



SCHEDA A

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

PROPONENTE: MEDICO RESPONSABILE DEL PDTA

Dr. Giancarlo Castaman, AOU Careggi, Firenze

Estensori del documento

Dr Giancarlo Castaman, AOU Careggi - Malattie emorragiche e della coagulazione

Dr Silvia Linari, AOU Careggi - Malattie emorragiche e della coagulazione

Associazioni coinvolte

Associazione Toscana Emofiliaci (ATE)

Sig.ra Elisabetta Nardini

Segreteria: Annateresa Galeotti

e-mail: info@ateonlus.org

sito: <https://ateonlus.org/>

VALENZA IN AMBITO PEDIATRICO: SI

VALENZA IN AMBITO ONCOLOGICO: NO



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 μ M e 10 μ M**
2. **ADRENALINA (o Epinefrina) 5 μ M**
3. **COLLAGENE 2 μ 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/ μ 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'enzima 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 α_{IIb} e β_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 α 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 α , GPIb β 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 μ 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 α) 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 δ (Storage Pool disease)

La carenza isolata di granuli δ (δ -SPD) si trasmette in maniera autosomica dominante, ma non è stato scoperto finora il difetto genetico associato a tale patologia. La mancanza di granuli δ 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 δ , 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 α 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")

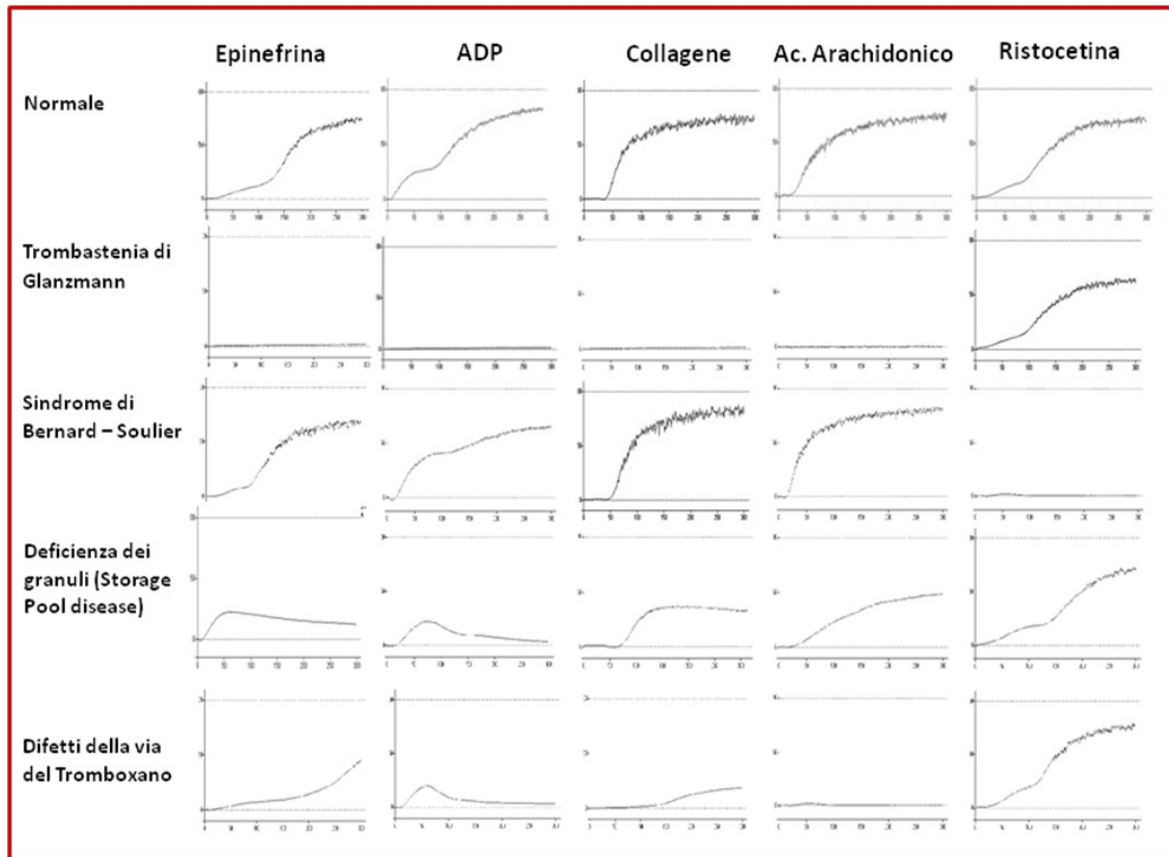
I pazienti con difetti della ciclo-ossigenasi 1 (COX 1), l'enzima che catalizza la prima tappa metabolica nella trasformazione dell'acido arachidonico in trombossano A_2 , hanno piastrine che manifestano lo stesso difetto di funzione evidenziabile in soggetti normali che abbiano assunto dell'acido acetilsalicilico (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 TXA2 in risposta all'acido arachidonico ma normale risposta alla PGH2. 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

<p><u>Difetti dei recettori di proteine di adesione</u> 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>
<p><u>Difetti dei recettori per gli agonisti solubili</u> Difetto del recettore P2Y12 Difetto del recettore per il trombossano/prostanoidi (TP) Difetto del recettore α_2-adrenergico Difetto del recettore PAR-1</p>



Difetti dei granuli piastrinici

Difetti dei granuli delta

- Difetto isolato dei granuli delta ("Storage Pool Disease")
- Sindrome di Hermansky-Pudlak
- Sindrome di Chediak-Higashi
- Difetto di SLFN14 (*)
- Sindrome di Wiskott-Aldrich e XLT (*)
- Disordine ereditario piastrinico con predisposizione alla leucemia mieloide acuta (*)

Difetti dei granuli alfa

- Sindrome della piastrina grigia (*)
- Sindrome con artrogriposi, disfunzione renale e colestasi (ARC)
- Difetto di SRC (*)
- Sindrome di Paris-Trousseau e difetto isolato di FLI-1 (*)
- Difetto di GATA-1 (*)
- Disordine piastrinico di Quebec

Difetto combinato dei granuli alfa e delta

Difetti di trasduzione del segnale

Difetti di proteine G

Difetto di PLC

Difetto di CALDAG-GEFI

LADIII

Difetto di PLA2

Difetto di COX-1

Difetto di TBXS1

Difetto di PKC

Difetto di traduzione del segnale da GPVI/FcRc

Difetti dei fosfolipidi di membrana

Sindrome di Scott

Sindrome di Stormorken

Miscellanea

Difetto di secrezione primaria

(*) 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.



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE NEL PERCORSO DIAGNOSTICO

Vedi SCHEDA B

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE ABILITATE AL RUOLO DI CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

Vedi SCHEDA B

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 ϵ -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 emofilici 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; profilassi prima di procedure invasive	Arresto dell'emorragia, esecuzione di procedure invasive senza sanguinamento
Fattore VII attivato ricombinante	90 mcg/kg ev, eventualmente da ripetere a	Presenza di emorragia; profilassi prima di procedure	Arresto dell'emorragia, esecuzione di procedure



Acido tranexamico	distanza di 3-4 ore 15-25 mg/kg in tre dosi refratte os, ev	invasive Presenza di emorragia; profilassi prima di procedure invasive	invasive senza sanguinamento Arresto dell'emorragia, esecuzione di procedure invasive senza sanguinamento
Estroprogestinici	Secondo indicazione Ginecologo	Menorragie persistenti	Controllo dell'eccessivo flusso mestruale

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE ABILITATE AL RUOLO "TERAPIA" PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR
Vedi SCHEDA B

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.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE negli aspetti assistenziali

SODc Malattie Emorragiche e della Coagulazione, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi
Referente: Dr. Giancarlo Castaman,

SOD Ematologia Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi
Referente Prof. Alessandro M. Vannucchi,

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

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

I consulenti della SODc Malattie Emorragiche e della Coagulazione sono i seguenti:

Dr Alfonso Crisci - Chirurgia urologica robotica, miniinvasiva e dei trapianti renali, AOU Careggi

Dr Paolo Prospero – SOD Chirurgia d'Urgenza, AOU Careggi

Prof Paolo Tonelli - SOD Odontostomatologia, AOU Careggi

Prof Franco Amunni – SOD Odontoiatria Speciale, AOU Careggi

Dott Roberta D'Avenia – Servizio di Odontostomatologia Speciale, AOU Meyer

Dott Francesca Pampaloni - SOD Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, AOU Careggi

Prof Federico Mecacci – SODc Medicina Prenatale, AOU Careggi

Dr. Marco Pozzi, SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

Vedi SCHEDA B

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base
Anamnesi familiare e personale Episodi emorragici (sede, gravità, frequenza) Precedenti trattamenti emostatici Infezioni post-trasfusionali e relative complicanze Altre comorbidità
Dati legati al singolo controllo clinico
Frequenza emorragica Fabbisogno terapeutico Aggiornamento terapeutico 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.

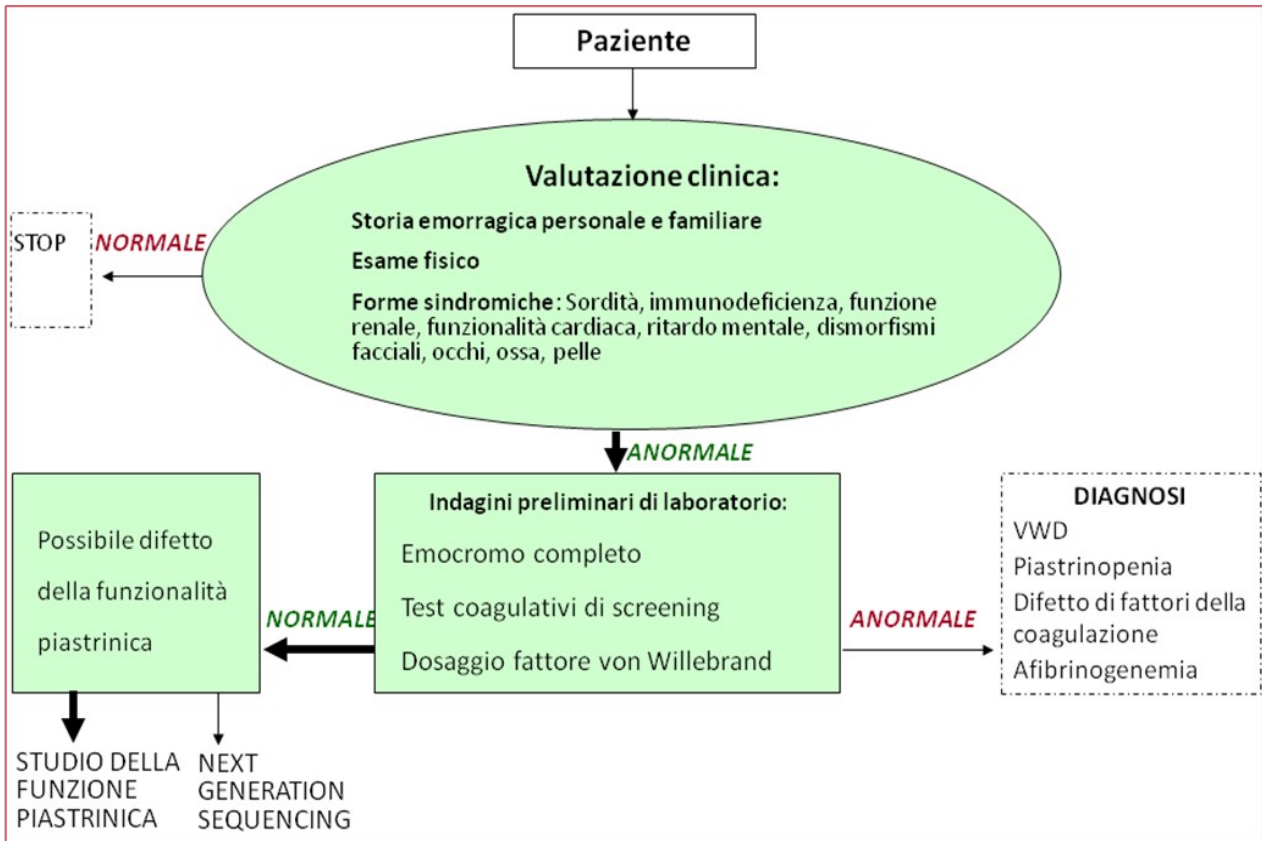
La struttura si attiva al fine di concordare modalità di consulenza in favore di qualsiasi struttura sanitaria della Regione, non solo per i pazienti della AOU Careggi, garantendo la consulenza h24 sia in situazione di emergenza che di ricovero ordinario.

Link: https://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&view=article&id=109&Itemid=212&lang=it

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



SCHEDA B - SOLO RUOLI (sintesi)

PDTA PIASTRINOPATIE EREDITARIE – CODICE ESENZIONE: RDG030

TOT. CASI IN RTMR: 57 – AGGIORNAMENTO AL 16.03.2023

ENTE	REPARTO	TOT CASI PRESIDIO	RUOLI ASSEGNATI DA PDTA	REFERENTE/I
AOU CAREGGI	MALATTIE EMORRAGICHE E DELLA COAGULAZIONE	52	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Giancarlo Castaman
AOU MEYER	ONCOLOGIA, EMATOLOGIA, TCSE E TERAPIA GENICA	1	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Claudio Favre
AOU CAREGGI	EMATOLOGIA		DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Alessandro Maria Vannucchi CCMR
AOU PISA	ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA		DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Gabriella Casazza
AOU PISA	EMATOLOGIA		TERAPIA CONTROLLO	Sara Galimberti
AOU SIENA	UOC EMATOLOGIA - UOS DIAGNOSI E TERAPIA COAGULOPATIE TROMBOTICHE ED EMORRAGICHE		DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Monica Bocchia Luca Puccetti