



[TUTTO SU]

La trombocitopenia immune in età pediatrica

Tra le malattie ematologiche più frequenti in età pediatrica, la trombocitopenia ha ricevuto recentemente nuove definizioni e beneficiato di nuove terapie.

Introduzione

LA TROMBOCITOPENIA IMMUNE RAPPRESENTA una delle malattie ematologiche più frequenti in età pediatrica. Si tratta di una piastrinopenia da distruzione su base immune, secondaria alla produzione di autoanticorpi diretti contro le proteine della membrana piastrinica (con conseguente distruzione periferica a livello del sistema reticolo-endoteliale) e contro i megacariociti (con conseguente diminuita produzione per blocco midollare); dati recenti rendono inoltre sempre più evidente anche un coinvolgimento dell'immunità cellulo-mediata nella disregolazione che caratterizza la patologia.¹

Recentemente è stata infine uniformata la terminologia della malattia e si sono stabiliti criteri oggettivi di risposta alle diverse opzioni terapeutiche.²

Obiettivo della presente trattazione è quello di fornire una visione di insieme della patologia, tenendo conto delle nuove definizioni e dell'avvento di nuove opzioni terapeutiche per i soggetti refrattari o dipendenti dai trattamenti convenzionali.



Epidemiologia e manifestazioni cliniche

LA DEFINIZIONE DI PORPORA TROMBOCITOPENICA Immune (PTI, o ITP dall'acronimo inglese *Immune Thrombocytopenic Purpura*) indica la condizione di piastrinopenia isolata che insorge, in assenza di altre cause note, sia in età pediatrica che adulta.

La ITP rappresenta la causa più frequente di piastrinopenia in età evolutiva, con una prevalenza stimata in 6-7 nuovi casi/100.000/anno.³

Colpisce indifferentemente i due sessi con massima incidenza intorno ai 5 anni. Spesso insorge dopo un'infezione virale, talora decorsa in modo inapparente. La patologia è caratterizzata nella maggior parte dei casi da una riduzione

rapida del numero di piastrine, che raggiungono valori molto bassi (inferiori a 20.000/mmc) e determinano l'insorgenza di una diatesi emorragica acuta in un bambino in pieno benessere.

La diatesi cutanea è caratterizzata da petecchie diffuse su tutta la superficie corporea ed ecchimosi spontanee o provocate da traumi di lieve entità. Le manifestazioni a carico delle mucose (epistassi, gengivorragia, melena, ematuria, lesioni congiuntivali, menorragia) vengono considerate un segno di maggiore gravità rispetto a quelle cutanee.

La diagnosi di ITP rimane essenzialmente una diagnosi di esclusione e si basa su un'anamnesi mirata, esame obiettivo e valutazione dello striscio di sangue periferico. Le possibili cause possono essere schematicamente distinte in forme da aumentata distruzione e forme da diminuita produzione (Tabella 1).

La possibilità che la piastrinopenia sia la prima manifestazione di una leucemia acuta è un dato che il pediatra non può trascurare, motivo per cui non deve mai essere somministrato uno steroide prima di avere eseguito un agoaspirato midollare che escluda la presenza di blasti. Il sospetto di neoplasia, in particolare, deve sorgere se l'esame emocromocitometrico evidenzia interessamento di altre linee o se sono presenti febbre e/o splenomegalia e/o astenia. Il bambino con ITP è nella maggior parte dei casi un bambino che 'sta bene'.

La diagnosi differenziale va posta nei confronti 1) delle citopenie congenite (tutte molto rare, eccezion fatta per l'anemia di Fanconi: malattia autosomica recessiva con frequenza dell'eterozigote di 1/2-300) e 2) delle piastrinopatie ereditarie (in cui sono spesso dirimenti il dato anamnestico familiare e la morfologia delle piastrine, il cui volume è quasi sempre alterato).

I principali elementi anamnestici, obiettivi e morfologici, che orientano nella diagnosi differenziale sono riportati in Tabella 2. →

Emilia Parodi¹,
Ugo Ramenghi²

¹ Pediatria AO Ordine Mauriziano, Torino

² Ematologia pediatrica, Dipartimento Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino

Tutto su **i** La trombocitopenia immune in età pediatrica

Tabella 1. Possibili cause di piastrinopenia in età pediatrica.

Trombocitopenia da aumentata distruzione	
Immune	ITP
	HIV/HCV
	Sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS)
	LES
	Altre patologie immuni
Non immune	Ipersplenismo
	Coagulopatia da consumo
	Sindrome emolitica uremica
	Infezioni
	Cardiopatie congenite
Trombocitopenia da diminuita produzione	
Congenita	Anemia di Fanconi
	Discheratosi congenita
	Sindrome di Wischott Aldrich
	Piastrinopatie familiari
Acquisita	Disordini linfoproliferativi
	Disordini mieloproliferativi
	Aplasia midollare
	Altre neoplasie

Tabella 2. Elementi di diagnosi differenziale tra ITP, piastrinopatie e forme tumorali.

		Trombocitopenia immune	Piastrinopatia	Forme tumorali
Anamnesi	Esordio	acuto	cronico	acuto/subacuto
	Infezione recente	frequente	no	no
	Familiarità	possibile per patologia autoimmune	spesso presente piastrinopenia	per lo più assente
Emocromo	Piastrine	< 20.000/mmc	20.000–150.000/mmc	<100.000/mmc
	Volume piastrinico (MPV)	normale o poco aumentato	aumentato o molto ridotto	nella norma
	Anemia/neutropenia	no	no	sì (soprattutto neutropenia)
Striscio periferico	Blasti	assenti	assenti	spesso presenti
Esame obiettivo	Condizioni generali	buone	buone	bambino sofferente
	Febbre	assente	assente	febbre/febbricola
	Astenia	assente	assente	frequente
	Dolori ossei	assenti	assenti	possibili
	Linfoadenopatia	no (eccetto EBV)	assente	possibile
	Splenomegalia	no (eccetto EBV)	assente	sì

➔ In età pediatrica la malattia ha una buona prognosi, con basso rischio di complicanze emorragiche gravi. Più del 70% dei pazienti va incontro a guarigione spontanea entro i sei mesi dalla diagnosi. Un'età alla diagnosi >10 anni ed una conta piastrinica >20.000/mmc si associano ad un più elevato rischio di cronicizzazione.³



Nuove definizioni

L'ACRONIMO ITP SIGNIFICA OGGI *IMMUNE THROMBOCYTOPEIA*. È stato mantenuto il termine “immune” che sottolinea la natura immunomediata della patologia, ma abbandonato il termine “porpora”, che non rispecchia sempre l'entità delle manifestazioni cliniche, che possono essere modeste o assenti.

Cut off piastrinici. Alla luce della bassa probabilità (< 7%) per i soggetti con conta piastrinica tra 100.000 e 150.000/mmc, di sviluppare una piastrinopenia persistentemente < 100.000/mmc e del fatto che in alcune etnie si osservano spesso valori piastrinici tra 100.000 e 150.000/mmc, i nuovi criteri stabiliscono la soglia piastrinica in 100.000/mmc rispetto al tradizionale 150.000/mmc.

Fasi della malattia. La distinzione in “acuta” e “cronica”, classicamente utilizzata, non rispecchia la prognosi, in quanto si osservano numerosi casi di remissione spontanea dopo 6 mesi dalla diagnosi, soprattutto in età pediatrica.

Sono stati introdotti i termini di “piastrinopenia di nuova insorgenza” (*newly diagnosis ITP*), per forme entro i 3 mesi dalla diagnosi, e di “piastrinopenia persistente” (*persistent ITP*) per i casi senza remissione (spontanea o dopo trattamento) tra 3 e 12 mesi dalla diagnosi. Il termine “cronica” andrebbe riservato per pazienti con valori <100.000/mmc dopo 12 mesi dalla diagnosi.



Terapia

IFARMACI DI I LIVELLO NEL TRATTAMENTO DELLE ITP sono rappresentati da immunoglobuline endovena ad alto dosaggio (IVIG, 0,8 g/kg/die per 1 o 2 giorni), steroidi per os (prednisone 1 mg/kg/die per 30 giorni, 4 mg/kg/die per 4 giorni) o endovena (m-PDN 20 mg/kg/die per 3 giorni).

L'efficacia dei trattamenti di I livello (incremento > 50.000/mmc) è di circa il 70%.³ La risposta è quasi immediata (al termine della terapia), con le IVIG o gli steroidi ad alto dosaggio, mentre richiede generalmente più di una decina di giorni per lo steroide a basso dosaggio.

Va sottolineato che l'alta probabilità di guarigione a 6 mesi (più di 2 soggetti su 3) si verifica anche in assenza di un trattamento. La terapia è finalizzata alla prevenzione dell'emorragia intracranica e alla riduzione del rischio di anemizzazione secondaria a grave sanguinamento.

La decisione se trattare o meno un paziente (alla diagnosi o successivamente) dovrebbe basarsi sulla gravità delle manifestazioni cliniche più che sul conteggio piastrinico. In assenza di diatesi emorragica importante le linee guida internazionali⁴ suggeriscono di non effettuare alcun trattamento, indipendentemente dai valori di piastrine. Le raccomandazioni dell'AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica) indicano di trattare i pazienti con rilevante diatesi emorragica mucosa.⁵



Nuovi criteri di valutazione

I NUOVI CRITERI DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO NON SI basano più unicamente sui valori piastrinici, ma anche sull'assenza di sintomatologia emorragica.

La risposta completa (RC) implica la presenza di PLTs > 100.000/mmc e l'assenza di sintomatologia, la risposta (R) il raggiungimento di valori tra 30.000 e 100.000/mmc (con valori almeno doppi rispetto al basale) e l'assenza di sintomatologia. Il termine di "piastrinopenia refrattaria" viene invece riservato ai casi in cui non vi sia risposta anche dopo splenectomia. In considerazione del basso ricorso alla splenectomia, tale definizione trova però scarsa applicabilità in età pediatrica. Il termine "ITP grave" ("severe") va riservato ai casi con sintomatologia emorragica rilevante. È mantenuto il grado di severità clinica proposto nel 2000 dall'AIEOP (A: presenza di diatesi emorragica solo cutanea, B: cutanea e mucosa, C: emorragie gravi, coinvolgenti anche gli organi interni, potenzialmente fatali).

LA QUALITÀ DI VITA E LA FATIGUE COME MANIFESTAZIONI DI MALATTIA⁶

La ITP, soprattutto in fase cronica, comporta ripercussioni sulla qualità di vita (QoL), che si riteneva derivassero dalle restrizioni nelle quotidiane attività ludico-sportive, con conseguente isolamento sociale del bambino e del suo nucleo familiare.

Negli ultimi anni si è evidenziato che la trombocitopenia influenza negativamente non solo l'umore, ma

anche le energie fisiche e le performance cognitive (CFS, chronic fatigue syndrome).

La comparsa di fatigue è risultata essere inversamente proporzionale al numero di piastrine, a supporto dell'ipotesi secondo la quale le piastrine sarebbero coinvolte anche nella genesi di processi infiammatori e nel funzionamento dell'immunità innata ed adattativa (il cosiddetto "continuum piastrinico").

Ne deriva che la decisione se trattare o meno un bambino con ITP non deve basarsi solo sulle manifestazioni emorragiche. La valutazione della QoL dovrebbe fare parte integrante del processo decisionale, così come il miglioramento dei sintomi riconducibili alla fatigue dovrebbero essere presi in considerazione nella valutazione dell'efficacia del trattamento.



Nuovi farmaci

MENO DEL 5% DEI PAZIENTI PEDIATRICI PRESENTA sintomatologia emorragica grave e refrattaria ai trattamenti convenzionali.

Nella scelta dell'approccio terapeutico, il clinico deve bilanciare l'efficacia di trattamenti a lungo termine, specie se gravati da importanti effetti collaterali, con la qualità di vita del piccolo paziente e del suo nucleo familiare.

La splenectomia rappresenta una opzione terapeutica potenzialmente risolutiva in pazienti con ITP cronica/refrattaria. In età pediatrica, l'elevato rischio infettivo secondario alla splenectomia, specie in età prescolare, ne limita però notevolmente l'indicazione. Le linee guida AIEOP suggeriscono di differire la splenectomia dopo i 5-6 anni, preferibilmente in soggetti cronici da almeno 4 anni, sintomatici o con QoL scadente, in cui la terapia medica è inefficace, crea dipendenza o causa eccessiva tossicità.

Negli ultimi decenni si è assistito all'avvento di opzioni terapeutiche di II livello come il rituximab, gli agonisti del recettore della trombopoietina, e il micofenolato, che possono costituire una valida alternativa alla splenectomia in pazienti con ITP sintomatici e non responsivi ai →

La diagnosi di ITP rimane essenzialmente una diagnosi di esclusione e si basa su un'anamnesi mirata, esame obiettivo e valutazione dello striscio di sangue periferico.

CASI CLINICI

Vengono di seguito riportati 3 casi clinici, con lo scopo di sottolineare gli elementi di diagnosi differenziale che debbono orientare il pediatra che ha riscontrato in un paziente bassi valori di piastrine.

Caso 1

A., maschio, 4 anni, viene condotto dai genitori in PS per la comparsa di epistassi che non si arresta.

Nulla dal segnalare all'anamnesi familiare e patologica remota: in particolare nessun familiare ha mai presentato epistassi, la madre ha flussi mestruali regolari; segnalato un episodio di gastroenterite la settimana precedente.

All'esame obiettivo le condizioni generali sono buone; apiretico; sono presenti numerose petecchie diffuse a tutta la superficie corporea ed ecchimosi agli arti. Alcune piccole lesioni emorragiche al cavo

orale. Addome trattabile, OI nei limiti.

All'esame emocromocitometrico riscontro di importante piastrinopenia (PLTs 2000/mmc); volume piastrinico lievemente elevato (MPV 11 fl); valori di emoglobina e neutrofili in range (Hb 11.8 g/dl; neutrofili 1750/mmc); assenza di cellule atipiche allo striscio di sangue periferico.

Viene posta diagnosi di ITP. In considerazione della presenza di diatesi emorragica mucosa (epistassi di lunga durata, lesioni emorragiche al cavo orale), d'accordo con i genitori si stabilisce di ricoverare il bambino e di sottoporlo a terapia con Immunoglobuline endovena (0,8 g/kg per 1 giorno, infusione lenta).

Il giorno successivo A. non presenta più epistassi; non sono comparse nuove lesioni emorragiche cutanee e quelle precedentemente segnalate appaiono in via di risoluzione. All'esame emocromocitometrico incremento del valore

piastrinico (PLTs 45.000/mmc). Il giorno successivo piastrine 85.000/mmc. A viene dimesso.

Al controllo 14 giorni dopo i valori piastrinici sono nella norma (PLTs 170.000/mmc).

Caso 2

B., maschio, 7 anni, viene condotto dai genitori in PS per la comparsa di epistassi.

Nulla da segnalare all'anamnesi familiare e patologica remota; riferita faringite due settimane prima, trattata con soli antipiretici. Secondo la madre da allora non si è più ripreso: è svogliato, stanco, non vuole andare a scuola perché ha male alle gambe.

All'E.O le condizioni generali sono discrete; T. esterna 37,8 °C; importante pallore cutaneo e mucoso. Sono presenti numerose ecchimosi agli arti inferiori.

Addome trattabile, fegato palpabile ad 1 cm dall'arcata costale; milza di consistenza

→ trattamenti di I livello. Tuttavia, l'esiguità e l'eterogeneità dei soggetti trattati in età pediatrica, la mancanza di indicazioni ben definite e di criteri di risposta al trattamento rendono difficile definire la priorità di una opzione terapeutica rispetto alle altre.⁴

IL RITUXIMAB⁷

Il rituximab (Mabthera) è un anticorpo monoclonale chimerico, umano e murino. Il dominio Fab, legandosi all'antigene transmembranico CD20 espresso sui linfociti pre-B e B maturi, ne determina la lisi e ne induce l'apoptosi, con conseguente blocco della produzione di autoanticorpi. Il farmaco, approvato per il trattamento dei linfomi e dell'artrite reumatoide, viene utilizzato come trattamento off-label di secondo livello anche in adulti e bambini affetti da ITP refrattaria al trattamento di primo livello.

I dati in letteratura derivano per lo più da *case series* e non sono presenti studi randomizzati su pazienti pediatrici. Nonostante l'assenza di una chiara evidenza scientifica, le più recenti e autorevoli linee guida (ASH e IWG) elencano il rituximab tra i farmaci da prendere in considerazione in pazienti pediatrici con ITP refrattaria, senza peraltro specificarne la priorità di impiego.

Una review sistematica relativa a pazienti pediatrici trattati con rituximab (14 casistiche, n=323 casi) evidenzia una risposta (conta piastrinica > 30.000/mmc) nel 65%

circa dei pazienti e una risposta completa (conta piastrinica > 100000/mmc) nel 40 % circa dei pazienti. La durata mediana della risposta è risultata essere di 12 mesi.

Più dell'80% degli eventi avversi relativamente all'età pediatrica (n=108) è rappresentato da reazioni infusionali di grado lieve/moderato. Tra gli eventi avversi più severi (grado 3 e 4) 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 rischio infettivo, studi sulla popolazione adulta evidenziano un aumentato rischio di infezioni, seppur non significativo, nei pazienti trattati con rituximab. Non si può peraltro escludere a priori che l'aumentata suscettibilità alle infezioni possa ricondursi ai precedenti trattamenti immunosoppressivi. Sono inoltre stati recentemente riportati casi di immunodeficienza tardiva (a più di 2 anni dal termine della terapia) che giustificano la necessità di un attento monitoraggio dei livelli sierici di immunoglobuline durante il follow-up dei pazienti.

In conclusione, il rituximab è da considerarsi un trattamento di secondo livello per pazienti pediatrici con ITP sintomatica (grave diatesi emorragica tale da compromet-

aumentata a 3 cm dall'arcata costale.

All'esame emocromocitometrico riscontro di piastrinopenia (PLTs 32.000/mmc); volume piastrinico nella norma (MPV 9 fl); anemia, leucopenia con riduzione in particolare dei neutrofili (Hb 8,7 g/dl MCV 89 fL; leucociti 4200/mmc, neutrofili 650/mmc). Le indagini sierologiche mostrano un lieve incremento delle transaminasi e valori molto elevati di LDH (1700 UI/L).

Nel sospetto di una forma neoplastica viene eseguito agoaspirato midollare che, evidenziando un "tappeto di blasti", conferma la diagnosi di leucemia linfoblastica acuta.

Caso 3

C., maschio, 5 anni, esegue un esame emocromocitometrico su indicazione del curante per facilità alle ecchimosi dall'inserimento in comunità ed epistassi frequenti negli ultimi mesi.

All'esame emocromocitometrico riscontro di piastrinopenia (PLTs 34.000/mmc); volume piastrinico aumentato (MPV 14 fl); valori di emoglobina e neutrofili in limiti (Hb 11.8 g/dl; neutrofili 1750/mmc); assenza di cellule atipiche alla valutazione dello striscio di sangue periferico.

All'E.O. le condizioni generali sono buone; apiretico; è presente diatesi emorragica cutanea, con ecchimosi in diversa fase di evoluzione localizzate prevalentemente agli arti inferiori al di sotto del ginocchio; assenza di lesioni emorragiche al cavo orale. Addome trattabile, OI nei limiti.

Viene posta diagnosi di ITP; si stabilisce di ricoverare il bambino e di sottoporlo a terapia con immunoglobuline endovena (0,8 g/kg per 1 giorno, infusione in 18 ore).

Il giorno successivo all'infusione, non nuove lesioni emorragiche cutanee.

Lieve incremento del valore piastrinico (50.000/mmc). C. viene dimesso.

Al controllo ambulatoriale 30 giorni dopo persistono valori piastrinici inferiori alla norma (PLTs 44.000/mmc; MPV 14 fl). Si chiedono in visione eventuali esami emocromocitometrici eseguiti dal padre e dalla madre in precedenza. Il papà presenta valori piastrinici inferiori alla norma (PLTs 96.000/mmc) e MPV notevolmente aumentato (16 fl). Ad una anamnesi più dettagliata vengono riferite dal padre frequenti epistassi durante l'infanzia e l'adolescenza; sanguinamenti gengivali prolungati dopo interventi di detartrasi. I dati anamnestici paterni, il quadro di piastrinopenia lieve con valori di MPV molto aumentati orientano per una piastrinopatia familiare. In accordo con tale ipotesi anche la scarsa risposta al trattamento con IVIG. L'indagine molecolare conferma una mutazione nel gene della miosina non muscolare (MYH9).

tere la qualità di vita, fatigue) e refrattari al trattamento convenzionale di I livello oppure dipendenti e non tolleranti il trattamento di mantenimento. Potrebbe inoltre essere preso in considerazione prima della splenectomia al fine di evitarla.

GLI AGONISTI DEL RECETTORE DELLA TROMBOPOIETINA (TPO)

Si tratta di agenti trombopoietici (romiplostim ed eltrombopag), in grado di stimolare la produzione piastrinica da parte dei megacariociti. Entrambi sono autorizzati anche in Italia per il trattamento di adulti con ITP cronica refrattaria a corticosteroidi e IVIG, post-splenectomia. Eltrombopag ha appena ottenuto la registrazione per l'impiego anche in età pediatrica.

Romiplostim è somministrato per via sottocutanea ad intervalli settimanali; eltrombopag per os in monosomministrazione quotidiana.

Studi controllati in adulti hanno evidenziato per entrambe le molecole efficacia significativa rispetto al placebo in termini di risposta piastrinica e riduzione degli eventi emorragici. Sono però descritti gravi rebound con crollo della conta piastrinica alla sospensione.

La tossicità a lungo termine è risultata complessivamente bassa: transitoria epatotossicità per eltrombopag; fenomeni tromboembolici per entrambi nel 5% dei soggetti trattati, quasi sempre in pazienti con fattori di rischio trombofilico. Va segnalata la possibilità di mielofibrosi, riportata come complicanza associata all'impiego prolungato in numerosi studi. →

Se trattare o meno un paziente dipende dalla gravità delle manifestazioni cliniche più che dal conteggio piastrinico. In assenza di diatesi emorragica importante le linee guida internazionali suggeriscono di non effettuare alcun trattamento, indipendentemente dai valori di piastrine.

→ Sono state recentemente riportate remissioni persistenti dopo la sospensione graduale del farmaco, in pazienti che avevano ottenuto una remissione completa durante il trattamento con eltrombopag.

In ogni caso, i dati disponibili in pediatria sono, al momento, molto scarsi. Per romiplostin tre studi hanno evidenziato una percentuale di risposta piastrinica sovrapponibile a quella dell'adulto (88% dei pazienti), con una durata mediana di risposta (PLTs > 50.000/mm³) di 7 settimane.⁸ Frequenti gli eventi avversi minori come cefalea, rinofaringiti ed epistassi; assenti reazioni di grado severo. Una valutazione della QoL percepita dai genitori dei pazienti ha rilevato un miglioramento significativo.

Per quanto riguarda l'utilizzo di eltrombopag, uno studio randomizzato controllato (Studio PETIT2) su 92 bambini con PTI cronica ha evidenziato una risposta piastrinica duratura nel 40% dei soggetti trattati, a fronte di effetti collaterali lievi (rinofaringiti, tosse, infezioni delle alte vie aeree) e una percentuale di reazioni avverse gravi sovrapponibili a quelle del gruppo di controllo⁹.

In attesa di definire delle indicazioni mirate, pare ragionevole l'utilizzo di eltrombopag in casi selezionati di

Take home messages

1. La ITP esordisce sempre in forma acuta e con valori molto bassi di piastrine, in un bambino che "sta bene".
2. In età pediatrica la malattia ha una buona prognosi e si risolve entro 6 mesi nel 70% dei casi.
3. La decisione se trattare o meno il paziente in fase acuta non si deve basare sul numero delle piastrine, ma sul quadro clinico complessivo.
4. L'eventuale trattamento di I livello è rappresentato da IVIG o steroidi; in entrambi i casi il paziente deve essere ospedalizzato e la scelta del farmaco e dello schema terapeutico è di competenza del singolo centro. Gli steroidi hanno un costo inferiore, ma non devono essere somministrati prima di avere eseguito un agoaspirato midollare che escluda la presenza di blasti.
5. La valutazione della severità della patologia (così come della risposta al trattamento) deve tener conto soprattutto della sintomatologia emorragica.
6. La gestione dei pazienti con ITP severa e "refrattaria" ai trattamenti di I livello deve essere affidata a centri specialistici di ematologia pediatrica.
7. La gestione delle forme croniche deve essere concordata fra il curante e i centri specialistici, considerando non solo la sintomatologia emorragica ma anche la qualità di vita del paziente e della sua famiglia.

ITP croniche refrattarie o in preparazione ad interventi chirurgici programmati.

IL MICOFENOLATO MOFETILE (MMF)¹⁰

È un immunosoppressore ampiamente utilizzato nella profilassi del rigetto post-trapianto d'organo e nell'ambito di alcune malattie autoimmuni, dove ha dimostrato un'accettabile tollerabilità. I dati disponibili sul suo utilizzo nelle ITP croniche/resistenti deriva da pochi studi retrospettivi eseguiti prevalentemente su adulti.

Studi recenti su piccole casistiche di pazienti pediatriche con ITP cronica/resistente ne suggeriscono un ruolo potenziale come terapia di seconda/terza linea in pazienti refrattari. Potrebbe pertanto rappresentare un'opzione terapeutica nei pazienti responsivi a trattamenti più aggressivi ma dipendenti dalle terapie di "mantenimento" o come risparmiatore di steroide.

Il MMF si è dimostrato ben tollerato. Gli effetti collaterali più comuni sono cefalea, dolori addominali e dermatiti, con sospensione della somministrazione in pochi casi ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-21.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386-93.
3. Kuhne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143:605-8.
4. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
5. De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica* 2000;85:420-4.
6. Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;170:141-9.
7. Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *PLoS One* 2012;7:e36698.
8. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016;388:45-54.
9. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:1649-58.
10. Taylor A, Neave L, Solanki S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;171:625-30.