

EMORRAGIE GRAVI IN BAMBINI CON PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA CRONICA

Giovanna Russo, Maria Licciardello, Giuseppa Patti

Riassunto

La porpora trombocitopenica idiopatica è un patologia immuno-mediata, avente in genere un buon decorso clinico. I sintomi sono rappresentati da emorragie muco-cutanee di modesta entità. Le emorragie gravi sono estremamente rare. Riportiamo i casi clinici di tre bambine con porpora trombocitopenica idiopatica cronica che nel corso della loro malattia hanno presentato manifestazioni emorragiche gravi. Due pazienti hanno presentato emoperitoneo da rottura di cisti ovarica. Una paziente ha presentato un'emorragia cerebrale. I casi clinici da noi descritti sono particolari in quanto insorti anni dopo l'esordio della malattia e in un periodo di apparente benessere clinico.

Keywords: patologia immuno-mediata, emorragie muco-cutanee, emoperitoneo, emorragia cerebrale .

Address of the authors:
U.O. Oncoematologia Pediatrica. Policlinico Catania.

Send correspondence:
Dr. Giuseppa Patti
giusypatti1983@libero.it

Received: April 19th, 2009
Revised: May 7th, 2009
Accepted: May 9th, 2009

Language of the Article: Italian.

No conflicts of interest were declared.

© CAPSULA EBURNEA, 2009
ISSN: 1970-5492

DOI: 10.3269/1970-5492.2009.4.12

Introduzione

La porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) è la causa più frequente di trombocitopenia in età pediatrica.

Si distinguono 2 forme. La forma acuta (aPTI), ad esordio improvviso, frequente nei bambini, è spesso sequela di un'infezione virale o post-vaccinica, ha uguale distribuzione nei due sessi ed un picco di incidenza in autunno-primavera. Tale forma nel 55-75% dei casi va incontro a risoluzione permanente, spontanea o farmacologica, nel primo mese e nell'80-90% dei casi entro 4-6 mesi dall'esordio della malattia. La forma cronica (cPTI), più spesso ad esordio subdolo, ha durata superiore a 6 mesi, prevale negli adulti ed è più frequente nel sesso femminile. Anche tale forma può andare incontro ad una regressione spontanea (in circa 1/3 dei bambini), anche se la remissione avviene in tempi più lunghi (da 1 a 10 anni).

La malattia insorge nella maggioranza dei casi bruscamente dopo 2-3 settimane da un'infezione virale o dopo una vaccinazione con virus attenuati. Clinicamente si apprezzano ecchimosi e petecchie diffuse sulla cute e sulle mucose, gengivorragia, melena, ematuria ed epistassi. Il decorso clinico della malattia è in genere benigno. Solo il 5% dei bambini mostra importanti manifestazioni, più comunemente sotto forma di epistassi o di emorragie gastrointestinali. Altre manifestazioni emorragiche importanti nelle adolescenti sono le meno-metrorragie, che possono richiedere il trattamento con estro-

progestinici.

La manifestazione emorragica più grave è l'emorragia intracranica, la cui incidenza a tutt'oggi non è stata stabilita ma che viene stimata intorno allo 0,3% dei casi e che se trattata tempestivamente può avere una buona prognosi (1). Sono stati condotti numerosi studi volti ad identificare i possibili fattori predittivi di emorragia cerebrale. Da tali studi è emerso che l'emorragia intracranica si manifesta più frequentemente nella PTI acuta ma può anche verificarsi anni dopo la diagnosi, che una conta piastrinica molto bassa è una condizione permissiva ma non sufficiente per lo sviluppo di emorragia cerebrale (2) e che ciclo mestruale, infezioni e lupus eritematoso sistemico (LES) sono fattori di rischio (3). Sekin H. et al. hanno riportato un caso di ematoma subdurale risolto spontaneamente in un paziente con PTI cronica suggerendo che la terapia chirurgica deve essere riservata solo ai casi critici (4). Segnalate però anche emorragie intracraniche ad esito fatale, come il caso di una donna alla diciottesima settimana di gestazione che è deceduta nonostante le terapie mediche e chirurgiche alle quali era stata sottoposta (5).

Altre manifestazioni emorragiche degne di nota sono i casi di emoperitoneo verificatisi in alcune adolescenti affette da PTI cronica in seguito a rottura di cisti ovarica (6). In letteratura sono riportati due casi di emoperitoneo conseguenti a scoppio del follicolo ovarico durante l'ovulazione. Uno di questi due casi si è risolto con terapia farmacologica (7), nell'altro è stato necessario ricorrere all'intervento chirurgico (8).

Casi Clinici

Descriviamo i casi clinici di tre soggetti affetti da cPTI, seguiti presso il Centro di Riferimento Regionale di Onco-Ematologia Pediatrica del Policlinico di Catania che nel corso della loro malattia hanno presentato manifestazioni emorragiche gravi. Dal 1992 al 2006 sono state diagnosticate presso il nostro Centro 58 PTI croniche, 22 di sesso maschile e 36 di sesso femminile.

Caso clinico 1

Il primo caso descrive una paziente con PTI esordita all'età di 11 anni, con la comparsa di ecchimosi cutanee di considerevoli dimensioni, apparentemente non correlate a traumi. L'esame emocromocitometrico mostrava una spiccata piastrinopenia

(conta piastrinica <20.000/mm³). L'anamnesi familiare era negativa per piastrinopenia. Sono stati effettuati esami di laboratorio (emocromo, striscio di sangue periferico, PT, APTT, vWf) e aspirato midollare che hanno consentito di escludere altre patologie ereditarie (sindrome di Bernard Soulier, malattia di Von Willebrand) e acquisite (disordini mieloproliferativi). Tale iter diagnostico è stato seguito anche nei due casi clinici descritti in seguito.

La scarsa risposta alla terapia classica con corticosteroidi e immunoglobuline ha indotto a tentare la terapia con anticorpi anti-D, anche questa con scarso beneficio.

All'età di 14 anni, la ragazza è stata ricoverata per grave anemia, secondaria a menometrorragia. In seguito a questo episodio, la paziente è stata sottoposta al trattamento con estro-progestinici, che hanno notevolmente migliorato i disturbi del ciclo mestruale. In conseguenza della scarsa risposta alla terapia negli anni e dei frequenti episodi di anemia secondaria ad emorragia è stato proposto il ricorso alla splenectomia, non effettuata per indugio dei genitori.

Nell'ottobre del 2002, all'età di 16 anni e a 5 anni dall'esordio, la ragazza è stata sottoposta ad intervento di annessiectomia destra presso il reparto di Chirurgia D'Urgenza più vicino alla sua abitazione per emoperitoneo da rottura di cisti ovarica destra. Nella stessa seduta operatoria è stata sottoposta anche ad intervento di splenectomia. Da allora la paziente mantiene livelli piastrinici intorno a 80.000/mm³ in assenza di terapia e non ha presentato ulteriori complicanze degne di nota.

Caso clinico 2

Nel secondo caso viene descritta la storia di una paziente ricoverata presso la nostra Divisione all'età di 5 anni. La patologia ha esordito con la comparsa di piccoli ematomi agli arti inferiori che non hanno inizialmente destato sospetto nei genitori poiché la bambina praticava regolarmente attività sportiva. Successivamente sono però comparsi ematomi su tutto il mantello cutaneo, motivo per cui è stato eseguito l'emocromo che ha mostrato una conta piastrinica pari a 30.000/mm³. Nei primi due anni dopo la diagnosi la bambina è stata sottoposta a diversi trattamenti (corticosteroidi, IVIG, Rituximab), con risultati transitori e deludenti. Pertanto è stata

splenectomizzata. L'intervento chirurgico in questo caso non ha sortito i risultati sperati. La bambina, infatti, ha continuato a necessitare di terapia con deltacortene per mantenere livelli accettabili di piastrine; la terapia steroidea prolungata ha determinato diversi effetti collaterali quali lo scarso accrescimento.

A 6 anni dall'esordio la bambina è giunta in Day Hospital poiché dal giorno precedente lamentava un'intensa cefalea in regione temporale, non correlata a traumi ed associata a vomito. Gli esami di laboratorio mostravano una grave piastrinopenia (conta piastrinica 13.000/mm³). È stato richiesto pertanto un esame TC che mostrava la presenza di un'emorragia cerebrale parieto-occipitale sinistra. La piccola è stata quindi sottoposta a trasfusioni piastriniche in urgenza ed a terapia combinata (steroidi ev e IVIG), con transitorio incremento della conta piastrinica. Non sono stati rilevati peggioramenti neurologici e gli esami strumentali TC-RM encefalo di controllo hanno evidenziato il progressivo riassorbimento del focolaio emorragico. Non è stato necessario l'intervento chirurgico. La paziente è attualmente in terapia di mantenimento con corticosteroidi.

Caso clinico 3

Nell'ultimo caso viene descritta una paziente giunta alla nostra Divisione all'età di 11 anni. La malattia ha esordito 9 mesi prima dell'arrivo al nostro Centro con il riscontro di piastrinopenia refrattaria al trattamento con IVIG e steroidi. L'esame obiettivo eseguito al momento del ricovero ha messo in evidenza la presenza di ecchimosi e petecchie su tutto il mantello cutaneo e di lesioni emorragiche a livello della mucosa orale. L'esame emocromocitometrico mostrava una conta piastrinica pari a 9.000/mm³. Per la scarsa risposta alla terapia farmacologica (steroidi e IVIG) si è deciso di sottoporre la bambina a intervento di splenectomia. Anche questo provvedimento non ha sortito i risultati sperati. Un mese dopo la splenectomia la bambina ha presentato una grave epistassi associata a sanguinamento della mucosa orale che hanno richiesto trasfusione di piastrine. La persistenza delle manifestazioni emorragiche, nonostante il trattamento steroideo, isolato o associato a IVIG ha indotto a intraprendere terapia

con Rituximab, con risultati transitori.

All'età di 14 anni la paziente è giunta presso la nostra Divisione per un intenso dolore addominale. Gli esami di laboratorio mostravano grave anemia (Hb 6 g/dl). Trasferita presso il reparto di Chirurgia D'Urgenza, veniva eseguita una TC addome che mostrava la presenza di abbondante contenuto liquido in cavità addominale che dislocava le anse intestinali e che, in posizione ortostatica, si raccoglieva nel Douglas. Fatta diagnosi di emoperitoneo conseguente a rottura di cisti ovarica, la paziente è stata sottoposta ad intervento di annessiectomia sinistra. Dopo questo episodio grave, la paziente non ha più presentato manifestazioni emorragiche importanti. Due anni dopo ha portato a termine una gravidanza senza alcuna complicanza, conclusasi con il parto eutocico di un bambino sano.

Discussione

La PTI cronica è un disordine ematologico di origine immunitaria. Il decorso della malattia è variabile. A differenza dei soggetti con piastrinopenie ereditarie e con disturbi della coagulazione dove le emorragie gravi (emartri, emorragie dei tessuti profondi, emorragia intracranica, gravi emorragie post-traumatiche) sono più frequenti, i pazienti con cPTI sono generalmente asintomatici o paucisintomatici. Le manifestazioni emorragiche più comuni sono le emorragie mucocutanee quali petecchie, ecchimosi, epistassi, gengivorragia. I pazienti adulti hanno in genere manifestazioni cliniche più gravi quali emorragie gastrointestinali, meno-metrorragie ed emorragie cerebrali. In letteratura sono anche riportati dei casi di manifestazioni emorragiche singolari, come ad esempio il caso di una donna di 62 anni con PTI e timoma che ha presentato una grave emorragia mediastinica (9) e un caso di emorragia renale spontanea (10). Medeiros et al. nel 1998 hanno condotto uno studio retrospettivo su 332 soggetti in età pediatrica con PTI allo scopo di rilevare l'incidenza delle manifestazioni emorragiche gravi quali emorragia intracranica, macroematuria, grave epistassi. Da tale studio è emerso che il 17% dei pazienti ha presentato episodi emorragici severi (11).

Diversi autori hanno pubblicato casi di emorragia grave in soggetti con PTI risolti con appropriato trattamento farmacolo-

gico o chirurgico. Nel 1993 Roizin H. et al hanno descritto il caso di una bambina di 21 mesi con emorragia cerebrale temporo-parietale destra che ha richiesto il ricovero in terapia intensiva; la risoluzione del quadro clinico si ebbe dopo intervento di craniotomia con drenaggio dell'ematoma (12). Brenner et al. hanno riportato i casi di 4 pazienti con PTI cronica refrattaria al trattamento steroideo che hanno presentato un'emorragia cerebrale. Uno di questi pazienti era affetto da LES (13).

Raramente vengono riportati inoltre casi clinici di emoperitoneo conseguenti a rottura di cisti ovarica (6). I casi clinici da noi descritti riguardano 2 pazienti di 16 e 14 anni che hanno presentato emoperitoneo conseguente a rottura di cisti ovarica e il caso clinico di una paziente di 11 anni che ha avuto un episodio di emorragia cerebrale parieto-occipitale sinistra. Nei primi 2 casi è stato necessario ricorrere ad intervento chirurgico di annessiectomia, nel terzo caso è stato sufficiente il trattamento farmacologico.

In letteratura spesso si riscontrano segnalazioni isolate di manifestazioni emorragiche gravi oppure casistiche nelle quali non è riportata la differente incidenza di eventi gravi tra PTI acute e croniche. Inoltre l'incidenza delle complicanze è difficilmente confrontabile poiché sono diversi anche gli eventi gravi considerati: alcune casistiche definiscono grave l'emorragia cerebrale, altre includono l'epistassi o la macroematuria.

Un dato che emerge è sicuramente l'incidenza superiore delle complicanze emorragiche gravi nella PTI acuta rispetto alla forma cronica. La peculiarità degli casi descritti nella nostra casistica riguarda la descrizione di eventi che hanno richiesto interventi terapeutici medici o chirurgici in forme croniche di PTI e che si sono manifestati parecchi anni dopo l'esordio della malattia, in un periodo di apparente benessere clinico. L'osservazione di queste emergenze induce ad affermare il ruolo fondamentale che rivestono la diagnosi ed il trattamento tempestivo; notevole è l'impatto sulla prognosi in questi pazienti che in assenza di adeguato trattamento sarebbero andati inesorabilmente incontro ad exitus. La nostra casistica, che raccoglie le diagnosi di PTI croniche effettuate presso il nostro Centro dal 1992 al 2006, non consente però di trarre conclusioni certe

sull'incidenza delle gravi manifestazioni emorragiche nelle forme croniche.

La diagnosi di PTI è una diagnosi difficile in quanto diagnosi di esclusione, non esistendo parametri o dati di laboratorio che consentano una diagnosi di certezza sulla natura della piastrinopenia. Nelle PTI acute la risoluzione e la normalizzazione clinico-ematologica è quasi un criterio diagnostico; molto più complesso è l'approccio alle forme croniche, per le quali il medico nel tempo deve riproporsi di verificare la diagnosi, in particolare ricercando le forme secondarie di PTI (ad esempio il LES).

Un aspetto altrettanto importante riguarda la compliance dei pazienti e delle loro famiglie a seguire un adeguato follow up, come avviene in molte patologie croniche; la cronicità della malattia non deve indurre né il medico né la famiglia ad abbassare la guardia.

La PTI, soprattutto nella fase di cronicità, viene infatti considerata una patologia benigna poiché la gran parte dei soggetti è asintomatica o paucisintomatica; la nostra casistica dimostra invece che le emorragie potenzialmente fatali possono verificarsi in qualunque momento.

Attualmente l'orientamento seguito e suggerito dalle linee guida nazionali ed internazionali prevede di non trattare i pazienti affetti da PTI cronica con sintomatologia minima o assente, seppure con una conta piastrinica bassa, allo scopo di evitare gli effetti collaterali di una terapia a lungo termine; il trattamento viene in genere effettuato più sulla base dell'espressione clinica della malattia che sulla conta piastrinica. I casi segnalati mettono in dubbio questo atteggiamento di osservazione e vigile attesa, poiché fattori non prevedibili possono determinare complicanze inaspettate e fatali.

Bibliografia

1. Bolton-Maggs P: Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25: 47-51.
2. Butros LJ, Bussel JB: Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25: 660-664.
3. Iyori H, Bessho F, Ookawa H, Konishi S, Shirahata A, Miyazaki S, Fujisawa K, Akatsuka J; Japanese Study Group on childhood ITP. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic pur-

- pura. *Ann Hematol.* 2000; 79: 691-5.
4. Seçkin H, Kazancı A, Yigitkanlı K, Simsek S, Kars HZ: Chronic subdural hematoma in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A case report and review of the literature. *Surg Neurol.* 2006; 66: 411-414.
5. Chedraui PA, Hidalgo LA, San Miguel G: Fatal intracranial hemorrhage in a pregnant patient with autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Perinat Med.* 2003; 31: 526-529.
6. Kaplan J, Bannon CC, Hulse M, Freiberg A.: Peritoneal hemorrhage due to a ruptured ovarian cyst in ITP. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29: 117-120.
7. Mäkipernaa A, Nyman R.: Intra-abdominal bleeding in a 14-year-old girl with acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol.* 1995; 12: 485-488.
8. Lateef A, Kueh YK.: Severe intra-abdominal haemorrhage: a consequence of two coinciding events. *Singapore Med J.* 2007; 48: 237-239.
9. Matsuge S, Hosokawa Y, Murakami Y, Satoh K.: Thymoma with idiopathic thrombocytopenic purpura preceded by mediastinal hemorrhage; report of a case. *Kyobu Geka.* 2002; 55: 899-902.
10. Liu CC, Huang CH, Su YC, Shih MC, Chou YH : Spontaneous renal hemorrhage associated with idiopathic thrombocytopenic purpura--a case report. *Kaohsiung J Med Sci.* 2002; 18: 149-152.
11. Medeiros D, Buchanan GR: Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr.* 1998; 133: 334-339
12. Roizin H, Ballin A, Hadani M, Barzilay Z: Intracerebral hemorrhage in an infant with idiopathic thrombocytopenic purpura: approach to the surgical management. *Isr J Med Sci.* 1993; 29: 713-715.

SEVERE HEMORRHAGES IN CHILDREN WITH CHRONIC IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Idiopathic thrombocytopenic purpura, an immune-mediated disease, usually has a relatively benign clinical course. Bleeding symptoms are usually mucocutaneous and mild. Massive hemorrhages requiring transfusions or other interventions are rare. We report three cases of female children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, who had severe hemorrhage. Two children had hemoperitoneum following a ruptured ovarian cyst. A child had intracranial hemorrhage. These episodes are peculiar because they occurred some years after the onset of thrombocytopenia and in a period of apparent well-being.

Keywords: Immune-mediated disease, mucocutaneous bleeding, hemoperitoneum, intracranial hemorrhage .

CAPSULA EBURNEA, 4(12):1-5, 2009
