

RENATO ROSSI    GIUSEPPE RESSA

# IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



**cinquantaseiesimo modulo**

© 2004 Pillole.org

## L'OVAIO POLICISTICO

Rossi:

Mi sembra di aver letto che la prima descrizione dell'ovaio policistico risale ad alcuni secoli fa.

Dalla Via:

Infatti. La prima descrizione della PCOS (polycystic ovary syndrome) risale al 1721, quando Antonio Vallisneri, un allievo di Marcello Malpighi, descrisse una “giovane rustica maritata, moderatamente pingue ed infeconda, con due ovaie più grandi del normale, bernoccolute, lucenti e biancastre”.

Rossi:

Qual è la **causa della sindrome**?

Dalla Via:

Dal 1935, data dello storico articolo di Stein e Leventhal (Amenorrea associated with bilateral polycystic ovaries, Am.J.Obt.Gyn., 1935, 29: 181-91), sono state pubblicate numerosissime ricerche sull'eziologia e la patogenesi della malattia, ma nonostante la mole di dati presentati, nel 1991 un Editoriale di Lancet titolava: “Polycystic ovaries, disorder or sign?” (Lancet, 8723, 1099, 1991).

Nel corso degli anni sono stati indicati come possibili cause l'aumento dell'LH, l'iperandrogenismo, la resistenza periferica all'insulina e l'apoptosi dei follicoli ovarici.

Attualmente la PCOS viene ritenuta una **patologia eterogenea e a patogenesi multifattoriale**, in cui l'insulino-resistenza, con iperinsulinemia associata, e l'eccesso di androgeni giocano verosimilmente un ruolo patogenetico fondamentale (L'Endocrinologo, volume 4, numero 3, settembre 2003, pagg. 102-161, Milano)

Rossi:

Si tratta di una patologia frequente?

Dalla Via:

Recenti dati epidemiologici indicano un aumento di **prevalenza ed incidenza** della PCOS, e, in effetti, si ha l'impressione che negli ultimi anni nei nostri ambulatori siano passate sempre più spesso adolescenti, con importanti turbe mestruali, talora in soprappeso e con qualche pelo di troppo, le stesse che, diventate giovani donne, non riuscendo ad avere una gravidanza, ricorreranno a tecniche di fecondazione assistita.

Rossi:

C'entra in qualche modo la **familiarità**?

Dalla Via:

La PCOS sembra poter essere un disordine familiare, dovuto ad un singolo gene autosomico dominante ad espressione fenotipica variabile (Kasher-Miller M., Azziz R., The development of the polycystic ovary syndrome: family history as a risk factor, TEM, 9:55, 1998).

I criteri attualmente raccomandati per la diagnosi di PCOS sono :

(Franks S., Polycystic ovary syndrome, N.Engl.J.Med., 333:853, 1995)

- disfunzione ovulatoria
- iperandrogenismo
- assenza di patologie specifiche

Rossi:

Con quali **sintomi** si manifesta la sindrome dell'ovaio policistico?

Dalla Via:

Il primo sintomo della PCOS è il pubarca precoce, che però passa praticamente sempre inosservato, anche ai medici più attenti.

Le turbe mestruali caratteristiche della PCOS sono l'oligomenorrea e l'amenorrea, dovute, in sintesi, ad una ridotta produzione di FSH, responsabile anche d'ipofertilità da anovulazione cronica ; molto più raramente ci può essere un ciclo mestruale scarso od uno spotting a metà ciclo, legati alla mancata formazione del corpo luteo.

L'iperandrogenismo causa segni molto mal sopportati dalle giovani donne e dalle adolescenti: ipertricosi, irsutismo, acne, seborrea, defluvium.

Coesistono spesso soprappeso e disturbi metabolici, come iperglicemia, dislipidemia e turbe del sistema fibrinolitico, con aumentato rischio cardiovascolare.

Rossi:

Mi sembra di capire che non si tratta di un disturbo limitato alle sfera sessuale.

Dalla Via:

Infatti la PCOS non è una semplice turba gonadica, ma comporta una serie di problematiche che investono tutta la vita di una donna, dalla ridotta capacità riproduttiva, con le inevitabili implicazioni psicologiche, al rischio di mortalità precoce.

Rossi:

Ci sono **accertamenti da richiedere** per avvalorare il sospetto diagnostico?

Dalla Via:

Il sospetto diagnostico, clinico ed anamnestico, richiede conferma laboratoristica e, in alcuni casi, d'imaging.

I criteri di diagnosi ecografica (Adams J. et al., Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. Lancet, 1375, 1985), per la frequente presenza d'ovaie di dimensione aumentate con morfologia microcistica in assenza d'iperandrogenismo e disfunzione ovulatoria, possiedono una **scarsa sensibilità** nella diagnosi di PCOS.

Non si deve quindi affidare alla sola indagine ecografica la conferma diagnostica. Una conferma può venire dalla valutazione d'alcuni parametri ormonali.

Nella PCOS è tipicamente alterato il rapporto tra FSH ed LH; risale al 1958 (McArthur J.W. et al., The urinary excretion of interstitial cell and follicle stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. J.Clin.Endocrinol.Metab.18:1202,1958) l'osservazione che in queste pazienti l'ormone luteneizzante è frequentemente superiore al doppio della norma, mentre il follicolostimolante è dimezzato.

Il dato è spesso confermato dal test dinamico mediante infusione di GnRH; l'LH mostra generalmente un incremento marcato e prolungato con un ritorno molto lento ai valori basali, mentre l'FSH ha una risposta quasi piatta.

Elevati valori basali, generalmente il doppio della norma, si riscontrano anche a carico di Testosterone totale e libero, d'Androstenedione, entrambi prodotti dall'ovaio, e di Deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), prodotto dal surrene. Frequentemente coesiste una sensibile riduzione della Sex Hormones Binding Globulin e, nel 30% dei casi, un'iperprolattinemia.

Rossi:

Con quali patologie dobbiamo porre la **diagnosi differenziale**?

Dalla Via:

Pattern clinici ed ormonali di una certa importanza impongono talora una diagnosi differenziale con **MALATTIE MOLTO RARE, A BASSA INCIDENZA E PREVALENZA**

- Con il morbo di Cushing, nei soggetti obesi, ipertesi ed irsuti.
- Con le neoplasie secernenti androgeni.
- Con il deficit parziale della 21-Idrossilasi.
- Con l'iperprolattinemia.

Per quanto riguarda il primo punto, spesso nel soggetto obeso si riscontra un certo grado d'ipercortisolismo che conserva il tipico ritmo circadiano.

Conferma viene però da un semplice test: a mezzanotte si somministrano al paziente due compresse da 0.5 mg. di Desametasone e il mattino seguente si ridosano gli ormoni. Nella forme di PCOS associate ad obesità si nota la completa soppressione sia del cortisolo plasmatico sia del DHEA-S.

Fortunatamente molto rare, le neoplasie secernenti androgeni possono essere sia ovariche che surrenaliche. Queste ultime hanno spesso un decorso clinico rapidamente progressivo e l'irsutismo insorge ed evolve rapidamente; coesiste quasi sempre un'aumentata secrezione o di cortisolo, o di corticosteroidi minori o d'aldosterone, che orientano alla diagnosi.

I tumori ovarici ad attività virilizzante, come l'arrenoblastoma ed il tumore a cellule ilari, sono molto rari e spesso benigni; l'ecografia ed il dosaggio degli androgeni minori consentono la diagnosi. (Crosignani P.G., Clinica dell'Ovaio in Pinchera A. et al. Endocrinologia e Metabolismo, pgg. 678-9, CEA, Milano, 1991)

La diagnosi differenziale con il deficit parziale della 21-Idrossilasi si effettua dosando il 17-idrossiprogesterone serico (17-OH-Pg) in fase follicolare precoce; deve risultare inferiore ai 270 ng/dl.(McLachlan R.I. et al., L'ovaio in: Felig.P et al., Endocrinologia e Metabolismo, pg.983,McGraw Hill Italia, Milano, 1997)

Rossi:

E sul problema **prolattina**?

Dalla Via:

Nella PCOS può essere frequentemente presente un'iperprolattinemia funzionale, legata probabilmente all'iperestrogenismo proprio della malattia.

I valori di prolattina (PRL) superiori a 200 ng/mL devono però far sospettare sempre la presenza di un prolattinoma, statisticamente più frequente nella PCOS. Pare opportuno sottolineare che l'**IPERPROLATTINEMIA**, tra le diagnosi differenziali, è **LA PIU' FREQUENTE**.

Rossi:

Esiste una **terapia** della PCOS?

Dalla Via:

Il problema della terapia non può essere eccessivamente semplificata nella prescrizione di un preparato estroprogestinico.

Schematicamente nella donna affetta da PCOS è necessario:

- Controllare la ciclicità mestruale
- Trattare la sterilità
- Trattare l'irsutismo
- Prevenire le complicazioni

Alcuni farmaci, o per tossicità, o perché richiedono un'esperienza specifica non essendo ancora

codificate, esulano dalla pratica normale: analoghi del GnRH, Flutamide, Finasteride, Ketoconazolo, Cimetidina, Desametazone, Glitazonici.

La Metformina, alla dose di 500 mg. prima dei tre pasti, raccolto il consenso informato, viene ritenuta da molti terapia cardine e di efficacia in alcuni casi drammatica. Il farmaco infatti riduce i livelli d'insulina, LH e Testosterone ed attenua la iper-risposta del 17-OH-Progesterone ai GnRH-agonisti. (Polycystic ovary syndrome: new perspectives, J.Endocrinol.Inv., 21, 9, 1998, pagg. 613-648).

Per tali ragioni una recente revisione sistematica della Cochrane Collaboration ha indicato la **metformina** come agente di prima scelta nella terapia dell'anovulazione cronica della PCOS (Cochrane Database Syst. Rev. CD003053, 2003).

Rossi:

E per **regolarizzare il ciclo mestruale**?

Dalla Via:

La ciclicità mestruale può essere regolarizzata con la semplice somministrazione di un progestinico, preferibilmente il medrossiprogesterone acetato, dal 16° al 25° giorno del ciclo.

La pillola estroprogestica è molto efficace; prima di prescriberla in epoca adolescenziale deve essere valutato l'avvenuto raggiungimento di un adeguato sviluppo somatico e considerare la possibilità che alla sospensione della pillola vi sia un aggravamento delle turbe mestruali per la prolungata inibizione ipofisaria

Rossi:

La PCOS comporta spesso anche **acne** che, ovviamente disturba molto le pazienti. In questi casi cosa consigli?

Dalla Via:

In presenza d'acne o di lievi segni d'irsutismo può essere prescritta l'associazione fissa di 2 mg. di ciproterone acetato con 35 mcg. d'etinilestradiolo.

Qualora però i segni d'iperandrogenismo siano clinicamente molto evidenti, si deve ricorrere ad un dosaggio di ciproterone più elevato, generalmente 50 mg. al giorno; si usa uno schema sequenziale inverso, somministrando il farmaco ASSOCIATO ad una pillola contraccettiva, anche per evitare gravidanze a rischio di virilizzazione del feto, dal 1° al 10° giorno della somministrazione dell'estroprogestinico.

Durante il trattamento si deve controllare periodicamente l'assetto lipidico, per l'azione iperlipemizzante del farmaco.

Sempre associato ad una pillola contraccettiva può essere prescritto lo spironolattone, continuativamente, senza i sette giorni mensili di sospensione. Agisce bloccando i recettori per gli androgeni, probabilmente è meno efficace del ciproterone.

La posologia media è di 100 mg. al giorno (50 mg/die nei casi più lievi, 200 mg/die nei più impegnativi); prima di iniziare il trattamento è utile indagare la funzionalità renale basale e successivamente la ionemia.

Rossi:

Però vi è il problema che molti di questi farmaci debbono essere prescritti "**off label**" cioè fuori indicazione approvata

Dalla Via:

**Infatti ne' il Ciproterone né lo Spironolattone hanno tra le indicazioni per cui sono stati registrati il trattamento dell'iperandrogenismo nella donna, per cui si rende necessario**

**raccogliere il consenso informato della Paziente e prescrivere il farmaco non a carico del SSN.**

Rossi:

Possiamo fare qualcosa anche per l'**ipofertilità**?

Dalla Via:

Il **clomifene** può dare cicli ovulatori nell'80% delle pazienti affette da PCO, con un tasso di gravidanze del 39%, purtroppo gravate da un'incidenza d'aborti spontanei del 40%.

Si usa ad un dosaggio compreso tra 50 e 150 mg. al giorno, per cinque giorni, dal 3° giorno del ciclo. Molto spesso l'ovaio policistico è molto sensibile all'azione del farmaco, per cui è opportuno partire con il dosaggio più basso, monitorando ecograficamente lo sviluppo del follicolo, ed aumentare il dosaggio solo in caso di mancata ovulazione. L'associazione con la Metformina, alle dosi sopra riportate, sembra dare risultati che vanno al di là della semplice somma dei due farmaci.

Rossi:

La PCOS comporta anche **complicanze a lungo termine**, soprattutto a carico dell'apparato cardiovascolare

Dalla Via:

La prevenzione delle complicanze della PCOS ricalca sostanzialmente quella da effettuare in menopausa per pazienti obese, diabetiche e dislipidemiche: infatti, particolare attenzione va posta al rischio di carcinoma dell'endometrio e alle malattie cardiovascolari.

E' ancora incerto invece su che cosa fare nell'adolescente a rischio, con familiarità per PCO e pubarca precoce; attualmente sono raccomandate solo l'incentivazione dell'attività fisica e la riduzione del peso per le giovani a rischio che siano in soprappeso od obese.

In conclusione, la PCOS deve essere sempre sospettata, ha un decorso cronico, non può essere trattata "sic ac simpliciter" con la sola pillola, ma richiede quella cura attenta e continua nel tempo.

\*\*\*

# PIASTRINOPENIE E TROMBOCITOSI

Ressa:

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

Rossi:

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

Ressa:

Partiamo allora dalle **piastrinopenie**.

Per quali valori di piastrine comincia il rischio emorragico?

Rossi:

Sappiamo tutti per esperienza che esistono molti pazienti con valori ridotti di piastrine e senza segni di sanguinamento delle mucose o petecchie ed ecchimosi.

Generalmente si ritiene che per valori superiori a 100.000 non vi sia un rischio di sanguinamento neppure dopo chirurgia, per valori tra 50.000 e 100.000 i pazienti possono presentare un allungamento del tempo di sanguinamento rispetto al normale, per valori tra 20.000 e 50.000 si può verificare un sanguinamento per traumi lievi mentre con valori inferiori a 20.000 ci può essere sanguinamento spontaneo.

Ressa:

Io sapevo 30 mila ma, insomma, non cambia di molto.

A questo proposito aggiungo che è bene tranquillizzare il paziente circa la non pericolosità di valori poco sotto la norma la cui importanza viene, invece, spesso enfatizzata.

Ho un paziente con 8 mila piastrine da molti anni, ha avuto in tutto questo tempo solo degli ematomi spontanei, l'anno scorso ha avuto una emorragia digestiva superiore, ripetutasi quest'anno (non si è voluto mai splenectomizzare, alla fine ha accettato corticosteroidi a basse dosi che hanno messo un po' in crisi il suo diabete, ma cerco di barcamenarmi)

Andiamo avanti: come inquadrare il nostro paziente?

Rossi:

In un paziente con riduzione delle piastrine senza storia di emorragia per prima cosa va esclusa una **pseudo-piastrinopenia**. Questa condizione è un semplice artefatto di laboratorio causato dalla presenza sulla superficie delle piastrine di agglutinine che provocano, in presenza di EDTA, la formazione di aggregati piastrinici. Bisogna quindi ripetere la conta piastrinica usando altri tipi di anticoagulanti (per esempio sodio-citrato ed eparina) e se l'esame risulta normale si può tranquillamente diagnosticare una pseudo-piastrinopenia. A tal fine è utile anche richiedere un esame al microscopio ottico dello striscio periferico che permette di contare manualmente le piastrine e controllare se il numero corrisponde a quello trovato con il calcolatore automatico.

Ressa:

La tua è una precisazione importante anche perché la conta manuale spesso non viene più fatta.

Una volta confermato che si tratta di una vera piastrinopenia qual è il primo passo?

Rossi:

Anzitutto già dall'**esame dello striscio periferico** si possono evidenziare anomalie varie che causano una trombocitopenia come per esempio linfociti atipici o anomali (mononucleosi,

leucemie), eritrociti frammentati (anemie emolitiche), sferociti, blasti (leucemie), ecc.

Inoltre l'**emocromocitometrico** permette di valutare se coesiste una anemia, una leucopenia o al contrario una leucocitosi, la presenza di forme immature ecc così da orientarsi verso una carenza di B12 o folati o di ferro, una leucemia linfatica cronica, una possibile malattia mielodisplastica, ecc.

Ressa:

Cioè, in prima battuta, bisogna escludere che la piastrinopenia faccia parte di una sindrome più complessa nella quale sono coinvolte altre linee midollari.

E se l'emocromo e l'esame dello striscio periferico non permettono di indirizzare la diagnosi?

Rossi:

Siccome le cause di piastrinopenia sono innumerevoli, conviene predisporre una flow-chart (anche se so benissimo che a te questi metodi non piacciono) in modo da seguire in iter ragionato. Per prima cosa quindi largo all'anamnesi per escludere una **forma da farmaci**.

Nella maggior parte dei casi la piastrinopenia si risolve entro 8-10 gg dalla sospensione del farmaco.

Nella tabella sottostante sono elencati i farmaci che più spesso causano piastrinopenia.

### **TABELLA 1. Farmaci che possono causare piastrinopenia**

Betalattamici  
Sulfamidici  
Rifampicina  
Anticonvulsivanti (fenitoina, acido valproico, carbamazepina)  
H2 inibitori  
Paracetamolo  
Aspirina e altri FANS  
Chinidina e procainamide  
Digoxina  
Gliclazide  
Antipertensivi (alfametildopa, clortalidone, furosemide)  
Sali d'oro  
Estrogeni  
Chemioterapici  
Interferone  
Vaccini per rosolia, pertosse, morbillo  
Eparina

Ressa:

Per quanto riguarda l'eparina ricordo che la piastrinopenia si verifica in una percentuale che va dall'1% al 5% dei soggetti trattati e che di solito compare dopo 6-10 giorni dall'inizio del trattamento. Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) provocano trombocitopenia in una percentuale inferiore rispetto all'eparina non frazionata ma è possibile una reattività crociata per cui un paziente che ha avuto una riduzione delle piastrine in corso di terapia eparinica può presentare lo stesso problema anche con le EBPM. Per questo motivo è buona norma monitorare l'emocromo in corso di terapia.

Rossi:

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

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

Ressa:

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

Rossi:

Bisognerà richiedere alcuni test di laboratorio per escludere la presenza di malattie che possono causare piastrinopenia. Nella tabella sottostante sono richiamati i test consigliati.

**TABELLA 2. Alcuni test di laboratorio consigliati per l'inquadramento delle piastrinopenie**

Anticorpi antinucleo (e se positivi anti dsDNA ed ENA) per escludere un LES

Anticorpi anti HCV, anti HIV, anti CMV, anti EBV

Test di funzionalità tiroidea per escludere tireopatie autoimmuni

Test coagulativi per escludere una sindrome da anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiopina / anticoagulant)

Ressa:

Se ancora i risultati fossero negativi?

Rossi:

In questo caso diviene probabile la diagnosi di **porpora trombocitopenica immune (PTI)**. In questa condizione si sviluppano anticorpi diretti contro le piastrine che possono essere dosati. Tuttavia il loro uso routinario non è raccomandato perché pur avendo una specificità elevata (fino ad oltre il 90%) hanno una bassa sensibilità (circa 50-65%) per cui vi è un gran numero di falsi negativi.

La diagnosi di PTI è quindi una diagnosi di esclusione e generalmente non viene consigliato l'esame del midollo, che però va preso in considerazione in alcune situazioni:

- se coesistono altre alterazioni dell'emocromo (leucopenia, anemia, ecc.)
- se il paziente non risponde alla terapia instaurata (vedi in seguito)
- nei soggetti > 60 anni per la necessità di escludere in questa fascia d'età altre cause (mielofibrosi, infiltrazione midollare tumorale, mielodisplasia)

Ressa:

Approfondiamo il discorso sulla PTI.

Rossi:

La PTI viene distinta in acuta e cronica. La forma acuta di solito dura fino a 6 mesi, colpisce prevalentemente i bambini, è preceduta da un episodio infettivo e guarisce spontaneamente.

La forma cronica (nota anche con il nome di morbo di Wherlhof) tende a colpire soggetti con meno di 40 anni nel 90% dei casi e di preferenza donne. La PTI non comporta splenomegalia per cui se si trova una milza ingrossata si deve pensare ad altre cause.

Ressa:

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

Come si tratta la PTI?

Rossi:

Anzitutto le linee guida consigliano di non iniziare il trattamento per valori di piastrine > 30.000, a meno che non esistano sintomi emorragici.

Se il paziente deve però sottoporsi a intervento chirurgico si inizia il trattamento anche per valori superiori fino ad arrivare almeno a 50.000.

La terapia di prima scelta è il prednisone alla dose iniziale di 1-2 mg/kg/die per 8 giorni, scalando poi la dose in 30-60 giorni. Generalmente è necessario proseguire con una dose di mantenimento in modo da mantenere le piastrine a livelli superiori alle 30.000.

Se coesistono gravi sintomi emorragici il paziente va ricoverato e alla terapia steroidea si associano immunoglobuline per via endovenosa e acido tranexamico.

Nel caso la terapia steroidea non riuscisse a controllare la malattia (vale a dire se dopo sei mesi è necessario ancora usare lo steroide ) si deve prendere in considerazione la splenectomia che garantisce risultati buoni (conta piastrinica > 30.000) in una percentuale elevata dei casi (circa 65-70%). Prima di procedere all'intervento è opportuno cercare di portare le piastrine > 50.000 con steroidi e immunoglobuline e vaccinare il paziente contro meningococco, pneumococco ed emofilo.

Ressa:

Aggiungo la ovvia considerazione che la dose di steroide deve essere la più bassa possibile e a volte ci si stupisce di quanto bassa essa possa essere.

E se anche la splenectomia non dovesse portare risultati?

Rossi:

In questi casi non ci sono raccomandazioni specifiche perché le evidenze di letteratura sono deboli. Si usano ancora prednisone, immunoglobuline ev (che però non possono essere usate per lunghi periodi), azatioprina, danazolo, rituximab.

Ressa:

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

Rossi:

La **piastrinopenia gravidica** si può avere in circa il 5% delle gravidanze, di solito si risolve dopo il parto e non scende mai al di sotto di 50.000 piastrine.

La **porpora trombocitopenica trombotica** è caratterizzata dalla associazione di trombocitopenia, anemia emolitica, manifestazioni neurologiche e aumento della creatinina (di solito inferiore a 3 mg/dL). Essa va differenziata dalla **sindrome emolitico-uremica** (che colpisce i bambini, è caratterizzata dalla triade insufficienza renale acuta + anemia emolitica + trombocitopenia e in cui manca il coinvolgimento neurologico) e dalla **coagulazione intravascolare disseminata** in cui oltre alla piastrinopenia ci sono PT, PTT e D-dimero elevati.

La **sindrome di Evan** è caratterizzata dalla associazione di anemia emolitica autoimmune e trombocitopenia (il test di Coombs è positivo).

Da ricordare infine, ma lo abbiamo già detto, che una piastrinopenia può essere dovuta ad una **sindrome mielodisplastica** che colpisce soprattutto soggetti anziani: alla trombocitopenia si associa in vario grado una riduzione dei neutrofili e una anemia mentre il midollo mostra ipercellularità e note di displasia cellulare; in alcuni casi queste sindromi possono sfociare in una leucemia mieloide acuta (un tempo venivano dette sindromi pre-leucemiche) e la loro patogenesi è ancora oggetto di

studio. Devo dire che queste forme sono rare perché in tutta la mia carriera ho visto solo un paio di casi di piastrinopenia gravidica di modesta entità che sono guariti spontaneamente dopo il parto e non hanno provocato problemi durante la gestazione.

Ressa:

E' la volta delle **trombocitosi**.

Rossi:

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

Ressa:

Come si distinguono le trombocitosi?

Rossi:

In tre grandi gruppi.

Il primo gruppo è rappresentato dalle **trombocitosi secondarie** a malattie infettive o infiammatorie oppure a neoplasie; esistono anche forme secondarie all'esercizio fisico intenso, iatrogene (vincristina, acido trans-retinoico, ecc.) oppure ad intervento chirurgico, a splenectomia, alle anemie emolitiche.

Il secondo gruppo è quello delle trombocitosi che si riscontrano in corso di **malattie mieloproliferative** (leucemia mieloide cronica, mielofibrosi idiopatica, policitemia vera)

Il terzo gruppo è rappresentato dalla **trombocitemia essenziale**, dovuta ad un difetto clonale.

Ressa:

Come facciamo a distinguerle?

Rossi:

Purtroppo non è semplice. Spesso la causa nelle forme secondarie non è evidente e il numero delle piastrine in sé non permette di differenziare una forma essenziale da una secondaria né esistono test diagnostici specifici. Di solito perciò la diagnosi di forma essenziale è di esclusione. Può aiutarci però la clinica. Infatti nelle forme secondarie non si hanno generalmente manifestazioni emorragiche o trombotiche mentre queste possono essere presenti nella trombocitemia essenziale e nelle malattie mieloproliferative. Anche questo criterio però è relativo in quanto le emorragie o le trombosi potrebbero essere dovute di per sé alla causa infettiva o infiammatoria o neoplastica responsabile dell'innalzamento delle piastrine e quindi essere presenti anche nelle trombocitosi secondarie.

Abbastanza tipiche delle forme essenziali sono le ischemie a livello delle dita delle mani con associate crisi di arrossamento e dolore importante.

In alcuni casi si può arrivare a vere e proprie necrosi con gangrena. Sempre nella trombocitemia essenziale vi può essere un aumento del rischio di eventi ischemici cerebrali, di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

Ressa:

Un bel rompicapo. Che fare?

Rossi:

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

occulta (FOBT, Rx torace, ecografia addome, ecc.).

Ressa:

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

Rossi:

La biopsia midollare può servire a diagnosticare o escludere una malattia mieloproliferativa ma non a distinguere le trombocitemie essenziali dalle trombocitosi secondarie perché in entrambi i casi mostra un aumento dei megacariociti.

Ressa:

La terapia?

Rossi:

Nelle forme secondarie non si devono prescrivere farmaci con la scopo di ridurre le piastrine.

Nelle forme essenziali se si ritiene il paziente ad elevato rischio perché vi sono stati dei precedenti trombotici o emorragici oppure nei soggetti > 60 anni si usa la idrossiurea alla dose di 1-1,5 g/die. Il problema principale con questo farmaco è che sembra vi sia un aumentato rischio leucemico per cui va usato solo nei pazienti in cui il rapporto benefici/rischi sia favorevole. In altre parole soggetti asintomatici e con età inferiore a 60 anni che hanno livelli elevati di piastrine non dovrebbero essere trattati.

Ressa:

Ho avuto pazienti anche molto anziani che l'hanno usata per anni senza problemi, di solito è molto ben tollerata.

Mi verrebbe da usare l'aspirina come antiaggregante...

Rossi:

In effetti viene consigliata in associazione alla idrossiurea nei pazienti con trombocitemia essenziale che abbiano avuto episodi trombotici.

Trattamenti alternativi per ridurre il numero delle piastrine come l'anagrelide e l'interferon alfa trovano limiti d'impiego negli effetti collaterali importanti e frequenti.

## **Bibliografia**

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

\*\*\*