

Trombocitopenia immunomediata del cane e del gatto



La trombocitopenia immunomediata (ITP) è un disturbo dell'emostasi primaria più frequente nel cane rispetto al gatto. Grazie ai progressi della medicina umana, la comprensione della patogenesi dell'ITP è migliorata anche in medicina veterinaria. Tradizionalmente veniva considerata una malattia mediata da anticorpi, oggi è invece risaputo che l'ITP è una sindrome complessa ed eterogenea, che risulta da una combinazione di distruzione umorale e cellulare delle piastrine a livello ematico, sia dei loro precursori, i megacariociti, nel midollo osseo. La trombocitopenia può avere manifestazioni cliniche variabili che vanno da assenza di sintomatologia a grave diatesi emorragica muco-cutanea. Le strategie terapeutiche dovrebbero mirare alla risoluzione dell'eventuale quadro sintomatologico e alla ripresa della funzionalità emostatica; il ripristino di una conta piastrinica "normale" non sempre è un obiettivo terapeutico necessario. *Panel* di esperti stanno ad oggi lavorando sulla definizione di linee guida terapeutiche condivise. Ad oggi la terapia di prima linea prevede l'utilizzo di dosi immunosoppressive di glucocorticoidi. Nei soggetti ritenuti più critici la terapia cortisonica può essere combinata a farmaci immunosoppressivi di seconda linea, e/o a vincristina o immunoglobuline. La terapia deve essere individualizzata al meglio in base alla gravità della malattia per bilanciare il rischio di sanguinamento con i rischi legati all'immunosoppressione.



Michele Tumbarello,
DVM, PhD student



Kateryna Vasylyeva,
DVM, PhD student



Chiara Agnoli,
DVM, PhD

TROMBOCITOPENIA IMMUNOMEDIATA: CLASSIFICAZIONE, EPIDEMIOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

Come anticipato nella precedente trattazione, il termine trombocitopenia immunomediata (*Immune Mediated Thrombocytopenia* - ITP) si riferisce ad una condizione patologica nella quale le piastrine, o i loro precursori, sono "distrutti" ad opera del sistema immunitario. Classicamente l'ITP può essere distinta in secondaria o primaria, a seconda che siano o meno individuati una malattia concomitante o un evento potenzialmente scatenante (*trigger*) (Tabella 1).

I cani di qualsiasi età, sesso o razza possono sviluppa-

La trombocitopenia immunomediata viene distinta in una forma primaria e una secondaria, e si può presentare in forma asintomatica o con sanguinamenti patologici a livello cutaneo e mucosale.

re una ITP primaria; i soggetti affetti, tuttavia, sono più comunemente cani giovani o giovani-adulti, con un'età mediana di presentazione che varia dai 4 agli 8 anni,^{1,2,3,4} e i soggetti di sesso femminile risultano generalmente sovra-rappresentati.^{1,2,3} Le razze predisposte includono

Tabella 1 - Trigger e fattori di rischio nella ITP secondaria (modificato da Schalm's Veterinary Hematology VII ed.).¹⁴

Categoria	Eziologia
Malattie infettive (cane)	<i>Ehrlichiosi, anaplasmosi, febbre delle montagne rocciose, leishmaniosi, babesiosi, filariosi, leptospirosi, borreliosi, prostatite, piometra/endometrite</i>
Malattie infettive (gatto)	<i>Peritonite infettiva felina, virus della leucemia felina, virus dell'immunodeficienza felina, pielonefrite</i>
Neoplasie (cane)	<i>Linfoma, leucemia, sarcoma istiocitico, emangiosarcoma, tumore delle ghiandole mammarie</i>
Neoplasie (gatto)	<i>Linfoma, leucemia</i>
Farmaci (cane)	<i>Sulfamidici, cefazedone, carprofen</i>
Farmaci (gatto)	<i>Propiltiouracile</i>
Malattie infiammatorie (cane)	<i>Epatite, pancreatite, sindrome da risposta infiammatoria sistemica</i>
Malattie infiammatorie (gatto)	<i>Epatite, steatonecrosi</i>

Cocker spaniel, Barboncino e Bobtail.^{1,2,5,6,7} La reale prevalenza dell'ITP felina non è stata chiaramente definita; l'ITP primaria viene raramente riportata nei gatti, nei quali è più frequente una forma secondaria.^{8,9,10,11,12,13,14} Non è chiaro se la ITP primaria si verifichi più sporadicamente nei gatti, o se semplicemente venga diagnosticata meno frequentemente a causa della presunta ridotta tendenza al sanguinamento di questa specie. In un ampio studio retrospettivo, la trombocitopenia è stata segnalata nell'1,2% dei gatti e solo per un paziente è stata confermata un'ITP; tale paziente presentava la con-

ta piastrinica più bassa dei 41 gatti trombocitopenici e marcati sanguinamenti spontanei.⁸

I segni clinici presenti in corso di ITP sono estremamente variabili sia nel cane, sia nel gatto. L'ITP può manifestarsi con forme clinicamente asintomatiche e diagnosticate accidentalmente durante un esame ematologico di *screening*, o con forme nelle quali i pazienti presentano invece sanguinamenti patologici, anche di grado grave. Nonostante l'esame fisico dei pazienti con ITP possa occasionalmente non evidenziare alterazioni, i reperti clinici più tipici includono petecchie ed ecchimosi, sanguinamenti buccali, epistassi, emorragie gastrointestinali (melena, ematochezia ed ematemesi) e/o ematuria.^{4,15} Petecchie ed ecchimosi sono particolarmente comuni a livello di mucosa orale, mucosa oculare, padiglioni auricolari e addome. (Figure 1, 2, 3) In tutti i pazienti con ITP è consigliato eseguire un esame approfondito del fondo dell'occhio; spesso, infatti, si verificano emorragie oculari, che vanno da una lieve emorragia sclerale e sanguinamenti retinici puntiformi, a ifema e gravi emorragie retiniche.¹⁶ Possono essere evidenti anche segni clinici correlati all'anemia come pallore mucosale, tachicardia, soffio sistolico e tachipnea. Una grave emorragia che porta ad anemia significativa è più comunemente associata a sanguinamenti gastrointestinali, sebbene possa derivare anche da epistassi ed ematuria.^{4,5} Sanguinamenti patologici possono essere osservati anche a seguito dei prelievi ematici. I cani con ITP primaria possono occasionalmente manifestare febbre, che potrebbe essere dovuta al processo immunomediato ma anche a delle comorbidità non diagnosticate o evidenziate;^{2,4} inoltre, alla palpazione addominale, si può apprezzare una splenomegalia che solitamente è imputabile a meccanismi di emopoiesi/eritrocateresi.² Infine, sebbene rare, possono verificarsi emorragie intracraniche e del midollo spinale con conseguenti alterazioni dello stato mentale o deficit neurologici localizzati riferibili alla sede dell'emorragia.

Pazienti con analoghe conte piastriniche possono manifestare una diversa presentazione clinica. Come già discusso per le trombocitopenie in senso lato, sebbene il sanguinamento spontaneo si verifichi in genere con una conta piastrinica inferiore a 30.000 piastrine/ μ l, molti pazienti con ITP e con una conta piastrinica inferiore a tale *cut-off*, possono non mostrare segni clinici riferibili alla trombocitopenia. Il numero di piastrine in definitiva non è in grado di prevedere in modo affidabile il rischio di sanguinamento per i singoli pazienti.¹⁵ La causa della variabilità clinica tra i pazienti con conta piastrinica simile è poco compresa e può essere rappresentativa della combinazione di processi patogenetici concomitanti, come l'attivazione piastrinica da parte degli autoanticorpi, interferenza degli anticorpi con la funzione piastrinica,^{17,18} alterazioni dell'integrità endoteliale secondarie alla trombocitopenia,^{19,20} e presenza di microparticelle procoagulanti circolanti.^{21,22}



Figura 1 - Emorragie cutanee nella regione addominale ed inguinale in un cane con ITP.

Infine, in merito ai pazienti felini, questi, pur presentando spesso livelli di trombocitopenia marcati, solitamente presentano minori sanguinamenti spontanei rispetto ai cani.⁸ Questa inferiore propensione al sanguinamento del gatto con trombocitopenia immunomediata sembra essere correlata al maggiore quantitativo di serotonina, un agonista piastrinico, contenuto nei granuli densi delle piastrine del gatto.^{11,23}

TROMBOCITOPENIA IMMUNOMEDIATA: DIAGNOSI CLINICO-PATOLOGICA

L'ITP è sempre una diagnosi complessa e ottenibile ad oggi solo "ad esclusione".

Come anticipato nella precedente *review* il primo *step* nel *management* diagnostico dell'ITP è sempre quello di confermare la trombocitopenia attraverso la valutazione microscopica dello striscio di sangue opportunamente allestito e colorato. Ciò permette di constatare la correttezza della lettura automatizzata, verificando direttamente la quantità di piastrine visualizzabili e l'eventuale presenza di loro aggregati. Altre condizioni che dovranno essere prese in considerazione prima di procedere nel protocollo diagnostico di un paziente con una ridotta conta piastrinica sono le specificità di razza^{24,25} (es. macrotrombocitopenia del Cavalier King Charles spaniel), condizioni para-fisiologiche su base congenita che spesso non comportano rischi e non richiedono alcun trattamento.

Una volta confermata la presenza di una ridotta conta piastrinica non esistono test diagnostici in grado di confermare con una buona specificità la patogenesi immunomediata; per rafforzare il sospetto diagnostico sarà quindi necessario escludere la presenza di un consumo, di una mancata produzione e quando possibile di un sequestro delle piastrine.

Sottolineati questi aspetti fondamentali, a seguire saranno affrontati alcuni indicatori ematologici che potrebbero orientare nella diagnosi di ITP.

Conta piastrinica

Diversi studi hanno riportato che la conta piastrinica risultava significativamente più bassa nei cani con ITP primaria rispetto ai cani con altre cause di trombocitopenia.^{6,15,26} Confrontando la ITP primaria con quella secondaria, la trombocitopenia era più grave nei cani con malattia primaria.^{15,26} In un paziente con trombocitopenia grave (<20.000 piastrine/ μl) è pertanto corretto sospettare una forma di ITP; va tuttavia ricordato che questo *cut-off* non è specifico e non aiuta ad escludere al 100% altre cause di trombocitopenia.¹⁴

Volume piastrinico medio

Un volume piastrinico medio (MPV) elevato è generalmente una peculiarità delle piastrine giovani e più atti-

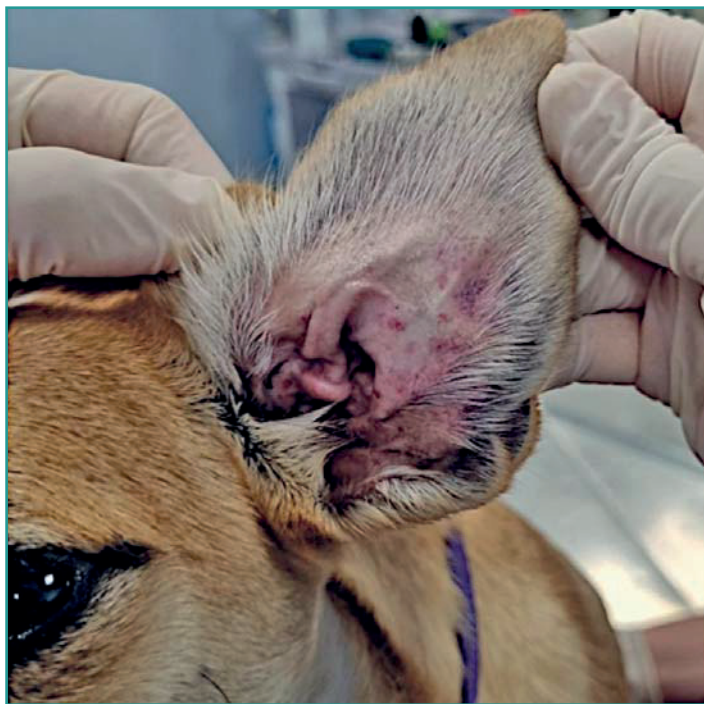


Figura 2 - Soffusioni a livello di padiglione auricolare in un cane con ITP.

Non esistono test in grado di fornire una diagnosi certa di trombocitopenia immunomediata; il protocollo diagnostico si basa sull'esclusione di altre cause di piastrinopenia.

ve; tuttavia, studi di validazione di medicina umana non hanno ancora dimostrato l'utilità diagnostica degli indici piastrinici dimensionali nel differenziare le varie cause di trombocitopenia.²⁷ Anche in medicina veterinaria le opinioni sono controverse. In uno studio è stato riscontrato che i cani con ITP hanno un MPV significa-



Figura 3 - Ematuria macroscopica in un cane con grave diatesi emorragica.

tivamente più elevato rispetto a dei cani sani appartenenti ad un gruppo di controllo.²⁸ Altri studi non hanno invece rilevato differenze significative.^{29,14} La presenza di un MPV ridotto è stata evidenziata in cani con ITP primaria in uno studio che confrontava cani con ITP con cani trombocitopenici a seguito di cause non immunomediata.²⁶ Un MPV ridotto può riflettere un'alterata trombopoiesi dovuta alla distruzione mirata dei megacariociti presenti a livello midollare. Con le evidenze attuali è possibile concludere che l'aumento dell'MPV può essere una caratteristica dell'ITP in alcuni casi, ma il riscontro di un MPV da normale a basso non esclude questa diagnosi.¹⁴

Piastrinocrito

I pazienti con una conta piastrinica inferiore al *range* di normalità, ma con aumento del valore piastrinico medio e un piastrinocrito normale sono in grado di conservare la propria capacità emostatica. La determinazione del piastrinocrito come misura della "massa piastrinica totale" è stata descritta come un test utile per differenziare trombocitopenia clinicamente rilevante da forme parafisiologiche di macrotrombocitopenia, e in particolare dalla macrotrombocitopenia ereditaria nel Cavalier King Charles spaniel.³⁰

Anticorpi anti-piastrine

Gli anticorpi diretti contro gli antigeni piastrinici (PAIg), svolgono un ruolo chiave nella patogenesi della trombocitopenia; attualmente la valutazione di questo parametro non è tuttavia inclusa nei criteri diagnostici dell'ITP dell'uomo poiché complessivamente le *performance* dei test disponibili risultano ancora non ottimali (limiti di sensibilità e specificità).³¹ In particolare, per quanto riguarda la sensibilità, in medicina umana, fino al 40% dei pazienti con ITP non possiede PAIg rilevabili, presumibilmente a causa del ruolo dei linfociti T citotossici nel mediare la distruzione piastrinica.³² La specificità è invece limitata dalla presenza a livello piastrinico di legami anticorpali non specifici che complicano l'interpretazione di risultati positivi.¹⁴ Anche nel cane, la misurazione dei PAIg è aspecifica e non è inoltre in grado di differenziare l'ITP primaria da quella secondaria.³³ Studi recenti consigliano di utilizzare eventualmente questi PAIg per predire la recidiva della malattia.³⁴ Diverse tipologie di test rilevano anticorpi anti-piastrinici circolanti (metodi indiretti) e PAIg legati alla membrana piastrinica (metodi diretti). I metodi di analisi diretta sono generalmente più sensibili rispetto a quelli indiretti.^{35,36} In medicina umana, la specificità del dosaggio anticorpale migliora notevolmente misurando autoanticorpi diretti contro specifici antigeni piastrinici. Gli antigeni piastrinici oggetto dell'attacco anticorpale in-

cludono principalmente GPIIb/IIIa (CD41/CD61, recettore del fibrinogeno), GPIb/IX (CD42c/CD42a, recettore del fattore di von Willebrand) e GPV (CD42d).³⁶ Studi di medicina umana condotti sui pazienti con ITP rivelano che gli anticorpi mirati a GPIIb/IIIa sono i più comuni, riscontrati in circa il 70-80% dei pazienti, mentre anticorpi anti-GPIb sono stati rilevati nel 20-40% dei pazienti.³⁷ Nel cane, un solo studio ha valutato la tipologia degli antigeni piastrinici coinvolti in corso di ITP, identificando anticorpi anti-GPIIb e GPIIIa nel siero di 4 / 17 (24%) pazienti.³⁸

Esame citologico del sangue midollare

Questa valutazione nei cani con presunta ITP ad oggi non è abitualmente raccomandata, in quanto non sembra fornire informazioni diagnostiche o prognostiche precise.^{4,39} Le possibili indicazioni per eseguire un prelievo di midollo osseo e la valutazione citologica del sangue midollare nei pazienti con ITP includono: la scarsa risposta alla terapia immunosoppressiva, la presenza di citopenie multiple, la ricerca di possibili neoplasie emolinfoproliferative occulte. Eseguire un prelievo di sangue midollare in un paziente affetto da grave trombocitopenia non si accompagna a elevati rischi e generalmente una buona compressione del sito di prelievo è l'unica accortezza necessaria per contrastare il sanguinamento dei tessuti molli locali.

La presenza di grave riduzione delle piastrine (<20.000 piastrine/ μ l), in un paziente in cui sono state escluse altre cause di trombocitopenia, può essere indicativa di ITP.

Ulteriori accertamenti clinico patologici

Una volta ipotizzata una patogenesi immunomediata, l'ITP primaria deve essere distinta dall'ITP secondaria, indotta da agenti infettivi, farmaci, processi infiammatori o neoplasie.¹⁴ Questa distinzione è molto importante sia a fini terapeutici, sia prognostici. Fra le valutazioni utilizzabili per escludere cause secondarie di ITP ricordiamo (oltre ad un'accurata anamnesi farmacologica ed ambientale), il profilo di chimica sierica, l'analisi delle urine, e lo *screening* per patologie infettive trasmesse da vettore. La raccomandazione, in merito ai test infettivi, è quella di combinare test molecolari (PCR) e test sierologici al fine di migliorare la sensibilità delle indagini.⁴⁰ Uno studio recente ha infatti documentato come la combinazione di queste metodologie (sierologica e molecolare) aumentati la sensibilità diagnostica fino al 58%.⁴⁰ Non vi è, tuttavia, ancora adeguata evidenza scientifica su quali malattie possano avere una forte associazione causa-

le con l'ITP nel cane e nel gatto, e pertanto la scelta di quali valutazioni eseguire deve basarsi sulla storia del paziente. Oltre alle valutazioni clinico patologiche descritte, infine è importante sottolineare l'importanza delle indagini di diagnostica per immagini. Radiografie del torace, ed esame ecografico dell'addome in particolare, permettono di evidenziare eventuali condizioni infiammatorie e infettive, nonché neoplastiche, occulte.

TERAPIA E PROGNOSI

Trattare il paziente con ITP stabile

Sia in medicina veterinaria che in medicina umana i pazienti possono presentare trombocitopenie di grado variabile. Come anticipato, la gravità della trombocitopenia non è un indice predittivo del rischio di sanguinamento. Infatti, alcuni pazienti con una conta piastrinica più elevata richiedono un ampio supporto trasfusionale, mentre altri, con conta piastrinica inferiore a 20.000 piastrine/ μ L, non manifestano sanguinamenti o presentano petecchie come unico segno clinico.¹⁴ Una domanda che ritroveremo anche nel seguito della trattazione è: tutti i pazienti richiedono una terapia immunosoppressiva standard?

L'immunosoppressione con glucocorticoidi, somministrati ad alti dosaggi e a lungo termine, talvolta in combinazione con agenti immunosoppressivi aggiuntivi (o di seconda linea), rappresenta tradizionalmente il cardine del trattamento dell'ITP primaria nel cane e nel gatto. Il prednisone è generalmente somministrato, a dosaggi a scalare, a partire da 2 mg/kg/die o 50-60 mg/m² nei pazienti di peso superiore a 25 kg, nel cane. La terapia con prednisone somministrato una volta al giorno, rispetto alla terapia frazionata, potrebbe essere associata in alcuni casi a un minor numero di effetti collaterali.⁴¹ I gatti hanno un inefficiente assorbimento del prednisone; quindi, il prednisolone dovrebbe essere preferito al prednisone per il trattamento della ITP felina, i dosaggi di partenza sono analoghi a quelli descritti per il cane o leggermente più elevati.⁴² Per quanto riguarda l'utilizzo di altri immunosoppressori in associazione ai glucocorticoidi, attualmente non ci sono studi prospettici in grado di determinare né se la terapia combinata sia più efficace della sola terapia steroidea, né quale farmaco sia eventualmente la migliore seconda linea. Indicazioni empiriche per l'utilizzo di immunosoppressori aggiuntivi nel cane affetto da ITP possono includere la presenza di gravi diatesi emorragiche che richiedono un continuo supporto trasfusionale, o pazienti di peso > 25 kg; cani di grande taglia potrebbero infatti essere più sensibili agli effetti collaterali dei glucocorticoidi.¹⁴

I farmaci immunosoppressori di seconda linea comunemente utilizzati nei pazienti canini sono la ciclosporina, l'azatioprina e il micofenolato mofetile. L'azatioprina

non deve invece essere mai somministrata nei gatti a causa dei gravi effetti tossici in tale specie. Questi sono dovuti alle ridotte concentrazioni di tiopurina metiltransferasi del gatto e alla sua ridotta capacità di metabolizzazione del farmaco.⁴³

La terapia del paziente con trombocitopenia immunomediata primaria si basa sull'utilizzo di dosi immunosoppressive di corticosteroidi, associate in alcuni casi a immunosoppressori di seconda linea.

In medicina veterinaria, l'efficacia di ciclosporina, azatioprina e micofenolato mofetile non è stata analizzata comparativamente e pertanto non esistono indicazioni precise in merito. Non esistono, come anticipato, studi in grado di guidare il veterinario nella selezione di un secondo immunosoppressore, né prove di beneficio per la terapia immunosoppressiva combinata con più di due agenti immunosoppressivi.⁴ Proprio per iniziare a colmare questo *gap*, attualmente, un gruppo di esperti veterinari facenti parte dell'ITP *Consensus Panel*, sta valutando sistematicamente la letteratura per stilare delle linee guida dedicate all'ITP e al suo trattamento. Un punto molto importante sul quale i membri del *panel* stanno lavorando è rappresentato dal target terapeutico. In un paziente con ITP stabile, la conta piastrinica deve essere normale o il target terapeutico potrebbe essere il raggiungimento di una conta piastrinica sufficiente a non determinare sanguinamenti spontanei, come già di prassi avviene in medicina umana? Nell'attuale gestione terapeutica dei cani e gatti con ITP, solitamente, ci si pone l'obiettivo di normalizzare la conta piastrinica. Verosimilmente l'aumento delle conoscenze in quest'ambito permetterà di considerare adeguato un target piastrinico inferiore per ridurre al minimo gli effetti collaterali di una terapia immunosoppressiva prolungata.

Trattare il paziente con ITP e diatesi emorragica

L'approccio al paziente affetto da ITP che presenta sanguinamenti spontanei (tratto gastroenterico, respiratorio o sistema nervoso centrale) dovrebbe essere più aggressivo. Ad oggi, in questi tipi di pazienti si prospettano in particolare due opzioni terapeutiche aggiuntive. Vincristina e immunoglobuline umane (*IntraVenous Immunoglobulin* - IVIg), somministrate per via endovenosa hanno dimostrato di potere aumentare rapidamente la conta piastrinica nei cani con ITP e sono farmaci indicati nei pazienti con gravi sanguinamenti e in pericolo di vita. La vincristina è un farmaco citotossico, comunemente utilizzato in ambito oncologico, che aumenta la conta piastrinica sia agendo sulla trombopoiesi (attraverso l'inibizione della polimerizzazione dei microtubuli dei me-

Nei pazienti con trombocitopenia immunomediata primaria e gravi diatesi emorragiche, l'utilizzo di vincristina o immunoglobuline umane per via endovenosa potrebbe assicurare aumenti più rapidi della conta piastrinica.

gacariociti), sia inibendo la distruzione piastrinica operata dai macrofagi.⁴⁴ In uno studio prospettico condotto su cani affetti da grave ITP, un'unica somministrazione endovenosa di vincristina (al dosaggio di 0,02 mg/kg) in combinazione con prednisone è stata associata a un aumento più rapido della conta piastrinica e a un tempo di ospedalizzazione ridotto, rispetto ai pazienti trattati con solo prednisone. È importante sottolineare però che lo studio non ha evidenziato differenze significative nei due gruppi terapeutici, in termini di sopravvivenza.⁴⁵ Alcuni autori hanno in passato messo in discussione la capacità emostatica delle piastrine indotte dalla vincristina; tuttavia, uno studio recente basato su tecniche citofluorimetriche, ha testimoniato che le piastrine reticolate (giovani) indotte dalla vincristina sono ugualmente funzionali.⁴⁶ La vincristina è un farmaco facilmente reperibile e poco costoso, tuttavia la sua somministrazione è resa complessa dai notevoli rischi che l'operatore corre nel maneggiarla; è pertanto importante che il farmaco venga preparato e somministrato in maniera protetta grazie all'utilizzo di ap-

positi presidi per la somministrazione delle sostanze citotossiche e dispositivi di protezione individuale (Figura 4). Poiché inoltre, per i primi giorni dopo la somministrazione di vincristina, metaboliti attivi del farmaco possono essere eliminati principalmente attraverso le urine, il personale medico a contatto con il paziente e i proprietari, devono essere correttamente informati dei rischi e delle procedure da utilizzare.

Gli agonisti del recettore per la trombopoietina sono farmaci attualmente utilizzati in medicina umana, che potrebbero rappresentare la nuova frontiera del trattamento dell'ITP del cane e del gatto.

IVIg è invece un plasmaderivato umano, costituito principalmente da *pool* di IgG di donatori sani. Il meccanismo d'azione delle IVIg nell'ITP è probabilmente multifattoriale, ma principalmente si basa sul blocco della *clearance* piastrinica mediata da anticorpi attraverso la saturazione dei recettori Fc dei macrofagi.⁴⁷ Altri meccanismi includono la regolazione dei linfociti T *reg* e l'inibizione della produzione di autoanticorpi.⁴⁷ Uno studio clinico prospettico sulla ITP canina ha dimostrato che il trattamento con IVIg combinato con prednisone ha ridotto il tempo per raggiungere una conta piastrinica target e la durata dell'ospedalizzazione rispetto al solo trattamento con prednisone.⁴⁸ Uno studio successivo ha dimostrato che vincristina e IVIg sono ugualmente efficaci nel ridurre i tempi di ripristino di conta piastrinica normale e la durata dell'ospedalizzazione nei cani con ITP.⁴⁴ A causa dell'elevato costo delle IVIg, la vincristina in Italia è solitamente la prima terapia a cui si fa ricorso in casi selezionati di ITP primaria. In quadri clinici molto gravi, queste terapie possono essere utilizzate in combinazione.¹⁴

Nuove frontiere terapeutiche

In medicina umana, i trattamenti di prima linea dell'ITP si basano sulla somministrazione di brevi cicli di corticosteroidi e IVIg; le terapie di seconda linea includono, fra le varie, splenectomia e utilizzo di agonisti del recettore per la trombopoietina (TPO).⁴⁹ In particolare, l'utilizzo degli agonisti del recettore per la TPO, romiplostim ed eltrombopag, ha rivoluzionato il trattamento dell'ITP nell'uomo negli ultimi decenni. In medicina veterinaria, purtroppo non si hanno molte informazioni riguardo a queste molecole. Romiplostim sembra possa interagire con una regione del recettore canino del TPO in maniera simile alla proteina umana, ed è stato utilizzato con successo in uno studio pilota su cinque cani affetti da ITP.⁵⁰ A causa degli attuali limiti diagnostici, tuttavia, non è noto



Figura 4 - Somministrazione endovenosa di vincristina mediante sistema chiuso e dispositivi di protezione individuale in un cane affetto da ITP.

se la TPO sia presente in concentrazioni ridotte nei cani o nei gatti affetti da ITP. Quindi è ancora difficile prevedere l'utilità di questa categoria di farmaci nel singolo paziente.

Per quanto riguarda la splenectomia invece, i dati sulla sua efficacia nell'ITP canina e felina sono ancora limitati; un recente studio retrospettivo condotto su cani sottoposti a splenectomia, ha riportato un aumento significativo della conta piastrinica e una percentuale di sopravvivenza a breve termine (20 giorni) dell'80% (12/15 cani).⁵¹

I risultati di questo studio devono però essere confermati da studi prospettici con più solidi criteri di inclusione e tempi di *follow up* maggiori.

Terapia trasfusionale piastrinica

Le linee guida della ITP umana raccomandano che le trasfusioni di piastrine siano riservate ai pazienti che presentano diatesi emorragica importante o che dovranno sottoporsi ad una procedura chirurgica invasiva.⁴⁹ Sebbene le piastrine trasfuse abbiano infatti sempre un'emivita breve e non determinino un aumento significativo della conta piastrinica, possono, in alcune occasioni, fornire un supporto emostatico essenziale nei siti critici di sanguinamento.

In medicina veterinaria, i prodotti utilizzabili per la trasfusione delle piastrine includono sangue intero fresco, plasma fresco ricco di piastrine, concentrato piastrinico (il prodotto utilizzato nell'uomo di routine), piastrine crioconservate e un nuovo prodotto piastrinico canino liofilizzato, StablePlateRx™. Non essendo semplice reperire prodotti crioconservati o liofilizzati, attualmente il sangue intero fresco è la fonte di piastrine più prontamente disponibile nella maggior parte dei contesti clinici. È importante ricordare che le piastrine hanno un'emivita breve, pertanto, l'utilizzo di sangue intero conservato non è mai una risorsa di piastrine efficace.

Nella tabella 2 sono riassunti i principali farmaci utilizzati in corso di ITP del cane e del gatto.

SCORE PROGNOSTICI DELL'ITP

Sia in medicina umana, sia veterinaria, il sanguinamento clinico sembra riflettere meglio la gravità della malattia rispetto al conteggio piastrinico.^{15,52} Marker di gravità della malattia validati possono quindi rivelarsi utili nel guidare l'intensità e la tipologia del trattamento. A questo riguardo, per migliorare gli strumenti a nostra disposizione, in medicina umana, i test citofluorimetrici di funzionalità piastrinica, la tromboelastometria e l'IPF assoluto (frazione di piastrine immature), hanno mostrato risultati promettenti nel predire il sanguinamento nei pazienti con ITP.^{33,53,54} In medicina veterinaria, in particolare nel cane, sono stati descritti alcuni marker di gravità della malattia, ed è stato sviluppato uno *score* clinico *ad hoc* «DO-

GiBAT».¹⁵ In uno studio retrospettivo su 73 cani, un aumento dell'azoto ureico (BUN) alla diagnosi, è stato associato a una ridotta sopravvivenza.⁴ Nello stesso studio, i cani che presentavano melena durante il ricovero avevano una minore sopravvivenza alla dimissione (60%) rispetto ai cani senza melena (90%), ed era più probabile che richiedessero un trattamento trasfusionale.⁴

La trasfusione piastrinica nel paziente umano trombocitopenico è indicata solo in caso di sanguinamenti importanti o in previsione di procedure chirurgiche.

PROGNOSI DELL'ITP PRIMARIA

La prognosi generale per i cani con ITP è buona. La maggior parte dei soggetti raggiunge una conta piastrinica adeguata entro 5-7 giorni dall'inizio della terapia immunosoppressiva, sebbene alcuni pazienti mostrino tempi di recupero prolungati.^{4,12,45} Le percentuali di mortalità riportate in letteratura variano dal 10 al 30%.^{1,2} Mentre nella maggior parte dei cani il *trial* terapeutico im-

Tabella 2 - Principali opzioni terapeutiche e loro meccanismi d'azione in corso di ITP nel cane e nel gatto.

Terapia	Meccanismo d'azione
Terapie di prima linea	
Corticosteroidi	- Inibizione della distruzione delle piastrine opsonizzate da parte dei macrofagi - Inibizione della produzione anticorpale - Stimolazione della trombopoiesi
Vincristina	- Accelerata frammentazione dei megacariociti - Inibizione della distruzione piastrinica - Riduzione dell'attività fagica dei macrofagi
Immunoglobuline umane	- Blocco dei recettori Fc dei monociti e macrofagi
Trasfusione di piastrine	- Apporto immediato di piastrine
Terapie di seconda linea	
Ciclosporina	- Inibizione dell'attività della calcineurina e conseguente riduzione della sintesi di alcune citochine necessarie per la proliferazione e maturazione dei linfociti T
Micofenolato Mofetile	- Inibizione dell'inosina monofosfato deidrogenasi, enzima necessario per la sintesi delle purine (inibitore selettivo dei linfociti)
Azatioprina	- Inibizione della sintesi delle purine con conseguente riduzione della proliferazione e attivazione linfocitaria
Romiplostim, eltrombopag	- Agonisti dei recettori della trombopoietina
Splenectomia	- Rimozione del principale organo coinvolto nella distruzione delle piastrine opsonizzate

munosoppressivo può essere sospeso dopo alcuni mesi di terapia (riducendo la dose cortisonica del 25% ogni 2-3 settimane dopo aver confermato una conta piastrinica stabile), altri pazienti possono presentare una recidiva della malattia e richiedere una terapia immunosoppressiva cronica.^{2,4,5} Nel cane la percentuale di recidiva riportata per l'ITP nei diversi lavori pubblicati va dal 9 al 58%.^{2,4,5} Tuttavia, questo dato andrà riconfermato, poiché molti studi definiscono la recidiva come una qualsiasi diminuzione della conta piastrinica e non necessariamente una diminuzione clinicamente significativa. Se-

bene non sia una malattia comunemente descritta nei gatti, la percentuale di sopravvivenza riportata alla dimissione dall'ospedale per i pazienti felini con ITP primaria è stata dell'85% in uno studio di Weingart e colleghi.¹³ In una serie di casi clinici descritti retrospettivamente, la maggior parte dei gatti ha avuto una sopravvivenza a lungo termine che variava da 15 mesi a oltre 5 anni; si segnalano in alcuni studi, però, altrettante frequenti recidive, sviluppo di diabete mellito secondario a terapia steroidea cronica^{10,12,13}, o infezioni secondarie all'immunodepressione cronica.⁹

PUNTI CHIAVE

- La trombocitopenia immunomediata si riferisce alla distruzione immunomediata delle piastrine. La trombocitopenia si sviluppa quando la distruzione piastrinica supera la produzione piastrinica da parte dei megacariociti del midollo osseo.
- La diagnosi di ITP si basa sull'esclusione delle malattie che più comunemente determinano un consumo, una ridotta produzione o un sequestro di piastrine.
- La presentazione clinica dei pazienti con ITP è variabile: alcuni pazienti sono asintomatici, altri presentano gravi manifestazioni emorragiche soprattutto se la conta piastrinica è < 30.000 piastrine/μl.
- Il target terapeutico nell'ITP è rappresentato dalla risoluzione dei sintomi (ripristino della funzione emostatica primaria). Ottenere una concentrazione piastrinica nei limiti dell'intervallo di riferimento non è strettamente necessario.
- La prognosi è generalmente buona se l'ITP è trattata in modo rapido e appropriato. Sono possibili recidive e alcuni pazienti richiedono una terapia cronica.

Immunemediated thrombocytopenia in dogs and cats

Summary

Immune-mediated thrombocytopenia (ITP) is the most common acquired disorder of primary hemostasis in dogs and affects cats too. Thanks to the ITP human knowledge, the understanding of its pathogenesis in veterinary medicine is rapidly improving. ITP has previously been considered an antibody-mediated disease, but today it is known that it is rather a complex and heterogeneous syndrome resulting from a combination of humoral and cell-mediated destruction of platelets in the blood and the destruction of their precursors, the megakaryocytes, in the bone marrow. The resulting thrombocytopenia leads to variable clinical signs, ranging from the absence of symptoms to severe mucocutaneous bleeding diathesis. Modern treatment strategies should aim to restore an adequate platelet count to support hemostasis, rather than obtaining a "normal" platelet count. Panels of experts are currently working on the definition of shared therapeutic guidelines. First-line therapy involves the use of immunosuppressive doses of glucocorticoids combined, when necessary, with second-line immunosuppressive drugs, with vincristine and/or immunoglobulins in the most critically ill subjects. The best therapy approach should be evaluated according to the severity of the patient's clinical condition, to balance the risk of bleeding with the risks connected with the immunosuppression.

BIBLIOGRAFIA

1. Lewis DC, Meyers KM. Canine idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10(4):207-218, 1996.
2. Putsche JC, Kohn B. Primary immune-mediated thrombocytopenia in 30 dogs (1997-2003). *Journal of American Animal Hospital Association* 44(5): 50-257, 2008.
3. Botsch V, Küchenhoff H, Hartmann K *et al.* Retrospective study of 871 dogs with thrombocytopenia. *Veterinary Record* 164(21):647-651, 2009.
4. O'Marra SK, Delaford AM, Shaw SP. Treatment and predictors of outcome in dogs with immune-mediated thrombocytopenia. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 238(3):346-352, 2011.
5. Williams DA, Maggio-Price L. Canine idiopathic thrombocytopenia: clinical observations and long-term follow-up in 54 cases. *Journal of American Veterinary Medical Association* 185(6):660-663, 1984.
6. Grindem CB, Breitschwerdt EB, Corbett WT *et al.* Epidemiologic sur-

- vey of thrombocytopenia in dogs: a report on 987 cases. *Veterinary Clinical Pathology* 20(2):38-43, 1991.
7. Lewis DC, Meyers KM, Callan MB *et al.* Detection of platelet-bound and serum platelet-bindable antibodies for diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 206(1):47-52, 1995.
 8. Jordan HL, Grindem CB, Breitschwerdt EB. Thrombocytopenia in cats: a retrospective study of 41 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7(5):261-265, 1993.
 9. Garon CL, Scott MA, Selting KA *et al.* Idiopathic thrombocytopenic purpura in a cat. *Journal of American Veterinary Medical Association* 35(6):464-470, 1999.
 10. Tasker S, Mackin AJ, Day MJ. Primary immune-mediated thrombocytopenia in a cat. *Journal of Small Animal Practice* 40(3):127-131, 1999.
 11. Kohn B, Linden T, Leibold W. Platelet-bound antibodies detected by a flow cytometric assay in cats with thrombocytopenia. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8(4):254-260, 2006.
 12. Bianco D, Armstrong PJ, Washabau RJ. Presumed primary immune-mediated thrombocytopenia in four cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10(5):495-500, 2008.
 13. Wondratschek C, Weingart C, Kohn B. Primary immune-mediated thrombocytopenia in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association* 46(1):12-19, 2010.
 14. LeVine DN, Brooks MB. Immune thrombocytopenia. In: Brooks MB, Harr KE, Seeling DM *et al.*: Schalm's veterinary hematology, 7th edition. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2022, pp. 3302-3365.
 15. Makielski KM, Brooks MB, Wang C *et al.* Development and implementation of a novel immune thrombocytopenia bleeding score for dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32(3):1041-1050, 2018.
 16. Shelah-Goraly M, Aroch I, Kass PH *et al.* A prospective study of the association of anemia and thrombocytopenia with ocular lesions in dogs. *Veterinary Journal* 182(2):187-192, 2009.
 17. Olsson A, Andersson PO, Tengborn L *et al.* Serum from patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura frequently affect the platelet function. *Thrombosis Research*. 107(3-4):135-139, 2002.
 18. De Cuyper IM, Meinders M, Van de Vijver E *et al.* A novel flow cytometry-based platelet aggregation assay. *Blood* 121(10):70-80, 2013.
 19. Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C *et al.* Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood* 111(10):4958-4964, 2008.
 20. LeVine DN, Cianciolo RE, Linder KE *et al.* Endothelial alterations in a canine model of immune thrombocytopenia. *Platelets* 30(1):88-97, 2019.
 21. Jy W, Horstman LL, Arce M *et al.* Clinical significance of platelet microparticles in autoimmune thrombocytopenias. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 119(4):334-345, 1992.
 22. Tantawy AA, Matter RM, Hamed AA *et al.* Platelet microparticles in immune thrombocytopenic purpura in pediatrics. *Pediatric Hematology and Oncology* 27(4):283-296, 2010.
 23. Meyers KM, Holmsen H, Seachord CL. Comparative study of platelet dense granule constituents. *American Journal of Physiology* 243(3):454-461, 1982.
 24. Campora C, Freeman KP, Serra M *et al.* Reference intervals for Greyhounds and Lurchers using the Sysmex XT-2000iV hematology analyzer. *Veterinary Clinical Pathology* 40(4):467-474, 2011.
 25. Gelain ME, Bertazzolo W, Tutino G *et al.* A novel point mutation in the beta1-tubulin gene in asymptomatic macrothrombocytopenic Norfolk and Cairn Terriers. *Veterinary Clinical Pathology* 43(3):317-321, 2014.
 26. Dircks BH, Schuberth HJ, Mischke R. Underlying diseases and clinicopathologic variables of thrombocytopenic dogs with and without platelet-bound antibodies detected by use of a flow cytometric assay: 83 cases (2004-2006). *Journal of American Veterinary Medical Association* 235(8):960-966, 2009.
 27. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Annals of Medicine* 44(8):805-816, 2012.
 28. Schwartz D, Sharkey L, Armstrong PJ *et al.* Platelet volume and plateletcrit in dogs with "presumed primary immune-mediated thrombocytopenia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28(5):1575-1579, 2014.
 29. Pankraz A, Bauer N, Moritz A. Comparison of flow cytometry with the Sysmex XT2000iV automated analyzer for the detection of reticulated platelets in dogs. *Veterinary Clinical Pathology* 38(1):30-38, 2009.
 30. Tvedten H, Lilliehook I, Hillstrom A *et al.* Plateletcrit is superior to platelet count for assessing platelet status in Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Clinical Pathology* 37(3):266-271, 2008.
 31. Provan D, Stasi R, Newland AC *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115(2):168-186, 2010.
 32. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 177(1):39-54, 2017.
 33. Bachman DE, Forman MA, Hostutler RA *et al.* Prospective diagnostic accuracy evaluation and clinical utilization of a modified assay for platelet-associated immunoglobulin in thrombocytopenic and non-thrombocytopenic dogs. *Veterinary Clinical Pathology* 44(3):355-368, 2015.
 34. Shropshire S, Dow S, Lappin M. Detection and dynamics of anti-platelet antibodies in thrombocytopenic dogs with and without idiopathic immune thrombocytopenia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34(2):700-709, 2020.
 35. Tomer A, Koziol J, McMillan R. Autoimmune thrombocytopenia: flow cytometric determination of platelet-associated autoantibodies against platelet-specific receptors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 3(1):74-78, 2005.
 36. Porcelijn L, Huiskes E, Oldert G *et al.* Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: state of the art. *British Journal of Haematology* 182(3):423-426, 2018.
 37. Li J, Sullivan JA, Ni H. Pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology* 25(5):373-381, 2018.
 38. Lewis DC, Meyers KM. Studies of platelet-bound and serum platelet-bindable immunoglobulins in dogs with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Experimental Hematology* 24(6):696-701, 1996.
 39. Miller MD, Lunn KF. Diagnostic use of cytologic examination of bone marrow from dogs with thrombocytopenia: 58 cases (1994-2004). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 2007. 231(10):1540-1544.
 40. Maggi RG, Birkenheuer AJ, Hegarty BC *et al.* Comparison of serological and molecular panels for diagnosis of vector-borne diseases in dogs. *Parasites & Vectors* 7:127, 2014.
 41. Swann JW, Szladovits B, Threlfall AJ *et al.* Randomised controlled trial of fractionated and unfractionated prednisolone regimens for dogs with immune-mediated haemolytic anaemia. *Veterinary Record* 184(25):771, 2019.
 42. Center SA, Randolph JF, Warner KL *et al.* Influence of body condition on plasma prednisolone and prednisone concentrations in clinically healthy cats after single oral dose administration. *Research in Veterinary Science* 95(1):225-230, 2013.
 43. Foster AP, Shaw SE, Duley JA *et al.* Demonstration of thiopurine methyltransferase activity in the erythrocytes of cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14(5):552-554, 2000.
 44. Balog K, Huang AA, Sum SO *et al.* A prospective randomized clinical trial of vincristine versus human intravenous immunoglobulin for acute adjunctive management of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27(3):536-541, 2013.
 45. Rozanski EA, Callan MB, Hughes D *et al.* Comparison of platelet count recovery with use of vincristine and prednisone or prednisone alone for treatment for severe immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 220(4):477-481, 2002.
 46. Allen EC, Targio JL, LeVine DN *et al.* Platelet number and function in response to a single intravenous dose of vincristine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35(4):1754-1762, 2021.
 47. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *Journal of Clinical Medicine* 6(2):16, 2017.
 48. Bianco D, Armstrong PJ, Washabau RJ. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study of human intravenous immunoglobulin for the acute management of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23(5):1071-1078, 2009.
 49. Neunert C, Lim W, Crowther M *et al.* The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117(16):4190-4207, 2011.

50. Kohn B, Bal G, Chirek A *et al.* Treatment of 5 dogs with immune-mediated thrombocytopenia using Romiplostim. BMC Veterinary Research 12:96, 2016.
51. Gettinger MR, Glanemann B, Viall A *et al.* Retrospective evaluation of splenectomy in the treatment of canine primary immune thrombocytopenia. Journal of Veterinary Internal Medicine 33(5):2479-2480, 2019.
52. Page LK, Psaila B, Provan D *et al.* The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. British Journal of Haematology 138(2):245-248, 2007.
53. Greene LA, Chen S, Seery C *et al.* Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia. British Journal of Haematology 166(4):592-600, 2014.
54. Frelinger AL, Grace RF, Gerrits AJ *et al.* Platelet function in ITP, independent of platelet count, is consistent over time and is associated with both current and subsequent bleeding severity. Thrombosis & Haemostasis 118(1):143-151, 2018.

**VisioCare
Consult**

**VISITE MEDICHE COME MAI
PRIMA D'ORA**

- ✓ Facilita la comprensione della patologia e dell'atto medico favorendo la scelta del proprietario
- ✓ Ottimizza il tempo impiegato nella visita
- ✓ Migliora l'immagine della vostra struttura veterinaria
- ✓ Favorisce lo sviluppo del vostro business





**Visita visiocareconsult.it
o inquadra il QR code
per scoprire tutti i dettagli**



Distributore per l'Italia **EV**