

# Uso delle immunoglobuline ad alte dosi in pazienti affette da trombocitopenia autoimmune

P. VINATI, P. IANIRI, V. PETRELLI e V. UNFER

*IV Clinica Ostetrica e Ginecologica (Direttore: Prof. A. Pachi)  
Università La Sapienza, Roma*

Gruppo di Studio  
e di Ricerca  
in Medicina Fetale

*XVI Riunione*

Padova  
3-5 ottobre 1991

## SOMMARIO

La porpora trombocitopenica autoimmune (ATP) è la patologia immunologica di più frequente riscontro nella pratica ostetrico-ginecologica. Il presente studio verifica l'effetto terapeutico delle immunoglobuline ad alte dosi e.v. (ENDUBULIN) somministrate a 9 pazienti, 4 delle quali in gravidanza.

## INTRODUZIONE

La Porpora trombocitopenica Autoimmune (ATP) occupa, di certo, il primo posto tra le trombocitopenie acquisite, considerando la notevole frequenza della affezione nel quadro delle malattie emorragiche ed i problemi eziologici, patogenetici e terapeutici che essa pone. Come le altre malattie autoimmunitarie, l'ATP colpisce più frequentemente il sesso femminile rispetto a quello maschile risultando di riscontro relativamente frequente nella pratica ostetrico-ginecologica (1) e costituendo il più frequente disordine immunologico in gravidanza (1:5000) (2,

3). Tale patologia si manifesta clinicamente con emorragie quanto mai polimorfe per gravità, per quadro clinico e per molteplicità dei sintomi emorragici stessi. Le emorragie uterine costituiscono un segno clinico molto frequente, a volte unico, nelle pazienti affette da ATP. Il controllo di tali emorragie spetta al ginecologo che acquista inoltre un ruolo di primo piano nel porre una diagnosi differenziale tra le menometrorragie legate al primitivo disordine ematologico e quelle dovute a patologie ginecologiche (fibromi, polipi, Ca dell'endometrio, etc.).

Nel primo caso la terapia sarà essenzialmente medica (solo raramente si dovrà ricorrere all'isterectomia), nel secondo sarà medica o chirurgica a seconda delle circostanze. L'intervento chirurgico sarà indicato nei casi insensibili alla terapia medica (4).

La gravidanza non influenza in maniera rilevante il decorso dell'ATP; quest'ultima può, invece, essere associata a complicanze materne (aborti, emorragie intra- e post-partum) e fetali (piastrinopenia, emorragie intra- e post-partum) dovute quest'ultime al passaggio transplacentare delle IgG anti-piastrine.

La terapia dell'ATP si avvale classicamente di tre modalità di trattamento (4): 1) terapia corticosteroidica; 2) splenectomia; 3) terapie immunosoppressive. A queste si è negli ultimi anni vantaggiosamente affiancata la somministrazione endovenosa di alte dosi di immunoglobuline. Il primo a proporre l'utilizzo delle gamma-globuline endovena per il trattamento della ATP fu Imbach nel 1981 (5) e da allora diversi Autori (6) hanno valorizzato gli effetti di tale terapia. In realtà il meccanismo d'azione con cui le immunoglobuline determinerebbero un rialzo della conta piastrinica è a tutt'oggi ancora mal definito.

Numerose sono le ipotesi avanzate a tale proposito, la più accreditata delle quali prevede la diminuzione della sintesi degli anticorpi anti-piastrine e l'aumento della attività T-suppressori ad opera delle immunoglobuline (6,7). La risposta alla terapia ad alte dosi (400mg/Kg/die per 5 giorni consecutivi, secondo lo schema posologico proposto da Imbach) (5) è rappresentata da un immediato e consistente aumento della conta piastrinica con risultati deludenti a lungo termine. Risulta quindi evidente come l'impiego di alte dosi di IgG e.v. non rappresenti trattamento di scelta nella terapia dell'ATP ma costituisca impiego elettivo in alcune particolari situazioni (7):

- 1) ATP refrattaria al trattamento tradizionale con sanguinamento in atto;
- 2) preparazione ad interventi chirurgici;
- 3) preparazione e/o posposizione della splenectomia;
- 4) preparazione al parto;
- 5) controindicazioni all'uso di steroidi e/o immunosoppressori (sindromi da immunodeficienza).

## MATERIALI E METODI

Il nostro studio comprende 9 pazienti affette da ATP giunte alla nostra osservazione nel periodo compreso tra il 1987 ed il 1990.

Quattro di queste pazienti (44,4%) erano in gravi

anza mentre le rimanenti 5 (55,6%) presentavano una sintomatologia menometrorragica. L'età media delle pazienti era di 35,7 anni (min 29- max 50). Il sintomo menometrorragico nelle pazienti non in gravidanza era in 3 casi (60%) associato al primitivo disordine ematologico, nei restanti 2 casi (40%) è stata evidenziata la presenza di fibromiomas uterina. In queste pazienti la terapia con corticosteroidi non aveva portato alla remissione dell'ATP per cui si rendeva necessaria la splenectomia. L'utilizzo delle immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa (400 mg/Kg/die per 5gg.) ha notevolmente ridotto l'elevatissimo rischio che un intervento chirurgico comporta nelle pazienti trombocitopeniche. Una delle 2 pazienti con diagnosi di fibromiomas uterina è stata sottoposta ad intervento chirurgico combinato di isterectomia e splenectomia. Anche le 4 pazienti in gravidanza non avevano tratto beneficio dal trattamento corticosteroidico per la terapia dell'ATP. Tre (75%) delle 4 pazienti si sono rivolte al nostro Centro nel II trimestre di gestazione; ciò ha reso possibile un attento programma di valutazione. Sono stati così ripetuti più cicli di terapia con IgG ad alte dosi allo scopo di raggiungere una piastrinemia soddisfacente ad evitare i rischi materni e fetali. Una paziente (25%) è giunta alla nostra osservazione al termine della gravidanza; è stata per tale motivo sottoposta ad un solo ciclo di trattamento.

## RISULTATI

Considerando le pazienti nell'insieme, il trattamento con IgG ad alte dosi ha dato i seguenti risultati (TAB. 1):

- Ottimi (PLTS/mm<sup>3</sup> >100000) in 2 casi (22,2%);
  - Buoni (60000 < PLTS/mm<sup>3</sup> <100000) in 5 casi (55,6%);
  - Scarsi (PLTS/mm<sup>3</sup> <60000) in 2 casi (22,2%).
- Le pazienti sottoposte alla splenectomia non hanno presentato alcuna complicanza nel decorso intra- e post-operatorio. La conta piastrinica antecedente il ciclo di trattamento oscillava tra 20000 e 49000 PLTS/mm<sup>3</sup>, mentre i valori minimo e massimo post-trattamento sono stati rispettivamente di 27000 e 182000 PLTS/mm<sup>3</sup>. Il parto è avvenuto in tutti i casi mediante taglio cesareo: in 2 casi (50%) per indicazione ematologica (PLTS <50000 e T. di Dixon Indir. >500) ed in 2 casi (50%) per indicazione ostetrica (sofferenza fetale acuta). In un solo caso (25%) è stato necessario trarre al neonato una pappia piastrinica. Gli effetti positivi della terapia immunoglobulinica si sono evidenziati anche mediante riduzione dei valori del T. di Dixon (TAB. 1).

## CONCLUSIONI

I nostri risultati non lasciano dubbi su come l'utilizzo delle IgG ad alte dosi e.v. rappresenti un'efficace terapia in grado di ridurre i rischi emorragici intra- e post-operatori nelle pazienti affette

TABELLA 1:

| Età     | Terapia ATP      | Grav. M.M.* | Diagnosi Ginecologica              | Indicaz. al trattamento con IgG e.v.     | N° cicli trattam. | Conta PLTS pre-Ig       | Conta PLTS post-Ig      | Risposta al trattam. | Dixon indir. pre-Ig | Dixon indir. post-Ig | Dixon dir. post-Ig |
|---------|------------------|-------------|------------------------------------|--|-------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| Pz.1 45 | Cortico steroidi | NO          | M.M. in pz. con fibromiom. uterina | Preparazione alla splenectomia           | 1                 | 20000                   | 95000                   | Buona                | 350                 | 200                  | 350                |
| Pz.2 38 | Cortico steroidi | NO          | M.M. in pz. ATP                    | Preparazione alla splenectomia           | 1                 | 39000                   | 60000                   | Buona                | 700                 | 300                  | 350                |
| Pz.3 31 | Cortico steroidi | NO          | M.M. in pz. ATP                    | Preparazione alla splenectomia           | 1                 | 35000                   | 105000                  | Ottima               | 700                 | 350                  | neg.               |
| Pz.4 34 | Cortico steroidi | NO          | M.M. in pz. ATP                    | Preparazione alla splenectomia           | 1                 | 30000                   | 80000                   | Buona                | 450                 | 300                  | 300                |
| Pz.5 50 | Cortico steroidi | NO          | M.M. in pz. con fibromiom. uterina | Preparazione isterectomia + splenectomia | 1                 | 45000                   | 97000                   | Buona                | 300                 | neg.                 | 300                |
| Pz.6 31 | Cortico steroidi | SI          | —                                  | Preparazione al parto                    | 2                 | 47000<br>49000          | 62000<br>70000          | Buona                | 750                 | 300                  | 1000               |
| Pz.7 29 | Cortico steroidi | SI          | —                                  | Preparazione al parto                    | 2                 | 26000<br>17000          | 170000<br>162000        | Ottima               | 350                 | neg.                 | 300                |
| Pz.8 35 | Cortico steroidi | SI          | —                                  | Preparazione al parto                    | 1                 | 4000                    | 50000                   | Scarsa               | 1000                | 700                  | 1000               |
| Pz.9 29 | Cortico steroidi | SI          | —                                  | Preparazione al parto                    | 3                 | 20000<br>22000<br>35000 | 27000<br>42000<br>45000 | Scarsa               | 700                 | 700                  | 1000               |

\* M.M. = Menometrorragia

↳ Risposta al trattamento con IgG ad alte dosi e.v. (400 mg/Kg/die per 5 gg.): PLTS/mmc < 60000 = Scarsa  
60000 < PLTS/mmc < 100000 = Buona  
PLTS/mmc > 100000 = Ottima

da AIP. tale trattamento si è mostrato, alla posologia da noi impiegata, privo di effetti collaterali. E' da sottolineare, tra l'altro, come in tutti i casi le pazienti sottoposte a tale terapia non avessero risposto ai corticosteroidi e come la conta piastrinica iniziale in alcune di esse fosse particolarmente bassa. La buona risposta a tale trattamento ha consentito di evitare emotrasfusioni e tutti i rischi ad esse commessi. La riduzione del valore del T. di Dixon Indir. ottenuta mediante l'impiego della terapia immunoglobulinica costituisce risultato particolarmente importante specialmente nei casi di AIP in gravidanza. Questo test è, infatti, un utile indice predittivo sfruttabile in maniera valida nella scelta della modalità di espletamento del parto. Dalla nostra Casistica, relativamente ristretta in rapporto al tipo di patologia considerata, si evidenzia in che modo sia possibile impostare un protocollo diagnostico-terapeutico. tale impostazione necessita di una gestione pluridisciplinare di queste pazienti che si avvalga dell'Ustetrico-Ginecologo, dell'Ematologo e dell'Immunologo. È auspicabile che la Casistica Internazionale riporti dati analoghi a quelli da noi ottenuti in modo da diffondere l'uso della suddetta terapia nella comune pratica Ustetrico-Ginecologica.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) KARPATKIN S.: "Autoimmune thrombocytopenic purpura". Blood, 1980, 56: 329-342.
- 2) PANIEL B.J., TRUC J.B., POITTOU PH.: "Thrombocytopenic autoimmune et grossesse". J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1987, 16: 17-26.
- 3) FABRIS P., QUAINI R., COSER P., CASINI M., FRANCESCHINI I., PIANEZZE G.: "Successful treatment of a steroid-resistant form of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy with high doses of intravenous immunoglobulins". Acta Haemat., 1977, 77: 107-110.
- 4) MC MILLAN R.: "Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura". N. Eng. J. Med., 1981, 304: 1135-1145.
- 5) IMBACH P., BARANDUN S., D'APPUZZO V., BAUMGARINER C., et al.: "High doses intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood". Lancet, 1981, 1: 1228-1231.
- 6) SCHMIDT B., BUJDE U., SCHAFER G., STREHMANN I.: "High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura". Lancet, 1981, 2: 475-476.
- 7) DELFRAISSY J.F., TCHERNIA G., LAURIAN Y., WALLON C., et al.: "Suppressor cell function after intravenous gammaglobulin treatment in adult chronic I.T.P.". Br. J. Haemat., 1985, 60: 315.

Gruppo di Studio  
e di Ricerca  
in Medicina Fetale

XVI Riunione

Padova  
3-5 ottobre 1991