

## **Piastrinopenia perioperatoria: evidenza, valutazione e terapie emergenti**

**Riassunto** La piastrinopenia è un problema clinico perioperatorio frequente. Mentre l'emostasi globale è influenzata da molti fattori correlati al paziente e all'intervento, il contributo della piastrinopenia al rischio di sanguinamento è difficile da prevedere, poiché la conta piastrinica non è correlata linearmente con la probabilità di sanguinamento. Pertanto, la definizione ampiamente utilizzata di trombocitopenia e la sua gravità hanno una limitata utilità clinica. Di seguito viene presentata una sintesi e un'analisi delle attuali raccomandazioni per le procedure invasive nei pazienti piastrinopenici, sebbene la conta piastrinica alla quale qualsiasi intervento si possa eseguire in sicurezza sia sconosciuta. I benefici e i rischi delle trasfusioni piastriniche preoperatorie devono essere valutati nel singolo paziente e devono essere prese in considerazione alternative alla trasfusione piastrinica. In ambulatori non in emergenza o in pazienti piastrinopenici postoperatori, la consultazione ematologica dovrebbe essere presa in considerazione come guida per la diagnostica e la gestione.

**Parole chiave:** chirurgia, trombopoietina, piastrine, desmopressina

### ***Punti chiave***

- La maggior parte delle raccomandazioni relative alla "soglia" per le trasfusioni di piastrine preintervento sono basate su evidenze o opinioni di bassa qualità. I dati esistenti suggeriscono che non esiste una relazione lineare tra conta piastrinica e rischio di sanguinamento spontaneo.
- Dati i rischi associati alla trasfusione piastrinica, devono essere prese in considerazione alternative: desmopressina e agenti antifibrinolitici in fase acuta e agonisti del recettore della trombopoietina per gruppi di pazienti selezionati in condizioni d'elezione.
- Gli agonisti del recettore della trombopoietina aumentano efficacemente la conta piastrinica nei pazienti trombocitopenici, ma attualmente sono off-label tranne che nei pazienti con piastrinopenia da insufficienza epatica cronica.

La piastrinopenia viene tipicamente definita come una conta piastrinica inferiore a  $150 \times 10^9/L$  ed è comune in ambito perioperatorio, in quanto si verifica in circa il 5-10% dei pazienti. Mentre la funzione emostatica dipende da molteplici fattori, il numero e la funzionalità piastrinica sono elementi chiave. In questa recensione, si valuta il ruolo della conta piastrinica e della funzione piastrinica nella cura perioperatoria dei pazienti sottoposti a chirurgia o procedure non cardiache con un approccio alla gestione clinica del paziente chirurgico trombocitopenico. La sicurezza dell'anestesia regionale nei pazienti con emostasi alterata è un argomento che non rientra nell'ambito di questa review.

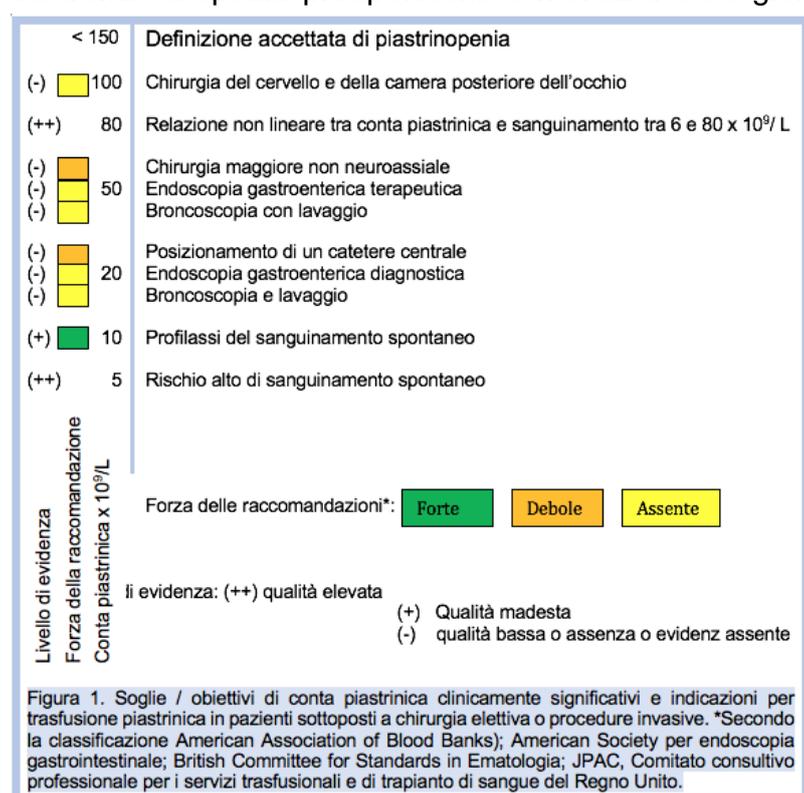
Quest'articolo è strutturato in un modo da aiutare un medico pratico che si occupa di un paziente con trombocitopenia a trovare rapidamente le informazioni più importanti relative alle raccomandazioni correnti e alle evidenze relative. Non abbiamo effettuato una revisione sistematica della letteratura.

### ***Conta piastrinica e risultati clinici***

Una conta piastrinica normale è compresa nell'intervallo tra 150 e  $450 \times 10^9/L$ , soggetta a variazioni tra i laboratori. Senza perturbazioni fisiologiche o fisiopatologiche, la conta

piastrinica è relativamente stabile nel corso della vita di un individuo. Pertanto, un sostanziale cambiamento nella conta piastrinica è indicativo di un'alterazione nella fisiologia normale, come la gravidanza o un processo patologico sottostante.

I dati di un ampio studio osservazionale in pazienti chirurgici asintomatici non ospedalizzati senza indicazioni per i test di coagulazione suggeriscono che potrebbe esserci una relazione tra trombocitopenia preoperatoria e mortalità a 30 giorni. In un'analisi multivariata, è stata



associata una conta piastrinica di 101 e 150 x 10<sup>9</sup>/L con una probabilità di morte del 30% più alta [Intervallo di confidenza al 95% (CI) 1.43 e 2.61; P < 0.001] e una conta piastrinica di 100 x 10<sup>9</sup>/L ha quasi raddoppiato la probabilità di morte. Inoltre, i pazienti con una conta piastrinica < 100 x 10<sup>9</sup>/L avevano maggiori probabilità di sviluppare sepsi, complicanze renali e polmonari sfavorevoli, sebbene gli autori non riferissero sulla relazione tra conta piastrinica e sanguinamento.

Le numerose complicanze nei pazienti trombocitopenici potrebbero non essere semplicemente correlate al ruolo delle piastrine nell'emostasi. Una conta piastrinica normale è 15-40 volte superiore a quella

necessaria per raggiungere l'emostasi. Anche se questo può essere un riflesso della riserva funzionale comunemente osservata con i sistemi biologici, potrebbe suggerire che altre funzioni delle piastrine richiedono un numero maggiore di piastrine. Infatti, le piastrine sono coinvolte non solo nell'emostasi, ma anche nelle risposte infiammatorie e immunitarie e nella guarigione delle ferite. Negli stati patologici, le piastrine possono promuovere l'infiammazione eccessiva ed essere associate a danni d'organo, come danno renale acuto e danno polmonare acuto. La recente scoperta che più della metà della normale produzione di piastrine avviene nei polmoni può offrire un ulteriore supporto per questi argomenti.

### **Trombocitopenia e rischio di sanguinamento**

Ai fini chirurgici la trombocitopenia è stata suddivisa in tre sottogruppi: lieve (100-149 x 10<sup>9</sup>/L), moderata (50-99 x 10<sup>9</sup>/L) e grave (<50 x 10<sup>9</sup>/L). L'utilità clinica di tale categorizzazione è limitata poiché la relazione tra conta piastrinica e rischio di sanguinamento non è lineare e dipende dalla funzionalità piastrinica e da altre variabili specifiche del paziente (Figura 1). I dati di ampi studi suggeriscono che il rischio di sanguinamento spontaneo è difficile da

prevedere fino a che il conteggio delle piastrine diminuisce a valori estremamente bassi, al di sotto di circa  $10 \times 10^9/L$ .

Poiché non esistono dati di alta qualità che quantificano il rischio di sanguinamento nei pazienti chirurgici trombocitopenici, abbiamo analizzato i dati di altre popolazioni mediche. La maggior parte degli studi che valutano il rischio di sanguinamento spontaneo per conta piastrinica sono stati eseguiti in pazienti con neoplasie ematologiche, nei quali anemia, chemioterapia e radiazioni possono ulteriormente modificare il rischio di sanguinamento. *In questi pazienti, le conte piastriniche superiori a  $10 \times 10^9/L$  sono sufficienti per consentire la normale generazione di trombina e quindi prevenire emorragie spontanee.* Ciò è supportato da dati che dimostrano che la trasfusione piastrinica ad una soglia superiore a  $10 \times 10^9/L$ , la soglia per la trasfusione profilattica raccomandata dalle linee guida AABB (American Association of Blood Banks), non influenza l'incidenza di sanguinamento spontaneo.

Nei pazienti con conta piastrinica di  $10 \times 10^9/L$ , il tasso di sanguinamento spontaneo è elevato, ma il tasso di emorragia maggiore clinicamente rilevante non lo è. In un recente studio su più di 1200 pazienti oncologici con conta piastrinica di  $10 \times 10^9/L$  o inferiore per almeno 5 giorni, il 70% ha avuto almeno un episodio di sanguinamento classificato come OMS di Grado 2 o superiore, ma solo il 2% ha avuto un sanguinamento di Grado 4 e solo una è morta per emorragia.

La scala di sanguinamento dell'OMS classifica ampiamente il sanguinamento in Grado 0 (assenza di sanguinamento), Grado 1 (sanguinamento minimo, come le petecchie), Grado 2 (lieve perdita di sangue, come sangue visibile nelle feci o nelle urine), Grado 3 (perdita di sangue franca, come emorragia abbondante o lieve emorragia intracerebrale) e Grado 4 (emorragia debilitante e pericolosa per la vita). Rispetto ai pazienti con una conta piastrinica  $\geq 81 \times 10^9/L$ , i pazienti con una conta piastrinica di  $\leq 5 \times 10^9/L$  avevano un rischio più elevato di sanguinamento (rapporto di probabilità 3,1; IC 95% 2,0 - 4,8). In questo studio, nessun modello distinto di riduzione del rischio di sanguinamento con aumento della conta piastrinica è stato osservato nell'intervallo da 6 e  $80 \times 10^9/L$ .

Oltre al conteggio delle piastrine, molti altri fattori influenzano la probabilità di sanguinamento. Ad esempio il rischio di sanguinamento varia con l'età; in uno studio su 117 pazienti con trombocitopenia immune (ITP), il rischio di sanguinamento maggiore era quasi 30 volte più alto nei pazienti di età superiore a 60 anni rispetto a pazienti di età inferiore ai 40 anni. Il rischio di sanguinamento dipende anche dall'eziologia di trombocitopenia: i pazienti con ITP sanguinano meno frequentemente rispetto ad altri pazienti con una conta piastrinica altrettanto bassa, probabilmente a causa delle maggiori dimensioni e della funzione delle loro piastrine. La somministrazione perioperatoria di fluidi, prodotti ematici e farmaci può ulteriormente attenuare l'efficacia elettrostatica di un dato numero di piastrine.

### ***Trombocitopenia e procedure invasive***

Vi sono dati estremamente limitati per fornire indicazioni sulla gestione perioperatoria dei pazienti con trombocitopenia. La Figura 1 riassume le conte piastriniche accettabili e le indicazioni per le trasfusioni di piastrine in pazienti trombocitopenici sottoposti a procedure invasive. La maggior parte di queste raccomandazioni di "soglia" si basa su prove di scarsa qualità, opinioni di esperti o revisioni pratiche. Quasi tutti gli studi che esaminano le trasfusioni di piastrine profilattiche in pazienti trombocitopenici preoperatori sono retrospettivi e

osservazionali. Tuttavia, la revisione degli studi potrebbe essere di utilità clinica nella gestione perioperatoria dei pazienti con trombocitopenia.

**Tabella 1 Eziologia tipica della trombocitopenia nel postoperatorio con meccanismo fisiopatologico**

Ridotta produzione di piastrine	Aumentata distruzione piastrinica	Sequestro di piastrine o emodiluizione
Soppressione midollare indotta da farmaci	Trombocitopenia immunologica	Somministrazione importanti di liquidi endovenosi
Infezione	Distruzione piastrinica indotta da farmaci	Trasfusione massiva di globuli rossi
Epatopatia (deficit di trombopoietina)	Trombocitopenia indotta dall'eparina	splenomegalia
	Porpora posttrasfusionale	
	Bypass cardiopolmonare	

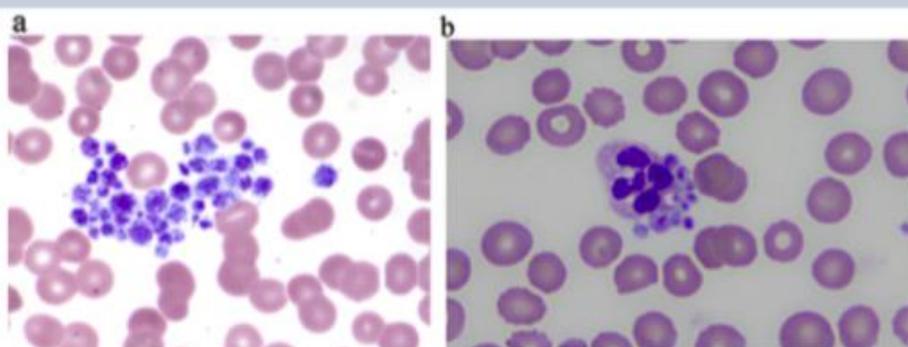


Figura 2. Falsa piastrinopenia. a) aggregazione delle piastrine secondaria ad anticorpi preesistenti che provocano aggregazione piastrinica in presenza di acido etilendiamminotetraacetico; e (b) il satellitismo piastrinico, con una rosetta di piastrine che rivestono la superficie di un normale neutrofilo.

Una vasta revisione sistematica di 17 studi randomizzati controllati e 55 studi osservazionali ha esaminato il ruolo delle trasfusioni piastriniche profilattiche in pazienti trombocitopenici, trovando ridotti tassi di sanguinamento clinicamente significativo, ma nessuna riduzione della mortalità, in pazienti con neoplasie ematologiche che ricevono trasfusioni piastriniche profilattiche per una soglia piastrinica di 10 o 20 x 10<sup>9</sup>/L. In un sottogruppo di pazienti sottoposti a posizionamento di catetere venoso centrale, i tassi di sanguinamento sono stati simili per quelli sottoposti a trasfusione di piastrine profilattiche e quelli che non l'hanno fatto, sebbene tutti i pazienti con conta piastrinica inferiore a 50 x 10<sup>9</sup>/L abbiano ricevuto trasfusione di piastrine.

### Chirurgia non cardiaca

In uno studio di coorte retrospettivo su un singolo centro di 13.978 pazienti non cardiologici, 860 pazienti hanno avuto una conta piastrinica di 100 x10<sup>9</sup>/L e 71 hanno ricevuto trasfusione piastrinica prima dell'operazione (nessuno ha ricevuto piastrine durante l'intervento). La trasfusione piastrinica preoperatoria non ha migliorato gli esiti dei pazienti o ridotto le richieste di globuli rossi perioperatori (RBC). I pazienti trattati con trasfusione piastrinica preoperatoria avevano più probabilità di avere un ASA più alto, concentrazioni di emoglobina di base più basse e conta piastrinica, maggiore incidenza di ricovero in terapia intensiva post-operatoria

e una degenza ospedaliera più lunga. Inoltre, avevano più probabilità di ricevere trasfusioni di globuli rossi.

In uno studio su 246 pazienti con epatopatia allo stadio terminale, la conta piastrinica non ha comportato la necessità di trasfusione di sangue più elevati. Vale la pena notare che alcune linee guida relative alla chirurgia epatica nei pazienti cirrotici suggeriscono specifiche soglie piastriniche (come le linee guida del Regno Unito che raccomandano un valore  $> 50 \times 10^9/L$  per una biopsia epatica); i risultati di questo studio non supportano tali raccomandazioni.

In un sottogruppo di pazienti chirurgici, la trombocitopenia può essere un componente di una cascata fisiopatologica associata alla malattia di base. In questi pazienti, la gravità della trombocitopenia può riflettere la gravità della malattia. Ad esempio, nei pazienti con tumori solidi del fegato e del cervello, la trombocitopenia preoperatoria era associata a mortalità postoperatoria. Nei destinatari di trapianti di fegato, il grado di trombocitopenia dopo chirurgia, un probabile marker di perturbazioni fisiopatologiche intraoperatorie, era anche associato a complicanze chirurgiche, disfunzione del trapianto e sepsi.

### Procedure di radiologia interventistica

Un ampio studio retrospettivo su un singolo centro ha esaminato l'utilità delle trasfusioni profilattiche delle piastrine in pazienti sottoposti a procedure di radiologia interventistica. In questo studio su 18.204 pazienti, 2.060 pazienti hanno avuto una conta piastrinica di  $100 \times 10^9/L$  prima del posizionamento dell'ago. Circa 203 dei 2060 pazienti trombocitopenici hanno ricevuto piastrine. Le trasfusioni di piastrine profilattiche non hanno ridotto il sanguinamento o migliorato gli esiti clinici se utilizzato per pazienti con conte  $> 50 \times 10^9/L$ . In un'analisi di sensitività in pazienti con conta piastrinica di  $50 \times 10^9/L$ , le trasfusioni di piastrine profilattiche non riducevano la frequenza della trasfusione di globuli rossi. Da notare che i pazienti che erano stati trasfusi in questo studio avevano più probabilità di avere una neoplasia ematologica, una conta piastrinica di base inferiore, un aumento dell'incidenza delle procedure di emergenza e un più alto tasso di anestesia generale.

### Complicazioni acute addominali in pazienti trombocitopenici con neoplasie ematologiche

Le complicanze addominali acute sono comuni nei pazienti con neoplasie maligne, in particolare dopo la chemioterapia. I problemi chirurgici più probabili nei pazienti oncologici comprendono emorragia, peritonite, colecistite, ostruzione intestinale, appendicite e infarto splenico. Una revisione retrospettiva di 58 neoplasie ematologiche in pazienti sottoposti a chirurgia addominale d'urgenza hanno concluso che la trombocitopenia intraoperatoria non modifica il sanguinamento.

### Trombocitopenia e via aeree

È probabile che una grave trombocitopenia aumenti il rischio di sanguinamento con la manipolazione delle vie aeree, sebbene manchino prove a supporto. In uno studio su 166 pazienti con trombocitopenia ( $30 \times 10^9/L$ ) di durata media di 18 giorni, è stato osservato un episodio emorragico delle vie aeree, una "emorragia della bocca e della gola.

Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza della broncoscopia con strumento flessibile nei pazienti trombocitopenici. In uno studio retrospettivo su 150 pazienti trombocitopenici

sottoposti a broncoscopia, solo un paziente ha avuto sanguinamento che ha richiesto un'aspirazione continua; si è risolto spontaneamente.

L'analisi di un sottogruppo di 35 pazienti (conta piastrinica  $30 \times 10^9/L$ ) non ha dimostrato alcun episodio di sanguinamento clinicamente significativo. Alcuni pazienti hanno ricevuto trasfusioni di piastrine profilattiche, ma in molti di questi pazienti la conta piastrinica non è aumentata oltre il  $50 \times 10^9/L$ . In un altro studio retrospettivo su 37 pazienti con ICU ventilati meccanicamente con una conta piastrinica media di  $27 \times 10^9/L$ , 12 pazienti hanno presentato sanguinamento tracheobronchiale che non ha richiesto trasfusione di globuli rossi. In uno studio prospettico su 66 broncoscopie flessibili in 47 pazienti con una conta piastrinica mediana di  $37 \times 10^9/L$  sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, cinque pazienti hanno presentato complicanze emorragiche. Epistassi grave in un paziente con una conta piastrinica di  $14 \times 10^9/L$ , epistassi minima è stata documentata in altri tre pazienti con conta piastrinica compresa tra 14 e  $55 \times 10^9/L$  e un paziente con una conta piastrinica di  $12 \times 10^9/L$  ha sviluppato emottisi. Ogni studio ha concluso che la broncoscopia flessibile è sicura nella maggior parte dei pazienti con trombocitopenia. In linea con i dati esistenti, le linee guida della British Thoracic Society suggeriscono che la broncoscopia con il lavaggio può essere eseguita in modo sicuro con una conta delle piastrine  $> 20 \times 10^9/L$ .

### ***Disfunzione piastriniche qualitative e procedure***

#### Disfunzione piastrinica acquisita

I difetti qualitativi piastrinici acquisiti secondari all'uremia, al bypass cardiopolmonare e ai farmaci sono comuni nei pazienti chirurgici. Farmaci tipici comprendono l'aspirina, i FANS non aspirina, gli antagonisti del recettore dell'adenosina difosfato P2Y<sub>12</sub> (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor e cangrelor), dipiridamolo e gli antagonisti della glicoproteina IIb / IIIa (abciximab, eptifibatide e tironiana). Si pensa che gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina riducano la funzione piastrinica, ma l'impatto clinico è meno chiaro. Gli agenti antiplastrinici, quando possibile, sono sospesi regolarmente prima della gestione chirurgica, nel contesto di una chirurgia elettiva, ma i pazienti spesso richiedono interventi chirurgici di emergenza nel contesto di sanguinamento provocato o esacerbato da un farmaco antiplastrinico. Più recentemente, uno studio randomizzato per valutare l'effetto delle trasfusioni piastriniche nei pazienti che avevano sofferto di emorragia intracerebrale primaria spontanea acuta mentre erano in terapia con agenti antiplastrinici, ha rilevato che la trasfusione piastrinica era inferiore allo standard di cura; si sono verificati eventi avversi più gravi (ad es. allargamento dell'emorragia intracerebrale o infezioni) nei pazienti sottoposti a trasfusioni di piastrine (42% rispetto al 29% che ha ricevuto cure standard). Importante, i pazienti in questo studio non sono stati sottoposti a chirurgia neurochirurgica invasiva per il controllo dell'emorragia. *Questo studio ha concluso che la trasfusione piastrinica può essere deleteria per questa popolazione di pazienti, sfidando la nozione a lungo accettata che i pazienti con aspirina che presentano emorragia cerebrale beneficiano della trasfusione piastrinica.*

*I pazienti che richiedono procedure di oftalmologia mentre fanno uso di antiaggreganti sono un sottogruppo degno di nota nella pratica clinica. Una guida completa alla gestione perioperatoria di tali pazienti è stata pubblicata in precedenza. Il trattamento della disfunzione*

*piastrinica uremica è discusso di seguito nella sezione relativa alle alternative alla trasfusione piastrinica.*

### Alterazioni piastriniche ereditarie

I disordini ereditari delle piastrine possono causare disfunzione piastrinica qualitativa, vari gradi di trombocitopenia o entrambi.

Il quadro clinico del sanguinamento è altamente variabile in questo gruppo eterogeneo di disturbi. Un'analisi retrospettiva di sanguinamento e trasfusione con procedure invasive in un gruppo eterogeneo di 423 pazienti con disturbi piastrinici ereditari ha riscontrato un rischio eccessivo di sanguinamento in quelli con sindrome di Bernard-Soulier, variante autosomica di tromboastenia di Glanzmann e Sindrome di Hermansky-Pudlak. Il sanguinamento era due volte più frequente nei disturbi della funzione piastrinica ereditaria (24,8% delle procedure) rispetto alle trombocitopenie ereditarie (13,4% delle procedure). Questi ultimi erano associati a sanguinamento chirurgico raro fino a che la conta piastrinica era inferiore a  $6 \times 10^9/L$ .

### **Valutazione della trombocitopenia nel paziente perioperatorio**

Una valutazione completa della trombocitopenia in qualsiasi paziente inizia con l'ottenimento di una completa anamnesi ematologica, comprese le conte piastriniche precedente e l'analisi di eventuali precedenti episodi trombocitopenici. Anche importante è un'anamnesi precisa dei farmaci utilizzati, compresi i tempi di somministrazione del farmaco. In molti casi, i pazienti con trombocitopenia lieve di eziologia nota possono procedere all'intervento senza ulteriori consulti perioperatori o di ematologia. In caso di eziologia non chiara, trombocitopenia grave o emorragia inattesa, la consultazione ematologica è giustificata come supporto per ulteriori diagnosi e trattamenti. La discussione che segue si concentra sulle cause della trombocitopenia inspiegata nel postoperatorio, in cui è stata documentata una conta piastrinica normale prima dell'intervento chirurgico e in cui non esiste una diagnosi trombocitopenica precedente nota.

### Falsa piastrinopenia

Il primo passo nel processo diagnostico del paziente postoperatorio trombocitopenico è la valutazione della pseudo-trombocitopenia. L'emocromo completo viene prelevato in una provetta contenente l'acido anticoagulante etilendiamminotetraacetico (EDTA). Circa lo 0,1% delle persone ha anticorpi clinicamente insignificanti che determinano aggregazione piastrinica in presenza di EDTA (Fig. 2a) o di piastrinismo attorno ai leucociti (Figura 2b), con una conta piastrinica erroneamente bassa. Perché l'aggregazione di pseudo-trombocitopenia si verifica di solito solo in presenza di EDTA, l'esecuzione di una conta piastrinica automatica dal sangue del paziente in una provetta citrata o eparinizzata invece di una provetta EDTA può confermare la diagnosi e consentire una stima accurata della conta piastrinica vera.

### Trombocitopenia vera nel postoperatorio del paziente

Avendo escluso le cause di artefatti, la trombocitopenia può quindi essere classificata in base al suo processo fisiopatologico di base (cioè diminuzione della produzione piastrinica, aumento della distruzione piastrinica, sequestro o diluizione piastrinica o qualche

combinazione di questi processi). La Tabella 1 mostra le cause più probabili di trombocitopenia acuta nel postoperatorio secondo la fisiopatologia di base. L'esame dello striscio ematico periferico è spesso suggestivo o diagnostico per un certo numero di questi disturbi. I risultati più rilevanti nel paziente perioperatorio comprendono piastrine di grandi dimensioni (costituito da un volume piastrinico medio elevato, suggestivo di trombocitopenia assordante) e globuli rossi frammentati (chiamati anche schistociti, suggestivi di microangiopatia trombotica o distruzione di globuli rossi e piastrine da danni endovascolari). Se lo striscio periferico rivela una probabile eziologia, la valutazione dovrebbe essere orientata alla probabile diagnosi differenziale.

Se c'è stata una trasfusione piastrinica, si deve sempre eseguire una conta piastrinica post-trasfusionale entro 30 minuti dal completamento del primo episodio trasfusionale per consentire il calcolo dell'incremento del conteggio corretto (CCI). Il mancato raggiungimento osservanza della CCI può fornire preziose informazioni diagnostiche, come la presenza di anticorpi antiplastrinici indicativi di un processo distruttivo immunologico acuto o di alloimmunizzazione piastrinica.

Alcune eziologie di trombocitopenia sono suggerite solo dall'anamnesi. Somministrazione di grandi quantità di fluidi i. v. durante l'intervento possono provocare una trombocitopenia diluizionale, ma con conservazione della massa piastrinica complessiva e nessuna conseguenza clinica significativa; in questa situazione, le riduzioni proporzionali dell'emoglobina, dell'ematocrito e della conta dei globuli bianchi si osservano generalmente insieme alla diminuzione delle piastrine. La trasfusione di globuli rossi può avere lo stesso risultato. Trombocitopenia grave (spesso  $< 10 \times 10^9/L$ ) nei giorni successivi alla trasfusione di sangue (tipicamente piastrinica) può preannunciare porpora post-trasfusionale secondaria a precedente sensibilizzazione ad alcuni glicoproteine piastriniche (tipicamente HPA- 1a) estraneo al paziente (tramite trasfusioni precedenti o gravidanza).

L'infezione o la sepsi possono portare a riduzioni brusche della conta piastrinica in un breve periodo di tempo, che può essere dovuta alla coagulazione intravascolare disseminata (DIC) o alla secrezione di neuraminidasi da parte di alcuni batteri; la neuraminidasi quindi scinde gli acidi sialici dalle piastrine e porta alla rapida distruzione delle piastrine da parte del recettore Ashwell-Morrel nel fegato. La DIC acuta e scompensata non è rara nei pazienti critici. La diagnosi di DIC è fatta nella comparsa di trasudare da una linea e. v. o da siti di venopuntura, sanguinamento muco cutaneo e del tessuto più profondo, trombocitopenia, ipofibrinogenemia e protrombina elevata e tempi di tromboplastina parziale. La misurazione del D-dimero è elevata in questi pazienti, sebbene questo test possa essere di scarsa utilità nel paziente postoperatorio che dovrebbe avere un D-dimero elevato di base. Inoltre, la trombocitopenia può essere attribuibile ai farmaci somministrati per trattare l'infezione ed è spesso impossibile discernere se la trombocitopenia sia il risultato di un'infezione o degli antibiotici.

### Trombocitopenia farmaco-indotta

I farmaci possono causare trombocitopenia con diversi meccanismi fisiopatologici, compresa la distruzione immuno-mediata (ad esempio vancomicina), inibizione del midollo osseo (ad esempio linezolid), precipitazione per microangiopatia trombotica (ad esempio ciclosporina) e induzione dell'attivazione piastrinica (ad esempio eparina). I farmaci più comuni che causano trombocitopenia nel postoperatorio sono agenti eparinici e antibiotici.

I farmaci più importanti nel perioperatorio che con maggiore evidenza causare trombocitopenia dopo esposizione includono gli inibitori della glicoproteina IIb / IIIa, amiodarone, ampicillina, aloperidolo, ibuprofene, naprossene, piperacillina, ranitidina, trimetoprim-sulfametossazolo e vancomicina.

Questi farmaci solo raramente causano trombocitopenia, pertanto la valutazione del tempo di inizio della somministrazione del farmaco rispetto all'esordio della trombocitopenia è fondamentale per stabilire il legame. Per la maggior parte dei farmaci, l'incidenza della trombocitopenia dopo l'esposizione non è nota e i dati che associano il farmaco alla trombocitopenia sono limitati ai casi clinici pubblicati e alle serie di casi.

La gravità della trombocitopenia causata da qualsiasi farmaco è altamente variabile. Se la conta piastrinica del paziente è sufficientemente elevata da non preoccupare in modo significativo il sanguinamento postoperatorio, il conteggio può essere monitorato nel corso del trattamento farmacologico senza assumere alcun timore per un'etiologia più grave (ad es. microangiopatia trombotica indotta da farmaci). *Quando il conteggio delle piastrine diminuisce al punto che il sanguinamento è fonte di preoccupazione, i farmaci considerati più a rischio dovrebbero essere sospesi, se possibile.* La diagnosi può talvolta essere confermata clinicamente se la piastrinemia aumenta dopo la sospensione del farmaco.

La maggior parte dei farmaci produce trombocitopenia attraverso un meccanismo immuno-mediato (sebbene il tasso di distruzione immunitaria, sia molto variabile); pertanto, è possibile eseguire test diagnostici sotto forma di un dosaggio per gli anticorpi antiplastrinici dipendenti farmaco-mediati, ma in genere i risultati non sono noti in tempo per guidare il processo decisionale clinico urgente. Questa conferma di laboratorio può essere particolarmente utile per determinare la causa specifica quando si sospettano più farmaci. È importante sottolineare che un test positivo è utile per la conferma del farmaco specifico responsabile, ma il test negativo non esclude che un farmaco sia causa di trombocitopenia.

Nei casi in cui il farmaco sospetto è essenziale e richiesto per una durata prolungata, può essere tentata la trasfusione piastrinica, ma può essere inefficace nel contesto di una rapida distruzione delle piastrine immuno-mediata. A differenza della PTI primaria, i corticosteroidi non hanno dimostrato efficacia nella ITP indotta da farmaci. Pertanto, è giustificato un approccio individualizzato alla gestione. L'immunoglobulina endovenosa può funzionare bene, ma se è inefficace è ragionevole prendere in considerazione l'uso di un agonista del recettore della trombopoietina (TPO). Sebbene siano utilizzati off-label gli agonisti dei recettori del TPO, questi agenti sono approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per ITP cronica e hanno anche dimostrato efficacia nella gestione di un diverso sottogruppo di trombocitopenia indotta da farmaci (trombocitopenia indotta da chemioterapia).

### Trombocitopenia indotta da eparina

La trombocitopenia indotta da eparina (HIT) si verifica nel 2,5% dei pazienti ricoverati che ricevono eparina ed è più comune nei pazienti chirurgici (specialmente quelli sottoposti a traumi importanti o interventi chirurgici maggiori). L'HIT compare in genere 5-10 giorni dopo l'inizio dell'eparina, con conseguente attivazione piastrinica, trombocitopenia e alto rischio trombotico. L'incidenza di tromboembolismo venoso è del 17-55%, l'incidenza di trombosi arteriosa è del 3-10% e la mortalità è del 5-10% nei pazienti con HIT. L'HIT asintomatica deve

essere distinta clinicamente per la modesta riduzione di piastrine i primi giorni dopo l'inizio dell'eparina, un'entità clinicamente insignificante nota come trombocitopenia associata a eparina (HAT). La distinzione tra queste due entità è particolarmente rilevante per quei pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare, in cui quasi la metà sviluppa l'HAT, ma solo l'1% sviluppa l'HIT.

Il primo passo nella diagnosi è l'applicazione del sistema di punteggio 4T. I pazienti con probabilità intermedia o superiore di HIT secondo il punteggio 4Ts devono essere sottoposti a valutazione per gli anticorpi anti-eparina-PF4 [tipicamente utilizzando un saggio immunoassorbente legato all'enzima (ELISA) specifico per IgG], eseguono l'ecografia Doppler a quattro arti per lo screening della trombosi occulta per vene venose, e l'eparina deve essere sostituita con un farmaco alternativo (tipicamente gli inibitori diretti della trombina argatroban o bivalirudina, sebbene fondaparinux possa essere usato off-label). Se il test ELISA è indicativo di HIT, un test funzionale (misura del rilascio di serotonina o il test di aggregazione piastrinica indotta da eparina) per l'attivazione piastrinica in presenza di eparina serve da conferma. Se confermato, tutti i prodotti contenenti eparina devono essere evitati eccetto in circostanze cliniche specifiche, limitate nel tempo, in cui non esiste nessun altro opzioni (come per il bypass cardiopolmonare).

Dopo la sospensione dell'eparina, la conta piastrinica si normalizzerà gradualmente nei successivi 3-4 giorni; quando la conta diventa  $> 100 \times 10^9/L$  dalla terapia con un inibitore diretto della trombina si deve passare a un anticoagulante orale o fondaparinux s. c. La maggiore esperienza clinica si ha con il warfarin, sebbene un anticoagulante orale diretto sia una buona scelta. La durata della condizione protrombotica in un paziente con HIT non è del tutto chiara. Per quelli senza trombosi, le linee guida suggeriscono che l'anticoagulazione deve continuare per almeno 4 settimane.

### **Test della funzionalità piastrinica**

La valutazione della funzione piastrinica viene eseguita per identificare difetti piastrinici qualitativi (ad esempio alterazioni ereditarie della funzione piastrinica, valutazione di farmaci antiplastrinici). Mentre la trombocitopenia è molto più comune nel contesto perioperatorio rispetto ai difetti qualitativi, è utile una breve discussione sul test di funzionalità piastrinica più comune, in quanto in alcuni casi può essere importante.

Un test di funzionalità piastrinica di interesse storico è il tempo di sanguinamento, in gran parte abbandonato a causa della scarsa riproducibilità e scarsa sensibilità ai difetti della funzione piastrinica lieve. Un test di screening più moderno per le anomalie piastriniche qualitative è il test dell'analisi della funzionalità piastrinica (PFA), uno specifico strumento che misura il tempo trascorso prima che si formi un tappo piastrinico per arrestare il flusso attraverso un'apertura rivestita di agonisti piastrinici (tempo di chiusura o CT). Benché utile, il test PFA è sensibile all'ematocrito e alla conta piastrinica e insensibile a lievi difetti piastrinici, limitando il suo valore sia in generale che in sede perioperatoria.

Una determinazione della funzione piastrinica più utile è l'aggregometria piastrinica. In questo test di laboratorio, il plasma ricco di piastrine viene posto in una cuvette tra una sorgente luminosa e una fotocellula, con l'aggiunta di vari agonisti piastrinici (come adenosina difosfato, collagene, epinefrina e acido arachidonico), con conseguente attivazione e aggregazione piastrinica. Ciò aumenta la trasmissione della luce attraverso la cuvette nel

tempo, che viene letta dalla cella del fotomoltiplicatore e rilevata come traccia per ciascun agonista. La risposta piastrinica a ciascun agonista consente la diagnosi di specifici difetti piastrinici; per esempio, l'aggregazione in risposta all'acido arachidonico è diminuita nei pazienti trattati con aspirina. *Mentre l'aggregometria piastrinica è considerata il gold standard, la sua principale limitazione è la sua suscettibilità a numerose variabili pre-analitiche che possono influire sui risultati del test (come l'agitazione delle provette prima del test, come nel sistema di tubi pneumatici di un ospedale). Non può essere eseguito con precisione a conteggi piastrinici inferiori a  $100 \times 10^9/L$ . Inoltre, è scarsamente standardizzato, richiede molto tempo.*

La valutazione delle proprietà viscoelastiche del sangue in vitro (tromboelastografia) può anche fornire informazioni utili sulla funzione piastrinica. Tuttavia, questa tecnica valuta gli effetti combinati di molti componenti dell'emostasi. Pertanto, non è un test di funzionalità piastrinica in senso stretto e non rientra nell'ambito di questa revisione.

### **Alternative alla trasfusione piastrinica nel paziente chirurgico trombocitopenico**

Mentre la trasfusione piastrinica è l'unica terapia attualmente disponibile in grado di raggiungere un aumento rapido e generalmente prevedibile della conta piastrinica, essa presenta diversi rischi. Oltre alle complicanze relativamente comuni della trasfusione di prodotti del sangue (sovraccarico di volume e reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche) i rischi meno comuni ma importanti associati alla trasfusione piastrinica comprendono danno polmonare acuto associato a trasfusione, reazioni allergiche, immunomodulazione clinicamente rilevante, porpora post- trasfusione, rischio infettivo e alloimmunizzazione con conseguente inefficacia della trasfusione piastrinica. Poiché le piastrine non possono essere congelate, hanno il più alto rischio di sepsi batterica di qualsiasi prodotto di sangue. Gli effetti immunomodulatori della trasfusione di emocomponenti sono particolarmente importanti nelle pazienti chirurgici e critici, per le quali l'immunosoppressione transitoria ha dimostrato di aumentare il rischio di infezione e persino aumentare il rischio di recidiva del cancro dopo la chirurgia oncologica.

Considerati questi rischi e la relativa scarsità di piastrine, nel paziente chirurgico trombocitopenico deve sempre essere considerata una valida alternativa alla trasfusione piastrinica. Agenti emostatici non specifici come la desmopressina, gli agenti antifibrinolitici (acido epsilon aminocaproico e acido tranexamico) o agenti procoagulante [fattore VIIa ricombinante e concentrati di complessi protrombinici attivati (aPCC)] sono da prendere in considerazione e gli agonisti del recettore TPO (romiplostim, eltrombopag, avatrombopag e lusutrombopag) possono aumentare la conta piastrinica farmacologicamente. L'aumento dell'ematocrito può anche migliorare l'emostasi nel paziente sia trombocitopenico che anemico.

#### **Desmopressina**

La desmopressina (1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) è un analogo della vasopressina a azione rapida che agisce principalmente inducendo il rilascio di grandi quantità del fattore di von Willebrand dai corpi di Weibel-Palade nell'endotelio vascolare. La desmopressina può essere somministrata da i. v., s. c., o vie intranasali ed è comunemente

usato nei pazienti con lieve emofilia A e forme lievi della malattia di von Willebrand per ridurre il sanguinamento in sede perioperatoria. La desmopressina è anche comunemente usata per promuovere l'emostasi in pazienti con disfunzione piastrinica uremica basata con miglioramenti dimostrati nei test di funzionalità piastrinica, sebbene non siano stati condotti studi ampi e randomizzati che dimostrino l'entità di questo beneficio. È potenzialmente interessante da un punto di vista meccanicistico per l'uso come agente emostatico non specifico in pazienti trombocitopenici, poiché un aumento del fattore di von Willebrand circolante potrebbe teoricamente migliorare l'adesione piastrinica alla superficie endoteliale. Un piccolo trial randomizzato di pazienti trombocitopenici cirrotici sottoposti a estrazione dentale non ha mostrato differenze tra la somministrazione di desmopressina e piastrinica nel ridurre gli eventi emorragici, ma solo un evento di sanguinamento si è verificato nella popolazione di studiata, rendendo impossibile un confronto di efficacia. *Nonostante la mancanza di prove, la desmopressina può essere considerato un agente emostatico non specifico in pazienti chirurgici trombocitopenici che sono uremici o refrattari alle trasfusioni di piastrine. Questo agente è ben tollerato, con l'iponatremia come l'effetto secondario più comune. Ciò richiede il monitoraggio del sodio plasmatico in tutti i pazienti e la somministrazione non più frequentemente di tre volte al giorno. La tachifilassi si sviluppa rapidamente dopo la dose iniziale a causa dell'esaurimento del fattore von Willebrand dalle cellule endoteliali, quindi la desmopressina è ideale per un breve periodo d'uso.*

#### Agenti antifibrinolitici

Gli antifibrinolitici acido epsilon aminocaproico e acido tranexamico sono analoghi sintetici dell'amminoacido lisina e funzionano come agenti emostatici non specifici attraverso l'inibizione competitiva del plasminogeno, bloccando il suo legame con i filamenti di fibrina e riducendo la lisi del coagulo. Questi agenti sono usati in un'ampia varietà di contesti clinici per lo più al di fuori della condizione di trombocitopenia per favorire l'emostasi, specialmente nei pazienti con sanguinamento mucocutaneo o sanguinamento perioperatorio. L'efficacia è stata dimostrata in pazienti non trombocitopenici sottoposti a chirurgia cardiaca aperta, chirurgia ortopedica, e ossigenazione extracorporea a membrana, insieme a numerose altre condizioni. Tuttavia, sono disponibili meno evidenze nei pazienti trombocitopenici. L'efficacia è stata dimostrata in una piccola coorte ITP, ma i risultati sono stati non chiari in pazienti con insufficienza midollare. È ragionevole prendere in considerazione uno studio di terapia antifibrinolitica in un paziente trombocitopenico refrattario alla trasfusione piastrinica o per il quale la trasfusione piastrinica non è accettabile (cioè un Testimone di Geova).

#### Farmaci procoagulanti

Il procoagulante fattore VIIa (rFVIIa) e i concentrati dei complessi di protrombina attivati (aPCC) sono ampiamente utilizzati per ottenere l'emostasi in pazienti con emofilia e inibitori del fattore. Il più grande studio che ha utilizzato questi agenti in ambito trombocitopenico è stato uno studio randomizzato di 100 pazienti trapiantati di cellule staminali ematopoietiche trombocitopeniche con sanguinamento moderato o grave. La somministrazione di rFVIIa non è stata efficace nel migliorare il sanguinamento del paziente, ma ha comportato un aumento dell'incidenza del tromboembolismo venoso. Un'analisi Cochrane di 29 studi randomizzati controllati sull'uso di rFVIIa per la prevenzione e il trattamento dell'emorragia al di fuori

dell'emofilia in generale (inclusi studi su pazienti con e senza trombocitopenia) ha dimostrato una diminuzione della necessità di trasfusione di globuli rossi e una diminuzione della perdita di sangue, ma non una riduzione della mortalità e aumento degli eventi tromboembolici arteriosi con l'uso di rFVIIa. Data la mancanza di evidenze che dimostrino l'efficacia, il costo considerevole e la preoccupazione per il rischio di trombosi, il fattore rFVIIa e i aPCC non deve essere considerato un'alternativa alla trasfusione di piastrine.

### Agonisti del recettore della trombopoietina

Gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO) romiplostim, eltrombopag, avatrombopag e lusutrombopag agiscono sui megacariociti del midollo osseo e sui progenitori dei megacariociti per aumentare la produzione di piastrine. A causa della normale cinetica della trombopoiesi, la conta piastrinica inizia ad aumentare dopo circa 5-7 giorni dopo la somministrazione di un agonista del recettore del TPO e raggiunge i picchi 10-14 giorni dopo (quindi nessuno di questi agenti è in grado di ottenere un rapido aumento piastrinico). Dati questi limiti di tempo, l'uso di questi agenti per la gestione della trombocitopenia perioperatoria è stato esaminato in più studi. Uno studio retrospettivo di coorte su 47 pazienti trombocitopenici trattati con romiplostim per aumentare la conta piastrinica per la chirurgia (conta piastrinica mediana  $47 \times 10^9/L$ ) ha mostrato che romiplostim era altamente efficace per questo scopo, con conta piastrinica mediana il giorno dell'intervento di  $164 \times 10^9/L$  e in tutti i pazienti tranne in uno è stato eseguito l'intervento chirurgico alla data programmata. Il tempo mediano per una conta piastrinica di  $100 \times 10^9/L$  era stato di 13 giorni. La maggior parte dei pazienti in questa coorte ha subito un intervento chirurgico maggiore (ad esempio chirurgia cardiaca aperta, artroplastica totale articolare, chirurgia addominopelvica o chirurgia neurologica). Poiché la trombocitopenia della malattia epatica cronica è dovuta in gran parte alla carenza di TPO, l'uso di agonisti dei recettori del TPO è una prospettiva allettante in questa popolazione di pazienti. In uno studio ampio, randomizzato e controllato su 292 pazienti con epatopatia cronica e trombocitopenia che hanno richiesto una procedura elettiva invasiva minore, eltrombopag o placebo sono stati somministrati per 14 giorni prima di una procedura elettiva pianificata invasiva. Eltrombopag è stato efficace nel ridurre le trasfusioni e il sanguinamento delle piastrine, ma lo studio è stato interrotto precocemente a causa dell'incremento dell'incidenza di trombosi venosa portale nel braccio eltrombopag. Allo stesso modo, studi più recenti di nuovi agonisti del recettore TPO non peptidici (lusutrombopag e avambropag) per trombocitopenia perioperatoria in pazienti con epatopatia cronica hanno dimostrato un'efficacia simile senza aumenti di trombosi della vena porta. *Avatrombopag è stato approvato dalla FDA statunitense nel maggio 2018 per il trattamento della trombocitopenia perioperatoria in pazienti con epatopatia cronica*, sulla base dei risultati di due studi randomizzati controllati che hanno arruolato un totale di 435 pazienti che hanno dimostrato un aumento della conta piastrinica (circa  $30-50 \times 10^9/L$  in media) trattati con 5 giorni di avatrombopag vs placebo prima di procedure invasive minori. Non c'è stato alcun aumento del tromboembolismo nei pazienti trattati con avatrombopag. Successivamente, è stato approvato dalla FDA statunitense nel luglio 2018 lusutrombopag per il trattamento della trombocitopenia perioperatoria in pazienti con malattia epatica cronica sulla base dei risultati di due studi randomizzati controllati che hanno arruolato un totale di 312 pazienti che hanno

dimostrato miglioramenti simili nella conta piastrinica dopo 7 giorni di lusutrombopag preoperatorio.

### Aumentare l'ematocrito

L'emostasi è migliorata nei pazienti con insufficienza renale aumentando l'ematocrito attraverso il trattamento con trasfusioni o eritropoietina. Il meccanismo proposto è che la maggiore massa di globuli rossi (che scorre al centro del vaso sanguigno) "spinge" le piastrine più vicine alla parete delle cellule endoteliali, aumentando così l'effetto emostatico. Nessun studio definitivo ha documentato un aumento dell'emostasi nei pazienti trombocitopenici non uremici.

### **Conclusioni**

Il rischio di sanguinamento nei pazienti trombocitopenici sottoposti a procedure chirurgiche è difficile da prevedere e, con qualsiasi livello di conta piastrinica, la disfunzione piastrinica congenita o acquisita può rendere le piastrine disponibili meno efficaci. Pertanto, la conta piastrinica alla quale una determinata procedura comporta un rischio accettabile di sanguinamento è unica in ciascun paziente. Le raccomandazioni per le conte piastriniche "sicure" specifiche della procedura spesso mancano di una solida base di evidenze e possono riflettere esperienze aneddotiche di coloro che eseguono la procedura. La vera entità del beneficio della trasfusione piastrinica profilattica rimane poco chiara e la necessità di trasfusioni piastriniche dovrebbe essere valutata su base paziente-paziente. In condizioni cliniche di non emergenza o pazienti trombocitopenici postoperatori, la consultazione ematologica può essere utile per diagnosticare l'eziologia della trombocitopenia, selezionare una terapia appropriata e determinare l'utilità della trasfusione piastrinica o delle sue alternative.