

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE REGIONALI

PIASTRINOPENIE IMMUNI

La presente Linea di Indirizzo Diagnostico-Terapeutica Regionale (LIDTR), promossa dalla Commissione PATOLOGIE PIASTRINICHE, è stata inoltrata al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV (Prof. Mauro Krampera) dal Dr. Alberto Tosetto l'8/8/2025 (*prima versione*) e il 27/8/2025 (*dopo revisione esterna*).

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di prima approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 25/09/2025
	Data di approvazione da parte della Regione e formalizzazione con nota regionale di gennaio 2026
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

RETE EMATOLOGICA VENETA
LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO TERAPEUTICHE

Rev. N.0
Dicembre
2025

CONTENUTI

1. Glossario	3
2. Gruppo di lavoro	3
3. Scopo e Destinatari	4
4. Razionale	4
5. Riferimenti	6
6. Diagramma di flusso della LIDTR	7
7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso	8
7.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale	8
7.2 Informazione del paziente	8
7.3 Valutazione diagnostica	8
7.4 Valutazione prognostica	12
7.5 Valutazione comorbidità	13
7.6 Definizione del piano terapeutico	13
7.7 Follow-up	26
8. Bibliografia	27
9. Modalità di diffusione	27
10. Valutazione e monitoraggio della LIDTR: indicatori	27
11. Verifiche, revisioni e raccolta dati	28

RETE EMATOLOGICA VENETA

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO TERAPEUTICHE

Rev. N.0
Dicembre
2025

1. Glossario

ITP = Piastrinopenia immune
 IVIg = Immunoglobuline endovena
 TPO = Trombopoietina
 TPO – RA = agonisti del recettore della trombopoietina
 PLTs = Piastrine
 BOM = Biopsia osseo-midollare
 CID = Coagulazione intravascolare disseminata
 PTT = Porpora Trombotica Trombocitopenica
 SUE = Sindrome Uremico Emolitica
 DITP = Trombocitopenia Immune Indotta Da Farmaci

2. Gruppo di lavoro

Componente	Struttura di riferimento	Qualifica	Contatto email
Alberto Tosetto	UOC Ematologia, AULSS 8, Vicenza	Direttore, Coordinatore Commissione	alberto.tosetto@aulss8.veneto.it
Giuseppe Carli	UOC Ematologia, AULSS 8, Vicenza	Dirigente Medico	ilaria.nichele@aulss8.veneto.it
Ilaria Nichele	UOC Ematologia, AULSS 8, Vicenza	Dirigente Medico	ilaria.nichele@aulss8.veneto.it
Gessica Marchesini	UOC Ematologia, AULSS 8, Vicenza	Dirigente Medico	gessica.marchesini@aulss8.veneto.it
Fabrizio Vianello	UOC Ematologia, AOU Padova	Professore Associato, Dirigente Medico	fabrizio.vianello@unipd.it
Simone Zoletto	UOC Ematologia, AOU Padova	Medico	simone.zoletto@unipd.it
Cristina Danesin	UOC Ematologia, AULSS 2 Treviso	Dirigente Medico	cristina.danesin@aulss2.veneto.it
Luca Frison	UOC Ematologia, AULSS 3 Venezia	Dirigente Medico	luca.frison@aulss3.veneto.it
Cristina Clissa	UOC Ematologia, AOUI Verona	Dirigente Medico	cristina.clissa@aovr.veneto.it
Andrea Bernardelli	UOC Ematologia, AOUI Verona	Dirigente Medico	andrea.bernardelli@aovr.veneto.it

3. Scopo e destinatari

Definire l'inquadramento diagnostico e l'itinerario terapeutico per l'ITP, nella popolazione adulta, in tutte le fasi di malattia (presentazione, recidiva).

Obiettivi specifici del presente documento sono:

- La definizione dell'iter diagnostico del paziente con sospetta ITP a un primo riscontro.
- La definizione dell'iter terapeutico del paziente con ITP di nuova diagnosi.
- La definizione dell'iter rivalutativo diagnostico nel paziente con ITP cronica recidivata e refrattaria.
- La definizione dell'iter terapeutico delle ITP persistenti/croniche.

Il presente documento è destinato a tutte le figure professionali coinvolte nella gestione dei pazienti con ITP, tra cui:

- ☐ Medici di medicina generale (MMG): per il riconoscimento precoce dei sintomi e la gestione iniziale del paziente con sospetta ITP.
- ☐ Ematologi: per la conferma diagnostica, la gestione delle fasi acute e croniche della malattia, e la terapia farmacologica.
- ☐ Specialisti in medicina interna: in caso di comorbidità o necessità di gestire complicanze sistemiche.
- ☐ Farmacisti ospedalieri: per la corretta gestione e distribuzione dei farmaci, con particolare attenzione ai farmaci ad alto costo.
- ☐ Altri professionisti sanitari: qualora il percorso terapeutico richieda un supporto multidisciplinare.

4. Razionale e terminologia

La piastrinopenia immune (ITP) è una malattia autoimmune acquisita, caratterizzata da una ridotta conta piastrinica dovuta sia all'aumentata distruzione periferica che a un'insufficiente produzione midollare di piastrine. Il termine "trombocitopenia immune", oggi preferito a quello storico di "porpora trombocitopenica immune", riflette con maggiore precisione la fisiopatologia immunomediata della malattia e riconosce che non tutti i pazienti presentano porpora emorragica visibile. L'ITP può presentarsi in forma primaria, ovvero isolata, oppure come manifestazione secondaria ad altre condizioni, incluse malattie autoimmuni sistemiche, immunodeficienze primitive, infezioni croniche o neoplasie ematologiche.

L'incidenza dell'ITP nell'adulto è stimata tra 1 e 6 casi ogni 100.000 persone per anno. Si tratta di una condizione clinicamente eterogenea, con manifestazioni che variano da forme asintomatiche a quadri emorragici significativi. A differenza dei bambini, che spesso vanno incontro a remissione spontanea (circa 60% dei casi), la risoluzione spontanea negli adulti è rara (≈10%) e tende a verificarsi nei primi sei mesi dalla diagnosi. Tuttavia, molti pazienti

riescono a mantenere nel tempo una conta piastrinica compatibile con un rischio emorragico accettabile, con o senza trattamento. Le manifestazioni emorragiche sono variabili e non sempre correlate alla gravità della trombocitopenia: pazienti con piastrine $< 10.000/\mu\text{L}$ possono rimanere asintomatici, mentre altri con conta superiore manifestano petecchie, ecchimosi, emorragie mucose o menorragie. Le emorragie gravi sono relativamente rare, ma possono includere epistassi prolungate, sanguinamento gastrointestinale o, molto più raramente, emorragia intracranica ($\approx 1,4\%$ nei casi adulti gravi). Oltre al rischio emorragico, l'ITP ha un impatto rilevante sulla qualità di vita, soprattutto nei primi 12 mesi dopo la diagnosi. I pazienti riferiscono ansia, limitazioni nelle attività quotidiane e una significativa stanchezza cronica (riportata nel 22–45% dei casi), il cui miglioramento con le terapie resta variabile e poco studiato.

A tutt'oggi non esistono esami di laboratorio o strumentali che consentano di porre diagnosi di certezza, né di individuare le forme primitive e differenziarle con sicurezza dalle forme secondarie. Inoltre, la piastrinopenia immune può precedere anche di diversi mesi/anni l'espressione clinica di altre patologie e pertanto l'accertamento diagnostico deve essere puntuale non solo all'esordio della malattia, ma anche nel corso del follow-up del paziente piastrinopenico.

Al paziente con ITP cronica viene attribuito il codice di esenzione per malattia rara RDG031 da parte dei centri referenti di patologia specificamente individuati dalla Regione Veneto.

La terminologia adottata in questo documento riflette le definizioni proposte dal consensus internazionale dell'“International Working Group on ITP” (2009, aggiornato successivamente)^{1 2} ed è ormai ampiamente condivisa nella letteratura scientifica.

ITP primaria: si definisce tale una trombocitopenia immune acquisita dovuta a meccanismi autoimmuni, in assenza di condizioni cliniche sottostanti identificabili. Il processo patogenetico coinvolge sia la distruzione piastrinica mediata da autoanticorpi che un'alterata produzione da parte dei megacariociti.

ITP secondaria: si riferisce a una trombocitopenia immuno-mediata associata ad altre patologie o condizioni scatenanti, come malattie autoimmuni (es. lupus eritematoso sistemico), infezioni croniche (HCV, HIV), neoplasie ematologiche (es. leucemia linfatica cronica), o immunodeficienze. Per chiarezza, si raccomanda di riportare la condizione associata tra parentesi, ad esempio “ITP secondaria (lupus-associata)”.

Trombocitopenia immune indotta da farmaci (DITP): rappresenta una forma distinta di trombocitopenia causata da anticorpi anti-piastrine dipendenti dal farmaco, che determinano una distruzione immunologica delle piastrine. Va distinta dalla soppressione midollare da farmaci, che non è mediata da meccanismi immunitari.

Relativamente alla classificazione temporale dell'ITP:

ITP di nuova diagnosi: diagnosi effettuata da meno di 3 mesi;

ITP persistente: durata compresa tra 3 e 12 mesi;

ITP cronica: durata superiore ai 12 mesi dalla diagnosi.

Ulteriori definizioni sono quelle di:

ITP severa: si riferisce a una trombocitopenia accompagnata da sintomi emorragici tali da richiedere un trattamento immediato. Tipicamente si manifesta con una conta piastrinica $< 20.000/\mu\text{L}$, ma la soglia può variare in funzione del quadro clinico.

ITP refrattaria: si riferisce a paziente che restino ad elevato rischio di sanguinamento a causa del fallimento di multiple linee terapeutiche, inclusa la splenectomia.

5. Riferimenti

Gonzalez-Lopez TJ, Barez A, Bernardo-Gutierrez A, Bernat S, Fernandez-Fuertes F, Guinea de Castro JM, Jimenez-Barcenar R, Jarque I (2024) Real-life clinical practice in Spain in the setting of new drug availability for ITP treatment. A Delphi-based Spanish expert panel consensus. Platelets 35 (1):2336104. doi:10.1080/09537104.2024.2336104

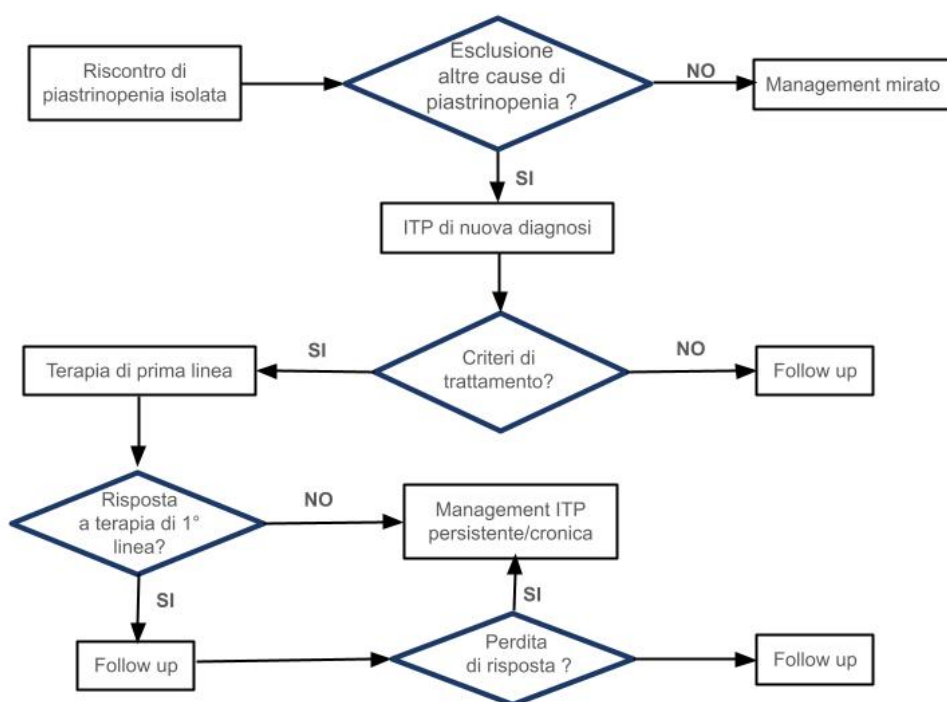
Neunert CE, Arnold DM, Grace RF, Kuhne T, McCrae KR, Terrell DR (2024) The 2022 review of the 2019 American Society of Hematology guidelines on immune thrombocytopenia. Blood Adv 8 (13):3578-3582. doi:10.1182/bloodadvances.2023012541

Linee guida italiane relative alla gestione del paziente adulto affetto da trombocitopenia immune. Documento LG-347-SIE_Trombocitopenia_immune_adulto (Versione 1.0), disponibile su <https://www.iss.it/>

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ (2019) Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 3 (22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812

Mingot-Castellano ME, Canaro Hirnyk M, Sanchez-Gonzalez B, Alvarez-Roman MT, Barez-Garcia A, Bernardo-Gutierrez A, Bernat-Pablo S, Bolanos-Calderon E, Butta-Coll N, Caballero-Navarro G, Caparros-Miranda IS, Entrena-Urena L, Fernandez-Fuertes LF, Garcia-Frade LJ, Gomez Del Castillo MDC, Gonzalez-Lopez TJ, Grande-Garcia C, Guinea de Castro JM, Jarque-Ramos I, Jimenez-Barcenar R, Lopez-Ansoar E, Martinez-Carballeira D, Martinez-Robles V, Monteagudo-Montesinos E, Paramo-Fernandez JA, Perera-Alvarez MDM, Soto-Ortega I, Valcarcel-Ferreiras D, Pascual-Izquierdo C, Spanish Immune Thrombocytopenia G (2023) Recommendations for the Clinical Approach to Immune Thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). J Clin Med 12 (20). doi:10.3390/jcm12206422

6. Diagramma di flusso della LIDTR



7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

7.1 Accesso del paziente

L'ITP è una diagnosi di esclusione che si formula in presenza di trombocitopenia isolata (assenza di anemia o leucopenia), dopo aver escluso altre cause potenzialmente responsabili. Il percorso diagnostico ha quindi l'obiettivo di valutare tempestivamente il rischio emorragico, escludere condizioni secondarie e definire l'appropriatezza del trattamento e del setting assistenziale (ambulatoriale vs ospedaliero).

Il primo inquadramento può avvenire in ambito ambulatoriale, in Pronto Soccorso o durante un ricovero ospedaliero per altro motivo. L'indicazione al ricovero ospedaliero va posta sulla base della conta piastrinica, della presenza e gravità delle manifestazioni emorragiche e delle comorbidità. In particolare:

In accordo con le linee guida SIE 2021 ³, i pazienti con ITP di nuova diagnosi e piastrine $<20.000/\mu\text{L}$ dovrebbero essere ricoverati, anche in assenza di sanguinamento, in particolare se presenti fattori di rischio per eventi emorragici (es. porpora umida, storia di sanguinamento maggiore, comorbidità).

Pazienti con piastrine $\geq 20.000/\mu\text{L}$, in assenza di segni di sanguinamento e altri fattori di rischio clinici/comorbidità, possono essere gestiti ambulatorialmente, a condizione che vi sia la possibilità di un follow-up stretto e un accesso rapido a cure specialistiche in caso di necessità (prima rivalutazione ematologica idealmente a 24-48 ore).

Circostanze particolari (comorbidità rilevanti, difficoltà di follow-up, necessità di indagini urgenti) possono giustificare il ricovero anche in assenza di emorragie o conta piastrinica molto bassa.

7.2 Informazione del paziente

Materiale informativo per il paziente può essere trovato nella sezione "Download & Media" del sito dell'associazione pazienti italiani con ITP (AIPIT), <https://www.aipit.com/>

7.3 Valutazione diagnostica

La valutazione del paziente con piastrinopenia di primo riscontro si articola nei seguenti punti:

1. Anamnesi accurata, con attenzione a infezioni recenti, farmaci (anche assunti temporaneamente), sostanze erboristiche, alimenti, comorbidità autoimmuni o epatiche, eventuale familiarità per trombocitopenia, eventuale risposta piastrinica alla somministrazione di terapia steroidea (se già avvenuta).
2. Esame obiettivo completo, in particolare volto a identificare:
 - o Segni di sanguinamento cutaneo-mucoso (petecchie, ecchimosi, bolle emorragiche), se possibile utilizzando una scala di riferimento (es WHO bleeding scale; SMOG ⁴). Il tentativo di quantificare la diatesi emorragica all'esordio è importante per valutare successivamente la risposta alla terapia, indipendentemente dal numero di piastrine raggiunto. Infatti, in fase precoce di trattamento, se efficace, si assiste a una progressiva risoluzione delle manifestazioni emorragiche anche in assenza di un significativo incremento della conta piastrinica. Un indice indiretto di sanguinamento mucoso è dato dalla presenza o meno di anemia, spesso microcitica ipocromica, che andrà comunque indagata per escludere la presenza di concomitanti alterazioni a carico dell'apparato gastro-enterico. Va sottolineato che circa il 20-25% dei pazienti con piastrinopenia di grado severo (PLTs 20-30 x 10⁹/L) non presenta manifestazioni emorragiche. Pertanto, la presenza o meno di diatesi emorragica all'esordio non costituisce un criterio diagnostico per ITP.
 - o Linfadenopatie o epatosplenomegalia, suggestive di patologie linfoproliferative o infettive sottostanti.
3. Emocromo con formula (da ripetere con anticoagulante differente dall'EDTA per escludere pseudo-piastrinopenia), conta dei reticolociti, esame microscopico del sangue periferico e profilo coagulativo: necessari per escludere ragionevolmente diagnosi differenziali quali sindrome mielodisplastica, specialmente nel paziente anziano con alterazioni anche modeste a carico di leucociti ed emazie, piastrinopenia secondaria a microangiopatia, piastrinopatie congenite, specialmente nel paziente giovane, per esempio in presenza di piastrine giganti. La variabilità della conta piastrinica nel tempo può offrire indicazioni utili: una fluttuazione significativa è tipica dell'ITP, mentre una conta piastrinica persistentemente bassa e stabile orienta verso cause non immuni (es. epatopatia cronica, forme ereditarie). In alcuni casi può essere utile calcolare l'indice di variabilità piastrinica (PVI), strumento in corso di validazione.

La valutazione secondaria consta di una serie di esami laboratoristici e strumentali generalmente non disponibili in urgenza, atti ad escludere altre cause di piastrinopenia ed indagare la natura primitiva o secondaria dell'ITP. Le linee guida internazionali distinguono approfondimenti raccomandati, approfondimenti di potenziale utilità ed approfondimenti privi di comprovata utilità.

7.3.1 Altri test di laboratorio raccomandati (test di primo livello)

- ☐ Striscio di sangue periferico per escludere una pseudopiastrinopenia (presenza di aggregati piastrinici), trombocitopenie ereditarie (presenza di corpi inclusi leucocitari, piastrine giganti o microtrombociti) e microangiopatie trombotiche (presenza di schistociti)
- ☐ Elettroforesi delle proteine sieriche e dosaggio di IgG, IgA ed IgM totali: esami atti ad escludere forme secondarie a disimmunità e condizioni di potenziale rischio in caso di somministrazione di IVIg (reazioni anafilattiche in caso di deficit congenito severo di IgA).
- ☐ Funzionalità epatica: per escludere trombocitopenia da epatopatia cronica
- ☐ Profilo coagulativo (aPTT, PT e fibrinogeno): utile per escludere trombocitopenia secondaria a coagulopatia
- ☐ Sierologia per HCV, HBV e HIV: per escludere trombocitopenie secondarie ad infezione virale
- ☐ Profilo di autoimmunità (antinucleo ed anti-antigeni nucleari estraibili) e ricerca di anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anti-cardiolipina, anti-beta2-glicoproteina I e anticoagulante lupico – LAC) per porre il sospetto di ITP secondaria a Lupus Eritematoso Sistemico o alla sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi e per valutare la presenza di trombofilia acquisita
- ☐ Esami di funzionalità tiroidea e anticorpi anti-tiroide: per escludere ipertiroidismo la cui prevalenza è aumentata nei pazienti con ITP.
- ☐ Test di gravidanza: indicato nelle donne in età fertile sia per escludere diagnosi alternative, che in previsione di trattamento.
- ☐ Ecografia addominale: finalizzata ad escludere epato-splenomegalia (assenti nell'ITP); permette di identificare quadri di epatopatia e/o splenomegalia suggestiva per diversa natura della piastrinopenia (es. Sdr Evans in compresenza di anemia emolitica).

7.3.2 Test di secondo livello (con possibile utilità clinica)

- ☐ Valutazione midollare (generalmente con aspirato midollare) nei pazienti con altre anomalie dell'emocromo, presenza di sintomi sistemici o se vi è il sospetto di un'altra diagnosi. In particolare, va considerata nei pazienti con più di 60 anni per escludere la sindrome mielodisplastica. Allo striscio di sangue midollare possono essere effettuati anche esami aggiuntivi come immunofenotipo, citogenetica o biologia molecolare in base al sospetto diagnostico. È utile una valutazione midollare prima della splenectomia o prima di iniziare un trattamento di seconda linea. Si ricorda che

la presenza di iperplasia megacariocitaria non è un requisito diagnostico indispensabile, e l'assenza di iperplasia megacariocitaria NON è un criterio per escludere la diagnosi di ITP. Nel paziente anziano, l'assenza di iperplasia megacariocitaria suggerisce la possibilità di ICUS (Immune Cytopenia of Undetermined Significance) e pertanto, soprattutto in assenza di una risposta alla terapia steroidea, il quadro midollare andrà approfondito/rivalutato nel tempo

- ☐ Ricerca acidi nucleici di EBV, CMV, parvovirus: non indicata di routine, bensì in presenza di sintomi o segni clinici di infezione attiva/recente.
- ☐ Ricerca H. pylori (i.e. urea breath test o ricerca antigene fecale): raccomandata nella maggioranza dei casi, considerata l'elevata prevalenza dell'infezione nella nostra area geografica.
- ☐ Test di Coombs diretto/indiretto: indicato in presenza di anemia macrocitica/segni di emolisi.
- ☐ Dosaggio vitamina B12/folati: indicato in presenza di fattori di rischio per deficit vitaminici (es. paziente gastrectomizzato), di anemia macrocitica e/o ipersegmentazione dei neutrofili.

7.3.3 Test di laboratorio di terzo livello:

In pazienti con piastrinopenia in cui si sospetti una forma ereditaria, sulla base di un' accurata anamnesi familiare e/o quando vi siano caratteristiche suggestive per un disordine congenito (diatesi emorragica muco-cutanea non correlata al numero delle piastrine, ma causata da un difetto della funzione piastrinica, aspetti sindromici, mancata risposta ai trattamenti per la piastrinopenia immune quando siano state escluse altre cause).

Dopo aver eseguito uno striscio di sangue periferico con cui discriminare la dimensione delle piastrine, i test da considerare successivamente sono:

- ☐ test di funzionalità piastrinica attraverso l'aggregometria per valutare l' attivazione e la risposta a diversi agonisti
- ☐ studio della secrezione piastrinica in citofluorimetria a flusso
- ☐ studio del fenotipo piastrinico mediante citofluorimetria a flusso per lo studio degli antigeni/recettori di membrana
- ☐ analisi quantitativa e funzionale del fattore Von Willebrand per discriminare piastrinopenie associate a disordini dell'emostasi secondaria (VWD)
- ☐ analisi genetica (target NGS e analisi del genoma se negativo).

In ambito regionale, tali test vengono attualmente espletati presso Laboratori specialistici (es. presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, l'Azienda ULSS 8 Berica).

7.3.4 Test di utilità clinica non dimostrata

- ☐ Livelli di trombopoietina: generalmente normali nell'ITP e aumentati nelle piastrinopenie da insufficienza midollare (anemia aplastica).
- ☐ Piastrine reticolate/frazione immatura delle piastrine: si ritiene rappresentino un marcatore di aumentata megacariopoiesi midollare e dunque tipicamente aumentate nell'ITP; l'uso non è raccomandato routinariamente a causa della mancanza di standardizzazione e della disponibilità limitata.
- ☐ Frazioni del complemento.

7.3.5 Approccio diagnostico al paziente con ITP che fallisce multiple linee di trattamento

La piastrinopenia può precedere anche di molti mesi/anni la diagnosi di una seconda patologia autoimmune, linfoproliferativa o una mielodisplasia. Pertanto, nel paziente con risposta sub-ottimale al trattamento di prima linea, con recidiva o con ITP refrattaria ad almeno due linee di trattamento, è indicata una rivalutazione completa di malattia, comprensiva di studio midollare.

7.3.6 Approccio diagnostico alla piastrinopenia in gravidanza

L'ITP in gravidanza è rara (0,83/10.000 gravidanze) ed è caratterizzata da una riduzione della conta piastrinica che tende a peggiorare con l'avanzare della gestazione. La diagnosi resta di esclusione, e tuttavia occorre contemplare condizioni specifiche della gravidanza, come la trombocitopenia gestazionale e i disordini ipertensivi indotti dalla gravidanza, che insorgono tipicamente nel terzo trimestre. L'ITP è la causa più frequente di piastrinopenia nel primo trimestre. D'altro canto, circa il 10% delle donne con gravidanza non complicata presenta una conta piastrinica $<150 \times 10^9/L$ al termine della gestazione; valori $<100 \times 10^9/L$ sono meno comuni (1%) e $<80 \times 10^9/L$ sono rari (0,1%). In presenza di una storia suggestiva o piastrine $<80 \times 10^9/L$, è raccomandata un'indagine diagnostica basata su anamnesi, esame obiettivo, emocromo con striscio periferico e test guidati dal quadro clinico, inclusi coagulazione, funzionalità epatica, tiroidea, ANA e APLA.

7.4 Valutazione prognostica

Non sono al momento disponibili score prognostici validati nel paziente con ITP

7.5 Valutazione comorbidità

La valutazione delle comorbidità può essere effettuata secondo le scale internistiche usuali, ma non sono presenti indicazioni a modulazioni dell'approccio diagnostico-terapeutico terapia sulla base di scale di comorbidità

7.6 Definizione del piano terapeutico

L'obiettivo della terapia nei pazienti con ITP è la prevenzione degli eventi emorragici severi e l'ottimizzazione della qualità della vita, minimizzando la tossicità del trattamento.

Alla luce dell'ampia eterogeneità della patologia la terapia deve essere individualizzata tenendo conto di vari aspetti legati sia all'ITP (manifestazioni emorragiche, sintomatologia sistemica, fase della malattia, precedenti trattamenti) sia al paziente (età, comorbidità, rischio trombotico ed emorragico, preferenze riguardo al trattamento, stile di vita, possibilità di accesso alle cure...).

In linea generale il trattamento è consigliato quando la conta piastrinica risulta inferiore a 20-30.000/mmc, soglia al di sotto della quale aumenta in maniera significativa il rischio di eventi emorragici spontanei. Il rischio emorragico è ulteriormente aumentato quando la conta piastrinica è inferiore a 10.000/mmc.

Il trattamento è inoltre indicato in caso di sintomatologia emorragica significativa anche per conta piastrinica superiore alle 30.000/mmc (evento peraltro raro) o nel caso il paziente abbia una forte indicazione ad una terapia antiaggregante/anticoagulante o la necessità di manovre invasive/interventi chirurgici (in tal caso la soglia piastrinica di sicurezza è di almeno 50.000/mmc).

L'obiettivo della terapia è quello di mantenere una conta piastrinica superiore alle 30.000/mmc in assenza di ulteriori fattori di rischio emorragico.

Nei pazienti all'esordio con conta piastrinica inferiore alle 20.000/mmc è suggerito il ricovero ospedaliero mentre per i pazienti con ITP nota e senza manifestazioni emorragiche di rilievo né storia pregressa di eventi emorragici significativi la gestione potrà essere anche ambulatoriale.

7.6.1 TERAPIA DI PRIMA LINEA

Il trattamento standard di prima linea è basato sulla terapia corticosteroidica che può essere eseguita con schemi differenti:

- 1) Prednisone: 0.5-1 mg/kg/die (dose massima 80-100 mg/die) per 2-3 settimane e successiva riduzione progressiva fino alla sospensione

2) Desametasone: 40 mg/die per 4 giorni consecutivi, ripetibile ogni 2 settimane fino a massimo di 3-4 cicli.

Sono stati condotti vari studi di comparazione fra i due schemi di terapia senza evidenza di particolari differenze nelle risposte a lungo termine.

La terapia con Desametasone appare però dare delle risposte più rapide sulla conta piastrinica ed è quindi preferibile nei casi in cui vi sia la necessità di un rapido incremento delle piastrine (per diatesi emorragica significativa o altro). Sembrerebbe inoltre meglio tollerato nei pazienti giovani rispetto a quelli anziani.

Le più recenti linee guida hanno posto un particolare accento sull'evitare il prolungarsi dello steroide (il particolare il prednisone) oltre le 6-8 settimane complessive di trattamento per il potenziale rischio di insorgenza dei noti eventi avversi legati alla terapia steroidea cronica.

In caso di mancata risposta dopo due settimane di trattamento steroideo vi è indicazione ad una rapida riduzione dello steroide fino a sospensione e al passaggio ad una terapia di seconda linea alterativa.

In caso di calo significativo della conta piastrinica ($<30.000/\text{mmc}$) in corso di decalage della terapia steroidea è consigliabile il passaggio ad una seconda linea alternativa piuttosto che una ripresa ad alte dosi dello steroide, sempre nell'ottica di minimizzare la tossicità della terapia corticosteroidea.

In corso dello steroide è indicato il periodico monitoraggio della pressione arteriosa e della glicemia, in particolare nei pazienti anziani e con anamnesi positiva per diabete/intolleranza glucidica e/o ipertensione.

L'assunzione dello steroide è consigliabile al mattino a stomaco pieno per ridurre l'interferenza con il ritmo circadiano dello steroide endogeno.

Nei rari casi in cui vi sia una controindicazione assoluta o relativa allo steroide (quali diabete scompensato, psicosi steroideo-indotta, infezioni severe in atto, osteoporosi avanzata, glaucoma severo) può esser considerato l'utilizzo delle immunoglobuline in monoterapia ed il passaggio precoce ad una terapia di seconda linea.

In caso il paziente si presenti all'esordio con una significativa diatesi emorragica o vi sia l'indicazione ad un rapido incremento delle conte (ad esempio per necessità di intervento chirurgico o di introdurre una terapia anticoagulante/antiaggregante) alla terapia steroidea può esser associata la terapia con immunoglobuline, che può esser eseguita con due modalità:

- 1 g/Kg/die per 2 giorni consecutivi
- 0.4g/Kg/die per 3-5 giorni consecutivi

Eventi avversi tipici della somministrazione di immunoglobuline sono le reazioni infusionali e la possibile comparsa di febbre e cefalea (meningismo) nel post infusione. Per mitigare tali effetti collaterali si può ridurre la velocità di infusione e adottare una premedicazione con le

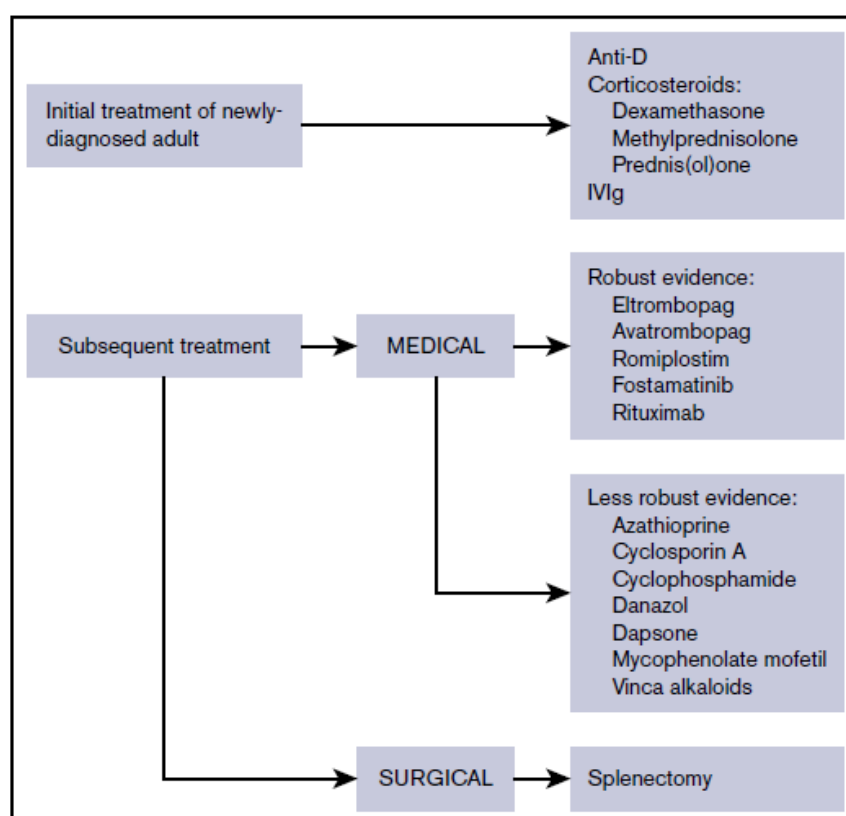
successive somministrazioni. Cautela nell'uso delle immunoglobuline va posta nei pazienti con compromissione della funzione renale per un possibile peggioramento della stessa. La terapia con immunoglobuline va considerata come una terapia rescue e determina solo una risposta transitoria sull'ITP, da riservare ai casi di comprovata necessità. Il ricorso alla trasfusione piastrinica è indicato solo in urgenza/emergenza nei casi di eventi emorragici severi o se necessità di manovre invasive/interventi chirurgici in regime di urgenza/emergenza.

7.6.2 TERAPIA SUCCESSIVE ALLA PRIMA LINEA

I corticosteroidi (Prednisone o Desametasone) mostrano un tasso di risposta complessiva del 60–80%, con risposte sostenute nel 30–50% dei pazienti. La durata della risposta è mediamente di circa otto mesi.

Nei pazienti con recidiva di piastrinopenia (<30.000/mm³) dopo terapia steroidea o primariamente refrattari allo steroide esistono varie alternative terapeutiche come indicato nella **Figura 1** sottostante ⁵.

Figura 1: Flow-chart terapeutica alla recidiva



Attualmente non esistono studi di comparazione diretta tra le varie opzioni e le linee guida attuali non indicano un trattamento di preferenza.

La scelta terapeutica andrà quindi individualizzata e modulata, come precedentemente indicato, tenendo conto di molteplici fattori correlati alla patologia e al paziente.

Nei pazienti con recidiva di piastrinopenia a distanza (>6-12 mesi) dalla prima linea steroidea è possibile riproporre un nuovo ciclo di steroide, sempre considerando una durata limitata del trattamento. Un eventuale sviluppo di steroide-dipendenza o refrattarietà darà indicazione al cambio di terapia.

Di seguito verranno elencate le possibili alternative terapeutiche successive allo steroide.

a) Farmaci agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA)

Questa classe di farmaci è rappresentata da agenti che agiscono, in siti differenti, sul recettore della trombopoietina, stimolando a livello midollare la trombopoiesi, che risulta usualmente alterata nella fisiopatologia dell'ITP.

Sono stati introdotti a partire dal 2010 e si sono rapidamente diffusi e affermati nel trattamento dell'ITP per la loro efficacia, la relativa maneggevolezza e il buon profilo di sicurezza e tollerabilità.

Attualmente in Italia sono disponibili 3 agenti di questa categoria:

- Romiplostim: somministrazione per via sottocutanea, 1 µg/kg/settimana, aumentabile di 1 µg/kg ogni 2 settimane fino a 10 µg/kg fino a risposta piastrinica
- Eltrombopag: somministrazione orale, 50 mg/die a digiuno (25 mg nei pazienti asiatici o con epatopatia); dosaggio da titolare in base alla risposta (max 75 mg/die)
- Avatrombopag: somministrazione orale, 20 mg/die, indipendentemente dal cibo, dosaggio da titolare in base alla risposta (max 40 mg/die)

Romiplostim ed Eltrombopag sono disponibili in Italia rispettivamente dal 2010 e dal 2011 e sono attualmente prescrivibili per pazienti con ITP, refrattari ad altri trattamenti.

Nel 2022 è stato introdotto anche Avatrombopag, prescrivibile per paziente con ITP cronica, resistenti ad altri trattamenti.

Eltrombopag e Avatrombopag hanno un metabolismo epatico mentre Romiplostim non interferisce con la funzione epatica o renale.

Gli eventi avversi farmaco-specifico più frequenti per Eltrombopag sono rappresentati da incremento delle transaminasi, disturbi gastrointestinali e rischio di sviluppo di cataratta. Per il Romiplostim può insorgere durante il trattamento cefalea, infezioni del tratto respiratorio superiore o irritazione in sede di somministrazione mentre per Avatrombopag gli effetti avversi più frequenti sono rappresentati da astenia e cefalea.

La risposta iniziale al TPO-RA è attesa in media dopo 7-14 giorni con una azione leggermente più rapida per Romiplostim e Avatrombopag rispetto ad Eltrombopag.

In termini di efficacia la classe dei TPO-RA offre dei tassi di risposta iniziale del 60-90% e, seppur non esistano degli studi di comparazione diretta, non vi sono particolari differenze in tali termini tra i vari agenti. La risposta nel lungo termine si assesta attorno al 40-60%.

Pertanto, la scelta del tipo di TPO-RA da utilizzare andrà individualizzata tenendo conto di vari fattori (comorbidità, possibili interferenze farmacologiche, criteri prescrittivi) tra cui in particolare la preferenza del paziente.

Gli studi registrativi e quelli di real-life hanno fatto emergere degli effettivi avversi di classe che vanno conosciuti e attenzionati:

- 1) Fluttuazione estrema della conta piastrinica: è un evento avverso che si può verificare con tutte e tre le molecole e che necessita di attento monitoraggio dato che si possono verificare casi di severa piastrinopenia alla sospensione del TPO-RA. In caso di impossibilità di modulazione della terapia per mantenere la conta piastrinica nel range di sicurezza (indicativamente 50-250.000/mm³) è suggerito il cambio di TPO-RA o il passaggio a terapia alternativa.
- 2) Rischio trombotico: posto che l'ITP rappresenta una patologia che presenta un moderato aumento del rischio trombotico rispetto alla popolazione generale, i TPO-RA possono determinare un aumento del rischio trombotico globale (arterioso e venoso) che si attesta attorno a 4-7%/anno. Sebbene attualmente non esistano dei forti predittori di rischio trombotico in corso di terapia con TPO-RA, una particolare attenzione andrà posta all'utilizzo di questa classe di farmaci in pazienti che presentino al basale un elevato rischio trombotico per comorbidità concomitanti e/o per eventi trombotici pregressi. Attualmente non vi è indicazione, nei pazienti con anamnesi familiare e personale muta per eventi trombotici, ad eseguire lo screening trombofilico prima dell'inizio del TPO-RA. Da valutare eventualmente la possibilità di introdurre, nei pazienti con eventi trombotici pregressi, una profilassi secondaria (con terapia antiaggregante o anticoagulante) una volta ottenuta una conta piastrinica stabile e di sicurezza (>50.000/mm³).
- 3) Fibrosi midollare: nei primi studi registrativi si era documentato un aumento della fibrosi reticolinica a livello midollare nei pazienti trattati con TPO-RA. Nonostante questo iniziale alert, i dati degli studi di estensione e quelli di real-life non hanno evidenziato un aumento dei casi di sviluppo di emopatie e pertanto non vi è una indicazione stringente all'esecuzione della biopsia osteomidollare prima dell'inizio del TPO-RA. Può esser invece utile eseguirla nei pazienti (in particolare anziani) che presentino già delle alterazioni dell'emocromo oltre alla piastrinopenia e nei pazienti che in corso di terapia mostrino modificazioni significative delle conte globulari.

4) Rischio di trasformazione blastica: tale problematica è stata riscontrata negli studi iniziali in particolare nei pazienti con MDS trattati con TPO-RA. Nell'ITP primaria non vi sono evidenze di un aumento del rischio di sviluppo di leucemia acuta/MDS in corso di TPO-RA.

Switch tra TPO-RA

Vari studi hanno evidenziato come in caso di intolleranza/resistenza ad un TPO-RA possa comunque esser tentata una terapia successiva con un TPO-RA alternativo, con un tasso complessivo di successo attorno al 75-80%. Studi recenti con Avatrombag hanno mostrato che esso può esser efficace anche in paziente già trattati con Eltrombopag e Romiplostim anche se attualmente non esistono evidenze che suggeriscano una sequenza preferibile tra i TPO-RA. Allo stesso tempo non vi sono indicazioni specifiche se dopo il fallimento di due TPO-RA sia preferibile cambiare la classe di farmaco rispetto a tentare il terzo TPO-RA. Pertanto, si ribadisce nuovamente come la scelta terapeutica debba esser individualizzata per ogni singolo paziente.

TPO-RA e SROT (Remissione Sostenuta Off-Trattamento)

Sebbene i TPO-RA siano stati concepiti inizialmente come una terapia cronica a lungo termine, evidenze crescenti derivanti dalla real-life e da studi dedicati hanno evidenziato come una percentuale attorno al 30% dei pazienti sia in grado di ridurre progressivamente il TPO-RA fino a sospensione, mantenendo una risposta piastrinica soddisfacente e di sicurezza nel lungo termine.

Attualmente non esiste una definizione condivisa di SROT, in particolare per quanto riguarda il target di piastrine della risposta e la durata della remissione off-trattamento.

Nonostante vari tentativi, non è possibile identificare inoltre dei robusti predittori clinici o laboratoristi di successo del tentativo di sospensione.

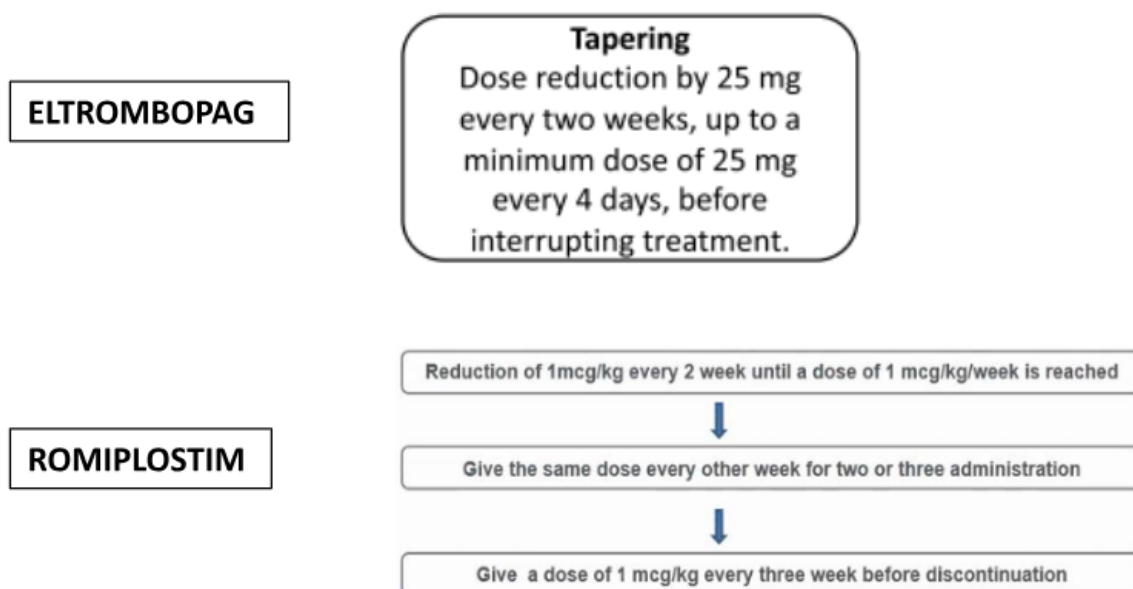
È comunque possibile suggerire dei criteri per selezionare i pazienti candidati al tapering-sospensione:

- Risposta piastrinica stabile e adeguata ($>50.000/\text{mmc}$, ancor più se $>100.000/\text{mmc}$) mantenuta per almeno 6 mesi
- Necessità di bassi dosaggi di TPO-RA per mantenere la conta piastrinica
- Assenza di fluttuazioni estreme della conta piastrinica
- Assenza di terapie concomitanti per l'ITP
- Non necessità di terapia antiaggregante/anticoagulante
- Aderenza al trattamento.

Per quanto riguarda la modalità del tapering si suggerisce un lento e progressivo calo del dosaggio del farmaco e successivamente un aumento degli intervalli di somministrazione.

Nella **Figura 2** sottostante sono proposti alcuni schemi di tapering applicabili.

Figura 2: Riduzione e sospensione del trattamento



Dato che il processo di tapering-sospensione e le prime fasi post interruzione necessitano di una maggior frequenza dei controlli della conta piastrinica è importante discutere e condividere tale scelta terapeutica con il paziente per non ingenerare maggior ansia e stress.

b) Rituximab

Il Rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD20, dal 2011 è stato inserito nella lista dei farmaci previsti dalla legge 648 per il trattamento dei pazienti con ITP resistenti ai trattamenti standard.

Gli schemi del Rituximab utilizzabili per l'ITP sono i seguenti:

- 375 mg/m² settimanale per 4 settimane
- 100 mg (dose fissa) /settimanale per 4 settimane

Non vi sono forti evidenze per preferire uno degli schemi sebbene vi siano un numero maggiori di studi condotti con il primo.

Le risposte iniziali complessive al Rituximab si assestano attorno al 60% mentre le risposte nel lungo termine si riducono al 20-30%. Studi recenti hanno evidenziato come un sottogruppo di pazienti, caratterizzato dal sesso femminile, dall'età inferiore ai 40 anni e con storia di malattia non prolungata, possa giovare in maniera specifica del trattamento con Rituximab, con percentuali di risposte nel lungo termine maggiori.

In caso di recidiva a distanza (> 1 anno) dal trattamento con Rituximab è possibile un ritrattamento se non vi sono stati eventi avversi di rilievo.

Il principale effetto avverso, oltre a quelli infusionali noti, è rappresentato dal rischio aumentato di eventi infettivi, in particolare virali. Nei pazienti candidati a rituximab, oltre ad una adeguata anamnesi infettivologica è perciò indicato eseguire in precedenza la sierologia per HBV, HCV, HIV ed il test Quantiferon.

Nei pazienti positivi per HBcAb è indicata la profilassi con lamivudina mentre per i pazienti con test Quantiferon positivo si consiglia una valutazione infettivologica.

Nei pazienti con episodi di riattivazione di virus erpetici vi è inoltre indicazione alla profilassi con aciclovir. Per quanto riguarda l'eventuale indicazione a vaccinazione per herpes zoster prima del trattamento con Rituximab, l'indicazione andrà valutata per singolo paziente.

Vi è inoltre da segnalare che il rituximab determina una riduzione/abolizione della risposta alle vaccinazioni per un periodo di almeno 6 mesi. Questo elemento è da valutare con attenzione in particolare nei pazienti candidati a successiva splenectomia.

L'avvento dei TPO-RA, i dati di risposta nel lungo termine e più recentemente la pandemia da SARS-CoV2 (durante la quale è stato sconsigliato il trattamento con Rituximab) hanno ridotto fortemente l'utilizzo di tale opzione terapeutica che permane comunque valida in fase precoce dopo il fallimento dello steroide e per un particolare sottogruppo di pazienti, come precedentemente indicato.

c) Fostamatinib

Fostamatinib è un inibitore orale della tirosin-chinasi Syk che agisce sia a livello macrofagico, inibendo il processo di fagocitosi Fc-mediato, sia a livello dei linfociti B inibendo la loro proliferazione e la produzione di autoanticorpi.

Da fine 2021 Fostamatinib è rimborsato per i pazienti con ITP cronica refrattari a trattamenti di prima linea quali corticosteroidi e immunoglobuline e refrattari o che presentino controindicazioni ad almeno uno tra TPO-RA e rituximab.

Gli studi registrativi hanno evidenziato, in paziente già pesantemente pretrattati, una risposta sostenuta in circa il 20% dei pazienti. Sotto analisi successive hanno mostrato come i tassi di risposta aumentino significativamente quando Fostamatinib è utilizzato in fasi più precoci, con percentuali simili ai TPO-RA quando utilizzato in seconda linea.

La risposta mediana sulla conta piastrinica è attesa dopo circa 14 giorni sebbene siano stati documentati pazienti con risposta più tardiva. Pertanto, prima di decretare il fallimento di tale terapia si consiglia di attendere, se possibile, almeno due mesi al dosaggio massimo di 150 mg bid.

I principali effetti avversi del trattamento con Fostamatinib sono rappresentati dall'ipertensione, dai disturbi gastroenterici (in particolare diarrea e nausea), dall'aumento asintomatico delle transaminasi e dal possibile sviluppo di neutropenia.

Non sembra esser documentato un particolare aumento del rischio infettivo e anche durante la recente pandemia da SARS-CoV2 il suo utilizzo non era sconsigliato.

Un aspetto degno di nota del Fostamatinib è che non si correla ad un aumento del rischio trombotico. È stato inoltre ipotizzata una sua azione a livello piastrinico in grado di ridurre l'attivazione. Tali elementi suggeriscono un possibile utilizzo preferenziale di Fostamatinib in pazienti con elevato rischio trombotico o che abbiano sperimentato eventi trombotici in corso di altri trattamenti e con conta piastrinica instabile.

d) Splenectomia

In era pre-TPO-RA la splenectomia ha rappresentato un caposaldo della terapia dei pazienti con ITP recidivata/refrattaria ed attualmente rimane ancora l'unico presidio terapeutico in grado di garantire elevati tassi di risposta sostenuta nel lungo termine (circa 50-70%) in assenza di ulteriori terapie.

L'avvento in anni recenti di numerose opzioni farmacologiche efficaci e sicure e la riduzione della preferenza dei pazienti per tale approccio hanno determinato un netto calo del ricorso nell'ITP alla splenectomia, che comunque rimane a tutt'oggi una valida alternativa terapeutica.

Le attuali linee guida, alla luce di possibili casi di remissione spontanea dell'ITP prima della fase cronica e considerata la disponibilità di varie alternative farmacologiche, consigliano attualmente di posporre la splenectomia dopo 12-24 mesi dalla diagnosi.

L'utilizzo in anni recenti dell'approccio laparoscopico ha ridotto notevolmente i rischi classici legati all'intervento chirurgico (emorragici, trombotici, infettivi), che deve comunque esser eseguito da personale con adeguata esperienza in merito. Nel post-intervento è suggeribile introdurre una profilassi con EBPM (se le piastrine sono superiori alle 50.000/mmc) per ridurre il rischio di trombosi a livello della vena splenica. Nonostante il miglioramento della tecnica chirurgica la splenectomia è comunque gravata da un moderato aumento del rischio infettivo e trombotico che si mantiene nel tempo e che non si riduce anche a distanza di anni.

È pertanto importante che i pazienti candidati alla splenectomia siano sottoposti, preferenzialmente prima dell'intervento, alla vaccinazione per batteri capsulati (meningococco, pneumococco, haemophilus influenzae) e che aderiscano attentamente ai richiami periodici previsti.

Attualmente non esistono dei predittori univoci di risposta alla splenectomia ad eccezione dello studio della cinetica piastrinica che però viene attualmente eseguito in Italia solo in pochissimi centri (ad es. Trieste).

Per l'intervento chirurgico della splenectomia è desiderabile una conta piastrinica di almeno 50.000/mm³, ottenibile con una terapia di preparazione basata sullo steroide+/- immunoglobuline. Anche i TPO-RA si sono dimostrati una valida terapia ponte all'intervento di splenectomia.

e) Altri trattamenti

Sotto questo capitolo vengono ricompresi tutta una serie di farmaci, largamente diffusi in epoca pre-TPO-RA, il cui utilizzo si è drasticamente ridotto in epoca recente.

Vengono ricompresi:

- 1) Immunosoppressori classici quali Ciclosporina, Micofenolato, Azatioprina
- 2) Ormoni quali il Danazolo
- 3) Antibiotici con azione antiinfiammatoria come il Dapsone
- 4) Chemioterapici quali la Ciclofosfamide (per uso orale o in boli ev) e la Vincristina

I dati di letteratura sull'utilizzo di questi farmaci sono più deboli rispetto alle molecole di recente introduzione (generalmente testate in studi randomizzati) e si basano soprattutto su casistiche retrospettive limitate ed eterogenee, riferite inoltre a periodi temporali remoti in cui la diagnosi, la terapia di supporto e la definizione di risposta potrebbero essere significativamente differenti da quelle attuali.

Inoltre, tali agenti sono caratterizzati da risposte sulla conta piastrinica generalmente lente e non facilmente prevedibili, unite inoltre alla possibile insorgenza di eventi collaterali (infettivi e non) che limitano l'aderenza al trattamento e la possibile prosecuzione nel lungo periodo.

Rimangono comunque delle alternative terapeutiche tuttora valide nei pazienti refrattari ai trattamenti convenzionali. Dal punto di vista teorico si prestano inoltre come possibili partner di terapie di combinazione (con molecole moderne quali i TPO-RA, Fostamatinib...), in particolare nel trattamento di pazienti pluritrattati, sebbene i dati di letteratura in tal senso siano al momento limitati ed eterogenei.

7.6.3 APPROCCIO AGLI INTERVENTI CHIRURGICI NEL PAZIENTE CON ITP

I pazienti con ITP possono dover andare incontro ad interventi chirurgici o manovre invasive in regime di elezione o di urgenza/emergenza.

Nella **Tabella** sottostante sono riportati i valori di relativa sicurezza della conta piastrinica per ogni specifica indicazione ⁵.

Table 6. Consensus-based recommendation for target platelet counts for surgery or medical therapy in adults

Type of surgery	Target platelet count, $\times 10^9/L$
Dental prophylaxis (decaling, deep cleaning)	≥ 20 to 30
Simple extractions	≥ 30
Complex extractions	≥ 50
Regional dental block	≥ 30
Minor surgery*	≥ 50
Major surgery	≥ 80
Major neurosurgery	≥ 100

Si ribadisce che tali livelli rappresentano una indicazione di massima e non sostituiscono la necessità di un adeguato confronto tra ematologo, chirurgo ed anestesista.

In caso di interventi in urgenza/emergenza si può ricorrere a terapia rescue con steroide +/- immunoglobuline per aumentare la conta piastrinica. Da considerare, sempre in questo contesto, il possibile ricorso alla trasfusione piastrinica, in particolare in pazienti plurirefrattari o con manifestazioni emorragiche significative.

7.6.4 trattamento dei pazienti plurirefrattari

I pazienti plurirefrattari, sebbene attualmente, grazie alla disponibilità di vari approcci farmacologici, siano una percentuale minoritaria nell'ambito della popolazione adulta con ITP (<5%), rappresentano una categoria di difficile gestione dato che sono usualmente gravati da un maggior rischio di eventi emorragici e infettivi anche severi, da un netto peggioramento della qualità di vita e nel complesso da una maggior morbilità e mortalità. Dal punto di vista diagnostico, nei pazienti plurirefrattari è consigliabile considerare una rivalutazione midollare con aspirato midollare o biopsia osteomidollare ed eventuale analisi citogenetica/molecolare vista la possibilità non così remota di dover riclassificare la diagnosi iniziale di ITP.

Le linee guida non danno indicazioni precise sulla gestione di tali pazienti e pertanto l'approccio andrà personalizzato come già in precedenza sottolineato.

Alla luce dell'aumentato rischio infettivo, spesso derivato dai precedenti trattamenti, in caso di pazienti con assenza di diatesi emorragica significativa, può esser mantenuto un

atteggiamento di sorveglianza attiva (*watch and wait*), riservando un'eventuale terapia on-demand/rescue in caso di eventi emorragici significativi o di necessità.

Nei pazienti che invece necessitano di un trattamento continuativo per sintomatologia emorragica significativa, gli approcci terapeutici possono esser diversificati:

- ☐ Tentativo di ritrattamento con una precedente linea di terapia se avesse ottenuto un risultato temporaneo
- ☐ Terapia di combinazione
- ☐ Arruolamento in trial clinico se disponibile.

Per quanto riguarda le terapie di combinazione, i dati di letteratura sono molto limitati e sono per lo più concentrati su combinazioni di nuove molecole (in particolare i TPO-RA) e vecchi agenti (in particolare ciclosporina e micofenolato). Dati i rischi di aumento significativo della tossicità delle terapie di combinazione nei pazienti plurirefrattari, ogni scelta terapeutica andrà adeguatamente soppesata e discussa con il paziente, tenendo conto inoltre dei limiti prescrittivi.

7.6.5 Trattamento dell'ITP in gravidanza

La gestione dell'ITP in corso di gravidanza necessita di un'attenzione particolare dato che essa può insorgere de-novo o essere già nota.

Data la molteplicità delle implicazioni e delle problematiche che circondano il percorso della gravidanza è fondamentale che la paziente venga seguita in maniera multidisciplinare con un confronto coordinato tra ematologo, ginecologo ed il personale ostetrico.

Nei casi di insorgenza de-novo è importante che vengano escluse le altre possibili cause di piastrinopenia in gravidanza (piastrinopenia gravidica, TTP, HUS, preclampsia, HIT...) mentre il pannello degli esami diagnostici è lo stesso dell'ITP non in gravidanza (vedi sezione dedicata).

Nelle forme invece con ITP nota è importante sottolineare che la gravidanza può usualmente peggiorare la conta piastrinica e pertanto è indicata una maggiore attenzione nel monitoraggio.

Per quanto riguarda il livello di conta piastrinica decisionale per l'inizio del trattamento si mantiene la soglia di 30.000/mmc, a meno che non vi siano manifestazioni emorragiche di rilievo (che peraltro non rappresenta una evenienza usuale).

La gravidanza limita le opzioni terapeutiche sicure, che sono principalmente rappresentate da:

- Terapia corticosteroidea
- Immunoglobuline

Per quanto riguarda lo steroide è da preferire l'utilizzo del prednisone rispetto al desametasone dato che quest'ultimo passa la barriera placentare.

Si suggerisce inoltre un inizio con basse dosi di prednisone (20-25 mg/die), soprattutto nelle pazienti senza manifestazioni emorragiche di rilievo, al fine di limitare gli effetti avversi in corso di gravidanza (diabete gestazionale, incremento ponderale, ipertensione, turbe del comportamento). L'obiettivo della terapia, in particolari nelle fasi distanti dal parto è quello di mantenere una conta piastrinica superiore alle 30.000/mmc in assenza di manifestazioni emorragiche significative.

L'utilizzo delle immunoglobuline andrebbe limitato alle situazioni con manifestazioni emorragiche di rilievo e/o severa piastrinopenia, nei casi refrattari allo steroide e nella gestione della fase del peri-partum.

Per quanto riguarda la gestione del parto, una conta piastrinica superiore alle 50.000/mmc è permissiva sia per il parto per via vaginale sia per il taglio cesareo. La diagnosi di ITP non rappresenta una indicazione di per sé a preferire il taglio cesareo e pertanto la scelta della modalità del parto rimane di competenza ginecologica/ostetrica. È da evitare l'utilizzo di forcipe o ventosa data la possibile concomitanza di severa piastrinopenia del nascituro.

La partoanalgesia può esser eseguita per conta piastrinica superiore alle 75-80.000/mmc. Come terapia di preparazione al parto può esser considerato lo steroide in associazione o meno a immunoglobuline. Nel post partum è importante il monitoraggio della conta piastrinica nel neonato e nella madre.

Nei casi, fortunatamente rari, di pazienti sintomatiche e resistenti alla terapia steroidea e con immunoglobuline la decisione terapeutica andrà valutata con particolare attenzione, dopo discussione multidisciplinare e condivisione con la paziente.

Farmaci immunosoppressivi quali la ciclosporina e l'azatioprina, sebbene il loro utilizzo in corso di gravidanza non sia indicato da scheda tecnica, possono contare su un discreto numero di dati di utilizzo in sicurezza in gravide affette da patologie autoimmuni o con trapianto di organo solido.

I TPO-RA sono controindicati in gravidanza sebbene esistano dei limiti report sul loro utilizzo in gravidanza, in particolare nell'ultimo trimestre, con dati preliminari di efficacia e sicurezza. Infine, un'attenzione particolare va riservata alle donne con ITP in terapia farmacologica cronica che manifestino il desiderio di intraprendere una gravidanza. In tali pazienti è importante sottolineare che nella maggior parte dei casi (soprattutto nelle pazienti in corso di TPO-RA e fostamatinib) le terapie in atto non sono indicate in gravidanza e andranno quindi sospese. È quindi suggeribile, per quanto possibile, procedere ad un graduale decalage fino a sospensione della terapia in atto, monitorando attentamente la conta piastrinica. Visto che in linea generale è auspicabile affrontare il percorso della gravidanza con una malattia in risposta soddisfacente e stabile, in caso di recidiva della piastrinopenia alla sospensione della terapia cronica andrà discusso con la paziente l'eventuale ricorso a terapie a durata limitata (come il rituximab ed eventualmente anche la splenectomia).

7.7 Follow-up

Il follow-up dei pazienti con ITP andrà modulato e individualizzato a seconda delle caratteristiche cliniche della malattia e del paziente.

Per i pazienti che hanno ottenuto una risposta, più o meno completa, dopo una prima linea di terapia steroidea, il controllo della conta piastrinica sarà inizialmente ravvicinato (es., ogni 2-3 settimane) e poi potrà essere via via dilazionato.

Per i pazienti in risposta sostenuta e stabile da lungo tempo, in assenza di terapia, il follow up potrà esser demandato anche al medico di medicina generale avendo cura di:

- eseguire un controllo dell'emocromo urgente in caso di manifestazione emorragiche di rilievo o prima di manovre invasive/interventi chirurgici
- controllo dei fattori di rischio cardiovascolari e dei fattori di rischio per osteoporosi, in particolare nei soggetti sottoposti in precedenza a prolunga esposizione steroidea
- approfondimento reumatologico nei pazienti che manifestino nel follow-up sintomi sospetti
- Controllo della funzione tiroidea (per la possibile insorgenza di tiroidite autoimmune)
- Nuovo controllo ematologico nei pazienti che manifestino la comparsa di adenopatie persistenti o alterazioni persistenti delle conte globulari.

Nei pazienti in terapia cronica le modalità di follow-up andranno modulate a seconda della tipologia di terapia, della qualità della risposta, della tolleranza e dei possibili eventi avversi farmaco-specifici.

Andranno inoltre seguiti i principi guida del follow-up sopracitati.

In particolare, per i pazienti in terapia cronica che manifestino alterazioni di rilievo dell'emocromo è suggerito lo studio midollare.

Inoltre, nei pazienti che vadano incontro a periodici eventi infettivi è utile il controllo del profilo proteico e il dosaggio delle immunoglobuline (si ricorda che l'ITP può esser manifestazione di un sottostante immunodeficit).

Infine, nelle pazienti con insorgenza di ITP in gravidanza, il controllo della conta piastrinica andrà monitorato anche dopo il parto per la possibile persistenza della malattia.

8. Bibliografia

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-2393.
2. Al-Samkari H, Cronin A, Arnold DM, Rodeghiero F, Grace RF. Extensive variability in platelet, bleeding, and QOL outcome measures in adult and pediatric ITP: Communication from the ISTH SSC subcommittee on platelet immunology. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2348-2354.
3. Società Italiana di Ematologia S. Linee Guida Trombocitopenia immune dell'Adulto. 2021 [cited 05/08/2025]; Available from: https://www.siematologia.it/storage/siematologia/article/pdf/14/2-lg-186-sie-porpora-trombotica-trombocitopenica-def_20210928-134046.pdf
4. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013;121(14):2596-2606.
5. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817.

9. Modalità di diffusione

Alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici).
Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV. Pubblicazione sul sito della REV.

10. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori

1. Pazienti identificati con esenzione RDG031 rispetto al numero di residenti per AULSS di residenza
2. Pazienti in trattamento con TPO-RA rispetto alla base del punto 1)
3. Pazienti con ricovero ospedaliero appartenenti ai gruppi precedenti

11. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Costituzione di un Registro regionale che monitori le principali complicanze maggiori (emorragia, trombosi, exitus, ricoveri ospedalieri) nei pazienti trattati per ITP presso i Centri Ematologici della Regione Veneto.

Revisione/aggiornamento della LIDTR: annuale.

Contatti utili

AIPIT - Associazione Italiana Porpora Immune Trombocitopenica (Associazione Pazienti),
sito web <https://www.aipit.com/>