

Alterazioni delle piastrine

Trombocitosi

Per trombocitosi (o piastrinosi) si intende un incremento del numero delle piastrine nel sangue periferico dovuto ad un incremento del numero totale dei megacariociti.

Un incremento del numero delle piastrine nel sangue periferico oltre la soglia massima di riferimento, 400.000/ μ L, viene definito trombocitosi e distinto in forme lievi per valori inferiori a 600.000/ μ L, di media gravità se compresi tra 600.000 e 1.000.000/ μ L, gravi se superiori a 1.000.000/ μ L.

Le condizioni che si possono associare a piastrinosi sono numerose ed eterogenee, ma sul piano fisiopatologico si possono raggruppare in due gruppi: primarie e secondarie

Classificazione delle piastrinosi:

<i>Primaria</i>	Trombocitemia essenziale Policitemia vera Leucemia mieloide cronica Mielofibrosi con metaplasia mieloide
<i>Secondaria (reattiva)</i>	Emorragica Anemia sideropenica Post-splenectomia Malattie infiammatorie croniche (collagenopatie, vasculiti) Neoplasie Da farmaci: vincristina, eritropoietina ad alte dosi

Le *trombocitemie* appartengono alla categoria delle piastrinosi clonali cioè malattie dovute alla trasformazione neoplastica delle cellule staminali emopoietiche. Si riscontrano soprattutto nelle sindromi mieloproliferative croniche che, oltre alla leucemia mieloide cronica, la mielofibrosi idiopatica e la policitemia vera, comprendono la trombocitemia essenziale (TE) caratterizzata da una prevalente espansione del compartimento megacariocitario, dall'assenza del cromosoma Philadelphia e della fibrosi midollare, dalla normalità della massa eritrocitaria. L'eziopatogenesi di tale malattia sembra essere legata ad un'alterazione dell'asse Trombopoietina (TPO)-recettore MPL (Griesshammer M, "A possible role for thrombopoietin and its receptor c-mpl in the pathobiology of essential thrombocythemia" *Sem Thromb Hemost* 23;419-423, 1997); infatti nei modelli sperimentali murini la super-espressione del gene MPL causa una sindrome mieloproliferativa analoga a quella della specie umana ed in alcuni pazienti sono stati dimostrati livelli elevati di TPO con una riduzione quantitativa del recettore MPL. Analoga alterazione dell'asse TPO-recettore MPL sarebbe alla base anche della *trombocitosi familiare* (Wiestner A, "An activating splice donor mutation in the thrombopoietin gene causes hereditary thrombocythaemia" *Nature Genet* 18;383-386, 1998), malattia genetica rara, a trasmissione dominante autosomica. Nelle trombocitosi reattive il ruolo delle citochine è determinante, soprattutto nelle forme secondarie ad infezioni, malattie infiammatorie croniche (collagenopatie, vasculiti), neoplasie e condizioni sideropeniche. Nella maggior parte di questi casi il mediatore che determina l'incremento dei livelli plasmatici, indipendentemente dalle necessità ematiche, è l'interleuchina-6. Quest'ultima viene prodotta dai monociti, T-linfociti e cellule endoteliali, che a loro volta possono essere stimolati da altri mediatori della risposta infiammatoria come l'interleuchina-1 e TNF- α . Nei pazienti con eventi trombotici ed emorragici sono state evidenziate alterazioni a carico della funzionalità piastrinica, della coagulazione e della fibrinolisi, dell'endotelio e dei leucociti, che

probabilmente interagiscono con i fattori individuali di rischio aterosclerotico. Le piastrine presentano spesso anomalie qualitative con alterazione dei granuli e delle membrane ed un'iperaggregabilità da trombina che si accompagna ad alterazioni del citoscheletro. Nei pazienti trombocitemici le piastrine vengono consumate rapidamente nel circolo periferico (la sopravvivenza delle piastrine marcate con ^{51}Cr è significativamente diminuita), in quanto aderiscono alle superfici endoteliali con maggiore avidità non solo rispetto ai soggetti normali ma anche a quelli portatori di trombosi primitivamente vascolari senza trombocitosi.

Trombocitopenie

Una piastrinopenia si evidenzia quando il numero delle piastrine circolanti è inferiore a $150.000/\mu\text{L}$

Tuttavia una piastrinopenia è grave per valori inferiori a $20.000/\mu\text{L}$, livello al di sopra del quale è rara l'insorgenza di emorragie, a meno di un coesistente deficit di funzione piastrinica o di altri difetti emostatici. L'intuitiva correlazione tra rischio trombotico e piastrinosi da un lato, e tra rischio emorragico e piastrinopenia dall'altro, non si rivela sempre vera; esistono infatti alcune situazioni nelle quali questo rapporto appare addirittura invertito; per esempio si possono verificare emorragie in corso di sindromi mieloproliferative che decorrono con numero di piastrine elevato, e viceversa trombosi in corso di piastrinopenia come quelle in corso di trattamento eparinico. Una corretta classificazione delle piastrinopenie deve tenere conto degli aspetti fisiopatologici che stanno alla base di tale condizione. Generalmente vengono individuate come cause una ridotta o alterata produzione da parte del midollo (congenita ereditaria o acquisita), un consumo piastrinico periferico non immuno-mediato, una iperdistruzione periferica su base immune, un sequestro periferico o un eccessivo supporto trasfusionale.

Classificazione delle piastrinopenie:

<i>Da ridotta produzione</i>	Ereditarie e congenite (es. S.me di fanconi) Acquisite (es. anemia aplastica, neoplasia, farmaci mielotossici, infezioni virali)
<i>Da iperdistruzione periferica su base non immune</i>	Porpora trombotica trombocitopenica Emangiomi Farmaco indotte Veleno di serpente S.me da insufficienza respiratoria acuta (ARDS) Turbolenza circolatoria (by-pass cardiopolmonare, stenosi aortica)
<i>Da iperdistruzione periferica su base immune</i>	Porpora trombocitopenica idiopatica (M. di Werlhof) Infezione da HIV Farmaco indotta Eparina indotta Porpora post-trasfusionale
<i>Da sequestro</i>	Ipersplenismo Ipotermia
<i>Da emodiluizione</i>	Consequente ad abbondante supporto trasfusionale con globuli rossi concentrati
<i>Pseudopiastrinopenia</i>	

E' importante ricordare che la metodologia automatica nel conteggio delle piastrine, per quanto moderna e perfezionata, non è esente da errori e non deve mai sostituirsi al ragionamento clinico. E' necessaria una verifica microscopica della forma e del numero di piastrine presenti nello striscio di sangue.

A volte il numero delle piastrine è sovrastimato, perché vengono conteggiate come piastrine particelle di dimensioni simili (schistociti, batteri, inclusi intracellulari). Oppure può verificarsi che piastrine di dimensioni aumentate, o più spesso aggregati piastrinici, non vengano conteggiati come tali, per una particolare reattività delle piastrine all'anticoagulante EDTA. E' importante ricordare che in soggetti normali è possibile riscontrare una spiccata piastrinopenia secondaria alla formazione di aggregati a seguito dell'impiego di EDTA come anticoagulante. Si tratta di una "pseudopiastrinopenia" che deve essere sempre tenuta presente quando il conteggio piastrinico al contaglobuli dà un valore ridotto di piastrine in un contesto clinico normale. In queste situazioni è necessario l'esame dello striscio di sangue periferico, che consente una valutazione anche se grossolana del numero piastrinico, e la necessità di ripetere l'esame utilizzando provette contenenti altri anticoagulanti come l'eparina o il sodio-citrato.

In questo caso si parla di falsa piastrinopenia o pseudopiastrinopenia.

Gli studi di cinetica piastrinica, condotti con l'impiego di piastrine marcate con traccianti radioisotopici (^{51}Cr -sodio cromato e più recentemente con ^{111}In -oxina), hanno consentito di valutare la sopravvivenza media piastrinica, cioè la durata di permanenza in circolo delle piastrine marcate e reinfuse, che normalmente è intorno ai 9 giorni. Tale parametro può essere utile nei casi in cui si debba distinguere tra una piastrinopenia da iperdistruzione periferica e una piastrinopoiesi inefficace, condizione nelle quali il numero dei megacariociti midollari può essere parimenti aumentato. L'utilizzo della gamma-camera ha permesso inoltre di valutare la sede prevalente del sequestro piastrinico (splenica, epatica o diffusa), informazione utile dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

Un altro parametro cinetico, importante per valutare la quantità di piastrine prodotte giornalmente, è la determinazione del "turnover" piastrinico: si calcola dividendo il numero delle piastrine /mmc per il numero di giorni della sopravvivenza piastrinica. Molto recentemente è stato possibile, mediante metodiche citofluorimetriche, valutare la percentuale delle piastrine reticolate, un parametro simile ai reticolociti nell'eritropoiesi, che dà un contributo, forse più semplice e diretto, allo studio della capacità di produzione piastrinica da parte del midollo osseo.