

# Piastrinopenie: il punto di vista del Clinico

A. Ambrosetti, I. Nichele, D. Veneri

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Ematologia, Università di Verona*

## Riassunto

Le condizioni associate a piastrinopenia sono numerose, ed il corrispondente quadro clinico variabile in rapporto al grado di piastrinopenia ed all'eventuale coesistenza di altre anomalie dell'emostasi. Una volta esclusa la pseudopiastrinopenia da agglutinazione "in vitro", classicamente si distinguono, in base alla patogenesi, forme da ridotta produzione, da aumentata distruzione e/o consumo e da sequestro splenico. Nella maggior parte delle piastrinopenie da ridotta produzione (per aplasia, displasia o sostituzione midollare) coesistono altre anomalie dell'emocromo. La piastrinopenia si presenta generalmente isolata nelle forme da aumentata distruzione con meccanismo immunomediato, che sono le più frequenti e comprendono il M. di Werlhof, considerata la più comune malattia emorragica. Su base immune anche la maggioranza delle piastrinopenie da farmaci. Tra di esse la piastrinopenia da eparina, che può rappresentare una vera emergenza ematologica per fenomeni trombotici in pazienti chirurgici.

## Summary

### Thrombocytopenia: the Clinician's point of view

Thrombocytopenia is a frequent condition; related symptoms can be variable, according to the degree of platelet reduction and to the possible coexistence of other bleeding disorders. Firstly, pseudothrombocytopenia due to "in vitro" agglutination has to be excluded. Thrombocytopenias can be secondary to decreased platelet production, to platelet destruction or splenic pooling. When reduced thrombopoiesis is due to bone marrow aplasia or infiltration by neoplastic cells, pancytopenia is usually concomitant. Isolated thrombocytopenia is characteristic of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and of the majority of drug-induced thrombocytopenias which are secondary to immuno-mediated platelet destruction. Among them heparin induced thrombocytopenia (HIT) represents a prothrombotic rather than a bleeding disorder, is not rare in postoperative patients and needs rapid therapeutic decisions.

Il rilievo di piastrinopenia è frequente nella pratica medica e spesso casuale; solo in una parte dei casi essa può associarsi a manifestazioni emorragiche, soprattutto di tipo cutaneo-mucoso (petecchie, ecchimosi, epistassi, gengivorragie, meno-metrorragie, ematuria), ed in particolare qualora la conta piastrinica scenda sotto i valori della soglia di rischio (peraltro non ben definita) e/o quando coesistono altre condizioni di alterazione dell'emostasi. Spesso tuttavia il rilievo di piastrinopenia non si accompagna ad evidenza di emorragie, o addirittura può accompagnarsi ad un quadro di trombofilia. Convenzionalmente la piastrinopenia è definita grave se la conta piastrinica è inferiore a  $30 \times 10^9/L$ , moderata se compresa tra  $30 \times 10^9/L$  e  $50 \times 10^9/L$ , lieve (e solitamente asintomatica) se superiore a  $50 \times 10^9/L$ .

Di fronte al rilievo casuale di piastrinopenia va innanzi tutto esclusa la possibilità (non rara: 1 caso circa ogni 1000 individui sani) di una pseudopiastrinopenia dovuta ad ag-

glutinazione piastrinica "in vitro" nel sangue prelevato in EDTA.

La classificazione comunemente accettata delle piastrinopenie si basa su criteri patogenetici e distingue essenzialmente le forme secondarie a difetto di piastrinopoiesi da quelle dovute ad aumentata distruzione o consumo periferico, oppure da sequestro o anomala distribuzione della massa piastrinica in caso di ipersplenismo. Tale classificazione presenta indubbiamente alcuni vantaggi dal punto di vista clinico in quanto consente, tra l'altro, di orientarsi nella diagnosi differenziale tra le varie forme sulla base, oltre che dei sintomi e dei reperti obiettivi, anche del restante quadro ematologico. Con l'eccezione delle rare piastrinopenie congenite o ereditarie, talora riconoscibili ad un attento esame microscopico dello striscio di sangue periferico<sup>1</sup>, nella maggior parte delle piastrinopenie da difetto di produzione la piastrinopenia si accompagna a citopenia a carico di altre serie emopoietiche. Ciò si osserva in parti-

colare nelle forme a midollo “vuoto” (aplasia midollare primitiva o indotta da farmaci, in particolare chemioterapici, o radiazioni ionizzanti), a midollo sostituito o infiltrato da neoplasie ematologiche (in particolare leucemie acute, linfomi o mieloma), neoplasie non ematologiche con ampia metastatizzazione osteomidollare, mielofibrosi, te-saurismosi (es. M. di Gaucher), etc., oppure midollo displastico con piastrinopoiesi inefficace (sindromi mielodisplastiche, gravi carenze di folati o vitamina B12). Un deficit della piastrinopoiesi può essere osservato inoltre in alcune infezioni virali (rosolia, cytomegalovirus, virus di Epstein-Barr, parvovirus e varicella). In generale nelle forme suddette la piastrinopenia rappresenta solo uno degli aspetti, e spesso non il prevalente, di un quadro clinico-ematologico complesso e talora acuto e severo, quale ad esempio quello delle leucemie acute e dei linfomi aggressivi.

D'altra parte nelle piastrinopenie da aumentata distruzione o consumo periferico il calo della conta piastrinica si presenta generalmente (con qualche eccezione) isolato. In base al meccanismo della distruzione piastrinica si possono distinguere forme immuno-mediate e non. Tra le piastrinopenie immuni inoltre possiamo trovare forme da autoanticorpi, sia idiopatica, quale la porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) o M. di Werlhof, che secondarie a malattie autoimmuni (LES, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, etc.) od infettive (epatite da virus C, HIV, *helicobacter pylori*), e da alloanticorpi (es. piastrinopenia neonatale allo immune, piastrinopenia dei pazienti politrasmati).

La forma più importante di piastrinopenia da consumo è rappresentata dal M. di Werlhof o PTI, nelle due forme: infantile, ad esordio acuto e frequente guarigione, e dell'adulto, ad andamento spesso cronico. Essa è ritenuta la più frequente malattia emorragica, con un'incidenza annuale attorno ai 3-5 casi per 100.000 abitanti<sup>2</sup>. Il meccanismo patogenetico, noto da tempo, è basato sulla produzione di autoanticorpi di tipo IgG diretti contro antigeni piastrinici (GPIIb/IIIa e GPIb/IX) il cui frammento Fc si lega a recettori Fc sulla superficie dei macrofagi (FcγRI, in particolare nella milza). A tale legame segue la fagocitosi delle piastrine opsonizzate. Nella patogenesi sono coinvolti, oltre alla linea linfoide B produttrice degli autoanticorpi, anche linfociti T-helper (in particolare Th1) stimolati da peptidi di origine piastrinica processati e presentati da cellule presentanti l'antigene<sup>3</sup>.

Tradizionalmente si riteneva che nella PTI alla distruzione periferica delle piastrine corrispondesse a livello midollare un notevole aumento della loro produzione e quindi della megacariopoiesi. In realtà dati recenti hanno rivelato come nella PTI la piastrinopoiesi sia inadeguata a bilanciare il consumo e come i livelli di fattori stimolanti la megacariopoiesi siano normali o solo lievemente aumentati, facendo intravedere notevoli prospettive terapeutiche per tali fattori<sup>4</sup>.

Anche la maggior parte delle piastrinopenie da farmaci riconosce un meccanismo da consumo su base immunologica. Possono causare piastrinopenia farmaci di numerose categorie tra cui, in particolare, chinidina, sulfamidici, anticonvulsivanti, diuretici, alcuni antibiotici, sali d'oro, etc. L'incidenza annuale di piastrinopenie da farmaci è stimata attorno a 10 casi per 1.000.000 di abitanti<sup>5</sup>.

Nell'ambito delle piastrinopenie da farmaci meritano

particolare attenzione gli aspetti in parte paradossali della piastrinopenia da eparina (o “heparin induced thrombocytopenia-HIT”) per la sua frequenza, l'associazione con fenomeni trombotici talora assai gravi combinati con una condizione generale di ipercoagulabilità e per l'esordio talora drammatico. Nella HIT anticorpi di classe IgG diretti contro complessi formati da eparina e fattore piastrinico 4 (PF4) possono scatenare in vivo attivazione ed aggregazione piastrinica con conseguente ulteriore rilascio di PF4 innescando in tal modo una reazione a catena che si traduce in piastrinopenia da consumo ed in complicanze trombotiche sia arteriose che venose<sup>6</sup>.

Il rischio di insorgenza di HIT è maggiore dopo somministrazione di eparina non frazionata rispetto ad eparina a basso peso molecolare, ed inoltre nei pazienti di sesso femminile e di tipo chirurgico. L'incidenza di HIT può giungere fino al 5% nei pazienti sottoposti a profilassi antitrombotica postoperatoria con eparina non frazionata. Essa si manifesta caratteristicamente dopo 5-10 giorni dall'inizio della terapia anticoagulante. E' essenziale che la HIT venga sospettata e diagnosticata tempestivamente, sulla base del suo quadro clinico peculiare, riassunto dal cosiddetto “score” delle 4 T (“Thrombocytopenia plus Thrombosis plus Timing (in relation to heparin use) in the absence of other explanations”). La piastrinopenia può essere di entità variabile, con valori minimi fino a  $15 \times 10^9/L$  e media al nadir attorno a  $60 \times 10^9/L$ . Il calo della conta piastrinica deve essere valutato in rapporto ai valori immediatamente precedenti e viene solitamente ritenuta significativa una riduzione superiore al 50%. I fenomeni trombotici possono interessare sia il versante arterioso, in particolare le arterie degli arti inferiori, sia il distretto venoso, con quadri di trombosi venosa profonda ed anche di embolia polmonare. Aspetti caratteristici della HIT sono rappresentati da reazioni cutanee, di tipo eritematoso o necrotizzante, nelle sedi di iniezione sottocutanea dell'eparina, da reazioni sistemiche anche gravi all'infusione endovenosa di eparina e dalla necrosi emorragica surrenalica secondaria a trombosi venosa ed infarto emorragico. La HIT inoltre rappresenta una condizione ad elevato rischio di una gravissima complicanza quale la microtrombosi da dicumarolici, che può manifestarsi con la gangrena di un arto. Il meccanismo patogenetico è correlato all'inibizione dell'attività anticoagulante naturale della proteina C (ed S) prodotta dal dicumarolico, nel contesto dello stato di ipercoagulabilità associato alla HIT.

La diagnosi di HIT può presentare difficoltà nei casi a presentazione atipica caratterizzati da piastrinopenia in assenza di trombosi o, viceversa, da trombosi non associata a piastrinopenia, in entrambi i casi tuttavia con il “timing” caratteristico della HIT, cioè con esordio a 5-10 giorni dall'inizio dell'eparina<sup>7</sup>.

Il sospetto di HIT, basato fondamentalmente su elementi clinici, può trovare conferma in test di laboratorio volti ad evidenziare la presenza di anticorpi anti-PF4/eparina. Nella maggior parte dei casi tuttavia il clinico deve rapidamente valutare il quadro generale senza attendere l'esito di detti test di laboratorio, possibilmente valendosi anche dell'ausilio di tecniche (ecocolordoppler, etc.) volte ad evidenziare la presenza di complicanze tromboemboliche, al fine di poter giungere tempestivamente ad essenziali decisioni te-

rapeutiche, in particolare alla sospensione della terapia epa-  
rinica ed all'inizio di anticoagulanti alternativi (Lepirudina,  
Danaparoid, etc.).

Tra le piastrinopenie da distruzione periferica con mec-  
canismo non immunomediato la coagulazione intravasco-  
lare disseminata (CID) e la porpora trombotica trombo-  
citopenica (PTT) o S. di Moschcowitz. Quest'ultima è una  
malattia rara (circa 3-4 casi annui per milione), inquadrata  
tra le anemie microangiopatiche o microangiopatie trom-  
botiche e spesso descritta accanto alla S. emolitico-uremi-  
ca (SEU). Essa è caratterizzata, in base alla descrizione clas-  
sica, da una pentade di segni e sintomi (peraltro rilevabile  
nella sua completezza in meno della metà dei casi): anemia  
emolitica microangiopatica, piastrinopenia, sintomi e segni  
neurologici di vario genere e con andamento fluttuante,  
alterata funzionalità renale, febbre. Nella pratica clinica tut-  
tavia il rilievo in contemporanea di piastrinopenia, schisto-  
citosi e livelli ematici elevati di lattico-deidrogenasi (LDH)  
sono spesso sufficienti per suggerire la diagnosi di PTT.  
Le microangiopatie trombotiche sono disordini occlusivi  
microvascolari il cui meccanismo patogenetico consiste  
essenzialmente nella formazione di trombi piastrinici a li-  
vello del microcircolo (capillari ed arteriole terminali), con  
conseguente ischemia a livello di vari parenchimi, piastrino-  
penia da consumo ed emolisi da frammentazione dei  
globuli rossi; quest'ultima sarebbe dovuta al passaggio for-  
zato delle emazie attraverso i piccoli vasi parzialmente ostru-  
iti, ed è rilevabile all'esame microscopico dello striscio pe-  
riferico per la presenza di schistociti ovvero globuli rossi  
frammentati. Nella PTT i processi trombotici microva-  
scolari ed i conseguenti fenomeni ischemici coinvolgono  
vari organi, ed in particolare il sistema nervoso centrale,  
mentre nella SEU vi è un interessamento isolato o preva-  
lente dei reni<sup>8</sup>.

Vengono descritte forme di microangiopatia tromboti-  
ca idiopatiche e secondarie; tra quest'ultime la SEU, fre-  
quentemente associata nel bambino ad infezione da *Esche-  
richia Coli* di un particolare ceppo (0157:H7) o di altri  
germi produttori di tossine in grado di danneggiare le cel-  
lule endoteliali, ed inoltre da farmaci, neoplasie (in partico-  
lare se diffuse), trapianto di midollo, malattie autoimmuni,  
gravidanza. Recentemente, è stata chiarita la genesi di un  
dato già precedentemente dimostrato nella PTT e cioè la  
presenza nel lume dei vasi di multimeri di fattore di Von  
Willebrand (fVW) ad elevato peso molecolare, rilasciati  
dalle cellule endoteliali ed in grado di scatenare l'aggrega-  
zione piastrinica in condizioni di stress circolatorio. Nella  
maggior parte delle forme idiopatiche di PTT si è infatti  
dimostrata una ridotta o assente attività di una metallo-  
proteasi fisiologicamente deputata al clivaggio di questi mul-  
timeri di fVW e denominata ADAMTS13. Tale carenza è  
in rari casi congenita, secondaria a mutazione genica (for-  
me familiari di PTT), o può comparire a causa della pre-  
senza di anticorpi di tipo IgG con attività inibitrice verso  
tale proteasi. Nelle forme secondarie di PTT peraltro non  
si trova generalmente una grave carenza di attività protea-  
sica (ADAMTS13) né la presenza di inibitori di tipo anti-  
corpale.

La prognosi della PTT, in precedenza assai severa, è de-  
cisamente migliorata a partire dagli anni '70 dopo l'intro-  
duzione, su basi empiriche, della terapia con plasma. At-

tualmente il trattamento della PTT si basa fondamental-  
mente sul "plasmaexchange" (PE); la mortalità è scesa da  
oltre il 90% al 10-30% attuali. Anche alla luce delle più  
recenti acquisizioni sulla patogenesi della PTT, si presu-  
pone che nel corso del PE vengano rimossi il fVW a peso  
molecolare molto elevato, responsabile dell'agglutinazio-  
ne piastrinica, nonché gli eventuali anticorpi inibitori della  
proteasi, e d'altra parte venga infusa con il plasma fresco la  
proteasi deficitaria. Presupposto dell'efficacia della terapia  
con plasma è comunque che essa sia iniziata rapidamente,  
e cioè entro 24 ore dall'esordio; i risultati di un trattamento  
ritardato sono notevolmente inferiori. E' evidente quindi  
l'importanza della tempestività nel giungere alla diagnosi  
di PTT e nell'iniziare il trattamento con PE.

La presenza di piastrinopenia pone problematiche par-  
ticolari in gravidanza, condizione in cui il rilievo di un calo  
della conta piastrinica è relativamente frequente (fino al 10%  
dei casi). Esso è spesso modesto, tipico delle fasi avanzate  
della gestazione, parafisiologico, asintomatico ed a risolu-  
zione spontanea dopo il parto (piastrinopenia gestaziona-  
le). In gravidanza inoltre non è rara l'insorgenza o l'aggra-  
vamento di una piastrinopenia autoimmune, talora con ri-  
schio emorragico anche per il nascituro a causa del passag-  
gio transplacentare degli anticorpi. Tipica della gravidanza  
infine la forma da consumo non immune denominata sin-  
drome HELLP ("hemolysis, elevated liver enzymes, low  
platelet, eclampsia"), che presenta analogie patogenetiche  
con la PTT<sup>9</sup>.

In conclusione, il quadro complessivo delle piastrinope-  
nie è quanto mai variegato e comporta numerose proble-  
matiche diagnostiche e terapeutiche che possono giovare  
di una stretta collaborazione tra medico laboratorista e cli-  
nico. Solo da tale collaborazione può scaturire una corret-  
ta valutazione ed inquadramento del dato ematologico nel  
contesto del restante quadro laboratoristico e clinico. Il ri-  
lievo di un calo della conta piastrinica può infatti talora  
rappresentare una spia di allarme per situazioni a rischio  
elevato che richiedono tempestive decisioni terapeutiche.

## Bibliografia

1. Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low plate-  
let count does not mean ITP. *Blood* 2004;103:390-8.
2. Rodeghiero F. Idiopathic Thrombocytopenic purpura: an old  
disease revised in the era of evidence-based medicine. *Haemato-  
logica*. 2003;88:1081-7.
3. Provan D, Norfolk D, Bolton-Maggs P, Lilleyman J, Greer I,  
May A, et al. Guidelines for the investigation and management  
of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and  
pregnancy. *Br J Hematol* 2003;120:574-96.
4. Beardsley DS. ITP in the 21st Century. *Hematology (Am Soc  
Hematol Educ Program)* 2006;402-07.
5. Aster RH and Bougie DW. Drug-induced immune thrombocyto-  
penia. *N Engl J Med* 2007;357:580-87.
6. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogene-  
sis and management. *Br J Hematol* 2003;121:535-55.
7. Warkentin TE. Think of HIT. *Hematology (Am Soc Hematol  
Educ Program)* 2006;408-14.
8. George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J  
Med* 2006;354:1927-35.
9. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, Remuzzi G, Cines DG.  
Platelets: an update on diagnosis and management of throm-  
bocytopenic disorders. *Hematology (Am Soc Hematol Educ  
Program)* 2001:282-305.