

Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

**Gruppo di Lavoro “Disturbi della Coagulazione”
Coordinatori: Prof. Ugo Ramenghi – Dr.ssa Paola Saracco**

RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLA TROMBOCITOPENIA IMMUNE (ITP) PERSISTENTE-CRONICA IN ETA’ PEDIATRICA

Autori

Maddalena Casale, Simone Cesaro, Giovanni Carlo Del Vecchio, Piero Farruggia, Paola Giordano, Giuseppe Lassandro, Maurizio Miano, Margherita Nardi, Agostino Nocerino, Lucia Dora Notarangelo, Emilia Parodi, Eva Passone, Silverio Perrotta, Laura Rubert, Giovanna Russo, Irene Sibona, Marco Spinelli

Coordinatore del documento

Giovanna Russo¹

Revisori interni

Giovanna Russo¹, Lucia Notarangelo², Emilia Parodi³, Maurizio Miano⁴, Piero Farruggia⁵, Ugo Ramenghi⁶

Autori dei documenti preliminari

Capitolo	Estensori
Nuove definizioni	L.D. Notarangelo ²
Inquadramento e reinquadramento diagnostico	L.D. Notarangelo ²
Terapia con, Ig, Anti-D e steroidi	G.C. Del Vecchio ⁷ , P. Giordano ⁷
Terapia combinata	P. Giordano ⁷ , G. Lassandro ⁷
Micofenolato Mofetile e Sirolimus	M. Miano ⁴
Rituximab	E. Parodi ³
Agonisti del recettore della trombopoietina	M. Nardi ⁸
Altri farmaci	A. Nocerino ⁹ , E. Passone ⁹
Splenectomia	S. Cesaro ¹⁰ , I. Sibona ¹⁰ , S. Perrotta ¹¹ , M. Casale ¹¹
Fatigue e qualità di vita	M. Spinelli ¹²
Paziente adolescente	M. Nardi ⁸
Preparazione ad interventi chirurgici e supporto per quadri emorragici specifici	L. Rubert ¹³
Scenari terapeutici	G. Russo ¹
Forme complesse	M. Miano ⁴
Vaccinazioni	L.D. Notarangelo ²

Affiliazioni

1. UO Ematologia Oncologia Pediatrica, Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania
2. UO Oncoematologia Pediatrica, Spedali Civili, Brescia
3. UO Pediatria, AO Ordine Mauriziano, Torino
4. UO Ematologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova
5. UO Onco-Ematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Palermo
6. UO Ematologia, Dipartimento di Pediatria e Specialità Pediatriche, Università di Torino
7. Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Sezione Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"
8. UO Ematologia-Oncologia Pediatrica, Università di Pisa
9. Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine
10. UO Ematologia-Oncologia Pediatrica, Policlinico GB Rossi, Verona
11. Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli
12. UO Pediatria, Ospedale San Gerardo-Monza, Università di Milano-Bicocca
13. Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Partecipanti alla Consensus Conference (Milano, 24 gennaio 2017)

Angelica Barone (Parma), Sayla Bernasconi (Pisa), Maddalena Casale (Napoli), Simone Cesaro (Verona), Andrea Ciliberti (San Giovanni Rotondo), Giovanni Carlo Del Vecchio (Bari), Piero Farruggia (Palermo), Maria Gabelli (Padova), Fiorina Giona (Roma), Momcilo Jankovic (Monza), Saverio Ladogana (San Giovanni Rotondo), Maddalena Marinoni (Varese), Maurizio Miano (Genova), Margherita Nardi (Pisa), Agostino Nocerino (Udine), Lucia Dora Notarangelo (Brescia), Emilia Parodi (Torino), Silvio Perrotta (Napoli), Ugo Ramenghi (Torino), Giovanna Russo (Catania), Piera Samperi (Catania), Paola Saracco (Torino), Marco Spinelli (Monza), Alessandra Tolva (Pavia)

Sommario

1. Abbreviazioni.....	3
2. Come il documento è stato prodotto.....	3
3. Nuove definizioni.....	3
4. Inquadramento e reinquadramento diagnostico	3
5. Terapia con IVIG, Anti-D e steroidi	3
6. Terapia combinata.....	3
7. Micofenolato Mofetile e Sirolimus.....	3
8. Rituximab	3
9. Agonisti del recettore della trombopoietina	3
10. Altri farmaci.....	3
11. Splenectomia	3
12. Fatigue e qualità di vita.....	3
13. Età adolescenziale	3
14. Scenari terapeutici	3
14. Forme complesse (Sindrome di Evans, ALPS)	3
15. Vaccinazioni.....	3

1. Abbreviazioni

In blu la sigla o la definizione ricorrente nel testo, in grigio l'esplicitazione inglese della sigla, in nero la corrispondente spiegazione in italiano

AIEOP Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica
AIHA Auto-Immune Hemolytic Anemia, anemia emolitica autoimmune
ALPS Autoimmune LymphoProliferative Syndrome, Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune
ANA Anti-nuclear antibody, anticorpi anti nucleo
Anti-D Immunoglobuline anti-D
ASH American Society of Hematology
CFS chronic fatigue syndrome, sindrome da affaticamento cronico
DAT direct antiglobulin test, test di Coombs diretto
DTP difterite tetano pertosse
e.v. endo-vena
Fab Fragment Antigen Binding, frammento legante l'antigene
FDA Food and Drug Administration, Agenzia per gli Alimenti e i Medicinali
GdL Gruppo di Lavoro "Difetti della Coagulazione"
HD DXM desametazone ad alte dosi
Hp Helicobacter pylori
ICIS Intercontinental Cooperative ITP Study Group
ITP Immune ThrombocytoPenia , TrombocitoPenia Immune
IVIG Immunoglobuline endo-vena
IWG International Working Group
LES lupus eritematoso sistemico
MMF micofenolato mofetile
MMR measles mumps rubella, morbillo, parotite, rosolia
m-PDN metil-prednisolone
mTOR mammalian target of rapamicin
MYH9 Myosin heavy chain 9,
NTDT Non–transfusion-dependent thalassaemia, talassemia non trasfusione dipendente
OPSI overwhelming post splenectomy infection, infezioni gravi post-splenectomia
OR Odds Ratio
PCR Polymerase Chain Reaction, Reazione a Catena della Polimerasi
QoL Quality of life, qualità di vita
RC risposta completa
RP risposta parziale
TCR T-cell receptor, recettore delle cellule T
TPO trombopoietina
T-reg regulatory T cells, cellule T regolatorie

2. Come il documento è stato prodotto

Selezione dell'argomento

Le "Raccomandazioni per la gestione della trombocitopenia Immune (ITP) persistente-cronica in età pediatrica" sono state stilate dal Gruppo di Lavoro "Difetti della Coagulazione" (GdL) dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) con l'obiettivo di aggiornare il documento AIEOP già esistente (<http://www.aieop.org/web//?q=lineeguida.html>).

Queste raccomandazioni, contenenti informazioni utili e condivise, fruibili sul sito AIEOP, sono rivolte ai medici, agli operatori sanitari coinvolti nella gestione del bambino con ITP persistente-cronica e ai genitori/pazienti.

Metodologia

Un gruppo di lavoro costituito da ematologi pediatri dei centri AIEOP individuati dal GdL ha preparato un documento preliminare basato sulle evidenze disponibili.

La revisione della letteratura ha utilizzato come fonti: Pubmed, Cochrane, EMBASE. I termini utilizzati nella ricerca sono stati ITP, chronic ITP, diagnosis, therapy, childhood, children pediatric, adolescent.

Il livello di evidenza è stato graduato da I a V con metodologia già utilizzata in precedenza per Linee Guida AIEOP (Ladogana *et al*, 2017; Barone *et al*, 2015; Colombatti *et al*, 2013; De Mattia *et al*, 2010):

I (il più alto) Studio clinico randomizzato con alto valore statistico

II Studio clinico randomizzato con valore statistico limitato

III Studio clinico non randomizzato con gruppo di controllo

IV Studio clinico non randomizzato con gruppo di controllo storico

V (il più basso) Descrizione di casistica, senza gruppo di controllo

Tale documento è stato discusso e modificato dal gruppo degli autori dei documenti preliminari. Durante una Consensus Conference svoltasi a Milano il 24 gennaio 2017, presenti 23 pediatri ematologi provenienti da 16 diversi centri AIEOP; si è provveduto, preliminarmente, a selezionare singoli enunciati specificando per ognuno se vi era o meno disponibilità di evidenza. Su ogni enunciato si è raccolta l'opinione dei partecipanti alla consensus mediante specifica scheda di raccolta.

Su tale scheda l'opinione veniva quantificata mediante una scala da 1 a 9, dove 1 rappresentava il maggiore dissenso dall'enunciato e 9 il maggiore consenso.

Si è poi calcolato un punteggio medio per ogni singolo enunciato. Il risultato tra 1 e 3 è stato considerato indicativo di non raccomandato, quello tra 3.01 e 6.99 come indicativo di non uniformemente raccomandato e quello tra 7 e 9 come raccomandato. Il livello di unanimità è stato valutato con il metodo già utilizzato in precedenza per le ITP acute (De Mattia *et al*, 2000) modificato nel seguente modo:

- livello A (accordo forte) in presenza di una varianza per singolo enunciato <varianza media;
- livello B (accordo moderato) in presenza di una varianza entro 2 DS della varianza media;
- livello C (disaccordo) in presenza di una varianza > 2DS della varianza media.

Tutte le raccomandazioni sono state riportate in blu ed in grassetto nel testo.

Il documento prodotto è da considerarsi uno strumento che potrà aiutare gli operatori sanitari nel prendere decisioni sulla gestione del bambino affetto da ITP cronica. Esso non va inteso come un insieme di regole inflessibili da seguire. La decisione finale riguardante

la gestione sarà presa dal curante alla luce dei dati personali del paziente e degli strumenti diagnostici e terapeutici disponibili.

Bibliografia

- Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, Verzegnassi F, Bonanomi S, Cesaro S, Fioredda F, Iori AP, Ladogana S, Locasciulli A, Longoni D, Lanciotti M, Macaluso A, Mandaglio R, Marra N, Martire B, Maruzzi M, Menna G, Notarangelo LD, Palazzi G, Pillon M, Ramenghi U, Russo G, Svahn J, Timeus F, Tucci F, Cugno C, Zecca M, Farruggia P, Dufour C, Saracco P (2015). Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells, Molecules and Diseases* 55:40–7.
- Colombatti R, Perrotta S, Samperi P, Casale M, Masera N, Palazzi G, Sainati L, Russo G; on behalf of the Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology (AIEOP) Sickle Cell Disease Working Group. Organizing National Responses for Rare Blood Disorders: the Italian Experience with Sickle Cell Disease in Childhood (2013). *Orphanet J Rare Dis* 8:169-78
- De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, De Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L, Jankovic M, Molinari AC, Zecca M, Nobili B, Giordano P; AIEOP-ITP Study Group (2010). Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematol* 123:96-109
- Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Perrotta S, Del Vecchio GC, Notarangelo LD, Farruggia P, Verzegnassi F, Masera N, Saracco P, Fasoli S, Miano M, Girelli G, Barcellini W, Zanella A, Russo G; AIHA Committee of the Italian Association of Paediatric Onco-haematology (AIEOP) (2017) Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. *Blood Transfus* 15:259-67;

3. Nuove definizioni

La definizione di Porpora Trombocitopenica Idiopatica (**ITP** dall'acronimo inglese Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) è stata a lungo utilizzata per indicare quella condizione caratterizzata da piastrinopenia isolata, non secondaria a causa nota, che si accompagna ad aumentato rischio emorragico, ad insorgenza in età pediatrica o dell'adulto (Ruggeri *et al*, 2008). Col progredire delle conoscenze in merito alla sua patogenesi, tale definizione è stata via via sostituita da altre che ne riconoscessero alla base una disreattività immunitaria sia umorale che cellulare; infatti, sebbene il meccanismo principale della piastrinopenia risieda nella produzione di autoanticorpi diretti contro le proteine della membrana piastrinica (prevalentemente Gplb/IX e GPIIb/IIIa) con aumentata distruzione periferica da parte delle cellule del reticolo-endotelio, è stato riconosciuto anche un ruolo patogenetico nella produzione di autoanticorpi diretti contro i megacariociti (con successiva, ridotta produzione piastrinica per blocco maturativo midollare) e nel coinvolgimento dell'immunità cellulo-mediata (Semple *et al*, 2010; Chang *et al*, 2003; Johnen 2012). Alcuni autori hanno inoltre riportato, in pazienti adulti affetti da piastrinopenia cronica isolata acquisita, un difetto intrinseco della piastrinopoiesi (Riviere *et al*, 2015).

Con l'obiettivo di uniformare la terminologia, le definizioni e rendere l'outcome comparabile nei vari studi e per cercare di stabilire criteri oggettivi di risposta ai vari trattamenti, soprattutto alla luce dei nuovi farmaci agonisti del recettore della trombopoietina, si è svolta nel 2007 una Consensus internazionale (**International Working Group, IWG**) alla quale hanno preso parte i maggiori esperti mondiali di piastrinopenia immune. Da tale Consensus è scaturito un documento che ha posto le basi per l'utilizzo di nuove definizioni, che sono già state impiegate nell'ambito di Linee Guida (Rodeghiero *et al*, 2009; Neunert *et al*, 2011).

Cut-off piastrinico

Si stabilisce come conta piastrinica normale, nell'ambito delle piastrinopenie immuni, un valore $\geq 100 \times 10^9/l$ (8.4-A). Questa scelta si basa su alcune considerazioni:

- una bassa probabilità, per i soggetti con conta piastrinica compresa tra $100 \times 10^9/l$ e $150 \times 10^9/l$, di sviluppare un piastrinopenia persistentemente $< 100 \times 10^9/l$; con una probabilità a 10 anni del 6,9% riportata in uno studio prospettico (Stasi *et al*, 2006);
- un valore di PLT compreso tra 100 e $150 \times 10^9/l$ si riscontra frequentemente in soggetti clinicamente normali in alcune etnie (Adibi *et al*, 2007).

Definizione della patologia

La definizione "porpora trombocitopenica idiopatica" viene sostituita da **piastrinopenia immune** per sottolineare la natura immuno-mediata della condizione.

1. Il termine "porpora" potrebbe, in alcuni casi, essere inappropriato per l'assenza o la scarsità di sintomatologia emorragica. L'acronimo **ITP** (definito ora come **Immune ThrombocytoPenia**, piastrinopenia immune) è stato tuttavia mantenuto in quanto largamente utilizzato; viene scelto il termine "**primitiva**" (e non "idiopatica") per indicare l'assenza di una causa sottostante o predisponente; il termine "**trombocitopenia immune secondaria**" viene proposto come comprendente tutte le forme di trombocitopenia immune, ad eccezione delle forme primitive. Le forme secondarie includono quelle dovute a malattie sottostanti o a farmaci. In tal caso, la malattia sottostante (o il farmaco) viene indicato in parentesi, tipo "piastrinopenia immune

secondaria (associata a LES). Le forme neonatali o fetali mantengono la definizione originaria.

Fasi della malattia e criteri di risposta al trattamento

In base alle indicazioni dell'IWG vengono adottati le seguenti definizioni e criteri:

La definizione "porpora trombocitopenica idiopatica" viene sostituita da "**piastrinopenia immune**"; si intende una piastrinopenia isolata, non secondaria a causa nota, che si accompagna ad aumentato rischio emorragico, a insorgenza in età pediatrica o dell'adulto; l'acronimo inglese "**ITP**" (definito come **Immune ThrombocytoPenia**, piastrinopenia immune) viene mantenuto in quanto largamente utilizzato nella letteratura internazionale;

Le precedenti distinzioni di "acuta" e "cronica" vengono sostituite da:

- **piastrinopenia immune di nuova insorgenza** (newly diagnosed ITP) che indica una trombocitopenia immune **entro 3 mesi** dall'esordio;
- **piastrinopenia immune persistente** che indica i casi nei quali non si osserva una remissione spontanea o dopo trattamento in un periodo compreso **tra 3 e 12 mesi**; tale nuova categoria è giustificata dalla possibilità di raggiungere una remissione completa entro questo periodo in modo significativo. Per tale ragione, eventuali trattamenti irreversibili (es. splenectomia) andrebbero considerati oltre tale periodo (Neunert *et al*, 2013)
- **piastrinopenia immune cronica** che indica i casi con persistenza della piastrinopenia (PLTs $<100 \times 10^9/l$) **oltre i 12 mesi** dall'esordio;

Con il termine di **piastrinopenia refrattaria** si intende quella di mancato raggiungimento di risposta completa (RC) (PLTs $> 100 \times 10^9/l$ in assenza di sintomatologia emorragica) o di risposta (R) (PLTs tra 30 e $100 \times 10^9/l$ con valori almeno doppi rispetto al basale, in assenza di sintomatologia emorragica) dopo splenectomia, con necessità di trattamento per minimizzare il rischio di sanguinamenti significativi (inclusi, ma non limitati a, steroidi a basse dosi), con conferma della condizione di ITP primitiva. Tale definizione può trovare scarsa applicabilità in età pediatrica dato il basso ricorso alla splenectomia (mancato raggiungimento di un consenso sulla definizione di refrattarietà in età pediatrica).

Livello di gravità

L'IWG concorda sull'opportunità di riservare il termine **ITP grave** ("severe") ai casi con **sintomatologia emorragica clinicamente rilevante** e non ai casi con sola conta piastrinica $< 20 \times 10^9/l$. Tuttavia, poichè all'epoca della stesura del documento i pochi lavori circa le manifestazioni emorragiche nella ITP non erano stati validati in ampi studi prospettici, non era possibile dare una definizione univoca di "clinicamente rilevante".

Lo stesso IWG, in una Consensus successiva, ha delineato il livello di gravità per apparato (cute S, mucose visibili M e organi O), stabilendo un grading per severità ma ciò richiede ancora una validazione in ampi studi prospettici (Rodeghiero *et al*, 2013).

I criteri, sia in termini di definizione che di risposta ai trattamenti scaturiti dalla Consensus, sono stati già applicati per la stesura di Linee Guida e la loro applicabilità in età pediatrica è stata valutata in diversi recenti lavori (Evim *et al*, 2014; Shim *et al*, 2014; Grace *et al*, 2012; Neunert *et al*, 2011).

In particolare, un lavoro retrospettivo effettuato su 505 soggetti in età pediatrica e volto a comparare i criteri storici con quelli dell'IWG, ha evidenziato come la maggior parte dei soggetti arruolati può essere riclassificato secondo le nuove definizioni (90,7% secondo i criteri IWG versus 97% relativi alla classificazione storica divisa in acuta e cronica) (Grace *et al*, 2012); differenze si sono invece registrate nella valutazione della risposta ai trattamenti, in particolare immunoglobline e.v. e Rituximab (55,4% vs 70% con $p=0.02$ e

35,3% vs 83,3% con $p < 0.05$, rispettivamente) in quanto i criteri proposti dall'IWG sono più stringenti (v sopra).

Gli autori concordano inoltre sulla scarsa applicabilità della definizione di ITP refrattaria in età pediatrica dato il basso ricorso alla splenectomia. I criteri IWG sembrano comunque essere più rispondenti al reale decorso dell'ITP anche perchè includono il grado di sanguinamento e non solo la conta piastrinica come criterio di gravità (Rodeghiero *et al*, 2013).

Bibliografia

- Adibi P, Faghih Imani E, Talaei M, Ghanei M (2007). Population-based platelet reference values for an Iranian population. *Int J Lab Hematol* 29:195-9 **(V)**
- Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS, Nugent DJ (2003). Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 102:887-95 **(III)**
- Evim MS, Baytan B, Gunes AM (2014). Childhood Immune Thrombocytopenia: Long-term Follow-up Data Evaluated by the Criteria of the International Working Group on Immune Thrombocytopenic Purpura *Turk J Hematol* 31:32-9 **(V)**
- Grace RF, Long M, Kalish LA, Neufeld EJ (2012). Applicability of 2009 International Consensus Terminology and Criteria for Immune Thrombocytopenia to a Clinical Pediatric Population. *Pediatr Blood Cancer* 58: 216–20. **(V)**
- Johnsen J (2012). Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:306-12.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117:4190-207
- Neunert C, Buchanan G, Imbach P (2013). Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood* 121:4457-62 **(V)**
- Rivière É, Viillard JF, Guy A, Kilani B, Vieira-Dias J, Pons AC, Couffinhal T, Pellegrin JL, James C (2015). Intrinsically impaired platelet production in some patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 170:408-15 **(III)**
- Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T (2013). Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood* 121:2596-606
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 113:2386-93
- Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F (2008). Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 93:98-103 **(V)**
- Semple JW, Provan D, Garvey MB, Freedman J (2010). Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 17:590-595.
- Shim YJ, Kim UH, Suh JK, Lee KS (2014). Natural course of childhood chronic immune thrombocytopenia using the revised terminology and definitions of the international working group: a single center experience. *Blood Res* 49:187-91. **(V)**
- Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D (2006). Long-Term Outcome of Otherwise Healthy Individuals with Incidentally Discovered Borderline Thrombocytopenia. *PLoS Med* 3:e24 **(III)**

4. Inquadramento e reinquadramento diagnostico

La ITP è una condizione acquisita immuno-mediata caratterizzata da trombocitopenia isolata (conta piastrinica $<100 \times 10^9/l$) in assenza di altre patologie concomitanti (Rodeghiero *et al*, 2009). La diagnosi è pertanto una **diagnosi di esclusione** in quanto non esiste alcun test diagnostico in grado di confermarla con accuratezza.

Per **ITP secondaria** s'intende la piastrinopenia insorta nel corso di, o in seguito a, malattie più complesse (autoimmuni, linfoproliferative, neoplastiche, immunodeficienze), o successivamente all'utilizzo di farmaci (Provan *et al*, 2010). La percentuale delle forme secondarie si attesta, secondo alcuni autori, intorno al 20% (Cines *et al*, 2009a); di queste, la maggior parte è attribuibile a lupus eritematosus sistemico (LES) (5%) mentre una quota molto bassa di pazienti, circa 1%, presenta una co-infezione da *Helicobacter pylori* (Hp); tale dato, tuttavia, si riferisce alla popolazione statunitense, in cui la prevalenza dell'infezione è molto bassa. a differenza di altre popolazioni, come l'Italia e il Giappone, in cui la prevalenza dell'infezione da Hp è molto elevata (60%) (Cines *et al*, 2009a). Sebbene le ITP primitive e secondarie condividano parte del meccanismo patogenetico responsabile della piastrinopenia (produzione di autoanticorpi diretti contro le proteine della membrana piastrinica) altri meccanismi sono implicati di volta in volta a seconda della patologia (es. la vasculite nel LES o la disreattività immunitaria in alcune immunodeficienze) (Cines *et al*, 2009a; Cines *et al*, 2009b). La diversità dei meccanismi patogenetici rende variabili le risposte ai vari trattamenti nelle forme secondarie.

Le definizioni temporali della ITP sono state recentemente riformulate dall'International Working Group (IWG) (Rodeghiero *et al*, 2009). La ITP cronica viene pertanto definita come la persistenza di una conta piastrinica $< 100 \times 10^9/l$ a 12 mesi dall'esordio; una quota di soggetti affetti può infatti presentare una normalizzazione della conta piastrinica oltre i 6 mesi, come segnalato da diversi studi retrospettivi e prospettici che hanno inoltre dimostrato come il decorso della ITP in età pediatrica sia generalmente favorevole.

In particolare, uno studio prospettico dell'Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS), sulla storia naturale della malattia ma anche relativamente alle manifestazioni emorragiche nell'ITP persistente e cronica e riguardante 1.345 soggetti di età compresa tra 4 mesi e 20 anni (per i quali il follow up a 24 mesi era disponibile in 343 pazienti), riporta una quota di remissione (PLT $> 150 \times 10^9/l$) pari a 37% (tra 28 gg e 6 m dall'esordio), 16% (tra 6 e 12 mesi) e 24% (tra 12 e 24 mesi) (Neunert *et al*, 2013). Lo stesso studio riporta una percentuale di soggetti con persistenza di piastrinopenia grave (PLT $< 20 \times 10^9/l$) molto bassa nei tre gruppi (7%, 7% e 4%, rispettivamente). Nessun evento mortale relativo all'ITP si è verificato durante il periodo di osservazione.

Un altro recente studio retrospettivo condotto su 210 bambini con ITP ha dimostrato che il 70% aveva una conta di PLT $>100 \times 10^9/l$ a 12 mesi; dei restanti pazienti con ITP cronica, il 15% (9/60) ha raggiunto la remissione completa in un tempo mediano di 20 mesi (range 14-90). I trattamenti alla diagnosi o la presentazione clinica non sembrano influire sull'evoluzione in cronicità mentre fattori predittivi della stessa si sono confermati il sesso femminile e l'età > 10 anni alla diagnosi (Evim *et al*, 2014).

Tali dati vengono confermati da un'ampia metanalisi ai quali si associano, come criteri predittivi di cronicità, l'assenza di infezioni o di somministrazioni di vaccini precedenti l'esordio, un quadro clinico iniziale subdolo, una conta piastrinica più elevata, l'ANA positività (Heitink-Pollé *et al*, 2014).

Un altro studio retrospettivo pediatrico riguardante 47 bambini con ITP cronica riporta una remissione completa (PLT $> 100 \times 10^9/l$) spontanea e persistente nel 44,7% dei soggetti entro 3,6 anni (Shim 2014).

Le ITP di nuova insorgenza e cronica sembrano differire anche dal punto di vista molecolare. Il profilo di espressione genica è diverso nei due gruppi così i livelli di citochine plasmatiche (Jernas *et al*, 2013; Johnsen 2012; Del Vecchio *et al*, 2012). Questi dati suggeriscono come la ITP cronica possa rappresentare un'entità separata rispetto alla ITP di nuova insorgenza. Rimane ancora da definire l'eventuale ruolo di trattamenti immunomodulanti all'esordio (es. IVIG, immunoglobuline endovena) nel prevenire una possibile evoluzione verso la cronicità (Tamminga *et al*, 2009).

Come già sottolineato sia nelle precedenti linee guida AIEOP, che internazionali, c'è accordo nel rivalutare i casi di ITP cronica al fine di considerare possibili diagnosi differenziali. (Provan *et al*, 2010; De Mattia *et al*, 2010).

L'opportunità di rivalutare il caso, al fine di considerare possibili diagnosi differenziali, è stata considerata di appropriatezza incerta in fase di ITP persistente (3-12 mesi) (5.3-C); al contrario essa è fortemente raccomandata in caso di cronicità (>12 mesi) (8.5-A).

In caso di atteggiamento "wait and see", è opportuno comunque rivalutare periodicamente l'emocromo e lo striscio periferico al fine di monitorare una possibile evoluzione midollare fino a diagnosi chiarita (Provan *et al*, 2010). Inoltre, la valutazione dello **striscio periferico** è indispensabile in quanto il **volume piastrinico** potrebbe indirizzare verso patologie specifiche (sindrome di Wiskott-Aldrich e varianti alleliche in caso di volume piastrinico piccolo o sindrome di Bernard-Soulier se piastrine grandi). Occorre inoltre valutare la presenza di aggregati piastrinici (suggestiva per malattia di Willebrand di tipo II), o la presenza di corpi inclusi leucocitari suggestiva di malattia MYH9 correlata. Sono infatti in continuo aumento le piastrinopenie familiari con caratterizzazione genetica così come sono riportati in letteratura casi di piastrinopenie genetiche erroneamente attribuiti a ITP (Balduini & Savoia, 2012; Brynt & Watts, 2011; Moiz & Rashid, 2010; Michelson 2013; Notarangelo *et al* 2002). I dati anamnestici e le caratteristiche cliniche che devono far sospettare una diagnosi di piastrinopenia genetica in un paziente che presenti piastrinopenia cronica sono riportati in tabella I.

Tabella I. Dati anamnestici e clinici suggestivi per piastrinopenia di natura genetica

Sempre nell'ambito della diagnostica differenziale, una piastrinopenia persistente o cronica potrebbe essere **secondaria a malattie autoimmuni o a immunodeficienze** (Provan *et al*, 2010). Gli accertamenti da considerare come necessari o di potenziale utilità sono riportati in tabella II.

Altri esami, di incerta o non provata utilità, sono: dosaggio della trombopoietina sierica, determinazione delle piastrine reticolate, valutazione del tempo di sanguinamento, test di sopravvivenza delle piastrine, dosaggio delle frazioni del complemento (Provan *et al*, 2010).

Tabella II. Dati di laboratorio utili per diagnosi differenziale nelle piastrinopenie secondarie

- Dosaggio quantitativo delle immunoglobuline sieriche
- DAT (direct antiglobulin test), o test di Coombs diretto
- Anticorpi anti fosfolipidi (inclusi anti cardiolipina e lupus anticoagulant)
- Ricerca Anticorpi Anti Nucleo (ANA)
- Funzione tiroidea e anticorpi anti tiroide
- Ricerca del genoma virale (PCR) per parvovirus e CMV
- Sottopopolazioni linfocitarie. In caso di coesistenza di splenomegalia e/o linfadenomegalia, è indicato valutare le sottopopolazioni linfocitarie con tripla marcatura (TCR alfa/beta + CD4- CD8-) per escludere sindrome ALPS

La letteratura non è unanime circa l'indicazione all'esecuzione dell'**aspirato midollare**, in quanto le ultime Linee Guida Americane non ne raccomandano l'esecuzione (come inquadramento iniziale), nemmeno in caso di fallimento del trattamento con IVIG nei casi tipici (Neunert *et al*, 2011); altri autori ne raccomandano tuttavia la valutazione in caso di persistenza della piastrinopenia associata a mancata o minima risposta alla terapia di prima linea (Provan *et al*, 2010).

La presente Consensus AIEOP considera **indicato eseguire l'aspirato midollare, se non precedentemente eseguito, corredato almeno di cariotipo (8.3-A)**.

Per quanto concerne la ricerca routinaria dell'**Helicobacter pylori** (Hp), nonostante il ruolo controverso della sua eradicazione nel trattamento della ITP cronica (Neunert *et al*, 2011; Brito *et al* 2015; Russo *et al*, 2011; Cooper 2014), **data la prevalenza dell'infezione di Hp nella popolazione italiana, si raccomanda di eseguire la ricerca dell'antigene Hp fecale nei casi di piastrinopenia persistente/cronica (8.1-A)**.

Bibliografia

- Balduini C, Savoia A (2012). Genetics of familial forms of thrombocytopenia. *Hum Genet* 131:1821–32
- Brito HS, Braga JA, Loggetto SR (2015). Helicobacter pylori infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial. *Platelets* 26:336-41 **(II)**
- Brynt N, Watts R (2011). Thrombocytopenic syndromes masquerading as childhood immune thrombocytopenic purpura. *Clin Pediatr* 50:225-30 **(V)**
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET (2009). The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity *Blood* 113:6511-21

- Cines DB, Liebman H, Stasi R (2009). Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 46: S2-14
- Cooper N (2014). A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol* 165:756-67.
- De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, De Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L, Jankovic M, Molinari AC, Zecca M, Nobili B, Giordano P; AIEOP-ITP Study Group (2010). Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematol* 123:96-109
- Del Vecchio GC, Giordano P, Tesse R, Piacente L, Altomare M, De Mattia D (2012). Clinical significance of serum cytokine levels and thrombopoietic markers in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus* 10:194-9 (III)
- Evim MS, Baytan B, Güneş AM (2014). Childhood Immune Thrombocytopenia: Long-term Follow-up Data Evaluated by the Criteria of the International Working Group on Immune Thrombocytopenic Purpura. *Turk J Hematol* 31:32-9 (V)
- Heitink-Pollé KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC (2014). Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 124:3295-307 (V)
- Jernås M, Hou Y, Strömberg Céline F, Shao L, Nookaew I, Wang Q, Ju X, Mellgren K, Wadenvik H, Hou M, Olsson B (2013). Differences in gene expression and cytokine levels between newly diagnosed and chronic pediatric ITP. *Blood* 122:1789-92 (III)
- Johnsen J (2012). Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:306-12
- Michelson AD (2013). Gray platelet syndrome. *Blood* 121:250 (V)
- Moiz B, Rashid A (2010). BBS misdiagnosed as ITP. *Blood* 122:1693 (V)
- Neunert C, Buchanan G, Imbach P (2013). Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood* 121:4457-62 (V)
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117:4190-207
- Notarangelo LD, Mazza C, Giliani S, D'Aria C, Gandellini F, Ravelli C, Locatelli MG, Nelson DL, Ochs HD, Notarangelo LD (2002). Missense mutation of the WASP gene cause intermittent X-linked thrombocytopenia. *Blood* 99:2268-9 (V)
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ (2010). International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115:168-186
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 113:2386-93
- Russo G, Miraglia V, Branciforte F, Matarese SM, Zecca M, Bisogno G, Parodi E, Amendola G, Giordano P, Jankovic M, Corti A, Nardi M, Farruggia P, Battisti L, Baronci C, Palazzi G, Tucci F, Ceppi S, Nobili B, Ramenghi U, De Mattia D, Notarangelo L; AIEOP-ITP Study Group (2011). Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer* 56:273-8 (III)
- Shim YJ, Kim UH, Suh JK, Lee KS (2014). Natural course of childhood chronic immune thrombocytopenia using the revised terminology and definitions of the international working group: a single center experience. *Blood Res* 49:187-91 (III)
- Tamminga R, Berchtold W, Bruin M, Buchanan GR, Kühne T (2009). Possible lower rate of chronic ITP after IVIG for acute childhood ITP an analysis from registry I of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Br J Haematol* 146:180-4 (III)

5. Terapia con IVIG, Anti-D e steroidi

Di seguito sono riportati i trattamenti usualmente considerati come **terapia di prima linea**, in quanto capaci di incrementare più rapidamente rispetto all'osservazione la conta piastrinica e di trattare o prevenire le manifestazioni emorragiche. Tuttavia, tutti hanno effetti collaterali significativi e nessuno cura eziologicamente la ITP o ne aumenta la probabilità di guarigione (Tarantino *et al*, 2000; El Alfy *et al*, 2006a).

Immunoglobuline a frammento Fc integro endovena (IVIG)

L'**efficacia** delle IVIG è stata dimostrata ampiamente nella ITP acuta (Blanchette *et al*, 1998; Blanchette *et al*, 1994). Anche **nei bambini con ITP cronica le IVIG costituiscono una opzione terapeutica nei casi sintomatici e/o nelle situazioni in cui occorre far risalire prontamente la conta piastrinica (8.6-A)** (Bussel *et al*, 1985; Bussel *et al*, 1983a; Bussel *et al*, 1983b).

La dose consigliata, al pari delle ITP acute e di quanto consigliato nelle ITP croniche degli adulti è 0,8 g/kg, ripetibile (8.5-A) (Godeau *et al*, 1993; Blanchette *et al*, 1994; Warrier *et al*, 1997; Hedlund-Treutiger *et al*, 2003; Bierling *et al*, 2004).

Gli **effetti collaterali** sono riportati con frequenza varia (5-70%); i più frequenti sono cefalea, insufficienza renale acuta, meningite asettica, emolisi ed altre complicanze ematologiche (Sati *et al*, 2001; Baxley *et al*, 2011).

Per i pazienti che presentino effetti collaterali, è stata considerata di appropriatezza incerta la profilassi, riportata in letteratura, con prednisone a 2 mg/kg/die per 4 giorni a partire dal giorno dell'infusione (6.3-B), che è in grado di far diminuire del 78% il rischio di complicazioni neurologiche (Jayabose *et al*, 1999). Altra opzione è quella di ripartire la dose in due giorni (0,4 g/kg per due giorni consecutivi) (dati personali).

Un'analisi dei costi è riportata in bibliografia (Adams *et al*, 2002).

Immunoglobuline anti-D (anti-D)

Sono diversi gli studi sull'uso delle anti-D in bambini con ITP cronica; in generale circa **il 70% dei pazienti Rh positivi e non splenectomizzati risponde** alla somministrazione di anti-D con risalita delle piastrine al di sopra di $20 \times 10^9/l$ entro 3 giorni (Krishnamurti *et al*, 1994; Scaradavou *et al*, 1997; Kjaersgaard *et al*, 2006). Il risultato ottenuto viene considerato capace di evitare la splenectomia nel 33-40% dei casi (Bennett *et al*, 2000; Cooper *et al*, 2002; Sajid *et al*, 2003; El Alfy *et al*, 2006b).

La dose maggiormente utilizzata è **25-50 µg/kg**, generalmente in unica somministrazione con dosi di mantenimento ogni 4-6 settimane o secondo le necessità (Becker *et al*, 1986; Borgna-Pignatti *et al*, 1994; Scaradavou *et al*, 1997; Sajid *et al*, 2003; Kjaersgaard *et al*, 2006; Long *et al*, 2012). Dosi più elevate sono state messe in relazione a maggiore efficacia (Freiberg *et al*, 1998; Newman *et al*, 2001; Tarantino *et al*, 2006), ma non maggiore rischio di emolisi (Scaradavou *et al*, 1997; Freiberg *et al*, 1998; El Alfy *et al*, 2006b).

La via più utilizzata è quella **endovenosa**. Le alternative proposte sono l'uso di eritrociti pre-trattati con Ig anti-D in vitro, con il vantaggio di ridurre ulteriormente la dose e quindi i costi (Ruiz-Arguelles *et al*, 2001; Ambriz-Fernandez *et al*, 2002) oppure la somministrazione per via intramuscolare e sottocutanea, senza problemi (Borgna-Pignatti *et al*, 1994; Yaprak *et al*, 1994; Meyer *et al*, 2004; Meyer *et al*, 2006; Kjaersgaard *et al*, 2009; Iacobini *et al*, 2010).

Per gli effetti collaterali si rinvia ad una esaustiva review (Hong *et al*, 1998). L'effetto indesiderato più frequente è l'**emolisi** con diminuzione dell'emoglobina circolante tra 0,5 e 2 gr nella maggior parte dei pazienti (Andrew *et al*, 1992; Scaradavou *et al*, 1997; Sajid *et al*, 2003; El Alfy *et al*, 2006b; Mohamed *et al*, 2013; Thompson *et al*, 2013). Nausea, cefalea, febbre, brividi e vomito sono stati riportati nel 3-15% dei pazienti (Borgna-Pignatti *et al*, 1994; Scaradavou *et al*, 1997; Freiberg *et al*, 1998; Ruiz-Arguelles *et al*, 2001; Cooper *et al*, 2002; Thompson *et al*, 2013). Qualche caso di insufficienza renale, emoglobinemia ed emoglobinuria nel 0.1-1.5%, coagulazione intravascolare disseminata, encefalopatia in 1 caso (Sekul *et al*, 1994; Kees-Folts *et al*, 2002; Christopher *et al*, 2004). A causa della non disponibilità nel mercato europeo, **l'indicazione all'uso delle Ig anti-D nella ITP cronica, ad un dosaggio di 50-75mcg/kg, generalmente in unica somministrazione, è stato valutato di appropriatezza incerta (6.2-B)**.

Steroidi

Gli steroidi possono essere utilizzati con gli schemi di trattamento solitamente indicati nelle forme acute, con dosaggi moderati o elevati per pochi giorni, come 1-4 mg/kg/die di prednisone per 4-7 giorni (7.7-B) o 20-30 mg/kg di metilprednisolone e.v. x 3 giorni (7.5-A) (Kuhne *et al*, 1997; Blanchette *et al*, 2002, Buchanan *et al*, 2003), la cui eventuale ripetizione comporta comunque i medesimi effetti collaterali. **Nella terapia d'urgenza il metilprednisolone si dimostra efficace quanto le IVIG (7.8-A)** (El Alfy *et al*, 2006a).

Sono state inoltre proposte le seguenti formulazioni, dosaggi e modalità alternative alla classica terapia con prednisone per os con lo scopo di limitare gli effetti collaterali, ma soprattutto nel tentativo di ottenere una remissione a lungo termine della piastrinopenia: il desametasone ad alte dosi (**HD DXM**) per os, fino a 6 cicli di 0.6 mg/kg x 4 giorni ogni 28 giorni, si è rivelato efficace nell'indurre una remissione totale o parziale a lungo termine (Andersen 1994; Adams *et al*, 1996; Hedlund-Treutiger *et al*, 2003), anche se sono riportati risultati transitori (Eskenazi *et al*, 1998; Van Riet *et al*, 1999) o francamente deludenti (Demiroglu *et al*, 1997; Stasi *et al*, 2000; Wali *et al*, 2002). Il **metilprednisolone ad alte dosi per os**, alla dose di 30 mg/kg x 3 giorni e 20 mg/kgx 4 giorni, ripetuta ogni mese, per un massimo di 6 cicli ha dimostrato efficacia in alcuni studi (Altintop *et al*, 1997; Ozer *et al*, 2000; El Alfy *et al*, 2006a), di cui uno solo su pazienti pediatriche, e con effetti collaterali moderati (Ozer *et al*, 2000; Dilber *et al*, 2004; Yildirim *et al*, 2008). Tuttavia non ci sono sufficienti evidenze per essere raccomandato.

La terapia steroidea è gravata di effetti collaterali a breve e a lungo termine troppo frequenti e qualitativamente e quantitativamente rilevanti per poter essere indicata come terapia di mantenimento continuativa nella ITP cronica (8.7-A) (Hedlund-Treutiger *et al*, 2003; Berti *et al*, 2008; Heitink-Pollè *et al*, 2011).

Bibliografia

- Adams DM, Kinney TR, O'Branski-Rupp E, Ware RE (1996). High-dose oral dexamethasone therapy for chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 128:281-3 (**V**).
- Adams JR, Nathan DP, Bennett CL (2002). Pharmacoeconomics of therapy for ITP: steroids, i.v.Ig, anti-D, and splenectomy. *Blood Rev* 16:65-7 (**V**).
- Altintop L, Albayrak D (1997). Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 56:191-2.
- Ambriz-Fernandez R, Martinez-Murillo C, Quintana-Gonzalez S, Collazo-Jaloma J, Bautista-Juarez J (2002). Fc receptor blockade in patients with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura with anti-D IgG. *Arch Med Res* 33:536-40 (**V**).
- Andersen JC (1994). Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dosedexamethasone therapy. *N Engl J Med* 330:1560-4 (**V**).

- Andrew M, Blanchette VS, Adams M, Ali K, Barnard D, Chan KW, DeVeber LB, Esseltine D, Israels S, Korbrinsky N, Luke B, Milner RA, Woloski BMR, Vegh P (1992). A multicenter study of the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. *J Pediatr*;120:522-7 **(V)**.
- Baxley A, Akhtari M (2011). Hematologic toxicities associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol.* 11:1663-7 **(III)**.
- Becker T, Kuenzlen E, Salama A, Mertens R, Kiefel V, Weiss H, Lampert F, Gaedicke G, Mueller-Eckhardt C (1986). Treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura with Rhesus antibodies (anti-D). *Eur J Pediatr* 145:166-9 **(V)**.
- Bennett CL, Weinberg PD, Golub RM, Bussel JB (2000). The potential for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D to prevent splenectomy: a predictive cost analysis. *Semin Hematol* 37(1 Suppl 1):26-30 **(V)**.
- Berti D, Moons P, Dobbels F, Deuson R, Janssens A, De Geest S (2008). Impact of corticosteroid-related symptoms in patients with immune thrombocytopenic purpura: results of a survey of 985 patients. *Clin Ther.* 30:1540-52 **(V)**.
- Bierling P, Godeau B (2004). Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on. *Vox Sang* 86:8-14 **(II)**.
- Blanchette V, Carcao M (1998). Intravenous immunoglobulin G and anti-D as therapeutic interventions in immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 19:279-88 **(V)**.
- Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, Milner R, Ali K, Barnard D, Bernstein M, Esseltine D, Chan KW, deVeber B, Israels S, Kobrinsky N, Luke B (1994). Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 344:703-7 **(V)**.
- Blanchette V (2002). Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood Rev* 1623-6.
- Borgna-Pignatti C, Battisti L, Zecca M, Locatelli F (1994). Treatment of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura with intramuscular anti-D immunoglobulins. *Br J Haematol* 88:618-20 **(V)**.
- Buchanan GR, Journeycake JM, Adix L (2003). Severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood: definition, management, and prognosis. *Semin Thromb Hemost* 29:595-603.
- Bussel JB, Goldman A, Imbach P, Schulman I, Hilgartner MW (1985). Treatment of acute idiopathic thrombocytopenia of childhood with intravenous infusions of gammaglobulin. *J Pediatr* 106:886-90 **(II)**.
- Bussel JB, Kimberly RP, Inman RD, Schulman I, Cunningham-Rundles C, Cheung N, Smithwick EM, O'Malley J, Barandun S, Hilgartner MW (1983a). Intravenous gammaglobulin treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 62:480-6 **(V)**.
- Bussel JB, Schulman I, Hilgartner MW, Barandun S (1983b). Intravenous use of gammaglobulin in the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura as a means to defer splenectomy. *J Pediatr* 103:651-4 **(II)**.
- Christopher K, Horkan C, Barb IT, Arbelaez C, Hodgdon TA, Yodice PC (2004). Rapid irreversible encephalopathy associated with anti-D immune globulin treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 77:299-302 **(V)**.
- Cooper N, Woloski BM, Fodero EM, Novoa M, Leber M, Beer JH, Bussel JB (2002). Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood* 99:1922-7 **(V)**.
- Demiroglu H, Dundar S (1997). High-dose pulsed dexamethasone for immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 337:425-7 **(V)**.
- Dilber C, Dagdemir A, Albayrak D, Albayrak S, Kalayci AG, Aliyazicioglu Y, Basoglu T (2004). Reduced bone mineral density in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura treated with high-dose methylprednisolone. *Bone* 35:306-11 **(II)**.
- El Alfy MS, Khalifa AS (2006a). Prospective evaluation of high-cost management of severe chronic ITP in children and adolescents <16 years. *Pediatr Blood Cancer* 47:731-3 **(II)**.
- El Alfy MS, Mokhtar GM, El-Laboudy MA, Khalifa AS (2006b). Randomized trial of anti-D immunoglobulin versus low-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 115:46-52 **(V)**.
- Eskenazi AE, Louie J (1998). Transient response to multiple courses of pulse high-dose dexamethasone therapy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologia* 29:81-7 **(V)**.
- Freiberg A, Mauger D (1998). Efficacy, safety, and dose response of intravenous anti-D immune globulin (WinRho SDF) for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 35:23-7 **(II)**.
- Godeau B, Lesage S, Divine M, Wirquin V, Farcet JP, Bierling P (1993). Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood* 82:1415-21 **(III)**.

- Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder GJ (2003). Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 25:139-44 **(II)**.
- Heitink-Pollé KM, Pot DJ, Engelkes M, Bruin MC (2011). Intracranial hemorrhage after high-dose methyl prednisolone in a child with acute immune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 90:1361-3 **(V)**.
- Hong F, Ruiz R, Price H, Griffiths A, Malinoski F, Woloski M (1998). Safety profile of WinRho anti-D. *Semin Hematol* 35:9-13 **(V)**.
- Iacobini M, Duse M, Antonetti L, Smacchia MP, Schiavetti A (2010). Immunoglobulin anti-D for treatment of chronic ITP in children. *Pediatr Blood Cancer* 55:1435 **(III)**.
- Jayabose S, Mahmoud M, Levendoglu-Tugal O, Sandoval C, Ozkaynak F, Giamelli J Jr, Visintainer P. (1999). Corticosteroid prophylaxis for neurologic complications of intravenous immunoglobulin G therapy in childhood immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 21:514-7 **(V)**.
- Kees-Folts D, Abt AB, Domen RE, Freiberg AS (2002). Renal failure after anti-D globulin treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol* 17:91-6 **(V)**.
- Kjaersgaard M, Edslev PW, Hasle H (2009). Subcutaneous anti-D treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Blood Cancer* 53:1315-7 **(V)**.
- Kjaersgaard M, Hasle H (2006). A review of anti-D treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 47:717-20 **(V)**.
- Krishnamurti L, Charan VD, Desai N, Pati H, Choudhry VP (1994). Anti -D immunoglobulin in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr* 61:179-82 **(V)**
- Kuhne T, Freedman J, Semple JW, Doyle J, Butchart S, Blanchette VS (1997). Platelet and immune response to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 130:17-24 **(V)**.
- Long M, Kalish LA, Neufeld EJ, Grace RF (2012). Trends in anti-D immune globulin for childhood immune thrombocytopenia: usage, response rates, and adverse effects. *Am J Hematol* 87:315-7 **(V)**.
- Meyer O, Kiesewetter H, Hermsen M, Petriedes P, Rose M, Seibt H, Salama A (2006). Replacement of intravenous administration of anti-D by subcutaneous administration in patients with autoimmune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 47:721-2 **(V)**
- Meyer O, Kiesewetter H, Hermsen M, Salama A (2004). Efficacy and safety of anti-D given by subcutaneous injection to patients with autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 73:71-2 **(V)**
- Mohamed M, Bates G, Eastley B (2013). Massive intravascular haemolysis after high dose intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Haematol* 160(5):570 **(II)**.
- Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BM, Bussel JB (2001). A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 112:1076-8 **(V)**.
- Ozer EA, Yaprak I, Atabay B, Turker M, Aksit S, Sarioglu B (2000). Oral cyclic megadose methylprednisolone therapy for chronic immune Eur J Haematol 64:411-5. thrombocytopenic purpura in childhood **(II)**.
- Ruiz-Arguelles GJ, Lopez-Martinez B, Flores-Martinez J, Ruiz-Arguelles A, Perez-Romano B (2001). An affordable Fc-receptor blockade method to treat patients with chronic refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 86:552-3 **(V)**.
- Sajid R, Adil SN, Fadoo Z, Sabir S, Khurshid M (2003). Use of intravenous anti-D in patients with refractory and relapsed immune thrombocytopenic purpura. *J Pak Med Assoc* 53:537-9 **(V)**.
- Sati HI, Ahya R, Watson HG (2001). Incidence and associations of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Haematol* 113:556-7 **(III)**.
- Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, Bussel JB (1997). Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 89:2689-700 **(V)**.
- Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC (1994). Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: Frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 121:259-62 **(V)**
- Stasi R, Brunetti M, Pagano A, Stipa E, Masi M, Amadori S (2000). Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis* 26:582-6 **(III)**.
- Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, Weber LC, Davis ML, Lynn H, Nugent DJ; Acute ITP Study Group (2006). Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 148:489-94 **(V)**.
- Tarantino MD (2000). Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia purpura in children. *Semin Hematol* 37:35-41.
- Thompson JC, Klima J, Despotovic JM, O'Brien SH (2013). Anti-D immunoglobulin therapy for pediatric ITP: before and after the FDA's black box warning. *Pediatr Blood Cancer* 60:E149-51 **(V)**.

- Van Riet FA, Wessels G, Hesseling PB (1999). Experience with high dose dexamethasone in the treatment of chronic symptomatic immune thrombocytopaenia. *East Afr Med J* 76:571-4.- 29 **(V)**
- Wali YA, Al Lamki Z, Shah W, Zacharia M, Hassan A (2002). Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 19:329-35. 4 **(V)**
- Warrier I, Bussel JB, Valdez L, Barbosa J, Beardsley DS. Safety and efficacy of low-dose intravenous immune globulin (IVIg) treatment for infants and children with immune thrombocytopenic purpura (1997). Low-Dose IVIG Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 19:197-201 **(II)**.
- Yaprak I, Caglayan S, Kansoy S, Ozdogru E, Bakiler AR, Aydinlioglu H (1994). Long-term use of anti-D in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Pediatr* 36:43-7 **(V)**.
- Yildirim ZK, Büyükavci M, Eren S, Orbak Z, Sahin A, Karakelleoğlu C (2008). Late side effects of high-dose steroid therapy on skeletal system in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 30:749-53 **(V)**.

6. Terapia combinata

Per terapia combinata s'intende la simultanea o consecutiva somministrazione di agenti farmacologici in grado di sostenere la conta piastrinica con meccanismi simili o differenti (riduzione della distruzione periferica, aumento della produzione centrale). La terapia combinata è citata dall'IWG nel suo documento sulla standardizzazione della terminologia, definizioni e criteri di outcome sulla ITP (Rodeghiero *et al*, 2013).

Negli ultimi anni diversi schemi di terapia combinata sono stati pubblicati nella letteratura scientifica. Si tratta, però, per lo più di limitati case report, case series o esperienze monocentriche su soggetti adulti (Li *et al*, 2013; Ling *et al*, 2013; Gudbrandsdottir *et al*, 2013; Mitsuhashi *et al*, 2012).

Partendo dalla osservazione clinica che i soggetti trattati con IVIG e preventivamente trattati con steroidi per prevenire effetti collaterali, come la cefalea, mostravano una migliore risposta della conta piastrinica, il gruppo coagulazione dell'AIEOP ha testato uno specifico protocollo di **terapia combinata (IVIG + steroidi)** in pazienti con ITP sintomatica e refrattaria al trattamento convenzionale: IVIG 0.4 g/Kg (ai giorni 1 e 2) - m-PDN e.v. 20 mg/Kg (ai giorni 1, 2 e 3). Lo studio ha evidenziato un'efficace risposta nei soggetti che non erano rispondenti alle singole somministrazioni degli agenti terapeutici di prima linea. Infatti la risposta si è avuta in oltre il 60% dei pazienti con ITP di nuova diagnosi e nell'82% dei pazienti con ITP persistente o cronica. Inoltre la terapia combinata è risultata ben tollerata (Parodi *et al*, 2014).

La terapia combinata è un'opzione terapeutica da considerare nei bambini con ITP che presentino persistente sintomatologia emorragica non controllata dai singoli agenti terapeutici (8.3-A), sia in emergenza favorendo un più celere arresto del sanguinamento (Rohmer *et al*, 2015; Provan *et al*, 2010; Del Vecchio *et al*, 2008) che in un setting ambulatoriale al fine di ridurre i costi legati all'ospedalizzazione e garantire una migliore qualità della vita (Giordano *et al*, 2014).

Per la limitata esperienza in campo pediatrico, non sono raccomandati trattamenti combinati di farmaci citoriduttivi nell'ITP pediatrica nonostante siano una strategia di seconda linea nell'adulto (Provan *et al*, 2010; Del Vecchio *et al*, 2008; Boruchov *et al*, 2007).

Bibliografia

- Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussell JB (2007). Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 110(3):3526-31 (V).
- Del Vecchio GC, De Santis A, Giordano P, Amendola G, Baronci C, Del Principe D, Nobili B, Jankovic M, Ramenghi U, Russo G, Zecca M, De Mattia D; AIEOP ITP Study Group (2008). Management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura according to AIEOP consensus guidelines: assessment of Italian experience. *Acta Haematol* 119:1-7 (V).
- Giordano P, Lassandro G, Giona F, Jankovic M, Nardi M, Nobili B, Notarangelo LD, Russo G, Mackensen Sv (2014). ITP-QoL questionnaire for children with immune thrombocytopenia: Italian version validation's. *Pediatr Hematol Oncol* 31:534-47.
- Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L, Klausen TW, Larsen H, Mourits-Andersen HT, Nielsen CH, Nielsen OJ, Plesner T, Pulczynski S, Rasmussen IH, Rønnow-Jessen D, Hasselbalch HC (2013). Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 121:1976-81 (II).
- Li J, Wang Z, Dai L, Cao L, Su J, Zhu M Yu Z, Bai X, Ruan C (2013) Effects of Rapamycin Combined with Low Dose Prednisone in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia, *Clin Dev Immunol*. 2013:548085 (II).

- Ling Y, Qian X, Cao X. (2013) Combination therapy of rituximab and corticosteroids for patients with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura: report of two cases. *Contemp Oncol (Pozn)* 17:222-4.
- Mitsuhashi K, Ishiyama M, Imai Y, Shiseki M, Mori N, Teramura M, Seshimo A, Motoji T (2012). Combined romiplostim and intravenous immunoglobulin therapy increased platelet count, facilitating splenectomy in a patient with refractory immune thrombocytopenic purpura unresponsive to monotherapy. *Br J Haematol* 158:798-800.
- Parodi E, Giordano P, Rivetti E, Giraudo MT, Ansaldi G, Davitto M, Mondino A, Farruggia P, Amendola G, Matarese SM, Rossi F, Russo G, Ramenghi U (2014). Efficacy of combined intravenous immunoglobulins and steroids in children with primary immune thrombocytopenia and persistent bleeding symptoms. *Blood Transfus* 12:340-5 (V)
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ (2010). International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115:168-186
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group.
- Rohmer B, Valla FV, Baleyrier F, Launay V, Dommange-Romero F, Pondarré C (2015). Newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in childhood: successful implementation of a limited intervention strategy in the setting of pediatric emergency care. *J Pediatr* 166:480-2

7. Micofenolato Mofetile e Sirolimus

Micofenolato Mofetile (MMF)

Il MMF è un inibitore non competitivo dell'inosina monofosfato deidrogenasi, un enzima coinvolto nella biosintesi delle purine, che provoca un'inibizione selettiva dei linfociti T e B. Il farmaco è stato ampiamente utilizzato nella profilassi del rigetto post-trapianto d'organo e nell'ambito di alcune malattie autoimmuni, dimostrando un'accettabile tollerabilità.

I dati disponibili in letteratura sull'utilizzo del MMF nelle ITP croniche/resistenti derivano da pochi studi retrospettivi eseguiti prevalentemente su popolazione adulta, non essendo mai stati avviati trial clinici. Tali studi retrospettivi mostrano risposte al trattamento oscillanti tra il 62 e l'82% (Howard *et al*, 2002; Hou *et al*, 2003, Zhang *et al*, 2005; Provan *et al*, 2006; Colovic *et al*, 2011). La più ampia casistica pubblicata recentemente su 46 adulti con ITP resistenti primitive e secondarie trattati con MMF ha mostrato **un'efficacia in 52% dei casi** (Taylor *et al*, 2015). Il MMF si è anche dimostrato efficace in pazienti con citopenia autoimmune secondaria alla Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune (**ALPS**) con una **risposta di circa l'80%** (Rao *et al*, 2005).

In pediatria, un recente studio retrospettivo monocentrico sul trattamento delle citopenie autoimmuni (Miano *et al*, 2015) ha dimostrato l'efficacia del MMF in 10/20 pazienti affetti da trombocitopenia isolata cronica/resistente primitiva (6/11) o secondaria ad ALPS, (1/1) o a sindrome ALPS-correlata (3/8) (definita come la presenza di almeno un criterio assoluto o primitivo accessorio dei criteri diagnostici dell'ALPS); pertanto **Il MMF ha un ruolo nel trattamento di seconda linea nei pazienti pediatrici con ITP cronica (8.0-A)** suggerendo un ruolo **come terapia di mantenimento della risposta o come risparmiatore di steroide (7.9-A)**.

Il MMF viene generalmente utilizzato alla dose di **600 mg/m² due volte al giorno**, con l'obiettivo di mantenere i livelli sierici tra 1-3.5 ug/ml, anche se **la necessità del monitoraggio dei livelli sierici di MMF, con eventuale modulazione del dosaggio, è stata ritenuta di appropriatezza incerta (6.1-C)**.

L'efficacia si manifesta generalmente dopo alcune settimane di trattamento (Hou *et al* 2003), per cui un periodo di overlap di trattamento di alcune settimane è indicato per permettere di scalare lo steroide con gradualità.

In tutti gli studi eseguiti il MMF si è dimostrato ben tollerato. Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono stati cefalea, dolori addominali e dermatiti che hanno richiesto la sospensione della somministrazione in pochi casi.

Sirolimus

Il sirolimus è un immunosoppressore che, mediante l'inibizione di mTOR (mammalian Target of Rapamycin), induce l'aumento delle cellule T-regolatorie e l'apoptosi dei linfociti (Zhan *et al*, 2013).

E' stato utilizzato con successo nel trattamento di patologie autoimmuni (Brusko *et al*, 2008) o nella profilassi del rigetto dopo trapianto d'organo (Karim&Gills, 2008). Buoni risultati sono stati dimostrati in alcuni studi retrospettivi su un limitato numero di pazienti anche nell'ambito delle citopenie autoimmuni secondarie ad ALPS Sindrome (Teachey *et al*, 2009), nelle anemie emolitiche autoimmuni post-trapianto (Valentini *et al*, 2006) o primitive (Miano *et al*, 2014; Miano *et al*, 2014b).

L'esperienza nell'ambito delle ITP è limitata. In uno studio randomizzato su pazienti adulti con ITP cronica (Li J *et al*, 2013) il sirolimus, dato in associazione a basse dosi di steroide, è risultato parimenti efficace al gruppo di controllo trattato con ciclosporina e basse dosi di

steroidi (58% vs 62%) ma con risposta più duratura (68% vs 39%). In pediatria, 6/10 pazienti con ITP cronica/resistente trattati con sirolimus alla **dose di 2-3 mg/m²** (mantenendo i livelli ematici nel range 4-12 ng/ml) e valutati nell'ambito di uno studio retrospettivo sulle citopenie autoimmuni, hanno risposto al trattamento che, in molti casi, era stato somministrato successivamente al fallimento del MMF (Miano *et al*, 2015). Pertanto, **il sirolimus può essere considerato come terapia di rescue nei pazienti pediatrici con ITP cronica non responsiva al MMF (7.2-B), o come risparmiatore di steroidi (7.9-A).**

E' stato raccomandato di monitorare i livelli sierici di Sirolimus, con eventuale modulazione del suo dosaggio (7.6-C).

In tutti i casi pediatrici riportati in letteratura il sirolimus si è dimostrato ben tollerato.

Bibliografia:

- Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA (2008). Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev* 223:371-90
- Colovic M, Suvajdzic N, Colovic N, Tomin D, Vidovic A, Palibrk V (2011). Mycophenolate mofetil therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura resistant to steroids, immunosuppressants, and/or splenectomy in adults. *Platelets* 22:153-6 (V).
- Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang C, Qin P, Zhao C, Ji X, Wang X, Zhang M (2003). Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 70:353-7 (V).
- Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, & Mehta A. (2002). Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol* 117:712-5 (V).
- Karim IA, Giles FJ (2008). Mammalian target of rapamycin as a target in hematological malignancies. *Curr Probl Cancer* 32:161-77
- Li J, Wang Z, Dai L, Cao L, Su J, Zhu M, Yu Z, Bai X, Ruan C (2013) Effects of Rapamycin Combined with Low Dose Prednisone in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia, *Clin Dev Immunol*. 2013:548085 (II).
- Miano M, Calvillo M, Palmisani E, Fioredda F, Micalizzi C, Svahn J, Banov L, Russo G, Lanza T, Dufour C (2014a). Sirolimus for the treatment of multi-resistant autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol* 167:571-4 (V)
- Miano M, Poggi V, Banov L, Fioredda F, Micalizzi C, Svahn J, Montobbio G, Gallicola F, Molinari AC, Parasole R, Petruzzello F, Fischer A, Calvillo M, Dufour C (2014b). Sirolimus as maintenance treatment in an infant with life-threatening multiresistant pure red cell anemia/autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 36:e145-8
- Miano M, Scalzone M, Perri K, Palmisani E, Caviglia I, Micalizzi C, Svahn J, Calvillo M, Banov L, Terranova P, Lanza T, Dufour C, Fioredda F (2015). Mycophenolate Mofetil and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory Primary or Secondary Autoimmune Cytopenias: a single center experience. *Br J Haematol* Jun 8 (V)
- Provan D, Moss AJ, Newland AC, & Bussell JB (2006). Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 81:19-25 (V)
- Rao VK, Dugan F, Dale JK, Davis J, Tretler J, Hurley JK, Fleisher T, Puck J, Straus SE (2005). Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 129:534-8 (V)
- Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood JP, Terrinone I, McGuckin S, Kothari J, Cooper N, Stasi R, Scully M (2015). Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 171:625-30 (V)
- Teachey DT, Seif AE, Grupp SA (2009). Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Br J Haematol* 148:205-16
- Valentini RP, Imam A, Warriar I, Ellis D, Ritchey AK, Ravindranath Y, Shapiro R, Moritz ML (2006). Sirolimus rescue for tacrolimus-associated post-transplant autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Transplant* 10:358-61
- Zhang P, Tey SK, Koyama M, Kuns RD, Olver SD, Lineburg KE, Lor M, Teal BE, Raffelt NC, Raju J, Leveque L, Markey KA, Varelias A, Clouston AD, Lane SW, MacDonald KP, Hill GR (2013). Induced regulatory T cells promote tolerance when stabilized by Rapamycin and IL-2 in vivo. *J Immunology* 191:5291-303

Zhang WG1, Ji L, Cao XM, Chen YX, He AL, Liu J, Zhao WH, Zou SP (2005). Mycophenolate mofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Pharmacol Sin* 26:598-602 (**V**)

8. Rituximab

Il Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico, umano e murino. Il dominio Fab del rituximab, legandosi all'antigene transmembranico CD20 normalmente espresso sui linfociti pre-B e sui linfociti B maturi, ne determina la lisi cellulare e ne induce l'apoptosi, con conseguente blocco della produzione di autoanticorpi.

Il farmaco, inizialmente approvato per il trattamento dei linfomi (Golay *et al*, 2000), è stato registrato in Europa anche per il trattamento dell'artrite reumatoide. Nell'ultima decade è stato utilizzato come trattamento off-label di secondo livello anche in soggetti adulti e pediatrici affetti da ITP refrattaria al trattamento di primo livello.

I dati attualmente presenti in letteratura derivano per lo più da descrizioni di casistiche e non sono presenti studi randomizzati relativamente all'utilizzo del farmaco in pazienti pediatrici. E' del 2015 il primo report relativo ad uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco caso controllo in pazienti adulti con ITP refrattaria agli steroidi (Ghanima *et al*, 2015).

Nonostante l'assenza di una chiara evidenza scientifica, le più recenti linee guida dell'American Society of Hematology (Neunert *et al*, 2011) e il report derivante dall'"International Consensus on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia" (Provan *et al*, 2010), elencano il rituximab tra i farmaci che possono essere presi in considerazione in pazienti pediatrici con ITP refrattaria, senza peraltro specificarne la priorità di impiego rispetto ad altre opzioni terapeutiche di II livello (ad es. gli agonisti dei recettori della TPO).

Risposta e durata della risposta

L'esperienza preliminare AIEOP relativa all'utilizzo di rituximab su 19 pazienti pediatrici con ITP cronica refrattaria e sintomatica, aveva evidenziato un tasso di risposta complessiva (conta piastrinica $> 50 \times 10^9/L$) del 68% (13/19 soggetti) e di risposta completa del 37% (7/19 pazienti) (Parodi *et al*, 2006).

Una review sistematica relativa all'utilizzo del rituximab in soggetti adulti con ITP aveva riportato dati sovrapponibili, con un tasso di risposta complessiva del 62.5 % e un tasso di risposta completa del 43.6% (Arnold *et al*, 2007).

Più recentemente, è stata pubblicata una review sistematica relativa ai soli pazienti pediatrici con ITP trattati ad oggi con rituximab, derivanti da 14 casistiche presenti in letteratura (n=323) (Liang *et al*, 2012), compresa quella derivante dall'estensione della prima casistica AIEOP (Parodi *et al*, 2009).

Una risposta (definita da una conta piastrinica $> 30 \times 10^9/L$) è stata osservata **complessivamente nel 64,4 % dei pazienti**, con una risposta variabile nei singoli studi dal 33% al 100% dei soggetti. Una risposta completa (definita da una conta piastrinica $> 100 \times 10^9/L$) è stata osservata complessivamente nel 40.7 % dei pazienti, con una risposta variabile nei singoli studi dal 14% al 67% dei soggetti.

La durata mediana risposta, riportata in 8 studi pediatrici, è risultata essere di 12.8 mesi; il 56.5% dei pazienti era ancora in remissione completa di malattia al termine del follow-up previsto dallo studio.

Patel e coll. nel 2012 hanno riportato l'outcome a 5 anni di 66 pazienti pediatrici inizialmente responsivi al rituximab (Patel *et al*, 2012). Di questi, 38 (58%) hanno mantenuto una conta piastrinica $> 50 \times 10^9/L$ ad un anno, 32/38 (80%) a più di due anni dal trattamento. La probabilità stimata di remissione a 5 anni è risultata essere del 26%.

Pertanto, **Il rituximab ha un ruolo nel trattamento di seconda linea nei pazienti pediatrici con ITP cronica (7.2-B).**

Rituximab e splenectomia

Le più recenti linee guida dell'American Society of Hematology (Neunert *et al*, 2011) elencano il rituximab tra i farmaci che possono essere presi in considerazione in pazienti pediatrici con ITP sia come opzione precedente alla splenectomia, al fine di evitarla, sia come eventuale trattamento post-splenectomia.

In casistiche pediatriche, una pregressa splenectomia non è risultata essere un fattore predittivo di risposta al rituximab (Liang *et al*, 2012; Parodi *et al*, 2009). Anche l'analisi dell'outcome a 5 anni dal trattamento in pazienti inizialmente responsivi al rituximab, non riconosce un ruolo della pregressa splenectomia quale fattore predittivo di remissione stabile (Patel *et al*, 2012).

Nonostante la evidente associazione tra splenectomia ed immunosoppressione, non sono presenti in letteratura dati che evidenzino una diretta associazione tra pregressa splenectomia e aumentato rischio di eventi avversi a breve o lungo termine secondari alla somministrazione di rituximab. Pertanto, **una pregressa splenectomia non controindica l'effettuazione della terapia con rituximab (7.7-A).**

Effetti collaterali immediati e a lungo termine

Relativamente ai soggetti pediatrici trattati con rituximab, sono stati riportati 108 eventi avversi in 91 pazienti, di cui 84% reazioni infusionali di grado lieve/moderato (Liang *et al*, 2012). Tra gli eventi avversi più gravi (grado 3 e 4 secondo) sono stati segnalati malattia da siero, 1 caso di meningoencefalite, 1 caso di alterazione della sostanza bianca cerebrale. A differenza di quanto riportato nell'adulto (2.9% di decessi), in età pediatrica la mortalità è risultata essere pari a zero.

Per quanto riguarda il potenziale rischio infettivo a lungo termine, il recente studio di Ghanima su popolazione adulta evidenzia un aumentato rischio di infezioni, seppur non significativo, nei pazienti trattati con rituximab rispetto al placebo (Ghanima *et al*, 2015); il dato, unitamente ad una ridotta risposta vaccinale in soggetti trattati, era stato precedentemente riportato anche da altri autori (Nazi *et al*, 2013). Non si può peraltro escludere a priori che l'aumentata suscettibilità alle infezioni possa ricondursi ai trattamenti immunosoppressivi eseguiti dai pazienti nel corso della malattia prima della somministrazione del rituximab.

Levy e coll hanno recentemente riportato 3 casi di immunodeficienza severa tardiva secondaria a trattamento con rituximab in una casistica di 189 pazienti trattati. I medesimi autori, mediante una analisi sistematica della letteratura, hanno identificato la comparsa di ipogammaglobulinemia secondaria, solitamente non sintomatica, a più di 2 anni dal termine della terapia in 21/192 pazienti trattati con rituximab; di questi, 14/21 avevano ricevuto concomitante terapia con desametasone. Alla luce dei dati descritti gli autori raccomandano un attento monitoraggio dei livelli sierici di immunoglobuline durante il follow-up dei pazienti (Levy *et al*, 2014).

Bibliografia

Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG (2007) Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 146:25-33.

- Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, Kahrs J, Darne B, Holme PA; RITP study group (2015). Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 385:1653-1661 **(I)**.
- Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, Lazzari M, Borleri GM, Bernasconi S, Tedesco F, Rambaldi A, Intronà M (2000). Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 95:3900-3908.
- Levy R, Mahévas M, Galicier L, Boutboul D, Moroch J, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Fain O, Bierling P, Khellaf M, Michel M, Oksenhendler E, Godeau B (2014). Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: a rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 13:1055-1063.
- Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y (2012). Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *PLoS One* 7:e36698.
- Nazi I, Kelton JG, Larché M, Snider DP, Heddle NM, Crowther MA, Cook RJ, Tinmouth AT, Mangel J, Arnold DM (2013). The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 122:1946-1953.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117:4190-207
- Parodi E, Nobili B, Perrotta S, Rosaria Matarese SM, Russo G, Licciardello M, Zecca M, Locatelli F, Cesaro S, Bisogno G, Giordano P, De Mattia D, Ramenghia U (2006). Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. *Int J Hematol* 84:48-53 **(V)**.
- Parodi E, Rivetti E, Amendola G, Bisogno G, Calabrese R, Farruggia P, Giordano P, Matarese SM, Nardi M, Nobili B, Notarangelo LD, Russo G, Vimercati C, Zecca M, De Mattia D, Ramenghi U (2009). Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol* 144:552-558 **(V)**.
- Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, Kanter J, Neufeld E, Taube T, Ramenghi U, Shenoy S, Ward MJ, Mihatov N, Patel VL, Bierling P, Lesser M, Cooper N, Bussel JB (2012). Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 119:5989-5995 **(V)**.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ (2010). International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115:168-186

9. Agonisti del recettore della trombopoietina

Gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO), eltrombopag e romiplostin, sono agenti trombopoietici, in grado di stimolare la produzione piastrinica da parte dei megacariociti, con conseguente incremento della conta piastrinica. A differenza della trombopoietina ricombinante, il cui impiego terapeutico è stato rapidamente abbandonato oltre 10 anni fa a seguito della dimostrazione di anticorpi cross-reattivi (Li *et al*, 2001), gli agonisti del recettore della TPO oggi in uso non sono immunogenici, in quanto non presentano omologie strutturali con la TPO endogena (Arnold *et al*, 2009).

Essi si legano in punti diversi del recettore della TPO: romiplostin compete con la TPO endogena, al contrario di eltrombopag che agisce a livello del dominio trans-membrana, e quindi non compete con TPO (Arnold *et al*, 2009). In conseguenza di queste differenze, non vi è cross-resistenza tra i due farmaci (Polverelli *et al*, 2013; D'Arena *et al*, 2013). Il principale meccanismo d'azione consiste dunque nell'indurre un incremento di produzione di piastrine da parte dei megacariociti. Gli agonisti del recettore della TPO sono stati anche associati ad un incremento della funzione delle cellule T-regolatorie, alla riduzione dei CD4+ produttori di interleukina-2, e ad un aumento del livello di TGF-beta1 (Bao *et al*, 2010; Arnold *et al*, 2013).

Efficacia

Due studi randomizzati con romiplostin hanno dimostrato, su un totale di 125 pazienti, una risposta stabile (definita come $PLT > 50 \times 10^9/l$ per almeno 6 settimane) nel 61% dei pazienti non splenectomizzati e nel 38% degli splenectomizzati, contro 1 solo paziente nel gruppo placebo (Kuter *et al*, 2008). Un successivo e più ampio studio open label (234 pazienti) ha evidenziato una significativa maggior risposta della conta piastrinica, con minor incidenza di splenectomia rispetto al trattamento standard (Kuter *et al*, 2010).

Eltrombopag ha una efficacia comparabile a romiplostin, con 2 studi che dimostrano, rispettivamente nel 59% e nell'81% dei casi, il raggiungimento di una conta piastrinica $> 50 \times 10^9/l$ al giorno 43, rispetto all'11% e al 16% del gruppo placebo (Bussel *et al*, 2007; Bussel *et al*, 2009).

Inoltre, lo studio randomizzato RAISE, condotto per 6 mesi su 135 pazienti, ha mostrato una probabilità di risposta versus placebo altamente significativa (OR 8.2), sia negli splenectomizzati che nei non splenectomizzati (Cheng *et al*, 2011).

Valutazioni dell'impiego a lungo termine sono oggi disponibili per entrambi i farmaci su ampie casistiche. In 200 pazienti in trattamento cronico con romiplostin (media 110 settimane), le piastrine si sono mantenute $>50 \times 10^9/l$ nella maggioranza (92%) dei controlli periodici (Kuter *et al*, 2013). D'altra parte, lo studio EXTEND, che comprende 299 pazienti trattati con eltrombopag per 3 anni, ha dimostrato che livelli di piastrine $>50 \times 10^9/l$ si sono mantenuti nel 62% di questi soggetti nel 50% dei test periodici (Saleh *et al*, 2013). Al di là dei risultati ottenuti sulla conta piastrinica, l'impiego di entrambi gli agonisti del recettore per la TPO induce una riduzione degli eventi emorragici e della necessità di ulteriori farmaci e migliora significativamente la qualità della vita (Neunert *et al*, 2013).

È stata riportata anche la possibilità, in una parte di pazienti (5-30%) di mantenere la remissione completa anche dopo la sospensione degli agonisti della TPO (Neunert *et al*, 2016; Gonzalez-Lopez *et al*, 2015; Mahevas *et al*, 2014).

Modalità di somministrazione

Romiplostim è somministrato per via sottocutanea ad intervalli settimanali, mentre eltrombopag è assunto per os in monosomministrazione quotidiana. E' prescritta l'assunzione a distanza di 4 ore dall'ingestione di latticini o di farmaci contenenti cationi polivalenti (antiacidi, integratori). Il farmaco infatti chela i cationi polivalenti (ferro, calcio, magnesio, alluminio, selenio e zinco), che ne riducono l'assorbimento dall'apparato digerente.

Tossicità

La tossicità a lungo termine rilevata risulta complessivamente bassa. Eltrombopag può indurre un incremento di ALT e di bilirubina, spesso transitori, all'inizio del trattamento (Cheng *et al*, 2011). È consigliata la sospensione del trattamento in caso di incrementi di ALT progressivi, persistenti per oltre 4 settimane, che superino di 3 volte il limite della norma e che si associno a iperbilirubinemia o a segni di insufficienza epatica (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022291s006lbl.pdf).

Fenomeni tromboembolici sono riportati per entrambi gli agonisti del recettore TPO, nella maggior parte dei casi in pazienti con fattori di rischio (Bussel *et al*, 2009; Cheng *et al*, 2011; Kunter *et al*, 2010; Khellaf *et al*, 2011; Saleh *et al*, 2010). L'incidenza di questi eventi è risultata, per entrambi i farmaci, in vari studi non superiore al 5% (Bussel *et al*, 2009; Saleh *et al*, 2010). La mielofibrosi è una complicanza riportata in numerosi studi (Bussel *et al*, 2009; Kunter *et al*, 2010; Leung *et al*, 2011; Kunter *et al*, 2009), in particolare associata all'impiego a lungo termine. In effetti, nello studio EXTEND, in cui i pazienti venivano sottoposti annualmente a biopsia osteomidollare, un incremento della reticolina era osservata nel 2,6% delle biopsie dopo una mediana di trattamento di 25 mesi (Brynes *et al*, 2011). Tale complicanza appariva tuttavia reversibile con la sospensione della terapia (Imbach *et al*, 2011).

Impiego in Pediatria

Per quanto riguarda invece l'impiego di eltrombopag in bambini, i risultati preliminari di uno studio placebo-controlled (Studio PETIT), condotto su 15 bambini con ITP cronica, avevano mostrato una significativa riduzione degli eventi emorragici nel gruppo trattato con eltrombopag, a fronte di un solo evento avverso di grado 4, costituito da neutropenia (Bussel *et al*, 2012). Gli effetti collaterali più comuni sono stati la cefalea (53%), soprattutto nei primi giorni di trattamento, il vomito (40%) e la diarrea (33%). Non si sono verificati eventi trombotici. Lo studio è tuttora in corso, o comunque non sono stati pubblicati ulteriori risultati.

Tale studio pilota ha condotto alla pubblicazione, nel 2015, di uno studio multicentrico, randomizzato, eltrombopag vs placebo condotto su 67 pazienti in età pediatrica ha dimostrato che tale farmaco è in grado di produrre un incremento piastrinico $> 50 \times 10^9/l$ modo statisticamente significativo rispetto al placebo; esso si è dimostrato in grado di ridurre i sanguinamenti in modo clinicamente significativo in pazienti pediatriche con piastrinopenia cronica (Bussel *et al*, 2015).

I risultati di un ulteriore studio multicentrico randomizzato, con l'impiego di Eltrombopag versus placebo, (PETIT2) condotto su 92 pazienti pediatriche, sono stati pubblicati nello stesso periodo, ed hanno confermato una **risposta ad eltrombopag nel 40% dei bambini** con ITP cronica, valutata sia come conta piastrinica $> 50 \times 10^9/l$ per almeno 6/8 settimane dello studio), sia come incidenza di episodi emorragici (Grainger *et al*, 2015).

Per quanto riguarda il romiplostim è disponibile un solo studio clinico randomizzato a doppio cieco, in cui 22 bambini con ITP persistente da oltre 6 mesi erano trattati con

romiplostim (17 pz) versus placebo (5 pz.) per 12 settimane (Bussel *et al*, 2011). La dose iniziale del farmaco era di 1 mcg/kg, somministrata sottocute 1 volta alla settimana, con aggiustamenti di 1 mcg/kg in più o in meno ogni 2 settimane, in modo da mantenere le piastrine tra 50 e 250 x10⁹/l. La dose massima somministrata era 10 mcg/kg. Dei 17 pazienti randomizzati nel braccio romiplostim, l'88% ha raggiunto e mantenuto piastrine > 50 x10⁹/l per 2 settimane consecutive, contro lo 0% del gruppo placebo (p=.0008). L'incremento della conta piastrinica, valutata settimanalmente, era progressivo, raggiungendo o superando le 50 x10⁹/l entro 6 settimane di trattamento. Lo studio è stato successivamente portato avanti in modalità open label, in due studi successivi, con una mediana di durata globale del trattamento pari a 167 settimane, allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione a lungo termine del farmaco (Bussel *et al*, 2014). I risultati di efficacia complessivi dei 3 studi hanno confermato il dato iniziale, con una percentuale mediana di settimane con piastrine > 50 x 10⁹/l di 84,3%.

Per quanto concerne dati della letteratura circa il raffronto tra i due farmaci, nel settembre 2014 è stata pubblicato uno studio retrospettivo su 33 bambini (età < 21aa) trattati con agenti trombopoietici in 2 diversi centri ematologici pediatrici negli USA (Ramaswamy *et al*, 2014). Tutti in precedenza avevano già ricevuto in media 3,6 tipi di trattamento (IVIG, corticosteroidi, anti-D, Rituximab). Di questi, 21 bambini erano stati trattati con romiplostim e 12 con eltrombopag. La dose dei due farmaci era lasciata alla discrezionalità dei singoli medici, con incrementi progressivi allo scopo di raggiungere le 50 x10⁹/l piastrine, fino alla massima dose approvata dalla FDA (10 mcg/kg/sett per romiplostim e 75 mg/die per eltrombopag). La risposta al trattamento veniva valutata come: 1) PLT ≥ 50 x 10⁹/l per 2 settimane consecutive; 2) incremento delle PLT ≥ 20 x 10⁹/l per 2 settimane consecutive; 3) percentuale di settimane con piastrine ≥ 50 x 10⁹/l. Lo scopo del trattamento era mantenere le piastrine tra 50 e 100 x 10⁹/l, e se la conta superava le 200 x 10⁹/l a dose del farmaco veniva ridotta. Complessivamente l'82% dei bambini ha risposto al trattamento, tra cui 18/21 nel gruppo trattato con romiplostim e 9/12 tra i trattati con eltrombopag. La maggioranza dei bambini aveva necessità della dose massima, per entrambi i farmaci (10 mcg/kg per romiplostim e 75 mg per eltrombopag). I limiti di questo studio sono costituiti dall'essere retrospettivo e condotto in 2 soli centri, sebbene questa ultima caratteristica garantisca una uniformità nella identificazione e nella gestione dei potenziali effetti tossici. Da notare che 7 dei 33 bambini trattati mantenevano una conta piastrinica > 50 x10⁹/l a lungo termine (mediana 24 mesi) dopo la sospensione del trattamento (evoluzione naturale della patologia? Effetto di up-regolazione delle cellule T-reg ?).

Gli eventi avversi più frequenti sono stati cefalea, sindrome influenzale, febbre, faringodinia, petecchie, tosse, mentre 2 soli eventi avversi gravi sono stati registrati. In entrambi i casi si trattava di piastrinopenia. Non sono stati osservati eventi trombotici né è stata riscontrata l'insorgenza di mielofibrosi, seppure una biopsia osteomidollare sia stata eseguita solo in 5 casi. In conclusione, lo studio ha permesso di evidenziare, nei bambini, una risposta piastrinica sovrapponibile a quella osservata in analoghi studi randomizzati condotti in adulti (Kunter *et al*, 2008). Da sottolineare che una valutazione eseguita nel corso del suddetto studio ha rilevato un miglioramento significativo della qualità di vita percepita dai genitori (Klaassen *et al*, 2012).

Indicazioni all'impiego

Entrambi i farmaci sono autorizzati per il trattamento di pazienti adulti con ITP cronica refrattaria a corticosteroidi e IVIG post-splenectomia o nei quali la splenectomia sia controindicata (Neunert *et al*, 2011). **Eltrombopag**, avendo ottenuto in Italia l'indicazione per il trattamento della ITP anche nei bambini (>1 anno), **ha un ruolo nel trattamento di seconda linea nei pazienti pediatrici con ITP cronica (8.0-A)**.

Nonostante il Romiplostim non abbia ancora l'indicazione in età pediatrica, i dati della letteratura riguardante il suo impiego nei bambini dimostrano una buona efficacia e tollerabilità; il suo uso può esser indicato in off-label, con le stesse indicazioni di eltrombopag (7.6-B).

Bibliografia

- Arnold D (2013). Positioning new treatments in the management of immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 60: S19-22
- Arnold DM, Nazil, Kelton JG (2009). New treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura: rethinking old hypotheses. *Expert Opin Investig Drugs* 18:805-19
- Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, Yazdanbakhsh K (2010). Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood* 116:4639-45.
- Brynes RK, Orazi A, Verma S, Brainsky A, Bailey CK, Bakshi K (2011). Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with eltrombopag. Data from the EXTEND study. *ASH annual Meeting Abstracts* 115::168-86 **(V)**
- Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS, Krishnamurti L, Connor P, David M, Boayue KB, Matthews DC, Lambert MP, Marcello LM, Iyengar M, Chan GW, Chagin KD, Theodore D, Bailey CK, Bakshi KK (2015). Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2:e315-25 **(I)**.
- Bussel JB, Hsieh L, Buchanan GR, Stine K, Kalpatthi R, Gnarr DJ, Ho RH, Nie K, Eisen M (2015). Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 62:208-13 **(V)**
- Bussel J, Grainger J, Despotovic, Blanchette V, Connor P, Biss T, Sevilla J, De Miguel G, Riesco S, Boayue K, Marcello L, Bakshi K, Brainsky A (2012). Eltrombopag for the treatment of childhood chronic ITP: the PETIT study, a placebo-controlled clinical trial. *Abstracts Book 17th Congress of the European Hematology Association, Amsterdam June 14-17 2012, Haematologica* 97(suppl.1):211 **(V)**
- Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarr DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, Wang YM, Nie K, Jun S (2011). A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 118:28-36 **(II)**
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, Arning M, Provan D, Jenkins JM. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 357:2237-47 **(II)**
- Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M (2009). Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373:641-648 **(I)**
- Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB (2011): Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 377:393-402 **(I)**
- D'Arena G, Guariglia R, Mansueto G, Martorelli MC, Pietrantuono G, Villani O, Lerosse R, Musto P (2013). No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 121:1240-42
- González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, Fernández-Fuertes F, Sánchez-González B, Caparrós I, Jarque I, Mingot-Castellano ME, Hernández-Rivas JA, Martín-Salces M, Solán L, Beneit P, Jiménez R, Bernat S, Andrade MM, Cortés M, Cortti MJ, Pérez-Crespo S, Gómez-Núñez M, Olivera PE, Pérez-Rus G, Martínez-Robles V, Alonso R, Fernández-Rodríguez A, Arratibel MC, Perera M, Fernández-Miñano C, Fuertes-Palacio MA, Vázquez-Paganini JA, Gutierrez-Jomarrón I, Valcarce I, de Cabo E, Sainz A, Fisac R, Aguilar C, Paz Martínez-Badas M, Peñarrubia MJ, Calbacho M, de Cos C, González-Silva M, Coria E, Alonso A, Casaus A, Luaña A, Galán P, Fernández-Canal C, Garcia-Frade J, González-Porras JR (2015). Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 90:E40-3 **(V)**
- Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, Sosothikul D, Drelichman G, Sirachainan N, Holzhauer S, Lebedev V, Lemons R, Pospisilova D, Ramenghi U, Bussel JB, Bakshi KK, Iyengar M, Chan GW, Chagin KD, Theodore D, Marcello LM, Bailey CK (2015). Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 386:1649, 2015 **(I)**

- Imbach P, Crowther M (2011). Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 365:734-41
- Khellaf M, Michel M, Quittet P, Viillard JF, Alexis M, Roudot-Thoraval F, Cheze S, Durand JM, Lefrère F, Galicier L, Lambotte O, Panelatti G, Slama B, Damaj G, Sebahoun G, Gyan E, Delbrel X, Dhedin N, Royer B, Schleinitz N, Rossi JF, Mahévas M, Languille L, Bierling P, Godeau B (2011). Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 118: 4338-45 **(V)**
- Klaassen RJ, Mathias SD, Buchanan G, Bussel J, Deuson R, Young NL, Collier A, Bomgaars L, Blanchette V (2012). Pilot study of effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 58:395-8 **(I)**
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, de Wolf JT, Bourgeois E, Guthrie TH Jr, Newland A, Wasser JS, Hamburg SI, Grande C, Lefrère F, Lichtin AE, Tarantino MD, Terebello HR, Viillard JF, Cuevas FJ, Go RS, Henry DH, Redner RL, Rice L, Schipperus MR, Guo DM, Nichol JL (2008). Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double blind randomised controlled trial. *Lancet* 371: 395-403 **(I)**
- Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viillard JF, Macik G, Rummel M, Nie K, Jun S (2013). Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 161: 411-423 **(V)**
- Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M (2009). Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood* 114: 3748-56 **(V)**
- Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BH, Wang X, Berger DP (2010). Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 363:1889-99 **(II)**
- Leung T, Lokan J, Turner P, Smith C (2011). Reversible bone marrow reticulin fibrosis as a side effect of romiplostim therapy for the treatment of chronic refractory immune thrombocytopenia. *Pathology* 43: 520-2 **(V)**
- Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, Kuter DJ (2001). Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 98:3241-8.
- Mahévas M, Fain O, Ebbo M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Khellaf M, Schleinitz N, Bierling P, Languille L, Godeau B, Michel M (2014). The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol* 165:865-9 **(V)**
- Neunert C, Despotovic J, Haley K, Lambert MP, Nottage K, Shimano K, Bennett C, Klaassen R, Stine K, Thompson A, Pastore Y, Brown T, Forbes PW, Grace RF; Pediatric ITP Consortium of North America (ICON) (2016). Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. *Pediatr Blood Cancer* 63:1407-13 **(V)**
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117:4190-207
- Neunert CE (2013). Current management of immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:276-82
- Polverelli N, Palandri F, Iacobucci I, Catani L, Martinelli G, Vianelli N (2013). Absence of bi-directional cross-resistance of thrombopoietin receptor agonists in chronic refractory immune thrombocytopenia: possible role of MPL polymorphisms. *Br J Haematol* 161: 142-44
- Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E, Thompson MV, Nugent D, Bussel JB (2014). Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. *J Pediatr* 165:600-05 **(V)**.
- Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A; EXTEND Study Group (2013). Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 123: 537-45 **(V)**
- Saleh MN, Cheng G, Bussel, Sun H, Mayer B, Bailey C, Brainsky B (2010). EXTEND Study update: safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) from June 2006 to February 2010. *ASH Annual Meeting Abstracts* 116(21):67

10. Altri farmaci

Nei pazienti e soprattutto negli adulti con ITP non responsiva alla terapia usuale sono stati utilizzati diversi farmaci alternativi, prevalentemente in epoca antecedente all'introduzione del rituximab e degli agonisti del recettore della trombopoietina. Uno studio su una coorte di 443 pazienti adulti arruolati tra il 2009 ed il 2011 ha mostrato che i farmaci alternativi a steroidi, rituximab, splenectomia e TPO-RAs utilizzati più frequentemente sono il danazolo (14,4%), il dapstone (10,8%) e gli immunosoppressori azatioprina, micofenolato, ciclosporina (5,9%) (Moulis *et al*, 2015).

Non esistono però studi controllati sulla loro efficacia, e mancano dati conclusivi sulla loro indicazione e sicurezza anche negli adulti.

I dati disponibili in età pediatrica sono ancora minori, anche se un certo interesse si sta sviluppando intorno al dapstone, per la facilità di somministrazione (orale), la minore gravità degli effetti collaterali rispetto ad altri farmaci ed il costo estremamente contenuto.

Dapstone

Il dapstone è un sulfamidico sintetizzato nel 1908 con attività antiinfettiva contro la lebbra, la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* nell'AIDS, la toxoplasmosi e la malaria. Negli anni '50 ne fu identificata l'attività in varie malattie infiammatorie non infettive della cute come la dermatite erpetiforme, il pemfigo bolloso o l'acne volgare.

Nel 1988 fu scoperta per serendipità l'efficacia del dapstone sulla trombocitopenia in un paziente con LES (Moss & Hamilton, 1988), e lo stesso effetto fu osservato successivamente in alcuni pazienti con infezione da HIV (Durand *et al*, 1991). Ne fu pertanto valutata l'efficacia anche nella ITP. Godeau *et al*. confrontarono l'effetto del dapstone (100 mg/die) in 6 pazienti con HIV e 21 con ITP; in 4 di questi (19%) fu osservata una risposta completa (piastrine $>150 \times 10^9/l$), in 9 (43%) una risposta parziale (piastrine $>50.000/mm^3$) (Godeau *et al*, 1993).

Il meccanismo d'azione del dapstone è sconosciuto. E' stato ipotizzato che sia legato all'emolisi, che saturerebbe il sistema reticolo-endoteliale (ma l'efficacia del dapstone non è correlata alla presenza di emolisi) o alla sua azione antiinfiammatoria.

L'insieme di 11 casistiche che hanno arruolato 299 pazienti adulti ha osservato una risposta significativa in 164 casi (54,8%), ma con raggiungimento di un numero di piastrine sicuro solo dopo alcune settimane di terapia. Uno di questi studi è stato eseguito ad Udine, ed ha arruolato 20 pazienti che non avevano risposto ai cortisonici ed al rituximab. In questa casistica si è osservata una risposta completa (piastrine $>100 \times 10^9/l$) nel 20% dei casi ed una risposta parziale (piastrine $<100 \times 10^9/l$) nel 50% (Pusiol *et al*, 2012).

La prima casistica con pazienti in età pediatrica fu pubblicata nel 2003: il dapstone fu somministrato in singola dose giornaliera di 2 mg/kg/die in 7 pazienti in età pediatrica (range 6-15 anni) con scarsa risposta alle terapie convenzionali per almeno due mesi. In due casi il trattamento con dapstone fu sospeso per comparsa di metaemoglobinemia sintomatica. In 3 dei cinque pazienti in cui lo studio fu completato si osservò una risposta clinica (percentuale di risposta del 60%); con tempo molto lungo (9 mesi) per la comparsa di risposta in uno dei 3 (Meeker *et al*, 2003).

In una successiva casistica retrospettiva che aveva arruolato oltre a 55 adulti anche 35 pazienti in età pediatrica è stata osservata una percentuale di risposta del 65,7% (23 casi), completa in 17 (48,5%) e parziale in 6 (17,1%) con una dose media di 2,1 mg/kg/die (1-2,5 mg/kg/die) (Damodar *et al*, 2005).

Risultati simili sono stati ottenuti in un'altra casistica retrospettiva che ha arruolato oltre a 26 adulti anche 12 casi in età pediatrica, con una percentuale di risposta in questi ultimi

del 50% (6 casi), completa in 5 (45,5%) e parziale in 1 (9,1%) con una dose media di 1,57 mg/kg/die (1-2,2 mg/kg/die) (Patel *et al*, 2015).

Le correlazioni tra dose e risposta clinica non sono ancora chiare; la durata ottimale del trattamento con il farmaco resta da definire; i dati pubblicati indicano comunque che l'effetto terapeutico si esaurisce entro poche settimane dalla sospensione della terapia (Meeker *et al*, 2003; Damodar *et al*, 2005).

I principali effetti indesiderati sono rappresentati dall'anemia emolitica e dalla metaemoglobinemia. L'emolisi, osservata fino al 20% dei soggetti trattati, è di regola lieve, ma può essere molto grave nei soggetti con deficit di 6-fosfato deidrogenasi (G6PD), e per questo motivo è consigliabile escludere questa condizione prima di iniziare il trattamento (Meeker *et al*, 2003; Damodar *et al*, 2005; Schiff *et al*, 2006).

Una revisione della letteratura tra il 1997 ed il marzo 2011 ha identificato 18 casi di metaemoglobinemia a dosi terapeutiche di dapsonsone, in genere associata a cianosi o dispnea, ed associata quasi sempre ad anemia emolitica o a polmonite. Nella maggior parte dei casi la metaemoglobinemia da dapsonsone viene trattata con blu di metilene (Barclay *et al*, 2011).

E' stata anche riportata la sindrome da ipersensibilità indotta da dapsonsone (Dapsonsone induced hypersensitivity syndrome, DHS), associazione di un'eruzione cutanea generalizzata ad uno o più dei seguenti 1) febbre 2) linfadenopatia 3) epatite. La prevalenza della sindrome è stimata essere intorno all'1,5%. La prognosi può essere molto grave in caso di coinvolgimento intestinale, con una mortalità che può arrivare al 9,9% (Lorenz *et al*, 2012; Sauvetre *et al*, 2015). Uno studio in Cina ha dimostrato una forte associazione con polimorfismo di HLA-B*13:01 in pazienti di origine indiana trattati con dapsonsone per la lebbra (Zhang *et al*, 2013).

Altri effetti collaterali: agranulocitosi ed anemia aplastica (rari), epatite, ittero colestatico, neuropatia periferica, nausea, disturbi gastrointestinali.

In conclusione, **il dapsonsone si è rivelato efficace nel 50% dei casi di ITP cronica, ma per la frequente comparsa di importanti effetti collaterali non può essere raccomandato in pediatria (7.0-C).**

Danazolo

Il danazolo è un androgeno attenuato utilizzato per il trattamento dell'endometriosi, efficace anche nell'angioedema ereditario e nel deficit di α 1-antitripsina. Utilizzato nel LES aveva determinato il miglioramento di due casi di trombocitopenia secondari alla malattia (Agnello *et al*, 1983).

Il primo studio sull'impiego del danazolo nel trattamento della ITP fu pubblicato nel 1983 da un gruppo dell'Università di Miami (Ahn *et al*, 1983), che aveva già usato androgeni in pazienti con ITP cronica con l'obiettivo di ridurre gli effetti antianabolici degli steroidi. Fu utilizzato per almeno due mesi alla dose di 200 mg per os 2-4 volte al giorno in 22 pazienti adulti, tutti in terapia con steroidi, quindici dei quali splenectomizzati. La risposta fu eccellente in 11 ($>100 \times 10^9/l$ piastrine, per almeno 2 mesi), buona in 2 ($50-100 \times 10^9/l$ piastrine per almeno 2 mesi), discreta in altri 2, pari ad un miglioramento complessivo nel 68% dei pazienti.

Le diverse casistiche hanno riportato percentuali variabili di risposta al danazolo, che vanno dal 10% all'80% (Agnello *et al*, 1983; Ahn *et al*, 1983; Buelli *et al*, 1985; Mc Verry *et al*, 1985; Almagro 1985; Ambriz *et al*, 1986; Mazzucconi *et al* 1987; Manobarán 1987; Nalli G, *et al*, 1988; Schreiber *et al* 1987; Kotlarek-Haus *et al*, 1987; Ahn *et al*, 1989; Edelmann *et al*, 1990; Flores *et al*, 1990; Arrowsmith *et al*, 1986; Maloysel *et al*, 2004; Andrès *et al*, 2003). Nel complesso però la percentuale di risposta può essere stimata intorno al 50%, indipendentemente dal precedente trattamento della ITP.

I possibili effetti indesiderati sono aumento di peso, cefalea, alopecia, mialgia, amenorrea, disfunzione epatica. Inoltre, benché il danazolo sia considerato un androgeno non virilizzante, la comparsa di acne ed irsutismo non è rara.

Non sono state pubblicate casistiche con numeri adeguati di pazienti per l'età pediatrica. In 3 casi è stata osservata una stabilizzazione del numero delle piastrine (Szmydki-Baran *et al*, 2008), in 10/16 casi (62,5%) trattati con una associazione di danazolo e vinblastina si è osservata una remissione parziale o completa, ed in 5 di essi (50% dei responsivi) il livello delle piastrine è rimasto alto anche dopo la sospensione del farmaco (Choudhry *et al*, 1995).

Il farmaco è stato utilizzato al dosaggio di 300-400 mg/m²/die per 2-3 mesi per via orale.

Dato che **il danazolo è riportato in poche serie di soggetti pediatrici affetti da piastrinopenia immune con risposte variabili, considerati anche i possibili effetti collaterali, non esistono al momento indicazioni al suo utilizzo in età pediatrica (7.6-B).**

Ciclosporina

La ciclosporina fu utilizzata per la prima volta nel 1985 in un paziente di 28 anni non responsivo a prednisolone, splenectomia, azatioprina, danazolo, plasmaferesi e globuline antilinfocitarie, che aveva risposto solo alla vincristina (ma in maniera transitoria) della quale preoccupavano però i possibili effetti collaterali per somministrazione protratta. La risposta iniziale fu lenta, manifestandosi con un progressivo prolungamento dell'effetto della vincristina, che fu possibile sospendere dopo 4 settimane (Kelsey *et al*, 1985).

Successivi studi in adulti hanno confermato che si tratta di un trattamento efficace (Velu *et al*, 1987; Hill *et al*, 1985; Matsumura *et al* 1988; Kappers-Klunne *et al*, 2001; Emilia *et al* 2002).

I risultati sono stati meno incoraggianti in età pediatrica, nonostante la descrizione di alcune serie con buona risposta (3 casi tutti responsivi, con remissione completa in due e parziale in uno (Moskowitz *et al*, 1999); altri 2 casi trattati con ciclosporina dopo tre giorni di metilprednisolone ad alte dosi (Gesundheit *et al*, 2001): in uno studio preliminare su cinque casi si è osservata una risposta in 4 di essi, ma solo due con un livello di piastrine $>50 \times 10^9/l$ (e comunque $<100 \times 10^9/l$), ed in ogni caso la risposta è stata transitoria (una settimana in 2, due settimane in 1, quattro settimane in 1), con una tossicità non grave ma superiore a quella osservata in trattamenti con ciclosporina per altre indicazioni. Questi risultati hanno portato gli autori a considerare la ciclosporina "una terapia non efficace per la PTI cronica nei bambini" (Schultz *et al*, 1995).

Uno studio su soggetti in età pediatrica trattati per un periodo di 6-10 settimane con ciclosporina 10 mg/kg/die in due dosi giornaliere ha mostrato invece un'ampia variabilità di risposte, con una risposta completa e prolungata in soli quattro casi, tutte femmine. In tre altri casi si osservò una risposta parziale di breve durata (1-2 mesi) con una percentuale totale di risposte del 28,5%. Sette pazienti presentarono effetti collaterali, di modesta entità e transitori in sei, ma gravi in uno (candidemia trattata con amfotericina B). (Perrotta S *et al*, 2003)

Uno studio su 25 pazienti adulti e bambini utilizzando la ciclosporina alla dose di 5 mg/kg/die per una settimana, poi 3 mg/kg/die, ha dimostrato una percentuale di risposta del 70% nei dieci pazienti adulti (60% completa, 10% parziale), ma solo del 26 % in quelli di età < 18 anni (20% completa, 6% parziale) (Choudhary *et al*, 2008).

Detto ciò, **la ciclosporina è stata impiegata in pochi soggetti pediatrici affetti da piastrinopenia cronica immune con risultati variabili. Al momento non ci sono evidenze che ne raccomandino l'uso in soggetti pediatrici (7.4-B).**

Uno studio su 36 pazienti ha valutato l'efficacia della ciclosporina in associazione a rhTPO. Non sono state osservate differenze significative tra il gruppo trattato con solo rhTPO in termini di percentuali di risposte, ma la percentuale di recidive è stata significativamente inferiore in quello trattato con entrambi i farmaci (17,7% contro 50% al primo mese, 29,4% contro 87,6% al terzo mese) (Cui *et al*, 2013) .

6-Mercaptopurina, Tioguanina

La 6-mercaptopurina e la tioguanina furono i primi antimetaboliti ad essere utilizzati nelle emopatie autoimmuni, (Schwartz and Damesheck, 1962). Benché efficaci, il loro uso è stato limitato dagli effetti collaterali, sia ematologici che gastrointestinali. Per questo motivo negli studi successivi fu utilizzata l'azatioprina, simile nella struttura alla 6-mercaptopurina e profarmaco di quest'ultima (Elion *et al*, 1963), e con minori effetti collaterali.

Non esistono evidenze circa l'utilizzo di 6-Mercaptopurina e Tioguanina nella piastrinopenia cronica immune in età pediatrica. Il loro utilizzo non è pertanto raccomandato (8.5- A).

Azatioprina

L'azatioprina fu utilizzata per la prima volta nel trattamento della ITP a metà degli anni '60 (Bouroncle *et al*, 1966), sulla base dei suoi effetti immunosoppressori, dei buoni risultati ottenuti nell'anemia emolitica autoimmune e dell'aumento del numero delle piastrine osservato in un paziente con anemia emolitica autoimmune e piastrinopenia trattato con azatioprina (ma non da sola) (Richmond *et al*, 1963). Su sette pazienti adulti trattati, quattro ottennero una remissione totale e due parziale. Un successivo studio degli stessi autori (che aggiungeva dieci casi ai sette precedenti) includeva due bambini rispettivamente di 9 e 7 anni, nel primo dei quali si ottenne un'eccellente risposta (ma nessuna risposta nel secondo) (Bouroncle *et al*, 1969).

L'insieme di queste casistiche e di altre due (Sussman 1967; Quiquandon *et al*, 1990) suggerisce che il 20% dei pazienti possa raggiungere un normale numero di piastrine, che si mantiene per mesi o anni. Un altro 50% aumenta il numero delle piastrine, ma richiede un trattamento continuativo. Il principale effetto collaterale dell'azatioprina è una neutropenia reversibile, oltre al possibile aumento di rischio di future neoplasie. Nella casistica di Quinquandon 5/53 pazienti sono deceduti per emorragia intracranica; non è chiaro se questa elevata percentuale sia dovuta a selezione dei pazienti più gravi, ad altri fattori sconosciuti o ad aumento della gravità della piastrinopenia per soppressione midollare da azatioprina.

Il farmaco riporta l'indicazione in scheda tecnica per il trattamento di adulti e bambini con ITP cronica idiopatica refrattaria con dosaggio 1-3 mg/kg/die per os.

In conclusione, **nonostante l'indicazione in scheda tecnica, la letteratura disponibile non è sufficiente a raccomandare l'impegno dell'azatioprina nella ITP cronica pediatrica (7.6-B).**

Ciclofosfamide

La ciclofosfamide è stata utilizzata con variabili percentuali di successo nella ITP. Sono state raccomandate dosi orali di 1-2 mg/kg/die, anche se sono stati utilizzati trattamenti e.v. (300-600 mg/m² ogni tre settimane) Cinque casistiche suggeriscono che la ciclofosfamide aumenti il numero delle piastrine nel 60-80% dei pazienti, e che nel 20-40% dei casi il numero delle piastrine resti normale per 2-3 anni dopo la sospensione del trattamento. Sono stati però osservati vari effetti indesiderati, il principale dei quali è la

leucopenia, oltre ad alopecia parziale, epatotossicità, cistite emorragica. (Laros *et al*, 1971; Weineman *et al*, 1974; Verlin *et al*, 1976; Srichaikul *et al*, 1980; Pizzuto *et al*, 1984). Il trattamento con cicli di ciclofosfamide e.v. push ad alto dosaggio (1-1,5 g/mq) ripetuti ogni 4 settimane si è dimostrato efficace in 13/20 adulti con PTI refrattaria al trattamento (Reiner *et al*, 1995). Effetti collaterali, soprattutto neutropenia, sono stati osservati nel 22% dei cicli.

In una casistica su dieci pazienti in età pediatrica, trattati con dosi di ciclofosfamide comprese tra 2 e 3 mg/kg/die, si è osservata una buona risposta clinica in 3/10 casi. In 5 si è osservata leucopenia, in 3 perdita di capelli (in un caso in associazione alla leucopenia) (Joseph *et al*, 1982). **Non esistono al momento indicazioni all'impiego della ciclofosfamide nella ITP cronica in età pediatrica. Il suo utilizzo non è pertanto raccomandato (8.4-A).**

Alcaloidi della Vinca

Undici casistiche (Ahn *et al*, 1974) suggeriscono che gli alcaloidi della Vinca possano produrre un incremento transitorio del numero delle piastrine, che dura 1-3 settimane in due terzi dei pazienti, ma un effetto più prolungato (indicato come non necessità di ulteriore trattamento per almeno tre mesi) si osserva solo nel 10% dei casi. (Burton *et al*, 1976; Cervantes *et al*, 1980; Kelton *et al*, 1981; Ahn *et al*, 1984; Manoharan *et al*, 1986; Simon *et al*, 1987; Linares *et al*, 1988; Fenaux *et al*, 1990; Manoharan *et al*, 1991; Facon *et al*, 1994).

D'altra parte in una casistica di 35 pazienti adulti trattati con vincristina (1-1.5 mg/sett per max 4 dosi) pubblicata molto recentemente un numero di piastrine >30.000/mmc viene raggiunto nell'86% dei casi in una media di 7 giorni (6-13 giorni) anche quando le altre terapie sono inefficaci, e pertanto è stato suggerito che la vincristina possa rappresentare una buona strategia per il trattamento della ITP resistente soprattutto in caso di emergenza (Stirnemann *et al*, 2015).

La percentuale di risposta in età pediatrica non è stata ben stabilita, e varia in maniera considerevole nei lavori pubblicati.

In una casistica retrospettiva su 17 pazienti con ITP in età pediatrica, trattati con vinblastina 6 mg/mq una volta alla settimana per quattro settimane e poi con una terapia di mantenimento variabile, una risposta è stata ottenuta in fase iniziale di trattamento in 11 casi (65%), mantenuta in 8 con una durata media di trattamento di 13 mesi (range 2-83); in un caso la terapia è stata interrotta per mancanza di risposta, in due per effetti collaterali. Effetti indesiderati sono stati osservati in 11 casi, soprattutto dolore neuropatico reversibile all'interruzione del trattamento (Fresneau *et al*, 2011).

Nel tentativo di far raggiungere al farmaco direttamente il sistema reticolo-endoteliale, in uno studio sono state somministrate piastrine incubate con vinblastina ("vinblastine-loaded platelets") (Ahn *et al*, 1978), ma i risultati non sono stati migliori di quelli ottenuti con la somministrazione e.v. del farmaco, ed in 3/16 pazienti si è osservata una significativa riduzione del numero delle piastrine entro 24 ore dall'infusione. Di fatto la vinblastina viene rapidamente eluita dalle piastrine.

Questa tecnica è stata però recentemente ripresa con la vincristina ("vincristine-loaded platelets") (Weigert *et al*, 2008; Weigert *et al*, 2010), sia per la ITP che per l'anemia emolitica immune. In dieci pazienti adulti con una di queste patologie l'infusione di piastrine incubate con 5 mg di vincristina e risospese in 50 ml di plasma, infuse in 30 minuti, ha portato in tutti i casi ad una risposta entro 3-8 giorni, persistita per più di 8 anni in 2/3 casi di anemia emolitica immune. I quattro pazienti con ITP (tre dei quali in età pediatrica) hanno tutti risposto, ma in tre casi con durata di 2-5 mesi (di 5 anni nel quarto, un bambino di 6 anni) (Shvidel *et al*, 2006).

Gli alcaloidi della vinca sono stati utilizzati in pazienti pediatrici e adulti con risultati variabili e transitori. A causa anche di possibili effetti collaterali, il loro utilizzo non può essere suggerito nella popolazione pediatrica (8.3-A).

Fattore VII attivato

Il fattore VII attivato aumenta la generazione della trombina sulla superficie delle piastrine attivate, e questo effetto lo rende un farmaco promettente per la prevenzione delle emorragie gravi in caso di ITP (Monroe *et al*, 2000). Di fatto, il fattore VII attivato ha dimostrato di avere un significativo effetto sui parametri coagulativi in pazienti con trombocitopenia, anche se l'efficacia è maggiore in caso di piastrinopenia da deficit di produzione ed è correlato al numero delle piastrine (Kristensen *et al*, 1996). Sono state pubblicate alcune descrizioni di casi che ne indicano l'efficacia in caso di emorragie gravi (Gerotziafas *et al*, 2002) e come profilassi dell'emorragia in previsione di intervento chirurgico in età pediatrica (Wròbel *et al*, 2006). Benché i casi siano pochi, i risultati sembrano essere buoni, e perciò il fattore VII attivato può essere considerato in caso di terapia di associazione (Kessler *et al*, 2002).

Solo in caso di sanguinamento grave non controllato è indicato utilizzare le trasfusioni di concentrati piastrinici (8.6-A) eventualmente associate a fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa) (7.9-B).

Acido ascorbico

A seguito dell'osservazione dell'aumento del numero delle piastrine in un paziente che aveva assunto vitamina C, nel 1988 fu pubblicato uno studio su 11 pazienti, in 7 dei quali si osservò una risposta (Brox *et al*, 1988). Sei casistiche (Toyama *et al*, 1990) hanno dato risultati meno incoraggianti, ma comunque con un aumento del numero delle piastrine nel 15% dei casi; in tutti venivano contemporaneamente somministrati altri farmaci (Verhoef *et al*, 1990; Godeau *et al*, 1990; Novitzky *et al*, 1992; Van der Beek-Boer *et al*, 1992).

Uno studio pubblicato nel 1993 su 12 adulti trattati con solo acido ascorbico (2 g al mattino per almeno 10 settimane) non ha osservato nessuna risposta significativa, con un solo paziente che ha raggiunto un numero di piastrine di $25 \times 10^9/l$, e gli altri restati con $<20 \times 10^9/l$ (Jubelirer *et al*, 1993; Win *et al*, 1990).

Per tale ragione l'utilizzo dell'acido ascorbico non può essere raccomandato data la scarsità di elementi a supporto (8.2-B).

Colchicina e idrossiclorochina

La colchicina è stata utilizzata nell'ipotesi che il suo effetto sull'assemblaggio dei microtubuli riducesse la distruzione delle piastrine opsonizzate ad opera dei macrofagi (Antoine *et al*, 1980). Gli alcaloidi della Vinca hanno un effetto simile, e perciò è stato suggerito che i due farmaci possano avere un effetto sinergico. Due casistiche su adulti degli anni '80 (Strother *et al*, 1984; Jim 1986) riportano dati contrastanti sull'efficacia della colchicina. Una terza casistica di sei pazienti adulti ha osservato una risposta completa in 4 e parziale in 2. In 3 pazienti era stata somministrata contemporaneamente vincristina, senza evidenti differenze nelle modalità di risposta (Bonnotte *et al*, 1999). Il principale effetto collaterale è una diarrea dose-dipendente.

L'antimalarico idrossiclorochina, che riduce il rischio di recidive del lupus (Canadian Hydroxychloroquine Study Group 1991) (oltre a controllarne le lesioni cutanee e mucose, l'astenia, il malessere, l'artrite ed il dolore pleurítico), si è dimostrato efficace nel controllo

della piastrinopenia immune di questa malattia (Arnal *et al*, 2002), e della ITP ANA positiva (≥ 160) indipendentemente dalla presenza del lupus negli adulti (Khellaf *et al*, 2014).

Non esistono ancora studi sulla ITP non associata a positività degli ANA.

Non esistono indicazioni all'utilizzo degli anti malarici nella ITP. Il loro uso non è pertanto raccomandato (8.5-A).

Bibliografia

- Agnello V, Pariser K, Gell J, Gelfand J, Turksoy RN (1983). Preliminary observations on danazol therapy of systemic lupus erythematosus: effect on DNA antibodies, thrombocytopenia and complement. *J Rheumatol* 10:682-7
- Ahn YS, Bymes JJ, Harrington WJ, Cayer ML, Smith DS, Brunskill DE, Pall LM (1978). The treatment of idiopathic thrombocytopenia with vinblastine-loaded platelets. *N Engl J Med* 298:1101-7 (V)
- Ahn YS, Hanington WJ, Mylvaganam R, Allen LM, Pall LM (1984). Slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 100:192-6 (V)
- Ahn YS, Hanington WJ, Seelman RC, Eytel CS (1974). Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias. *N Engl J Med* 291:376-80 (V)
- Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R, Pall LM, So AG (1983). Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 308:1396-9 (V)
- Ahn YS, Mylvaganam R, Garcia RO, Kim CI, Palow D, Hanington WJ (1987). Low-dose danazol therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 107:177-81 (V)
- Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, Garcia R, Duncan R, Hanington WJ (1989). Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann Intern Med* 111:723-9 (V)
- Almagro D (1985). Danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 74:120
- Ambriz R, Pizzuto J, Morales M, Chavez G, Guillen C, Aviles A (1986). Therapeutic effect of danazol on metrorrhagia in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Nouv Rev Fr Hematol* 28:275-9 (V)
- Andrès E, Zimmer J, Noel E, Kaltenbach G, Koumariou A, Maloisel F (2003). Idiopathic thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis in 139 patients of the influence of age on the response to corticosteroids, splenectomy and danazol. *Drugs Aging* 20:841-6 (V)
- Antoine JC, Maurice M, Feldmann G, Avrameas S (1980). In vitro and in vivo effects of colchicine and vinblastine on the secretory process of antibody-producing cells. *J Immunol* 125:1939-1949
- Arnall C, Piette JC, Léone J, Taillan B, Hachulla E, Roudot-Thoraval F, Papo T, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. (2002). Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol* 29:75-83. (V)
- Arrowsmith JB, Dreis M (1986). Thrombocytopenia after treatment with Danazol. *N Engl J Med* 314:585
- Barclay JA, Ziemba SE, Ibrahim RB (2011). Dapsone-induced methemoglobinemia: a primer for clinicians. *Ann Pharmacother* 45:1103-15
- Bonnotte B, Gresset AC, Chvetzoff G, Martin F, Lorcerie B, Chauffert B (1999). Efficacy of colchicine alone or in combination with vinca alkaloids in severe corticoid-resistant thrombocytopenic purpura: six cases. *Am J Med* 107:645-6 (V)
- Bouroncle BA, Doan CA (1966). Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura treated with azathioprine. *N Engl J Med* 275:630-635 (V)
- Bouroncle BA, Doan CA (1969). Treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 207:2049-52 (V)
- Brox AG, Howson-Jan K, Fauser AA (1988). Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with ascorbate. *Br J Haematol* 70:341-4 (V)
- Buelli M, Cortelazzo S, Viero P, Minetti B, Comotti B, Bassan R, Barbui T (1985). Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 74:97-8 (V)
- Burton IE, Roberts BE, Child JA, Montgomery DA, Raper CGL (1976). Responses to vincristine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br Med J* 2:918 (V)
- Cervantes F, Rozman C, Feliu E, Montserrat E, Diuemenjo C, Granena A (1980): Low-dose vincristine in the treatment of corticosteroid refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in non-splenectomized patients. *Postgrad Med J* 56:711-4 (V)
- Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R (2008). Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 93:e61-2 (V)
- Choudhry VP, Kashyap R, Ahlawat S, Pati HP (1995). Vinblastine and danazol therapy in steroid resistant childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 61:157-62. (V)

- Cui ZG, Liu XG, Qin P, Hou M, Wu SL, Peng J, Zhao HG, Wang HY, Zhao CT (2013). Recombinant human thrombopoietin in combination with cyclosporin A as a novel therapy in corticosteroid-resistant primary immune thrombocytopenia. *Chin Med J (Engl)* 126:4145-8 (III)
- Damodar S, Viswabandya A, George B, Mathews V, Chandy M, Srivastava A (2005). Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults--a report on 90 patients. *Eur J Haematol* 75:328-31 (V)
- Durand JM, Lefèvre P, Hovette P, Issifi S, Mongin M (1991). Dapsone for thrombocytopenic purpura related to human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 90:675-7 (V)
- Edelmann DZ, Knobel B, Virag I, Meytes D (1990). Danazol in non-splenectomized patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Postgrad Med J* 66:827-30 (V)
- Elion Gb, Callahan S, Rundles RW, Hitchings GH (1963). Relationship between metabolic fates and antitumor activities of thiopurines. *Cancer Res* 23:1207-17
- Emilia G, Morselli M, Luppi M, Longo G, Marasca R, Gandini G, Ferrara L, D'Apollo N, Potenza L, Bertesi M, Torelli G (2002). Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 99:1482-1485 (V)
- Facon T, Caulier MT, Wattel E, Jouet JP, Bauters F, Fenaux P (1994). A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus i.v. injection in idiopathic thrombocytopenic purpura: A report on 42 patients. *Br J Haematol* 86:678-80 (II)
- Fenaux P, Quiquandon I, Caulier MT, Simon M, Walter MP, Bauters F (1990). Slow infusions of vinblastine in the treatment of adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 43 cases. *Blut* 60:238-41 (V)
- Flores A, Carles J, Junca J, Abella E (1990). Danazol therapy in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 45:109-10 (V)
- Fresneau B, Petit A, Courcoux MF, Tabone MD, Auvrignon A, Landman-Parker J, Leverger G (2011). Vinblastine in the treatment of children and adolescents with refractory immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 86:785-7 (V)
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I (1996). Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 88:3-40.
- Gerotziapas GT, Zervas C, Gavrielidis G, Tokmaktsis A, Hatjiharissi E, Papaioannou M, Lazaridou A, Constantinou N, Samama MM, Christakis J (2002). Effective hemostasis with rFVIIa treatment in two patients with severe thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage. *Am J Hematol* 69:219-22 (V)
- Gesundheit B, Cividalli G, Freeman A, Yatziv S, Koren G, Baruchel S (2001). Cyclosporin A in the treatment of refractory immune thrombocytopenia purpura in children. *Eur J Haematol* 66:347-51 (V)
- Godeau B, Bierling P (1990). Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with ascorbate. *Br J Haematol* 75:289-90
- Godeau B, Oksenhendler E, Bierling P (1993). Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 44:70-2. (V)
- Hill QA (2015). How does dapsone work in immune thrombocytopenia? Implications for dosing. *Blood* 125:3666-8
- Hill W, Landgraf R (1985). Successful treatment of amegakaryocytic thrombocytopenic purpura with cyclosporine. *N Engl J Med* 312:1068
- Jim RT (1986). Therapeutic use of colchicine in thrombocytopenia. *Hawaii Med J* 45:225-6
- Joseph A, Evans DI (1982). Immunosuppressive treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Paediatr Scand* 71:467-9 (V)
- Jubelirer SJ: (1993). Pilot study of ascorbic acid for the treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 43:44-46 (V)
- Kappers-Klunne MC, Vant't Veer MB (2001). Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 114:121-125 (III)
- Kelsey PR, Schofield KP, Geary CG (1985). Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) treated with cyclosporine. *Br J Haematol* ;60:197-8
- Kelton JG, McDonald JWD, Barr RM, Walker I, Nicholson W, Neame PB, Hamid C, Wong TY, Hirsh J (1981). The reversible binding of vinblastine to platelets: implications for therapy. *Blood* 57:431-8 (V)
- Kessler C (2002). Haemorrhagic complications of thrombocytopenia and oral anticoagulation: Is there a role for recombinant activated factor VII? *Intensive Care Med* 28:S228-34.
- Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Bierling P, Michel M, Godeau B (2014). Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *Am J Hematol* 89:194-8 (V).
- Kotlarek-Haus S, Podolak-Dawidziak M (1987). Danazol in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to corticosteroids. *Folia Haematol* 114:768-76 (V)

- Kristensen J, Killander A, Hippe E, Helleberg C, Ellegard J, Holm M, Kutti J, Mellqvist UH, Johansson JE, Glazer S, Hedner U (1996). Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis*. 1996;26:159-64 **(V)**
- Laros RK, Penner JA (1971) Refractory thrombocytopenic purpura treated successfully with cyclophosphamide. *JAMA* 15,445-9 **(V)**
- Linares M, Cervero A, Sanchez M, Garcia S, Miguel-Sosa A, Miguel-Garcia A, Miguel-Borja JM (1988). Slow infusion of vincristine in the treatment of refractory thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 80:173.4 **(V)**
- Lorenz M, Wozel G, Schmitt J (2012). Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 92:194-9.
- Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumariou A, Dufour P (2004). Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 116:590-4 **(V)**
- Manoharan A (1987). Danazol therapy in patients with immune cytopenias. *Aust NZ J Med* 17:613-4
- Manoharan A (1986). Slow infusion of vincristine in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 21:135-8 **(V)**
- Manoharan A (1991). Targeted-immunosuppression with vincristine infusion in the treatment of immune thrombocytopenia. *Aust NZ J Med* 21:405-7 **(V)**
- Matsumura O, Kawashima Y, Kato S, Sanaka T, Teraok S, Kawai T, Hondo H, Fichinoue S, Takahashi K, Toma H, Ota K, Sugino N (1988). Therapeutic effect of cyclosporine in thrombocytopenia associated with autoimmune disease. *Transplant Proc* 20:317-22
- Mazzucconi MG, Francesconi M, Falcione E, Ferrari A, Gandolfo GM, Ghiradini A, Tirindelli MC (1987). Danazol therapy in refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 77:45-7 **(V)**
- McVerry BA, Auger M, Bellingham AJ (1985). The use of danazol in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 61:145-8 **(V)**
- Meeker ND, Goldsby R, Terrill KR, Delaney KS, Slayton WB (2003). Dapsone therapy for children with immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:173-5
- Monroe DM, Hoffman M, Allen GA, Roberts HR (2000). The factor VII-platelet interplay: effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopathia. *Semin Thromb Hemost* 26:373-7
- Moskowitz IP, Gaynon PS, Shahidi NT, Cripe TP (1999). Low-dose cyclosporin A therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 21:77-9
- Moss C, Hamilton PJ (1988). Thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus responsive to dapsone. *BMJ* 297:266
- Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Sailler L (2015). Exposure to non-corticosteroid treatments in adult primary immune thrombocytopenia before the chronic phase in the era of thrombopoietin receptor agonists in France. A nationwide population-based study. *Autoimmun Rev* 14:168-73 **(I)**
- Nalli G, Sajeva MR, Maffe GC, Ascari E (1988). Danazol therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Haematologia* 73:55-7,
- Novitzky N, Wood L, Jacobs P (1992). Treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura with ascorbate. *South African Med J* 8:44-5
- Patel AP, Patil AS (2015). Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Platelets* 26:164-7 **(V)**
- Perrotta S, Amendola G, Locatelli F, Conte ML, Rossi F, d'Urzo G, Nobili B (2003). Treatment with short-term, high-dose cyclosporin A in children with refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 121:143-7 **(V)**
- Pizzuto J, Ambriz R (1984). Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: multicentric trial of the cooperative Latin American group on hemostasis and thrombosis. *Blood* 64:1179-83 **(V)**
- Pusiol A, Nocerino A, Passone E, Tenore A (2012). Dapsone treatment in a girl with severe chronic thrombocytopenic purpura. Does it work? Do not touch it! *Minerva Pediatr* 64:545-7
- Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F (1990). Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A report on 53 cases. *Br J Haematol* 74:223-8 **(V)**
- Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ (1995). Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 85:351-8 **(V)**
- Richmond J, Woodruff MF, Cumming Ra, Donald KW (1963). A case of idiopathic thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia treated with thymic irradiation and by administration of imuran and actinomycin-C. *Lancet* 20:125-8
- Sauvetre G, Mahévas M, Limal N, Guillaud C, Khellaf M, Bierling P, Languille L, Delbos F, Noizat-Pirenne F, Michel M, Godeau B (2015). Cutaneous rash and dapsone-induced hypersensitivity syndrome a

- common manifestation in adult immune thrombocytopenia. Presentation and outcome in 16 cases. *Am J Hematol* 90:E201-2. **(V)**
- Schiff DE, Roberts WD, Sue YJ (2006). Methemoglobinemia associated with dapsone therapy in a child with pneumonia and chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 28:395-8
- Schreiber AD, Chien P, Tomaski A, Cines DB (1987). Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 316:503-8 **(V)**
- Schultz KR, Strahlendorf C, Warriar I, Ravindranath Y (1995). Cyclosporin A therapy of immune-mediated thrombocytopenia in children. *Blood* 85:1406-8 **(V)**
- Schwartz R, Dameshek W (1962). The treatment of autoimmune hemolytic anemia with 6-mercaptopurine and thioguanine. *Blood* 19:483-500 **(V)**
- Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M, Berrebi A (2006). Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia: rethinking old cures. *Am J Hematol* 81:423-5 **(V)**
- Simon M, Jouet J, Fenaux P, Pollet J, Walter M, Bauters F (1987). The treatment of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Infusion of vinblastine in ITP. *Eur J Haematol* 39:193-6 **(V)**
- Srichaijul T, Boonpucknavig S, Archararit N, Chaisiri-pumkeeree W (1980). Chronic immunologic thrombocytopenic purpura. Results of cyclophosphamide therapy before splenectomy. *Arch Intern Med* 140:636-980 **(V)**
- Stirnemann J, Kaddouri N, Khellaf M, Morin AS, Prendki V, Michel M, Mekinian A, Bierling P, Fenaux P, Godeau B, Fain O (2015). Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia: a retrospective study of 35 patients. *Eur J Haematol* 96:269-75 **(V)**
- Strother SV, Zuckerman KS, Lo Buglio AF (1984). Colchicine therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 144:2198-200 **(V)**
- Sussman LN (1967). Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 202:259-63 **(V)**
- The Canadian Hydroxychloroquine Study Group (1991). A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 324:150–154 **(I)**
- Toyama K, Ohyashiki K, Nehashi Y, Ohyashiki JH (1990). Ascorbate for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 75:623-7 **(V)**
- Van der Beek-Boer JW, Van Oers MHJ, Von dem Borne AEGK, Klaassen RJJ (1992). Ascorbate for the treatment of ITP. *Eur J Haematol* 48:61-2. **(V)**
- Velu TJ, Debusscher L, Stryckmans PA (1987). Cyclosporine for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 38:95
- Verhoef GE, Boonen S, Boogaerts MA (1990). Ascorbate for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 74:234-5
- Verlin M, Laros RK, Penner JA (1976). Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol* 1:97-104 **(V)**
- Weigert O, Wittmann G, Gruetzner S, Cnossen J, Becker MC, Dreyling M, Ostermann H (2008). Successful salvage treatment of chronic refractory immune thrombocytopenia using a simplified method to generate vincristine-loaded platelets. *Thromb Haemost* 100:705-7
- Weigert O, Wittmann G, Grütznert S, Christ O, Christ B, Rank A, Ostermann H (2010). Vincristine-loaded platelets for immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 104:418-9.
- Weinman B, Maxwell I, Hryniuk W (1974). Intermittent cyclophosphamide treatment of autoimmune thrombocytopenia. *Can Med Assoc J* 111:1100-2 **(V)**
- Win N, Matthey F, Davies SC (1990). Ascorbate for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 75:623-7
- Wróbel G, Dobaczewski G, Patkowski D, Sokół A, Grotthus E (2006). Experiences with recombinant activated factor VII in the treatment of severe refractory thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 47(5 Suppl):729-30
- Zhang FR, Liu H, Irwanto A, Fu XA, Li Y, Yu GQ, Yu YX, Chen MF, Low HQ, Li JH, Bao FF, Foo JN, Bei JX, Jia XM, Liu J, Liany H, Wang N, Niu GY, Wang ZZ, Shi BQ, Tian HQ, Liu HX, Ma SS, Zhou Y, You JB, Yang Q, Wang C, Chu TS, Liu DC, Yu XL, Sun YH, Ning Y, Wei ZH, Chen SL, Chen XC, Zhang ZX, Liu YX, Pulit SL, Wu WB, Zheng ZY, Yang RD, Long H, Liu ZS, Wang JQ, Li M, Zhang LH, Wang H, Wang LM, Xiao P, Li JL, Huang ZM, Huang JX, Li Z, Liu J, Xiong L, Yang J, Wang XD, Yu DB, Lu XM, Zhou GZ, Yan LB, Shen JP, Zhang GC, Zeng YX, de Bakker PI, Chen SM, Liu JJ. (2013). HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med* 369:1620-8 **(III)**.

11. Splenectomia

Indicazioni e modalità

La splenectomia è un'opzione terapeutica nei pazienti con ITP cronica essendo la milza la sede principale sia della produzione di autoanticorpi, sia della rimozione delle piastrine rivestite da autoanticorpi. Il ricorso alla splenectomia è usualmente considerato un intervento di seconda o terza linea dopo il fallimento della terapia medica per la natura invasiva dell'intervento, per i rischi a lungo termine di infezioni gravi da germi capsulati e per il rischio tromboembolico. Infatti, in un'indagine eseguita tra 295 pediatri ematologi appartenenti all'American Society of Pediatric Hematology Oncology (ASPHO), in cui si chiedevano le scelte terapeutiche ipotetiche di fronte a un caso clinico di una bambina di 5 anni, con una storia di ITP cronica da più di 1 anno, non responsiva a steroidi, IVIG, immunoglobulina anti-D, la maggioranza, il 66%, rispondeva di essere favorevole a terapie mediche sperimentali ulteriori come il rituximab mentre solo il 33% era favorevole ad avviare la paziente alla splenectomia; inoltre, in caso di non risposta a un trattamento sperimentale, solo il 47% era favorevole ad avviare la paziente la splenectomia (Neunert *et al*, 2008). D'altro canto, l'età maggiore di 10 anni e la persistenza dei sintomi emorragici sono indicatori predittivi di fallimento della terapia medica di prima linea (steroidi, IVIG, anti-D); inoltre, indipendentemente dall'età, la possibilità di osservare una remissione spontanea diminuisce con l'aumento della durata dell'ITP cronica (Kuhne *et al*, 2007; Aronis *et al*, 2004). In una valutazione del Gruppo di Studio Cooperativo Intercontinentale sulla ITP cronica (ICIS), i fattori predittivi di successo per l'intervento di splenectomia sono risultati l'età maggiore, la durata prolungata di ITP e il sesso maschile (Kuhne 2013). In uno studio italiano, la storia clinica di risposta allo steroide o alle IVIG, seppur transitoria, si associava al successo della splenectomia. Inoltre, l'intervento si associava a un miglioramento della qualità di vita in termini di attività sportiva e sociale in tutti i pazienti con risposta completa e nel 50% dei pazienti con risposta incompleta alla splenectomia (Ramenghi *et al*, 2006).

In tabella 1 sono riportati i principali studi pubblicati negli ultimi anni riguardanti la splenectomia per ITP cronica in età pediatrica (Kim *et al*, 2014; Kuhne *et al*, 2013; Ferrara *et al*, 2012; Gwilliam *et al*, 2012; Bansal *et al*, 2010; Belletrutti *et al*, 2007; Donato *et al*, 2006; Ramenghi *et al*, 2006; Watts *et al*, 2004; Aronis *et al*, 2004). Si tratta di lavori retrospettivi relativi a casistiche di singoli centri o di registro in cui non sono riportati omogeneamente tutti gli indicatori di interesse come il tipo di splenectomia eseguito, la risposta a breve e a lungo termine, l'incidenza delle complicanze infettive, la mortalità post-operatoria e i fattori predittivi di risposta alla splenectomia. Una risposta completa alla splenectomia a lungo termine viene riportata nel 70-97% dei casi, eccetto uno studio in cui la risposta si assesta al 50%. Il tipo di splenectomia (laparotomia contro laparoscopia) è specificato solo in alcuni lavori mentre le complicanze infettive sono risultate del 3,5-5% con una mortalità compresa tra 0-1%.

I fattori predittivi di risposta alla splenectomia sono risultati il picco di PLT post-intervento e/o un'elevato valore di PLT a distanza di 1 mese o più dall'intervento, una conta elevata di PLT pre-intervento, una storia di risposta a IVIG e/o steroide pre-splenectomia, il sesso maschile, l'età maggiore (puberale o adolescenziale), la durata dell'ITP cronica.

Diverse linee guida finora pubblicate sono concordi nel raccomandare la splenectomia nel caso di ITP cronica refrattaria a 2 o più linee di terapia medica (steroidi, IVIG, anti-D), purchè siano presenti le seguenti condizioni: a) diagnosi di ITP cronica antecedente di almeno 12-24 mesi, b) età del paziente alla splenectomia > 5 anni, c) presenza di una piastrinopenia sintomatica con compromissione della qualità di vita per la frequenza delle ospedalizzazioni e/o gli effetti collaterali della terapia medica, d) assenza di

controindicazioni all'intervento, se si eccettua la presenza di piastrinopenia grave (George *et al*, 1996, British Committee for Standards in Haematology, 2003; De Mattia *et al*, 2010). In conclusione, **fatte salve le condizioni di urgenza immediata (pericolo di vita per emorragie non controllabili) la splenectomia può essere indicata nei casi di ITP cronica refrattaria a 2 o più linee di terapia medica (steroidi, IVIG, anti-D) quando siano presenti le condizioni sotto riportate:**

- **l'età del paziente alla splenectomia > 5 anni;**
- **si è in presenza di una piastrinopenia sintomatica con compromissione della qualità di vita per la frequenza delle ospedalizzazioni e/o gli effetti collaterali della terapia medica (8.2-A).**

L'introduzione dei nuovi trattamenti della ITP cronica come il rituximab e gli agonisti della trombopoietina pongono la questione di quando utilizzarli rispetto alla scelta della splenectomia.

Nel confronto diretto, nella popolazione adulta, l'efficacia della splenectomia è risultata superiore al trattamento con rituximab. In uno studio "real life" in cui sono stati confrontati 43 pazienti trattati con rituximab con 62 pazienti sottoposti a splenectomia, la probabilità di risposta a 1 anno dei 2 trattamenti (dove per risposta si considerava l'assenza di eventi quali la morte o ospedalizzazione per emorragia o infezione) è risultata 4,4 volte superiore per la splenectomia rispetto al rituximab (Moulis *et al*, 2014). Inoltre, in uno studio su pazienti adulti dove è stata valutata la risposta a lungo termine alla splenectomia dopo un'osservazione mediana di 20 anni, l'intervento è risultato curativo nell'85% dei pazienti con cinetica di sequestro piastrinico pre-intervento prevalentemente splenica e nel 50% nei pazienti con cinetica di sequestro piastrinico non splenico (epatica o diffusa). In entrambi i casi, la risposta è comunque superiore a quella ottenuta a lungo termine dopo trattamento con rituximab (Palandri *et al*, 2014).

Nelle linee guida dell'International Consensus Report, rituximab ed agonisti della trombopoietina sono considerati trattamenti di seconda linea al pari della splenectomia mentre nell'aggiornamento delle linee guida ASH del 2011, l'utilizzo degli agonisti della trombopoietina è riservato ai pazienti ricaduti dopo splenectomia o con controindicazioni alla splenectomia (Provan *et al*, 2010, Neunert *et al*, 2011). In tutte queste linee guida viene sempre confermato l'efficacia terapeutica della splenectomia, pari, dopo 5 anni, al 60-70% negli adulti e al 70-80% nei casi pediatrici (Zoghiami-Rintelen *et al*, 2003, Vianelli *et al*, 2005, Vianelli *et al*, 2013, Zimmer *et al*, 2004, Blanchette and Price, 2003), ma in tutte manca un preciso algoritmo in cui sia definito il momento in cui inserire la scelta della splenectomia nella strategia terapeutica della ITP cronica rispetto al rituximab e agli agonisti trombopoietinici. Al di fuori di protocolli sperimentali, la decisione va pertanto personalizzata sulla base della storia clinica e dei sanguinamenti del paziente, sull'età, sulla presenza di terapie concomitanti o di comorbidità, sullo stile e qualità di vita, sulle aspettative del paziente e dei familiari e sull'adesione al trattamento medico (Ghanima *et al*, 2012).

Per quanto sopra esposto, **nell'ambito dei trattamenti di seconda linea, sebbene la splenectomia si sia dimostrata più efficace del rituximab nel mantenimento dell'incremento piastrinico a lungo termine (studi su popolazione adulta), si ritiene di posporre tale intervento all'utilizzo del monoclonale in quanto la splenectomia è irreversibile e il Rituximab si è dimostrato ben tollerato nella popolazione pediatrica (7.9-B).**

Vi è una notevole difformità con cui la splenectomia viene preparata nella fase pre-operatoria e seguita nella fase post-operatoria. Il gruppo ICIS ha infatti rilevato che il 15% dei pazienti con ITP cronica sono sottoposti all'intervento senza essere stati precedentemente vaccinati, che il 50% dei pazienti viene ancora sottoposto a splenectomia laparotomica invece che a splenectomia laparoscopica, meno invasiva, e

che vi è un'ampia variabilità nelle misure di vaccinazioni e di profilassi antibiotica post-intervento (Kuhne 2013). È stato dimostrato che la splenectomia elettiva laparoscopica si associa a degenze brevi con rapido recupero post-operatorio e dimissione del paziente in 2-3 giorni nonostante valori mediani pre-operatori di PLT $25 \times 10^9/l$ o valori pre-operatori inferiori a $10 \times 10^9/l$ (Gwilliam *et al*, 2012; Szold *et al*, 2002, Wang *et al*, 2013). Pertanto, **quando la splenectomia è eseguita in elezione, l'uso della tecnica laparoscopica è da preferire perchè permette una minore morbilità post-intervento (7.8-A).**

Complicanze e misure preventive

Un valore di PLT pre-operatorio $<20 \times 10^9/l$ rappresenta il fattore associato ad una maggiore morbilità post-intervento definita come maggior durata della degenza, maggior numero di sanguinamenti, maggior numero di trasfusioni, e maggior numero di complicanze post-chirurgiche, per cui è giustificato cercare di aumentare il livello di PLT oltre questa soglia nella fase pre-operatoria (Keidar *et al*, 2005).

Le complicanze infettive secondarie alla splenectomia sono ben note e, nonostante l'ampia disponibilità di linee guida e raccomandazioni ufficiali (Strikas *et al*, 2015; Cimaz *et al*, 2001; Centers for Disease Control and Prevention, 2013; Centers for Disease Control and Prevention, 2010; Prevention e control of meningococcal disease, 2013; Davies *et al*, 2002; MacNeil *et al*, 2014), diversi studi dimostrano che le misure preventive sono in gran parte disattese (Moulis *et al*, 2015; Kyaw *et al*, 2002; Wolberg *et al*, 2000). Il rischio di sviluppare infezioni gravi post-splenectomia (OPSI) varia tra le diverse casistiche. Un'ampia metanalisi ha riportato un'incidenza di sepsi post-splenectomia nel 3.2% dei soggetti splenectomizzati con un tasso di mortalità di 1.4% (Bisharat *et al*, 2001). È stato osservato che i pazienti splenectomizzati per cause ematologiche presentano un rischio infettivo più alto rispetto ai soggetti splenectomizzati per altre cause, tuttavia l'indicazione alla splenectomia per ITP si associa al rischio infettivo più basso (2.1% di sepsi con mortalità di 1.2%) tra le malattie ematologiche. Dati su una coorte di pazienti italiani affetti da ITP cronica riportano un rischio di sepsi post-splenectomia pari a 0.29 per 100 pazienti/anno (Ramenghi *et al*, 2006). I risultati preliminari dal primo censimento italiano su 523 soggetti asplenicizzati osservati per una media di 10 anni confermano che la ITP non rientra tra le malattie a più alto rischio di OPSI a differenza delle sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti (NTDT) e della malattia drepanocitica, che presentano un rischio significativamente più alto di infezioni gravi (Casale *et al*, 2014; Casale *et al*, 2012). Per tale ragione, **quando viene programmata la splenectomia in elezione, nei casi non precedentemente vaccinati, è indispensabile procedere a vaccinazione per germi capsulati nelle 2-4 settimane che precedono l'intervento chirurgico (8.9-A). Sono raccomandate le seguenti vaccinazioni, le cui indicazioni e relative schedule sono dettagliate nelle tabelle correlate: antipneumococco (tabelle 2 e 3); antimeningococco (tabelle 4 e 5); anti-*Haemophilus Influenzae* tipo b (tabella 6); antinfluenzale, raccomandata annualmente (8.7-A).**

Il rischio maggiore di infezioni gravi è stato osservato nei primi anni dopo la splenectomia (Holdsworth *et al*, 1991, Thomsen *et al*, 2009); anche nell'ampia coorte italiana di pazienti asplenicizzati, il 50% delle infezioni gravi è stato riportato nei primi 2 anni dopo la splenectomia, confermando la necessità di una vigilanza molto stretta particolarmente nei primi anni dopo la splenectomia (Casale *et al*, 2014). **La profilassi antibiotica è raccomandata in tutti i pazienti splenectomizzati nei primi 5 anni di vita e nei soggetti splenectomizzati oltre i 5 anni di età nei primi due anni dopo la splenectomia e/o se vi è stato un precedente episodio di infezione grave o vi sono condizioni di particolare rischio infettivo (8.2-B).** Tuttavia i numerosi casi di OPSI anche a distanza di decenni dalla splenectomia dimostrano che il rischio infettivo persiste per

tutta la vita ed è necessario mettere in atto tutte le misure preventive e mantenere un alto livello di attenzione per la gestione immediata delle infezioni nei soggetti splenectomizzati (Robinette *et al*, 1977; Schwartz *et al*, 1982). Quindi **si raccomanda di educare il paziente e i familiari alla corretta gestione degli episodi di febbre post-splenectomia (8.8-A)**.

Dunque profilassi antibiotica nei primi due anni dopo la splenectomia, vaccinazioni e gestione immediata degli eventi febbrili rappresentano punti fondamentali per la corretta gestione dei pazienti splenectomizzati (Price *et al*, 2006; Price *et al*, 2007; Spelman *et al*, 2008; Working Party of the British Committee for Standards in Hematology Clinical Haematology Task Force, 1996; Kaplan *et al*, 1992; Piano Nazionale Vaccini, 2005).

Bibliografia

- Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, Pergantou H, Keramidas D (2004). Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Paediatr* 93:638-42 (V)
- Bansal D, Bhamare TA, Trehan A, Ahluwalia J, Varma N, Marwaha RK (2010). Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Blood Cancer* 54:403-7 (V)
- Belletrutti M, Ali K, Barnard D, Blanchette V, Chan A, David M, Luke B, Price V, Ritchie B, Wu J; Canadian Pediatric Chronic ITP Working Group.; Canadian Pediatric Thrombosis and Hemostasis Network (2007). Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: a survey of the canadian experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 29:95-100
- Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R (2001). Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 43:182-86 (V).
- Blanchette VS, Price V (2003). Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: unresolved issues. *J Pediatr Hematol Oncol* 25(Suppl 1):S28-33
- British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force (2003). Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 120:574-96.
- Casale M, Capozzi G, Saracco P, Graziadei G, Zecca M, Tolva A, Baronci C, Masera N, Corti P, Ladogana S, Maruzzi M, Casini T, Notarangelo LD, Sau A, Verzegnassi F, Facchini E, Colombatti R, Sainati L, Russo G, Samperi P, Miano M, Fioredda F, Farruggia P, Vasta I, Capolsini I, Giordano P, Pusiol A, Filosa A, Palazzi G, Perrotta S (2014). Primo Censimento Nazionale dei soggetti con asplenia: risultati preliminari dal Network Italiano Asplenia. VIII Congresso Nazionale S.I.T.E, Genova 9-11 Ottobre 2014 (V).
- Casale M, Ciliberti A, Colombatti R, Del Vecchio GC, De Mattia D, Fabrizzi B, Favara Scacco C, Giordano P, Kiren V, Ladogana S, Masera N, Nocerino A, Notarangelo LD, Palazzi G, Perrotta S, Pusiol A, Regalia A, Russo G, Sainati L, Samperi P, Saracco P, Zecca M (2012). Linee Guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Gruppo di Lavoro "Patologia del globulo rosso". <http://www.aieop.org/web/?q=lineeguida.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:521-4.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (2010). Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:1102-6.
- Cimaz R, Mensi C, D'Angelo E, Fantola E, Milone V, Biasio LR, Carnelli V, Zanetti AR (2001). Safety and immunogenicity of a conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae type b* in splenectomized and non splenectomized patients with Cooley anemia. *J Infect Dis* 183:1819-21 (V).
- Davies JM, Barnes R, Milligan D (2002). Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2:440-3.
- De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, De Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L, Jankovic M, Molinari AC, Zecca M, Nobili B, Giordano P; AIEOP-ITP Study Group (2010). Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematol* 123:96-109.
- Donato H, Picón A, Rapetti MC, Rosso A, Schwartzman G, Drozdowski C, Di Santo JJ (2006). Splenectomy and spontaneous remission in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 47(5 Suppl):737-9 (V)

- Ferrara M, Bertocco F, Ferrara D, Capozzi L (2012). Chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood: pathogenetic mechanisms and management. *Hematology* 17:363-6
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I (1996). Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 88:3-40.
- Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB (2012). How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 120:960-9
- Gwilliam NR, Lazar DA, Brandt ML, Mahoney DH Jr, Wesson DE, Mazziotti MV, Nuchtern JG, Lee TC (2012). An analysis of outcomes and treatment costs for children undergoing splenectomy for chronic immune thrombocytopenia purpura. *J Pediatr Surg* 47:1537-41 **(V)**.
- Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A (1991). Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 78:1031-38.
- Kaplan SL, Duckett T, Mahoney DH Jr, Kennedy LL, Dukes CM, Schaffer DM, Mason EO Jr. (1992). Immunogenicity of *Haemophilus influenzae type b* polysaccharide- tetanus protein conjugate vaccine in children with sickle hemoglobinopathy or malignancies, and after systemic *Haemophilus influenzae type b* infection. *J Pediatr* 120:367-70 **(IV)**.
- Keidar A, Feldman M, Szold A (2005). Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol* 80:95-100 **(V)**.
- Kim DJ, Chung JH (2014). Long-term results of laparoscopic splenectomy in pediatric chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Surg Treat Res* 86:314-8 **(V)**
- Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, Ramenghi U, Donato H, Tamminga RY, Rischewski J, Berchtold W, Imbach P; Intercontinental Childhood ITP Study Group (2007). Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: a prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 49:829-34 **(V)**.
- Kühne T (2013). Update on the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS) and on the Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP (PARC ITP). *Pediatr Blood Cancer* 60(Suppl 1):S15-8
- Kyaw MH, Holmes EM, Chalmers J, Jones IG, Campbell H. (2002). A survey of vaccine coverage and antibiotic prophylaxis in splenectomised patients in Scotland. *J Clin Pathol* 55:472-4 **(V)**.
- MacNeil JR, Rubin L, McNamara L, Briere EC, Clark TA, Cohn AC (2014). Use of MenACWY-CRM vaccine in children aged 2 through 23 months at increased risk for meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:527-30.
- Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Mahévas M, Montastruc JL, Sailler L (2015). Need for an improved vaccination rate in primary immune thrombocytopenia patients exposed to rituximab or splenectomy. A nationwide population-based study in France. *Am J Hematol* 90:301-5 **(V)**.
- Moulis G, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Adoue D (2014). Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol* 89 :41-6 **(III)**
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117:4190-207
- Neunert CE, Bright BC, Buchanan GR (2008). Severe chronic refractory immune thrombocytopenic purpura during childhood: a survey of physician management. *Pediatr Blood Cancer* 51:513-6.
- Palandri F, Poverelli N, Catani L, Sollazzo D, Romano M, Levorato M, Vianelli N (2014). The choice of second-line therapy in steroid-resistant immune thrombocytopenia: role of platelet kinetics in a single-centre long-term study. *Am J Hematol* 89:1047-50 **(V)**.
- Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Ministero della Salute. Commissione Vaccini. Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. Seconda Edizione. Capitolo 21; 517- 550, 2005.
- Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (2013). *MMWR Recomm Rep* 62(RR-2):1-28.
- Price VE, Blanchette VS, Ford-Jones EL (2007). The prevention and management of infections in children with asplenia or hyposplenia. *Infect Dis Clin North Am* :697-710
- Price VE, Dutta S, Blanchette VS, Butchart S, Kirby M, Langer JC, Ford-Jones EL (2006). The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 46:597-603.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ (2010). International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115:168-186

- Ramenghi U, Amendola G, Farinasso L, Giordano P, Loffredo G, Nobili B, Perrotta S, Russo G, Zecca M (2006). Splenectomy in children with chronic ITP: long-term efficacy and relation between its outcome and responses to previous treatments. *Pediatr Blood Cancer* 47(5 Suppl):742-5 (V).
- Robinette CD, Fraumeni JF (1977). Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-45 war. *Lancet* 2:127-29 (V).
- Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Melton LJ 3rd, Offord KP (1982). Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* 248: 2279-83 (V).
- Spelman D, Buttery J, Daley A, Isaacs D, Jennens I, Kakakios A, Lawrence R, Roberts S, Torda A, Watson DA, Woolley I, Anderson T, Street A, Australasian Society for Infectious Diseases (2008). Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Int Med J* 38:349-356.
- Strikas RA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); ACIP Child/Adolescent Immunization Work Group (2015). Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years--United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64:93-4.
- Szold A, Kais H, Keidar A, Nadav L, Eldor A, Klausner JM (2002). Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a surgical disease. *Surg Endosc* 16:155-8
- Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, Sørensen HT (2009). Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 151:546-555 (V).
- Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, Barbui T, Tura S, Baccarani M, Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Ematologiche dell'Adulto (2005). Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 90:72-7 (V).
- Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, Stasi R, Joelsson J, Johansson E, Ruggeri M, Zaja F, Cantoni S, Catucci AE, Candoni A, Morra E, Björkholm M, Baccarani M, Rodeghiero F (2013). Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica* 98:875-80 (V).
- Wang M, Zhang M, Zhou J, Wu Z, Zeng K, Peng B, Niu T (2013). Predictive factors associated with long-term effects of laparoscopic splenectomy for chronic immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 97:610-6 (V).
- Watts RG (2004). Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr (Phila)* 43:691-702 (V).
- Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M (2000). Pneumococcal vaccine administration associated with splenectomy: The need for improved education, documentation, and the use of a practical checklist. *Am J Hematol* 65:25- 9.
- Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force (1996). Guidelines for the prevention and the treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ* 312:430-4.
- Zimmer J, Andrès E, Noel E, Koumariou A, Blicklé JF, Maloïsel F (2004). Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: a cohort study of 201 patients from a single center. *Clin Lab Haematol* 26:137-42 (V).
- Zoghalmi-Rintelen C, Weltermann A, Bittermann C, Kyrle PA, Pabinger I, Lechner K, Wenzl E (2003). Efficacy and safety of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 82:290-4(V).

Tabella I. Regimi di profilassi antibiotica orale nei soggetti splenectomizzati

Fascia d'età	Regime consigliato	Fonte
< 5 anni	Amoxicillina 10 mg/kg 1 volta/die	Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force
5 – 14 anni	Amoxicillina 125 mg 1 volta/ die	
≥ 14 anni	Amoxicillina 250-500 mg 1 volta/ die	
2 mesi- 2 anni	Amoxicillina 20 mg/kg 1volta/die (max 250 mg/die)	Australasian Society for Infectious Diseases
Bambini e adulti	Amoxicillina 250 mg/ 1 volta/ die	
2 – 6 mesi	Trimethoprim 5 mg/ Sulfametoxazolo 25 mg/kg 1 volta/ die	The Hospital for Sick Children, Toronto
6 mesi – 5 anni	Amoxicillina 20 mg/kg 2 volte/die	
> 5 anni	Amoxicillina 250 mg 2 volte/ die	

Tabella II. Ciclo vaccinale primario antipneumococco

Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
2 mesi- 2 anni	4 dosi di PCV 13 (3 nel primo anno e la quarta nel secondo anno) + 1 dose di PS23	PS23 va somministrato solo dopo i 2 anni d'età e dopo almeno 8 settimane dall'ultima dose di PCV13
2- 5 anni	2 dosi di PCV13 + 1 dose di PS23 (dopo almeno 8 settimane)	se non ha mai fatto vaccino coniugato oppure ha fatto meno di 3 dosi di vaccino coniugato (PCV 13 o PCV7)
	1 dose di PCV13 + 1 dose di PS23 (dopo almeno 8 settimane)	se ha fatto almeno 3 dosi di vaccino coniugato (PCV13 o PCV7)
≥ 6 anni, adulti e anziani	1 dose di PCV13 + 1 dose di PS23 (dopo almeno 8 settimane)	se mai vaccinato
	1 dose di PS23 1 dose di PCV13	se hanno fatto almeno 1 dose di PCV13 se hanno fatto solo PS23

PCV7: vaccino coniugato eptavalente (Prevenar7); PCV13: vaccino coniugato 13-valente (Prevenar13); PS23: vaccino polisaccaridico (Pneumo23).

Richiami: al ciclo primario riportato in tabella è previsto un primo richiamo con il PS23 da eseguirsi dopo 5 anni dalla prima dose di PS23 ed un secondo richiamo dopo i 65 anni d'età ed almeno dopo 5 anni dalla dose di PS23 precedente. Dunque il numero massimo di dosi di PS23 somministrabili nella vita di un paziente asplenic è 3, di cui una dopo i 65 anni e dopo almeno 5 anni dalla dose di PS23 precedente (il paziente che ha ricevuto almeno 1 dose di PCV 13 e PS23 dopo i 65 anni non deve eseguire ulteriori richiami).

Tabella III. Schema di distanziamento dei diversi vaccini antipneumococcici

I vaccino	II vaccino	tempo tra le due dosi
PCV13	PS23	almeno 8 settimane
PS23	PCV13	almeno 1 anno
PS23	PS23	almeno 5 anni

Tabella IV. Ciclo vaccinale contro Meningococco A- C- W135- Y

Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
< 2 anni	2 dosi di MenC + 2 dosi di MenACWY coniugato (Nimenrix) (dopo il compimento di 1 anno d'età)	il vaccino monovalente coniugato MenC può essere somministrato nel primo anno di vita. Si consiglia di completare il ciclo vaccinale con il vaccino tetravalente coniugato MecACWY autorizzato dopo 1 anno d'età (Nimenrix)
≥ 2 anni, adolescenti e adulti	2 dosi di MenACWY coniugato (Nimenrix o Menveo) (a distanza di almeno 8- 12 settimane)	il vaccino MenACWY coniugato deve essere preferito per la vaccinazione dei soggetti asplenicici. Può essere somministrato come dose di richiamo in coloro che hanno ricevuto in precedenza la vaccinazione primaria con un altro vaccino meningococcico coniugato o un vaccino meningococcico polisaccaridico non coniugato.

MenC: vaccino coniugato monovalente (Meningitec, Menjugate, Neisvac-C)

MenACWY coniugato: vaccino coniugato tetravalente (Nimenrix autorizzato a partire da 1 anno d'età, Menveo autorizzato a partire dai 2 anni d'età)

Gli studi di efficacia e sicurezza riguardano soggetti fino ai 55 anni (per il Nimenrix) e fino ai 65 anni (per il Menveo); tuttavia le schede tecniche non riportano alcuna controindicazione sopra tali età. I soggetti asplenicici devono essere vaccinati con vaccino tetravalente coniugato.

Richiami: 1 dose di richiamo con MenACWY coniugato ogni 5 anni

Tabella V. Ciclo vaccinale contro Meningococco B

Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
2- 5 mesi	4 dosi di 4CMenB (a partire dai 2 mesi e l'ultima somministrata tra i 12 e i 23 mesi)	distanza minima tra le dosi almeno 4 settimane
6- 23 mesi	3 dosi di 4CMenB (l'ultima somministrata nel secondo anno di vita)	distanza minima tra le dosi almeno 8 settimane
> 2 anni, adolescenti e adulti	2 dosi di 4CMenB	distanza minima tra le dosi almeno 8 settimane

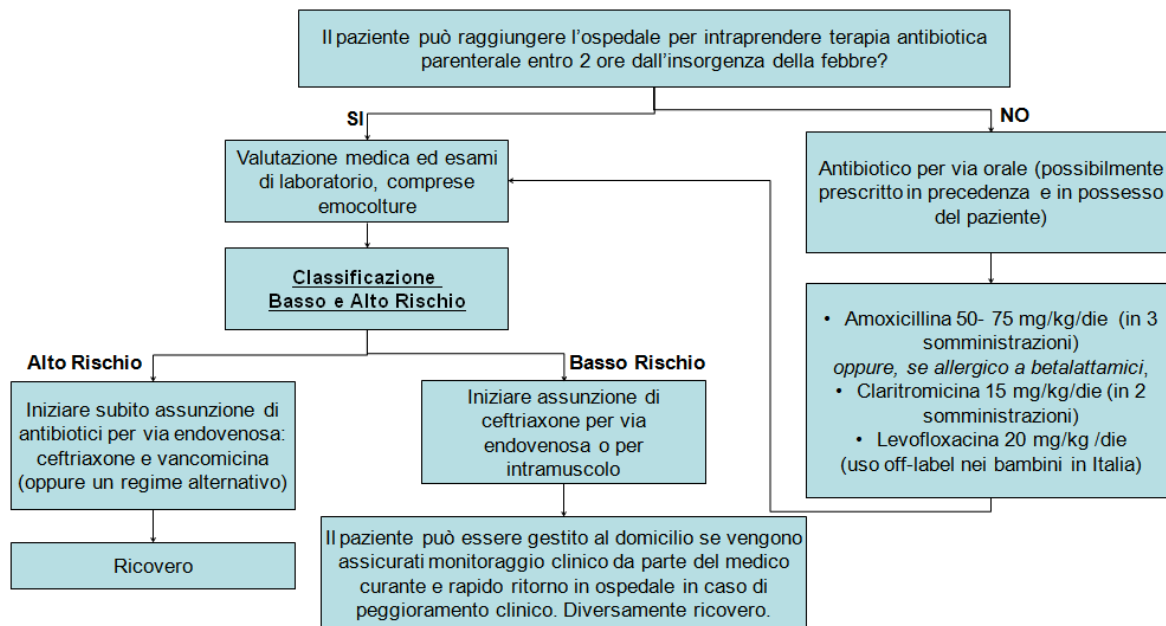
4CMenB: vaccino coniugato contro il sierotipo B (Bexsero)

Tabella VI. Ciclo vaccinale contro Haemophilus Influenzae tipo b (Hib)

Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
< 1 anno	3 dosi	come previsto da raccomandazioni nazionali
12- 59 mesi	2 dosi	Soggetti non vaccinati o che hanno ricevuto una sola dose
	1 dose	Soggetti che hanno ricevuto 2 dose nei primi 12 mesi
> 5 anni, adolescenti e adulti	1 dose	distanza minima tra le dosi almeno 8 settimane

Tabella VII. Classificazione del rischio infettivo in bambini splenectomizzati con febbre

	Alto rischio (1 o più seguenti parametri)	Rischio standard (tutti i seguenti parametri)
Condizioni generali	Compromesse	Stabili
Temperatura	$\geq 40^{\circ}\text{C}$	$\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ e $< 40^{\circ}\text{C}$
Tempo di refill	Aumentato	Normale
Stato di idratazione	Disidratazione e/o scarsa assunzione di fluidi e/o oliguria	Normale
Storia precedente di sepsi o infezione invasiva	Si	No
Allergia a penicillina e cefalosporine	Si	No
Pressione arteriosa	Ipotensione	Normale
Hb	$< 5 \text{ g/dl}$	Riduzione $\leq 2 \text{ g/dl}$ rispetto a basale
Globuli bianchi	$\geq 30000/\text{mmc}$ oppure $< 5000/\text{mmc}$	Valore basale
Piastrine	$< 100000/\text{mmc}$	normali



N.B. L'emolisi immuno-mediata è un effetto indesiderato grave, benché raro, delle cefalosporine soprattutto di seconda e terza generazione. Per il **ceftriaxone**, i sintomi in genere si manifestano entro 45 minuti dalla somministrazione del farmaco ed includono tachicardia, dispnea, pallore e dolore dorsale o alle gambe, accompagnati da una caduta dei livelli di emoglobina. La sospensione del farmaco, e in alcuni casi, la somministrazione di corticosteroidi e/o trasfusioni di sangue sono i provvedimenti da mettere in atto nei pazienti che presentano questi sintomi

Figura 1. Gestione dell'evento febbrile nel bambino splenectomizzato

12. Fatigue e qualità di vita

La fatigue (stanchezza, fatica) è un importante aspetto clinico e psicologico nei pazienti affetti da patologie croniche che può impattare molto sulla loro qualità di vita e può avere significative conseguenze socio-economiche (Hill *et al*, 2015; Newton *et al*, 2011). A tal proposito è stata coniata la definizione di sindrome da stanchezza cronica (chronic fatigue syndrome, CFS) come una malattia acquisita grave e sistemica accompagnata da una fatica debilitante che non migliora con il riposo e che può essere aggravata dallo stato fisico e mentale (Jason *et al*, 2001). La CFS colpisce le persone di qualunque età, origine, grado di istruzione, ragione sociale ed economica, e spesso riduce significativamente le loro capacità e qualità rispetto alle fasi pre-CFS, con una conseguente e considerevole morbidità fisica ed economica (Christley *et al*, 2012).

Da molti anni gli studiosi cercano di stabilire l'eziologia e la patogenesi della CFS riscontrando una varietà di anomalie immunitarie, endocrinologiche, neurologiche, infettive e muscolari, verosimilmente responsabili della CFS. Tuttavia la causa resta ignota e così la possibilità di una definizione certa: infatti sono state redatte più di 20 differenti definizioni di CFS, la più riconosciuta delle quali la definisce come stanchezza, debolezza o esaurimento mentale e/o fisico estremi e persistenti (Barsevick *et al*, 2010; Dittner *et al*, 2004).

La ITP cronica è causa di fatigue in un numero significativo di bambini e adulti, con una correlazione inversamente proporzionale al numero di piastrine (Sarpatwari *et al*, 2010). Le cause della fatigue associata a ITP non sono note ed i sintomi sono meno comuni rispetto ad altre malattie croniche a causa della sua patogenesi eterogenea. È sufficiente però conoscere le possibili conseguenze della ITP per formulare delle ipotesi: un paziente affetto da ITP può presentare importante diatesi emorragica muco-cutanea con conseguente anemia ferro-carenziale, disturbi neuro-endocrini da attivazione di citochine pro-infiammatorie, tossicità da terapia immunosoppressiva e corticosteroidica, responsabili di disturbi del sonno, restrizione dall'attività professionale e ludica, alterazione dell'umore, necessità di supporto psico-fisico (Hill *et al*, 2015). A conferma di ciò, attraverso test e questionari specifici, l'analisi della qualità di vita (QoL) di questi pazienti ha evidenziato come **la trombocitopenia influenzi negativamente l'umore, lo stato d'animo e le energie fisiche e mentali** (Hewlett *et al*, 2011). Negli anni sono state redatte, validate e applicate diverse scale di valutazione della qualità di vita nei pazienti affetti da ITP, che hanno mostrato risultati diversi in base alla scala utilizzata, confermando la difficoltà di analisi della fatigue in questi pazienti (Hill *et al*, 2015).

La fatigue deve essere presa attentamente in considerazione quando si approccia un paziente affetto da ITP. Inoltre, attraverso scale specifiche e questionari sulla QoL, si deve porre attenzione ai sintomi della fatigue che il paziente potrebbe manifestare. **Va pertanto considerata e, se possibile, misurata attraverso scale specifiche e questionari su QoL (7.8-A)**. L'efficacia degli interventi non farmacologici per la fatigue (per es. attività fisica non traumatica, massaggi, terapia del sonno, terapia psicologica) non è stata ancora studiata nei pazienti con ITP, ma è stata già riportata in altre patologie croniche (oncologiche e immunologiche) con dimostrazione di una miglior qualità di vita (Hill *et al*, 2015).

Le raccomandazioni circa le attività quotidiane e sportive consentite nei pazienti pediatrici affetti da ITP trovano una base soprattutto nel "buon senso" e nell'esperienza del singolo centro. Siccome la ITP può compromettere seriamente la qualità di vita del paziente e della famiglia, occorre porre attenzione alla comunicazione di diagnosi e alla definizione del progetto di cura. Considerando che nei pazienti con ITP vengono solitamente dismesse in circolo piastrine con un volume aumentato con conseguente migliore funzionalità e riduzione della diatesi emorragica muco-cutanea, le quotidiane attività

devono essere consigliate e promosse. In questo modo la patologia può essere accettata e vissuta con minor angoscia dal paziente e dalla sua famiglia. Si raccomanda di prestare attenzione a possibili rischi di traumatismo cranico in ambito domestico (scale interne, letti a castello, etc.). In merito all'attività sportiva devono essere autorizzati gli sport in rapporto al loro rischio traumatico: per esempio mai autorizzare (perché ad alto rischio traumatico) sport come lotta, boxe, arti marziali, rugby, tuffi perché vi è rischio di una concussione continua; consentire talvolta (in base ad una valutazione attenta del singolo caso che tenga conto del controllo della diatesi emorragica e delle condizioni psico-fisiche del soggetto) sport come calcio, sci, ginnastica, basket, equitazione; consentiti (perché a basso rischio traumatico) sport come nuoto, jogging, tennis, ciclismo (con caschetto). Per i bambini in età prescolare non è controindicata la frequentazione della scuola materna e/o asilo nido (Spinelli *et al*, 2013).

Infine, una simile patologia richiede una comunicazione di diagnosi ben precisa e chiara fin dall'esordio per fugare errate considerazioni diagnostiche e prognostiche e ben definire le modalità terapeutiche attuali con conseguente miglior accettazione e miglior qualità di vita.

Bibliografia

- Barsevick AM, Cleeland CS, Manning DC, O'Mara AM, Reeve BB, Scott JA, Sloan JA (2010) ASCPRO recommendations for the assessment of fatigue as an outcome in clinical trials. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39, 1086–1099.
- Christley Y, Duffy T, Martin CR (2012). A review of the definitional criteria for chronic fatigue syndrome. *J Eval Clin Pract* 18:25-31.
- Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG (2004) The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 56:157–70
- Hewlett S, Chalder T, Choy E, Cramp F, Davis B, Dures E, Nicholls C, Kirwan J (2011) Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology* 50:1004–6.
- Hill QA, Newland AC (2015). Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 170:141-9.
- Jason LA, Taylor RR (2001). A community-based study of seasonal variation in the onset of chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue. *Chronobiol Int* 18:315-9 **(V)**
- Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PH, George JN, Terrell DR (2011). Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 86:420–9 **(V)**.
- Sarpawari A, Watson S, Erqou S, Anderson H, Grainger J, Higgins JP, Newland AC (2010) Health-related lifestyle in adults and children with primary immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 151:189–191 **(V)**
- Spinelli M., D'Adda A., Saettini F. Jankovic M (2013). La Porpora Trombocitopenica Immune (PTI) Malattia grave? No. Malattia fastidiosa? Sì. *Quaderni ACP* 20:154-160.

13. Età adolescenziale

La gestione dell'adolescente con ITP cronica pone problemi specifici, in particolare nei casi di conta piastrinica persistentemente bassa, con manifestazioni emorragiche significative. In questa fascia di età è particolarmente importante per il curante porsi nella prospettiva del paziente, ed attuare una gestione individualizzata e una terapia personalizzata (Neunert *et al*, 2013; Matzdorff *et al*, 2013).

Nel management della ITP nell'adolescente devono essere considerati alcuni aspetti peculiari, qui di seguito esposti.

In questo gruppo di pazienti, **il rischio emorragico** deve essere valutato sulla base delle manifestazioni cliniche, e sempre **commisurato allo stile di vita** del singolo (sport di contatto, uso di ciclomotore ecc). Nelle ragazze puberi, un sintomo frequente è la menorragia che può beneficiare dell'uso di antifibrinolitici come acido tranexamico (20-25 mg ogni 8-12 ore per al massimo 5 giorni) (Ahuja *et al*, 2010).

Compliance al trattamento: trattandosi di pazienti che hanno già sperimentato, nel corso della loro malattia, i diversi tipi di terapia e i relativi effetti collaterali, è necessario, in caso vi sia indicazione, **discutere con il paziente**, insieme ai genitori, quale trattamento assumere. Questo allo scopo di favorire una compliance ottimale. Studi su adulti dimostrano, infatti, che vi è una richiesta di informazione e di coinvolgimento nelle decisioni terapeutiche (Matzdorff *et al*, 2007). In particolare, gli effetti collaterali più pesanti riportati dai pazienti sono quelli secondari alla terapia cortisonica, quali aumento di peso, edemi al volto, depressione, ansia, insonnia (Matzdorff *et al*, 2007; Brown *et al*, 2012).

La richiesta di informazione sulla malattia e sul trattamento che porti ad un coinvolgimento diretto e consapevole del paziente nelle decisioni terapeutiche è particolarmente sentita dall'adolescente con ITP cronica. A riprova di ciò, si stanno diffondendo gruppi di auto aiuto e di supporto, in forma di siti web dedicati che comprendono sezioni specifiche relative agli adolescenti (ad es. ITP Support Association in Gran Bretagna, www.itpsupport.org.uk; Health Monitor Guide 2 ITP negli USA; Platelets Disorder Support Association, National Organization for Rare Diseases, <https://rarediseases.org>).

Complessivamente gli adolescenti con ITP cronica **valutano come buona la propria qualità di vita** (Giordano *et al*, 2014; Strullu *et al*, 2013). Ciò è dovuto essenzialmente alla conoscenza, consolidata nel corso della malattia, dei sintomi ed alla pratica acquisita nella loro gestione (Neunert *et al*, 2009). Uno studio al riguardo condotto dal network francese di ematologia pediatrica dimostra un minore impatto della ITP nella qualità di vita dei teenagers rispetto ai bambini di età inferiore (Strullu *et al*, 2013). Il fattore determinante che inficia la qualità di vita non risulta essere la conta piastrinica in sé, ma le restrizioni nell'attività fisica, gli effetti collaterali delle terapie e i prelievi ripetuti (Neunert *et al*, 2009). Un aspetto particolarmente significativo è la stanchezza fisica, fatigue, che comporta la perdita di giorni di scuola, non direttamente correlata alla conta piastrinica, nel 12,5% dei pazienti (Sarpawari *et al*, 2010).

A proposito **dell'attività sportiva**, non vi sono indicazioni univoche, e generalmente prevale un atteggiamento prudentiale e fortemente (eccessivamente) restrittivo, soprattutto per gli sport di contatto, che spesso non tiene sufficiente conto dell'impatto **psicologico negativo** (Kumar *et al*, 2015). **Per quanto concerne l'attività sportiva, si raccomanda di ridurre le limitazioni a sport che esponano ad un reale rischio emorragico il paziente (ad es. sport di contatto). Negli altri casi, essi vanno valutati caso per caso, tenendo conto del rischio/beneficio (8.5-A).**

Il tipo di trattamento (steroidi o IVIG) non influisce significativamente sulla qualità di vita, mentre la disponibilità di farmaci in grado di far diminuire il rischio emorragico e quindi il

disconfort e le limitazioni fisiche nei pazienti e una minore ansietà nei genitori sembra impattare positivamente sulla qualità di vita (Klaassen *et al*, 2013).

Bibliografia

- Ahuja SP, Hertweck SP (2010). Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 23(6 Suppl):S15-21.
- Brown TM, Horblyuk RV, Grotzinger KM, Matzdorff AC, Pashos CL (2012). Patient-reported treatment burden of chronic immune thrombocytopenia therapies. *BMC Blood Disorders* 12:2 **(V)**
- Giordano P, Lassandro G, Giona F, Jankovic M, Nardi M, Nobili B, Notarangelo LD, Russo G, Mackensen Sv (2014). ITP-QoL questionnaire for children with immune thrombocytopenia: Italian version validation's. *Pediatr Hematol Oncol* 31:534-47**(V)**
- Klaassen RJ, Blanchette V, Burke TA, Wakefield C, Grainger JD, Gaedicke G, Riedlinger A, Dufort G, Citrin E, Reguerre Y, Pellier I, Curtis C, Young NL (2013). Quality of Life in childhood immune thrombocytopenia: international validation of the kids' ITP tools. *Pediatr Blood Cancer* 60: 95-100 **(V)**
- Kumar M, Lambert MP, Breakey V, Buchanan GR, Neier M, Neufeld EJ, Kempert P, Neunert CE, Nottage K, Klaassen RJ; ITP Consortium of North America (2015). Sports participation in children and adolescents with immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 62:2223-5 **(V)**
- Matzdorff A, Neufeld EJ, Roganovic J (2013). To treat or not to treat. From guidelines to individualized patient management. *Semin Hematol* 50:S12-7
- Matzdorff A, Arnold G (2007). Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: the patients' perspective. *Eur J Haematol* 78:381-388 **(V)**
- Neunert CE (2013). Individualized treatment for immune thrombocytopenia: predicting bleeding risk. *Semin Hematol* 50 S55-S57
- Neunert CE, Buchanan GR, Blanchette V, Barnard D, Young NL, Curtis C, Klaassen RJ (2009). Relationship among bleeding severity, health-related quality of life, and platelet count in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 53:652-654
- Sarpawari A, Watson S, Erqou S, Anderson H, Grainger J, Higgins JP, Newland AC (2010) Health-related lifestyle in adults and children with primary immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haemat* 151:189–191
- Strullu M, Rakotonjanahary J, Tarral E, Savagner C, Thomas C, Méchinaud F, Reguerre Y, Poignant S, Boutet A, Bassil J, Médinger D, Quemener E, Young NL, Rachieru P, Klaassen RJ, Pellier I (2013): Evaluation of health related quality of life in children with immune thrombocytopenia with the PedsQL 4.0 generic core scales: a study on behalf of the pays de Loire pediatric hematology network. *Biomed Central* 11:193-202 **(V)**

14. Preparazione ad interventi chirurgici e supporto per specifici quadri emorragici

Non sono disponibili studi condotti su pazienti con ITP cronica per indicare valori soglia sicura prima di ciascun intervento chirurgico. In tabella I si riportano pertanto soglie di sicurezza basate su clinica ed esperienza di pazienti adulti con piastrinopenia dovuta ad insufficienza midollare (Provan *et al*, 2010; Neunert *et al*, 2011).

Tabella I. Proposta soglie minime di conta piastrinica in preparazione ad interventi chirurgici

Tipo di intervento	Valore di piastrine
Pulizia dentaria profonda	20-30 x 10 ⁹ /l
Estrazione dentaria semplice	30 x 10 ⁹ /l
Estrazione dentaria complessa	50 x 10 ⁹ /l
Chirurgia minore	50 x 10 ⁹ /l
Chirurgia maggiore	80 x 10 ⁹ /l
Neurochirurgia	100 x10 ⁹ /l

Sono presenti in letteratura casi clinici che descrivono interventi chirurgici, come la splenectomia (Cai *et al*, 2014) e l'estrazione dentaria (Tay *et al*, 2013), che, nonostante non fosse stato raggiunto il valore di piastrine ritenuto emostaticamente efficace, sono stati eseguiti senza aumentato rischio di sanguinamento.

Per quanto riguarda la strategia farmacologica per ottenere una conta piastrinica sufficiente, oltre alle terapie consolidate, recentemente sono stati anche utilizzati gli agonisti del recettore della trombopoietina, a partire da 2 settimane prima dell'intervento chirurgico (Ramakrishna *et al*, 2015; Ramamswamy *et al*, 2014).

Di seguito si riportano i tempi di risposta attesi per ciascun farmaco (tabella II) (Tolli *et al*, 2011).

Tabella II. Strategie terapeutiche in preparazione ad interventi chirurgici

Obiettivo della terapia	Indicazione clinica	Farmaco suggerito
Immediato aumento del numero di piastrine (24-48 h)	Emorragia in corso; intervento chirurgico urgente	IVIG, steroidi ad alte dosi trasfusione PLT
Rapido aumento del numero di piastrine (1-2 settimane)	In caso di intervento chirurgico o manovra invasiva, programmati	Agonisti del recettore TPO, alte dosi di steroidi

In caso di intervento chirurgico programmato può essere indicato l'utilizzo di IVIG, ovvero m-PDN, ovvero agonisti delle TPO, eventualmente combinati tra loro allo scopo di incrementare anche transitoriamente la conta piastrinica. La scelta del

farmaco deve basarsi sulla risposta a precedenti trattamenti, e in assenza di tale dato privilegiare le IVIG per la maggior probabilità di una risposta rapida (8.3-A) (De Mattia *et al*, 2010; Tolti *et al*, 2011; Parodi *et al*, 2014).

In caso di mancata risposta, se è presente **sanguinamento grave non controllato è indicato utilizzare le trasfusioni di concentrati piastrinici (8.6-A)** anche in infusione continua (considerata la loro breve emivita), associati a steroide (30 mg/kg, max 1 g/kg) e/o IVIG (Salama *et al*, 2008; Spahr *et al*, 2008); e/o il **fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa) (7.9-B)** (Salama *et al*, 2009; Aguilar *et al*, 2007). **La splenectomia d'urgenza non è consigliata quale strumento valido per il trattamento dell'emergenza emorragica (7.6-B)**, anche se si è dimostrata sporadicamente efficace (Sharma *et al*, 2012).

SUPPORTO A QUADRI EMORRAGICI SPECIFICI

Sanguinamento gengivale

E' importante mantenere una corretta e regolare igiene orale, per evitare una infiammazione delle gengive un aumento del rischio di sanguinamento (Sangwan *et al*, 2013). In caso di sanguinamento, può essere utilizzato l'acido tranexamico (25-50 mg/kg ogni 8 ore). Il farmaco è assorbito dalle mucose e successivamente rilasciato nella saliva; è preferibile sciogliere le compresse in acqua 10-15 ml e mantenerla per circa 5 minuti all'interno del cavo orale. Per i bambini, che non sono in grado di fare gli sciacqui, si può creare una pasta da applicare direttamente sulla mucosa sanguinante (Bansal *et al*, 2014).

Metrorragia

Si intende per metrorragia un sanguinamento mestruale della durata di più di 7 giorni o che risulti nella perdita di più di 80 ml di sangue. Non è sempre agevole stimare con precisione la perdita ematica per ciclo. In caso di menometrorragia si possono però riscontrare: ipoferritinemia, coaguli maggiori di 2,5 cm, cambio di assorbente/tampone più frequentemente che uno all'ora. Oltre ad evitare l'assunzione di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), è indicato l'uso di antifibrinolitici come acido tranexamico (25 mg ogni 8 ore per al massimo 5 giorni) (Ahuja *et al*, 2010). In caso di anemia sideropenica, è appropriata la terapia con supporto di ferro per bocca. In caso di anemizzazione grave (> 2 grammi di emoglobina) è indicata la terapia estroprogestinica (Bansal *et al*, 2014; Ahuja *et al*, 2010).

Epistassi

In caso di sanguinamento muconasale, fatti salvi i casi di ematuria, è indicato l'utilizzo di acido tranexamico (25-50 mg/kg ogni 8 ore) (7.9- A).

Altre misure suggerite sono (De Mattia *et al*, 2010; Bansal *et al*, 2014):

1. Far sedere il bambino con il collo ripiegato in avanti (mento che tocchi il petto) per ridurre il ritorno venoso e il sanguinamento dal nasofaringe
2. Esercitare una compressione manuale per 20 minuti, eseguita con indice e pollice sull'ala del naso e il setto anteriore.
3. Se la sintomatologia non si risolve dopo compressione, eseguire tamponamento anteriore e/o posteriore
4. Rivalutare le condizioni cliniche dopo 20 minuti e raccomandare di non soffiare il naso
5. Applicare creme lubrificanti nasali (la cui efficacia non è del tutto dimostrata).

Bibliografia

- Aguilar C, Lucía JF (2007). Successful control of severe postoperative bleeding with recombinant factor VIIa in a case of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 82:246-7
- Ahuja SP, Hertweck SP (2010). Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 23(6 Suppl):S15-21.
- Bansal D, Rajendran A, Singhi S (2014). Newly diagnosed immune thrombocytopenia: update on diagnosis and management. *Indian J Pediatr* 81:1033-41.
- Cai Y, Liu X, Peng B (2014). Should we routinely transfuse platelet for immune thrombocytopenia patients with platelet count less than $10 \times 10^9/l$ who underwent laparoscopic splenectomy? *World J Surg* 38:2267-72 (V)
- De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, De Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L, Jankovic M, Molinari AC, Zecca M, Nobili B, Giordano P; AIEOP-ITP Study Group (2010). Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematol* 123:96-109
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117:4190-207
- Parodi E, Giordano P, Rivetti E, Giraud MT, Ansaldi G, Davitto M, Mondino A, Farruggia P, Amendola G, Matarese SM, Rossi F, Russo G, Ramenghi U (2014). Efficacy of combined intravenous immunoglobulins and steroids in children with primary immune thrombocytopenia and persistent bleeding symptoms. *Blood Transfus* 12:340-5 (V)
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ (2010). International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115:168-186
- Ramakrishna R, Rehman A, Ramakrishna S, Alexander W, Yeo WW (2015). Use of romiplostim in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during perioperative period. *Intern Med J* 45:718-24 (V)
- Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E, Thompson MV, Nugent D, Bussel JB (2014). Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. *J Pediatr* 165 :600-5 (V)
- Salama A, Rieke M, Kiesewetter H, von Depka M (2009). Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: a review of the literature. *Ann Hematol* 88:11-15.
- Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O (2008). Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 100:762-765 (V)
- Sangwan A, Tewari S, Narula SC, Sharma RK, Sangwan P (2013). Significance of periodontal health in primary immune thrombocytopenia- a case report and review of literature. *J Dent (Tehran)* 10:197-202
- Sharma SK, Gupta N, Seth T, Srinivas M, Mishra P, Mahapatra M (2012). Successful management of refractory chronic immune thrombocytopenia with intracranial hemorrhage by emergency splenectomy. *J Pediatr* 79:397-8.
- Spahr JE, Rodgers GM (2008). Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol* 83:122-125 (V)
- Tay S, Szabo F, Spain B (2013). Dental extraction in a child with chronic idiopathic thrombocytopenia purpura: are preoperative platelet transfusions necessary? *A & A Case Rep* 1:3-4
- Tótl L, Arnold DM (2011). Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol* 152:52-60

14. Scenari terapeutici

Per quanto detto a proposito dei singoli trattamenti, si propone di distinguere le seguenti situazioni che richiedono un intervento terapeutico:

- a. Terapia d'urgenza, o sintomatica o occasionale
- b. Terapia con intento risolutivo
- c. Terapia di mantenimento

Terapia d'urgenza, o sintomatica o occasionale

La decisione se e quando trattare un paziente con ITP cronica deve tener conto di vari fattori oltre la conta piastrinica, e cioè: espressività clinica, entità delle manifestazioni emorragiche, eventuali co-morbidità, età e stile di vita (la necessità quindi di essere protetto da traumi), livello socio-culturale della famiglia (8.6-A).

La terapia d'urgenza, da attuare nelle condizioni previste dalla tabella I, si basa su IVIG, m-PDN ev, terapia combinata, scegliendo, tra le varie opzioni, in relazione alla storia clinica del paziente (8.6-A), da precedenti risposte ed effetti collaterali manifestati dal paziente e da fattori individuali che tengano conto delle conseguenze della terapia sulla qualità di vita del paziente.

Terapia di seconda scelta è invece l'uso delle anti-D, indicate comunque per pazienti di gruppo sanguigno Rh positivo e non splenectomizzati. La dose consigliata è di 75 µg/kg. Questa opzione terapeutica non è di fatto disponibile in Europa.

Solo in caso di sanguinamento grave non controllato è indicato utilizzare le trasfusioni di concentrati piastrinici (8.6-A) eventualmente associate a fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa) (7.9-B).

La splenectomia d'urgenza non è unanimamente consigliata quale strumento valido per il trattamento dell'emergenza emorragica (7.6-B).

Tabella I. Indicazioni all'uso di terapia nella ITP cronica

	Conta piastrinica		
	<10x10 ⁹ /l	10-20x10 ⁹ /l	>20x10 ⁹ /l
Forma A-cutanea	Scelta individuale	Osservazione clinica	No terapia
Forma B-mucosa	Attuare terapia	Scelta individuale	Osservazione clinica
Forma C-emorragie interne/irrefrenabili	Attuare terapia	Attuare terapia	Attuare terapia

Terapia con intento risolutivo

La terapia eradicante per Hp è indicata in tutti i casi di positività per questo batterio (8.3-A), in quanto circa il 26-73% (33% pediatrici) dei pazienti con ITP cronica ottengono una remissione della piastrinopenia dopo eradicazione (Neunert *et al*, 2011; Brito *et al* 2015; Russo *et al*, 2011; Cooper, 2014).

Sono disponibili altre terapie con intento risolutivo, per le cui indicazioni e modalità di impiego, si rimanda ai capitoli dedicati:

- Eltrombopag (v. sezione specifica)
- MMF (v. sezione specifica)
- Rituximab (v. sezione specifica)
- Splenectomia (v. sezione specifica)

Nell'ambito dei trattamenti con intento risolutivo, si ritiene di posporre il Rituximab al MMF e agli agonisti della TPO (7.9-B).

Nell'ambito dei trattamenti con intento risolutivo, si ritiene di posporre la splenectomia ai trattamenti medici con MMF, Eltrombopag, Rituximab (8.3-A).

Terapia di mantenimento

Terapia di mantenimento, da attuare per il paziente che non riesca ad avere un controllo soddisfacente della sintomatologia senza terapia, con l'intento quindi di differire o sostituire la splenectomia:

- MMF o Sirolimus: entrambi i farmaci si sono rivelati molto ben tollerati, anche per lunghi periodi (v. sezione specifica)
- Eltrombopag, o, in subordine, Romiplostin (in quanto off-label per età), opzioni molto costose (v. sezione specifica)
- Come seconda scelta IVIG, in quanto questa opzione terapeutica, seppur efficace, è costosa, onerosa per il paziente che deve sottoporsi ad infusione e.v. per 4-8 h, gravata di effetti collaterali abbastanza frequenti

La terapia steroidea, nelle sue varie formulazioni, è invece gravata di effetti collaterali a breve e a lungo termine troppo frequenti e qualitativamente e quantitativamente rilevanti per poter essere indicata come terapia di mantenimento.

Una sintesi degli scenari terapeutici descritti è riportata nelle figure 1 e 2.

Bibliografia

Brito HS, Braga JA, Loggetto SR (2015). Helicobacter pylori infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial. Platelets 26:336-41 (II)

Cooper N (2014). A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? Br J Haematol 165:756-67.

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 117:4190-207

Russo G, Miraglia V, Branciforte F, Matarese SM, Zecca M, Bisogno G, Parodi E, Amendola G, Giordano P, Jankovic M, Corti A, Nardi M, Farruggia P, Battisti L, Baronci C, Palazzi G, Tucci F, Ceppi S, Nobili B, Ramenghi U, De Mattia D, Notarangelo L; AIEOP-ITP Study Group (2011). Effect of eradication of Helicobacter pylori in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. Pediatr Blood Cancer 56:273-8 (III)

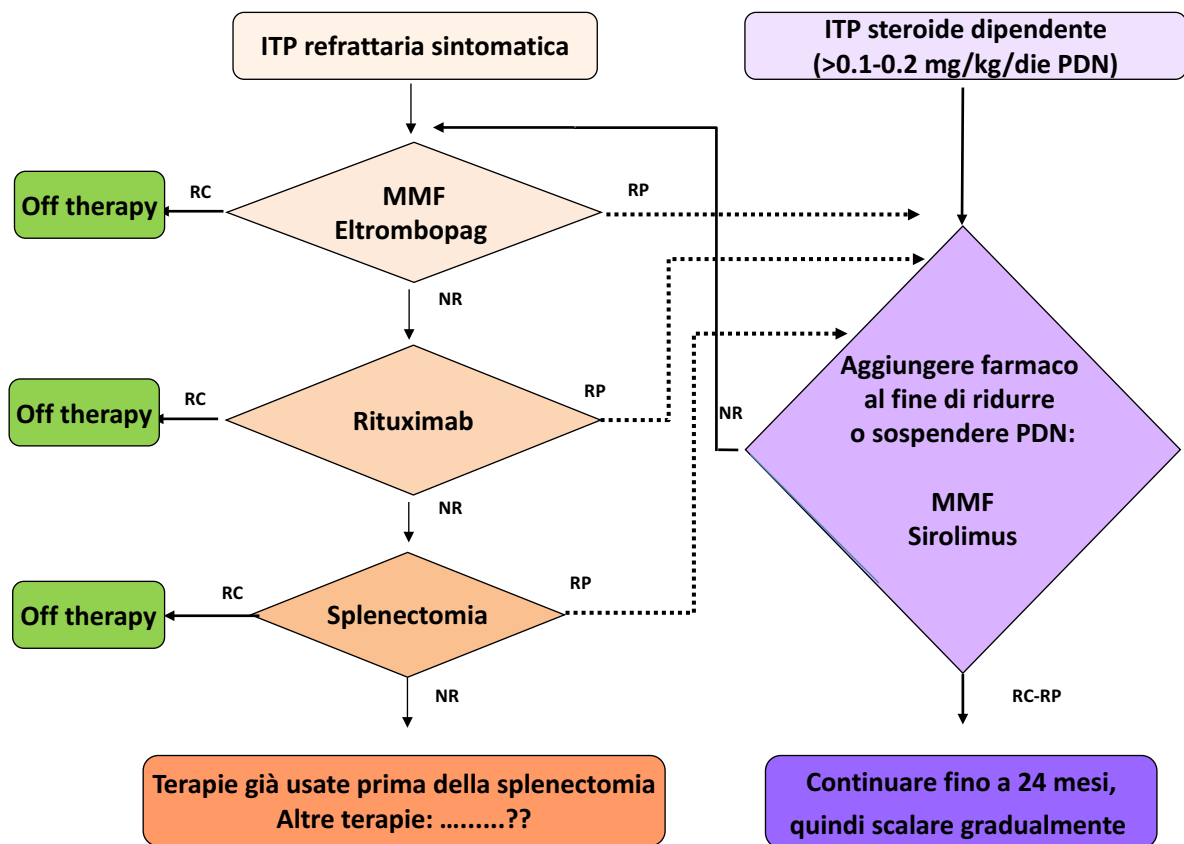


Figura 1. Flow chart riassuntiva della terapia di seconda linea per pazienti con ITP cronica sintomatica

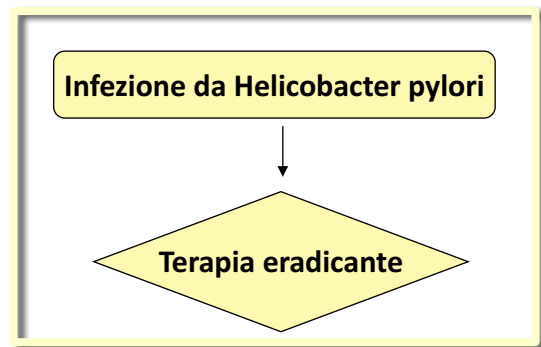
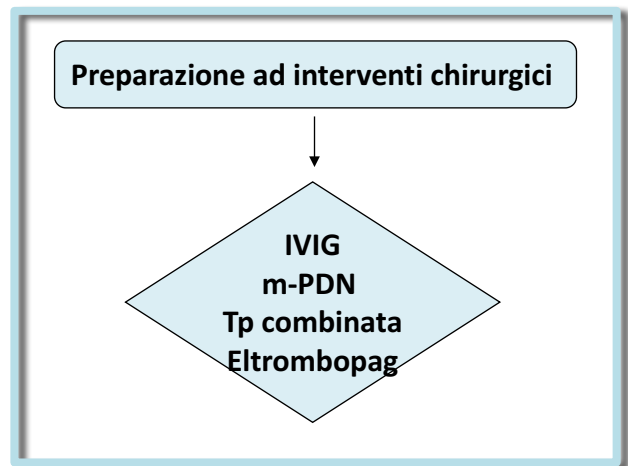
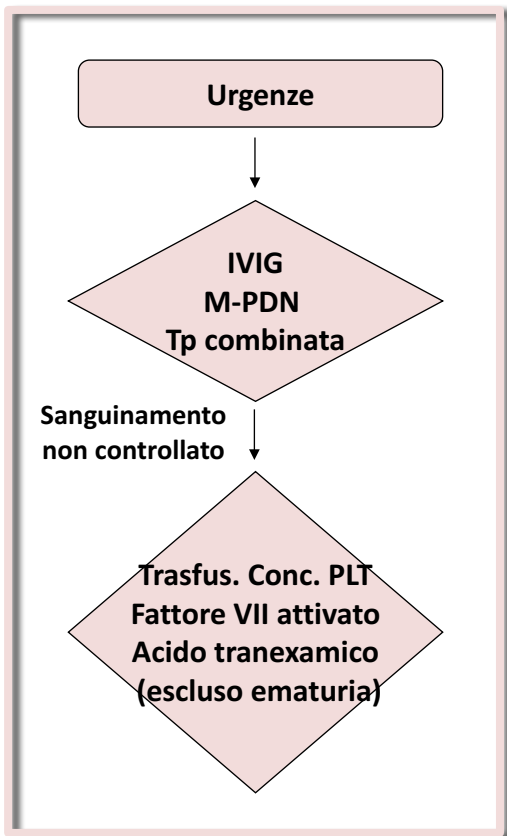


Figura 2. Scenari terapeutici specifici

14. Forme complesse (Sindrome di Evans, ALPS)

La ITP può rappresentare il sintomo di esordio di un disordine immunologico più complesso le cui tipiche manifestazioni cliniche possono evidenziarsi anche successivamente. In questi casi la piastrinopenia tende a cronicizzare, essere poco responsiva ai trattamenti convenzionali e/o recidivare.

In alcuni casi, inoltre, il processo immuno-mediato può coinvolgere altre linee cellulari e dare origine ad un quadro clinico noto come Sindrome di Evans (SE), che inizialmente fu definita come presenza di anemia emolitica autoimmune associata a piastrinopenia (Evans *et al*, 1951), ma che può anche essere descritta come **citopenia a carico di almeno due linee cellulari**. (Matthew *et al*, 1997; Savasan *et al*, 1997; Wang 1988). Tale condizione è stata descritta nel 37% di casi di anemia emolitica autoimmune (AIHA) riportati nella più ampia casistica pediatrica pubblicata in letteratura (Alajidi *et al*; 2011). Circa la metà dei pazienti con SE descritti in tale studio ha manifestato un coinvolgimento di più linee cellulari contemporaneamente, mentre nei restanti casi tale processo è avvenuto separatamente ad una mediana di circa 3 anni l'una dall'altra (range 0.1-11). La SE è generalmente associata ad un **quadro clinico severo**, poco responsivo alle terapie convenzionali e caratterizzato da frequenti recidive. La mortalità in pediatria è descritta con un'incidenza di circa il 10% (Alajidi *et al*, 2011). La SE, al pari della ITP, **può essere primitiva o secondaria** ad altre cause, prevalentemente infezioni, malattie autoimmuni e immunodeficienze. La disregolazione immune può essere in particolare conseguente a diversi deficit dell'immunità cellulare o anticorpo-mediata che si manifestano frequentemente come citopenia autoimmune che spesso rappresenta la manifestazione clinica prevalente (Seidel 2014).

Grazie ad un accurato work-up immunologico e ad una maggiore consapevolezza da parte dei clinici è oggi possibile identificare una Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune (ALPS) in circa la metà dei pazienti affetti da SE (Teachey *et al*, 2005). Pertanto, **la diagnosi di ALPS deve essere presa in considerazione in caso di ITP cronica associata ad altri segni di autoimmunità e in tutti i casi di citopenia bi-trilineare (8.7-A)**, o in caso di ITP cronica non responsiva al trattamento di prima linea.

L'ALPS è generalmente causata da una mutazione germinale eterozigote del gene codificante per la proteina FAS, importante regolatrice dell'apoptosi cellulare. Altre mutazioni, più rare, coinvolgono sempre la via di trasduzione del segnale di FAS e del suo ligando. Rimangono tuttavia molti pazienti in cui non si è ancora identificato il difetto genetico. Oltre alla citopenia, essa si manifesta solitamente con linfadenopatia ed epatosplenomegalia associate ad una caratteristica espansione di linfociti maturi TCR $\alpha\beta$ +, negativi per CD4 e CD8, cosiddetti **linfociti T "doppi negativi"**. La diagnosi viene eseguita secondo i criteri diagnostici esposti nella tabella I (Oliveira *et al*, 2010).

Terapia di prima linea

Non vi sono in letteratura dati basati sull'evidenza per il trattamento della SE. Sulla base dell'esperienza sulla AIHA, che rappresenta la più frequente associazione con la piastrinopenia nella SE, **nella SE e nella ALPS la terapia di prima linea raccomandata è il prednisone al dosaggio di 1-6 mg/kg per almeno 3-4 settimane, con decalage molto graduale, specie nella SE, nell'arco di circa 6 mesi (8.4-A)**, terapia in grado di indurre una remissione in circa l'80% dei casi (Pui *et al*, 1980; Matthew *et al*, 1997; Ware 2009; Naithani *et al*, 2007; Allgood & Chaplin, 1967; Meyer *et al*, 1997).

Sebbene il ruolo delle IVIG sia ben evidente nelle ITP, il loro utilizzo nella SE non è mai stato chiarito e rimane pertanto controverso, dal momento che esse risultano poco efficaci

in monoterapia e vengono di solito associate alla terapia steroidea. Il più ampio studio retrospettivo in pazienti con AIHA ha mostrato la loro efficacia negli adulti e nei bambini rispettivamente nel 40% e nel 55% (Flores *et al*, 1993). Pertanto, in accordo anche con le linee guida canadesi (Anderson *et al*, 2007), **le IVIG rappresentano uno strumento utile da aggiungere al trattamento steroideo nei casi gravi di SE o in quelli in cui la piastrinopenia rappresenta il sintomo predominante (7.8-B).**

Terapia di seconda linea

Il Rituximab è stato utilizzato come seconda linea nel trattamento delle AIHA e delle ITP con risposta complessiva rispettivamente del 77-93% (Quartier *et al*, 2001; Zecca *et al*, 2003; Garvey 2008; Bussone *et al*, 2009; Svahn *et al*, 2009; Penalver *et al*, 2010; Barcellini & Zanella, 2011) e 39-68% (Bennet *et al*, 2006; Patel *et al*, 2012). L'esperienza in pazienti con SE è limitata ad uno studio su pazienti adulti (Michael 2009) e in alcuni casi pediatrici dato in associazione con steroide con risposta nell'83% dei casi (Bader-Meunier 2007). Il dosaggio generalmente utilizzato è di 375 mg/m²/settimana (gg 1,8,15,22) anche se sono stati riportati schemi con dosaggi di 100 mg/m² (Barcellini & Zanella, 2011). Tuttavia, l'utilizzo del Rituximab dovrebbe essere accuratamente ponderato nei pazienti con ALPS dal momento che in tali pazienti sono state riportate minori risposte al trattamento, una maggiore incidenza di infezioni e una più prolungata ipogammaglobulinemia (Teachey *et al*, 2009; Rao & Oliveira, 2011). Pertanto **il Rituximab è indicato come trattamento di seconda linea nei pazienti con SE in cui sia stata esclusa la diagnosi di ALPS (8.1-A).**

Il Micofenolato-Mofetile (MMF) al dosaggio di 600 mg/m² due volte al dì, si è dimostrato utile e ben tollerato in pazienti con ALPS con risultati oscillanti tra 80-100% e pertanto risulterebbe preferibile al Rituximab come trattamento di seconda linea in questo gruppo di pazienti (Rao *et al*, 2005; Miano *et al*, 2015). Il farmaco ha dato risultati promettenti (50%) anche in pazienti con SE secondaria a Sindrome ALPS-correlata (definita come la presenza di almeno un criterio diagnostico assoluto o primitivo accessorio necessari per la diagnosi di ALPS non classificabili come tale) e nelle forme complesse di citopenia come risparmiatore di steroide e/o come mantenimento della risposta (Miano *et al*, 2015). L'esperienza in pazienti con SE primitiva è limitata a casi aneddotici (Giurat-Dhouib *et al*, 2010). Pertanto **il MMF è indicato come terapia di seconda linea in pazienti con ALPS o come risparmiatore di steroide in pazienti con SE (8.4-A).**

Il sirolimus alla dose di 2-3 mg/m² una volta al giorno (finalizzato ad un dosaggio ematico terapeutico di 4-12 ng/ml) si è dimostrato efficace nei pazienti con ALPS e in un paziente con SE associata a Sindrome ALPS-correlata. Diversamente dal MMF, esso si è dimostrato efficace anche nella normalizzazione del numero di linfociti T "doppi negativi" e nella risoluzione della linfoproliferazione. Il suo utilizzo si è dimostrato inoltre utile anche come rescue nei pazienti non responsivi al MMF (Teachey *et al*, 2009; Miano *et al*, 2015). Pertanto **il sirolimus è indicato come rescue nei pazienti refrattari al MMF o direttamente come seconda linea, dopo lo steroide, nei pazienti con ALPS che presentino spiccata linfoproliferazione (8.1-A).**

La ciclosporina è stata utilizzata da sola o in associazione nei pazienti con SE (Emilia *et al*, 1996; Ucar *et al*, 1999; Williams & Boxer, 2003; Scaradavou & Bussel, 1995) con risultati variabili. I noti effetti collaterali e la necessità di controllarne frequentemente i livelli sierici ne suggerirebbero l'utilizzo dopo il fallimento di altri farmaci meglio tollerati.

La splenectomia ha mostrato risultati inferiori e di durata minore nella SE rispetto alle ITP (Mathew *et al*, 1997) e nonostante l'utilizzo della laparoscopia (Casaccia *et al*, 2006) e la vaccinazione pre-operatoria abbiano ridotto le complicanze ad essa associate, il rischio di incidenza di sepsi particolarmente elevato nei pazienti con ALPS e nei bambini di età <6

anni ne suggeriscono l'uso dopo il fallimento di altre opzioni. **La splenectomia dovrebbe rappresentare l'ultima opzione terapeutica nei pazienti con ALPS (8.1-A).**

Tabella I. Criteri diagnostici della Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune (ALPS)

<p>Criteri necessari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfadenomegalia e/o Splenomegalia né maligne né infettive croniche (> 6 mesi) • Cellule CD3+TCRαβ+CD4-CD8- (DNT) elevate, ovvero >1,5% dei linfociti totali o >2,5 % dei linfociti CD3+, in un quadro di linfociti normali o elevati
<p>Criteri Accessori Primari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficit di apoptosi linfocitaria, riscontrato in due test indipendenti • Mutazioni patogenetiche somatiche o germinali di FAS, FASLG o CASP10
<p>Criteri Accessori Secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevati livelli plasmatici di sFASL (>200pg/mL) oppure di IL-10 (>20pg/mL) oppure di Vitamina B12 (>1500ng/L) oppure di IL-18 (>500pg/mL) • Istopatologia tipica dimostrata da anatomopatologo esperto • Citopenie autoimmuni (anemia emolitica, trombocitopenia, o neutropenia) E elevati livelli di Immunoglobuline G (Ipergammaglobulinemia monoclonale) • Storia familiare di linfoproliferazione né maligna né infettiva, con o senza autoimmunità

ALPS DEFINITIVA: 2 criteri necessari e 1 accessorio primario

ALPS PROBABILE: 2 criteri necessari e 1 accessorio secondario

(Oliveira *et al*, 2010)

Bibliografia

- Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, Bader-Meunier B, Robert A, Nelken B, Gandemer V, Savel H, Stephan JL, Fouyssac F, Jeanpetit J, Thomas C, Rohrlisch P, Baruchel A, Fischer A, Chêne G, Perel Y; Centre de Référence National des Cytopenies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE). (2011) New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*, 96(5),655-63 (V)
- Allgood JW, Chaplin H Jr. Idiopathic acquired autoimmune hemolytic anemia. (1967) A review of forty-seven cases treated from 1955 through 1965. *Am J Med* 43:254-7
- Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, Huebsch L, Hume H, McLeod A, Meyer R, Moltzan C, Nahirniak S, Nantel S, Pineo G, Rock G. (2007) Guidelines on the use of intravenous immunoglobulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 21:S9-56
- Bader-Meunier B, Aladjidi N, Bellmann F, Monpoux F, Nelken B, Robert A, Armari-Alla C, Picard C, Ledest F, Munzer M, Yacouben K, Bertrand Y, Pariente A, Chaussé A, Perel Y, Leverger G (2007). Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. *Haematologica* 92:1691-4 (V)
- Barcellini W, Zanella A. (2011) Rituximab therapy for autoimmune haematological diseases. *Eur J Intern Med* 22:220-9
- Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, Bussel JB, Mahoney DH, Abshire TC, Sawaf H, Moore TB, Loh ML, Glader BE, McCarthy MC, Mueller BU, Olson TA, Lorenzana AN, Mentzer WC, Buchanan GR, Feldman HA, Neufeld EJ (2006). Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 107:2639-42 (V)
- Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viillard JF, Bonnotte B, Fain O, Godeau B, Michel M. (2009) Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol* 84:153-7(V)
- Casaccia M, Torelli P, Squarcia S, Sormani MP, Savelli A, Troilo B, Santori G, Valente (2006) Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases: a preliminary analysis performed on the Italian Registry of Laparoscopic Surgery of the Spleen (IRLSS). *Surg Endosc* 20:1214-20 (V)

- Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M (1996). Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 93:341-4 **(V)**
- Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C (1951). Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med* 87:48-65
- Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB (1993). Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol*. 44:237-42 **(IV)**
- Garvey B (2008). Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*. 141:149-69.
- Guirat-Dhouib N, Mellouli F, Kouki R, Bejaoui M (2010). Successful treatment of mycophenolate mofetil in a child with refractory Evans syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 32:e244.
- Mathew P, Chen G, Wang W (1997). Evans syndrome: results of a national survey *J Pediatr Hematol Oncol* 19:433-7 **(V)**
- Meyer O, Stahl D, Beckhove P, Huhn D, Salama A (1997). Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol* 98:860-2 **(V)**
- Miano M, Scalzone M, Perri K, Palmisani E, Caviglia I, Micalizzi C, Svahn J, Calvillo M, Banov L, Terranova P, Lanza T, Dufour C, Fioredda F (2015). Mycophenolate Mofetile and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory Primitive or Secondary Autoimmune Cytopenias: a single center experience. *Br J Haematol*, 2015 Jun 8 **(V)**
- Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, Emilia G, Zaja F, Ruggeri M, Andrès E, Bierling P, Godeau B, Rodeghiero F (2009). The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*,114:3167-72 **(V)**
- Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP (2007). Autoimmune hemolytic anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol* 24:309-15 **(V)**
- Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, Rieux-Laucat F, Siegel RM, Su HC, Teachey DT, Rao VK (2010). Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 116:e35-40
- Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, Kanter J, Neufeld E, Taube T, Ramenghi U, Shenoy S, Ward MJ, Mihatov N, Patel VL, Bierling P, Lesser M, Cooper N, Bussel JB (2012). Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 119:5989-95 **(V)**
- Peñalver FJ, Alvarez-Larrán A, Díez-Martin JL, Gallur L, Jarque I, Caballero D, Díaz-Mediavilla J, Bustelos R, Fernández-Aceñero MJ, Cabrera JR (2010). Multi-institutional Retrospective Study on the use of rituximab in refractory AIHA. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol* 89:1073-80 **(V)**
- Pui CH, Wilimas J, Wang W. (1980) Evans syndrome in childhood. *J Pediatr* 97:754-8 **(V)**
- Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A (2001). Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet*, 358:1511-3**(V)**
- Rao VK, Dugan F, Dale JK, Davis J, Tretler J, Hurley JK, Fleisher T, Puck J, Straus SE (2005). Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 129:534-8 **(V)**
- Rao VK, Oliveira JB (2011). How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 118:5741-51
- Savaşan S, Warriar I, Ravindranath Y (1997). The spectrum of Evans' syndrome. *Arch Dis Child* 77:245-8 **(V)**
- Scaradavou A, Bussel J. (1995) Evans syndrome. Results of a pilot study utilizing a multiagent treatment protocol. *J Pediatr Hematol Oncol* 17:290-5 **(V)**
- Svahn J, Fioredda F, Calvillo M, Molinari AC, Micalizzi C, Banov L, Schmidt M, Caprino D, Marinelli D, Gallisai D, Dufour C. (2009) Rituximab-based immunosuppression for autoimmune haemolytic anaemia in infants. *Br J Haematol* 145: 96-100
- Seidel MG. (2014) Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood* 124:2337-44.
- Teachey DT, Manno CS, Axsom KM, Andrews T, Choi JK, Greenbaum BH, McMann JM, Sullivan KE, Travis SF, Grupp SA. (2005) Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood*,105:2443-8 **(V)**
- Teachey DT, Seif AE, Grupp SA. (2009) Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Br J Haematol* 148:205-16
- Uçar B, Akgün N, Aydoğdu SD, Kirel B, İdem S. (1999) Treatment of refractory Evans' syndrome with cyclosporine and prednisone. *Pediatr Int* 41:104-7.
- Wang WC. (1988) Evans syndrome in childhood: pathophysiology, clinical course, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 10:330-8

- Ware RE. (2009) Autoimmune hemolytic anemia. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA, pp 613-658
- Williams JA, Boxer LA. (2003) Combination therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:232-5(V)
- Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, Jankovic M, Pierani P, De Stefano P, Bonora MR, Locatelli F. (2003) Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 101:3857-61 (V)

15. Vaccinazioni

La frequenza di comparsa di **ITP post vaccinazione** si conferma essere **molto rara**. In un recente studio pediatrico retrospettivo, condotto su 1,8 milioni di soggetti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni e sottoposti al normale calendario vaccinale (per un totale di 15 milioni di dosi) i casi di ITP sono stati 197; di questi, 38 casi sono risultati associati a vaccinazioni e solo 1 paziente su 38 ha presentato una forma molto espressa con anemia grave, ematuria e necessità di supporto trasfusionale con emazie (O'Leary *et al*, 2012). In questo studio, la correlazione tra i vari vaccini e l'insorgenza di ITP è stata effettuata per fasce d'età. Non è stata riscontrata alcuna relazione tra i vaccini comunemente impiegati nei primi anni di vita e l'insorgenza di ITP, fatta eccezione per il vaccino morbillo-parotite-rosolia (MMR), **l'unico la cui somministrazione sia stata riscontrata associata alla comparsa di ITP (seppur molto raramente). Data la possibile insorgenza di ITP in seguito alla malattia naturale che è gravata inoltre da complicanze possibilmente gravi, il rapporto rischio-beneficio rimane largamente a vantaggio della vaccinazione (8.3-A)**. Da questo studio è inoltre emersa una possibile associazione tra ITP e la somministrazione di vaccini contro l'epatite A, il virus Varicella-Zoster e il difterite-tetano-pertosse acellulare (DTP) ma solo nei soggetti di età superiore ai 3 anni; questo riscontro, inaspettato e possibilmente in parte dovuto alle dimensioni del campione necessita tuttavia di ulteriori studi per conferma.

Sempre in merito alla frequenza di insorgenza di ITP correlata alla vaccinazione MMR, essa è riportata con una frequenza differente a seconda degli studi (Grimaldi-Bensouda *et al*, 2012) (0.07-4/100.000 dosi) ma il rischio di insorgenza di ITP in seguito alla malattia naturale rimane comunque più elevato (6/100.000 casi) con un outcome che è riportato come meno favorevole per la malattia naturale in termini di evoluzione verso una forma cronica. **Circa l'opportunità di rivaccinare o meno con MMR i soggetti con una storia pregressa di ITP, rimane l'indicazione a valutare il titolo anticorpale contro il morbillo e a rivaccinare il bambino in caso di titolo non protettivo (7.8-B)** (Grimaldi-Bensouda *et al*, 2012).

In un altro studio prospettico, multicentrico, caso-controllo condotto su 198 soggetti adulti (età 18-79 aa) affetti da ITP di nuova diagnosi è stato valutato il ruolo dell'esposizione ai vaccini nell'insorgenza della malattia; esso ha dimostrato una percentuale sovrapponibile di casi di ITP nel gruppo esposto confrontato con il non esposto; il risultato di tale studio confermerebbe che nella popolazione adulta l'esposizione ai comuni vaccini non si associa ad un aumentato rischio di insorgenza di ITP (Mantadakis *et al*, 2010).

I dati sull'insorgenza di autoimmunità secondaria alla vaccinazione contro il virus influenzale H1N1 derivano per lo più da studi di sorveglianza post-marketing. Un recente lavoro raccoglie i casi di eventi avversi registrati in Eudra Vigilance. Le malattie autoimmuni rappresentavano lo 0,6% degli eventi segnalati (314 casi su circa 50.000). La malattia più frequentemente riportata è stata la Sindrome di Guillain Barré (42% dei casi di autoimmunità) seguita dalla ITP (13,2%) (Isai *et al*, 2012). Non sembrano esserci differenze nell'insorgenza di autoimmunità tra i vaccini con o senza adiuvante. Un altro studio, sempre di sorveglianza condotto nella regione di Taiwan, non supporta un'aumentata incidenza di ITP nei soggetti vaccinati mentre un successivo studio caso-controllo eseguito su popolazione adulta riporta una potenziale associazione tra vaccinazione contro il virus H1N1 e l'insorgenza di ITP (Huang *et al*, 2012; Garbe *et al*, 2012).

Il vaccino contro il Papilloma virus è disponibile da qualche anno; anche in questo caso, esistono due studi di sorveglianza relativi alle complicanze. Uno studio, caso-controllo, non evidenzia un aumentato rischio di malattie autoimmuni nella popolazione esposta al vaccino rispetto a quello di controllo mentre in uno studio di coorte gli eventi avversi sono

stati 133 su circa 692.000 dosi di vaccino; gli eventi gravi sono stati il 7%; tra questi è riportato 1 caso di ITP (Grimaldi-Bensouda *et al*, 2013; Harris *et al*, 2014).

Per quanto riguarda la necessità o meno di modificare il calendario vaccinale in soggetti affetti da ITP cronica non sono stati riscontrati in letteratura dati a supporto. Non è pertanto possibile fornire indicazioni in merito.

Bibliografia

- Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, Hildebrandt M, Späth-Schwalbe E, Grüneisen A, Mayer B, Salama A, Kurtal H (2012). Drug-induced immune thrombocytopenia: results from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol* 68:821-32 **(III)**
- Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, Labauge P, Berquin P, Penfornis A, Benhamou PY, Nicolino M, Simon A, Viallard JF, Costedoat-Chalumeau N, Courcoux MF, Pondarré C, Hilliquin P, Chatelus E, Foltz V, Guillaume S, Rossignol M, Abenhaim L; PGRx-AID Study Group (2014) Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subject. *J Intern Med* 275:398-408 **(III)**
- Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E, Leighton P, Viallard JF, Adoue D, Magy-Bertrand N, Tisserand G, Khellaf M, Durand JM, Quittet P, Fain O, Bonnotte B, Morin AS, Limal N, Costedoat-Chalumeau N, Morel N, Pan-Petesich B, Decaux O, Mahevas M, Ruel M, Sacre K, Lefrere F, Abenhaim L, Godeau B; PGRx Immune Thrombocytopenia Study Group (2012). A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood* 120:4938-44 **(III)**
- Harris T, Williams DM., Fediurek J, Scott T, Deeks SL (2014). Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine* 19:1061-6 **(V)**
- Huang WT, Huang WI, Huang YW, Hsu CW, Chuang JH (2012). The reporting completeness of a passive safety surveillance system for pandemic (H1N1) 2009 vaccines: a capture-recapture analysis. *Vaccine* 30:2168-72 **(V)**
- Isai A., Durand J., Le Meur S., Hidalgo-Simon A., Kurz X (2012). Autoimmune disorders after immunisation with Influenza A/H1N1 vaccines with and without adjuvant. *Eudra Vigilance data and literature review. Vaccine* 30:7123-29 **(V)**
- Mantadakis E., Farmaki E., Buchanan GR (2010). Thrombocytopenic Purpura after Measles-Mumps-Rubella Vaccination: a Systematic Review of the Literature and Guidance for Management. *J Pediatr* 156:623-8 **(III)**
- O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL, Akhtar A, Daley MF, Nakasato C, Baxter R, Davis RL, Izurieta HS, Lieu TA, Ball R (2012). The risk of immune thrombocytopenia Purpura After Vaccination in Children and Adolescents. *Pediatrics* 129:248-54 **(III)**