocitopenica immune. Il farmaco si lega alla tubulina ed inibisce la polimerizzazione dei microtubuli. La dose di vincristina è di 1.5 mg al metro quadro

endovena, mentre quella di vinblastina è di 6 mg al metro quadro endovena. L'efficacia dei due farmaci è comparabile. Le dosi vengono ripetute settimanalmente per un mese. Come effetti collaterali abbiamo: la neuropatia periferica, la costipazione e l'alopecia. Inoltre, la vinblastina causa mielo-soppressione dose-dipendente ^[49].

- **Danazolo:** è un androgeno attenuato che ha mostrato di incrementare la conta piastrinica in pz con porpora trombocitopenica immune refrattaria, anche se il meccanismo di azione non è ancora chiarito.

La dose tipica è dai 300 ai 400 mg/ metro quadro al giorno per os. Generalmente, sono necessari 2 mesi prima che sia evidente la risposta.

Come effetti collaterali abbiamo: l'acne, la ritenzione di fluidi, l'irsutismo, l'abbassamento della voce nelle donne, mal di testa, la nausea, il rash, l'indolenzimento al seno e l'oligomenorrea o l'amenorrea.

- **Interferon-alfa:** il trattamento con interferon-alfa mostra un significativo, seppur transiente, aumento della conta piastrinica.

La dose raccomandata è di 3 milioni unità/ metro quadro sottocute 3 volte a settimane per 4 settimane. Come effetti collaterali abbiamo sintomi influenzali e neutropenia.

- **Chemioterapia combinata:** la chemioterapia combinata con o senza trapianto di cellule staminali autologhe è risultata essere efficace negli adulti. ^[49]

Agenti stimolanti la trombopoiesi:

Tre nuovi farmaci in grado di trattare la porpora trombocitopenica immune stimolando la trombopoiesi, sono:

1. **Romiplostim:** è una proteina ricombinante con due domini: un peptide che lega il recettore c-MPL della trombopoietina e il dominio Fc di un anticorpo che aumenta l'emivita in circolazione. Si è dimostrato efficace e ha minima tossicità aumentando la conta piastrinica e la qualità della vita. ^[49]

Nei bambini, la dose iniziale raccomandata è di 1µg/Kg a settimana, somministrata per via sottocutanea; la dose può essere calibrata in base alla conta piastrinica ^[53]. In assenza di rischio trombotico, la dose iniziale consigliata è di 3 µg/Kg a settimana.

Si è dimostrato efficace nell'aumentare la conta piastrinica, rispetto al placebo, con dei rates di risposta che vanno dal 74 al 96%, con un tempo di risposta mediano dalle 4 alle 5 settimane ^[53]. Inoltre, in alcuni studi è emerso che non vi siano differenze tra i pazienti splenectomizzati e quelli non, mentre altri studi mettono in luce una minor risposta tra quelli splenectomizzati.

Il trattamento con Romiplostim dovrebbe essere terminato qualora la conta piastrinica non aumentasse a 4 settimane di trattamento a dosaggio massimale. Se invece, la risposta andasse persa, si potrebbe considerare un test per anticorpi anti-Romiplostim ^[53].

2. **Eltrombopag:** è un'altra piccola molecola agonista di c-MPL che si lega alla sua porzione transmembrana piuttosto che al sito di legame per la trombopoietina.

È somministrato una volta al giorno per os ^[49], o più di due ore prima o 4 ore dopo prodotti contenenti cationi polivalenti (calcio), questo perché questa molecola è un chelante. Se non vi è una risposta alla dose massimale entro 4 settimane, il trattamento deve essere interrotto. ^[53]

La decisione sul dosaggio da attuare deve tenere in considerazione l'età del paziente (bisogna usare una dose minore tra gli 1 e i 5 anni di età, presenza di insufficienza epatica (anche in questo caso la dose va ridotta), e se il paziente presenti nella sua ascendenza parenti originari dell'Asia dell'Est). Inoltre, la dose deve essere regolata in base alla conta piastrinica fino a un massimo di 75 mg al die.

L'Eltrombopag può causare scompenso epatico nei pazienti con epatite C cronica a rischio di epatotossicità. Test epatici ed esami emocromocitometrici completi devono essere eseguiti regolarmente durante il trattamento ^[53]. Ha pochi effetti collaterali, se non tossicità epatica reversibile. ^[49]

L'utilizzo di Eltrombopag è stato meglio studiato nei pazienti con PTI Cronica ma, è stata dimostrata una buona risposta soprattutto nei pazienti con PTI di nuova diagnosi; Lo studio ha inoltre messo in luce una comparabilità di risposta al trattamento tra i pazienti con PTI Cronica e Persistente, in quanto simile sia nell'una che nell'altra.

La dose iniziale del trattamento è di circa 50 mg/die per pazienti con PTI Cronica, con una risposta variabile ma che si attesta tra il 50% e l'88,8%.

L'utilizzo è associato ad una diminuzione della probabilità di sanguinamento e probabilità di raggiungere una conta piastrinica $> 50 \times 10^9/L$ 26 volte maggiore rispetto che con l'utilizzo di un placebo ^[53].

È stato inoltre riportato un tasso di risposta piastrinica mediana del 75,2% in 15 mesi; ciò nonostante, si è evidenziato che i valori piastrinici ritornino ai valori baseline all'incirca 2 settimane dopo la fine del trattamento; Mentre sul tasso di risposta sembrano non influire l'aver eseguito una splenectomia, il valore di conta piastrinica baseline, altri trattamenti concomitanti e il numero di precedenti trattamento per PTI ^[53].

3. **Avatrombopag:** è un' agonista del recettore della Trombopoietina, recentemente approvato dalla FDA e attualmente utilizzato nel trattamento delle PTI Croniche negli adulti.

Presenta un meccanismo di azione simile a quello di Eltrombopag , e come questo è somministrato per os, ma non presenta interazioni con cibo o cationi, non richiede il monitoraggio della funzione epatica ed è dalle 3 alle 4 volte più potente di Eltrombopag nello stimolare l'aumento della conta piastrinica nei volontari sani ^[53].

Sia il Romiplostim che l'Eltrombopag sono stati molto studiati nei bambini, ciò ha portato la FDA e l'European Medicines Agency a licenziarli per i pazienti pediatrici con età superiore ad un anno e con una PTI superiore ai 6 mesi di durata, che presentano risposta insufficiente a corticosteroidi, immunoglobuline e splenectomia.

È una terapia che va attuata alla minor dose possibile, in maniera tale da mantenere una conta piastrinica superiore a $50 \times 10^9/L$.

Non esiste un consenso generale sulla durata della terapia con questi agenti nel caso si rivelino efficaci; è raccomandata la diminuzione della dose dopo 6-12 mesi di risposta stabile con conta piastrinica $>50 \times 10^9/L$, in maniera tale da evincere se la terapia può essere sospesa o meno ^[53].

In caso di fallimento, si può provare a diminuire nuovamente la terapia in un momento successivo. La successiva scelta di intraprendere altre terapie come Rituximab, immunosoppressori o splenectomia, deve essere discussa approfonditamente col paziente e con la famiglia.

Uno studio retrospettivo sull'uso dei TPO-RAs nei bambini con PTI ha messo in luce una risposta stabile del 40% e nessuna differenza significativa nei pattern di risposta tra Eltrombopag e il Romiplostim; ciò nonostante, la trombocitosi è risultata essere più presente nei pazienti trattati con Eltrombopag piuttosto che il Romiplostim ^[53].

Trattamento di emorragie correlate a porpora trombocitopenica immune con rischio per la vita:

L'emorragia intra-cranica o altri sanguinamenti che mettono a rischio la vita del pz rendono obbligatori interventi con modalità terapeutiche multiple tra cui immunoglobuline endovenose, anti-D, glucocorticoidi ad alte dosi, trasfusioni di piastrine, o un uso combinato di queste metodiche. Anti-D e immunoglobuline endovenose, inibendo i fagociti attraverso meccanismi differenti ma sinergici, possono essere usati insieme nei sanguinamenti severi. Antagonisti dei recettori della trombopoietina hanno invece, un ruolo limitato.

TRATTAMENTO:	SOMMINISTRAZIONE:	DOSE:	POSOLOGIA:	PRO:	CONTRO:	NOTE:
• Desametasone:	orale;	28mg/m ² al die;	3 dosi al die x 4 per 6 mesi;	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilità; • Basso costo; • Efficacia a breve termine; • Ritarda la splenectomia; 	<ul style="list-style-type: none"> • Effetti collaterali; • Bassa efficacia lungo termine; 	Non licenziato per bambini; dosi per riferimento.
• Eltrombopag:	orale;	1. 5 mg (1-5 anni); 2. 0 mg (6-17 anni); 3. 5 mg (in pz dell'Asia dell'est);	1 al die;	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia; • Profilo di sicurezza; • Ritarda la splenectomia; 	<ul style="list-style-type: none"> • Restrizioni dietetiche; • Effetti collaterali; • Costo; • Sicurezza a lungo termine: limitata esperienza; 	Licenziato per i bambini; al momento seconda linea di trattamento nella PTI cronica; dosi per riferimento.
• Romiplostim:	sottocutaneo;	Dose non stabilita, 1-10 µg/Kg negli adulti;	1 a settimana;	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia; • Profilo di sicurezza; • Ritarda la splenectomia; 	<ul style="list-style-type: none"> • Somministrazione parenterale; • Effetti collaterali; • Costo; • Sicurezza a lungo termine: limitata esperienza; 	Non licenziato per i bambini, al momento seconda linea di trattamento in adulti con PTI cronica.
• Rituximab:	endovenosa;	375 mg/m ² , dose non stabilita;	1 volta a settimana per 4;	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia (la risposta può essere ritardata di 8 settimane); 	<ul style="list-style-type: none"> • Effetti collaterali; • Efficacia a lungo termine sconosciuta nei bambini; 	Non licenziato per i bambini.
• Azatioprina, Ciclosporina A, Ciclofosfamide, Danazolo, Dapsone, Micofenolato mofetile,	endovenosa / orale;	Dose non stabilita;	Differenti posologie;	<ul style="list-style-type: none"> • Può essere efficace in pz individuali; 	<ul style="list-style-type: none"> • Esperienza limitata; • Effetti collaterali che necessitano di misure anti-infettive; 	Non licenziati per i bambini; approccio individuale.

Alcaloidi della Vinca:						
<ul style="list-style-type: none"> • Splenectomia: 	open o laparoscopica;	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia nell'80%; risposta a lungo termine che diminuisce ; • È potenzialmente una cura; • Procedura standard; • Largamente disponibile 	<ul style="list-style-type: none"> • Controindicata nei bambini piccoli (<5 anni); • Complicazioni (infezioni, trombosi); • Vita senza milza. 	<ul style="list-style-type: none"> • Raramente eseguita nei bambini, difficile da studiare; Necessaria prevenzione da infezioni (vaccinazioni, antibiotico profilassi).

Kühne T., Diagnosis Management Immune Thrombocytopenia in Childhood. Hämostaseologia.

Qualità della vita nei bambini con PTI:

La qualità della vita dei bambini con PTI deve essere valutata utilizzando il KIT (Kid's IPT Tool), sia prima che dopo il trattamento, in modo da studiarne gli effetti del trattamento che vadano oltre il risultato clinico^[53].

In generale, la qualità della vita dei pazienti, specie quelli con PTI di nuova diagnosi, migliora dopo la risoluzione della patologia. Nello specifico si è evidenziato che i corticosteroidi possono andare a diminuire la qualità della vita dei bambini, mentre i TPO-RAs possono migliorarla ed il Romiplostim sembra migliorare il "parental burden" (è il peso della patologia sulla vita e qualità della vita stessa dei genitori del paziente).

Il KIT che è stato sviluppato nel 2017 è specifico per la PTI e consiste sia nel riportare la qualità della vita del bambino che la qualità della vita del bambino dal punto di vista dei genitori, oltre che la valutazione dell'impatto dei genitori^[53].

È possibile, altresì, utilizzare anche un questionario, il PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory). La qualità della vita dei bambini è più complicata da valutare rispetto agli adulti, tanto che molto spesso a differenza del paziente adulto, il paziente pediatrico invece di presentare astenia presenta irritabilità o depressione^[53].

Uno studio ha comparato la qualità della vita di bambini che hanno ricevuto il trattamento con quelli gestiti unicamente con l'osservazione. La qualità della vita non è risultata essere migliorata post trattamento; lo score KIT più basso è stato evidenziato nei pazienti trattati con Prednisone; Nella sezione riservata al genitore, lo score KIT ha messo in luce un valore peggiore sempre in quei

pazienti trattati con Prednisone e in quelli di nuova diagnosi. Tutto ciò ha sottolineato che gli effetti collaterali della terapia andavano ad impattare così tanto la qualità della vita dei pazienti da controbilanciare gli effetti positivi del trattamento; nello specifico per quello che riguarda il Romiplostim, si è evinto un miglioramento della qualità della vita oltre che una riduzione del parental burden^[53].

Trombocitopenia associata a disordini linfoproliferativi e autoimmuni:

La porpora trombocitopenica immune può essere una manifestazione di un disordine auto-immune associato o uno stato di immuno-deficienza. Questo è particolarmente vero in bambini piccoli che sviluppano porpora trombocitopenica immune refrattaria e cronica o ragazzi adolescenti con sintomi sistemici.

La sindrome linfoproliferativa autoimmune è una rara sindrome che si sviluppa nella prima infanzia caratterizzata da linfadenopatia massiva, ma non maligna, splenomegalia, iper-gammaglobulinemia e manifestazioni auto-immuni tra cui trombocitopenia immune e anemia emolitica.

È stata collegata a un difetto ereditario di FAS e altri geni che regolano l'apoptosi dei linfociti. Un accumulo anormale dei linfociti causa linfadenopatia, epatosplenomegalia e ipersplenismo.

La linfadenopatia è più pronunciata nei bambini piccoli e diminuisce più tardi con l'età; pz con sindrome linfoproliferativa autoimmune esibiscono episodi di citopenia autoimmune che includono citopenia, anemia emolitica, neutropenia o citopenia combinata.

Una porzione significativa di bambini con porpora trombocitopenica immune possono avere una variante della sindrome linfoproliferativa autoimmune.

La linfadenopatia e la citopenia, associate alla sindrome linfoproliferativa autoimmune, generalmente, rispondono alla terapia con glucocorticoidi. Il mico-fenolato mofetile e il sirolimus sono altrettanto altamente efficaci. Il rituximab può dare ipogammaglobulinemia, perciò dovrebbero essere utilizzati altri immuno-soppressori. I pz con sindrome linfoproliferativa autoimmune hanno un altissimo rischio di sepsi post-splenectomia, quindi la splenectomia non è raccomandata.

La trombocitopenia si verifica nel 25% di pazienti con LES e può essere la prima manifestazione di autoimmunità. Sono implicati sia auto-anticorpi che immuno-complessi fissanti il complemento oltre che anticorpi anti-fosfolipidi. La terapia iniziale per la trombocitopenia in pz con LES sono i glucocorticoidi ma la patologia ricompare quando la dose viene diminuita, perciò è giustificato l'uso di gluco-corticoidi a lungo termine ma a basse dosi. La splenectomia può essere fatta con talvolta risposte comparabili con quella effettuata per la porpora trombocitopenica immune.

La trombocitopenia può essere associata alla sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi sia come disordine primario che associato al LES o ad altri disordini auto-immuni. È documentata la presenza di auto-anticorpi contro GPIIb/IIIa, GPIa/IIa e GPIb/9, l'attivazione delle piastrine da anticorpi anti-fosfolipidi può contribuire allo stato pro-trombotico in questi pz; in generale, la trombocitopenia è moderata. La terapia include glucocorticoidi e altri agenti immunosoppressivi.

La sindrome di Evans è la coesistenza di anemia emolitica auto-immune e trombocitopenia, inoltre, può essere presente neutropenia autoimmune. I disordini associati sono ad esempio la Dis-gammaglobulinemia. A causare l'anemia emolitica auto-immune e la trombocitopenia sono anticorpi distinti nei confronti delle piastrine e degli eritrociti e non quindi degli anticorpi cross-reattivi. In molti pz, il disordine è caratterizzato da esacerbazioni di trombocitopenia, anemia o neutropenia. La terapia con glucocorticoidi, immunoglobuline endovenose o splenectomia non è efficace. I pazienti con sindrome di Evans sono trattati con Rituximab che induce alla remissione nella maggior parte dei casi, anche se ci possono essere ricadute nell'arco dei successivi 12 mesi. Altre opzioni di trattamento includono micofenolato mofetile e ciclosporina. nei casi severi e refrattari si può prendere in considerazione il trattamento con cellule staminali ematopoietiche.

La trombocitopenia immune può complicare altre patologie autoimmuni come la dermatomiosite, l'artrite reumatoide giovanile, la tiroidite di Hashimoto, la malattia di Graves, la miastenia Gravis, MICI, sarcoidosi, l'enteropatia con perdita di proteine. Inoltre, la trombocitopenia può precedere, accompagnare o seguire patologie neoplastiche, specialmente disordini linfoproliferativi come linfoma di Hodgkin e non Hodgkin. Inoltre, è associata nell'infanzia alla leucemia linfoblastica acuta. In alcuni pazienti, la neutropenia di origine neoplastica si risolve con la risposta alla terapia anti-neoplastica, mentre in altri casi la trombocitopenia ha bisogno di una terapia specifica.

La trombocitopenia può presentarsi nel 5-10% dei pazienti con infezione da HIV. La distruzione immuno-mediata delle piastrine è il più grande fattore che porta a trombocitopenia in questi casi. Gli anticorpi sono diretti verso epitopi simili a quelli della porpora trombocitopenica immune idiopatica, come GPIIb/IIIa, oltre che immunocomplessi formati da anticorpi diretti contro l'antigene gp160/120. La maggior parte dei pazienti con trombocitopenia HIV-associata presentano diminuzione della produzione di piastrine, dovuta all'infezione nei confronti dei megacariociti o cellule stromali del midollo osseo. La trombocitopenia può presentarsi negli stadi iniziali dell'infezione da HIV ed è spesso riscontrata nei primi 2 anni. Solitamente, la conta piastrinica è di rado più bassa di 50000 unità microlitro e le emorragie sintomatiche sono poco comuni, nonostante nei pz con associata emofilia i sanguinamenti possono essere più severi e addirittura mettere a rischio la vita del pz. La terapia è simile a quella della porpora trombocitopenica immune, ma i pz possono rispondere anche alla terapia antiretrovirale. ^[49]

Trombocitopenia Neonatale Alloimmune (NAIT):

È una sindrome caratterizzata da trombocitopenia transiente, isolata e severa dovuta al trasferimento placentare di allo-anticorpi materni diretti verso antigeni ereditati per via paterni presenti sulle piastrine fetali ma assenti sulle piastrine materne. Questi antigeni sono glicoproteine di membrana che possono essere antigeni placentari umani, antigeni HLA o in numero minore antigeni ABH.

Caratteristiche cliniche e di laboratorio sono trombocitopenia severa (sotto le 10 000 unità microlitro). Manifestazioni cliniche includono invece petecchie, ematomi e sanguinamenti gastrointestinali. I bambini presentano un aumentato rischio per emorragia endocranica sia pre-natale che post-natale. La diagnosi è confermata dal test genotipico o sierologico, che include l'immuno- fenotipizzazione delle piastrine materne, paterne e se serve anche neonatali.

Come trattamento si effettua la trasfusione di piastrine materne irradiate e lavate. L'irradiazione previene la GVHD e possono essere utilizzate piastrine da altro donatore se quelle materne non sono disponibili. Immunoglobuline endovenose o glucocorticoidi possono essere utilizzati come misura temporanea, anche se hanno scarso beneficio. Le piastrine del neonato possono presentare una clearance accelerata per settimane, fin quando gli anticorpi anti-piastrine sono rimossi dalla circolazione; perciò, ci può essere bisogno di ulteriori trasfusioni dalla madre o da donatore.

Gravidanze future: il rischio aumenta nelle gravidanze successive e deve essere messo in atto un attento monitoraggio sia della mamma che del bambino nelle gravidanze future.

Trombocitopenia Neonatale Autoimmune:

È una trombocitopenia presente in bambini con madri che presentano porpora trombocitopenica immune, LES o altri disturbi autoimmuni. In generale, la condizione è meno severa rispetto alla forma alloimmune.

La diagnosi deve essere presa in considerazione quando sia la madre che il neonato mostrano sintomi di trombocitopenia.

La conta piastrinica a livello del cordone è raramente sotto alle 50 000 unità su microlitro e il rischio di emorragia intra-cranica è rara. Nonostante il rischio di sanguinamento, quindi, sia raro, i neonati con questa condizione devono essere monitorati strettamente, in quanto la conta piastrinica diminuisce nei giorni dopo la nascita.

La terapia viene solitamente iniziata con una conta piastrinica inferiore alle 40 000- 50 000 unità su microlitro e possono essere utilizzati gluco-corticoidi e immunoglobuline endovenose.

Porpora post-trasfusionale:

È molto rara nei bambini. La ritroviamo solo nel caso di donne con piastrine HPA-1A negative che viene reimmunizzata con questo allo-antigene durante una trasfusione.

Trombocitopenia immune dovuta a farmaci:

Numerosi farmaci possono essere causa di trombocitopenia anticorpo mediata, poiché vi è da parte di questi la capacità di produrre anticorpi, in presenza del farmaco stesso; solo la Procainamide porta alla formazione di anticorpi attivi anche in assenza del farmaco. In generale, il rischio è basso ma alcuni farmaci sono in grado con più probabilità di causare trombocitopenia rispetto ad altri^[49]. Solitamente, gli anticorpi prodotti a causa del farmaco sono transienti e spariscono quando la terapia viene terminata. Ciò nonostante, questa sensibilità una volta ottenuta rimane persistente per sempre.

Esistono diversi meccanismi patogenetici:

- Formazione dell'aptene: ossia piccoli componenti del farmaco possono legarsi covalentemente a proteine della membrana cellulare delle cellule del sangue e stimolare la produzione di anticorpi specifici. Un esempio è la penicillina (trombocitopenia penicillina indotta);
- Formazione del "epitopo compound": un esempio è la trombocitopenia indotta dalla chinina. Si pensa che questa si leghi in maniera non covalente a una o più proteine di membrana delle piastrine creando un "epitopo compound" riconosciuto da un autoanticorpo. Oltre alla chinina, i sulfamidici sono implicati in questo meccanismo e, nello specifico il sulfa-metossazolo è la causa più comune di trombocitopenia immune dovuta a farmaci;
- Autoanticorpi farmaco indotti: alcuni farmaci come i Sali d'oro, procainamide, levodopa e interferon-alfa causano la formazione di autoanticorpi che si legano alla membrana piastrinica anche in assenza del farmaco. Il meccanismo è poco chiaro.

Clinicamente si sviluppa una trombocitopenia severa un giorno dopo l'ingestione, ad esempio, di chinina in individui già sensitivizzati. Invece, solitamente è necessario una settimana in caso di individui che prendono il farmaco per la prima volta. Sintomi, come febbre e brividi, possono essere osservati; possono esserci anche sanguinamenti severi ad esordio improvviso; sono comuni vescicole emorragiche a livello della mucosa orale.

La presenza degli autoanticorpi piastrinici può essere verificata attraverso diverse tecniche; è sconsigliata invece la risomministrazione del farmaco nel tentativo di confermare la diagnosi.

Per quel che riguarda la terapia principale, questa prevede la sospensione del farmaco; In pazienti con una forma severa, possono essere utilizzati immunoglobuline endovenose o glucocorticoidi; mentre, in caso di emorragie che mettono a rischio la vita del paziente, può essere utilizzata la trasfusione piastrinica.

Trombosi e trombocitopenia indotta da eparina:

È una sindrome complessa con una incidenza che va dall'1 al 5% dei pazienti adulti esposti ad eparina, mentre nei bambini l'incidenza è probabilmente inferiore. La trombocitopenia solitamente inizia 5-10 giorni dopo l'inizio della terapia con eparina, o poche ore dopo se il paziente ha già ricevuto eparina in passato.

Il rischio è maggiore per l'eparina a basso peso molecolare. Casi di trombocitopenia severa (sotto le 10 000 unità microlitro) è raro, mentre tipicamente la conta piastrinica va tra le 20 000 e le 150 000 unità microlitro. Raramente, causa sanguinamenti e si risolve dopo la sospensione della terapia con eparina. Ciò nonostante, circa il 30% dei pazienti può andare incontro a trombosi arteriosa o venosa, in una condizione definita sindrome da trombocitopenia con trombosi, associata a una morbidità e mortalità significativa.

Per quanto riguarda la patogenesi, gli anticorpi sono diretti nei confronti dell'eparina e del PF4, ossia un costituente dei granuli alfa. A seguito del trattamento con eparina, il PF4 viene rilasciato in circolo e si lega con l'eparina a formare un antigene reattivo sulla superficie della piastrina. Le IgG contro questo complesso causano l'attivazione piastrinica legandosi al recettore Fc-gamma R II- A sulla superficie della membrana. ^[49]

PF4 si lega ai glicosamminoglicani sulla superficie delle cellule endoteliali a formare un altro target per il legame con gli anticorpi, portando a un danno anticorpo-mediato a livello dell'endotelio e predisposizione alla trombosi.

Questa patologia si sviluppa solo in una piccola percentuale di pazienti che fanno uso di eparina, ma la motivazione di ciò è ancora dibattuta.

Le manifestazioni trombotiche più frequenti sono rappresentate, in ordine decrescente da:

trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi arteriosa periferica, infarto miocardico acuto, necrosi cutanea e trombosi occlusiva di catetere intravasale. ^[68]

La diagnosi di trombocitopenia indotta da eparina si basa su clinica e laboratorio specie per quello che riguarda il riscontro di anticorpi anti-eparina-PF4. Per quello che riguarda i test di laboratorio, il gold standard è il test di rilascio della serotonina, ma è un test complesso.

Il test ELISA per gli anticorpi anti eparina-PF4 presenta risultati comparabili a questo test, ma ha specificità più limitata, con la possibilità di produrre falsi positivi. Dunque, un test ELISA negativo

esclude la patologia; Se il test ELISA è positivo, può essere fatto un test di rilascio di serotonina per confermare la diagnosi ^[49].

Per quello che riguarda il trattamento, quando si sospetta la patologia, bisogna interrompere la terapia con eparina, anche se molti pz presentano complicanze tromboemboliche nei giorni successivi. In questi pazienti non deve essere dato il Warfarin come sostituto negli episodi acuti, in quanto può causare una brusca diminuzione della proteina C, mettendo i pz a rischio di complicanze tromboemboliche. Anche l'eparina a basso peso molecolare è sconsigliata in quanto questa ha mostrato un aumento dell'aggregazione piastrinica causata da cross-reattività sia in vitro che in vivo. La lepirudina (irudina ricombinante) è efficace nel trattamento della trombocitopenia indotta da eparina. Nei bambini la lepirudina deve essere somministrata in infusione a 0.1 mg/kg/h con un a-PTT target di 1,5/2,5 volte il valore del paziente al basale.

Altri agenti utili in questa situazione sono l'argatroban e il fondaparinux. Il danaparoid (un eparinoide a basso peso molecolare formato da un mix di eparan solfato, dermatan solfato e una piccola quantità di condroitin solfato) è stato utilizzato a lungo per i pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (non è però più usato in America, sostituito dal fondaparinux). ^[49]

Disordini trombotici microangiopatici:

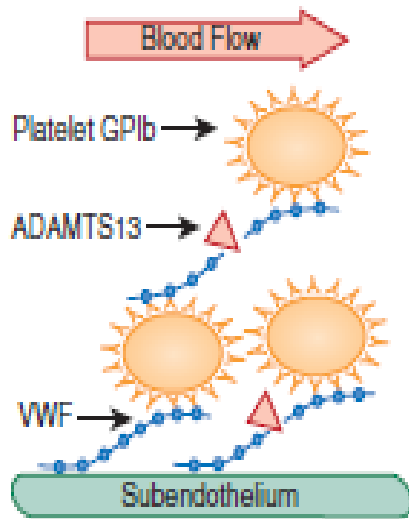
È uno spettro di disordini caratterizzati da trombocitopenia distruttiva, trombosi capillare disseminata e anemia emolitica micro-angiopatica. Spesso la disfunzione d'organo è causata da trombosi microvascolare e necrosi ischemica. I disordini trombotici microangiopatici possono essere primari o secondari e sono presenti forme sia acute che croniche recidivanti (familiari).

Le due forme principali nei bambini e negli adolescenti sono la porpora trombotica trombocitopenica (TTP o PTT) e la sindrome emolitico uremica (SEU o HUS). I pz con porpora trombotica trombocitopenica presentano sempre trombocitopenia ed emolisi dovuta a schistociti, spesso con deterioramento renale e del sistema nervoso centrale.

Nella sindrome emolitico uremica il processo microangiopatico è diretto più spesso, anche se non unicamente, al rene. Ciononostante, la differenza tra queste due forme può essere non così ben definita, tanto che nell'adulto le due sindromi sono viste come un'unica entità, mentre in ambito pediatrico sono distinte ^[49].

- **Porpora trombotica trombocitopenica:** è una sindrome caratterizzata da una aggregazione reversibile delle piastrine nella rete microvascolare che risulta in ischemia in differenti organi. I riscontri di: trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, problematiche neurologiche, febbre e anomalie a livello renale, sono presenti in molti pazienti. Altre

manifestazioni possono essere: pallore, emorragia, ittero, astenia, nausea e vomito, dolore addominale e toracico, ed artralgia o mialgia. Prima dello sviluppo della terapia il rischio di mortalità era superiore al 90%, mentre adesso è ritenuta una patologia curabile. Sono presenti due forme della patologia: una acuta ed acquisita ed una cronica, recidivante ereditaria e rara. La forma acuta può inoltre essere distinta in una forma primaria idiopatica e in una forma secondaria, dovuta a farmaci, infezioni e altri fattori.



[Nathan D. G., Oski F. A., Nathan and Oski's. Haemathology and Oncology of Infancy and Childhood, Elsevier, VIII Edizione, 2014. Figura 34-7. Patogenesi della porpora Trombotica Trombocitopenica. I multimeri di fattore di von-Willebrand facilitano l'adesione delle piastrine al sottoendotelio, legando il tessuto connettivo esposto alla glicoproteina piastrinica Ib (GPIb). Nel flusso sanguigno, lo shear stress svela i multimeri di fattori di Von Willebrand ultralarghi all'interno del trombo ricco in piastrine e permette a ADAMTS13 di clivare uno specifico legame Tyr-Met sul secondo dei tre domini A nelle subunità del fattore di Von Willebrand. Il clivaggio riduce la grandezza dei multimeri di fattori di Von Willebrand e limita la crescita del trombo. In assenza di ADAMTS13, l'accumulo di piastrine dovuto al fattore di Von-

Per quello che riguarda la patofisiologia, la lesione caratteristica della porpora trombotica trombocitopenica, è un trombo ialino formato da piastrine aggregate in assenza di risposta infiammatoria perivascolare. Queste lesioni si riscontrano principalmente a livello delle arteriole terminali e capillari di cervello, visceri addominali e cuore, ma non nei polmoni. Gli eritrociti sono danneggiati da questi trombi. Si ritiene che la causa dell'aggregazione piastrinica intravascolare nella porpora trombotica trombocitopenica sia dovuta a un eccessivo rilascio di multimeri del fattore di von Willebrand o alla loro insufficiente degradazione da parte di ADAMTS13, una metallo-

proteasi che scinde il fattore di von-Willebrand.

Una deficienza costituzionale o acquisita di questa proteina predispone gli individui alla patologia. Ad esempio, la forma cronica e recidivante è dovuta proprio alla mutazione con perdita di funzione di questo gene. Invece, le forme acute sono dovute a una deficienza acquisita di questa proteina risultante, ad esempio, dalla presenza di auto-anticorpi IgG rivolti verso questa. ^[49]

La porpora trombotica trombocitopenica ha una incidenza annuale stimata in 1-4 per milione di persone, è più comune nelle donne con picco di incidenza, tra i 30 e i 40 anni, ma è anche diffusa anche negli adolescenti. Solitamente si sviluppa in individui sani, ma il 15% dei pazienti presenta altre condizioni come infezioni virali o batteriche, gravidanza,

disordini del collagene (specie vascolare), pancreatite e tumore. Inoltre, diversi farmaci sono associati allo sviluppo della patologia, tra cui clopidogrel, chinina, ciclosporina e tacrolimus.

Lo sviluppo della sintomatologia è solitamente improvvisa, le più comuni manifestazioni iniziali sono i sanguinamenti e le problematiche neurologiche.

I sintomi neurologici progrediscono rapidamente e includono: mal di testa, confusione, stupor, coma, emiparesi, paralisi dei nervi cranici ed epilessia. La febbre nelle fasi iniziali non è comune ma si sviluppa nel corso della patologia. I criteri diagnostici principali sono la trombocitopenia e l'anemia emolitica micro-angiopatica. L'anemia può non essere presente nelle fasi iniziali, ma può esserci una rapida caduta dell'ematocrito successivamente.

I livelli di LDH sono aumentati non solo per l'emolisi ma anche e soprattutto per l'ischemia tissutale diffusa. Se sono presenti una necrosi e l'ischemia tissutale considerevoli, può svilupparsi la CID.^[49]

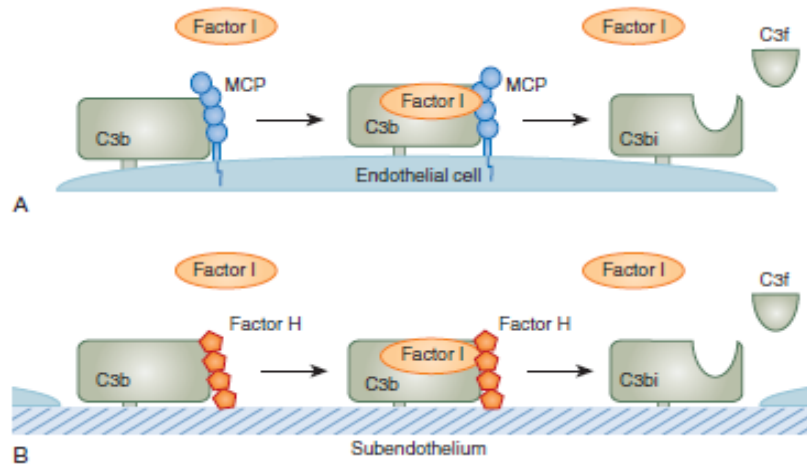
La diagnosi è confermata misurando l'attività di ADAMTS13 o misurando gli anticorpi inibitori nei confronti di questo enzima.

Il trattamento della forma congenita, che esibisce delle ricadute croniche, può essere fatto con plasma fresco in modo da rimpiazzare la proteina ADAMTS13 deficitaria. La posologia è determinata in maniera empirica, ma solitamente si fanno infusioni di plasma una volta ogni poche settimane o mesi.

La plasmaferesi (scambi plasmatici) è la terapia più importante per la forma acquisita con il 50-80% dei pazienti che arriva a risoluzione. Il meccanismo è attribuito alla rimozione degli anticorpi contro le proteasi del fattore di von Willebrand. I rischi di questa terapia sono importanti e includono emorragia e complicanze legate al catetere, come pneumotorace e infezioni. I glucocorticoidi possono essere usati in aggiunta. Il rituximab è in grado di dare una risposta completa in pazienti con la forma idiopatica refrattaria alla plasmaferesi. Inoltre, i pazienti con la forma secondaria a farmaci o dopo trapianto allogenico di midollo non hanno beneficio dalla plasmaferesi, così come pazienti con altre condizioni di base come il LES.

- **Sindrome emolitico-uremica:** è una anemia emolitica micro-angiopatica caratterizzata da trombosi capillare e necrosi ischemica. I reni sono gli organi maggiormente affetti, ma può presentarsi anche un insulto ischemico a livello di intestino, sistema nervoso centrale e altri organi. La patologia segue una affezione diarroica (soprattutto da *Escherichia coli* O157:H7). Si verifica soprattutto negli infanti e nei bambini piccoli, è la causa più comune di

insufficienza renale acuta tra questi. L'incidenza è approssimativamente di 1 ogni 100 000. Possiamo sottoclassificarla nelle forme enteropatica e atipica. [49]



[Figura 34-8. Il ruolo delle proteine regolatorie del complemento nella patogenesi della sindrome Emolitico Uremica Atipica.

- A. La proteina cofattore di Membrana (MCP), una proteina regolatoria del complemento, è espressa sulla superficie delle cellule endoteliali e di altre tipologie di cellule, e lega C3p che viene depositato sulla superficie cellulare in maniera spontanea o in risposta a un danno. Assieme a MCP, il fattore I della proteasi serinica plasmatica cliva C3b nella sua inattiva C3bi, prevenendo la successiva attivazione del complemento tramite la via alternativa. In pazienti con deficienza di MCP o del fattore I, vi è un eccessivo deposito del complemento e questo porta a ulteriore danno cellulare, necrosi delle cellule endoteliali ed infine trombosi.
- B. La necrosi delle cellule endoteliali espone la membrana basale che non possiede molecole regolatrici del complemento. Il fattore H, una proteina regolatoria del complemento derivante dal plasma, si lega alla membrana basale esposta e, in cooperazione con il fattore I, inattiva C3b che si è depositato a questo livello. Deficit del fattore H porta ad un deposito eccessivo del complemento a livello della membrana basale. [49]

- Per quel che riguarda la forma **enteropatica**, alcuni ceppi di batteri enterici producono una tossina citopatica, definita Verotossina, termine oggi rimpiazzato da tossina Shiga. La Tossina è il principale fattore che differenzia l'infezione da Escherichia Coli enteroemorragica (che causa diarrea acquosa), la Colite emorragica e la Sindrome emolitico uremica da l'Escherichia coli enteropatogena (associato a diarrea acquosa e vomito). Questa tossina è correlata al ricino e alla tossina colerica. Tutte queste tossine sono composte da una singola sub-unità A associata non covalentemente a un pentamero di sub-unità B identiche. L'attività enzimatica della tossina è propria della sub-unità A, mentre la sub-unità B è necessaria per l'up-take cellulare. La tossina viene endocitata e trasportata nel reticolo endoplasmatico; la sub-unità A, a sua volta, attacca l'RNA ribosomiale 28s causando il blocco della sintesi proteica e la morte della cellula infetta per apoptosi. Le cellule endoteliali del microcircolo renale sono particolarmente sensibili alla tossina. L'enterocolite emorragica è dovuta all'azione della tossina sulle cellule

endoteliali dei vasi della sottomucosa intestinale. Il danno tissutale, dovuto alla sindrome emolitico uremica, è dovuto alla diffusione della tossina dall'intestino ad altri organi. ^[49]

Dal punto di vista clinico, circa il 50% dei casi di sindrome emolitico uremica acquisita compaiono dopo infezione da Escherichia Coli O157:H7. La presenza di una elevata conta leucocitaria ed elevati livelli di proteina C reattiva sono fattori di rischio per la progressione della colite in sindrome emolitico uremica.

I sintomi gastro-intestinali possono essere da moderati a severi. La mucosa colica è emorragica e edematosa; infarti ischemici possono presentarsi a livello del colon e possono causare perforazione; la coprocoltura è positiva per il microrganismo patogeno; l'anemia e trombocitopenia associate con la sindrome emolitico uremica sono meno severe di quelle associate a porpora trombotica trombocitopenica: la conta piastrinica è solitamente maggiore di 100 000 unità per microlitro. Si può presentare insufficienza renale acuta con oliguria, ipertensione e proteinuria nei pazienti affetti. Cambiamenti dello stato mentale, attribuibili all'uremia, sono comuni.

La terapia di supporto è il trattamento più utilizzato. Inoltre, può essere fatta una flebo con soluzione isotonica nelle enteriti in modo da attenuare il danno renale. Dialisi e trapianto renale sono fatti solo se necessario. Gli antibiotici, invece, non arrecano beneficio, anzi possono essere controindicati (aumentano i livelli di tossina rilasciata in circolo).

Ulteriori trattamenti prevedono l'infusione di plasma fresco congelato, glucocorticoidi, eparina, agenti trombolitici e prostaciclina. Nonostante il trattamento, il 5% dei bambini con sindrome emolitico uremica muore e il 10% presenterà danno renale cronico severo. ^[49]

- Per quel che riguarda la forma **atipica**, circa il 10% dei pz pediatrici con sindrome emolitico uremica non presenta un antecedente diarrea emorragica. Esistono sia forme familiari che sporadiche di questa sindrome e questa è associata a una mortalità maggiore rispetto all'enteropatica. La metà di chi sopravvive ha una ricaduta e un terzo invece ha bisogno di dialisi cronica.

Il deficit dei regolatori del complemento è il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di questa forma. Più della metà dei pazienti ha una mutazione del fattore H o di MCP o del fattore I. Inoltre, autoanticorpi contro il fattore I sono stati trovati in questi pazienti. L'MCP e il fattore H sono cofattori del fattore I, una serin-proteasi che inattiva C3b e C4b. deficit del fattore H, MCP o del fattore I provocano una

eccessiva deposizione del complemento che promuove lo sviluppo di micro-trombi nei reni ed altri tessuti.

Infezioni invasive, dovute ad alcuni ceppi di Pneumococco possono causare questa forma atipica. Questi ceppi producono neuraminidasi che espongono l'antigene di Thomsen sugli eritrociti, sulle piastrine e sulle cellule glomerulari renali. Le IgM normalmente presenti nel plasma umano portano al legame con l'antigene, promuovono la fissazione del complemento e scatenano: anemia, trombocitopenia e uremia.

Per quello che riguarda il trattamento, nonostante la terapia con plasma sia spesso utilizzata nel trattamento della forma atipica secondaria al deficit di regolatori del complemento, i suoi benefici sono discutibili. Alcuni pazienti hanno beneficio dal trapianto di rene ed altri dal trapianto di fegato. L'eculizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce il taglio del fattore C5, prevenendo la formazione del peptide pro-infiammatorio C5a e prevenendo l'attacco alla membrana da parte di C5b-9. ^[49]

Microangiopatia trombotica associata a trapianto di midollo osseo:

La microangiopatia trombotica è una delle principali complicanze di trapianto di midollo osseo. Ha una incidenza che va tra il 6 e il 21% e viene vista soprattutto dopo trapianto allogenico e, meno comunemente, dopo trapianto autologo.

La diagnosi può essere difficile vista la compresenza di altre complicanze del trapianto, quali: GVHD, infezione da Citomegalovirus e la patologia epatica veno-occlusiva.

Questa patologia presenta delle caratteristiche cliniche e una risposta alla terapia distinte rispetto alle altre micro-angiopatie. La patogenesi è sconosciuta ma sembra essere distinta da quella della porpora trombotica trombocitopenica primaria.

È una condizione che presenta diversi gradi di severità che vanno da una anemia emolitica microangiopatica autolimitante a un disordine fulminante e talvolta fatale (la forma fulminante è più comune negli adulti, rispetto ai bambini). A differenza della porpora trombotica trombocitopenica, l'utilità della plasmateresi in questo caso è limitata. La maggior parte dei pazienti pediatrici mostrano soprattutto segni di insufficienza renale.

La terapia principale è di supporto e se possibile una riduzione delle dosi di ciclosporina o tacrolimus. Unicamente se le condizioni cliniche del paziente dovessero deteriorarsi la plasmateresi potrebbe essere presa in considerazione. ^[49]

Altre cause di aumentata distruzione piastrinica:

Infezioni sistemiche da parte di funghi o batteri sono associate a trombocitopenia causata da aumentata distruzione piastrinica. Il grado di trombocitopenia può variare da moderato a severo. I meccanismi implicati includono fattori immuno-mediati, effetti diretti delle tossine batteriche, CID e ipersplenismo.

Le infezioni virali acute nei bambini sono spesso complicate da trombocitopenia, un esempio è la mononucleosi che è data da virus di Epstein-Barr (si verifica nel 75% dei pazienti).

Questa trombocitopenia può essere immediata o ritardata e il grado andare da moderato a severo. Inoltre, la trombocitopenia può essere dovuta a immunizzazione con vaccini che presentano virus vivi.

La trombocitopenia può essere dovuta a meccanismi sia immuni che non immuni, tra cui l'effetto citotossico sui megacariociti, danno diretto quindi alle piastrine, distruzione mediata da immuno-complessi ed ipersplenismo, ed è una manifestazione della linfocitopenia-emofagocitica.

La trombocitopenia può essere una complicanza della malaria e della tripanosomiasi africana e può anche essere spesso associata ad ossigenazione membranosa extracorporea, bypass cardiopolmonare, emodialisi ed aferesi. Le cause in questo caso sono molteplici. Quella associata ad emodialisi o aferesi è generalmente moderata, mentre può essere più severa quella associata a ossigenazione membranosa extra-corporea. ^[49]

La trombocitopenia è comune nei pazienti che si trovano nelle unità di terapia intensiva-neonatale, oltre che ai pazienti con ritardo della crescita intra-uterina (dovuta a insufficienza placentare o ipossia cronica), nei neonati pre-termine con sindrome da distress respiratorio, nei neonati che presentano infezioni virali (rosolia, Herpes, Citomegalovirus ed Enterovirus), nei pazienti con enterocolite necrotizzante, nei neonati con policitemia (specialmente quella associata alle cardiopatie cianotiche), nei bambini con patologia emolitica Rh severa.

- **Sindrome di Kasabach-Merritt:** vediamo in questa sindrome l'associazione tra trombocitopenia ed emangioma gigante.

Molti di questi pazienti presentano la patologia nelle prime settimane di vita, anche se raramente può essere vista anche nella tarda infanzia. Le lesioni vascolari sono solitamente solitarie e coinvolgono le estremità, il collo o il tronco; talvolta, le lesioni si trovano a livello dei visceri, tra cui il retro-peritoneo. La possibilità che ci sia un emangioma occulto deve essere presa in considerazione in un bambino con trombocitopenia inspiegata; per trovarlo può essere necessario l'imaging radiografico di cervello, fegato, milza o tratto gastro-intestinale.

Gli emangiomi associati a questa sindrome presentano rapida crescita per diversi mesi, seguita da remissione spontanea assieme alla trombocitopenia. ^[49]

La patogenesi non è ancora ben compresa ma si pensa che le piastrine rimangano intrappolate dall'endotelio anomalo che si trova a livello dell'emangioma. Normalmente la conta piastrinica è inferiore alle 50 000 unità per microlitro e allo striscio di sangue periferico sono presenti schistociti. Questi tumori crescono rapidamente fino a raggiungere una dimensione considerevole e presentano spesso porpora cutanea, edema e un margine ecchimotico.

Studi di imaging sono importanti per delineare l'estensione della lesione e determinare se questa sia o meno resecabile.

A differenza di un normale emangioma, la risonanza magnetica mostra un enhancement diffuso, margini mal definiti, inspessimento cutaneo, depositi di grasso sottocutaneo e la presenza di piccoli vasi perfondenti e drenanti.

La mortalità arriva al 40% e la possibilità di sviluppo di una coagulopatia da consumo mortale giustificano il trattamento aggressivo. La rimozione chirurgica può essere efficace, ma la maggior parte delle lesioni non sono resecabili. La radiazione può essere anche questa efficace, ma presenta serie problematiche a lungo termine per il bambino, e risulta in adeguata alla maggior parte dei pazienti. La legatura vascolare o l'embolizzazione può essere fatta per favorire la regressione di grandi emangiomi, specialmente in pz che presentano vasi grandi e solitari diretti al tumore.

La terapia con glucocorticoidi può essere utile in alcuni pz, e se non c'è risposta, può essere usata una terapia con interferon alfa. La vincristina è un'altra opzione di trattamento, con risposta superiore all'80%, anche se non c'è risoluzione completa e il suo uso è limitato dalla neurotossicità e altri effetti collaterali. Il propranololo, utile per altri emangiomi infantili, lo è poco in questa sindrome. ^[49]

TROMBOCITOPENIE EREDITARIE:

Le trombocitopenie ereditarie, anche chiamate congenite o costituzionali, sono un gruppo di disordini piastrinici eterogeneo, dal punto di vista genetico e clinico, che è caratterizzato dalla presenza di trombocitopenia alla nascita. Dal 2011, l'applicazione della NGS (Next Generation Sequencing) ha identificato più di 15 geni che se mutati possono causare trombocitopenia congenita; al momento, almeno 25 forme ne sono state identificate.

Nonostante, questa trombocitopenia sia definita congenita, alcune forme possono presentare il rischio di comportare ulteriori complicanze: nei disordini associati a MYH9, i pazienti spesso

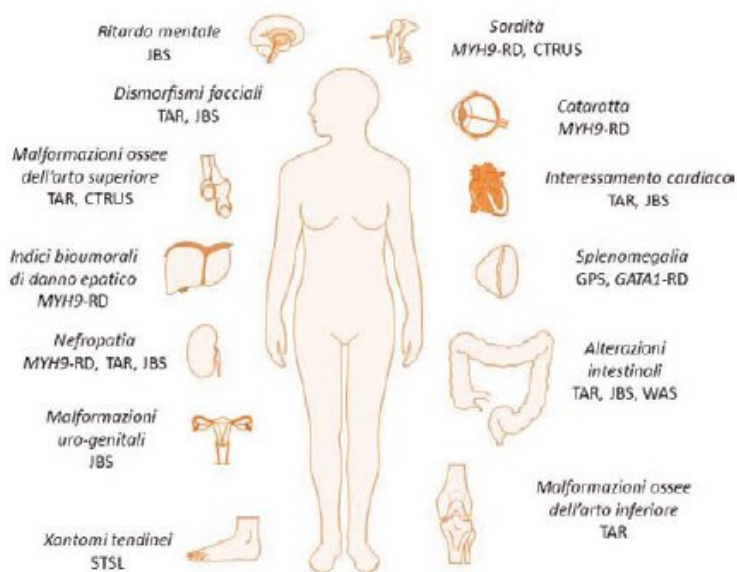
sviluppano sindrome nefritica, sordità e cataratta; mentre, in un sottogruppo che presenta difetti a livello dei pathways di trascrizione del segnale o dei fattori di trascrizione di TPO/MPL, la aumentata o ridotta proliferazione cellulare ematopoietica, spesso porta allo sviluppo di tumori maligni ematologici o insufficienza midollare. [69]

Una volta riscontrata la piastrinopenia, a livello laboratoristico, va escluso che vi possano essere anticorpi naturali che agglutinano le piastrine in presenza di EDTA (pseudo-trombocitopenia da EDTA), e solo allora procedere con anamnesi, esame obiettivo ed esami laboratoristici più approfonditi, in modo tale da ottenere una completa ed accurata diagnosi differenziale.

Per quel che concerne l'anamnesi, uno dei più importanti fattori che possono indirizzare alla possibilità che si possa trattare di una forma ereditaria è la presenza della piastrinopenia in altri familiari; se così non fosse, la possibilità non va comunque esclusa, in quanto diverse forme sono ereditate in modalità recessiva, oltre al fatto che vi possano essere forme de-novo, come la malattia MYH9-correlata, una eventualità che si verifica in più del 30% dei casi [70].

Possiamo quindi dire che l'ipotesi di disordine congenito è una ipotesi sempre da considerare e verificare quando il laboratorio ed i dati raccolti in anamnesi sono sfavorevoli ad una forma acquisita, specie quando il deficit piastrinico non risulta essere particolarmente accentuato e viene riscontrato in maniera sporadica in un soggetto che non presenta una diatesi emorragica; mentre, invece, nel caso di un paziente che presenta piastrinopenia severa e una diatesi emorragica acuta, la probabilità che si tratti di un disordine ereditario è minore, in quanto nelle forme ereditarie il numero di piastrine risulta essere costante nel corso della vita e la diatesi emorragica risulta essere cronica [71].

Particolare importanza assume l'esame obiettivo, in quanto le piastrinopenie ereditarie sono spesso inquadrare all'interno di forme sindromiche [72], come la sindrome di Tar (trombocitopenia con assenza del radio), ATRUS (trombocitopenia Amegacariocitica con Sinostosi radio-ulnare) [73], o la



Zaninetti C. et. 2014. «Piastrinopenie costituzionali: un mondo sommerso.» *Prospettive in Pediatria, società italiana di pediatria* 81-87

sitosterolemia (xantomi tendinei) [75].

Il primo approccio per la diagnosi è la valutazione morfologica dello striscio di sangue periferico, in quanto permette di individuare anomalie morfologiche di piastrine, eritrociti e granulociti; in seconda battuta, si esegue l'indagine genetica che rappresenta lo strumento più efficace nel caso di sospetti di piastrinopenia ereditaria. [76]

Oltre ciò, sappiamo che la classificazione delle piastrinopenie ereditarie le suddivide in: piastrinopenie ereditarie da difetto di maturazione dei megacariociti; piastrinopenie ereditarie da difetto di differenziazione dei megacariociti, piastrinopenie da difetto della formazione piastrinica e piastrinopenie da ridotta sopravvivenza piastrinica.

Tra queste patologie rientra anche la Sindrome di Bernard-Soulier, una macro-trombocitopenia legata a un difetto quantitativo e /o qualitativo del complesso glicoproteico 1b alfa-1b beta-IX-V. Essa è una patologia emorragica ereditaria, classicamente definita come autosomica recessiva e caratterizzata da numerose piastrine giganti; laboratoristicamente si riscontra una conta piastrinica che varia da 20 a 100x10⁹/L, con aumento di diametro (>8 µm) e volume (>12.5 fL) dei trombociti e loro ridotta sopravvivenza; in particolare, le piastrine di questi pazienti si aggregano normalmente in risposta ad ADP, collagene o epinefrina, ma in questo caso viene meno la risposta alla ristocetina (RIPA test), cui è sensibile la funzionalità del recettore per il vWF.

Obiettivamente la diatesi emorragica è grave sin dall'infanzia e può essere causa di morte, anche se col passare degli anni può attenuarsi. [71]

Inoltre, tra le macro-trombocitopenie va inserita anche la Malattia MYH9-correlata (MYH9-RD, MYH9-related disease).

Il meccanismo patogenetico è dato da mutazioni del gene MYH9 per la catena pesante della miosina non muscolare IIA (NMMHC-IIA) [77].

Fin dalla nascita, questi pazienti manifestano una riduzione, dei valori piastrinici, più o meno marcata con numerose piastrine giganti. In più, presentano piastrinopenia associata a cataratta e/o difetto uditivo di tipo neurosensoriale, oltre che nefropatia con evoluzione, nella maggior parte dei casi, in insufficienza renale terminale.

La proteina NMMHC-IIA, dotata di attività ATPasica, è un importante costituente del citoscheletro dei megacariociti, dei trombociti e dei granulociti neutrofili in cui è espressa alla stessa maniera. Infine, se alterata, NMMCH-IIA precipita in granuli citoplasmatici, compromettendo la trombopoiesi [78].

<i>Malattia (abbreviazione, OMIM)</i>	<i>Ereditarietà</i>	<i>Gene (localizzazione)</i>	<i>Caratteristiche cliniche e laboratoristiche</i>
<i>Piastrinopenie da difetto della differenziazione dei megacariociti</i>			
Trombocitopenia amegacariocitica (CAMT, 604498)	AR	c-MPL (1p34)	Piastrinopenia ipomegacariocitica con evoluzione congenita verso l'aplasia midollare; volumi piastrinici nella norma
Trombocitopenia amegacariocitica con sinostosi radio-ulnare (CTRUS, 605432)	AD	HOXA11 (7p15-14)	Piastrinopenia ipomegacariocitica con possibile evoluzione verso l'aplasia midollare; sinostosi radio-ulnare ed eventuali malformazioni aggiuntive; possibile sordità neurosensoriale; volumi piastrinici nella norma
Piastrinopenia con assenza del radio (TAR, 274000)	AD	nd	Piastrinopenia severa nei primi anni di vita che poi si attenua; aplasia bilaterale del radio; riduzione del numero dei megacariociti; volumi piastrinici nella norma
Disordine piastrinico familiare con predisposizione a leucemia (FPD/AML, 601399)	AD	CBFA2 (21q22)	Tendenza a sviluppare leucemia acuta non linfatica e sindromi mielodisplastiche; volumi piastrinici mieloide acuta nella norma
<i>Piastrinopenie da difetto di maturazione dei megacariociti</i>			
Anemia diseritropoietica con anemia (nd, 300367)	XL	GATA-1 (Xp11)	Anemia con anisocitosi eritrocitaria; volumi piastrinici aumentati; ridotta espressione della GPIb nelle piastine di volume aumentato; dismegacariocitopoiesi
Piastrinopenia X-linkata con talassemia (314050)	XL	GATA-1 (Xp11)	Anemia con anisocitosi eritrocitaria; sbilanciamento della (XLT, sintesi delle catene globiniche, emolisi; volumi piastrinici aumentati; dismegalocitopoiesi; splenomegalia
Piastrinopenia tipo Paris-Trousseau (188025/600588) - Sindrome di Jacobsen (JBS, 147791)	AD	Fli-1, Ets-1 (11q23)	Malformazioni cardiache ed al volto; ritardo psico-moto- (TCPT, rio; volumi piastrinici aumentati, granuli alfa di dimensioni aumentate; dismegalocitopoiesi
Macrotrombocitopenia mediterranea (nd, 153670)	AD	nd (nd)	Dismegalocitopoiesi; volumi piastrinici aumentati
Trombocitopenia 2 (THC2, 313900)	AD	nd (10p12)	Dismegalocitopoiesi; volumi piastrinici nella norma
<i>Piastrinopenie da difetto della piastriniformazione</i>			
Sindrome di Bernard-Soulier (BSS, 231200)	AR	GPIBA (17p13), GPIBB (22q11), GP9 (3q21)	Difetto di GPIb-IX-V; negli omozigoti difetto di agglutinazione piastrinica da ristocetina e piastine giganti; negli eterozigoti frequente piastrinopenia di modesta entità ed aumento dei volumi piastrinici
Malattia MYH9-correlata (MYH9-RD: MHA, 155100; SBS, EPS, 153650; FTNS, 153640)	AR	MYH9 (22q12-13)	Inclusioni basofile leucocitarie, ±sordità neurosensoriale, ±cataratta, ±difetto funzionale renale, volumi piastrinici 605249, aumentati con piastine giganti
<i>Piastrinopenie da ridotta sopravvivenza piastrinica</i>			
Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS, 301000)	X-L	WAS (Xp11)	Immunodeficienza severa; grave difetto della proteina WAS; volumi piastrinici ridotti
Piastrinopenia X-linkata (XLT, 313900)	X-L	WAS (Xp11)	Possibile immunodeficienza lieve-moderata; lieve difetto della proteina WAS; volumi piastrinici ridotti
Malattia di von Willebrand tipo 2B (vWD2B, 193400)	AD	VWF (12p13)	Riduzione dei multimeri ad elevato peso molecolare; incostante aumento dei volumi piastrinici; aumento dell'agglutinazione piastrinica indotta da ristocetina
Malattia di von Willebrand di tipo piastrinico (PTvWD, 177820)	AR	GPIBA (17p12)	Riduzione dei multimeri ad elevato peso molecolare; aumento dell'agglutinazione piastrinica indotta da ristocetina; volumi piastrinici aumentati
<i>Piastrinopenie a patogenesi sconosciuta</i>			
Sindrome delle piastine grigie (GPS, 139090)	nd	nd	Volumi piastrinici aumentati e grave difetto di granuli alfa

Noris, C. L. Balduini e P. 2007. «Piastrinopenie costituzionali.» *Haematology meeting reports* 84-94.

TROMBOCITOPENIA CAUSATA DA DIMINUITA PRODUZIONE PIASTRINICA:

Pz con trombocitopenia da difetto di produzione hanno una probabilità maggiore di incorrere in emorragie rispetto a quelli con la forma distruttiva.

Una causa frequente nei pz con cancro è la soppressione midollare dovuta alla chemioterapia. È una complicanza attesa della terapia e raramente pone problematiche diagnostiche. Il trattamento prevede trasfusione di piastrine concentrate e aggiustamento del dosaggio del chemioterapico.

La tossicità ematologica, tra cui trombocitopenia, è spesso vista in pazienti che fanno uso di acido valproico, comunemente usato nel trattamento dell'epilessia infantile, del disordine bipolare ed altre condizioni. L'acido valproico causa in maniera diretta la soppressione midollare che può variare nella presentazione e nella severità ed è più comune in pazienti con livelli sierici di acido valproico superiori ai 10 microgrammi su millilitro. Oltre al danno diretto l'acido valproico causa danno alle piastrine attraverso una distruzione immuno-mediata.

La trombocitopenia può risultare dal rimpiazzo di normali elementi midollari con cellule anomale come ad esempio nella leucemia, tumori solidi (Neuroblastoma, Rabdomiosarcoma e Sarcoma di Ewing), patologie di deposito e istiocitosi a cellule di Langerhans disseminata. Altri disordini acquisiti delle cellule ematopoietiche associate a trombocitopenia sono: la sindrome mielodisplastica, l'anemia aplastica, l'emoglobinuria parossistica notturna e l'osteopetrosi. In quest'ultimo caso, lo spazio riservato al midollo osseo viene obliterato da osseo neoformato. Questa condizione può essere diagnosticata con una radiografia ma non è solitamente evidente nel neonato con trombocitopenia. Lo studio dello striscio periferico vede cellule a lacrima ed eritrociti nucleati.

Nonostante la carenza di ferro, si ha solitamente associata a trombocitosi, la trombocitopenia può accompagnare le forme severe di deficienza di ferro. Inoltre, l'anemia da carenza di folati o B12 può essere associata a trombocitopenia. Infine, trombocitopenia secondaria severa da ematopoiesi compromessa può essere associata all'anoressia nervosa ed è risolta migliorando l'alimentazione.

[49]

MATERIALI E METODI:

DISEGNO DELLO STUDIO

Il presente lavoro è uno studio trasversale su una popolazione di 286 pazienti con diagnosi di piastrinopenia, ossia con valore $PLT < 150 \times 10^9/L$, non associata a patologia neoplastica, che hanno effettuato almeno un ricovero o che sono regolarmente seguiti presso l'ambulatorio di Onco-Ematologia Pediatrica del Presidio Ospedaliero "G. Salesi", AOU Ospedali Riuniti Ancona.

PAZIENTI E METODI:

RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI

I dati dei pazienti con diagnosi di piastrinopenia sono stati estrapolati dalle cartelle cliniche ambulatoriali e di ricovero della SOD di Oncoematologia Pediatrica del Presidio Ospedaliero "G. Salesi", AOU Ospedali Riuniti Ancona. Sono stati inclusi tutti i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di piastrinopenia non associata a patologia neoplastica (valore $PLT < 150 \times 10^9/L$) negli ultimi 20 anni (2002-2022).

METODI

E' stata fatta una revisione della documentazione clinica (Cartelle digitalizzate e cartacee, Esami laboratoristici e strumentali, indagini genetiche) relativa agli ultimi 20 anni (2002-2022) andando ad estrapolare e ad inserire in un database le caratteristiche dei pazienti, tra cui sesso, età di esordio in giorni ed in anni, data di ammissione e tipologia di accesso (ricovero o visita ambulatoriale), la razza, data anamnestici rilevanti (la presenza o assenza di consanguineità tra i genitori, la presenza di autoimmunità in famiglia, immunizzazione nelle precedenti 6 settimane, infezione nei precedenti 45 giorni alla diagnosi, presenza di comorbidità e terapia in atto).

Sono state registrate le caratteristiche della patologia: segni e sintomi, il grado di sanguinamento stratificato secondo il bleeding score, dati di laboratorio: valore PLT , IPF (%), MPV , emoglobina, globuli bianchi totali, neutrofili, linfociti, reticolociti, anticorpi anti- PLT , IgG , IgM , IgA , prist- IgE , anticorpi anti-tireoglobulina, anticorpi anti-tireoperossidasi, anticorpi anti-TSH, TSH, FT3, FT4, Anticorpi anti-nucleo, la rilevazione dell'Antigene per l'*Helicobacter Pylori* nelle feci, anticorpi anti-transglutaminasi, la tipizzazione linfocitaria.

Definizioni:

- PTI "primaria" pazienti che presentavano una trombocitopenia ($< 100\ 000 \times 10^9/L$), in assenza di una eziologia ben definita (Rodeghiero (T. 2017));
- PTI "secondaria" piastrinopenia ($< 100\ 000 \times 10^9/L$) con causa riconosciuta correlata ad un meccanismo immunomediato;

- non-PTI pazienti con una piastrinopenia con riduzione del valore piastrinico al di sotto di $150 \times 10^9/L$ che non siano attribuibili a una forma primitiva o secondaria di PTI, (aplasia midollare, piastrinopenia congenita, SEU, aplasia post infettiva, piastrinopenia in sindrome, piastrinopenia in disordini autoimmuni, piastrinopenia alloimmune).
- Misdiagnosi: pazienti che hanno ricevuto la diagnosi di PTI all'esordio e poi durante il follow è stata dimostrata con accertamenti specifici una diagnosi alternativa.

Per un totale di:

- ✓ PTI 206 pazienti
- ✓ PTI secondarie e non PTI 80 pazienti

ANALISI STATISTICA:

L'analisi statistica è stata effettuata con il programma "Graph Pad Prism 9", eseguendo il Chi-square and Fisher's exact test. La significatività statistica è stata posta a p value inferiore a 0.05.

OBIETTIVO DI STUDIO:

Lo scopo dello studio è descrivere le cause di Piastrinopenia nella popolazione valutata, con una caratterizzazione di quelle che sono state definite le Misdiagnosi.

Sono stati inoltre valutati nei pazienti con PTI i possibili fattori predittivi di remissione o cronicizzazione.

E' stato svolto un confronto delle caratteristiche della popolazione di pazienti con diagnosi di PTI versus la popolazione con PTI secondarie e non-PTI.

RISULTATI:

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI:

Si espongono le caratteristiche totali di 286 pazienti in studio con diagnosi di PTI, PTI secondarie e non-PTI.

Genere:

Dei pazienti presi in studio, sono presenti per un totale di 286 pazienti, 148 maschi (51,75%) e 138 femmine (48,25%).

Età media:

L'età media generale è di $7,24 \pm 5,24$, nei maschi è di $7,22 \pm 5,33$, mentre nelle femmine è di $7,00 \pm 5,32$.

Razza:

280 sono di razza caucasica (97,90%), 4 pazienti sono di razza Africana (1,39%), 2 di razza Asiatica (0,71%).

Eziologia della Piastrinopenia (Tabella 1)

Totale dei pazienti **286**.

Diagnosi di **PTI 206** pazienti.

Diagnosi di **non-PTI 71** pazienti: **9** pazienti presentano una piastrinopenia congenita, **5** una piastrinopenia da disfunzione midollare, **20** pazienti una piastrinopenia da aplasia post infettiva, **2** pazienti una piastrinopenia associata a sindrome, **2** pazienti una piastrinopenia ($100.000 < PLT < 150.000 \times 10^9/L$) in disordini autoimmuni, **4** pazienti con una piastrinopenia associata a farmaci, **1** paziente con SEU e **27** pazienti con piastrinopenia acuta e cronica senza diagnosi.

Sono **9** i pazienti con **PTI secondarie**: **6** pazienti con Immunodeficit, **3** pazienti con malattie autoimmuni

TABELLA 1: CAUSE DI PIASTRINOPENIA NELLA POPOLAZIONE STUDIATA

NUMERO PAZIENTI TOTALI	
PTI	206 (72%)
NON-PTI	71 (24,8%)
Piastrinopenia Congenita	9
<ul style="list-style-type: none"> • <i>mutazione VUS del gene ETV6,</i> • VUS gene ITGA2B (Tromboastenia di Glazman), • <i>Bernard Soulier (2)</i> • <i>Malattia di Wilson</i> • <i>Sindrome di Tar</i> • <i>Sitosterolemia</i> 	5
Disfunzione midollare	
<ul style="list-style-type: none"> • Aplasia Midollare Transitoria • SAA anemia severa • Piastrinopenia in Disfunzione Midollare (2) 	
Piastrinopenia Acuta in corso di aplasia post-infettiva	20
Piastrinopenia in sindromi	2
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Piastrinopenia Lieve Cronica in Beckwith – Wiedeman</i> • <i>Piastrinopenia Lieve Cronica in di George</i> 	
Disordini autoimmunitari	2
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Piastrinopenia Lieve Cronica in Tiroidite di Hashimoto</i> • <i>Piastrinopenia Cronica Lieve secondaria a MICI</i> 	
Piastrinopenia Neonatale Alloimmune	1
Piastrinopenia Cronica da farmaci	4
Piastrinopenia in corso di SEU	1
Piastrinopenia Lieve Acuta / Cronica senza diagnosi	27
PTI secondarie	9 (3,2%)
Immunodeficit	
<ul style="list-style-type: none"> • ALPS (Sindrome autoimmune linfoproliferativa) • CVID (immunodeficienza comune variabile) • Sindrome di Kabuki • BCL11B DEFICIENCY • CID (deficit Artemis) • ALPS like 	6
Disordini autoimmunitari	
<ul style="list-style-type: none"> • PTI Persistente- Secondaria a Celiachia (2) • PTI Cronica- secondaria a LES 	3

PTI POST IMMUNIZZAZIONE E PIASTRINOPENIE POST INFETTIVE:

Si è voluta porre una attenzione particolare sulle Piastrinopenie con eziologia post- immunizzazione e post-infettiva (Tabella 2). Per quel che concerne la **post Immunizzazione** 15 pazienti della popolazione di riferimento hanno sviluppato una Piastrinopenia a seguito di vaccinazione effettuate entro 6 settimane al moneto della diagnosi: 2 Anti-pertosse, 1 Anti-Pneumococco, 1 DTPa, 4 esavalente, 1 Haemophylus Influenzae, 5 per il Meningococco, 8 MPR, 1 per vaccinazione obbligatoria non nota e 2 contro il Papillomavirus; per quel che riguarda la **post-infezione**, invece, i pazienti totali che hanno sviluppato una PTI secondaria e non-PTI nella nostra popolazione di riferimento sono **83**, di cui 10 pazienti con infezioni causate da EBV, 8 pazienti con infezione del tratto intestinale, 38 con infezione delle vie respiratorie, 2 con infezione delle vie urinarie, 4 pazienti con Varicella, 6 con virus Influenzale, 1 con Infezione da Citomegalovirus, 1 con infezione da HHV6, 2 affetti da Polmonite Batterica, uno con infezione da Escherichia Coli, 2 con infezione da Bordetella Pertussis, 2 affetti da Broncopolmonite da Mycoplasma, 1 affetto da Infezione Streptococcica, 1 con infezione da Plasmodium Falciparum della Malaria, 1 affetto da Otite bilaterale, 1 con la Pansinusite, 1 con infezione da Parvovirus B19 e due pazienti affetti da Scarlattina.

TABELLA 2: PIASTRINOPENIE POST IMMUNIZZAZIONE E POST INFETTIVE

Num. Pazienti:	
Post- immunizzazione	15
• Antipertosse	2
• Anti-pneumococco	1
• DTP-a	1
• Esavalente	4
• Haemophilus Influenzae	1
• Meningococco	5
• MPR	8
• Obbligatorie	1
• Papillomavirus	2
Post- infettiva	83
• Bordetella Pertussis	2
• Broncopolmonite da Mycoplasma	2
• Citomegalovirus	1
• EBV	10
• Escherichia Coli	1
• HHV6	1
• Infezione tratto intestinale	8
• Infezione vie respiratorie	38
• Infezione vie urinarie	2
• Infezione Streptococcica	1
• Otite bilaterale	1
• Pansinusite	1
• Parvovirus B19	1
• Plasmodium Falciparum della Malaria	1
• Polmonite Batterica	2
• Scarlattina	2
• Varicella	4
• Virus influenzale	6

CARATTERISTICHE DELLE PTI ALL'ESORDIO:

I pazienti con piastrinopenie definite PTI all'esordio (PTI+MISDIAGNOSI, Tab.3) sono 222 di cui 111 di sesso femminile (50%) e 111 di sesso maschile (50%); 139 PTI Acute (62,6%), 12 PTI Persistenti (5,5%) e 71 PTI Croniche (31,9%).

Per quello che riguarda le PTI Acute 62 pazienti (55,8%) risultavano essere di sesso femminile e 77 pazienti (69,4%) di sesso maschile; per le PTI Persistenti, invece, abbiamo 8 di sesso femminile (7,3%) e 4 di sesso maschile (3,6%); infine, per la cronica, 41 di sesso femminile (36,9%) e 30 di sesso maschile (27%).

Passando ad analizzare i range di età, si evince che per il range 0 – 1 anno si sono registrati 51 pazienti (23%) di cui 41 (80,4%) con PTI Acuta, 2 (3,9%) con PTI Persistente e 8 (15,7%) con PTI Cronica; per il range 1 – 3 anni si sono registrati 28 pazienti (12,6%), di cui 19 (67,8%) affetti da PTI Acuta, 1 (3,6%) da PTI Persistente e 8 (28,6%) affetti da PTI Cronica; nel range 3 – 6 anni sono stati esaminati 41 pazienti (18,5%), di cui 28 (68,3%) con PTI Acuta, 1 (2,4%) con PTI Persistente e 12 (29,3%) affetti da PTI Cronica; nel range 6-12 anni, poi, si sono registrati 63 pazienti (28,4%), di cui 35 (55,6%) affetti da PTI Acuta, 4 (6,3%) affetti da PTI Persistente e 24 (38,1%) affetti da PTI Cronica; infine, nel range con età superiore a 12 anni, si sono esaminati 39 pazienti (17,5%) di cui 16 (41%) affetti da PTI Acuta, 4 (10,3%) affetti da PTI Persistente e 19 (48,7%) affetti da PTI Cronica.

Per quel che concerne la conta piastrinica, questa è stata suddivisa per valori che vanno da 0 a $20 \cdot 10^9/L$, da 21 a $60 \cdot 10^9/L$ ed infine da 61 a $100 \cdot 10^9/L$, ottenendo che nel primo gruppo rientrano 110 pazienti (49,5%), di cui 69 (62,7%) affetti da PTI Acuta, 7 (6,4%) affetti da PTI Persistente e 34 (30,9%) affetti da PTI Cronica; nel secondo gruppo, invece, sono stati individuati 53 pazienti (23,9%), di cui 36 (67,9%) affetti da PTI Acuta, 4 (7,5%) affetti da PTI Persistente e 13 (24,6%) affetti da PTI Cronica; infine nel terzo e ultimo gruppo, sono stati esaminati 59 pazienti (26,6%) di cui 34 (57,6%) affetti da PTI Acuta, 1 (1,7%) affetto da PTI Persistente e 24 (40,7%) affetti da PTI Cronica.

Analizzando nella nostra popolazione i pazienti che hanno eseguito il test per la ricerca dell'anticorpo anti-PLT, si sono registrati 169 (76,13%) su 222 pazienti totali che hanno eseguito il test, e di cui 52 (30,8%) sono risultati positivi e 117 (69,2%) sono risultati negativi. Pertanto, dei pazienti con test positivo, che quindi ha rilevato la presenza dell'anticorpo, 29 (55,8%) sono affetti da PTI Acuta, 4 (7,7%) da PTI Persistente e 19 (36,5%) da PTI Cronica; mentre per i pazienti risultati negativi, e che quindi non presentano nel siero anticorpi anti-PLT, 68 (58,1%) sono affetti da PTI Acuta, 6 (5,1%) sono affetti da PTI Persistente e 43 (36,8%) sono affetti da PTI Cronica.

In base alla valutazione clinica dei pazienti riportata in cartella, è stata valutato il grado di sanguinamento dei pazienti seguendo il bleeding score riportato in letteratura, ed ottenendo che 88 pazienti (39,6%) presentavano uno score pari a 0, 42 pazienti (19,9%) uno score pari a 1, 57 pazienti (25,7%) presentavano un bleeding score pari a 2, 34 pazienti (15,3%) uno score pari a 3, ed infine 1 paziente (0,5%) uno score pari a 4.

In particolare, i pazienti con Bleeding Score pari a 0, 52 (59,1 %) erano affetti da PTI Acuta, 4 (4,5%) da PTI Persistente e 32 (36,4%) da PTI Cronica; nei pazienti con Score pari a 1, invece, 29 (69%) con PTI Acuta, 4 (9,5%) con PTI Persistente e 9 (21,5%) con PTI Cronica; nei pazienti con Score pari a 2, 36 (63,2%) sono affetti da PTI Acuta, 4 (7%) da PTI Persistente e 17 (29,8%) da PTI Cronica; per quel che riguarda lo Score 3 abbiamo 21 pazienti (61,8%) affetti da PTI Acuta, nessuno affetto da PTI Persistente e 13 (38,2%) erano affetti da PTI Cronica; infine, per quel che concerne lo Score 4, l'unico paziente registrato era affetto da PTI Acuta.

Studiando i dati raccolti inerenti al trattamento, si evince che su 222 pazienti totali, 116 (52,3%) hanno eseguito un trattamento contro 106 (47,7%) che invece non lo hanno eseguito. Tra quelli che hanno eseguito il trattamento, 75 pazienti (74,7%) erano affetti da PTI Acuta, 8 (6,9%) erano affetti da PTI Persistente e 33 (28,4%) erano affetti da PTI Cronica; tra quelli che invece non avevano effettuato il trattamento, 64 (60,4%) erano affetti da PTI Acuta, 4 (3,8%) da PTI Persistente e 38 (35,8% da PTI Cronica).

Si è inoltre analizzata la presenza dell'autoimmunità all'interno dell'anamnesi familiare 55 pazienti (24,8%) la possedevano contro 167 pazienti (75,2%) che invece non la possedevano. Tra coloro che erano positivi all'autoimmunità familiare, 29 (52,7%) erano affetti da PTI Acuta, 6 (10,9%) erano affetti da PTI Persistente e 20 (36,4%) da PTI Cronica. Tra coloro che erano negativi all'autoimmunità familiare, 110 (65,9%) erano affetti da PTI Acuta, 6 (3,6%) da PTI Persistente e 51 (30,5%) erano affetti da PTI Cronica.

Coloro che presentavano una infezione recente, entro 45 giorni al momento della diagnosi, risultano essere 60 (27%) di cui 43 (71,7%) affetti da PTI Acuta, 2 (3,3%) da PTI Persistente e 15 (25%) affetti da PTI Cronica.

Vi è anche una percentuale di pazienti che avevano effettuato una vaccinazione entro 6 settimane alla diagnosi, ossia 14 pazienti (5,6%) di cui 11 (78,6%) affetti da PTI Acuta, nessuno da PTI Persistente e 3 (21,4%) affetti da PTI Cronica.

Come anche detto all'inizio di questa descrizione , in questa popolazione di 222 pazienti, rientrano anche 16 PTI che poi si è scoperto avere una diagnosi con eziologia di varia natura (autoimmunitaria,

aplastica, congenita o da Immunodeficit) che denominiamo Misdiagnosi, di cui 1 (6,3%) con una diagnosi iniziale di PTI Acuta, 2 (12,5%) con diagnosi iniziale di PTI Persistente e 13 (81,2%) con diagnosi di PTI Cronica.

In conclusione, nei pazienti presi in analisi 32 (14,4%) presentano anche delle comorbidità al momento della diagnosi, di cui 13 (40,6%) affetti da PTI Acuta, 1 (3,1%) affetto da PTI Persistente e 18 (56,3%) affetti da PTI Cronica. La comorbidità è stata a sua volta suddivisa in base all'eziologia, ottenendo cioè 2 pazienti (6,5%) con comorbidità ad eziologia autoimmune, 6 (19,3%) con comorbidità ad eziologia malformativa, 5 (16,1%) con comorbidità ad eziologia sindromica, 6 (16,1%) con comorbidità ad eziologia cardiaca, 9 (29%) con comorbidità ad eziologia neurologica, 5 (16,1%) con comorbidità ad eziologia endocrina e, infine, 3 (9,7%) con comorbidità ad eziologia neoplastica. Di quelle a natura autoimmune, 1 paziente (50%) era affetto da PTI Acuta e 1 (50%) da PTI Cronica; per quel che riguarda l'eziologia malformativa, invece, 1 paziente (16,7%) era affetto da PTI Acuta e 5 pazienti (83,3%) da PTI Cronica; per l'eziologia sindromica, 2 pazienti (40%) erano affetti da PTI Acuta e 3 pazienti (60%) da PTI Cronica; mentre, per l'eziologia cardiaca, 1 paziente (16,7%) era affetto da PTI Acuta, 1 paziente (16,7%) era affetto da PTI Persistente e 4 (66,6%) da PTI Cronica; per quello che riguarda l'eziologia neurologica, 3 pazienti (33,3%) erano affetti da PTI Acuta e 6 pazienti (66,7%) da PTI Cronica; per quella di natura endocrina, 1 paziente (20%) era affetto da PTI Acuta e 4 (80%) da PTI Cronica; infine, per quello che riguarda l'eziologia di natura neoplastica tutti i pazienti erano affetti da PTI Acuta.

In ultima analisi, si è analizzata la remissione dei pazienti affetti da PTI Cronica, che sono risultati essere su 71 pazienti, 40 (56,3%).

TABELLA 3: CARATTERISTICHE DELLE PIASTRINOPENIE DEFINITE PTI ALL'ESORDIO (PTI+MISDIAGNOSI)

	TOTALE PZ PTI 222	PTI ACUTA 139 (62,6%)	PTI PERSISTENTE 12 (5,5%)	PTI CRONICA 71 (31,9%)
SESSO:				
<u>Femmine</u>	111 (50%)	62 (55,8%)	8 (7,3%)	41 (36,9%)
<u>Maschi</u>	111 (50%)	77 (69,4%)	4 (3,6%)	30 (27%)
ETA':				
<u>0-1 anno</u>	51 (23%)	41 (80,4%)	2 (3,9%)	8 (15,7%)
<u>1-3 anni</u>	28 (12,6%)	19 (67,8%)	1 (3,6%)	8 (28,6%)
<u>3-6 anni</u>	41 (18,5%)	28 (68,3%)	1 (2,4%)	12 (29,3%)
<u>6-12 anni</u>	63 (28,4%)	35 (55,6%)	4 (6,3%)	24 (38,1%)
<u>>12 anni</u>	39 (17,5%)	16 (41%)	4 (10,3%)	19 (48,7%)
CONTA PLT:				
<u>0-20.000/mmc</u>	110 (49,5%)	69 (62,7%)	7 (6,4%)	34 (30,9%)
<u>21.000-60.000/mmc</u>	53 (23,9%)	36 (67,9%)	4 (7,5%)	13 (24,6%)
<u>61.000-100.000/mmc</u>	59 (26,6%)	34 (57,6%)	1 (1,7%)	24 (40,7%)
Ab-anti PLT (tot. pz eseguito 169):				
<u>Presenti:</u>	52 (30,8%)	29 (55,8%)	4 (7,7%)	19 (36,5%)
<u>Assenti:</u>	117 (69,2%)	68 (58,1%)	6 (5,1%)	43 (36,8%)
BLEEDING SCORE:				
<u>Score 0</u>	88 (39,6%)	52 (59,1%)	4 (4,5%)	32 (36,4%)
<u>Score 1</u>	42 (19,9%)	29 (69%)	4 (9,5%)	9 (21,5%)
<u>Score 2</u>	57 (25,7%)	36 (63,2%)	4 (7%)	17 (29,8%)
<u>Score 3</u>	34 (15,3%)	21 (61,8%)	0	13 (38,2%)
<u>Score 4</u>	1 (0,5%)	1 (100%)	0	0
TRATTAMENTO:				
<u>Si</u>	116 (52,3%)	75 (64,7%)	8 (6,9%)	33 (28,4%)
<u>No</u>	106 (47,7%)	64 (60,4%)	4 (3,8%)	38 (35,8%)
AUTOIMMUNITA' ANAMNESI FAMILIARE				
SI	55 (24,8%)	29 (52,7%)	6 (10,9%)	20 (36,4%)
NO	167 (75,2%)	110 (65,9%)	6 (3,6%)	51 (30,5%)
Misdiagnosi	16 (7,2%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)	13 (81,2%)
INFEZIONE RECENTE:	60 (27%)	43 (71,7%)	2 (3,3%)	15 (25%)
VACCINAZIONE:	14 (5,6%)	11 (78,6%)	0	3 (21,4%)

COMORBIDITA':	32 (14,4%)	13 (40,6%)	1 (3,1%)	18 (56,3%)
<u>Autoimmunitaria:</u>	2 (6,5%)	1 (50%)	-	1 (50%)
<u>Malformativa:</u>	6 (19,3%)	1 (16,7%)	-	5 (83,3%)
<u>Sindromica:</u>	5 (16,1%)	2 (40%)	-	3 (60%)
<u>Cardiopatia:</u>	6 (16,1%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	4 (66,6%)
<u>Neuropatia:</u>	9 (29%)	3 (33,3%)	-	6 (66,7%)
<u>Endocrinopatia:</u>	5 (16,1%)	1 (20%)	-	4 (80%)
<u>Neoplastica:</u>	3 (9,7%)	3 (100%)	-	-
N° PTI Croniche in remissione (su 71 PTI croniche)	40 (56,3%)	-	-	-

CARATTERISTICHE DELLE MISDIAGNOSI ALL'ESORDIO:

I pazienti con una Misdiagnosi sono 16 le caratteristiche sono descritte nella tabella 4.

Tre pazienti erano affetti da disordine autoimmunitario (18,5%), 6 pazienti con Immunodeficit (37,5%), 5 pazienti affetti da malattie congenite (31,5%) e 2 pazienti affetti da patologie aplastiche (12,5%). Caratteristiche generali di questo gruppo di pazienti sono: che 5 di questi siano di sesso di femminile (31,3%) e 11 di sesso maschile (68,7%); la cui età mediana è pari a 6 anni e di cui 4 presentano autoimmunità familiare. Inoltre, 1 paziente di 16, presentava PTI Acuta (6%), 2 PTI Persistenti (12,5%) e 14 (87,5%) PTI Cronica. Tra questi 3 (11,8%) pazienti sono affetti da comorbidità, di cui 1 malformativa (33,3%), una sindromica (33,3%) e una cardiaca (33,4%). Questi pazienti presentano una conta piastrinica mediana di $43 \cdot 10^9/L$ e di cui 5 (3,6%) pazienti con conta piastrinica al di sotto delle $20 \cdot 10^9/L$.

Di questi 16 pazienti, 7 non presentavano sanguinamento al momento della diagnosi (29,4%) e 9 di questi (56,3%) avevano effettuato trattamento di prima linea e solo 1 (6,3%) anche di seconda linea.

Tra quelli con diagnosi ad eziologia da disordini autoimmunitari, 2 femmine (66,7%) e 1 maschio (33,3%), con una età mediana di 7 anni e nessuno con autoimmunità familiare; di questi nessuno presentava PTI Acuta, 1 (33,3%) presentava PTI Persistente e 2 (66,7%) erano affetti da PTI Cronica.

Nessuno inoltre presentava comorbidità ed è stata registrata una mediana per quel che riguarda la conta piastrinica pari a $42 \cdot 10^9/L$, con 1 solo paziente (33,3%) con un valore di piastrine al momento della diagnosi al di sotto di $20 \cdot 10^9/L$; 2 pazienti (66,7%) non presentavano sanguinamento al momento della diagnosi e nessuno ha effettuato trattamento né di prima né di seconda linea.

Dei soggetti con Immunodeficit, 2 erano femmine (20%) e 4 erano maschi (80%), con una età mediana di 6 anni e 2 pazienti (40%) presentavano riscontro di autoimmunità familiare.

Tra i pazienti con Immunodeficit nessuno presentava PTI Acuta, mentre 1 (16,7%) presentava PTI Persistente e 5 (83,3%) presentavano PTI Cronica. Inoltre, 2 pazienti (40%) presentavano comorbidità, nello specifico 1 (50%) di natura malformativa e una (50%) di natura sindromica. Di questi si registra una conta piastrinica mediana pari a $30,5 \cdot 10^9/L$, di cui 3 (50%) sono i pazienti che presentano piastrine al di sotto delle $20 \cdot 10^9/L$ e 3 (50%) presentavano sanguinamento al momento della diagnosi. 5 (83,3%) sono i pazienti con PTI in Immunodeficit che hanno svolto terapia unicamente di prima linea, mentre solo 1 (16,7%) ha svolto terapia di seconda linea.

Analizzando i pazienti non-PTI con eziologia congenita (1 femmina e 4 maschi), l'età mediana era di 6 anni e nessuno con autoimmunità familiare; tutti e 5 questi pazienti erano affetti da PTI Cronica. Inoltre, in 1 paziente c'era una comorbidità cardiaca.

Questi pazienti presentavano una mediana della conta piastrinica pari a $40 \cdot 10^9/L$, di cui nessuno con un valore piastrinico inferiore a $20 \cdot 10^9/L$ e di cui 2 (40%) non presentavano sanguinamento al momento della diagnosi e 3 (60%) hanno effettuato trattamento unicamente di prima linea.

Infine, i pazienti non-PTI con eziologia aplastica, si riscontra che tutti erano di sesso maschile con una età media di 6 anni e tutti con autoimmunità familiare ed affetti da PTI Croniche.

Nessuno di loro risulta essere affetto da comorbidità. Questi presentano una conta piastrinica mediana pari a $39 \cdot 10^9/L$ e un solo paziente (50%) presenta un valore piastrinico al di sotto di $20 \cdot 10^9/L$. inoltre, tutti presentavano sanguinamento al momento della diagnosi e tutti hanno effettuato trattamento di prima linea, mentre solo uno di seconda linea.

TABELLA 4: CARATTERISTICHE DELLE MISDIAGNOSI ALL'ESORDIO.

CARATTERISTICHE:	TOTALE:	DISORDINI AUTOIMMUNITARI	IMMUNODEFICIT	CONGENITE	APLASTICHE
TOTALE PAZIENTI:	16 (100%)	3 (18,5%)	6 (37,5%)	5 (31,5%)	2 (12,5%)
• Femmine	5 (31,3%)	2 (66,7%)	2 (20%)	1 (20%)	-
• Maschi	11 (68,7%)	1 (33,3%)	4 (80%)	4 (80%)	2 (100%)
• Età mediana	6 anni	7 anni	6 anni	6 anni	1 anno
• Autoimmunità familiare	4 (25%)	-	2 (40%)	-	2 (100%)
• PTI ACUTE	1 (6%)	-	-	-	-
• PTI PERSISTENTI	2 (12,5%)	1 (33,3%)	1 (16,7%)	-	-
• PTI CRONICHE	14 (87,5%)	2 (66,7%)	5 (83,3%)	5 (100%)	2 (100%)
COMORBIDITA'	3 (11,8%)	-	2 (40%)	1 (20%)	-
Endocrino	-	-	-	-	-
Malformativa	1 (33,3%)	-	1 (50%)	-	-
Sindromica	1 (33,3%)	-	1 (50%)	-	-
Cardiaca	1 (33,4%)	-	-	1 (100%)	-
Neuropatia	-	-	-	-	-
CONTA PIASTRINICA, mediana:	43 *10 ⁹ /L	42*10 ⁹ /L	30,5*10 ⁹ /L	40*10 ⁹ /L	39*10 ⁹ /L
PZ CON PLT <20x10⁹/L	5 (3,6%)	1 (33,3%)	3 (50%)	-	1 (50%)
NO BLEEDING al tempo 0	7 (29,4%)	2 (66,7%)	3 (50%)	2 (40%)	-
TRATTAMENTO:					
Prima linea:	9 (56,25%)	-	5 (83,3%)	3 (60%)	2 (100%)
Seconda linea:	2 (12,5%)	-	1 (16,7%)	-	1 (50%)

TABELLA 5: FATTORI PREDITTIVI DI REMISSIONE A 3 MESI

PARAMETRI	Conta Piastrinica superiore a $100 \cdot 10^9/L$ entro 3 mesi dalla diagnosi (139 pz)	Conta Piastrinica al di sotto di $100 \cdot 10^9/L$ dopo 3 mesi dal momento della diagnosi (67 pz)	P value
CONTA PIASTRINICA: <ul style="list-style-type: none"> • $< 20 \cdot 10^9/L$ • $> 20 \cdot 10^9/L$ 	69 (49,64%) 70 (50,36%)	41 (53,73%) 37 (46,27%)	0,6559
ETA' ALLA DIAGNOSI: <ul style="list-style-type: none"> • 0-1 anno • 1- 3 anni • 3-6 anni • 6 – 12 anni • > 12 anni 	42 (30,21 %) 19 (13,66%) 27 (19,44%) 35 (25,17%) 16 (11,52%)	7 (10,45%) 5 (7,46%) 11 (16,42%) 25 (37,32%) 19 (28,35%)	0,0010
BLEEDING SCORE: <ul style="list-style-type: none"> • Score 0: • Score 1: • Score 2: • Score 3: • Score 4: 	52 (37,42%) 29 (20,87%) 36 (25,89%) 21 (15,1%) 1 (0,72%)	28 (41,79%) 8 (11,94%) 19 (28,36%) 12 (17,91%) 0	0,5522
SESSO: <ul style="list-style-type: none"> • Femmine • Maschi 	63 (45,32%) 76 (54,68%)	43 (64,18%) 24 (35,82 %)	0,0120
AUTOIMMUNITA' IN FAMIGLIA: <ul style="list-style-type: none"> • Presente • Assente 	30 (78,42%) 109 (21,58%)	21 (68,66%) 46 (31,34%)	0,1676
RECENTE IMMUNIZZAZIONE (entro 6 settimane): <ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	11 (7,91%) 128 (92,09%)	3 (4,48%) 64 (95,52%)	0,5557
RECENTE INFEZIONE VIRALE: <ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	42 (30,22%) 97 (69,78%)	13 (19,4%) 54 (80,6%)	0,1300
COMORBIDITA' <ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	13 (9,35%) 126 (90,65%)	15 (22,39%) 52 (77,61%)	0,0160

ANALISI DEI FATTORI PREDITTIVI DI REMISSIONE A 3 MESI E 12 MESI:

In primo luogo, con l'analisi statistica si è voluto mettere a confronto le PTI Acute con le PTI Persistenti e Croniche. L'analisi statistica ha mostrato una significatività per i seguenti valori: età, sesso e comorbidità al momento della diagnosi (con un p value rispettivamente pari a 0,0010, a 0,0120 e di 0,0160).

Ciò indica quindi che pazienti con età inferiore presentano una minore probabilità di andare incontro a cronicizzazione, mentre invece, i pazienti con età superiore tendono a cronicizzare di più; che il sesso maschile ha una probabilità maggiore di andare in contro a remissione a tre mesi dalla diagnosi, mentre invece il sesso femminile ha una probabilità maggiore di andare in contro a cronicizzazione; ed infine, che i pazienti che non presentano le comorbidità al momento della diagnosi hanno una probabilità statisticamente significativa di andare in remissione entro tre mesi, dalla diagnosi.

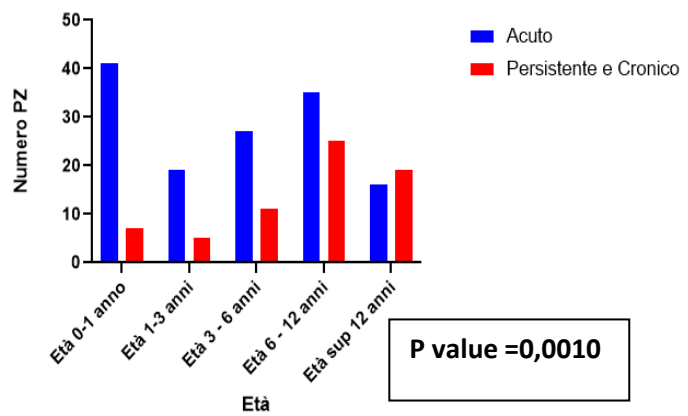


Grafico 1. Correlazione età e remissione della PTI a 3 e oltre tre mesi.

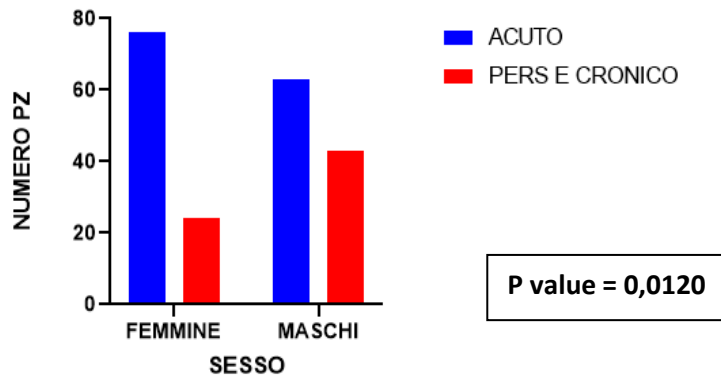


Grafico 2. Correlazione sesso e remissione PTI a 3 mesi e oltre tre mesi.

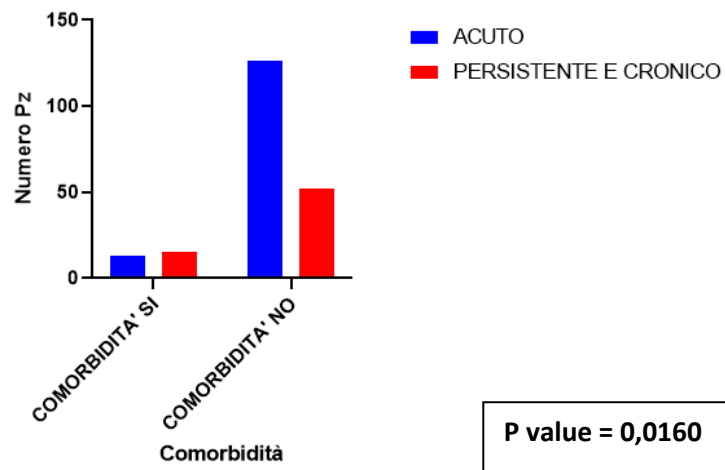


Grafico 3. Correlazione comorbidità e remissione a 3 e oltre tre mesi.

TABELLA 6: FATTORI PREDITTIVI DI REMISSIONE A 12 MESI

PARAMETRI:	Conta Piastrinica superiore a $100 \cdot 10^9/L$ entro 12 mesi dalla diagnosi (148 pz)	Conta Piastrinica al di sotto di $100 \cdot 10^9/L$ oltre 12 mesi dalla diagnosi (58 pz)	P value
CONTA PIASTRINICA:			
• $< 20 \cdot 10^9/L$	75 (50,68%)	30 (51,72%)	>0,9999
• $>20 \cdot 10^9/L$	73 (49,32%)	28 (48,28%)	
ETA' ALLA DIAGNOSI:			
• 0-1 anno			0,0042
• 1- 3 anni	43 (29,05 %)	6 (10,35%)	
• 3-6 anni	20 (13,51%)	4 (6,89%)	
• 6 – 12 anni	28 (18,92%)	10 (17,24%)	
• > 12 anni	38 (25,68%) 19 (12,834)	22 (37,93%) 16 (27,59%)	
BLEEDING SCORE:			
• Score 0:	54 (36,48%)	26 (44,83%)	0,1861
• Score 1:	32 (21,62%)	5 (8,62%)	
• Score 2:	40 (27,03%)	15 (25,86%)	
• Score 3:	21 (14,10%)	12 (20,69%)	
• Score 4:	1 (0,68%)	0	
SESSO:			
• Femmine	63 (46,62%)	37 (63,79%)	0,0305
• Maschi	79 (53,38%)	21 (36,21%)	
AUTOIMMUNITA' IN FAMIGLIA:			
• Presente	34 (22,97%)	17 (29,31%)	0,3718
• Assente	114 (77,03%)	41 (70,69%)	
RECENTE IMMUNIZZAZIONE (entro 6 settimane):			
• Si	11 (7,43%)	3 (5,17%)	0,7612
• No	137 (92,57%)	55 (94,83%)	
RECENTE INFEZIONE VIRALE:			
• Si	44 (29,73%)	11 (18,97%)	0,1606
• No	104 (70,27%)	47 (81,03%)	
COMORBIDITA'			
• Si	14 (9,46%)	14 (24,14%)	0,0113
• No	134 (90,54%)	44 (75,86%)	

ANALISI DEI FATTORI PREDITTIVI DI REMISSIONE A 12 MESI:

In secondo luogo, abbiamo valutato la presenza di eventuali fattori predittivi e di cronicizzazione, confrontando la corte di pazienti affetti da PTI Acuta e Persistente e la corte di pazienti affetti da PTI Cronica.

Dall'analisi descrittiva è emerso un valore minimo di PLT nelle PTI Acute e Persistenti pari a $1 \cdot 10^9/L$ ed un valore massimo pari a $100 \cdot 10^9/L$, così come nelle PTI Croniche il valore minimo è pari a $1 \cdot 10^9/L$ ed il massimo è pari a $100 \cdot 10^9/L$, con una media nelle prime di $33,13 \cdot 10^9/L$ e per le seconde pari a $36,10 \cdot 10^9/L$.

Ottenendo una p value statisticamente significativa per : età, sesso e comorbidità al momento della diagnosi, con p value rispettivamente di 0,0113, 0,0042 e 0,0305.

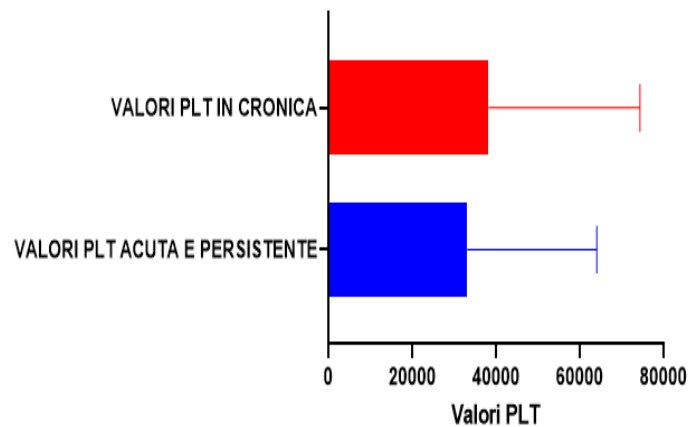


Grafico 4. Analisi descrittiva dei range piastrinici nelle PTI in remissione entro 12 mesi e le PTI che cronicizzano.

Questo riscontro ci permette di stabilire che vi è una differenza statisticamente significativa per quello che riguarda le fasce di età e il rischio di cronicizzazione, nello specifico si evince che più la fascia d'età è elevata più il paziente è a rischio di cronicizzazione; ma, anche che i soggetti di sesso femminile tendano a cronicizzare di più rispetto al sesso maschile, ed infine per quanto riguarda la presenza di una o più comorbidità al momento della diagnosi, definendo che la presenza di comorbidità sia un fattore predittivo della possibilità di cronicizzazione.

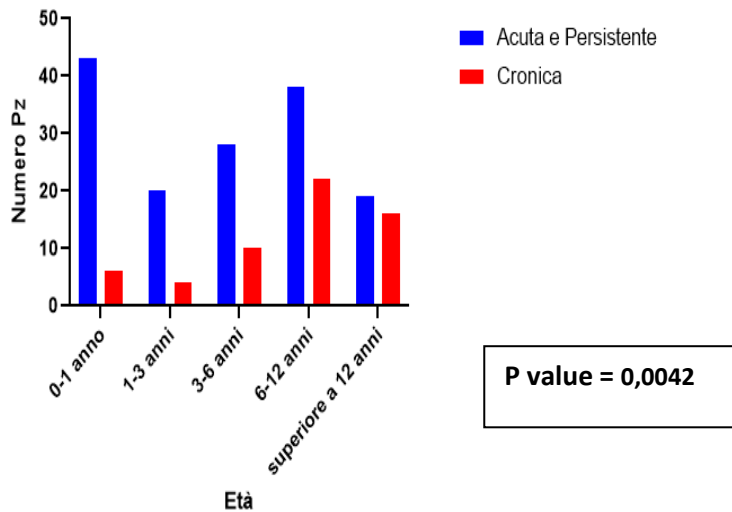


Grafico 5. Correlazione età e remissione PTI entro e oltre i 12 mesi.

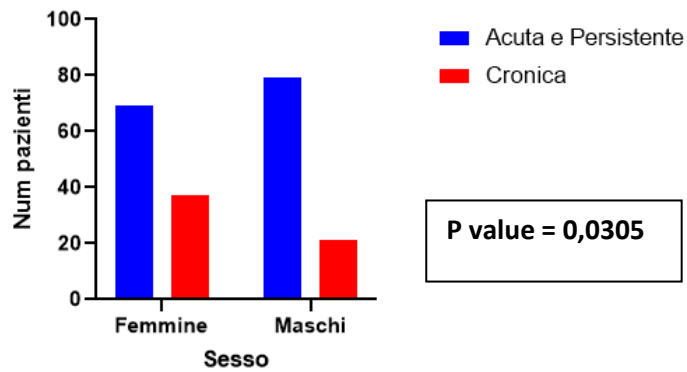


Grafico 6. Correlazione sesso e remissione PTI entro e oltre i 12 mesi.

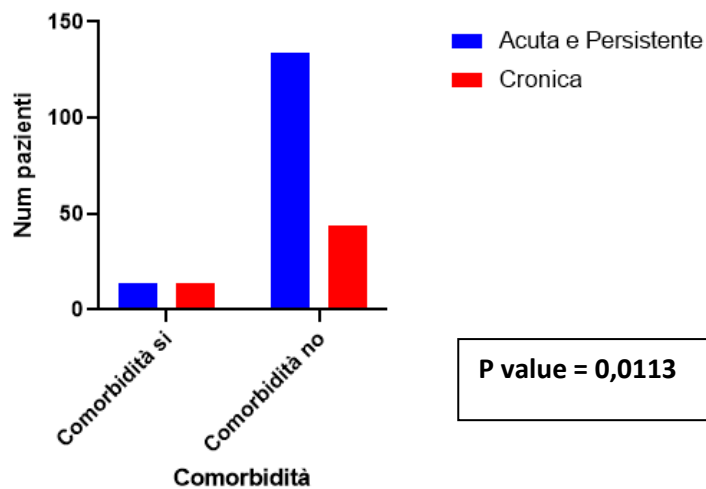


Grafico 7. Correlazione età e remissione PTI entro e oltre i 12 mesi.

TABELLA 7: CONDRONTO FATTORI PREDITTIVI TRA PTI E NON-PTI + PTI SECONDARIE:

PARAMETRI	PTI (206 pz)	NON-PTI E PTI SECONDARIE (80 pz)	P value
CONTA PIASTRINICA:			
• < 20*10 ⁹ /L	105 (50,97%)	6 (7,5%)	<0,0001
• >20*10 ⁹ /L	101 (49,03%)	74 (92,5%)	
ETA' ALLA DIAGNOSI:			
• 0-1 anno	49 (23,79%)	6 (7,5%)	0,0007
• 1- 3 anni	24 (11,65%)	10 (12,5%)	
• 3-6 anni	38 (18,45%)	15 (18,75%)	
• 6 – 12 anni	60 (29,12%)	19 (23,75%)	
• > 12 anni	35 (16,99%)	30 (37,5%)	
BLEEDING SCORE:			
• Score 0:	80 (38,83%)	63 (78,75%)	NA
• Score 1:	37 (17,97%)	9 (11,25%)	
• Score 2:	55 (26,69%)	3 (3,75%)	
• Score 3:	33 (16,01%)	5 (6,25%)	
• Score 4:	1 (0,5%)	0	
SESSO:			
• Femmine	106 (51,26%)	32 (40%)	0,0880
• Maschi	100 (48,54%)	48 (60%)	
AUTOIMMUNITA' IN FAMIGLIA:			
• Presente	51 (75,24%)	19 (76,25%)	>0,9999
• Assente	155 (24,76%)	61 (73,75%)	
RECENTE IMMUNIZZAZIONE (entro 6 settimane):			
• Si	14 (6,80%)	1 (1,25%)	0,0754
• No	192 (93,20%)	79 (9,75%)	
RECENTE INFEZIONE VIRALE:			
• Si	55 (26,70%)	28 (35%)	0,1917
• No	151 (73,30%)	52 (65%)	
COMORBIDITA'			
• Si	28 (13,59%)	17 (21,25%)	0,1466
• No	178 (84,41%)	63 (78,75%)	
ANTI-PLT			
• Si	49 (31,61%)	7 (7,78%)	<0,0001
• No	106 (68,39%)	83 (92,22%)	

ANALISI DEI FATTORI PREDITTIVI DI REMISSIONE, CONFRONTO PTI vs PTI SECONDARIA E NON:

In conclusione, con quest' ultima analisi statistica ci si è posti, invece, come obiettivo quello di fare una valutazione sui vari fattori che potrebbero essere in grado di discernere da una PTI, una PTI secondaria o non PTI.

Per svolgere l'analisi ci si è avvalsi del Chi-square and Fisher's exact test, ottenendo un valore di p value statisticamente significativo per il range piastrinico (p value pari a <0,0001), per l'età (p value pari a 0,0007) e per le anti-PLT (p value pari a <0,0001).

Questo riscontro ci permette di stabilire che vi è una differenza statisticamente significativa per quello che riguarda il range piastrinico, mettendo in luce che i pazienti affetti da PTI presentano più frequentemente un valore piastrinico al di sotto dei $20 \cdot 10^9/L$ rispetto ai pazienti affetti da una forma secondaria o non-PTI; per quel che concerne l'età, evidenziando che questo è un fattore da tenere in considerazione per distinguere una PTI da una forma secondaria o non PTI, in quanto dallo studio della nostra popolazione si evince che i pazienti di età compresa soprattutto tra i 6 e i 12 anni hanno una probabilità maggiore di essere affetti da una PTI piuttosto che da una non-PTI o una forma secondaria, ed in conclusione per quel che riguarda le anti-PLT questo risultato dimostra che sia un fattore predittivo per la diagnosi di PTI.

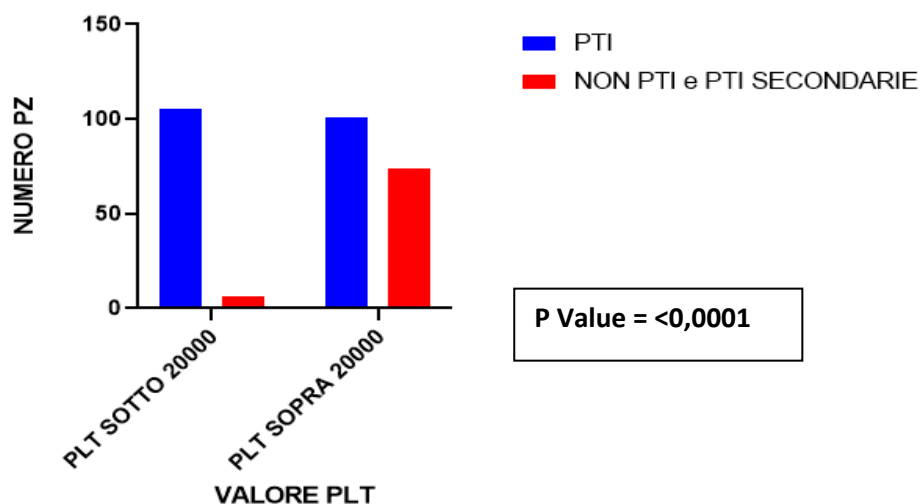


Grafico 8. Correlazione range piastrinico tra le PTI e le non- PTI + PTI secondaria.

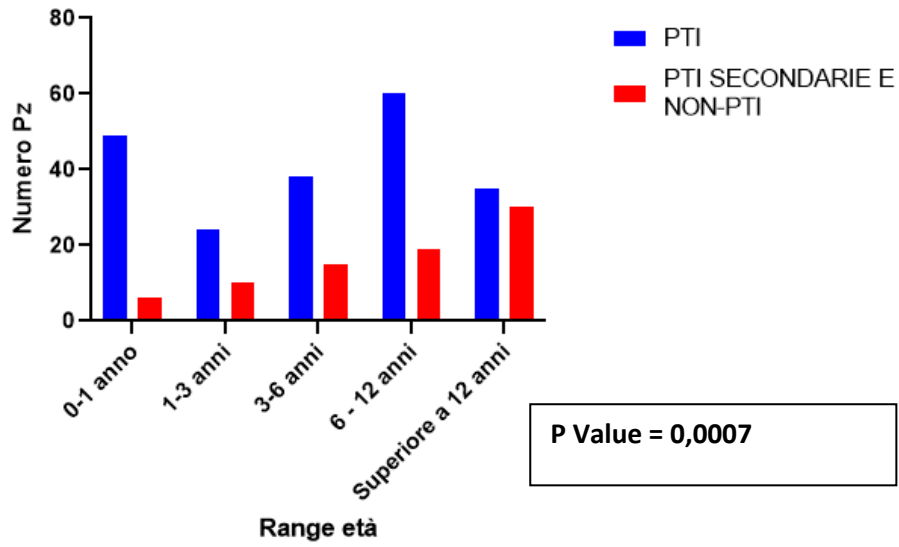


Grafico 9. Correlazione età tra le PTI e le non- PTI + PTI secondaria.

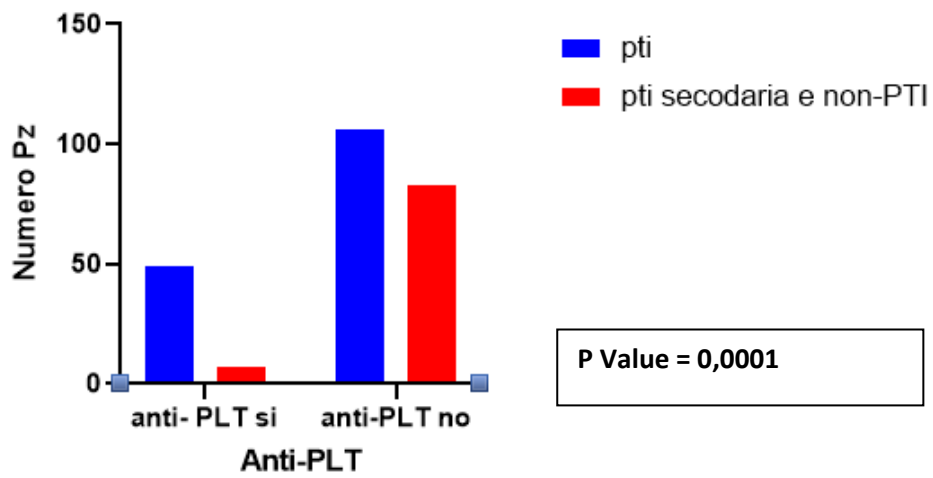


Grafico 10. Correlazione anti-PLT tra le PTI e le non- PTI + PTI secondaria.

Discussione

Nel nostro studio abbiamo analizzato una popolazione raccolta dal 2002 al 2022, costituita da 286 casi di Piastrinopenia (piastrine inferiore a $150 \times 10^9/L$ alla diagnosi), non associate a patologia neoplastica. Le caratteristiche epidemiologiche della popolazione studiata sono comparabili con i dati presenti in letteratura (S. F. all. 2020), in termini di distribuzione, di età e di genere. Tra i pazienti sono presenti 148 maschi (51,75%) e 138 femmine (48,25%); si rileva che la media dell'età generale equivale a $7,24 \pm 5,24$ anni, in particolare dei maschi è di $7,22 \pm 5,33$, mentre per le femmine è di $7,00 \pm 5,32$.

Le cause di piastrinopenia nella popolazione studiata sono PTI, non-PTI e PTI secondarie.

Il 72% dei pazienti risulta affetto da PTI, il restante 25% è affetto da non-PTI e il 3% ha diagnosi di PTI secondaria (Immunodeficit e patologie autoimmuni). La diagnosi di PTI nella nostra popolazione si è dimostrata essere il più frequente disordine piastrinico in età pediatrica, con massima incidenza tra i 6 e i 12 anni (Pediatria. 2007).

Nel 25% dei pazienti affetti da non-PTI si segnala come causa più frequente le forme legate ad aplasia midollare post-infettiva (6,99%). Merita una segnalazione il fatto che il 3,14% di pazienti non-PTI è affetto da una forma congenita, con diagnosi genetica confermata, individuati effettuando esami molecolari di screening che si sono resi disponibili negli ultimi anni.

Il 3 % è rappresentato dalle PTI secondarie, percentuale in linea, seppur lievemente superiore, a quanto riportato in letteratura. Tale dato si conferma nettamente inferiore a quanto riportato nella popolazione adulta (18-38%). Nel nostro studio le PTI secondarie sono state definite come piastrinopenia ($< 100\ 000 \times 10^9/L$) con causa riconosciuta correlata ad un meccanismo immunomediato e comprendono pazienti con Immunodeficit e disordini autoimmunitari. Le PTI secondarie in età pediatrica si confermano un disordine raro poiché esiste una reale difficoltà nel riconoscerle, seppur nella letteratura più recente sono presenti algoritmi diagnostici che pongono indicazione ad uno studio dell'autoimmunità e dell'assetto immunologico nel paziente con PTI, in particolare persistente e cronica ^[80].

La popolazione di pazienti affetti da PTI è stata suddivisa in base alla durata della patologia in Acuta, Persistente e Cronica secondo le definizioni presenti in letteratura ^[57]. All'interno della nostra popolazione, 139 (67,5%) pazienti presentavano diagnosi di PTI Acuta, 12 (5,8%) di PTI Persistente e 71 (34,5%) PTI Croniche, questo dato è in linea con quanto riportato in altri studi, mettendo in luce che l'andamento della cronicizzazione all'interno della nostra popolazione è concorde con i dati presenti.

Studiando la corte di pazienti con PTI, si è cercato di capire ed individuare quali potessero essere i fattori predittivi che possano predire la possibilità di remissione o cronicizzazione della patologia. In maniera concorde alla letteratura ^[81], nella nostra coorte i fattori che si sono dimostrati associati ad un aumentato rischio di cronicizzazione sono età, sesso e comorbidità. Una età inferiore alla diagnosi, infatti, è associata ad un recupero più precoce e ad una maggiore probabilità di risoluzione della patologia entro 12 mesi. Il sesso femminile invece presenta una maggiore tendenza alla cronicizzazione rispetto alla popolazione maschile. ^[81] La presenza di comorbidità all'esordio di PTI risulta essere un altro fattore associato a una minore probabilità di risoluzione del quadro clinico entro 12 mesi dalla diagnosi. Tali fattori danno indicazioni ad una gestione differente, soprattutto in termini di follow up nel paziente affetto da PTI. Differentemente da quanto riportato precedentemente nel nostro studio una conta piastrinica più elevata non correla ad un maggiore rischio di cronicizzazione della patologia.

Tra i pazienti affetti da PTI ne abbiamo indentificato un gruppo con diagnosi iniziale di PTI che si è invece rivelato essere affetto da Piastrinopenia di altra natura nel corso del follow up. Questi 16 pazienti sono stati successivamente suddivisi in base alla natura eziologica della loro reale diagnosi: disordine autoimmunitario (18,5%), Immunodeficit (37,5%), natura congenita (31,5%) e patologie aplastiche (12,5%), in maniera concorde con la letteratura ^[59]. La maggior parte dei pazienti (87,5%) con Misdiagnosi è affetta da una forma cronica.

Si segnala che tutti i pazienti con Immunodeficit hanno ricevuto una erronea diagnosi di PTI all'esordio. Tale dato conferma che quando il sintomo di esordio di un Immunodeficit è la citopenia autoimmune isolata la diagnosi può essere tardiva. Pertanto, all'esordio di PTI, come descritto in recenti studi pubblicati in letteratura, è necessario effettuare una valutazione tempestiva dell'assetto immunologico per orientare il successivo approccio terapeutico.

Si segnala inoltre che nella nostra casistica il 50% dei pazienti con piastrinopenia congenita ha ricevuto una iniziale diagnosi di PTI, in quanto questi casi possono mimare una PTI all'esordio (Noris 2007). Pertanto, di fronte ad una piastrinopenia all'esordio, lo studio dello striscio di sangue periferico e la valutazione del volume medio piastrinico (MPV) e la frazione piastrinica immatura (%IPF) può orientare nell'individuare pazienti affetti da forme congenite.

Dal confronto tra la corte di pazienti affetti da PTI e la corte di pazienti affetti da non-PTI e PTI secondarie emerge una differenza statisticamente significativa in termini di valore piastrinico all'esordio (P Value = <0,0001) con numero assoluto di piastrine maggiore in pazienti non affetti da PTI o con PTI di natura secondaria; i quali risultano avere inoltre un'età maggiore al momento della

diagnosi (p value= 0,0007). Tali dati suggeriscono che questi due fattori possono essere considerati degli indicatori ad ampliare il work up diagnostico iniziale.

Conclusioni

La PTI è una patologia complessa, la cui patogenesi è ancora per lo più sconosciuta e che presenta importanti sfide sia per quello che riguarda la sua diagnosi che per quanto concerne gli elementi prognostici legati al suo decorso. Questo studio ha dimostrato che le caratteristiche generali e cliniche dei pazienti, ricoverati o trattati presso la nostra struttura, sono sovrapponibili a quanto riportato in letteratura.

L'analisi delle caratteristiche e delle cause eziologiche nella nostra corte di pazienti ha evidenziato come in determinati casi ci sia la necessità di effettuare ulteriori approfondimenti diagnostici per arrivare ad una corretta diagnosi di piastrinopenia. Non tutte le piastrinopenie sono PTI.

BIBLIOGRAFIA

1. Giuliani N, Olivieri A. *Ematologia*. Idelson, Gnocchi, Ed. 2020.
2. Ross H. R, Pawlina W. *Istologia*. Casa Editrice Ambrosiana, Ed. 2010.
3. Stenberg PE, Levin J. Mechanisms of platelet production. *Blood Cells*. 1989; 15:23–47.
4. Radley JM, Haller CJ. Fate of senescent megakaryocytes in the bone marrow. *Br J Haematol*. 1983; 53:277–287.
5. Italiano JE, Jr, Lecine P, Shivdasani RA, Hartwig JH. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *J Cell Biol*. 1999; 147:1299–1312.
6. Li J, Kuter DJ. The end is just the beginning: megakaryocyte apoptosis and platelet release. *Int J Hematol*. 2001; 74:365–374.
7. De Botton S, Sabri S, Daugas E, et al. Platelet formation is the consequence of caspase activation within megakaryocytes. *Blood*. 2002; 100:1310–1317.
8. Richardson JL, Shivdasani RA, Boers C, Hartwig JH, Italiano JE., Jr Mechanisms of organelle transport and capture along proplatelets during platelet production. *Blood*. 2005; 106:4066–4075.
9. Patel SR, Richardson JL, Schulze H, et al. Differential roles of microtubule assembly and sliding in proplatelet formation by megakaryocytes. *Blood*. 2005; 106: 4076–4085. [PMCID: PMC1895246].
10. Geddis AE, Kaushansky K. Inherited thrombocytopenias: toward a molecular understanding of disorders of platelet production. *Curr Opin Pediatr*. 2004; 16:15
11. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *The journal of Clinical Investigation*. 2005. Volume 115, Number 12.
12. Debili N, Wendling F, Cosman D, Titeux M, Florindo C, Dusanter-Fourt I, et al. The Mpl receptor is expressed in the megakaryocytic lineage from late progenitors to platelets. *Blood*. 1995; 85:391–401.
13. Kaushansky K, Lok S, Holly RD, Broudy VC, Lin N, Bailey MC, et al. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. *Nature*. 1994; 369:568–571.
14. de Sauvage FJ, Carver-Moore K, Luoh SM, Ryan A, Dowd M, Eaton DL, et al. Physiological regulation of early and late stages of megakaryocytopoiesis by thrombopoietin. *J Exp Med*. 1996; 183:651–656.

15. Ito T, Ishida Y, Kashiwagi R, Kuriya S. Recombinant human c-Mpl ligand is not a direct stimulator of proplatelet formation in mature human megakaryocytes. *Br J Haematol.* 1996; 94:387–390.
16. Kuter DJ, Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood.* 1995; 85:2720–2730.
17. Goldberg MA, Gaut CC, Bunn HF. Erythropoietin mRNA levels are governed by both the rate of gene transcription and post-transcriptional events. *Blood.* 1991; 77:271–277.
18. Beru N, McDonald J, Lacombe C, Goldwasser E. Expression of the erythropoietin gene. *Mol Cell Biol.* 1986; 6:2571–2575.
19. Bondurant MC, Koury MJ. Anemia induces accumulation of erythropoietin mRNA in the kidney and liver. *Mol Cell Biol.* 1986; 6:2731–2733.
20. Stoffel R, Wiestner A, Skoda RC. Thrombopoietin in thrombocytopenic mice: Evidence against regulation at the mRNA level and for a direct regulatory role of platelets. *Blood.* 1996; 87:567–573.
21. Lannutti BJ, Epp A, Roy J, Chen J, Josephson NC. Incomplete restoration of Mpl expression in the Mpl mouse produces partial correction of the stem cell-repopulating defect and paradoxical thrombocytosis. *Blood.* 2009; 113:1778–1785.
22. Vigon I, Mornon JP, Cocault L, Mitjavila MT, Tambourin P, Gisselbrecht S, et al. Molecular cloning and characterization of MPL, the human homolog of the v-mpl oncogene: Identification of a member of the hematopoietic growth factor receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89:5640–5644.
23. Tortolani PJ, Johnston JA, Bacon CM, McVicar DW, Shimosaka A, Linnekin D, et al. Thrombopoietin induces tyrosine phosphorylation and activation of the Janus kinase, JAK2. *Blood.* 1995; 85:3444–3451.
24. Sattler M, Durstin MA, Frank DA, Okuda K, Kaushansky K, Salgia R, et al. The thrombopoietin receptor c-MPL activates JAK2 and TYK2 tyrosine kinases. *Exp Hematol.* 1995; 23:1040–1048.
25. Drachman JG, Griffin JD, Kaushansky K. The c-Mpl ligand (thrombopoietin) stimulates tyrosine phosphorylation of Jak2, Shc and c-Mpl. *J Biol Chem.* 1995; 270:4979–4982.
26. Drachman JG, Sabath DF, Fox NE, Kaushansky K. Thrombopoietin signal transduction in purified murine megakaryocytes. *Blood.* 1997; 89:483–492.
27. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: Input and output integration. *J Immunol.* 2007; 178:2623–2629.
28. Levy DE, Kessler DS, Pine R, Darnell J., Jr Cytoplasmic activation of ISGF3, the positive regulator of interferon-alpha-stimulated transcription, reconstituted in vitro. *Genes Dev.* 1989; 3:1362–1371.

29. Li WX. Canonical and non-canonical JAK-STAT signaling. *Trends Cell Biol.* 2008; 18:545–551.
30. Miyakawa Y, Oda A, Druker BJ, Miyazaki H, Handa M, Ohashi H, et al. Thrombopoietin induces tyrosine phosphorylation of Stat3 and Stat5 in human blood platelets. *Blood.* 1996; 87:439–446.
31. Bacon CM, Tortolani PJ, Shimosaka A, Rees RC, Longo DL, O'Shea JJ. Thrombopoietin (TPO) induces tyrosine phosphorylation and activation of STAT5 and STAT3. *FEBS Lett.* 1995; 370:63–68.
32. de Groot RP, Raaijmakers JA, Lammers JW, Koenderman L. STAT5-Dependent CyclinD1 and Bclx expression in Bcr-Abl-transformed cells. *Mol Cell Biol Res Commun.* 2000; 3:299–305.
33. Matsumura I, Ishikawa J, Nakajima K, Oritani K, Tomiyama Y, Miyagawa J, et al.
34. Thrombopoietin-induced differentiation of a human megakaryoblastic leukemia cell line, CMK, involves transcriptional activation of p21(WAF1/Cip1) by STAT5. *Mol Cell Biol.* 1997; 17:2933–2943.
35. de Koning JP, Ward AC, Caldenhoven E, de Groot RP, Lowenberg B, Touw IP. STAT3beta does not interfere with granulocyte colony-stimulating factor-induced neutrophilic differentiation. *Hematol J.* 2000; 1:220–225.
36. Geddis AE, Fox NE, Kaushansky K. Phosphatidylinositol-3-kinase is necessary but not sufficient for thrombopoietin-induced proliferation in engineered Mpl-bearing cell lines as well as in primary megakaryocytic progenitors. *J Biol Chem.* 2001; 276:34473–34479.
37. Nakao T, Geddis AE, Fox NE, Kaushansky K. PI3K/Akt/FOXO3a pathway contributes to thrombopoietin-induced proliferation of primary megakaryocytes in vitro and in vivo via modulation of p27(Kip1) *Cell Cycle.* 2008; 7:257–266.
38. Rojnuckarin P, Drachman JG, Kaushansky K. Thrombopoietin-induced activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in normal megakaryocytes: Role in endomitosis. *Blood.* 1999; 94:1273–1282.
39. Nagata Y, Todokoro K. Thrombopoietin induces activation of at least two distinct signaling pathways. *FEBS Lett.* 1995; 377:497–501.
40. Yamada M, Komatsu N, Okada K, Kato T, Miyazaki H, Miura Y. Thrombopoietin induces tyrosine phosphorylation and activation of mitogen-activated protein kinases in a human thrombopoietin-independent cell line. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 217:230–237.
41. Thorsteinsdottir U, Sauvageau G, Humphries RK. Enhanced in vivo regenerative potential of HOXB4-transduced hematopoietic stem cells with regulation of their pool size. *Blood.* 1999; 94:2605–2612.

42. Lawrence HJ, Helgason CD, Sauvageau G, Fong S, Izon DJ, Humphries RK, et al. Mice bearing a targeted interruption of the homeobox gene HOXA9 have defects in myeloid, erythroid and lymphoid hematopoiesis. *Blood*. 1997; 89:1922–1930.
43. Kirito K, Fox N, Kaushansky K. Thrombopoietin induces HOXA9 nuclear transport in immature hematopoietic cells: Potential mechanism by which the hormone favorably affects hematopoietic stem cells. *Mol Cell Biol*. 2004; 24:6751–6762.
44. Broudy VC, Lin NL, Kaushansky K. Thrombopoietin (c-mpl ligand) acts synergistically with erythropoietin, stem cell factor, and IL-11 to enhance murine megakaryocyte colony growth and increases megakaryocyte ploidy in vitro. *Blood*. 1995; 85:1719–1726.
45. Heijnen H. F. G., Korporaal S. J. A., Platelet Morphology and ultrastructure. Platelets in Thrombotic and Non-thrombotic disorders. Ed. Springer, 2017.
46. Kaushansky K, *New England Journal of Medicine*, 1998; 339: 746-754.
47. Robbins E Cotran. Le basi patologiche delle malattie. Patologia generale. Volume 1. Edra Masson. IX edizione, 2015.
48. Conti F. Fisiologia Medica, Volume II. Edi. Ermes, II Edizione, 2005.
49. Nathan D. G., Oski F. A., Nathan and Oski's. Haemathology and Oncology of Infancy and Childhood, Elsevier, VIII Edizione, 2014.
50. AIEOP (associazione italiana ematologia oncologia pediatria) Management della Porpora Trombocitopenica Idiopatica Cronica in età pediatrica, 2007.
51. Antonio Marzollo. Anti-D Immunoglobulin for Children with Immune Thrombocytopenia. 2020
52. Mohamed El Faki Osman. Childhood immune thrombocytopenia: clinical presentation and management. *Sudanese Journal of Paediatrics*. Vol 12 issue number 1. 2012.
53. Provan D. et al. Updated International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Blood advances*, Vol.3 number 22. 2019.
54. Gorio C., Del Borrello G., Miano M.; Diagnosis and Differential Diagnosis.
55. Marcia L, Buck. Drug-induced Thrombocytopenia: Pediatric cases from the medical literature. *University of Virginia Children 's Hospital*. Vol.16, number 11. 2010.
56. Nardi M. Consensus Conference: recommendations for management of newly diagnosed and persistent Immune Thrombocytopenia (ITP) in Children. 2019.
57. Rodeghiero F. et al., Standardization of Bleeding Assessment in Immune Thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. Volume 121, number 14. 2013
58. Kühne T., Diagnosis Management Immue Thrombocytopenia in Childhood. *Hämostaseologia*. 2017
59. Schifferli A. et al. Understanding Immune Thrombocytopenia: Looking Out of the Box. *Frontiers in Medicine*. 2021

60. Consolini et al. The Centenary of Immune Thrombocytopenia -Part 2: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach. *Frontiers in Pediatric*. 2017
61. Notarangelo L. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) and vaccines.
62. Braga J. A. et al. Guidelines on the diagnosis of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira-2012. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2012.
63. AIEOP- associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Management della porpora Trombocitopenica Idiopatica Cronica. Consensus Conference. 2007.
64. Kuter DJ, Rosenberg RD. 1995. «The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit.» *Blood* 85:2720–2730.
65. Beru N, McDonald J, Lacombe C, Goldwasser E. 1986. «Expression of the erythropoietin gene. .» *Mol Cell Biol* 6:2571–2575.
66. Bondurant MC, Koury MJ. 1986. «Anemia induces accumulation of erythropoietin mRNA in the kidney and liver. .» *Mol Cell Biol*. 6:2731–2733.
67. Debili N, Wendling F, Cosman D, Titeux M, Florindo C, Dusanter-Fourt I, et al. 1995. «The Mpl receptor is expressed in the megakaryocytic lineage from late progenitors to platelets.» *Blood* 85:391–401.
68. Fabris F, Luzzatto G, et al. 2002. «Risk factors for thrombosis in patients with immune mediated heparin-induced thrombocytopenia. 2002;» *J Intern Med* 252: 149-154.
69. S., Kunishima. 2018. «Congenital thrombocytopenia.» *Rinsho Ketsueki. Japanese* 59(6):764-773.
70. Savoia A, De Rocco D, Panza E, et al. 2010. «Heavy chain myosin 9-related disease (MYH9-RD): neutrophil inclusions of myosin-9 as a pathognomonic sign of the disorder.» *Thromb Haemost* 1030:826-32
71. Geddis AE, Balduini CL. 2007. «Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children.» *Curr Opin Hematol* 2007; 14:520-5.
72. Balduini CL, Savoia A. 2012. «Genetics of familial forms of thrombocytopenia. .» *Hum Genet* 131:1821-32.
73. Zaninetti C. et. all 2014. «Piastrinopenie costituzionali: un mondo sommerso.» *Prospettive in Pediatria, società italiana di pediatria* 81-87
74. Castillo-Caro P, Dhanraj S, Haut P, et al. 2010. «Proximal radio-ulnar synostosis with bone marrow failure syndrome in an infant without a HOXA11 mutation.» *Pediatr Hematol Oncol* 32:479-85.

75. Rees DC, Iolascon A, Carella M, et al. 2005. «Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia.» *Br J Haematol* 130:297-309.
76. Savoia A, De Rocco D, Panza E, et al. 2010. «Heavy chain myosin 9-related disease (MYH9-RD): neutrophil inclusions of myosin-9 as a pathognomonic sign of the disorder.» *Thromb Haemost* 1030:826-32.
77. Girolami A, Randi ML, Casonato A, Pasini L, Boccato C, Fabris F. 1980. «A study of platelet function and morphology in a new family with May Hegglin anomaly.» *Folia Haemat* 2:256-268.
78. Chen et. All 2007. «The May-Hegglin anomaly gene MYH9 is as negative regulator of platelet biogenesis modulated by the Rho-ROCK pathway.» *blood* 171-179
79. Noris, C. L. Balduini e P. 2007. «Piastrinopenie costituzionali.» *Haematology meeting reports* 84-94.
80. Clark, Westermann-. 2021. «Primary Immunodeficiency in Children with autoimmune cytopenias: retrospective 154-patient cohort.» *Frontiers in immunology*.
81. Spinelli, Marco. s.d. «Prognostic Factors in Acute ITP.»