

LA PIASTRINOPENIA IN TERAPIA INTENSIVA NEONATALE

Introduzione

La trombocitopenia è uno dei più comuni disordini ematologici che si riscontrano in terapia intensiva neonatale, coinvolgendo, secondo la più recente letteratura (Christensen RD 2009), fino al 35% di tutti i neonati ricoverati in TIN.

La prevalenza arriva fino al 73% (Christensen RD 2006) quando si tratta di neonati ELBW.

Il numero delle piastrine aumenta nel feto proporzionalmente al progredire dell'età gestazionale e raggiunge il limite minimo considerato normale di 150000/mmc intorno alla 17° settimana di gestazione arrivando ad un valore di circa 270000/mmc a termine di gravidanza. I nati prematuri, pur presentando una conta piastrinica entro il range di normalità (150000-450000/mmc), hanno quindi in media un numero di piastrine circolanti moderatamente più basso rispetto a quello dei nati a termine.

Anche se la definizione di piastrinopenia neonatale, sia nel neonato pretermine che a termine, coincide con quella dell'adulto, cioè un numero di piastrine circolanti $< 150000/mmc$, poiché il riscontro di un valore di piastrine compreso tra 100000 e 150000/mmc è relativamente frequente in neonati peraltro assolutamente sani, si considera realmente piastrinopenico un neonato, di qualunque età gestazionale, con un numero di piastrine $< 100000/mmc$. Una quantità di piastrine al di sotto di quest'ultimo valore impone sempre una scrupolosa valutazione diagnostica, mentre negli altri casi, in assenza di evidenti condizioni di rischio, può essere sufficiente un attento monitoraggio clinico.

La **trombocitopenia severa**, definita da un numero di piastrine $< 50000/mmc$ confermata in due conte consecutive, coinvolge dal 2,4 al 5% dei pazienti ricoverati in TIN e il 38% dei neonati ELBW. Nel 30% dei casi esordisce precocemente (≤ 3 giorni di vita), eziologicamente si tratta di forme prevalentemente "da consumo" e presenta una prevalenza inversamente correlata a peso alla nascita ed età gestazionale (Baer 2009).

La piastrinopenia del prematuro ELBW nel 50% dei casi resta idiopatica. Sembra esserci una minore capacità di aumentare la produzione di piastrine in risposta ad un aumentato consumo. Alcuni studi hanno evidenziato come i megacariociti fetali e neonatali siano più piccoli di quelli degli adulti e producano meno piastrine; i neonati piastrinopenici hanno livelli sierici di Trombopoietina (Tpo) inferiori

rispetto a quelli che ci si aspetterebbe in risposta alla piastrinopenia, denunciando una inadeguata “up-regulation”; i neonati pretermine piastrinopenici hanno un numero basso di megacariociti progenitori circolanti rispetto ai neonati non piastrinopenici.

Una possibile spiegazione deriverebbe in parte da una intrinseca vulnerabilità del sistema trombopoietico a insulti diversi ed in parte da una limitata capacità di aumentare la produzione di piastrine in risposta ad un aumentato consumo.

Cause di piastrinopenia nei neonati

Piastrinopenia immunomediata

A. Alloimmune

Interessa 1/2000 nati vivi, la patogenesi è analoga all'emolisi da isoimmunizzazione materno-fetale. Le piastrine del feto posseggono un antigene (generalmente HPA-1a, ma anche HPA-5b) che è estraneo alle piastrine materne e che sensibilizza la madre. Gli anticorpi transplacentari prodotti dalla madre nel secondo trimestre di gestazione distruggono le piastrine fetali.

Caratterizzata da grave trombocitopenia (< 50000/mm³). Si presenta con petecchie subito dopo la nascita nell'80% dei casi. La complicanza più temuta è l'emorragia intracranica, che si verifica nel 10-15% dei casi e che può avvenire in utero, prima della nascita, nella metà dei neonati affetti. Le madri dei neonati affetti hanno una normale conta piastrinica.

B. Autoimmune

Determinata da anticorpi anti-piastrine materni che attraversano la placenta. La madre è piastrinopenica e comunemente affetta da malattia autoimmune (LES, Porpora Trombocitopenia Idiopatica, Graves...). L'incidenza di emorragia cerebrale nel neonato è del 3%. Poiché la piastrinopenia è massima tra il 2° e il 5° giorno di vita, è fondamentale monitorare la conta piastrinica.

Trombocitopenia non immune

- Da infezione: una piastrinopenia si riscontra nell'80% dei neonati affetti da un'infezione.
Le infezioni batteriche causano danno endoteliale ed accelerano la distruzione delle piastrine, la durata media della piastrinopenia è di circa sei giorni. Oltre il 75% dei neonati con infezione micotica presenta piastrinopenia al momento della diagnosi. In corso di infezione virale la piastrinopenia può derivare da una combinazione di una ridotta produzione e di una accelerata distruzione. Sempre presente in corso delle infezioni del gruppo TORCH, una piastrinopenia particolarmente grave si associa spesso alle infezioni da CMV, Parvovirus B19, Cocksackievirus.
- Associata a disordini genetici: nella maggior parte dei casi il meccanismo responsabile è la diminuita produzione. Piastrinopenia moderata o lieve può essere presente in un neonato con sindrome di Down, sindrome di Turner, sindrome di Noonan, sindrome di Alport, sindrome di Wiskott-Aldrich.
Anche alcuni disordini metabolici come le acidemie organiche possono essere associati a piastrinopenia neonatale.
Una piastrinopenia molto grave si riscontra nella sindrome TAR in associazione all'agenesia bilaterale del radio e a cardiopatie congenite.
Nella sindrome di Fanconi la piastrinopenia è associata a microcefalia, cute pigmentata e difetti del radio.
La piastrinopenia congenita amegacariocitica è causata da un difetto del recettore per la Tpo.
- Associata a farmaci: lieve o transitoria in occasione di trattamento con indometacina o vancomicina.
- CID: spesso la piastrinopenia ne è il primo segno.
- Associata a trombosi: delle vene renali, cerebrali, intracardiaca, ...
- NEC: molto frequente, per distruzione delle piastrine nell'endotelio dei vasi che irrorano le aree dell'intestino nei primi stadi della necrosi.

- Ritardo di crescita intrauterino, spesso in associazione con la neutropenia: il meccanismo sottostante è la scarsa produzione.
- Ipertensione materna indotta dalla gravidanza: anche qui spesso è associata neutropenia, il meccanismo è la ridotta produzione, generalmente si risolve in 10-20 giorni.
- Prematurità: piastrinopenia precoce lieve o moderata che si risolve in genere entro 10 giorni, associata a insufficienza placentare.
- Asfissia perinatale.
- Microangiopatica: Porpora Trombotica Trombocitopenica (TTP) e Sindrome Uremico Emolitica (HUS) congenite.
- Pseudotrombocitopenia: rara condizione in cui si rileva una conta piastrinica molto bassa, spesso < 10000/mmc, senza che sia presente una diatesi emorragica. Alla base c'è la formazione di aggregati piastrinici in vitro ed è generalmente associata all'uso di EDTA come anticoagulante. E' stata descritta anche una variante EDTA-indipendente. In questo caso è diagnostico l'esame dello striscio di sangue periferico che mostra gli aggregati piastrinici.

Valutazione della piastrinopenia

E' importante valutare l'epoca di insorgenza, la gravità, le condizioni cliniche, l'eventuale presenza di dismorfismi, i farmaci usati.

In caso di piastrinopenia precoce (entro le prime 72 ore di vita) va esclusa la causa immunitaria, la preeclampsia, l'insufficienza placentare, la corioamnioite, l'asfissia perinatale). Quando la comparsa è più tardiva ci si orienterà verso le sepsi nosocomiali, la NEC, le trombosi, i farmaci

Può essere utile valutare il meccanismo della piastrinopenia: indicatori indiretti della produzione sono per esempio il volume piastrinico medio (MPV) e il numero di piastrine reticolate; indicatori invece del consumo piastrinico sono l'intervallo di tempo tra le trasfusioni o le IgG associate alle piastrine.

Come regola generale, essendo le piastrine più giovani le più grandi, un valore elevato di MPV suggerisce un aumento della produzione per compensare evidentemente un'aumentata distruzione.

L'Immature Platelet Fraction (IPF) è un nuovo parametro di laboratorio che può essere utile nel predire il decorso della piastrinopenia (Cremer M, BJH). Le piastrine immature sono più grandi e reticolate e si colorano in modo specifico con l'arancio di tiazolo. In caso di piastrinopenia, un IPF basso (< 8%), essendo un indice di bassa risposta midollare, predice un ulteriore futuro decremento piastrinico e perciò la probabile necessità di ricorrere alla trasfusione.

In alcuni casi di piastrinopenia severa e prolungata con difficoltà a comprenderne la causa può rendersi necessario lo studio diretto del midollo osseo.

Piastrinopenia e rischio di sanguinamento

Negli studi più recenti (Baer V 2009, Stanworth SJ 2009) è emerso come dal 69 all'86% dei neonati ricoverati in TIN piastrinopenici ricevano almeno una trasfusione di piastrine (con una media di 5 trasfusini/neonato); tra gli ELBW piastrinopenici (Christensen RD 2006) il 62% viene trasfuso e nel 95% dei casi queste trasfusioni risultano "profilattiche", cioè praticate senza che sia stata riscontrata la presenza di sanguinamento.

Sempre questi studi hanno evidenziato come ci sia una relazione tra la piastrinopenia severa e la presenza di sanguinamenti "minori", quali petecchie ed ecchimosi a livello mucocutaneo, e di sanguinamenti gastrointestinali, mentre non è stata evidenziata correlazione tra il livello di gravità della piastrinopenia e la presenza di emorragie maggiori, quali l'IVH e l'emorragia polmonare.

E' stato quindi ipotizzato che più che il livello di trombocitopenia sarebbero determinanti altri fattori nella patogenesi di questi episodi emorragici, quali l'instabilità emodinamica e la fragilità capillare della estrema prematurità, visto che queste emorragie maggiori si riscontrano soprattutto nelle età gestazionali più basse (23-28 settimane) e nei primi giorni di vita (Stanworth 2009). Setzer e Andrew nel 1987 rilevarono come i più bassi livelli piastrinici correlassero con una aumentata prevalenza di IVH: ma non era chiaro se la trombocitopenia causasse l'IVH, o ne conseguisse in seguito ad un

meccanismo di consumo. Resta tuttora da chiarire quindi se la trombocitopenia abbia un ruolo causativo nell'IVH.

Altro dato interessante è che la mortalità sembra associata più che alla piastrinopenia e alla sua gravità, al numero di trasfusioni piastriniche ricevute (Baer 2009). Il numero di trasfusioni piastriniche è risultato essere un fattore predittivo di mortalità e addirittura le trasfusioni piastriniche multiple sono di per sé un fattore di rischio indipendente (Del Vecchio 2001, Baer 2007). Ciò potrebbe essere spiegato, in parte, dal fatto che i pazienti più gravi ricevono più trasfusioni piastriniche, ma anche dai possibili effetti avversi delle trasfusioni piastriniche (Dohner 2009).

Perciò anche se la piastrinopenia neonatale è generalmente identificata come un importante fattore di rischio per le emorragie (in particolar modo quelle cerebrali) e per la mortalità, non è facile specificare quale possa essere il suo diretto contributo al decorso clinico del singolo neonato piastrinopenico. Resta difficile stabilire se la piastrinopenia contribuisca direttamente all'outcome avverso o rappresenti soltanto un "marker" della severità delle malattie concomitanti (es. asfissia alla nascita o sepsi grave) che da sole predispongono all'emorragia o conducono ad una prognosi severa.

Nel valutare quindi un neonato piastrinopenico è importante quindi verificare se esistono condizioni gravi di per sé, come possono essere una sepsi, una CID, una NEC, una trombosi per prevedere il decorso e l'evoluzione della piastrinopenia e dello stato clinico generale del paziente.

Stanworth, concludendo il suo studio prospettico osservazionale pubblicato nel 2009 su *Pediatrics*, evidenzia come la relazione tra conta piastrinica e emorragia sia poco chiara. Il 91% dei neonati da lui studiati che svilupparono una conta piastrinica < 20000/mmc, non ebbero alcuna emorragia maggiore. Per i neonati che invece svilupparono un'emorragia maggiore era chiara la correlazione tra l'età gestazionale (l'85% era < 28 settimane) e l'età post-natale (entro il 14° giorno di vita). Molti episodi di IVH di 3° e 4° grado, inoltre, si erano evidenziati prima dello sviluppo della trombocitopenia severa, a dimostrazione del fatto che altri fattori intervengono nella patogenesi dei sanguinamenti neonatali.

La maggior parte delle trasfusioni piastriniche (84%) furono praticate ai neonati con trombocitopenia che non sanguinavano o che presentavano sanguinamenti minori, per lo più come profilassi. Come risultato molte trasfusioni erano singole trasfusioni fatte a neonati con una trombocitopenia transitoria e senza emorragia, fuori dal periodo più "a rischio" (le prime due settimane di vita).

Non ci sono comunque attualmente dati certi che indichino se una strategia trasfusionale liberale piuttosto che restrittiva alteri l'outcome in termini di emorragia, in particolar modo cerebrale. Nell'unico studio randomizzato (Andrew 1993) fatto per stabilire un livello soglia non si riscontrarono differenze nell'incidenza di emorragie intracraniche e nessun apparente beneficio nell'uso liberale delle trasfusioni piastriniche.

L'incerto beneficio nella profilassi dell'IVH e di altre precoci emorragie può riflettere la patogenesi multifattoriale di questi problemi, che include l'instabilità cardiovascolare, la fragilità capillare dell'ependima ventricolare e l'emorragia all'interno delle aree infartuate del parenchima cerebrale. Altri fattori che possono predisporre al sanguinamento possono essere difetti nella funzione piastrinica e l'infiammazione, che può alterare la coagulazione.

Anche sui sanguinamenti minori l'effetto della trasfusione piastrinica sembra essere limitato o transitorio.

Quindi sembra farsi sempre più concreta la possibilità di restringere le indicazioni della trasfusione piastrinica "profilattica" sulla base del rischio di sanguinamento che è legato alla bassa età gestazionale, bassa età postnatale, precedente storia di IVH, coagulopatia concomitante.

Indicazioni alla trasfusione dei Concentrati Piastrinici:

E' fondamentale chiarire la causa della piastrinopenia prima di effettuare la trasfusione e cominciare con una terapia energica contro la causa determinante

Quando trattare? La soglia per la trasfusione varia se il paziente sanguina o meno, e sulla base del rischio emorragico legato all'età gestazionale e postatale, alle cause della piastrinopenia e alla gravità delle condizioni cliniche concomitanti.

Uso profilattico Non sembra esserci alcun razionale per un uso profilattico (cioè in assenza di emorragia) della trasfusione piastrinica in neonati che hanno un numero di piastrine > 50000/mmc, nei quali per altro il tempo di sanguinamento non è allungato rispetto ai non piastrinopenici e considerando il rischio legato alla trasfusione piastrinica evidenziato dalle recenti pubblicazioni.

Nei neonati in TIN stabili e con conta piastrinica $< 50000/\text{mmc}$ l'esperienza clinica e la letteratura suggeriscono di procedere all'uso profilattico della trasfusione solo quando il numero di piastrine scende sotto $20\text{-}25000/\text{mmc}$ e/o si tratta di un neonato pretermine nelle prime ore di vita, quando è più suscettibile a gravi eventi emorragici.

Nei neonati in TIN non stabili e con conta piastrinica tra 30 e $50000/\text{mmc}$ occorre chiarire il concetto di "instabilità": peso < 1000 gr nella prima settimana di vita, parametri vitali fluttuanti, in particolare pressione arteriosa e perfusione, precedente IVH grave o emorragia polmonare, evidenza di emorragie minori, prove della coagulazione alterate, interventi chirurgici o exanguinotrasfusione.

Nei neonati invece che presentano importanti emorragie in atto (IVH, emorragia polmonare, macroematuria) occorre procedere a trasfusione piastrinica se la conta è $< 100000/\text{mmc}$.

L'obiettivo trasfusionale si considera raggiunto quando il livello di piastrine raggiunto è pari almeno a quello considerato sicuro ($50000/\text{mmc}$).

Nel caso di Trombocitopenia Neonatale Alloimmune, visto l'alto rischio di emorragia cerebrale, è importante trasfondere il prima possibile nei neonati con un numero di piastrine $< 30000/\text{mmc}$; si utilizzeranno piastrine materne lavate e irradiate, se disponibili, o da donatore HPA-1a negativo.

Utile l'associazione, soprattutto in assenza delle piastrine materne, di Ig umane ev ($2\text{gr}/\text{Kg}$ in monodose opp. $1\text{ gr}/\text{Kg}/\text{die}$ x 2 giorni opp. $400\text{ mg}/\text{Kg}/\text{die}$ per 5 giorni).

Nella Trombocitopenia autoimmune generalmente la trasfusione non è indicata, dato che raramente la conta piastrinica è $< 50000/\text{mmc}$; andrà quindi eseguita solo in caso di sanguinamento attivo.

Utili le Ig umane ev, con o senza associazione con glucocorticoidi.

Criteri trasfusionali

Le ultime linee guida nazionali e internazionali raccomandano:

PLT $< 30.000/\text{mmc}$: trasfondere sempre

PLT $30\text{-}49.000/\text{mmc}$: trasfondere se:

- Nella I settimana di vita

- di neonati < 1000 grammi
- Emorragia cerebrale nelle prime 48-72 ore di vita
- Coagulopatia concomitante
- Neonato critico
- Procedure invasive

PLT 50-99.000/mmc: trasfondere se sanguinamento in atto

PLT > 100.000/mmc: non trasfondere

N.B. Tutti i neonati che presentano importanti emorragie in atto (polmonare, ematuria, IVH a rapida evoluzione) devono ricevere trasfusione piastrinica se PLT < 100000/mmc.

Trattamento con fattori di crescita trombopoietici ricombinanti

L'evidenza emergente che la scarsa produzione piastrinica sia alla base della maggior parte delle piastrinopenie neonatali, suggerisce la possibilità in futuro di poter utilizzare nel neonato la Tpo e l'IL-12.

Esiste un piccolo peptide Tpo-mimetico, che pur non avendo sequenze omologhe alla Tpo, riesce a legarsi allo stesso recettore e determinare quindi effetti trombopoietici sovrapponibili. Questo potrebbe essere utile in vista del possibile rischio che si sviluppino anticorpi in grado di reagire contro la Tpo endogena.

Una causa rara di piastrinopenia in TIN: un neonato con porpora trombotica trombocitopenica

Nata a termine da parto eutocico da gravidanza normodecorsa con peso alla nascita di 3870 gr.

Due fratelli con ittero e anemia neonatali, il primo non aveva ricevuto nessun trattamento, il secondo terapia antibiotica per sospetta sepsi.

Entrambi piastrinopenici, ma senza necessità di trasfusione.

A circa 3 ore di vita la neonata presenta cianosi, tachipnea, aumentato fabbisogno di O₂, urine ipercromiche.

I primi esami ematici evidenziano un Ht di 50%, una conta piastrinica di 84000/mmc e GB 30000/mmc.

Test di Coombs diretto e indiretto negativi.

Ricoverata in TIN, si evidenziano: iperbilirubinemia non coniugata 17 mg/dl, creatinina 1,1 mg/dl, ematocrito 44%, reticolociti 5,5%, piastrine 9000/mmc. L'esame dello striscio di sangue periferico mostra la presenza di numerosi schistociti.

Gli esami ecografici mostrano fegato e milza nella norma, non evidenza di masse o trombosi delle vene renali.

Si praticano fototerapia, antibioticoterapia e trasfusione piastrinica in vista di una exanguinotrasfusione.

Dopo la trasfusione piastrinica si assiste ad una netta riduzione della bilirubina con scomparsa della necessità di ET.

Emocoltura e urinocoltura negative, quindi la terapia antibiotica viene interrotta dopo 72 ore.

La creatinina raggiunge il picco di 1,7 mg/dl e poi gradualmente si normalizzerà.

Nel sospetto di una forma lieve di porpora trombotica trombocitopenica ereditaria (vista la presenza della triade emolisi microangiopatica, piastrinopenia e insufficienza renale) viene eseguito il dosaggio plasmatico dell'attività dell'enzima ADAMTS 13 che mostra un valore del 10% (con v.n. 79-127%).

Lo stesso esame eseguito sui due fratelli della neonata evidenzia livelli significativamente ridotti della stessa attività enzimatica, che nei genitori risulta invece parzialmente deficitaria.

ADAMTS 13 è un enzima plasmatico (metalloproteasi) deputato al clivaggio del fattore di von Willebrandt (vWF). Il deficit ereditario della sua attività provoca la formazione di multimeri di vWF, favorendo la formazione di trombi piastrinici che causano l'occlusione del microcircolo con conseguente piastrinopenia, emolisi e insufficienza renale. Questo deficit congenito provoca una forma ereditaria di porpora trombotica trombocitopenica definita sindrome di Upshaw-Shulman. La diagnosi precoce di questo deficit ereditario è importante per monitorare adeguatamente la malattia. Gravi complicazioni possono infatti presentarsi più tardivamente, quali ischemia cerebrale o insufficienza renale, particolarmente durante episodi infettivi, interventi chirurgici, gravidanza. Tali complicanze sono prevenibili con una tempestiva infusione di plasma o di proteina ADAMTS 13, se diventerà disponibile.

Molto simile alla TTP è la sindrome emolitico-uremica (HUS). Anche di questa esistono forme congenite su base ereditaria (autosomiche dominanti o recessive) nelle quali ci sono mutazioni a livello dei geni che regolano i fattori del complemento. In questi casi, accanto alla terapia di supporto (trasfusionale, plasmaferesi, dialisi), sembrano portare benefici i corticosteroidi e le immunoglobuline.

Bibliografia

1. Stanworth SJ et al. Prospective, Observational Study of Outcomes in Neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics* 2009; 124; 826-834
2. Baer VL and Christensen RD. Severe Thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics* 2009; 124; 1095-1100
3. Christensen RD and Del Vecchio A. Template bleeding times of 240 neonates born at 24 to 41 weeks gestation. *J Perinatology* 2008; 28: 427-431
4. Poterjoy BS, Sola-Visner M, Christensen RD. Platelet transfusion practice among neonatologists in USA. *Pediatr Res* 2007; 61: 6315
5. Baer VL et al. Do platelet transfusion in the NICU adversely affect survival? *J Perinatology* 2007; 27: 790-796
6. Christensen RD et al. Thrombocytopenia among ELBW. *J Perinatology* 2006; 26 348-353
7. SIMTI-SIN. Recommendations on transfusion therapy in Neonatology. *Blood Transfusion* 2006; 4: 158-180
8. Murray NA, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal neonatal Ed* 2004; 89: 101-107
9. BCSH. Guidelines for the use of platelet transfusion. *British Journal of Haematology* 2003; 122: 10-23
10. William MD. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. Guideline. *BMJ Haematol* 2002; 119: 295-309