



**Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:**

**PIASTRINOPATIE EREDITARIE – RDG030**

*Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM 12/01/2017)*

*vedi: [malattierare.toscana.it](http://malattierare.toscana.it)*

### 1. Definizione con descrizione sintetica della patologia

I disordini ereditari della funzione piastrinica (PE) sono un insieme di patologie emorragiche ereditarie caratterizzate da specifiche ed eterogenee alterazioni di vari aspetti della funzione fisiologica delle piastrine, talvolta con riduzione del loro numero, e che si associano ad episodi di sanguinamento muco-cutaneo di entità variabile.

Le piastrine svolgono un ruolo fondamentale nella emostasi primaria che inizia con l'interazione delle piastrine con il sotto-endotelio esposto dalla lesione e culmina nell'aggregazione. Il processo è altamente regolato e comprende 1) l'adesione delle prime piastrine alle fibrille di collagene grazie al legame del fattore di von Willebrand alla glicoproteina Ib della membrana piastrinica, 2) l'attivazione delle piastrine adese, 3) il rilascio dei granuli e degli agonisti contenuti in essi, 4) l'attivazione a cascata di altre piastrine attivate dagli agonisti solubili rilasciati, 5) il legame dell'integrina  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , con il fibrinogeno con conseguente aggregazione.

Un difetto (ereditario o acquisito) che alteri uno qualsiasi di questi processi compromette la formazione dell'aggregato emostatico e, di conseguenza, porta ad un rischio di sanguinamento più protratto del normale, talora spontaneo, soprattutto a livello delle mucose.

L'esatta prevalenza delle PE è sconosciuta a causa della mancanza di studi di popolazione, ma è stimata oscillare tra 2/1.000.000 per le forme più rare e clinicamente severe a più di 1/100 per le forme più comuni e di minor gravità clinica. La stima è ostacolata dalla difficoltà diagnostica che è legata all'esecuzione di test di laboratorio specifici, spesso di difficile interpretazione diagnostica e per lo più alla portata di laboratori altamente specializzati. Non infrequentemente queste patologie necessitano di approfondimenti di genetica molecolare per raggiungere una precisa definizione diagnostica e tali test vengono eseguiti in pochi Centri Italiani.

### 2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

I test diagnostici si applicano a pazienti con storia di sanguinamenti, soprattutto di tipo mucoso (epistassi, menorragie, gengivorragie) o cutaneo (petecchie, facilità alle ecchimosi) per lo più presenti sin dall'età infantile e talora in ambito familiare. Nelle loro espressioni cliniche più gravi, i pazienti possono presentare una particolare frequenza e severità di questi sintomi, talora anche sanguinamenti gastroenterici o ematuria, fino al rischio di emorragie cerebrali potenzialmente fatali. Le forme più gravi sono in genere trasmesse per via autosomica recessiva e pertanto l'anamnesi familiare, specie nei genitori, può essere silente.



### 3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

#### ELEMENTI CLINICI

Le PE sono caratterizzate da una vasta eterogeneità sia a livello fenotipico che genotipico ed esistono anche forme sindromiche, come la Sindrome di Hermansky-Pudlak o la Sindrome di Stormorken.

Le manifestazioni emorragiche muco-cutanee sono rappresentate essenzialmente da epistassi, sanguinamenti cutanei spontanei o provocati da lievi traumi (ecchimosi, lividi, petecchie), sanguinamenti eccessivi da piccole ferite, sanguinamenti del cavo orale (prevalentemente gengivali), menorragie, sanguinamenti eccessivi e a insorgenza immediata in seguito a estrazioni dentali, interventi chirurgici o parto, più raramente sanguinamenti gastrointestinali, ematuria, o emorragie cerebrali.

#### DATI LABORATORISTICI

Gli usuali test di screening per i difetti della coagulazione (Tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale, fibrinogeno) risultano nella norma e non sono utili per lo screening delle PE. I test di screening per la diagnosi delle PE sono rappresentati essenzialmente dalla conta piastrinica e il tempo di chiusura con PFA-100 con cartucce collagene-ADP e collagene-epinefrina. Tuttavia, questi test hanno scarsa sensibilità diagnostica in quanto nella maggior parte delle PE la conta piastrinica è normale mentre il tempo di chiusura con PFA-100 risulta allungato nelle forme più severe, ma può essere normale nei difetti lievi. Pertanto, in caso di storia emorragica suggestiva, con normalità dei test coagulativi, è necessario procedere ai test di aggregazione piastrinica. Questi test in vitro utilizzano un aggregometro in cui viene posta una sospensione di plasma ricco di piastrine (PRP) del paziente che viene stimolato con agonisti dell'aggregazione piastrinica. Più le piastrine aggregano e più luce riesce a passare, determinando una risposta grafica (curva di aggregazione) che è direttamente correlata all'entità dell'aggregazione che avviene. Esistono diversi agonisti in grado di indurre aggregazione piastrinica in vitro e i diversi pattern di anomalie osservate consentono di formulare una diagnosi sufficientemente affidabile almeno per i disordini più importanti. Gli agonisti più frequentemente usati per lo studio aggregometrico e loro concentrazione sono:

1. **ADP 2  $\mu$ M e 10  $\mu$ M**
2. **ADRENALINA (o Epinefrina) 5  $\mu$ M**
3. **COLLAGENE 2  $\mu$ g/mL**
4. **RISTOCETINA 25 mg**
5. **ACIDO ARACHIDONICO 1 mM**

#### Raccolta dei campioni

Lo studio dell'aggregazione piastrinica richiede una attenta standardizzazione dei test ma anche delle variabili pre-analitiche. Oltre alla valutazione anamnestica di assunzione di farmaci potenzialmente interferenti con la funzione piastrinica (acido acetilsalicilico, anti-infiammatori etc), i campioni devono sottostare ad una attenta modalità di raccolta e di processazione laboratoristica per garantire l'affidabilità dei risultati dei test. In caso di anomalie, i test andranno eseguiti almeno in un'altra occasione per confermare tali risultati. Di seguito si forniscono alcune raccomandazioni da soddisfare per garantire la qualità dell'esecuzione dei test aggregometrici.

1) Il sangue deve essere raccolto con puntura venosa atraumatica in provette di plastica in sodio citrato, centrifugato a 1100 rpm per 10 minuti, il sovranatante aspirato con una pipetta di plastica e trasferito in una provetta, etichettata come PRP e si esegue un conteggio piastrinico dopo 20 minuti.



- 2) Il PRP viene diluito con il plasma povero di piastrine (PPP) del paziente per ottenere circa 300.000 PLT/ $\mu$ l.
- 3) Ricentrifugare il sangue rimanente a 3000 rpm per 20 minuti per ottenere il PPP.
- 4) Mantenere il PRP a TA ed eseguire la determinazione entro le 4 ore.

I risultati dei test aggregometrici consentono di identificare i più comuni e clinicamente importanti disordini della funzione piastrinica, che soddisfano i criteri per erogare l'esenzione RDG030.

Di seguito si riassumono le caratteristiche di laboratorio per le più comuni PE.

### **Trombastenia di Glanzmann**

La Trombastenia di Glanzmann (GT) è una rara sindrome emorragica autosomica recessiva con una prevalenza stimata di circa 1/1.000.000 ma più alta in alcune popolazioni in cui è frequente il matrimonio tra consanguinei. Le basi molecolari del difetto sono da ricercarsi in anomalie quantitative e/o qualitative dell'integrina  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , o glicoproteina (GP)IIb/IIIa, il recettore maggiormente espresso sulla superficie piastrinica il cui principale ligando è il fibrinogeno. Le mutazioni colpiscono i geni ITGA2B e ITGB3, che codificano rispettivamente per le subunità  $\alpha_{IIb}$  e  $\beta_3$  del recettore.

Le manifestazioni emorragiche, di solito moderato-gravi, sono presenti solo nei pazienti omozigoti, mentre i portatori eterozigoti sono generalmente asintomatici, tranne nel caso di una rara forma autosomica dominante di GT.

Porpora, epistassi, emorragie gengivali e menorragia (che può essere così grave da richiedere, sin dal menarca, trasfusioni) sono caratteristiche pressoché costanti; sanguinamenti gastrointestinali ed ematuria sono meno comuni ma descritti. Dato che le manifestazioni emorragiche si manifestano molto precocemente, la diagnosi di GT viene fatta di solito subito dopo la nascita o comunque prima dei 5 anni di età. Le emorragie post-traumatiche e post-operatorie possono essere gravi, e anche il parto rappresenta un momento associato a grave rischio emorragico.

### **Diagnostica di laboratorio**

La diagnosi di GT è basata su alcuni parametri di laboratorio caratterizzanti: normale numero e dimensione delle piastrine, assenza di aggregazione piastrinica a tutti gli agonisti ma normale risposta alla ristocetina e retrazione del coagulo assente o difettosa. La diagnosi viene confermata tramite citofluorimetria, dimostrando l'assenza o la ridotta espressione di CD41 (GPIIb) e CD61 (GPIIIa) sulla superficie delle piastrine.

### **Sindrome di Bernard-Soulier**

La sindrome di Bernard-Soulier (BSS) è una malattia autosomica recessiva rara associata a difetti quantitativi o qualitativi del complesso GPIb/IX/V. La sub unità GPIb $\alpha$  del complesso è quella che media l'interazione delle piastrine con il subendotelio danneggiato durante le prime fasi dell'emostasi, interagendo con il VWF, suo ligando, a sua volta legato al collagene sottoendoteliale.

Le mutazioni interessano i geni GP1BA, GP1BB, GP9, codificanti per le subunità GPIb $\alpha$ , GPIb $\beta$  e GPIX. I portatori eterozigoti sono di solito asintomatici e con normale funzionalità piastrinica, tuttavia esiste una forma autosomica dominante della BSS, caratterizzata dalla presenza della mutazione Ala156Val, o "mutazione Bolzano", a carico del gene GP1BB, talvolta associata a manifestazioni emorragiche lievi.

Gli episodi emorragici si manifestano di solito subito dopo la nascita o nella prima infanzia e comprendono porpora, epistassi, sanguinamento gengivale, menorragia e più raramente sanguinamento gastrointestinale, ematomi o ematuria. Episodi di sanguinamento gravi possono derivare da procedure chirurgiche, traumi e parto. L'entità del sanguinamento può variare significativamente per gravità e frequenza nei diversi individui.

### **Diagnostica di laboratorio**

Alterazioni di laboratorio tipiche sono la trombocitopenia, in parte pseudotrombocitopenia per la presenza di piastrine giganti (con un diametro che può raggiungere i 10  $\mu$ m), non riconosciute spesso come tali dai contatori elettronici, e assenza o marcata riduzione di agglutinazione piastrinica indotta dalla ristocetina. L'aggregazione piastrinica con tutti gli altri agonisti è nella norma. La diagnosi viene confermata tramite citofluorimetria dimostrando la ridotta o assente espressione di CD42a (GPIX) e CD42b (GPIb $\alpha$ ) sulla superficie delle piastrine. Non essendo stata descritta una relazione genotipo-fenotipo, la diagnosi genetica della BSS non è necessaria, tranne che nei casi in cui sia richiesta una diagnosi pre-natale. La diagnosi della variante Bolzano, autosomica dominante, richiede invece conferma tramite analisi genetica.



### **Difetto isolato di granuli $\delta$ (Storage Pool disease)**

La carenza isolata di granuli  $\delta$  ( $\delta$ -SPD) si trasmette in maniera autosomica dominante, ma non è stato scoperto finora il difetto genetico associato a tale patologia. La mancanza di granuli  $\delta$  ha come conseguenza la carenza di ADP, ATP, calcio, serotonina, contenuti nei granuli stessi.

I pazienti manifestano una diatesi emorragica muco-cutanea da lieve a moderata e sanguinamenti eccessivi in seguito a trauma, interventi chirurgici e parto.

### **Diagnostica di laboratorio**

Questo difetto è caratterizzato dalla riduzione del contenuto di ADP e serotonina piastrinici e da un basso rapporto ADP/ATP; il rilascio di ATP, misurato ad esempio tramite lumiaggregometria, risulta ridotto o assente, come pure la numerosità di granuli  $\delta$ , valutabile tramite microscopia elettronica a trasmissione (TEM) o microscopia a fluorescenza utilizzando la mepacrina come colorante fluorescente. Il numero e la dimensione delle piastrine è normale, mentre la seconda onda di aggregazione indotta da ADP o epinefrina risulta essere ridotta e l'aggregazione in risposta al collagene tardiva e ridotta.

### **Sindrome di Wiskott-Aldrich e trombocitopenia legata all'X**

La sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) è una patologia legata al cromosoma X caratterizzata da micro-trombocitopenia, immunodeficienza, ed eczema. La trombocitopenia legata al cromosoma X (XLT) è un fenotipo più lieve della WAS, senza immunodeficienza. Entrambe sono causate da mutazioni nel gene WASP, codificante per la proteina omonima, espressa esclusivamente nel citoplasma delle cellule ematopoietiche, con un ruolo importante nella regolazione della trasduzione del segnale che porta alla polimerizzazione dell'actina del citoscheletro e quindi nella migrazione e nel rimodellamento cellulari. Le manifestazioni emorragiche spaziano da petecchie a gravi emorragie intestinali o intracraniche. Alcuni pazienti con WAS e XLT hanno una marcata riduzione di granuli densi, del contenuto di ADP e ATP, e ridotta aggregazione piastrinica. È stata anche descritta una sporadica riduzione di granuli  $\alpha$  e mitocondri.

### **Diagnostica di laboratorio**

La diagnosi di WAS si ottiene in presenza di micro-trombocitopenia associata ad immunodeficienza ed eczema, quella di XLT dalla presenza della sola micro-trombocitopenia.

### **Carenza di ciclo-ossigenasi 1 (difetto "aspirin-like")**

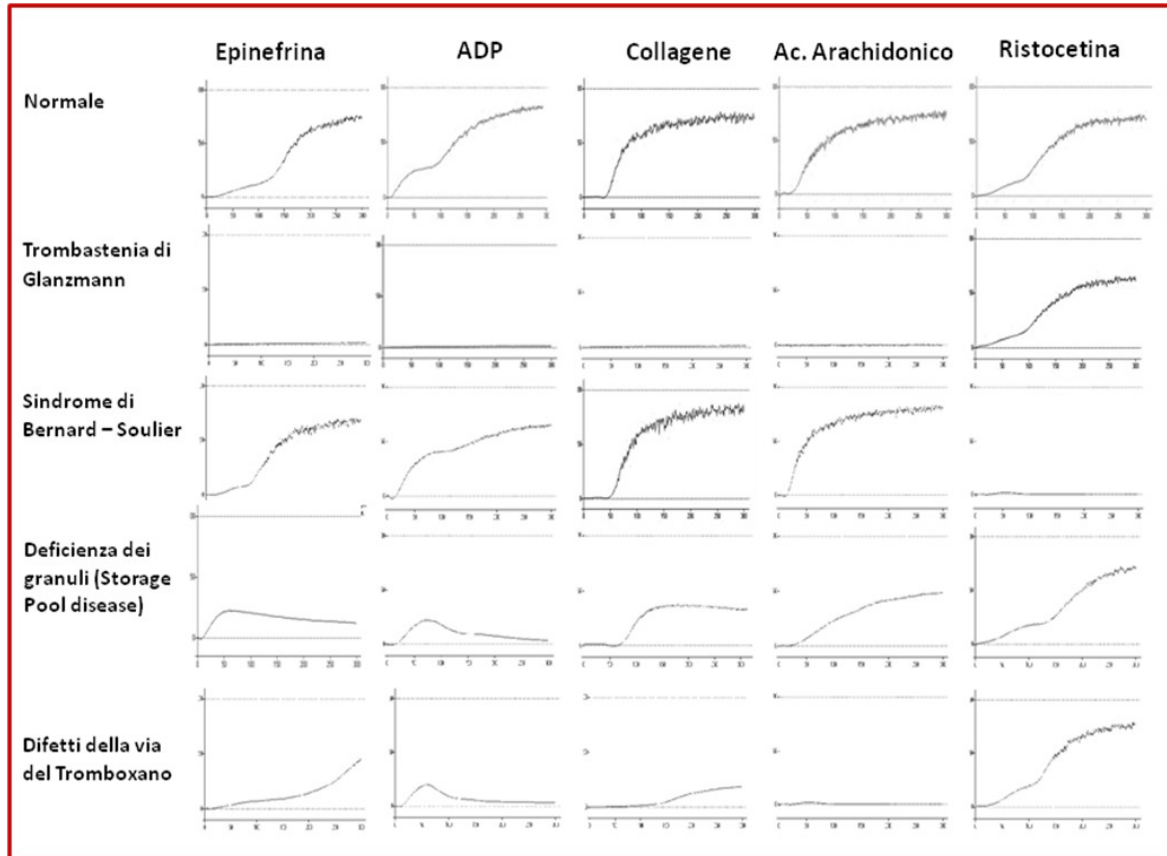
I pazienti con difetti della ciclo-ossigenasi 1 (COX 1), l'enzima che catalizza la prima tappa metabolica nella trasformazione dell'acido arachidonico in trombossano  $A_2$ , hanno piastrine che manifestano lo stesso difetto di funzione evidenziabile in soggetti normali che abbiano assunto dell'acido acetilsalicilico (ASA) che inibisce irreversibilmente l'enzima: difetto di aggregazione e secrezione piastriniche indotte non solo da agonisti che stimolano l'idrolisi di acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana, ma anche da acido arachidonico esogeno. A differenza dei difetti del recettore per il trombossano, l'aggregazione e la secrezione piastriniche indotte dall'analogo del trombossano  $A_2$ , U46619, è normale. La concentrazione di COX-1 nei lisati piastrinici di questi pazienti è risultata variabile nei diversi pazienti descritti. Si è pertanto proposto di distinguere due tipi di difetto enzimatico: tipo 1, caratterizzato dal difetto grave dell'enzima e tipo 2, caratterizzato dalla presenza di livelli normali di enzima funzionalmente inattivo.

### **Diagnostica di laboratorio**

Il difetto va sospettato in caso di aggregazione difettosa in risposta ad ADP, collagene, epinefrina, acido arachidonico, ridotta produzione di TXA<sub>2</sub> in risposta all'acido arachidonico ma normale risposta alla PGH<sub>2</sub>. La carenza congenita di tipo 1 è confermata dalla ridotta espressione di COX-1 tramite Western blotting. Prima di formulare la diagnosi di carenza congenita di tipo 2, è necessario escludere con ragionevole certezza l'assunzione surrettizia di ASA da parte del paziente. La diagnosi andrebbe confermata tramite analisi genetica.



## Quadri aggregometrici associati con i più significativi difetti della funzione piastrinica



Per ulteriore definizione diagnostica andranno eventualmente eseguiti in laboratori specializzati:

- Studio delle glicoproteine della membrana piastrinica con citofluorimetria a flusso
- Rilascio del contenuto di ADP e serotonina dei granuli piastrinici
- Indagini di biologia molecolare

Queste indagini consentono una precisa classificazione delle piastrinopatie, come ricapitolato nella tabella sottostante:

### DISORDINI EREDITARI DELLA FUNZIONE PIASTRINICA

#### Difetti dei recettori di proteine di adesione

Trombastenia di Glanzmann

Sindrome di Bernard-Soulier (\*)

Sindrome velocardiofaciale (\*)

Malattia di von Willebrand "Platelet-type" (\*)

Difetti dei recettori per il collagene (GPVI e  $\alpha_2\beta_1$ )

Difetto di GPIV



|  |
|--|
| <p><b><u>Difetti dei recettori per gli agonisti solubili</u></b><br/>Difetto del recettore P2Y12<br/>Difetto del recettore per il trombossano/prostanoidi (TP)<br/>Difetto del recettore <math>\alpha_2</math>-adrenergico<br/>Difetto del recettore PAR-1</p>   |
| <p><b><u>Difetti dei granuli piastrinici</u></b><br/>Difetti dei granuli delta<br/>- Difetto isolato dei granuli delta (“Storage Pool Disease”)<br/>- Sindrome di Hermansky-Pudlak<br/>- Sindrome di Chediak-Higashi<br/>- Difetto di SLFN14 (*)<br/>- Sindrome di Wiskott-Aldrich e XLT (*)<br/>- Disordine ereditario piastrinico con predisposizione alla leucemia mieloide acuta (*)<br/>Difetti dei granuli alfa<br/>- Sindrome della piastrina grigia (*)<br/>- Sindrome con artrogriposi, disfunzione renale e colestasi (ARC)<br/>- Difetto di SRC (*)<br/>- Sindrome di Paris-Trousseau e difetto isolato di FLI-1 (*)<br/>- Difetto di GATA-1 (*)<br/>- Disordine piastrinico di Quebec<br/>Difetto combinato dei granuli alfa e delta</p> |
| <p><b><u>Difetti di trasduzione del segnale</u></b><br/>Difetti di proteine G<br/>Difetto di PLC<br/>Difetto di CALDAG-GEFI<br/>LADIII<br/>Difetto di PLA2<br/>Difetto di COX-1<br/>Difetto di TBXS1<br/>Difetto di PKC<br/>Difetto di traduzione del segnale da GPVI/FcRc</p>   |
| <p><b><u>Difetti dei fosfolipidi di membrana</u></b><br/>Sindrome di Scott<br/>Sindrome di Stormorken</p>  |
| <p><b><u>Miscellanea</u></b><br/>Difetto di secrezione primaria</p>  |

(\*) Queste patologie sono caratterizzate invariabilmente anche da piastrinopenia (notare però che casi di piastrinopenia sono stati segnalati anche in alcuni pazienti con altri tipi di DEFP)

#### ELEMENTI STRUMENTALI

La diagnostica delle PE non richiede particolari indagini strumentali, se non nei rari casi di forme sindromiche nei quali eventuali accertamenti per coinvolgimento di altri organi (es. cuore, rene), andranno indicati di concerto con gli specialisti d’organo.

#### ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La definizione diagnostica tramite studi di genetica molecolare richiede spesso metodiche di next generation sequencing (NGS) che attualmente sono alla portata di pochissimi laboratori su territorio nazionale. In casi selezionati,



non chiaramente classificabili sulla base dell'esito dei test aggregometrici sarà necessario l'invio dei campioni previo consenso informato a tali laboratori.

#### 4. Criteri terapeutici

##### TERAPIE MEDICHE

##### PREMESSA/INTRODUZIONE

Nonostante l'eterogeneità delle PE, le opzioni per la profilassi e il trattamento sono ancora relativamente limitate. Le condizioni che richiedono un intervento terapeutico sono principalmente la prevenzione del sanguinamento in caso di procedure invasive e il controllo delle emorragie maggiori, mentre le emorragie minori di solito richiedono raramente trattamenti, per lo più locali.

##### **Profilassi**

Ai pazienti con PE va raccomandato di evitare i farmaci che interferiscono con la normale funzione piastrinica (ad esempio l'acido acetilsalicilico e i farmaci anti-infiammatori non-steroidi), di curare l'igiene dentale per evitare sanguinamenti gengivali ed eventuali misure invasive, di evitare o limitare le iniezioni intramuscolari e, per le forme più gravi, di evitare gli sport di contatto. Inoltre, dato che questi pazienti potrebbero avere bisogno di trasfusioni durante la loro vita, dovrebbero essere vaccinati contro l'epatite A e B almeno i pazienti con le forme più gravi.

##### **Misure locali**

I sanguinamenti localizzati, come quelli nasali o gengivali, possono essere arrestati adottando misure locali, come l'elettro-cauterizzazione o l'impiego di tamponi in caso di epistassi e di sciacqui orali con acido tranexamico per il sanguinamento gengivale. La compressione, la sutura e l'applicazione di spugne di gelatina, di colla di fibrina o di garze imbevute di acido tranexamico sono utili per controllare il sanguinamento da tagli o piccole ferite.

##### **Desmopressina**

La desmopressina (1-deamino-8-D arginin-vasopressina) è un analogo sintetico dell'ormone antidiuretico vasopressina ed è un trattamento approvato per la prevenzione delle emorragie nei pazienti con emofilia A lieve/moderata e con malattia di von Willebrand di tipo 1, grazie alla sua capacità di liberare le scorte endoteliali di fattore VIII e fattore von Willebrand, aumentando anche se transitoriamente i livelli plasmatici. La desmopressina si è dimostrata utile anche in alcune PE, anche se il meccanismo attraverso il quale esercita il suo effetto sulla funzione piastrinica è ancora poco chiaro.

##### **Agenti antifibrinolitici**

Gli agenti antifibrinolitici, come l'acido  $\epsilon$ -aminocaproico e l'acido tranexamico, sono utili per arrestare epistassi, sanguinamenti gengivali o menorragie e per la prevenzione di emorragie durante interventi di chirurgia minore. Possono essere somministrati sia da soli che in associazione con altri trattamenti, come la DDAVP, le trasfusioni piastriniche o il fattore VII attivato ricombinante.

##### **Fattore VII attivato ricombinante**

Il fattore VII attivato ricombinante, originariamente sviluppato per il trattamento degli emofiliaci con inibitore, è ora utilizzato in numerose altre situazioni emorragiche gravi. Il rFVIIa è efficace nelle PE poiché aumenta la generazione di trombina, migliora l'adesione delle piastrine alla matrice extracellulare e favorisce l'aggregazione piastrinica. Nel 2014 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il rFVIIa per il trattamento di episodi emorragici e per la gestione peri-operatoria dei pazienti con GT refrattari alle trasfusioni di piastrine.



### Trattamenti ormonali

Il menarca può essere associato ad eccessivo sanguinamento nelle pazienti con PE, talvolta così grave da richiedere trasfusioni. Questo tipo di sanguinamento può essere trattato con infusione di alte dosi di estrogeni per 24-48 h in fase acuta seguite da dosi elevate di estro-progestinici orali. L'uso di contraccettivi orali a lungo termine o di dispositivi locali può essere considerato nelle condizioni in cui si sviluppi anemia sideropenica.

### Trasfusioni piastriniche

Le trasfusioni di piastrine dovrebbero essere utilizzate solo nel caso in cui le altre terapie si siano rivelate incapaci di arrestare il sanguinamento, a causa dei rischi di alloimmunizzazione, immunizzazione anti-Rh, infezioni e reazioni allergiche. In genere, devono essere trasfuse almeno 6 sacche da donatore singolo o 1 unità da aferesi. Nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann si può verificare l'insorgenza di anticorpi anti GpIIb/IIIa che rendono tale terapia inefficace, dovendo così ricorrere al FVIIa ricombinante registrato per tale indicazione.

I donatori dovrebbero essere preferibilmente HLA-matched, per prevenire un'alloimmunizzazione anti HLA. Le trasfusioni piastriniche devono essere limitate al trattamento di episodi acuti ed importanti di sanguinamento o alla preparazione ad un intervento chirurgico, in particolare di chirurgia maggiore.

### Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) e terapia genica

L'ultima frontiera del trattamento delle PE risiede nel trapianto di HSC e nella terapia genica. Il trapianto di HSC, ad oggi, è stato effettuato con successo in pazienti con tromboastenia di Glanzmann grave, tuttavia un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio è d'obbligo.

La ricerca sulla terapia genica per la GT è attualmente in corso: l'uso di vettori retrovirali e lentivirali ha avuto successo in vitro ed in vivo nel topo. Negli esseri umani, l'efficacia della terapia genica per un DEFP è stata dimostrata in pazienti con Sindrome di Wiskott-Aldrich: dopo infusione di HSC autologhe in cui la corretta espressione del gene WAS era stata ripristinata tramite vettori lentivirali si è ottenuta una normalizzazione del volume piastrinico e un parziale aumento della conta piastrinica, oltre ad un netto miglioramento della grave condizione clinica di questi pazienti.

### Il parto e gli interventi chirurgici

Un eccessivo sanguinamento durante il parto o durante un intervento chirurgico è una complicanza non infrequente nei pazienti con PE. Due grandi recenti studi collaborativi internazionali hanno valutato il rischio di sanguinamento in queste due condizioni in due ampie serie di pazienti con forme di PE ben definite. I due studi hanno mostrato che sia il parto che la chirurgia sono condizioni caratterizzate da un elevato rischio di sanguinamento nei pazienti con PE e che il rischio di sanguinamento eccessivo è predetto dal grado di trombocitopenia e dalla storia pregressa di sanguinamento. Il rischio di sanguinamento varia in base alla diagnosi, e i pazienti con GT e BSS hanno mostrato di avere il rischio più elevato. L'applicazione di una profilassi pro-emostatica, in particolare desmopressina da sola o in combinazione con antifibrinolitici, è capace di ridurre in genere il sanguinamento post-procedurale. Tuttavia, è chiaro che queste situazioni debbano essere gestite da clinici esperti nelle malattie emorragiche congenite.

La tabella riassume i principali presidi terapeutici medici nel trattamento delle Piastrinopatie Ereditarie.

| Terapia                           | Dosaggio da utilizzare   | Criteri per iniziare la terapia                                  | Criteri per terminare la terapia  |
|-----------------------------------|--|--|---|
| Desmopressina                     | 0,3 mcg/kg sottocute   | Presenza di emorragia;<br>profilassi prima di procedure invasive | Arresto dell'emorragia,<br>esecuzione di procedure invasive senza sanguinamento |
| Fattore VII attivato ricombinante | 90 mcg/kg ev,<br>eventualmente da ripetere a distanza di 3-4 ore | Presenza di emorragia;<br>profilassi prima di procedure invasive | Arresto dell'emorragia,<br>esecuzione di procedure invasive senza               |





|                   |   |   |   |
|-------------------|---|---|---|
| Acido tranexamico | 15-25 mg/kg in tre dosi refratte os, ev | Presenza di emorragia; profilassi prima di procedure invasive | sanguinamento<br>Arresto dell'emorragia, esecuzione di procedure invasive senza sanguinamento |
| Estroprogestinici | Secondo indicazione Ginecologo          | Menorragie persistenti  | Controllo dell'eccessivo flusso mestruale   |

## 5. Aspetti assistenziali

### 5.1 Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

I pazienti con PE sono seguiti presso il Centro di Firenze in tutte le fasce d'età, pertanto il paziente resta in carico dalla diagnosi, qualora fatta in età pediatrica, fino a tutta l'età adulta.

## 6. Controlli/monitoraggio

### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

#### PREMESSA/INTRODUZIONE

Le piastrinopatie ereditarie determinate da mutazioni specifiche nei geni responsabili non variano nel tempo e pertanto non si rende necessario il monitoraggio dei test di funzionalità piastrinica una volta confermata la diagnosi. Nei pazienti con eventi emorragici recenti o sanguinamenti ripetuti anche di non rilevante severità si rendono necessari:

| Esame/procedura           | Indicazioni  |
|---------------------------|--|
| Esame emocromocitometrico | Valutazione livelli di emoglobina e conta piastrinica  |
| Dosaggio della ferritina  | Valutazione dei depositi marziali in presenza di riduzione livelli di emoglobina o di emorragie ricorrenti |
| Dosaggio della sideremia  | Livelli circolanti di ferro  |

### ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

| Visita specialistica | Indicazioni  |
|----------------------|--|
| Visita ematologica   | Almeno 1 volta all'anno<br>Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente           |
| Visita urologica     | Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up                            |
| Visita chirurgica    | Prima dell'intervento e durante periodo post-operatorio                                  |
| Visita odontoiatrica | Almeno 1 volta all'anno<br>Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up |



|                     |   |
|---------------------|---|
| Visita ginecologica | Al bisogno per problemi intercorrenti (menorragia, trattamento estroprogestinico) e durante la gravidanza |
|---------------------|---|

#### SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

|  |
|--|
| <b>Dati anamnestici e di base</b>  |
| Anamnesi familiare e personale<br>Episodi emorragici (sede, gravità, frequenza)<br>Precedenti trattamenti emostatici<br>Infezioni post-trasfusionali e relative complicanze<br>Altre comorbidità |
| <b>Dati legati al singolo controllo clinico</b>  |
| Frequenza emorragica<br>Fabbisogno terapeutico<br>Aggiornamento terapeutico<br>Valutazione di insorgenza/progressione di eventuali complicanze   |

#### ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Frequenza emorragica  
Anemia cronica  
Fabbisogno terapeutico  
Presenza/grado di invalidità

### **7. Ulteriori informazioni**

#### **CRR o Ambulatori dedicati specifici per la patologia presenti nelle Aziende**

Il **Centro di Riferimento Regionale per le Coagulopatie congenite** della AOU Careggi è una struttura che opera in maniera autonoma, seppure in ambito dipartimentale, senza una collocazione all'interno di strutture con possibilità di ricovero.

La struttura si attiva al fine di concordare modalità di consulenza in favore di qualsiasi struttura sanitaria della Regione, non solo per i pazienti della AOU Careggi, garantendo la consulenza h24 sia in situazione di emergenza che di ricovero ordinario.

Link: [https://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com\\_content&view=article&id=109&Itemid=212&lang=it](https://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&view=article&id=109&Itemid=212&lang=it)

Le patologie oggetto del presente PDTA rientrano nella rete coordinata dal CCMR MALATTIE EMATOLOGICHE, AOU Careggi – Ematologia (DD n. 23494 del 25/11/2022)



## 8. Algoritmo

