

## CITOPENIE AUTOIMMUNI

Pierluigi Rossi Ferrini e Alessandro Maria Vannucchi  
*Cattedra di Ematologia della Università di Firenze*

Il mantenimento del normale numero di elementi figurati del sangue periferico è il risultato di un equilibrio dinamico “*entrate-uscite*” che si stabilisce fra il compartimento proliferativo-maturativo, rappresentato dai progenitori midollari, e i processi che regolano il consumo delle cellule mature, legati alla loro senescenza, utilizzazione o distruzione. L'alterazione di uno di questi momenti di equilibrio può essere responsabile di emocitopenie, nell'ambito delle quali si riconoscono, com'è ben noto, forme da ridotta produzione, da aumentata distruzione, o da alterata distribuzione.

Le emocitopenie provocate con meccanismo autoimmune possono essere distinte in forme da eccesso di distruzione periferica o conseguenti ad un difetto della emopoiesi. Con questo termine si intendono solo quelle condizioni nelle quali l'azione lesiva (anticorpale o più raramente cellulare) si svolge in modo diretto ed immediato sulle cellule del sangue e degli organi emopoietici. Non vengono perciò incluse altre situazioni nelle quali la emopoiesi viene coinvolta secondariamente, come si verifica ad esempio nella anemia perniziosa, in cui le alterazioni ematologiche sono provocate dalla carenza di Vit. B12 per interessamento delle cellule parietali gastriche, oppure nelle eritroblastopenie pure quando queste siano secondarie alla presenza di anticorpi anti-eritropoietina. Non si terrà conto neppure della sindrome da anticorpi antifosfolipidi nel suo complesso, dal momento che, nonostante la peculiarità clinica della sindrome, la piastrinopenia non sembra discostarsi sul piano patogenetico da quella propria della porpora trombocitopenica idiopatica cronica (1).

Il paradigma delle **citopenie autoimmuni a patogenesi periferica** è rappresentato dalle anemie emolitiche autoimmuni, e rimandiamo per una loro esauriente trattazione ad alcune recenti rassegne (2,3). Fanno parte di questo gruppo anche le neutropenie autoimmuni, e la porpora trombocitopenica cronica idiopatica, propriamente Porpora Trombocitopenica Autoimmune, che costituisce circa l'80% delle piastrinopenie immunomediate primitive dell'adulto, e per la quale rimandiamo ad una recente rassegna (4). Il meccanismo patogenetico più comune in queste forme è rappresentato dalla distruzione degli elementi cellulari maturi circolanti, operata dalle molecole del complemento adese alla membrana rivestita dagli autoanticorpi o mediata dalle cellule del sistema reticoloendoteliale tramite i recettori per il frammento Fc delle immunoglobuline.

Accanto a questi quadri di *citopenie periferiche* in senso stretto, si è aggiunto il capitolo delle **mielopatie autoimmuni**, ampiamente trattato da Marmont, a cui dobbiamo il concetto stesso ed il raggruppamento nosografico di queste condizioni (5,6). Queste si caratterizzano per il fatto che i progenitori midollari, sia nelle fasi più precoci del commissionamento linea-specifico che in quelle maturative più avanzate, possono essere coinvolti da un processo autoimmunario (6). Quindi, da un lato dobbiamo considerare la forma globale di sofferenza emopoietica, a patogenesi certamente complessa, rappresentata dalla *aplasia midollare primitiva*, dall'altra quadri ad espressione più selettiva, come la *eritroblastopenia pura cronica acquisita* dell'adulto (PRCA), e le più rare forme di *neutropenia midollare pura autoimmune* (PWCA) e di *porpora amegacariocitica acquisita*.

Una serie di osservazioni recenti inducono però a considerare un nuovo capitolo, cioè quello delle emocitopenie autoimmuni a patogenesi periferica e midollare insieme, che sono appunto caratterizzate dal contemporaneo interessamento delle cellule circolanti e delle cellule emopoietiche. In questa ottica, la distinzione schematica tra emocitopenie autoimmuni periferiche e mielopatie autoimmuni conserva la sua utilità didattica di inquadramento nosografico, ma perde parte del suo significato clinico e fisiopatologico, tradizionalmente antitetico, dal momento che tra le due situazioni possono ritrovarsi elementi comuni.

Le **neutropenie autoimmuni** possono presentarsi come entità clinica isolata ad eziologia sconosciuta (forme idiopatiche), oppure in associazione ad altri disordini su base immunitaria (LES), a infezioni virali, a neoplasie, ad assunzione di farmaci (forme secondarie) (7). Nel siero dei pazienti con neutropenia autoimmune sono presenti anticorpi che reagiscono con antigeni della membrana dei neutrofili, come il CD11b/CD18 o il recettore Fc tipo III, e che ne determinano la rimozione dal circolo attraverso il sistema istiocito-macrofagico. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti presenta anche aspetti midollari caratterizzati da un evidente blocco delle fasi maturative terminali, piuttosto che dalla attesa iperplasia globale della linea mieloide. Ciò ha suggerito l'ipotesi che alcuni anticorpi possano inibire la proliferazione e maturazione dei progenitori mieloidi (6), ed in effetti in un ampio studio di Hartman e coll, che hanno esaminato 148 pazienti, anticorpi rivolti esclusivamente contro i neutrofili maturi erano presenti in 53 casi, mentre in 64 pazienti gli anticorpi reagivano anche con antigeni espressi sui precursori mieloidi immaturi, ed infine in 25 gli anticorpi erano rivolti soltanto contro le cellule immature (8). Questa ultima condizione sul piano clinico appariva tendenzialmente più grave rispetto alle altre forme di neutropenia a patogenesi esclusivamente periferica o periferica e midollare insieme. Nell'ambito delle neutropenie autoimmuni esistono quindi quadri caratterizzati dal contemporaneo interessamento dei progenitori midollari e delle cellule mature terminali, a differenza della *neutropenia midollare pura autoimmune* (9,10) nella quale la completa scomparsa della linea granulopoietica dal midollo è il risultato dell'aggressione, anticorpale o più raramente cellulo-mediata, di un progenitore mieloide molto immaturo.

La **Porpora Trombocitopenica Autoimmune (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura - ITP)** appare oggi il più completo paradigma di come una citopenia periferica possa integrarsi e complicarsi con un meccanismo iporigenerativo, sempre a patogenesi autoimmune. Molto efficacemente, Nieuwenhuis & Sixma hanno parlato di "*Thrombocytopenia and the neglected megakaryocyte*" proprio per richiamare l'attenzione sul possibile coinvolgimento dei progenitori megacariocitari nella patogenesi delle piastrinopenie immunomediate (11). Gli studi di cinetica *in vivo* di piastrine radiomarcate prima, e l'analisi *in vitro* delle caratteristiche di crescita dei progenitori megacariocitari negli anni più recenti, hanno effettivamente messo in discussione il paradigma che la piastrinopenia immunomediata sia provocata esclusivamente dalla distruzione delle piastrine circolanti ad opera degli autoanticorpi, e che tale fenomeno si accompagni sempre ad un efficace incremento della loro produzione per compensarne la ridotta sopravvivenza.

La prima segnalazione dell'esistenza di una difettosa produzione piastrinica in corso di Porpora Trombocitopenica Autoimmune deve essere ascritta al nostro gruppo (12). In base ai risultati degli studi di cinetica di piastrine radiomarcate con <sup>51</sup>Cr, era stata individuata una coorte di pazienti con ridotta sopravvivenza piastrinica che non

presentava l'atteso incremento della produzione midollare (espressa come "turnover piastrinico"). Pertanto, i 26 soggetti con porpora trombocitopenica autoimmune esaminati in questo studio erano stati suddivisi in due gruppi: in uno di questi, il turnover piastrinico era superiore alla norma, quale espressione della adeguata risposta midollare compensatoria alla riduzione della sopravvivenza piastrinica, mentre nei restanti 11 casi esso risultava inaspettatamente basso. Poiché in questo ultimo gruppo --caratterizzato inoltre da piastrinopenia più grave, modesta riduzione della sopravvivenza media delle piastrine, e presenza di piastrine circolanti di piccole dimensioni-- non erano state evidenziate alterazioni significative del numero dei megacariociti midollari, fu avanzata l'ipotesi che si verificasse una alterazione dei meccanismi di maturazione megacariocitaria e/o del rilascio di piastrine.

Queste osservazioni sono state poi confermate ed ampliate da altri gruppi (13-16), e si è dimostrato che in circa il 30% dei casi di ITP si verifica una difettosa produzione piastrinica, la quale concorre alla piastrinopenia conseguente alla distruzione epato-splenica anticorpo-mediata. Al riguardo, infatti, Siegel et al. (17) hanno osservato che la risposta alla splenectomia risultava significativamente migliore nei pazienti con elevato turnover (pur con durata di vita media piastrinica molto ridotta) rispetto a quelli con turnover ridotto e che presentavano anche solo una modesta riduzione della sopravvivenza piastrinica. Inoltre, è stato dimostrato che il miglioramento della conta piastrinica che segue alla terapia steroidea deve essere attribuito principalmente all'aumento della produzione midollare di piastrine, mentre la loro sopravvivenza in circolo risulta quasi imm modificata (18).

I dati desunti dagli studi di cinetica hanno permesso di riconciliare anche precedenti acquisizioni sperimentali, come il fatto che le IgG prodotte *in vitro* da linfociti splenici di pazienti con ITP erano capaci di legarsi ai megacariociti midollari oltre che alle piastrine (19), e che in ratti resi piastrinopenici mediante iniezione di siero antiplastrine l'indice di marcatura con <sup>3</sup>H-timidina dei megacariociti risultava significativamente inferiore rispetto ad animali nei quali la piastrinopenia era ottenuta con ripetute piastrinoaferesi (20).

I meccanismi con cui gli anticorpi possono determinare una riduzione della produzione piastrinica sono stati oggetto di diversi studi *in vitro*, nei quali è stata valutata principalmente la capacità dei progenitori megacariocitari (CFU-Mk) di formare colonie. Questi studi hanno fornito in parte risultati contrastanti; una ridotta formazione di colonie megacariocitarie è stata osservata da alcuni autori (21), mentre altri hanno riportato un aumento della frequenza delle CFU-Mk (22), analogamente a quanto risultava da modelli animali con piastrinopenia indotta mediante antisieri policlonali (23,24). Inoltre, le CFU-Mk nell'IPT presentano un'accelerazione del ciclo cellulare (14), ed è ben noto che il numero dei megacariociti negli strisci di sangue midollare è aumentato, in alcuni casi in maniera significativa. Nel complesso, pertanto, questi studi sembrano escludere l'ipotesi di una lesione a carico del compartimento proliferativo dei megacariociti, sebbene in rari casi gli anticorpi possano presentare attività citotossica (25)

La possibilità che il punto d'azione degli anticorpi sia a carico delle fasi maturative più avanzate è stato oggetto di un recentissimo studio di Takahasi e coll. (26), i quali hanno valutato gli effetti di tre diversi anticorpi monoclonali (anti-GpIb, anti-Gp-IIb, anti-Gp-IIIa) sia sulla crescita di CFU-Mk che sulla formazione di propaggini citoplasmatiche da parte di megacariociti maturi (le cosiddette "proplatelets", che sono considerate espressione del processo di rilascio piastrinico in sistemi *in vitro*). È stato osservato che gli

anticorpi diretti contro epitopi della GpIb inibivano marcatamente sia la formazione di colonie megacariocitarie (come osservato anche da Hasegawa e coll.; 27) sia ancor più la formazione di propaggini citoplasmatiche dai megacariociti maturi; al contrario, gli anticorpi anti-GpIIb avevano una modesta azione inibente sulla formazione dei processi citoplasmatici ma non sulle CFU-Mk, mentre gli anticorpi anti-GpIIIa non avevano effetti di rilievo su entrambi i processi in coltura. Appare quindi verosimile che la ridotta produzione piastrinica osservata *in vivo* debba essere attribuita prevalentemente ad una mortificazione delle fasi terminali della maturazione megacariocitaria, e più raramente ad un effetto antiproliferativo. Un altro punto importante sollevato dai risultati di questo studio è che la patogenesi della piastrinopenia (prevalente periferica o con associata componente centrale) può dipendere anche dal tipo di anticorpo e quindi dal target antigenico. In effetti, le forme di ITP con anticorpi anti-GpIb sono caratterizzate da una piastrinopenia più grave rispetto a quelle con anticorpi anti-GpIIIa (28,29).

In altre condizioni assai più rare, le **Porpore Piastrinopeniche Amegacariocitiche Acquisite**, la cellula bersaglio del processo autoimmunitario (sia esso anticorpo- o cellulomediato (30,31) è rappresentata esclusivamente dai progenitori megacariocitari più immaturi, tanto è vero che la sopravvivenza delle poche piastrine rilasciate dal midollo è normale (32).

Nell'ambito delle **anemie a patogenesi autoimmune**, la distinzione classica tra quadri da diminuita produzione e aumentata distruzione periferica si esemplifica nelle *aplasie eritroidi pure* (PRCA) e nelle *anemie emolitiche*, rispettivamente. Nel primo caso, si assiste ad una selettiva eritroblastopenia, senza compromissione della serie megacariocitaria o mieloide, dovuta ad autoanticorpi della classe IgG rivolti contro antigeni espressi sui progenitori eritroidi commissionati (BFU-E e CFU-E) e sugli eritroblasti (33); alcune forme idiopatiche, e quelle associate a LLC, possono riconoscere anche un meccanismo T-cellulo-mediato (34). Nelle anemie emolitiche autoimmuni (2,3), il bersaglio degli anticorpi reagenti a caldo è rappresentato da indefiniti antigeni della membrana degli eritrociti, mentre antigeni del sistema I/i e P costituiscono il bersaglio degli anticorpi "freddi" e della emolisina bifasica di Donath-Landsteiner, rispettivamente. In queste situazioni, l'importante reticolocitosi e la intensa iperplasia eritroblastica midollare, spesso con caratteristiche di megaloblastosi, depongono per una adeguatezza del compenso eritropoietico midollare all'entità della distruzione periferica. La possibilità di un coinvolgimento midollare nelle anemie emolitiche ha ricevuto meno interesse rispetto alle porpore autoimmuni, in gran parte per la relativa semplicità diagnostica e la stessa tumultuosità delle crisi emolitiche. Sono però state descritte forme di anemia emolitica accompagnate da reticolocitopenia, pur in presenza di midollo iperplastico eritroide, che sono probabilmente dovute ad anticorpi reattivi con un antigene "maturazione-dipendente" che viene espresso anche sui reticolociti (35,36). Inoltre, Mangan et al. (37) ha accuratamente documentato un caso di eritroblastopenia in corso di anemia emolitica autoimmune con anticorpi contro l'antigene *e* del sistema Rh, che era insorta per la comparsa di un secondo anticorpo reagente con le BFU-E e CFU-E, ma non con le CFU-GM. Infine, in un paziente con anemia emolitica in corso di infezione da virus dell'epatite A è stata osservata una eritroblastopenia, risoltasi con la terapia steroidea (38). Deve essere ragionevolmente esclusa la possibilità che le "crisi eritroblastopeniche" che talora accompagnano l'anemia emolitica siano dovute ad una concomitante infezione da parvovirus-B19 (39).

I quadri di citopenia autoimmune finora descritti si caratterizzano tutti per la selettività del "bersaglio" cellulare, nel senso che l'azione degli anticorpi provoca una citopenia specifica, sia nelle forme a patogenesi periferica che quelle a patogenesi centrale o combinate. Ma, accanto a queste situazioni, selettive per una determinata tipologia cellulare, deve essere presa in considerazione anche la possibilità di forme miste, in cui si verifica un **contemporaneo coinvolgimento di cellule mature e di cellule emopoietiche appartenenti a linee diverse**.

Il paradigma di questa autoimmunità diretta contemporaneamente contro cellule diverse è costituito dalla **Sindrome di Evans** (40), in cui l'anemia emolitica autoimmune si combina con una piastrinopenia anch'essa a patogenesi autoimmune. Sono note forme sia idiopatiche che associate ad altre malattie, soprattutto a patogenesi autoimmunitaria, ed anche dopo trapianto di midollo osseo (41-43).

Alla sindrome di Evans a patogenesi esclusivamente periferica, quale espressione di anticorpi diretti contro i globuli rossi e contro le piastrine, potrebbe fare *pendant*, secondo quanto si è detto a proposito delle mielopatie autoimmuni, l'interessamento di una cellula emopoietica bipotente, commissionata sia per la linea eritroide che per quella megacariocitica. Ciò trova riscontro nella normale emopoiesi, in quanto è nota l'esistenza di progenitori cellulari bipotenti, che rappresentano una tappa evolutiva intermedia nel corso del definitivo commissionamento linea-specifico (44). La condizione meglio definita è rappresentata dai progenitori bipotenti della serie eritroide e megacariocitaria (E/M), la cui esistenza è stata ipotizzata in base a numerose evidenze sperimentali, che comprendono: l'espressione degli stessi fattori di trascrizione nucleare in cellule eritroidi e in megacariociti (45); il fatto che la maggior parte delle linee eritro-leucemiche umane esprime contemporaneamente caratteri megacariocitari (46); la dimostrazione che anche un modello eritroide "puro", quale le cellule infettate dal virus di Friend, sono inducibili sia verso la maturazione eritroide che megacariocitaria (47); le note analogie molecolari e funzionali tra eritropoietina e trombopoietina (48). Infine, cellule con caratteri misti E/M sono state identificate nel midollo umano (49,50).

Del tutto recentemente il nostro gruppo ha descritto l'isolamento e la purificazione del progenitore bipotente E/M nel sistema murino (51; submitted). Questa cellula, che esprime contemporaneamente antigeni maturativi delle serie eritroide e megacariocitaria, è presente nel midollo di animali normali, aumenta grandemente, sia nel midollo che nella milza, in seguito alla induzione di una anemia emolitica, e rappresenta una tappa obbligatoria nell'emopoiesi fetale (osservazioni personali non pubblicate); i progenitori bipotenti, isolati dalla milza di animali anemici, sono inducibili in coltura al differenziamento eritroide e megacariocitario in presenza di eritropoietina e trombopoietina.

La possibilità che progenitori bipotenti possano divenire bersaglio di una reazione autoimmune non è stata ancora esplorata, ma è certamente suggestivo ipotizzarne il coinvolgimento in alcune situazioni cliniche, configurando il quadro di una mielopatia autoimmune esclusiva, oppure contemporanea ad una citopenia periferica.

L'ipotesi che nella stessa Sindrome di Evans si possa verificare un danno a carico del progenitore bipotente E/M non è affatto inconciliabile con alcune osservazioni che suggeriscono in questa condizione la presenza di due anticorpi distinti, non cross-reattivi tra eritrociti e piastrine mature (52), ma che potrebbero riconoscere gli antigeni espressi entrambi transitoriamente sulla membrana del progenitore bipotente. Anche l'osservazione clinica che la sindrome di Evans è scarsamente responsiva alla terapia può

far supporre, almeno in alcuni casi, un meccanismo diverso, o almeno aggiuntivo, rispetto a quello della citolisi periferica isolata, in maniera analoga a quanto è stato osservato per le piastrinopenie con ridotta produzione midollare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Galli M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Brit J Haematol* 1996; 93: 1-5.
2. Winkelstein A, Kiss JE. Immuno-hematological disorders. *JAMA* 1997; 278:1982-92.
3. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. *Sem Hematol* 1992; 29:3-12.
4. Rossi Ferrini P. La porpora trombocitopenica autoimmune. *Atti della Soc. Italiana Med. Interna*, 1998.
5. Marmont AM. The autoimmune myelopathies. *Acta Haematol* 1983; 96:73-97.
6. Marmont AM. Autoimmune myelopathies. *Sem Hematol* 1991; 28:269-74.
7. Sievers EL, Dale DC. Non-malignant neutropenia. *Blood Reviews* 1996; 10:95-100.
8. Hartman KR, LaRussa VF, Rothwell SW, Atolagbe TO, Ward FT, Klipple G. Antibodies to myeloid precursor cells in autoimmune neutropenia. *Blood* 1994; 84:625-31.
9. Levitt LJ, Ries CA, Greenberg PL. Pure white cell aplasia. *New Engl J Med* 1983; 308:1141-6.
10. Marinone G, Roncoli B, Marinone MG. Pure white cell aplasia. *Sem Hematol* 1991; 29:302.
11. Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. Thrombocytopenia and the neglected megakaryocyte. *New Engl J Med* 1992; 327: 1812-3.
12. Grossi A, Vannucchi AM, Casprini P, Guidi S, Rafanelli D, Pecchioli MG, Rossi Ferrini P. Different patterns of platelet turnover in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Haematol* 1983; 31:206-14.
13. Stoll D, Cines DB, Aster RH, Murphy S. Platelet kinetics in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and moderate thrombocytopenia. *Blood* 1985; 65:584-8.
14. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slichter SJ. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence for both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987; 80:33-40.
15. Isaka Y, Kambayashi J, Kimura K, Matsumoto M, Uehara A, Hashikawa K, Kamada T, Imaizumi M, Ashida K, Nakayama H, et al. Platelet production, clearance and distribution in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 1990; 60:121-31.
16. Tomer A, Hanson SR, Harker LA. Autologous platelet kinetics in patients with severe thrombocytopenia. Discrimination between disorders of production and destruction. *J Lab Clin Med* 1991; 118:546-54.
17. Siegel RS, Rae JL, Barth S, Coleman RE, Reba RC, Kurlander R, Rosse WF. Platelet survival and turnover: important factors in predicting response to splenectomy in immune thrombocytopenic patients. *Am J Hematol* 1989; 30:206-12.
18. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 1989; 320:974-80.
19. McMillan R, Luiken GA, Levy R, Yelenosky R, Longmire RL. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978; 239:2640-2.
20. Rolovic Z, Baldini M, Dameshek W. Megakaryocytopoiesis in experimentally induced immune thrombocytopenia. *Blood* 1970; 35:173-88.

21. Abgrall JF, Berthou C, Sensebe L, Le Nigier C, Escoffre M. Decreased in vitro megakaryocyte colony formation in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol* 1983; 85: 803-4.
22. DeAlarcon P, Mazur EM, Schmieder JA. In vitro megakaryocytopoiesis in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9:212-8.
23. Levin J, Levin FC, Metcalf D. The effects of acute thrombocytopenia on megakaryocyte-CFC and granulocyte-macrophage-CFC in mice. *Studies of bone marrow and spleen. Blood* 1980; 56:274-83.
24. Burstein SA, Erb SK, Adamson JW, Harker LA. Immunologic stimulation of early murine hematopoiesis and its abrogation by cyclosporin A. *Blood* 1982; 59:851-6.
25. Hoffman R, Zaknoen S, Yang HH, Bruno E, LoBuglio AF, Arrowsmith JB, Prchal JT. An antibody cytotoxic to megakaryocyte progenitor cells in a patient with immune thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 1985; 312: 1170-4.
26. Takahashi R, Sekine N, Nakatake T. Influence of monoclonal antiplatelet glycoprotein antibodies on in vitro human megakaryocyte colony formation and proplatelet formation. *Blood* 1999; 93:1951-8.
27. Hasegawa Y, Nagasawa T, Kamoshita M, Komeno T, Itoh T, Ninomija H, Abe T. Effects of anti-platelet glycoprotein Ib and/or IIb/IIIa autoantibodies on the size of megakaryocytes in patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 1995; 55:152-7.
28. Nomura S, Yanabu M, Soga T, Kido H, Fukuroi T, Yamaguchi K, Nagata H, Kokawa T, Yasunaga K. Analysis of idiopathic thrombocytopenic purpura patients with antiglycoprotein IIb/IIIa or Ib antibodies. *Acta Haematol* 1991; 86: 25-30.
29. Hou M, Stockelberg D, Kutti J, Wadenvik H. Antibodies against platelet GpIb/IX, GpIIb/IIIa, and other platelet antigens in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1995; 55:307-14.
30. Gewirtz AM, Keefer SM, Bien R, Barry WE. Cell-mediated suppression of megakaryocytopoiesis in acquired amegakaryocyte thrombocytopenic purpura. *Blood* 1986; 68:619-26.
31. Hoffman R. Acquired pure amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Sem Hematol* 1991; 28:303-12.
32. Stoll DB, Blum S, Pasquale D, et al. Thrombocytopenia with decreased megakaryocytes: evaluation and prognosis. *Annals Int Med* 1981; 94:170-5.
33. Dessypris E. The biology of pure red cell aplasia. *Sem Hematol* 1991; 28:275-84.
34. Marmont AM. Therapy of pure red cell aplasia. *Sem Hematol* 1991; 28:285-97.
35. Conley CL, Lippman SM, Ness P. Autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia. A medical emergency. *JAMA* 1980; 244:1688-90.
36. Conley CL, Lippman SM, Ness PM, Petz LD, Branch DR, Gallagher MT. Autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia and erythroid marrow. *New Engl J Med* 1982; 306:281-6.
37. Mangan KF, Besa EC, Shadduck RK, Tedrow H, Ray PK. Demonstration of two distinct antibodies in autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia and red cell aplasia. *Exp Hematol* 1984; 12:788-93.
38. Gundersen SG, Bjoernekleit A, Brunn JN. Severe erythroblastopenia and hemolytic anemia during a hepatitis A infection. *Scand J Infect Dis* 1989; 21:225-8.

39. Carper E, Kurtzman GJ. Human parvovirus B19 infection. *Curr Opin hematol* 1996; 3:111-7.
40. Evans RS, Takahashi K, Duarte RT, et al. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. Evidence for a common etiology. *Arch Int Med* 1951; 87:48.
41. Ng SC. Evans syndrome: a report on 12 patients. *Clin Lab Hematol* 1992; 14: 189-93.
42. Mathew P, Chen G, Wang W. Evans syndrome: results of a national survey. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19:433-7.
43. Keung YK, Cobos E, Bolanos-Meade J, Issarachai S, Brideau A, Morgan D. Evans syndrome after autologous bone marrow transplant for recurrent Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transpl* 1997; 20:1099-101.
44. Hu M, Krause D, Greaves M, Sharkis S, Dexter M, Heyworth C, Enver T. Multilineage gene expression precedes commitment in the hematopoietic system. *Genes Develop* 1997; 11:774-85.
45. Shivdasani RA, Orkin SH. The transcriptional control of hematopoiesis. *Blood* 1996; 87:4025-36.
46. Rowley PT, farley BA, Labella S, Giuliano R, Leary JF. Single K562 human leukemia cells express and are inducible for both erythroid and megakaryocytic antigens. *Int J Cell Cloning* 1992; 10:232-8.
47. Vannucchi AM, Grossi A, Paoletti F, Rafanelli D, Bacci P, Rossi Ferrini P (1992) Constitutive expression of a megakaryocytic functional property by murine erythroleukemia (Friend) cells: the incorporation of serotonin. *Exp Hematol* 20: 1296-1301.
48. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood* 1995; 86: 419-25.
49. Debili N, Coulombel L, Croisille L, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W. Characteristics of a bipotent erythro-megakaryocytic progenitor in human bone marrow. *Blood* 1996; 88:1284-96.
50. Papayannopoulou T, Brice M, Farrer D, Kaushansky K. Insights into the cellular mechanisms of erythropoietin-thrombopoietin synergy. *Exp Hematol* 1996; 24:660-9.
51. Vannucchi AM, Paoletti F, Linari S, Cellai C, Rossi Ferrini P, Migliaccio AR (1998) Isolation and characterization of a bipotent (megakaryocytic and erythroid) precursor from the spleen of phenylhydrazine treated mice. *Blood* 92 (Suppl. 1): 2330A.
52. Pegels JG, Helmerhorst FM, van Leeuwen EF, van de Plas-van Dalen C, Engelfriet CP, von dem Borne AE. The Evans syndrome: characterization of the responsible autoantibodies. *Brit J Haematol* 1982; 51:445-450.

Caratteri distintivi tra la Porpora Trombocitopenica Autoimmune, con e senza evidenza di danno midollare, e la Porpora Trombocitopenica Amegacariocitica.

		<b>Conta Piastrinica</b>	<b>Vita Media Piastrinica</b>	<b>Turnover Piastrinico</b>	<b>MPV</b>	<b>Target Antigenico/ cellulare</b>	<b>Risposta alla Splenectomia</b>
<b>PORPORA TROMBOCITOPENICA AUTOIMMUNE</b>	<b>Con danno midollare</b>	/	/	N/	N/	<b>GpIb</b>	<b>N</b>
	<b>Senza danno midollare</b>			↑/↑↑	↑	<b>GpIIb/IIIa</b>	<b>S</b>
<b>PORPORA TROMBOCITOPENICA AMEGACARIOCITICA</b>			N/		N/	<b>CFU-MK</b>	<b>N</b>