



**S.S.D. ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**  
Direttore Dott.ssa. Francesca Ronco

## **PDTA per le diagnosi ed il trattamento della Piastrinopenia Immune in età pediatrica**

1. SCOPO DEL PDTA
2. DEFINIZIONE E TERMINOLOGIA
3. MANIFESTAZIONI CLINICHE
4. CLASSIFICAZIONE
5. DIAGNOSI DIFFERENZIALI
6. EZIOPATOGENESI
7. ESAMI DI 1° LIVELLO
8. ESAMI DI 2° LIVELLO
9. TERAPIE ITP ACUTE
10. TERAPIE ITP CRONICHE
11. TERAPIE PER CASI PARTICOLARI: interventi chirurgici, metrorragia, epistassi
12. VACCINI
13. CONTROINDICAZIONI FARMACOLOGICHE
14. STILE DI VITA
15. ESITO
16. LEGENDA

**S.S.D. ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**  
Direttore Dott.ssa. Francesca Ronco

## SCOPO:

Scopo del PDTA rivolto ai pediatri in particolare a quelli di base è quello di promuovere una collaborazione sempre più serrata con l'emato-oncologo pediatra, in considerazione della frequenza della patologia e dei possibili risvolti psicologici e sociali che la patologia comporta quando evolve nella forma cronica.

## DEFINIZIONE E TERMINOLOGIA

La ITP è una condizione emorragica acquisita caratterizzata da una conta piastrinica  $<150.000/\text{mm}^3$  in assenza di altre cause o disordini.

Il valore delle piastrine per la definizione di ITP è stato portato da 100.000 a 150.000 in occasione dell'ultimo consensus AIEOP 2017.

La diagnosi di ITP primaria viene fatta per esclusione e si riserva il termine di ITP secondaria, per tutte le forme di citopenia immune, ad esclusione dell'ITP primaria.

Per identificare le fasi della malattia viene utilizzato lo stesso inquadramento nosografico utilizzato per gli adulti.

La standardizzazione delle terminologie nonché i criteri per valutare le risposte ai vari trattamenti sono quelli proposti dall' IWG e sono stati riproposti integralmente dall'ASH , dall'EHA, dall'AIEOP nelle linee guida correnti.

Il termine *porpora*, in precedenza incluso nella determinazione della malattia è stato ritenuto inappropriato poiché i sintomi possono essere minimi o assenti in una percentuale che può raggiungere il 50%.

Si distinguono:

### **ITP DI NUOVA DIAGNOSI**

Entro i primi 3 mesi dalla diagnosi

### **ITP PERSISTENTE**

Fra 3 e 12 mesi dalla diagnosi; si tratta di quei pazienti che non vanno in remissione spontanea o farmacoindotta o la cui risposta completa non si mantiene nel tempo

### **ITP CRONICA**

Quando ha una durata >12 mesi

### **ITP REFRATTARIA**

Terminologia utilizzabile quasi esclusivamente negli adulti poiché identifica quei pazienti che non hanno ottenuto una risposta o siano ricaduti dopo splenectomia e presentino Piastrinopenia severa o un rischio emorragico che richiede terapia.

Risposte temporanee agli steroidi o alle immunoglobuline/ev non escludono la definizione di refrattarietà.

### **ITP RICADUTE**

Identifica quei pazienti trattati per ITP acuta o cronica che recidivino dopo un periodo di remissione di almeno 3 mesi

## ITP RICORRENTI

Pazienti che presentano episodi di citopenia periodica ad intervalli maggiori di 3 mesi e che si manifestano in genere in occasione di episodi infettivi.

## MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'ITP

Sono quelle tipiche dei difetti primari dell'emostasi e si manifestano in genere per valori di  $PLT < 20/30.000 \text{ mm}^3$ , ma possono evidenziarsi per valori fra 50 e  $60.000/\text{mm}^3$  in caso di traumi o concomitanti disturbi dell'emostasi. Da segnalare che alcuni pazienti sono asintomatici anche in presenza di conta piastrinica  $< 10.000$ .

Non è chiaro se la gravità dei sintomi correla con la prognosi. I dati epidemiologici sull'incidenza dei sintomi sono scarsi, secondo una recente indagine (Neylon) nei pazienti con piastrine  $< 30.000$  i fenomeni emorragici alla presentazione avevano la seguente distribuzione: emorragie esterne (15%), cutanee (48%), pazienti asintomatici (20-39%).

Le manifestazioni cliniche in bambini in pieno benessere possono essere di tipo **CUTANEO** caratterizzate da petecchie ed ecchimosi o mucose con epistassi, gengivorragia, lesioni al cavo orale, melena, ematuria, lesioni congiuntivali, menorragia. In genere la presenza di una sindrome emorragica di tipo mucoso è un parametro di maggiore gravità rispetto alla presenza di diatesi emorragica solo cutanea.

La complicanza più temuta è l'**emorragia cerebrale**: è un evento raro 0,1-0,5% dei casi, meno frequente che nell'adulto ove l'incidenza stimata è pari al 1,5%; invece manifestazioni emorragiche gravi non intracraniche sono più frequenti nel bambino (20,5%) rispetto all'adulto.

L'ITP è la più frequente causa di piastrinopenia in età pediatrica.

## ITP ACUTA

Ha un'incidenza da 1,9 a 6,4/100.000 anno in bambini in età  $< 15$  anni. L'età media alla diagnosi è 2-5 anni, senza differenza di sesso.

C'è un picco di diagnosi in primavera; un nadir in autunno. C'è storia di infezione virale o batterica o vaccinazione nelle precedenti settimane (da 1 a 6).

C'è una risoluzione spontanea in percentuale variabile dal 70 al 95% dei casi entro i 6 mesi dalla diagnosi; sono possibili remissioni tardive spontanee anche dopo lunghi periodi (4 anni).

Non è prevedibile all'esordio quali forme di ITP evolveranno nella forma cronica che è più rara ed insidiosa e sulla cui effettiva incidenza non si hanno dati certi variando dallo 0,46/100.000 abitanti segnalato da Raid (Arch. Dis Child 1995) al 4,6 su 100.000 abitanti segnalato da uno studio svedese.

Fattori predittivi di evoluzione in ITP cronica sembrano essere l'età >10 anni, un numero di PLT all'esordio >20.000 e il  Sesso femminile.

La diagnosi di ITP è una diagnosi di esclusione: devono essere escluse le Piastrinopenie immuni secondarie e le piastrinopenie non immuni segnalate nelle tabelle allegate (Tab. 1,2,3,4).

# Classificazione delle ITP

<b>ITP PRIMARIA</b>	<b>80%</b>
<b>ITP SECONDARIA</b>	<b>20%</b>
Lupus Eritematoso Sistemico (LES)	5%
Epatite C	2%
Infezioni sistemiche	2%
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	2%
Sindrome di Fisher-Evans	2%
Immunodeficienza Comune Variabile (IDCV)	1%
ALPS; post trapianto di midollo o organo	1%
Infezione da HIV	1%
Post vaccinazione	1% (MMR 1:25000 dosi vaccinali)
Sindromi EBV-correlate	



### **Cause pre-analitiche ed analitiche di trombocitopenia**

- Pseudotrombocitopenia da EDTA o eparina
- Satellitismo piastrinico

### **Distruzione periferica immune e non immune**

- Trombocitopenia alloimmune neonatale
- Coagulazione intravascolare disseminata
- Porpora Trombotica Trombocitopenica - SEU
- Sequestro splenico
- Sindrome di Kassabach-Merrit
- Malattie cardiovascolari
- Malattie infettive
- Gravidanza (emodiluzione e fattori sconosciuti)

## **Diagnosi differenziale**

### **Difetto di produzione midollare acquisito**

- Soppressione emopoiesi da farmaci
- Malattie infettive
- Alcool
- Sindrome Mielodisplastica
- Neoplasie ematologiche
- Infiltrazione nel midollo osseo causata da processi neoplastici
- Anemia aplastica
- Amegacariocitosi acquisita

### **Difetto di produzione midollare congenito**

- Amegacariocitosi Congenita
- Anemia di Fanconi
- Discheratosi congenita
- Sindrome di Wischott Aldrich
- Sindrome x linked senza difetto immunitario
- piastriopenie familiari



## Diagnosi differenziale con forme ereditarie

---

### **Piastrine grandi o giganti**

- Piastrinopenia correlata al gene MYH-9
- Sindrome di Bernard-Soulier
- Malattia di von Willebrand tipo 2b
- Macrotrombocitopenia mediterranea
- Sindrome delle piastrine grigie
- Sindrome velocardiofaciale, sindrome di DiGeorge (sindrome delezione q22)
- Mutazione GATA1 (x-linked)

### **Piastrine di normali dimensioni**

- Trombocitopenia 2, talora associata con leucemia acuta
- Piastrinopenia familiare con predisposizione alla LAM (con mutazione ereditaria RUNX1)
- Trombocitopenia di Paris-Trousseau/Sindrome di Jacobsen
- Amegacariocitosi congenita
- Sindrome Trombocitopenica con assenza di radio
- Stenosi radio-ulnare

### **Piastrine piccole**

- Trombocitopenia X-linked
  - Sindrome di Wiskott-Aldrich
-

# Diagnosi differenziale

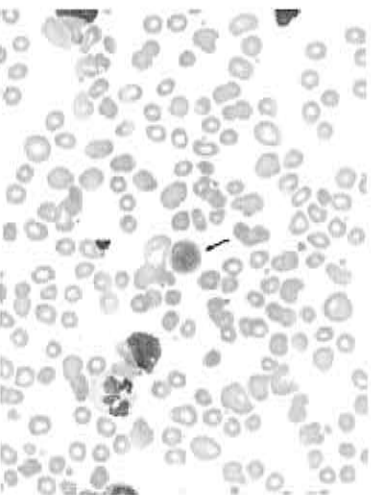
Valutazione morfologica dello striscio di sangue periferico

Depone per ITP:

- Piastrinopenia solata on riscontro di alcune piastrine di dimensioni aumentate

Non depongono per ITP:

- piastrine giganti, in particolare >20% degli elementi piastrinici con diametro > 4  $\mu\text{m}$  e > 3% di piastrine con diametro > 8  $\mu\text{m}$



Malattia MYH9-relata  
Sindrome di Bernard Soulier

## ***EZIOPATOGENESI***

L'ITP è una malattia autoimmune, legata alla produzione di autoanticorpi prodotti verso antigeni pubblici presenti sulla membrana piastrinica.

Sono prevalentemente di produzione splenica, con un repertorio antigenico limitato, sono per lo più di tipo IgG, generalmente rivolti verso glicoproteine (GP): GPIIb/IIIa o GPIb/IX presenti sulla membrana piastrinica. Trattandosi di epitopi pubblici, gli autoanticorpi risultano attivi anche verso le piastrine eterologhe; ciò spiega l'accorciata emivita e la scarsa efficacia delle piastrine trasfuse nei soggetti con ITP.

Gli autoanticorpi, con le moderne metodiche, sono dimostrabili nell'80% dei pazienti con ITP. Rimane in gran parte oscuro il meccanismo all'origine dell'autoimmunità; per le forme associate ad infezione, come dimostrato in alcuni pazienti affetti da HIV, HCV o HP gli anticorpi primariamente diretti cross reagiscono con gli epitopi del GPIII delle piastrine del paziente infetto.

Negli altri casi le cause della perdita dell'immunosoppressione è oscura, è stata chiamata in causa una predisposizione genetica per la quale sarebbero probanti alcuni dati che indicano e associano l'ITP con particolari alleli HLA.

Qualunque sia il meccanismo l'anomalia primaria è rintracciabile a livello della risposta effettrice di T helper tipo 1, i quali una volta divenuti autorecettori, stimolano i linfociti B a produrre autoanticorpi.

L'anomalia dei T helper tipo 1, sarebbe a sua volta legata ad una diminuzione quantitativa o ad una disfunzione dei T regolatori (TREG).

Gli autoanticorpi nell'ITP hanno un duplice meccanismo d'azione:

- aumentano la distruzione delle piastrine circolanti, causata dalla fagocitosi ad opera del sistema monocito-macrofagico mediata dal recettore Fc, degli autoanticorpi presenti sulla membrana piastrinica
- ridotta o insufficiente produzione piastrica a fronte dell'aumentato consumo

## QUALI ESAMI DI PRIMO LIVELLO NEL SOSPETTO DI ITP

Elementi fondamentali sono

- *ANAMNESI* che è l'elemento cardine
- *ESAME OBIETTIVO*
- *EMOCROMO*
- *STUDIO DELLO STRISCIO PERIFERICO*

## DEPONGONO PER ITP

- esordio acuto
- storia di recente infezione virale
- febbre

## NON DEPONGONO PER ITP

- infezioni ricorrenti
- perdita di peso
- astenia
- dolore osseo
- rash cutaneo
- assunzione di farmaci
- familiarità per piastrinopenia
- patologia renale

- cataratta
- disformismi
- immunodeficienze

## ESAME OBIETTIVO

Un corretto esame obiettivo permetterà di individuare quelle alterazioni morfologiche che correlano le piastrinopenie a patologie congenite come la discheratosi, l'anemia di Fanconi, la Wiscott Aldrich, la Sindrome di Noonan.

- Esame emocromocitometrico
- Esame morfologico dello striscio periferico con particolare attenzione alla morfologia piastrinica. Depone per ITP la presenza di piastrinopenia isolata con riscontro di alcune piastrine di dimensioni aumentate.

## NON DEPONGONO PER ITP

- piastrine giganti, in particolare >20% degli elementi piastrinici con diametro >4mm e >3% di piastrine con diametro >8mm
- piastrine di volume ridotto: Sindrome di Wiskott Aldrich
- piastrine di colore pallido o con assenza di granuli: Sindrome delle piastrine grigie
- inclusioni citoplasmatiche nei neutrofili di colore azzurro (Dohle-like bodies):  
Malattia MYH9-correlate
- presenza di aggregati piastrinici: pseudo-piastrinopenia da EDTA

Una volta accertata la presenza di piastrinopenia bisogna programmare esami di I° e II° livello che consentono un più preciso inquadramento diagnostico (Tab. 5)

# Diagnosi

INDAGINI DI I° LIVELLO	INDAGINI DI II° LIVELLO	Test d' incerta utilità
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Storia del paziente</li> <li>• Storia familiare</li> <li>• Esame fisico</li> <li>• Esame emocromo</li> <li>• Striscio periferico</li> <li>• Dosaggio Ig</li> <li>• Esame del midollo osseo (solo in pazienti selezionati)</li> <li>• Gruppo sanguigno</li> <li>• Test di Coombs</li> <li>• Helicobacter pylory</li> <li>• HIV</li> <li>• HCV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorpi antiglicoproteine piastriniche</li> <li>• Anticorpi antifosfolipidi, anticardiolipina, LAC</li> <li>• Anticorpi antitiroide e funzione tiroidea</li> <li>• Anticorpi antinucleo</li> <li>• PCR per CMV e parvovirus</li> <li>• Caratterizzazione immunologica sangue periferico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TPO</li> <li>• Piastrine reticolate</li> <li>• Palgg</li> <li>• Tempo di sanguinamento</li> <li>• Studio si sopravvivenza delle piastrine</li> <li>• Complemento sierico</li> </ul> <p style="background-color: #cccccc; padding: 2px;"><b>Test utili solo su indicazione</b></p> <p>GATA1            Ricerca vWF tipo2            Gene WASP            Genetica Bernard Soulier            Genetica per S. MYH9            Gene c-MPL</p>

A questo proposito si sottolinea che nei bambini **non** vi è indicazione assoluta all'aspirato midollare; l'indagine deve essere presa in considerazione quando si verificano:

- mancata o insufficiente risposta alla terapia di prima linea
- sia necessario intraprendere terapia steroidea
- la piastrinopenia si associ a leucopenia, leucocitosi o alterazioni della formula leucocitaria
- anemia iporigenerativa
- macrocitosi non spiegate
- anisopoichilocitosi o precursori eritroidi in periferia
- presenza o insorgenza di epato-splenomegalia o linfadenopatie
- la piastrinopenia insorge in epoca neonatale, nei nati da donne non piastrinopeniche, o nei primi mesi di vita

E' sempre indispensabile effettuare

- **Dosaggio delle immunoglobuline** indispensabile per identificare le forme che si associano ad immunodeficienza e potere programmare correttamente la terapia con immunoglobuline ad alte dosi.
- **Test di Coombs:** per identificare la Sindrome di Evans
- **Helicobacter pylori** essendo stata segnalata l'associazione fra piastrinopenia ed infezione (soprattutto negli adulti)
- **HIV**
- **HCV** essendo queste infezioni spesso associate a piastrinopenia
- **STUDIO AUTOIMMUNITA'**



- **STUDIO FUNZIONALITA' TIROIDEA**
- **STUDIO ANTICORPI TIROIDEI**

### **TERAPIA DI PRIMA LINEA**

Un problema fondamentale è decidere quando e se trattare l'I'TP, essendo questa una malattia benigna autolimitantesi, tenuto conto che nessuno dei trattamenti disponibili è privo di effetti collaterali, che la terapia non modifica la prognosi della malattia e che la terapia è finalizzata alla prevenzione dell'emorragia intracranica e alla riduzione del rischio di anemizzazione importante secondaria a sanguinamento grave.

Secondo le attuali linee guida non bisogna iniziare trattamento se forma pauci-sintomatica e conta piastrine  $>10-20.000/\text{mm}^3$ .

In queste condizioni c'è però indicazione all'ospedalizzazione.

Nei casi in cui si imponga un trattamento le terapie di prima linea comprendono

- le Ig ad alte dosi
- la terapia steroidea per os o ev
- immunoglobuline anti-D

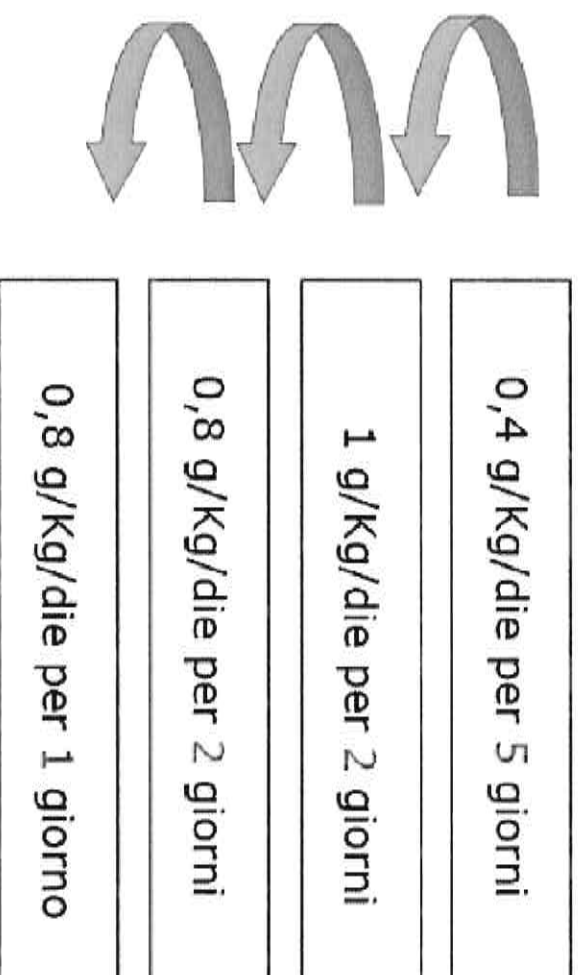
Le immunoglobuline ad alte dosi costituiscono il presidio terapeutico più utilizzato e agiscono:

- determinando un blocco competitivo del recettore  $\text{Fc } \gamma$  dei macrofagi
- aumentando l'espressione del recettore  $\text{Fc } \gamma$  II, con inibizione delle fagocitosi mediate dei recettori  $\text{Fc } \gamma$  B
- presenza di Ig anti-idiotipo con azione immunomodulante mediante il blocco degli anticorpi circolanti e della produzione di autoanticorpi da parte dei linfociti B.

Diversi gli schemi terapeutici adottati, tutti egualmente efficaci.

Prima di intraprendere il trattamento con Ig/ev è fondamentale il dosaggio delle immunoglobuline sieriche; un deficit di IgA impone la somministrazione di preparati specifici privi di IgA, pena reazioni allergiche che possono essere fatali (Tab. 6).

# Ig: schemi terapeutici



**Efficacia In > 75% del pazienti pediatrici con PTI acuta**

Blanchette V et al. Transfus Sci. 1998;19(3):279-88

**Incremento più rapido delle piastrine rispetto alla somministrazione per os di steroidi**

Blanchette V et al. J Pediatr. 1993;123: 989-95

La somministrazione di immunoglobuline ev è frequentemente complicata (15-75% dei casi) da effetti collaterali che, in genere, sono lievi e transitori.

### **EFFETTI COLLATERALI COMUNI**

- CEFALEA
- LOMBALGIA
- NAUSEA
- BRIVIDI

### **EFFETTI COLLATERALI RARI**

- FEBBRE
- INSUFFICIENZA RENALE ACUTA
- ANAFILASSI

### **EFFETTI COLLATERALI MOLTO RARI**

- MENINGITE ASETTICA
- ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE

Farmaci di 2° scelta nel trattamento delle ITP sono gli steroidi che agiscono:

- stabilizzando l'endotelio e riducendo lo stato flogistico
- riducendo la produzione di anticorpi-antipiastrine: immunosoppressione
- riducendo la capacità fagocitante del sistema reticolo-endoteliale nei confronti delle piastrine opsonizzate

Anche in questo caso diversi gli schemi terapeutici proposti (Tab. 7)

# Steroidi: schemi terapeutici

**PDN 1-2 mg/kg/die per os per 21 giorni**

Buchanan GR et al. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1984 Winter;6(4):355-61

**PDN 4 mg/kg/die per os per 4 giorni**

Bianchette V et al. *Lancet.* 1994 Sep 10;344(8924):703-7

**m-PDN 10-30 mg/kg/die ev per 3 giorni**

van Hoff et al. *J Pediatr.* 1988 Sep;113(3):563-6

**DXM 20-40 mg/m<sup>2</sup> per 4 giorni/mese**  
max 6 cicli consecutivi

Andersen JC et al *N Engl J Med* 1994 Jun 2;330(22):1560-4.

**Non esistono studi clinici randomizzati che confrontino l'efficacia del trattamento con steroidi per os ad alto e basso dosaggio**

**Minore latenza di risposta, sovrapponibile a IVIG, in seguito al trattamento con steroidi ev rispetto alla somministrazione per os**

Orsoyplus et al. *Eur J Haematol* 1989; 42: 431-5.

Gli effetti collaterali degli steroidi sono dose dipendenti e correlano con la durata del trattamento.

Per un trattamento >30 giorni sono stati segnalati:

- ritardo della crescita
- osteoporosi
- iperglicemia
- pseudo tumor cerebrali
- cataratta
- ipertensione
- ritenzione di liquidi
- insonnia e psicosi
- acne
- facies cushingoide
- immunodepressione
- suscettibilità alle infezioni

Le immunoglobuline anti-D agiscono operando un blocco del recettore FC a livello del sistema reticolo-endoteliale da parte delle Ig anti D legate alle emazie del paziente.

Sono difficili da reperire, poiché si utilizzano le anti-D endovenose, possono essere usate solo nei soggetti Rh+

Anche per questo presidio diversi gli schemi terapeutici proposti (Tab. 8)



# Ig anti-D: schemi terapeutici

25-50 µg/Kg in un'unica somministrazione ev a push

75 µg/Kg in un'unica somministrazione ev a push

Vie di somministrazione alternative  
(emazie pretrattate, sc im)

Dosi più elevate (75 µg/Kg) sono state messe in relazione ad una maggior efficacia ma non a maggiore rischio di emolisi

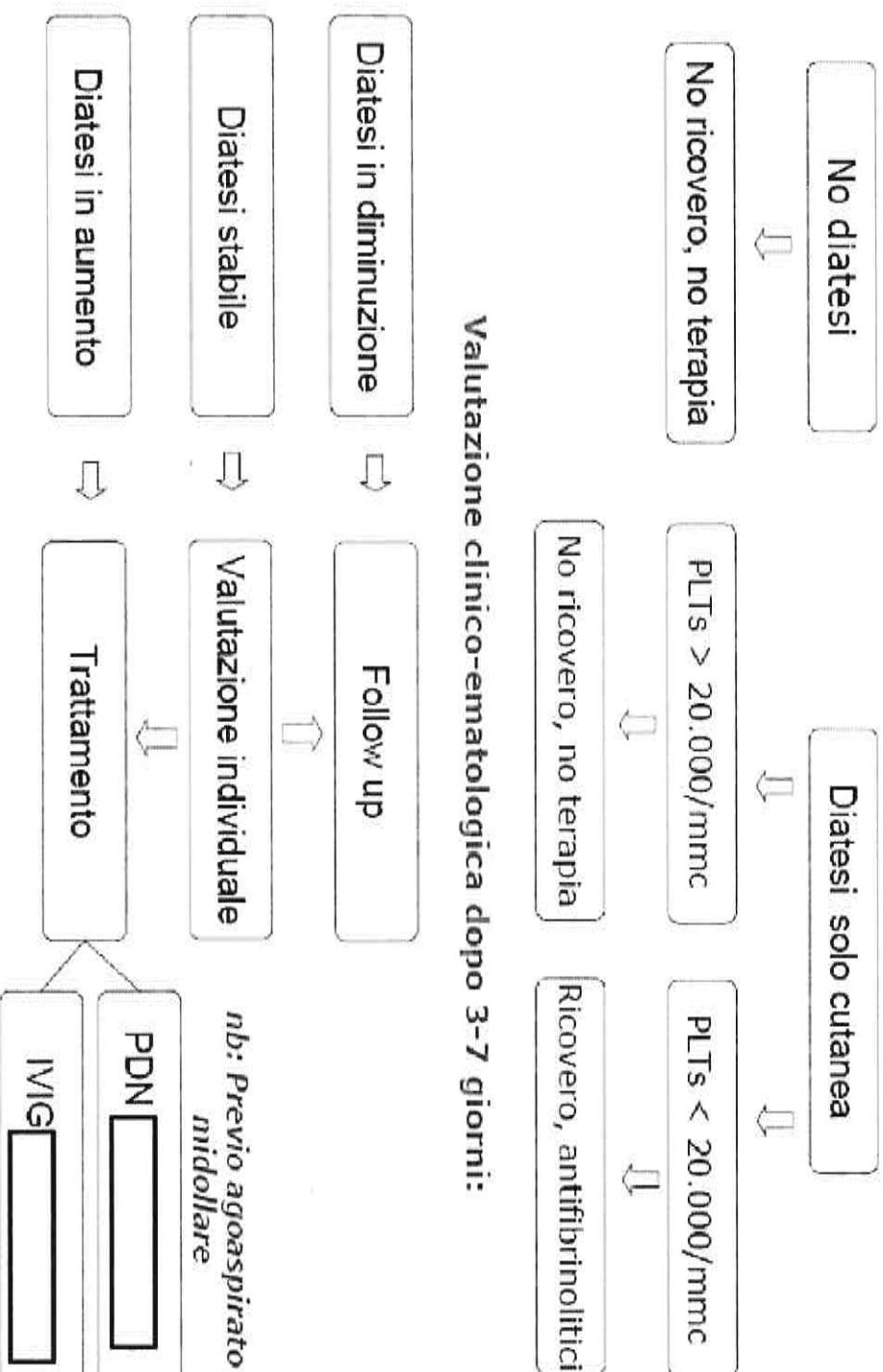
Dosi più elevate (75 µg/Kg) sovrapponibili in termini di risposta alla somministrazione di IVIG al dosaggio standard 0.8 g/kg

Gli effetti collaterali sono notevoli:

- **COSTANTI:** emolisi, con riduzione dei valori di Hb da 0,5 a 2g/dl nella maggior parte dei pazienti
- **FREQUENTI:** (3-15%) cefalea, nausea, febbre, brividi e vomito
- **RARI:** emoglobinuria, CID, insufficienza renale, encefalopatie

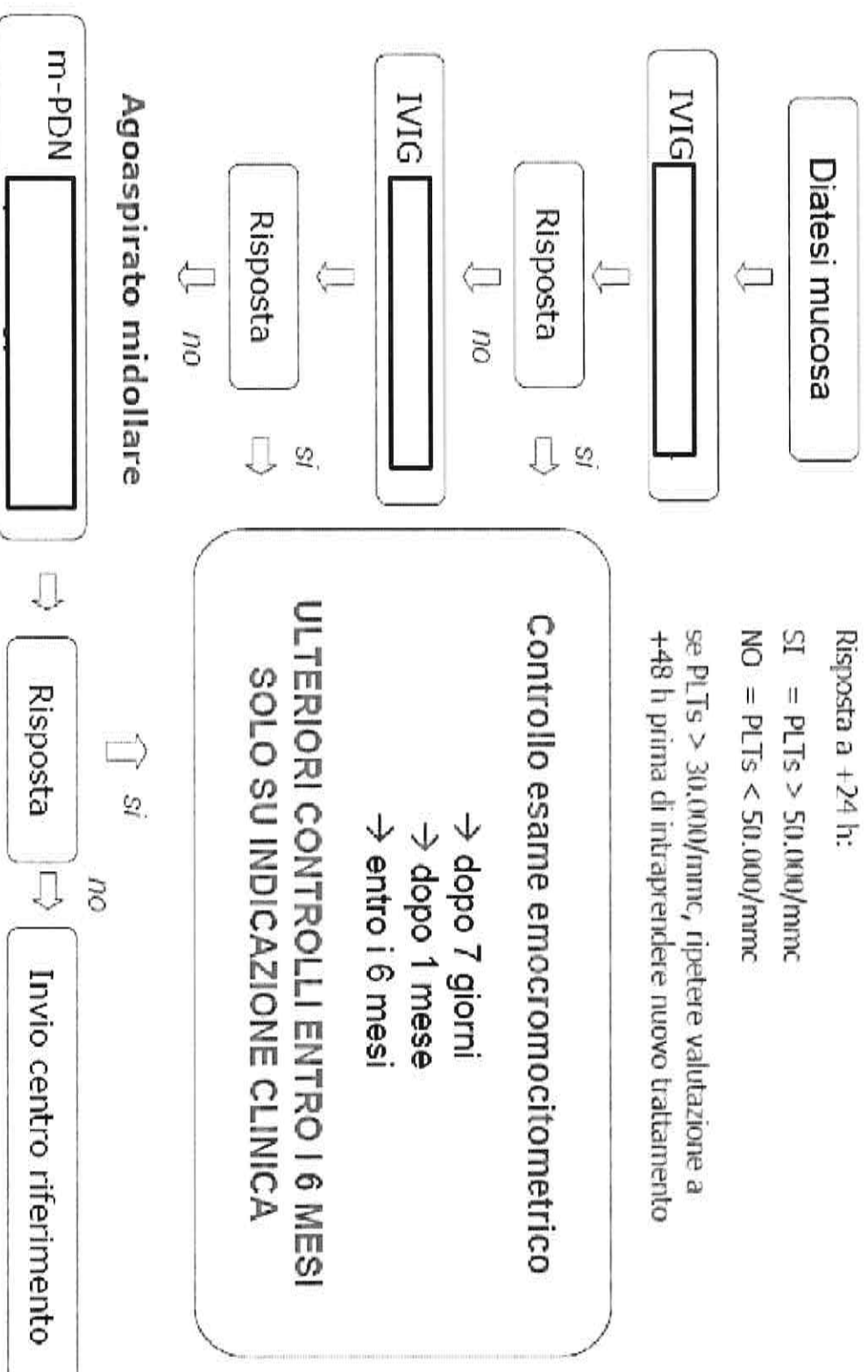
In base ai dati della letteratura vengono di seguito proposti 2 algoritmi terapeutici per l'ITP acuta (Tab. 9, 10)

# Algoritmo terapeutico



Valutazione clinico-ematologica dopo 3-7 giorni:

# Algoritmo terapeutico



Circa l'80% dei pazienti risponde al trattamento di I° linea; nel rimanente 20% che rappresentano i pazienti con ITP cronica è da prendere in considerazione un trattamento di II° linea con:

- Ig
- PDN
- Rituximab
- Agonisti dei recettori delle trombopoietine
- Splenectomia

Il trattamento deve essere preso in considerazione solo in pazienti resistenti, in cui la qualità di vita è fortemente condizionata dalla piastrinopenia, in cui a giudizio medico esiste un elevato rischio di emorragia. Prima di optare per uno o l'altro presidio terapeutico bisogna sempre tener conto che

- a parità di conta piastrinica, i bambini con ITP cronica presentano minori manifestazioni emorragiche rispetto alle forme acute
- la maggior parte dei bambini con ITP cronica non richiede trattamento, anche per valori di  $PLT < 20.000$
- la scelta terapeutica deve essere personalizzata
- i genitori devono essere educati soprattutto per quel che riguarda l'attività ludica, sportiva e relazionale dei bambini

## TERAPIE DELL'ITP CRONICA

- Immunoglobuline ad alte dosi: rappresentano il presidio di elezione nei casi sintomatici o nella terapia d'urgenza in caso di sanguinamento grave non controllato. In queste condizioni in caso di mancata risposta è indicata infusione di concentrati piastrinici eventualmente associati a VII ricombinante attivato (35-90mg/Kg ripetibili dopo 2 ore)
- Steroidi: sebbene la somministrazione di PDN sia uno dei capisaldi della ITP acuta, è gravata da effetti collaterali a breve e lungo termine troppo frequenti e qualitativamente e quantitativamente rilevanti da poter essere indicata come terapia di mantenimento continuativa nella ITP cronica. Vengono utilizzati gli schemi di trattamento solitamente indicati nelle forme acute, ma la raccomandazione è quella di un trattamento breve per limitare gli effetti collaterali.
- Desametasone HD: 0.6mg/Kg X 4 giorni ogni 28 giorni
- Metilprednisolone ad alte dosi per os 30mg/Kg X 3 giorni; 20mg/Kg X 4 giorni da ripetere ogni mese per un massimo di 6 cicli.
- Splenectomia: è una procedura efficace e frequentemente eseguita nei pazienti adulti con ITP refrattaria al trattamento convenzionale. Sono pochi i dati presenti in letteratura riguardo questa opzione terapeutica in pazienti pediatrici cronici affetti da ITP cronica; indicazioni e "timing" risulterebbero poco standardizzati secondo le linee guida americane e italiane.

### Indicazioni

Procedura giustificata in caso di sanguinamento potenzialmente fatale, in caso di ITP cronica da almeno 12-24 mesi, sintomatica con qualità di vita scadente (Guidelines for the investigation and management of ITP in adults, children and pregnancy). Secondo le linee guida AIEOP la procedura è giustificata, per i pazienti pediatrici, se di età >5-6 anni, preferibilmente in soggetti cronici da almeno 4 anni, sintomatici o con qualità di vita scadente, in cui la terapia medica fallisce, crea dipendenza o eccessiva tossicità (Consensus AIEOP 2017)

L'efficacia riportata è di una percentuale variabile fra il 70-89,2% ma in un limitato numero di lavori retrospettivi con differenti criteri di risposta e variabile follow-up.

**RITUXIMAB:** anticorpo monoclonale chimerico murino/umano che espleta azione anti CD20. Poche e limitate le casistiche di uso estensivo nel paziente pediatrico.

Il Rituximab provoca una prolungata deplezione dei linfociti CD20-positivi del sangue periferico, dei linfonodi della milza, del midollo osseo con conseguente immunosoppressione e potenziale eliminazione dei linfociti B autorecettivi. Il Rituximab è da considerarsi trattamento finalizzato ad indurre remissione nelle forme sintomatiche e refrattarie al trattamento convenzionale o dipendenti o non tolleranti il trattamento convenzionale. Deve essere preso in considerazione prima della splenectomia; in caso di insuccesso la splenectomia va differita dopo ricostituzione immunologica.

## DOSAGGIO

- 375mg/mq ogni 7 giorni per 4 settimane
- 100mg ogni 7 giorni per 4 settimane (segnalazioni sporadiche)

## PERCENTUALI DI RISPOSTE

- a breve termine (1-8 settimane): 40-60%
- a lungo termine 30-60%

## PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI

Sono legati alla profonda immunosoppressione; i più gravi sono rappresentati da

- riattivazioni virali (CMV – EBV)
- leucoencefalopatia progressiva multifocale da riattivazione di JC polyoma-virus



## AGONISTI DEI RECETTORI DELLE TROMBOPOIETINE (TPO – RA)

Romiplostim – Eltrombopag

### Agenti in grado di

- Indurre un incremento della conta piastrinica
- Ridurre le terapie concomitanti
- Migliorare la qualità di vita
- Necessitano di somministrazione continua e/o sospensione estremamente graduale per potenziale effetto rebound.

Essendo terapie croniche vanno prese in considerazione nei pazienti pediatrici più motivati e con migliore compliance, e nei casi in cui il trattamento non induca risposte a lungo termine che ne consentano la sospensione, come the bridge alla splenectomia.

Sono pochi gli studi su pazienti pediatrici e tutti gli studi sono stati effettuati con commistione di pazienti ITP cronica e ITP persistente.

Da una metanalisi su 5 studi randomizzati TPO-RA<sub>S</sub> vs PLACEBO, in cui venivano presi in considerazione 108 pazienti trattati con Eltrombopag e 71 pazienti trattati con Romiplostim vs. 82 placebo, tutti di età < 18 anni, sono emersi risultati sovrapponibili in termini di ORR, incidenza eventi avversi, durata di risposta e possibilità di sospensione del trattamento.

Risposte sono segnalate nel 50-60% dei pazienti con riduzione precoce della necessità di terapie concomitanti.

Poco frequenti gli effetti collaterali segnalati:

- fibrosi midollare
- cataratta
- trombocitosi
- alterazione dei parametri epatici

Altri farmaci utilizzati off label nelle ITP

**MICOFENOLATO:** è un inibitore delle inosine monofosfate deidrogenasi con conseguente inibizione della proliferazione T e B.

Solo tre pazienti con ITP cronica in età pediatrica (0-18 anni) risultano trattati in letteratura; 2/3 hanno risposto al trattamento

**DAPSONE:** non è chiaro il meccanismo d'azione; potrebbe bloccare il sistema reticolo-endoteliale attraverso una eccessiva distruzione dei GR. La letteratura riporta una risposta nel 55% degli adulti con ITP; nei bambini sarebbe più efficace.

**DANAZOLO:** ha determinato un incremento anche se transitorio, delle piastrine nella maggior parte dei soggetti trattati. I rischi collaterali (fenomeni di virilizzazione, incremento di peso, ipertensione) ne sconsigliano l'uso in età pediatrica

**AZATIOPRINA:** nell'adulto determina risposte nel 40% dei soggetti, che risultano persistenti nel 20% dopo la sospensione. I dati in pediatria sono scarsi ed insufficienti.

**ALCOLOIDI DELLA VINCA E CICLOFOSFAMIDE:** Vincristina, Vinblastina ed Endoxan sono stati utilizzati in età pediatrica con percentuali di risposta più che soddisfacenti, anche se transitorie (50%). Il potenziale oncogeno dei farmaci ne limita l'uso in età pediatrica

**CICLOSPORINA:** esistono pochissime segnalazioni in letteratura relative all'impiego nell'ITP cronica pediatrica, pertanto è da considerarsi come farmaco sperimentale nei pazienti refrattari.

Casi particolari:

**supporto per interventi chirurgici:**

- nei soggetti con ITP cronica asintomatici candidati ad interventi a basso rischio emorragico non è richiesto alcun trattamento se la conta delle PLT è 20-30.000/mm<sup>3</sup>
- nei pazienti candidati ad interventi ad alto rischio non è necessario trattamento se  $PLT \geq 50.000$ . Se conta di  $PLT \leq 50.000$ : Ig HD/ev o metilprednisolone ev eventualmente combinati onde determinare incremento delle  $PLT \geq 50.000$ .

**Metrorragia:** è indicato l'uso di antifibrinolitico. In caso di conseguente anemizzazione grave ( $> 2$ gr di Hb) terapia estroprogestinica.

**Epistassi:** la manovra raccomandata in caso di epistassi è la compressione della durata di 10-15 min. In caso di fallimento si procede a tamponamento.

**Vaccini e farmaci:** la comparsa di ITP secondaria a vaccinazione è un evento noto; è stata segnalata occasionalmente in seguito a vaccinazione contro l'epatite B, l'influenza, la varicella e DTP, ma l'associazione più stringente è quella con il vaccino morbillo-parotite-rosolia con un'incidenza stimata di 1:22.000-25.000 dosi vaccinali a fronte di un evento ITP successivo a infezione molto più alto: 1/6.000 per il morbillo; 1/3.000 per la rosolia.

Il rischio di ITP secondarie a tutte le pratiche vaccinali è pari a 0,18/milione di dosi. Pertanto il rapporto rischio/beneficio è a favore delle pratiche vaccinali.

Una storia personale di ITP non controindica l'esecuzione delle vaccinazioni.

**Vaccini e splenectomia:** i pazienti candidati a splenectomia dovranno essere sottoposti almeno 2 settimane prima dell'intervento a vaccinazione contro germi capsulati: Meningococco, Pneumococco, Haemophilus.

I bambini già vaccinati con vaccino antipneumococcico coniugato andrebbero rivaccinati con vaccino polisaccaridico.

I pazienti vaccinati con il vaccino polisaccaridico andrebbero rivaccinati con vaccino coniugato che è in grado di produrre una risposta immune T dipendente più duratura.

Nei pazienti candidati alla splenectomia mai vaccinati si consiglia effettuare i vaccini polisaccaridici prima della splenectomia e successivamente quelli coniugati.

### **FARMACI CONTROINDICATI NELL'ITP**

Sono i FANS ed i salicilati; l'uso del paracetamolo è consentito

### **QUALITA' DI VITA, ATTIVITA' FISICA E SPORT**

L'ITP cronica, come tutte le malattie croniche, è in grado di compromettere la qualità di vita del bambino/ adolescente e della sua famiglia, soprattutto se non viene adeguatamente compresa ed accettata.

E' necessario pertanto un rapporto aperto e quanto più possibile completo sull'andamento della malattia e sul progetto terapeutico sia con la famiglia sia, ove possibile, con il ragazzo limitando il più possibile i controlli ospedalieri e le conte piastriniche. La vera spia cui fa riferimento è l'obiettività clinica; bisogna a tal fine ricordare che nella ITP cronica le manifestazioni emorragiche sono più rare rispetto all'ITP acuta a parità di conta piastrinica, perché nel 1° caso le piastrine messe in circolo sono più grandi e più funzionali.

Una corretta accettazione dell'ITP da parte del bambino e della famiglia consentirà di vivere la malattia con minor angoscia e al bambino/ragazzo di svolgere un'attività quotidiana pressochè nella norma, in cui siano contemplati la normale frequenza scolastica, il gioco e lo sport.

Lo sport rappresenta una componente importante del divertimento e della qualità di vita del bambino. E' fondamentale che il bambino affetto da ITP cronica possa proseguire o intraprendere un'attività sportiva che d'altra parte però, non comporti un elevato rischio traumatico.

Sono consentiti sport quali nuoto, golf, jogging, tennis e bicicletta.

Talora consentiti, solo in caso di scarsa diatesi emorragica ed a soggetti particolarmente motivati, calcio, sci, ginnastica, equitazione, basket.

Sono sempre vietati lotta, boxe, arti marziali, rugby e tuffi.

## ESITO:

L'ITP è una malattia a buona prognosi in quanto il bambino raggiunge la guarigione spontanea in più del 70% dei casi entro 6 mesi dalla diagnosi.

Sesso femminile, un'età superiore ai 10 anni ed una conta piastrinica  $>20.000$  sono variabili che si associano ad aumentato rischio di cronicizzazione.

L'ITP nella fase cronica è una patologia che può talora comportare una notevole morbilità e comporta spesso notevoli ripercussioni sulla qualità di vita che derivano dalla restrizione nelle quotidiane attività ludico – sportive con conseguente isolamento del bambino e del suo nucleo familiare.

Studi sulla qualità di vita hanno evidenziato che l'ITP influenza negativamente non solo l'umore e lo stato d'animo, ma anche le energie fisiche e le performances cognitive.

La mortalità per ITP acuta è stimata pari allo 0; per le altre forme la mortalità complessiva è stimata fra 1 – 2%.

## LEGENDA:

AIEOP: Associazione Italiana Oncoematologia Pediatrica

ALPS: Sindrome Linfoproliferativa Acquisita

ASH: Società Americana di Ematologia

CID: Coagulazione Intravascolare Disseminata

CMV: Citomegalovirus

EBV: Epstein Barr Virus

EHA: Associazione Europea di Ematologia

FANS: Antinfiammatori non steroidei

HCV: Virus Epatite C

HD: Alte Dosi

HLA: Antigeni Istocompatibilità

HIV: Virus Immunodeficienza Umana Acquisita

HP: Helicobacter Pylori

Ig: Immunoglobuline

IWG: International Working Group

LAC: Anticoagulante Tipo Lupus

MMR: Vaccino Morbillo, Parotite, Rosolia

m – PDN: Metilprednisone

PDN: Prednisone

TPO – RA: Agonisti dei Recettori della Trombopoietina





## Esito

L'ITP è una malattia o buona prognosi  
in quanto il bambino recupera le funzioni spontanee  
in più del 70% dei casi entro 6 mesi dalla diagnosi.  
Sempre, l'età superiore ai 10 anni ed una coerenza  
clinica > 20 anni sono variabili che si associano  
ad un decorso verso la  
alla cronicizzazione

L'ITP nelle forme croniche è una patologia che può talora  
comportare una notevole morbidità e comporta spesso  
~~costose~~ notevoli ripercussioni nella qualità di  
vita del derivato dalla restrizione nelle principali  
attività ludico-sportive con conseguente isolamento  
del bambino e del suo nucleo familiare.

Studi nella pratica di vita hanno evidenziato  
che l'ITP influenza negativamente non solo l'umore  
e lo stato d'animo, ma anche le energie fisiche,  
e le performance cognitive. <sup>(il fatto è)</sup> ~~il fatto è~~ "frigue" è derivato  
da morbidità in ITP acute e simmetrie per il  
o per le zone gonfiate  
di morbidità cronica ~~per il fatto~~ e simmetrie per  
1-2%.



## Legende

- AIEOP = Associazione Italiana Oncematologica Pediatrica
- ALPS = ~~Associazione~~ Sindrome linfoproliferativa acquisita
- ASIT = Società americana di ematologia
- CID = ~~confusione~~ ~~int~~ ~~nessuna~~ ~~cure~~ ~~di~~ ~~ossimurt~~
- CMV = ~~una~~ Citomegalovirus
- EBV = virus Epstein Barr
- EHA = Associazione europea di Ematologia
- FANS = antiinfiammatori non steroidei
- HCV = virus epatico C
- HD = alte doni
- HLA = antigeni istocompatibilità
- HIV = virus immunodeficienza umana acquisita
- HP = Helicobacter pylori
- Ip = immunoglobuline
- IWG = International Working group
- LAC = ~~acchi~~ ~~coagulatione~~ tipo ~~escluso~~
- MMA = vecchio modello, fertile, roba
- m. PDN = metilprednisone
- PDN = prednisone
- TPO-RA = ~~una~~ agonisti dei <sup>recettori</sup> ~~cellari~~ delle trombopoietine

ITP = trombocitopenia + trombocitoclastosi



PDTA per la diagnosi e il trattamento delle trombocitopenie immuni in età pediatrica

Scopo del PDTA

Definizione e terminologia

Manifestazioni cliniche

Classificazione

Diagnosi differenziale

Eziopatogenesi

Esami di 1° livello

Esami di 2° livello

Terapie ITP acute

Terapie ITP croniche

Terapie per casi particolari: interventi chirurgici, neoplasie e infetti.

Vaccini

Controindicazioni farmacologiche

Stile di vita

Eniti

Seguole