Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Piastrinopenie e trombocitosi
Data 27 gennaio 2006 alle 20:31:00
Autore R. Rossi

Ressa:
Come mai oggi affrontiamo un problema che secondo me è prettamente specialistico?

Rossi:
Ti dirò, mi capita con una certa frequenza di trovare una piastrinopenia in soggetti asintomatici, soprattutto anziani, per cui mi trovo in imbarazzo nella diagnosi differenziale. Almeno un inquadramento di base penso sia utile darlo.

Ressa:
Partiamo allora dalle piastrinopenie.
Per quali valori di piastine comincia il rischio emorragico?

Rossi:
Sappiamo tutti per esperienza che esistono molti pazienti con valori ridotti di piastrine e senza segni di sanguinamento delle mucose o petecchie ed ecchimosi.
Generalmente si ritiene che per valori superiori a 100.000 non vi sia un rischio di sanguinamento neppure dopo chirurgia, per valori tra 50.000 e 100.000 i pazienti possono presentare un allungamento del tempo di sanguinamento rispetto al normale, per valori tra 20.000 e 50.000 si può verificare un sanguinamento per traumi lievi mentre con valori inferiori a 20.000 ci può essere sanguinamento spontaneo.

Ressa:
Io sapevo 30 mila ma, insomma, non cambia di molto.
A questo proposito aggiungo che è bene tranquillizzare il paziente circa la non pericolosità di valori poco sotto la norma la cui importanza viene, invece, spesso enfatizzata.
Ho un paziente con 8 mila piastrine da molti anni, ha avuto in tutto questo tempo solo degli ematomi spontanei, l'anno scorso ha avuto una emorragia digestiva superiore, ripetutasi quest'anno (non si è voluto mai splenectomizzare, alla fine ha accettato corticosteroidi a basse dosi che hanno messo un po' in crisi il suo diabete, ma cerco di barcamenarmi)
Andiamo avanti: come inquadrare il nostro paziente?Rossi:
In un paziente con riduzione delle piastrine senza storia di emorragia per prima cosa va esclusa una pseudo-piastrinopenia. Questa condizione è un semplice artefatto di laboratorio causato dalla presenza sulla superficie delle piastrine di agglutinine che provocano, in presenza di EDTA, la formazione di aggregati piastrinici. Bisogna quindi ripetere la conta piastrinica usando altri tipi di anticoagulanti (per esempio sodio-citrato ed eparina) e se l'esame risulta normale si può tranquillamente diagnosticare una pseudo-piastrinopenia. A tal fine è utile anche richiedere un esame al microscopio ottico dello striscio periferico che permette di contare manualmente le piastrine e controllare se il numero corrisponde a quello trovato con il calcolatore automatico.

Ressa:
La tua è una precisazione importante anche perché la conta manuale spesso non viene più fatta.
Una volta confermato che si tratta di una vera piastrinopenia qual è il primo passo?

Rossi:
Anzitutto già dall'esame dello striscio periferico si possono evidenziare anomalie varie che causano una trombocitopenia come per esempio linfociti atipici o anomali (mononucleosi, leucemie), eritrociti frammentati (anemie emolitiche), sferociti, blasti (leucemie), ecc.
Inoltre l'emocromocitometrico permette di valutare se coesiste una anemia, una leucopenia o al contrario una leucocitosi, la presenza di forme immature ecc così da orientarsi verso una carenza di B12 o folati o di ferro, una leucemia linfatica cronica, una possibile malattia mielodisplastica, ecc.

Ressa:
Cioè, in prima battuta, bisogna escludere che la piastrinopenia faccia parte di una sindrome più complessa nella quale sono coinvolte altre linee midollari.
E se l'emocromo e l'esame dello striscio periferico non permettono di indirizzare la diagnosi?Rossi:
Siccome le cause di piastrinopenia sono innumerevoli, conviene predisporre una flow-chart (anche se so benissimo che a te questi metodi non piacciono) in modo da seguire in iter ragionato. Per prima cosa quindi largo all'anamnesi per escludere una forma da farmaci.
Nella maggior parte dei casi la piastrinopenia si risolve entro 8-10 gg dalla sospensione del farmaco.
Questi sono alcuni dei farmaci che più spesso causano piastrinopenia: Betalattamici, Sulfamidici, Rifampicina, Anticonvulsivanti (fenitoina, acido valproico, carbamazepina), H2 inibitori, Paracetamolo, Aspirina e altri FANS, Chinidina e procainamide, Digoxina, Gliclazide, Antipertensivi (alfametildopa, clortalidone, furosemide), Sali d'oro, Estrogeni, Chemioterapici, Interferone, Vaccini per rosolia, pertosse, morbillo, Eparina. Come si vede la lista è lunga e neppure completa!Ressa:
Per quanto riguarda l'eparina ricordo che la piastrinopenia si verifica in una percentuale che va dall'1% al 5% dei soggetti trattati e che di solito compare dopo 6-10 giorni dall'inizio del trattamento. Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) provocano trombocitopenia in una percentuale inferiore rispetto all'eparina non frazionata ma è possibile una

reattività crociata per cui un paziente che ha avuto una riduzione delle piastrine in corso di terapia eparinica può presentare lo stesso problema anche con le EBPM. Per questo motivo è buona norma monitorare l'emocromo in corso di terapia.

Rossi:
L'anamnesi permette anche di escludere una piastrinopenia da radiazioni ionizzanti e di sospettare una forma da abuso etilico (da confermare con test epatici, MCV, transferrina desialata).

Il secondo passo lo riserviamo all'esame obiettivo per escludere una piastrinopenia da ipersplenismo. La causa più frequente di ipersplenismo è la cirrosi epatica e quindi la conoscenza del paziente permette talora di inquadrarlo correttamente. Non sempre con l'esame obiettivo si riesce a scoprire una milza ingrandita per cui è necessario richiedere una ecografia dell'addome che permette inoltre di misurare i diametri splenici e di studiare gli altri organi addominali (fegato) e la eventuale presenza di linfoadenopatie addominali (onde escludere un linfoma come possibile causa di piastrinopenia).

Ressa:
Bene, siamo arrivati già a buon punto: se ancora la diagnosi non è chiara?

Rossi:
Bisognerà richiedere alcuni test di laboratorio per escludere la presenza di malattie che possono causare piastrinopenia:
Anticorpi antinucleo (e se positivi anti dsDNA ed ENA) per escludere un LES
Anticorpi anti HCV, anti HIV, anti CMV, anti EBV
Test di funzionalità tiroidea per escludere tireopatie autoimmuni
Test coagulativi per escludere una sindrome da anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina / anticoagulant)

Ressa:
Se ancora i risultati fossero negativi?

Rossi:
In questo caso diviene probabile la diagnosi di porpora trombocitopenica immune (PTI). In questa condizione si sviluppano anticorpi diretti contro le piastrine che possono essere dosati. Tuttavia il loro uso routinario non è raccomandato perché pur avendo una specificità elevata (fino ad oltre il 90%) hanno una bassa sensibilità (circa 50-65%) per cui vi è un gran numero di falsi negativi.
La diagnosi di PTI è quindi una diagnosi di esclusione e generalmente non viene consigliato l'esame del midollo, che però va preso in considerazione in alcune situazioni:
- se coesistono altre alterazioni dell'emocromo (leucopenia, anemia, ecc.)
- se il paziente non risponde alla terapia instaurata (vedi in seguito)
- nei soggetti > 60 anni per la necessità di escludere in questa fascia d'età altre cause (mielofibrosi, infiltrazione midollare tumorale, mielodisplasia)

Ressa:
Approfondiamo il discorso sulla PTI.Rossi:
La PTI viene distinta in acuta e cronica. La forma acuta di solito dura fino a 6 mesi, colpisce prevalentemente i bambini, è preceduta da un episodio infettivo e guarisce spontaneamente.
La forma cronica (nota anche con il nome di morbo di Wherlhof) tende a colpire soggetti con meno di 40 anni nel 90% dei casi e di preferenza donne. La PTI non comporta splenomegalia per cui se si trova una milza ingrossata si deve pensare ad altre cause.

Ressa:
Le tue precisazioni sono perfette, aggiungerei di tranquillizzare i genitori di piccoli con piastrinopenie post infettive, ho visto casi di bambini reclusi a casa “perchè a scuola un trauma potrebbe farla sanguinare”, neanche fossero emofilici!
Come si tratta la PTI?

Rossi:
Anzitutto le linee guida consigliano di non iniziare il trattamento per valori di piastrine > 30.000, a meno che non esistano sintomi emorragici.
Se il paziente deve però sottoporsi a intervento chirurgico si inizia il trattamento anche per valori superiori fino ad arrivare almeno a 50.000.
La terapia di prima scelta è il prednisone alla dose iniziale di 1-2 mg/kg/die per 8 giorni, scalando poi la dose in 30-60 giorni. Generalmente è necessario proseguire con una dose di mantenimento in modo da mantenere le piastrine a livelli superiori alle 30.000.
Se coesistono gravi sintomi emorragici il paziente va ricoverato e alla terapia steroidea si associano immunoglobuline per via endovenosa e acido tranexamico.
Nel caso la terapia steroidea non riuscisse a controllare la malattia (vale a dire se dopo sei mesi è necessario ancora usare lo steroide) si deve prendere in considerazione la splenectomia che garantisce risultati buoni (conta piastrinica > 30.000) in una percentuale elevata dei casi (circa 65-70%). Prima di procedere all'intervento è opportuno cercare di portare le piastrine > 50.000 con steroidi e immunoglobuline e vaccinare il paziente contro meningococco, pneumococco ed emofilo.Ressa:
Aggiungo la ovvia considerazione che la dose di steroide deve essere la più bassa possibile e a volte ci si stupisce di quanto bassa essa possa essere.
E se anche la splenectomia non dovesse portare risultati?

Rossi:
In questi casi non ci sono raccomandazioni specifiche perché le evidenze di letteratura sono deboli. Si usano ancora prednisone, immunoglobiline ev (che però non possono essere usate per lunghi periodi), azatioprina, danazolo, rituximab. Recentemente è stato approvato il romiplostim che si usa nei casi che non rispondono a steroidi e splenectomia.

Ressa:
Esistono altri tipi di piastrinopenie che vale la pena di ricordare?

Rossi:
La piastrinopenia gravidica si può avere in circa il 5% delle gravidanze, di solito si risolve dopo il parto e non scende mai al di sotto di 50.000 piastrine.
La porpora trombocitopenica trombotica è caratterizzata dalla associazione di trombocitopenia, anemia emolitica, manifestazioni neurologiche e aumento della creatinina (di solito inferiore a 3 mg/dL). Essa va differenziata dalla sindrome emolitico-uremica (che colpisce i bambini, è caratterizzata dalla triade insufficienza renale acuta + anemia emolitica + trombocitopenia e in cui manca il coinvolgimento neurologico) e dalla coagulazione intravascolare disseminata in cui oltre alla piastrinopenia ci sono PT, PTT e D-dimero elevati.
La sindrome di Evan è caratterizzata dalla associazione di anemia emolitica autoimmune e trombocitopenia (il test di Coombs è positivo).
Da ricordare infine, ma lo abbiamo già detto, che una piastrinopenia può essere dovuta ad una sindrome mielodisplastica che colpisce soprattutto soggetti anziani: alla trombocitopenia si associa in vario grado una riduzione dei neutrofili e una anemia mentre il midollo mostra ipercellularità e note di displasia cellulare; in alcuni casi queste sindromi possono sfociare in una leucemia mieloide acuta (un tempo venivano dette sindromi pre-leucemiche) e la loro patogenesi è ancora oggetto di studio. Devo dire che queste forme sono rare perché in tutta la mia carriera ho visto solo un paio di casi di piastrinopenia gravidica di modesta entità che sono guariti spontaneamente dopo il parto e non hanno provocato problemi durante la gestazione.Ressa:
E' la volta delle trombocitosi.

Rossi:
Per convenzione si parla di trombocitosi quando le piastrine superano il valore di 600.000. Di solito vengono scoperte casualmente per aver richiesto un emocromo per altri motivi.

Ressa:
Come si distinguono le trombocitosi?

Rossi:
In tre grandi gruppi.
Il primo gruppo è rappresentato dalle trombocitosi secondarie a malattie infettive o infiammatorie oppure a neoplasie; esistono anche forme secondarie all'esercizio fisico intenso, iatrogene (vincristina, acido trans-retinoico, ecc.) oppure ad intervento chirurgico, a splenectomia, alle anemie emolitiche.
Il secondo gruppo è quello delle trombocitosi che si riscontrano in corso di malattie mieloproliferative (leucemia mieloide cronica, mielofibrosi idiopatica, policitemia vera)
Il terzo gruppo è rappresentato dalla trombocitemia essenziale, dovuta ad un difetto clonale.

Ressa:
Come facciamo a distinguerle?

Rossi:
Purtroppo non è semplice. Spesso la causa nelle forme secondarie non è evidente e il numero delle piastrine in sè non permette di differenziare una forme essenziale da una secondaria nè esistono test diagnostici specifici. Di solito perciò la diagnosi di forma essenziale è di esclusione. Può aiutarci però la clinica. Infatti nelle forme secondarie non si hanno generalmente manifestazioni emorragiche o trombotiche mentre queste possono essere presenti nella trombocitemia essenziale e nelle malattie mieloproliferative. Anche questo criterio però è relativo in quanto le emorragie o le trombosi potrebbero essere dovute di per sè alla causa infettiva o infiammatoria o neoplastica responsabile dell'innalzamento delle piastrine e quindi essere presenti anche nelle trombocitosi secondarie.
Abbastanza tipiche delle forme essenziali sono le ischemie a livello delle dita delle mani con associate crisi di arrossamento e dolore importante.
In alcuni casi si può arrivare a vere e proprie necrosi con gangrena. Sempre nella trombocitemia essenziale vi può essere un aumento del rischio di eventi ischemici cerebrali, di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.Ressa:
Un bel rompicapo. Che fare?

Rossi:
Se non vi è una malattia sottostante evidente viene consigliato di dosare gli indici di flogosi (VES, proteina C reattiva) che se positivi depongono per una patologia infettiva o flogistica sottostante (connettiviti, arterite temporale, TBC, pneumopatie croniche, Crohn). Eventualmente, soprattutto nei soggetti anziani, si può proporre uno schema di massima per la ricerca di qualche neoplasia occulta (FOBT, Rx torace, ecografia addome, ecc.).

Ressa:
Può avere un ruolo l'esame del midollo nel distinguere le forme essenziali da quelle secondarie?

Rossi:
La biopsia midollare può servire a diagnosticare o escludere una malattia mieloproliferativa ma non a distinguere le

trombocitemie essenziali dalle trombocitosi secondarie perché in entrambi i casi mostra un aumento dei megacariociti.

Ressa:
La terapia?

Rossi:
Nelle forme secondarie non si devono prescrivere farmaci con la scopo di ridurre le piastrine.
Nelle forme essenziali se si ritiene il paziente ad elevato rischio perché vi sono stati dei precedenti trombotici o emorragici oppure nei soggetti > 60 anni si usa la idrossiurea alla dose di 1-1,5 g/die. Il problema principale con questo farmaco è che sembra vi sia un aumentato rischio leucemico per cui va usato solo nei pazienti in cui il rapporto benefici/rischi sia favorevole. In altre parole soggetti asintomatici e con età inferiore a 60 anni che hanno livelli elevati di piastrine non dovrebbero essere trattati.Ressa:
Ho avuto pazienti anche molto anziani che l'hanno usata per anni senza problemi, di solito è molto ben tollerata.
Mi verrebbe da usare l'aspirina come antiaggregante...

Rossi:
In effetti viene consigliata in associazione alla idrossiurea nei pazienti con trombocitemia essenziale che abbiano avuto episodi trombotici.
Trattamenti alternativi per ridurre il numero delle piastrine come l'anagrelide e l'interferon alfa trovano limiti d'impiego negli effetti collaterali importanti e frequenti.

BIBLIOGRAFIA

1.Cines DB et al. Immune Thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002; 346:995-1008
2. Vesely SK et al. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. Ann intern Med 2004; 140:112-120
3. Schafer TC. Thrombocytosis. N Engl J Med 2004; 350:1211-1219
4. Desai SP. Clinician's Guide to Laboratory Medicine. A Pratical Approach. 2004. Lexi-Comp Inc, USA.
5. Friedman HH. Diagnosi medica per problemi. 1995. Il Pensiero Scientifico Editore.
Click