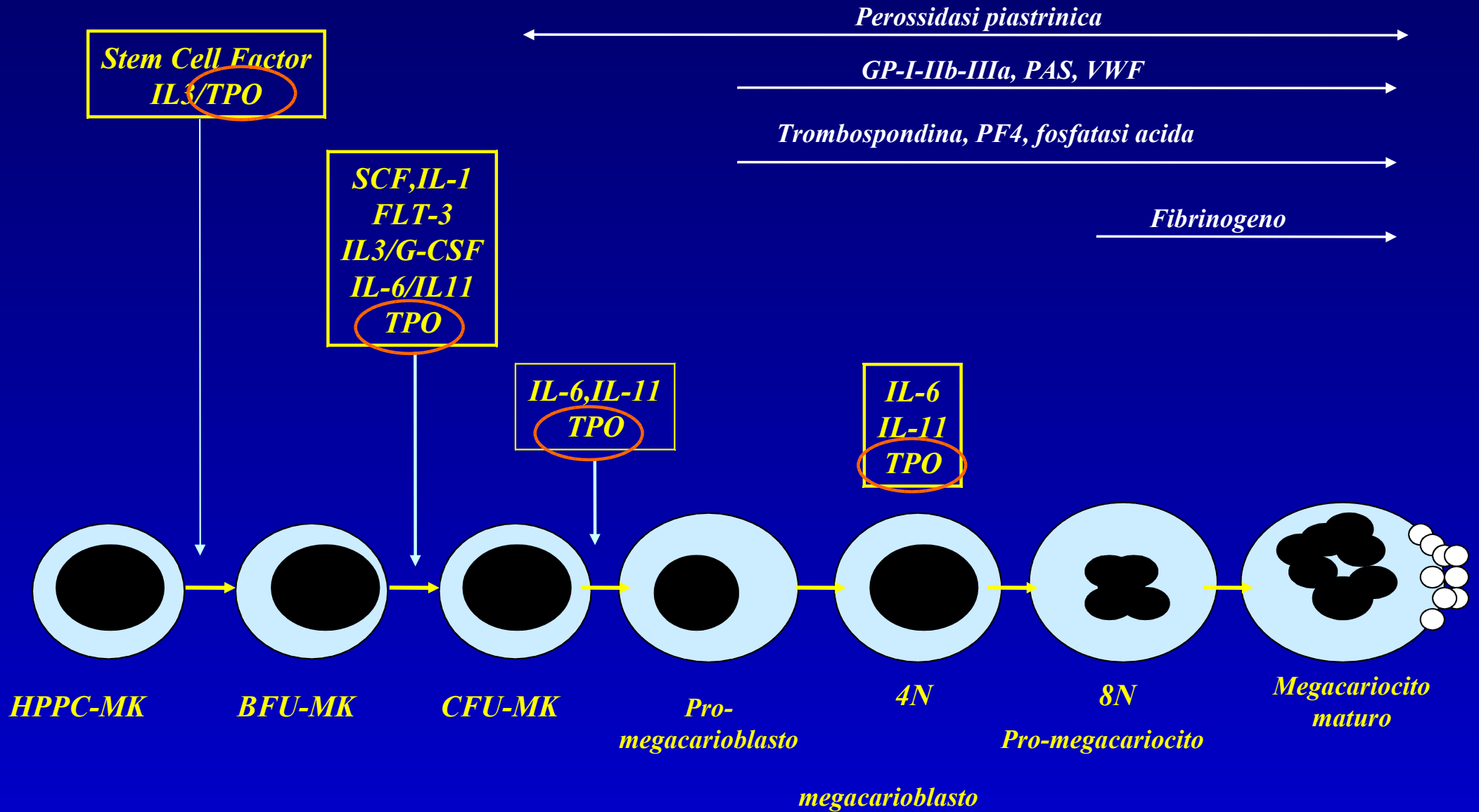
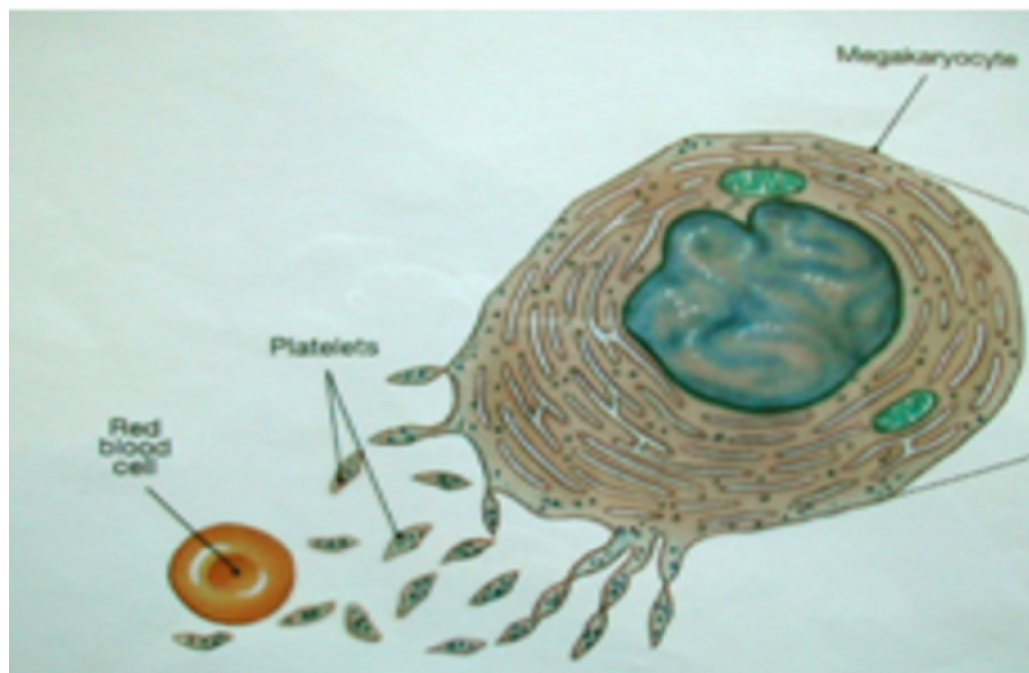
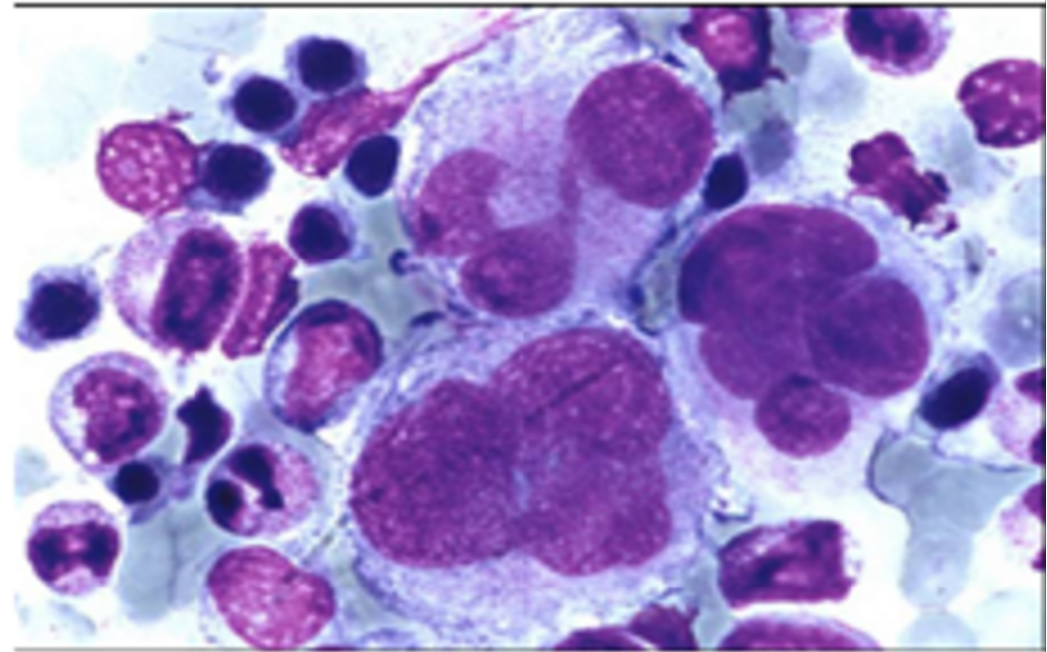


# MEGACARIOCITOPOIESI



## **Megacariocitopoiesi:**

processo biologico che dalla cellula staminale pluripotente porta alla formazione di elementi megacariocitari morfologicamente riconoscibili

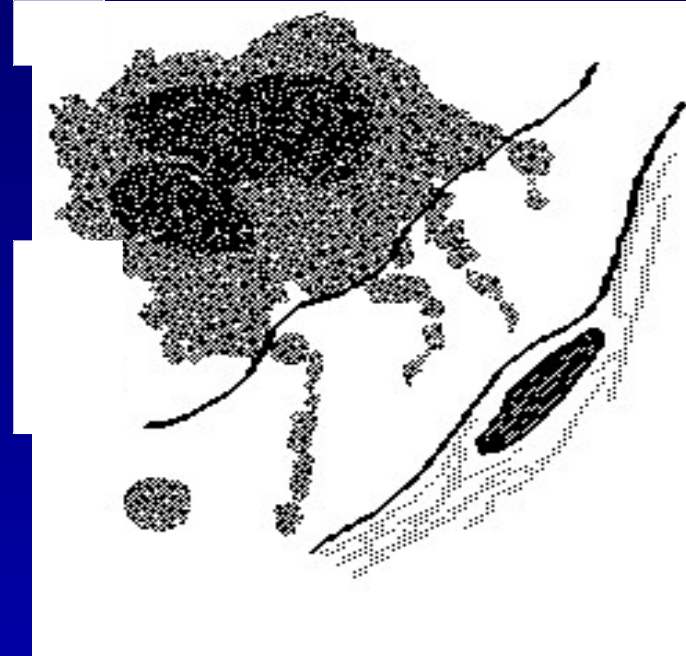
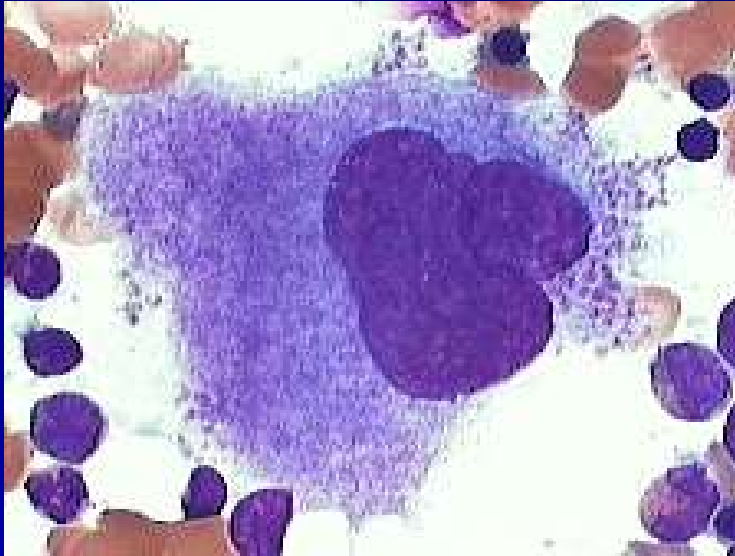


## **Piastrinopoiesi:**

la liberazione delle piastrine da parte dei MKC maturi nel midollo osseo

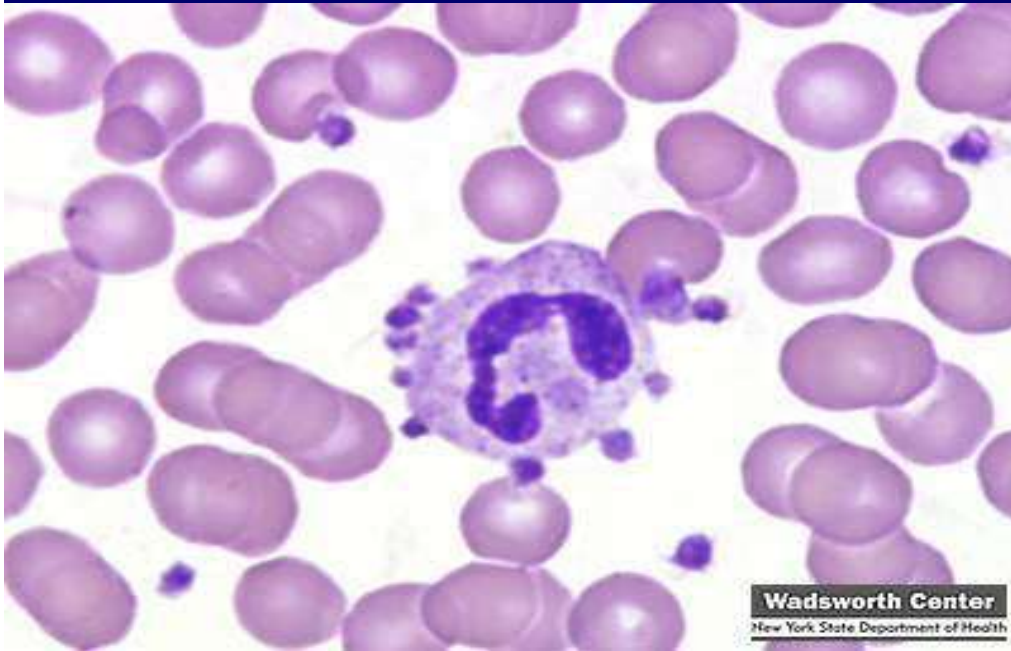


# Megacariocita



- **ciascun megacariocita durante la sua vita genera circa 4,000 piastrine**
- **le piastrine vivono mediamente da 9-12 giorni**
- **ogni giorno sono prodotte 30.000-40.000 piastrine per mmc**
- **in caso di necessita', la produzione di piastrine puo' aumentare 8 volte**

# Morfologia e ultrastruttura piastrinica



$\alpha$ -granuli

PF4,  $\beta$ -tromboglobulina, fibronectina  
vitronectina, trombospondina, VWF  
Fibrinogeno, FV, FVIII, FXIII-a  
Inibitore del t-PA  
PDGF, PD-ECGF, TGF, HGF, EGF, CTAP-III

$\delta$ -granuli

ATP, ADP, GTP, GDP, pirofosfato  
(corpi densi) ortofosfato, calcio-ioni, Mg-ioni  
serotonina, adrenalina, istamina

$\lambda$ -granuli  
(lisosomi)

Fosfatasi acida, aril-solfatasi  
 $\beta$ -glucuronidasi, galattosidasi

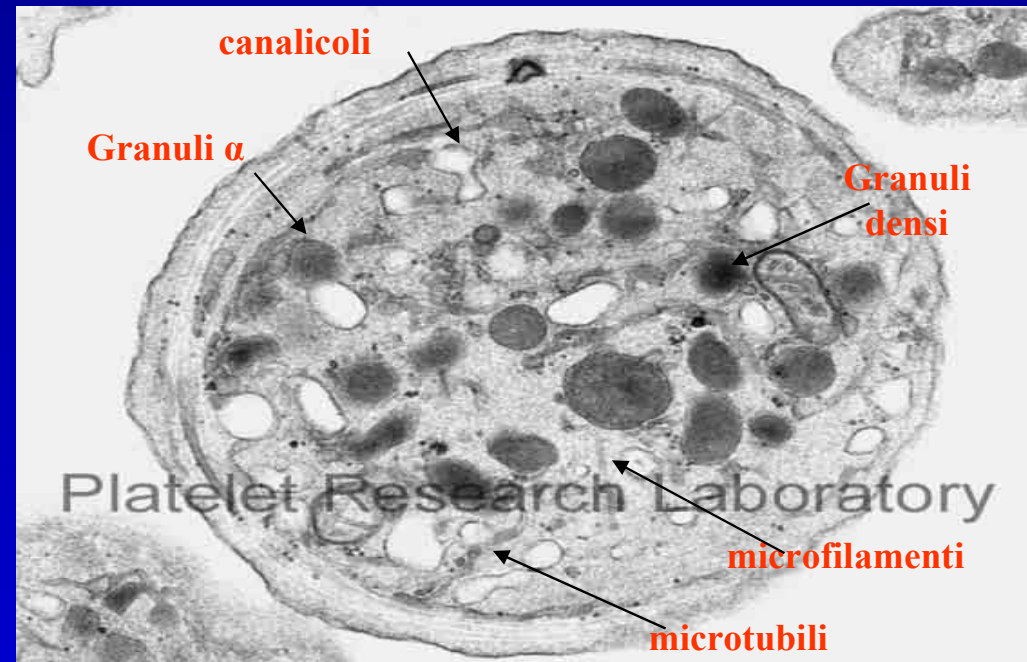
Perossisomi catalasi

Mitocondri

enzimi del metabolismo  
energetico

Granuli di glicogeno

glicogeno





# PIASTRINOPENIA

## DEFINIZIONE

Riduzione del numero di piastrine nel sangue periferico sotto le  $150 \times 10^9/L$ , con o senza sintomi emorragici

## LABORATORIO

- **LIEVE**:  $100 - 150 \times 10^9/L$

- **MODERATA**:  $50 - 100 \times 10^9/L$

- **SEVERA**:  $< 50 \times 10^9/L$



## CLINICA

### PETECCHIE

Emorragie capillari. Zone con pressione o frizione.  
Insieme fanno la porpora. Deficit piastrinico



### ECCHIMOSI

(spontanee o post traumatiche)

1. Numerose e piccole: difetto vasculo-piastrinico
2. Grandi: difetto plasmatico

**GENGIVORRAGIA, EPISTASSI, EMATURIA,...**



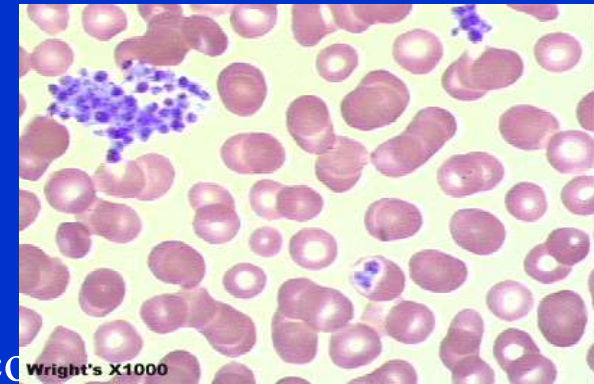
# PSEUDOPIASTRINOPENIA

- Da sospettare sempre nelle piastrinopenie senza sindrome emorragica

## CAUSE:

### 1. agglutinazione di PLT

(EDTA favorisce l'esposizione di antigeni piastrinici che vengono ricoperti da anticorpi, si osservano gli aggregati)

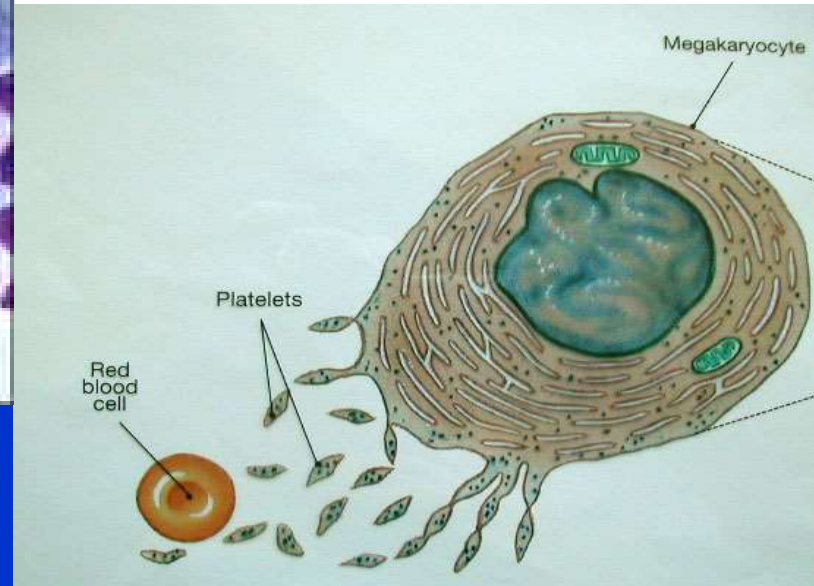
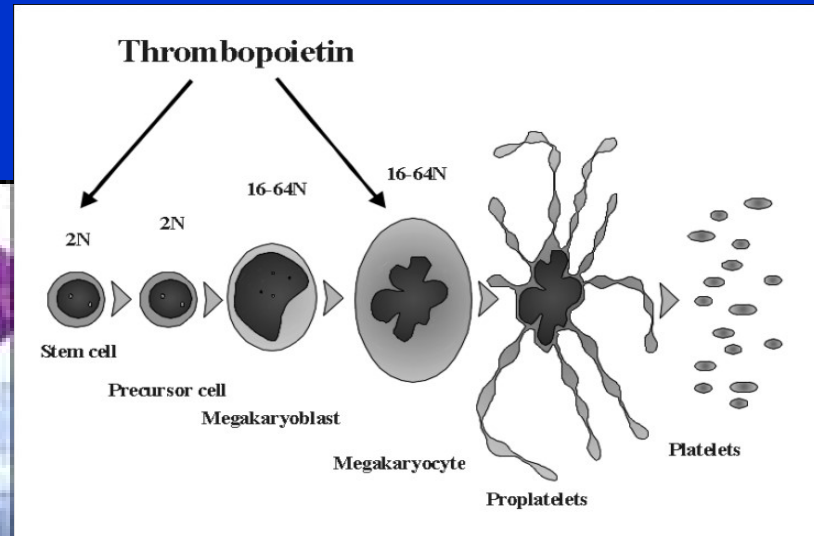
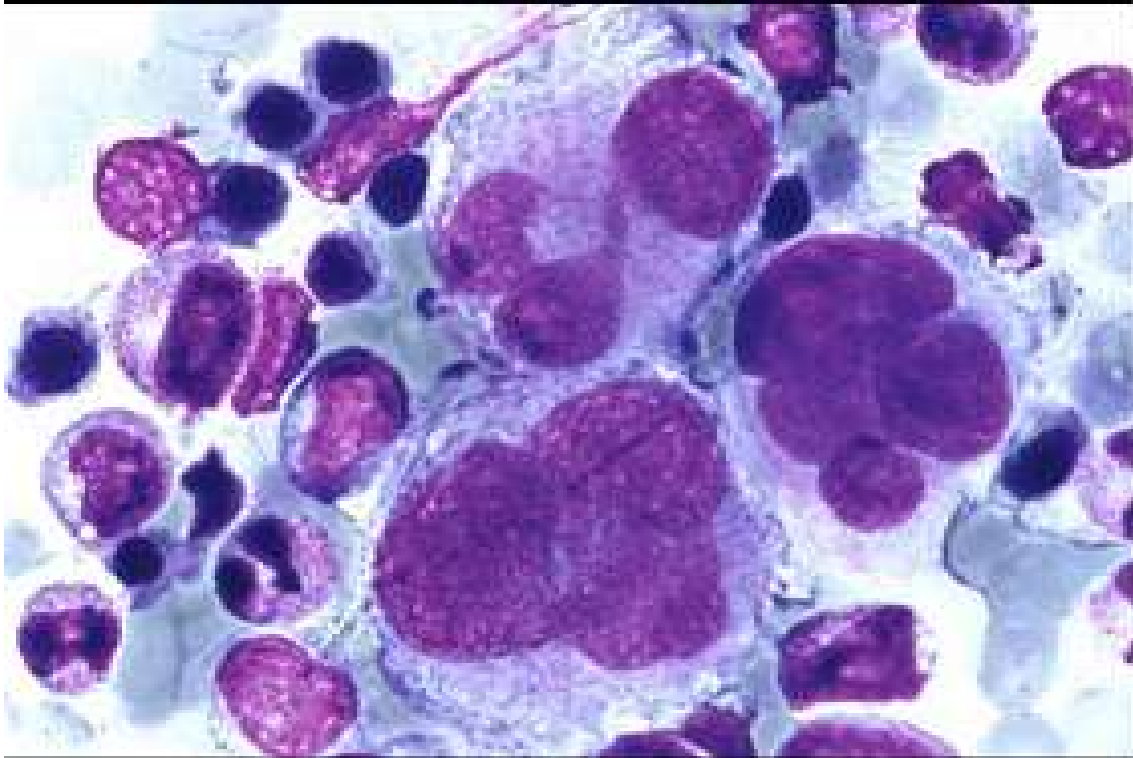


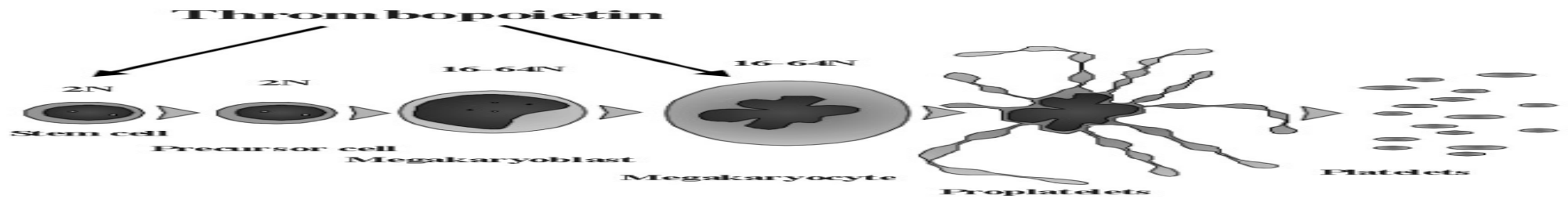
### 2. Satellitismo delle PLT

(i recettori Fc presenti sui PMN reagiscono con antigeni piastrinici di superficie)



# MEGACARIOCITOPOIESI





GRUPPO	I	II	III	IV	V
MEGACARIOCITOPOIESI	<b>Difettiva</b>	Normale	Normale	Normale	Normale
PRODUZIONE PIASTRINICA	Normale	<b>Difettiva</b>	Normale	Normale	Normale
DISTRUZIONE PIASTRINICA	Normale	Normale	<b>Aumentata</b>	Normale	Normale
CONSUMO PIASTRINICO	Normale	Normale	Normale	<b>Aumentato</b>	Normale
EMARGINAZIONE PIASTRINICA	Normale	Normale	Normale	Normale	<b>Aumentata</b>



**MECCANISMO PATOGENETICO**

# PIASTRINOPENIE CLASSIFICAZIONE CINETICA I GRUPPO

## RIDOTTA PRODUZIONE DI MEGACARIOCITI:

- APLASIE MIDOLLARI
- NEOPLASIE MIDOLLARI
- INFILTRAZIONE MIDOLLARE
  
- **MKC:** RIDOTTI
- **SOPRAVVIVENZA PIASTRINICA:** NORMALE
- **TURNOVER PIASTRINICO:** RIDOTTO



# PIASTRINOPENIE

## CLASSIFICAZIONE CINETICA

### III GRUPPO

#### AUMENTATA DISTRUZIONE PIASTRINICA:

#### CAUSE INTRACORPUSCOLARI:

- SINDROME DI BERNARD-SOULIER
- **MKC:**                      NORMALI o AUMENTATI
- **SOPRAVVIVENZA PIASTRINICA:** RIDOTTA
- **TURNOVER PIASTRINICO:**                      AUMENTATO

# PIASTRINOPENIE CLASSIFICAZIONE CINETICA III GRUPPO

## **AUMENTATA DISTRUZIONE PIASTRINICA:**

### CAUSE EXTRACORPUSCOLARI:

- PORPORE TROMBOCITOPENICHE IMMUNI
- PORPORA TROMBOCITOPENICA ASSOCIATA AD INFEZIONI
- **MKC:** AUMENTATI
- **SOPRAVVIVENZA PIASTRINICA:** FORTEMENTE RIDOTTA
- **TURNOVER PIASTRINICO:** AUMENTATO

# PORPORE TROMBOCITOPENICHE IMMUNOLOGICHE

- 1) P.T. idiopatica (m. di Werlhof)**
- 2) P.T. associata a malattie autoimmuni**
  - Anemia emolitica autoimmune (Fisher-Evans)
  - Collagenopatie (Lupus)
- 3) P.T. associata a malattie linfoproliferative**
  - Leucemia linfatica cronica
  - Linfomi Hodgkin e non Hodgkin
  - Paraproteinemie
- 4) P.T. da farmaci \***
  - Sedormid (isopropilcarbamide)
  - Clorotiazide
  - Pas
  - Chinino
  - Chinidina
- 5) P.T. da isoanticorpi**
  - Immunizzazione materno-fetale
  - Trasfusioni

# PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (PTI)

AUMENTATA DISTRUZIONE PERIFERICA DELLE PIASTRINE  
CON AUMENTATO NUMERO DEI MEGACARIOCITI MIDOLLARI  
FORME *ACUTE* e *CRONICHE*

*ETIOLOGIA:* SCONOSCIUTA

*PATOGENESI:* IMMUNITARIA



# **PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (PTI) PATOGENESI**

**PRODUZIONE DI AUTOANTICORPI CHE SI LEGANO AD ANTIGENI DELLA MEMBRANA PIASTRINICA (GPIb, GPIIb, GPIIIa)**



**FISSAZIONE DEL COMPLEMENTO**

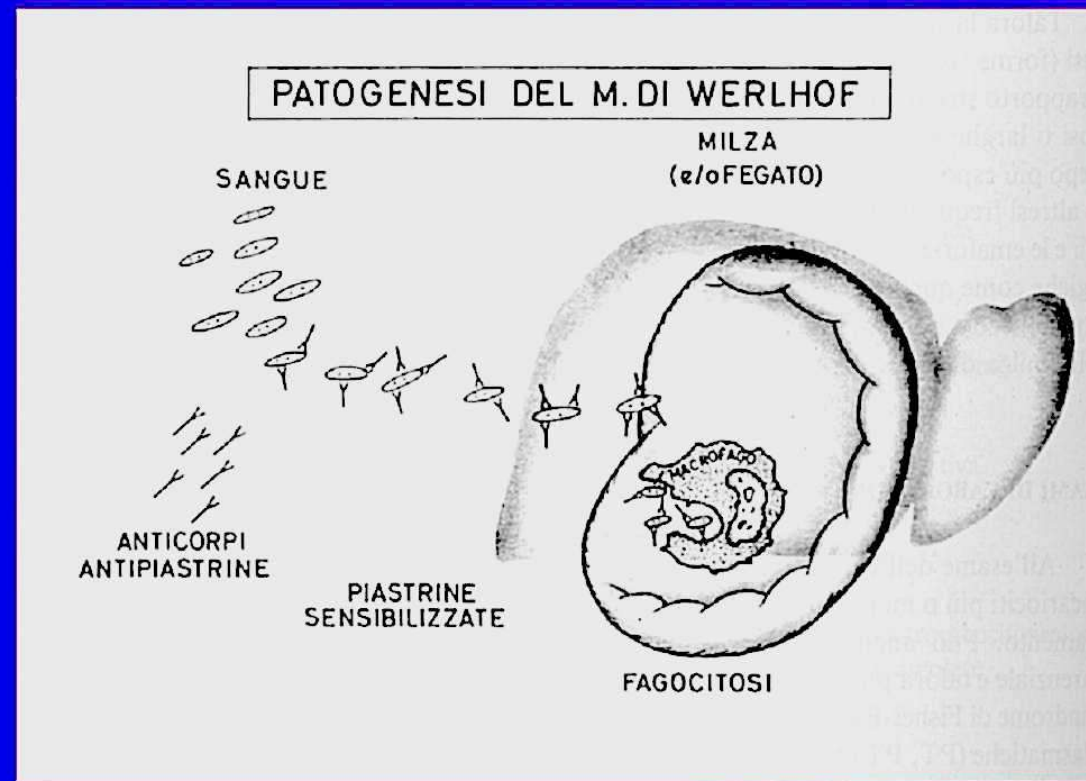


**RICONOSCIMENTO DA PARTE DEI MACROFAGI**



**DISTRUZIONE A LIVELLO DI MILZA E FEGATO**

# MECCANISMO PATOGENENTICO



# **PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (PTI) CLINICA**

## ***ACUTA:***

**SPESSO PRECEDUTA DA UNA INFEZIONE VIRALE**

**ELEMENTO DOMINANTE: PORPORA**

**EPISTASSI**

**GENGIVORRAGIE**

**DECORSO SOLITAMENTE RAPIDO CON RISOLUZIONE NEL  
90% DEI CASI**

# **PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (PTI) CLINICA**

## ***CRONICA:***

**ESORDIO INSIDIOSO**

**LUNGA STORIA DI EPISTASSI, MENORRAGIE, ECCHIMOSI**

**GENGIVORRAGIE**

**SPESSE DIAGNOSI CASUALE**

**DECORSO CRONICO, RARA LA RISOLUZIONE SPONTANEA**

# **MALATTIA DI WERLHOF (PTI)**

## **DIAGNOSI**

- ( a ) TROMBOCITOPENIA**
- ( b ) NUMERO AUMENTATO DI MKC MIDOLLARI**
- ( c ) ASSENZA DI SPLENOMEGALIA**
- ( d ) ASSENZA DI ALTRI SEGNI O SINTOMI RIFERIBILI  
AD ALTRE MALATTIE :**
  - AUTOIMMUNI**
  - NEOPLASTICHE**

# **PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (PTI) LABORATORIO**

- **PIASTRINE RIDOTTE (<100.000/mmc)**
- **LEUCOCITI ED EMOGLOBINA NORMALI**
- **ASPIRATO MIDOLLARE: IPERPLASIA MKC**
- **80% DEI CASI PRESENZA DI ANTICORPI ANTI  
PIASTRINE**
- **STUDIO RADIOISOTOPICO: PER STABILIRE SE  
SEQUESTRO PREVALENTEMENTE SPLENICO  
OD EPATICO**

# **PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (PTI) TERAPIA**

## ***ACUTA:***

**SOLITAMENTE RISOLUZIONE SPONTANEA**

**CASI SEVERI: IMMUNOGLOBULINE, CORTICOSTEROIDI**

## ***CRONICA:***

**CORTICOSTEROIDI**

**IMMUNOGLOBULINE**

**ANTI CD20**

**SPLENECTOMIA**

**CICLOFOSFAMIDE, AZATIOPRINA**

# **MALATTIA DI WERLHOF (PTI)**

## **TERAPIA**

### **Dosaggio:**

- Prednisone 1 mg/kg/die x 4-6 settimane e successiva graduale riduzione della dose.

### **Risultati:**

- Risposta clinica dopo 2-3 settimane; meno del 30% dei pazienti mantiene la remissione a lungo termine.
- Nei casi che ricadono dopo la sospensione della terapia steroidea la ripresa della terapia può indurre una II° risposta in circa il 50% dei casi.



## **MALATTIA DI WERLHOF (PTI) TERAPIA**

- La splenectomia è il trattamento principale della malattia di Werlhof.
- E' in grado di indurre una risposta completa, duratura nel 50-80% dei casi.
- La mortalità perioperatoria è molto bassa
- L'impiego della tecnica laparoscopica rappresenta un vantaggio rispetto alla splenectomia per via laparotomica.
- L'incidenza di infezioni severe (OPSI) è molto bassa.
- La vaccinazione pre-operatoria per Pneumococco (Pneumo 23), Meningococco (Mencevax) e Haemophilus I (ACT- HIB) è consigliabile.

# **MALATTIA DI WERLHOF (PTI)**

## **TERAPIA**

La cinetica piastrinica con  $^{51}\text{Cr}$  o  $^{111}\text{In}$  rappresenta tuttora il metodo di studio migliore per poter acquisire informazioni utili per predire il risultato terapeutico della splenectomia.

Non è un esame assolutamente necessario da eseguire ma è utile ai fini diagnostici quando si tratta di avviare alla splenectomia pazienti che presentano fattori di rischio chirurgici.

## SEQUESTRO DELLE PIASTRINE MARCATE CON CROMO 51 O CON INDIO 111 IN PAZIENTI CON PTI CRONICA

<i>Sequestro</i>	<i>Cromo 51 (n 197)</i>	<i>Indio 111 (n 152)</i>	<i>Totale (n 349)</i>
Splenico	58%	68%	62%
Spleno-epatico	17%	13%	15%
Epatico	6%	7%	7%
Diffuso	19%	12%	16%

# PTI CRONICA

## RISULTATI AD UN MESE DALLA SPLENECTOMIA

<i>Sedi del sequestro</i>	<i>Remissione completa (P &gt; 150.000/mm<sup>3</sup>)</i>	<i>Remissione parziale (P 80.000-150.000/mm<sup>3</sup>)</i>	<i>Insuccesso (P &lt; 80.000/mm<sup>3</sup>)</i>
Splenico o spleno-epatico	80%	12%	8%
Diffuso	54%	8%	38%
Epatico	25%	25%	50%

# **MALATTIA DI WERLHOF (PTI)**

## **TERAPIA**

Le Ig umane ev consentono di ottenere una rapida risposta in una elevata percentuale di pazienti con PTI cronica e possono essere efficaci anche nei casi refrattari alla terapia steroidea.

### **Meccanismo di azione:**

- blocco dei recettori Fc dei macrofagi da parte dei segmenti Fc delle IgG  $\Rightarrow$  minore captazione e distruzione piastrinica.
- soppressione della sintesi degli Ab anti- piastrine da parte delle Ig somministrate.

# **MALATTIA DI WERLHOF (PTI)**

## **TERAPIA**

L'incremento piastrinico è in genere transitorio (2-3 settimane).

Una terapia di mantenimento ogni 3/4 settimane in pazienti refrattari alla terapia steroidea può portare ad ottenere delle risposte ematologiche complete in meno del 10% dei casi.

Le Ig sono solitamente ben tollerate ma il loro costo economico è elevato.

Analoghi gli effetti delle IgG anti-Rh (D) che presentano il vantaggio di un costo nettamente inferiore.

# **MALATTIA DI WERLOHF**

## **TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA**

### **FARMACO**

### **DOSE**

**Azatioprina**      **2-3 mg/Kg/die**

**Ciclofosfamide**      **1-2 mg/Kg/die**

**Vincristina**      **1-2 mg e.v**

**Ciclosporina**      **1-2 mg/Kg/die**

# **MALATTIA DI WERLHOF (PTI) TERAPIA IN GRAVIDANZA**

**La PTI ha un impatto negativo sulla gravidanza :**

- parto prematuro**
- aborto**
- eclampsia**
- trombocitopenia fetale**



## **MALATTIA DI WERLHOF (PTI) TERAPIA IN GRAVIDANZA**

L'entità della piastrinopenia ( $\leq 50000/\text{mm}^3$ ) e/o la presenza di sindrome emorragica sono i principali fattori guida nella terapia della PTI in gravidanza.

Steroidi e Ig (ev) costituiscono le principali opzioni terapeutiche (2-4 settimane pre-parto).

Parto cesareo è consigliabile.

Il monitoraggio del n° delle piastrine nel neonato è opportuno.

# PIASTRINOPENIE CLASSIFICAZIONE CINETICA IV GRUPPO

## EMARGINAZIONE DELLE PIASTRINE:

- SPLENOMEGALIA
- EMANGIOMI GIGANTI
- EMANGIOMI DIFFUSI
  
- **MKC:**                      NORMALI o AUMENTATI
- **SOPRAVVIVENZA PIASTRINICA:** NORMALE
- **TURNOVER PIASTRINICO:**                      NORMALE o RIDOTTO

# **PIASTRINOPENIE**

## **CLASSIFICAZIONE CINETICA**

### **IV GRUPPO**

#### **AUMENTATO CONSUMO DI PIASTRINE:**

- **COAGULAZIONE INTRAVASALE DISSEMINATA (CID)**
- **PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA (PTT)**
- **SDR. UREMICO EMOLITICA**
  
- **MKC:**                              **NORMALI / Aumentati**
- **SOPRAVVIVENZA PIASTRINICA:** **RIDOTTA**
- **TURNOVER PIASTRINICO:**              **AUMENTATO**

**COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE  
DISSEMINATA (CID)  
“COAGULOPATIA DA CONSUMO”**

**SINDROME ACQUISITA  
EMORRAGICA O  
EMORRAGICA-TROMBOTICA  
CONSEGUENTE AD UNA MASSIVA  
ATTIVAZIONE DEL PROCESSO  
EMOCOAGULATIVO**

# CAUSE

- **INFEZIONI** (soprattutto batteriche e associate a sepsi)
- **NEOPLASIE** (neoplasie ematologiche: leucemie mieloidi (stt L. promielocitica), leucemie linfoblastiche; tumori solidi)
- **TRAUMA**
- **COMPLICANZE OSTETRICHE** (distacco placenta, feto ritenuto...)
- **REAZIONI A TOSSINE** (veleno, serpenti, droghe..)
- **DISORDINI IMMUNOLOGICI** (reaz. Allergiche, rigetto trapianto)
- **DISORDINI VASCOLARI** (emangioma, aneurisma aortico)

# PATOGENESI

FATTORI SCATENATI  
CID

ATTIVAZIONE  
CASCATA COAGULATIVA

FORMAZIONE  
FIBRINA

**OCCLUSIONE VASCOLARE  
→ TROMBOSI**

INIBIZ. MECCANISMI  
ANTICOAGULANTI  
(AT III, PROTEINA C,  
PROTEINA S)

CONSUMO FATTORI  
PLASMATICI + PL

PIASTRINOPENIA  
+  
DEFICIT FATT. PLASMATI

FIBRINOLISI

Aumento  
D-DIMERO

INIBIZIONE  
COAGULAZIONE

**EMORRAGIE**

# PATOGENESI

*L'attivazione della cascata coagulativa determina:*

- ***CONSUMO FATTORI COAGULAZIONE***
- ***DEPOSIZIONE FIBRINA INTRAVASCOLARE***
- ***CONSUMO PLT***
- ***INATTIVAZIONE MECCANISMI ANTICOAGULANTI***  
*(ATIII, Proteina C, Proteina S)*
- ***FIBRINOLISI SECONDARIA***

# CLINICA

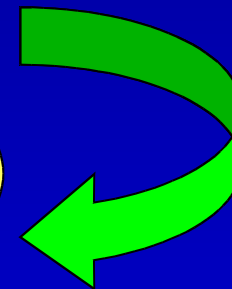
## SINDROME EMORRAGICA

- CUTE E MUCOSE: ecchimosi, ematomi, sanguinamento in sede di iniezioni, epistassi, gengivorragie...
- ENCEFALO → emorragie cerebrali: sintomi focali, confusione

## OSTRUZIONE MICROVASCOLARE

- RENE → oliguria, ematuria, IR
- ENCEFALO → confusione mentale, vertigini, coma
- POLMONE → ARDS, Sindrome ipossica ...
- NECROSI CUTANEA

**MOF**  
**(Multi Organ Failure)**





# DIAGNOSI 1

**NON OVERT CID**  
(LABORATORIO)

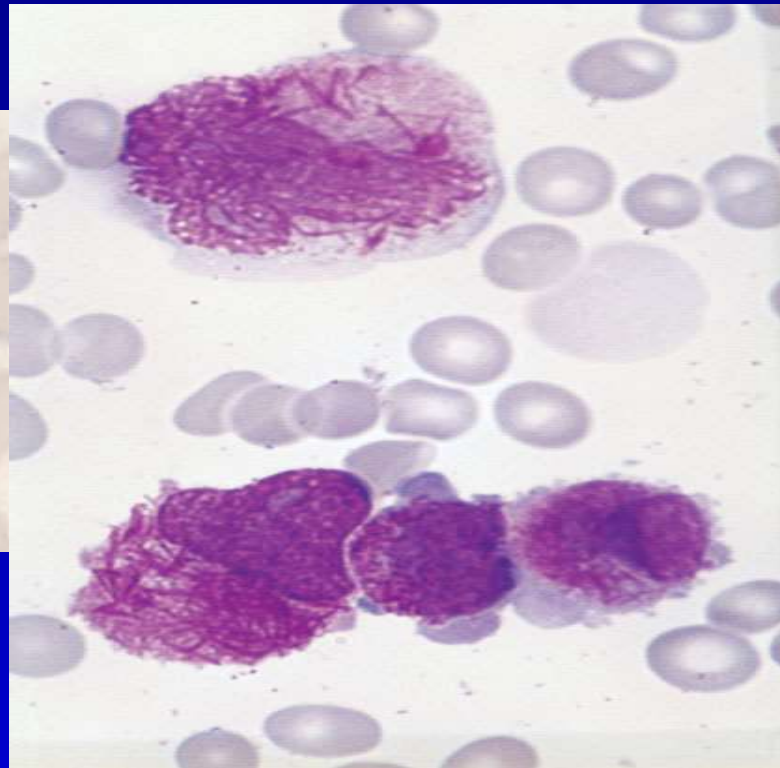
**OVERT CID**  
(LABORATORIO + CLINIC)

## EMOCROMO + PROVE EMOGENICHE COMPLETE:

- **CONTA PIASTRINICA**
- **PT (TEMPO D PROTROMBINA)**
- **INR**
- **PTT (TEMPO PARZIALE DI TROMBOPLASTINA)**
- **FIBRINOGENO**
- **AT III**
- **D-DIMERO**
- **(PROTEINA C )**

# Leucemia acuta promielocitica (LAM M3): emergenza ematologica!!!

- iperleucocitosi: costituita in prevalenza da **promielociti atipici**
- PT e PTT allungati, fibrinogeno consumato, D-dimero aumentato
- rischio CID: **materiale tromboplastinico (fattore tissutale) liberato dalle cellule leucemiche**
- elevato rischio emorragico: da consumo dei fattori coagulazione e PLT
- terapia: trasfusione plasma (mantenere fibrinogeno >100-150 mg/dl e PLT >30.000/mmc, inizio prima possibile di ATRA+chemioterapia (idarubicina))



# PTT o Sindrome di Moschcowitz

- **URGENZA** ematologica
- Storicamente la maggior parte dei pazienti moriva nel primo mese dalla diagnosi per:
  - Severa **ANEMIA emolitica**
  - Profonda **TROMBOCITOPENIA**
  - **Deficit neurologici**
  - **Insufficienza renale**
  - **Febbre**

MEDICINE  
Copyright © 1966 by The Williams & Wilkins Co.

Vol. 45, No. 2  
Printed in U.S.A.

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA: REPORT OF  
16 CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE<sup>1, 2</sup>

EDWARD L. AMOROSI, M.D.<sup>3</sup> AND JOHN E. ULTMANN, M.D., F.A.C.P.<sup>4</sup>

**Porpora** **Trombotica** **Trombocitopenica**



sindrome  
emorragica  
cutanea



formazione  
piccoli trombi  
nel microcircolo



trombocitopenia  
da consumo

# PTT\_Epidemiologia

- Incidenza: 1-3:1.000.000 per anno
- Picco d'incidenza: 3° decade (40-52 anni)
- Più frequente nelle donne (3:2)

# PTT\_Clinica

## CLASSICA PENTADE CLINICA (40% DEI CASI)

- TROMBOCITOPENIA
- ANEMIA EMOLITICA GRAVE
- FEBBRE
- DISFUNZIONE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE
- INSUFFICIENZA RENALE LIEVE

## TRIADE DI SINTOMI (74% DEI CASI)

- ANEMIA EMOLITICA
- TROMBOCITOPENIA
- DISTURBI NEUROLOGICI

# PTT\_Clinica

- Piastrinopenia → **Porpora**
- Porpora: manifestazione iniziale nel 90% dei pazienti
- Anomali sanguinamenti senza apparenti cause (gengivorragie, epistassi)
  - gravi sanguinamenti: rari
  - Assetto coagulativo: di solito normale (d.d. CID)



## Alterazioni neurologiche

- diagnostiche per TTP, transitorie e fluttuanti
- alla presentazione nel 60% dei casi, durante la malattia nel 90% dei casi
- alterazioni dello stato mentale
- deficit neurologici focali: cefalea, confusione, stupor, coma, T.I.A., parestesia, paresi, paralisi, afasia, disartria, sincope, vertigine, atassia, disturbi della visione

# PTT\_Clinica

## Alterazioni renali

- 90% dei pazienti
- proteinuria con micro o macro ematuria
- Insufficienza renale nel 40-80%, di solito moderata e temporanea (d.d. HUS), a volte può richiedere la dialisi

## Altri sintomi/segni

- **Febbre** (*molto spesso compare all'esordio della malattia*)
- **Polmone** (*reports documentano presenza di infiltrati alveolari e interstiziali*)

# PTT\_Esami di Laboratorio

- **Anemia emolitica microangiopatica**

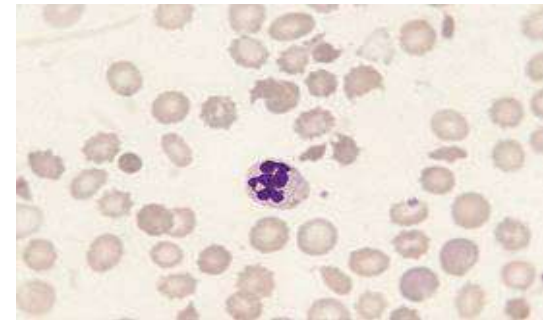
Reticolociti aumentati

Aptoglobina consumata

LDH aumentata (parametro utile anche per valutare l'andamento clinico della malattia)

emoglobinuria ed emosideruria

striscio SP: **schistociti**  $\geq 2$  al microscopio ottico (100x)



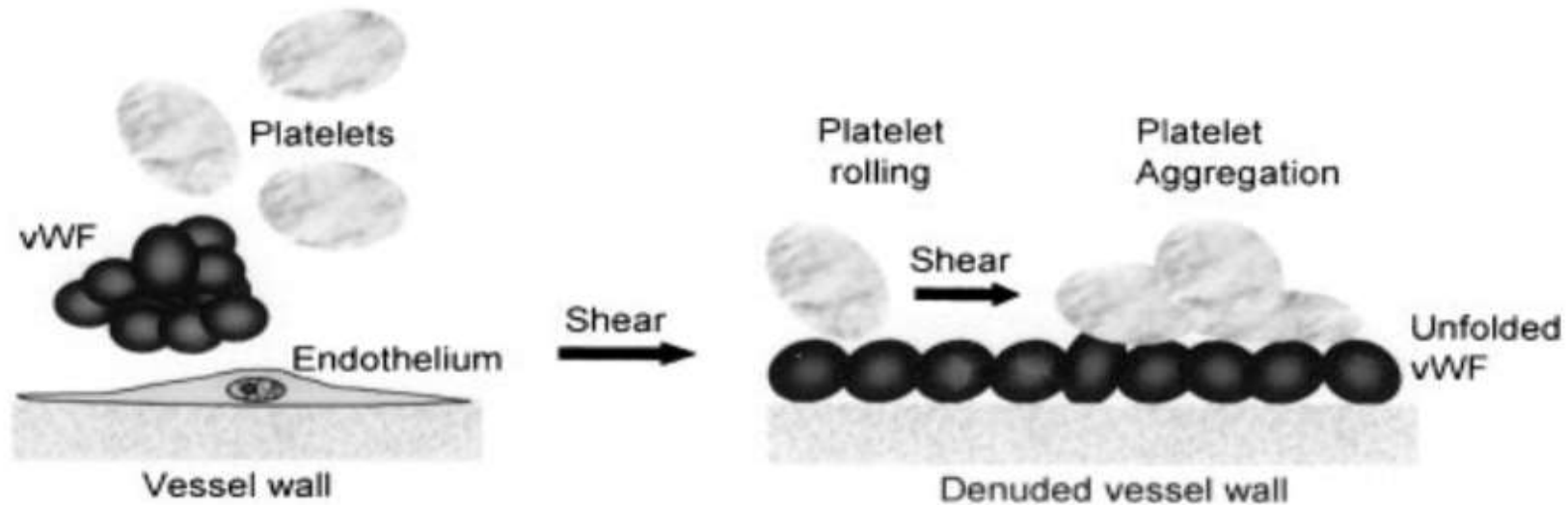
- **Trombocitopenia**

→ NB. Test di Coombs diretto negativo e parametri coagulativi normali!!!



<b>Parametri</b>	<b>CID</b>	<b>PTT</b>
Incidenza	comune	rara
PT	molto allungato	normale
aPTT	molto allungato	normale
Fibrinogeno	molto diminuito	normale
Fattore VIII	diminuito	normale
Antitrombina	diminuita	normale
Plasminogeno	diminuito	normale
D-dimero	+++	+/-
FDP (prodotti degradazione fibrina)	+++	
Piastrine	molto diminuite	molto diminuite
Alterazioni eritrocitarie	schistocitosi	spiccata schistocitosi

# Ex cursus fisiologico



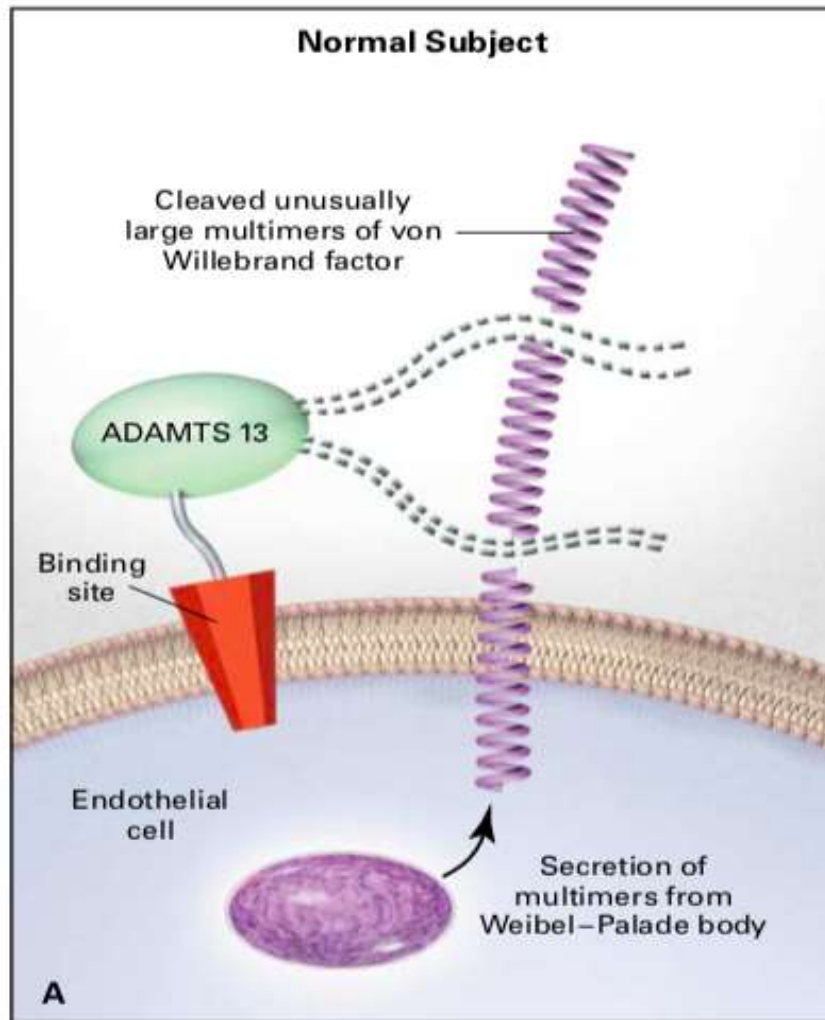
“shear stress”: espone i siti di legame del vWF

- vWF si lega al sub-endotelio
- Modificazione della forma (globulare in condizioni statiche, filamentosa nel “shear stress”)
- Legame vWF-glicoproteina (GPIb) piastrinica: adesione
- Legame vWF-GPIIb/IIIa piastriniche : adesione irreversibile, aggregazione

# PTT\_Patogenesi: vWF

- Gene sul **cromosoma 12**
- **Sintesi:**
  - 70% cell endoteliali
  - 30% megacariociti
- **Deposito:** corpi di Weibel-Palade, granuli alfa piastrine
- Secrezione nel plasma e subendotelio dopo stimoli fisiologici (trombina, adrenalina, vasopressina)
- **Legge e stabilizza fattore VIII** in circolo
- Media adesione-aggregazione piastrine nei siti danno endoteliale

# PTT\_Patogenesi: ADAMTS 13



- Conosciuta come vWF<sub>CP</sub> (von Willebrand factor-cleaving protease)
- Cromosoma 9q34, famiglia delle proteine ADAM
- Si lega a recettori specifici presenti sulle cellule endoteliali
- Regola la grandezza del vWF in circolo
- Previene legame vWF-piastrine nella circolazione normale
- Dopo secrezione dalle cell endoteliali, vWF clivato dall'ADAMTS 13 in multimeri vWF circolante più piccolo

# PTT\_Patogenesi

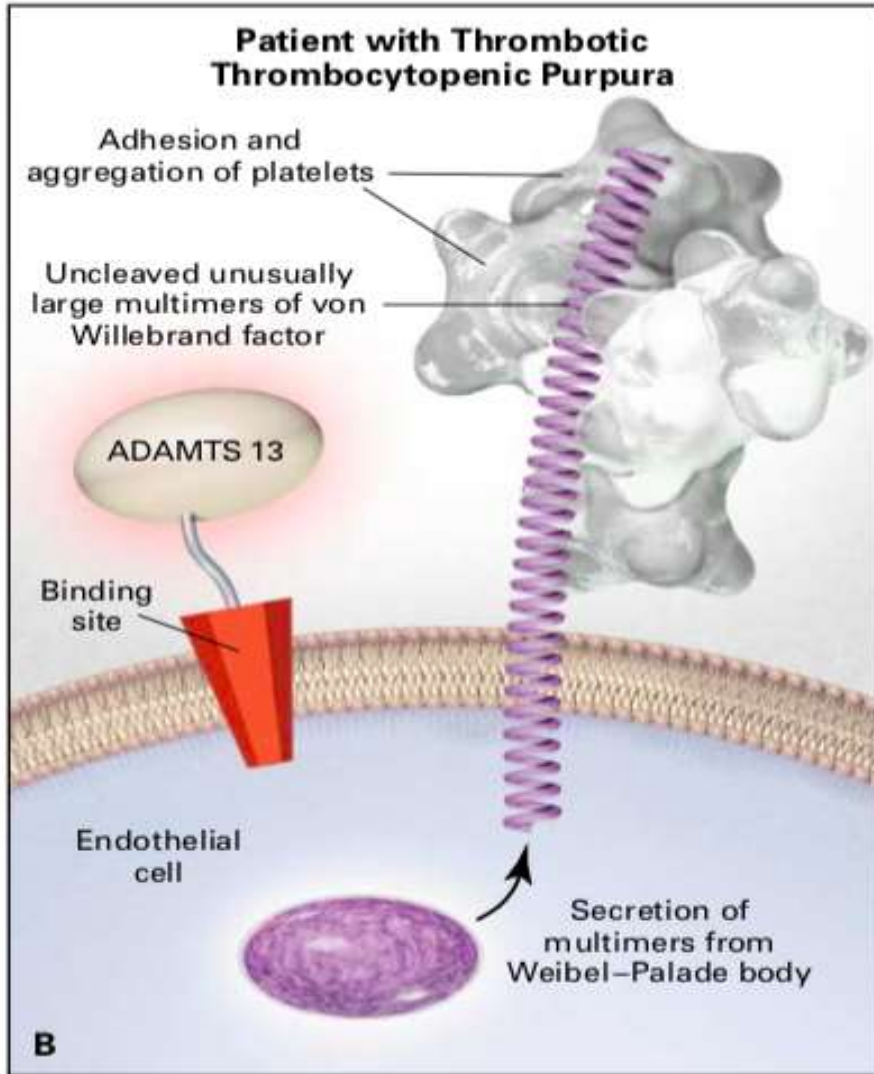
## ADAMTS13 assente o severamente ridotto:

- Deficit congenito attività ADAMTS13
- Ridotta sopravvivenza o produzione ADAMTS13
- Deficit acquisito ADAMTS13
- Autoanticorpi bloccano recettore cell endoteliale per ADAMTS13

→ Non clivaggio di vWF quando secreto  
→ vWF multimeri circolanti

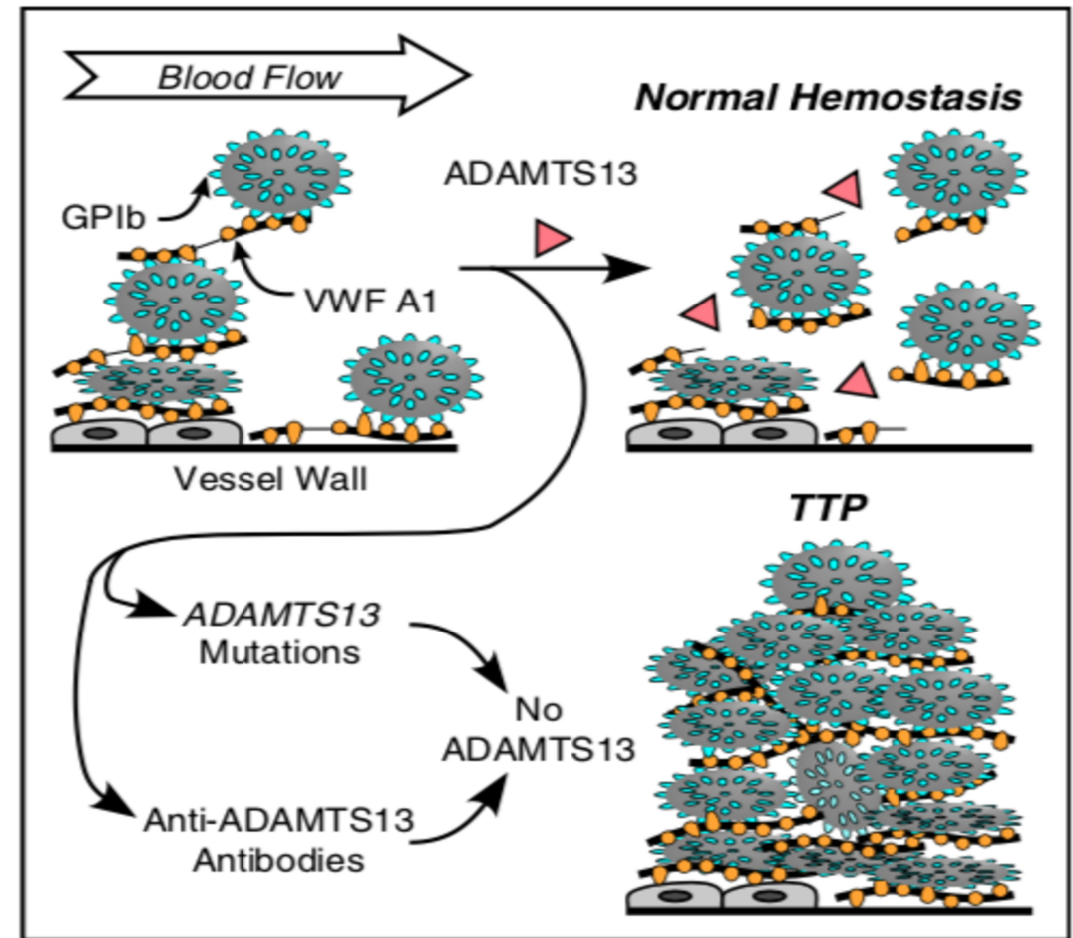
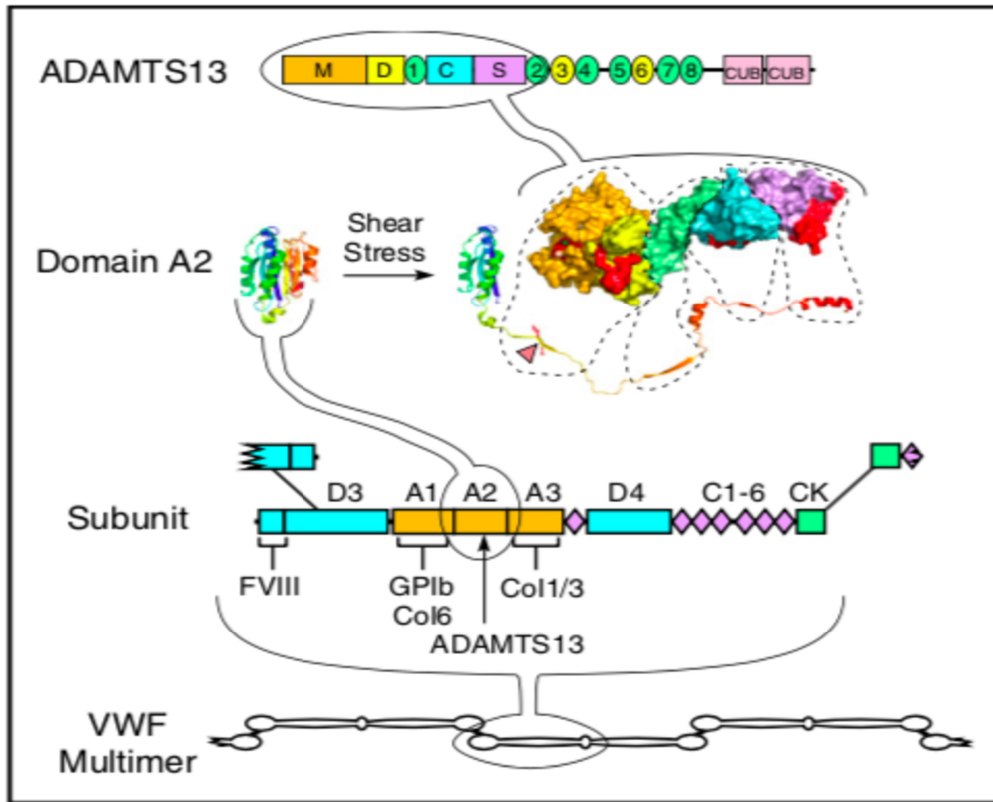
Unusually large vWf multimers (ULvWf) sono trovati nei pazienti con TTP (Moake, et al, NEJM 1982; Murphy, et al, Blood, 1987).

We found unusually large VIII:vWF multimers in plasma samples from four patients with chronic relapsing forms of TTP. These large VIII:vWF multimers were similar to the very large VIII:vWF multimers synthesized and secreted by human endothelial cells in culture. Relapses in patients with chronic TTP were



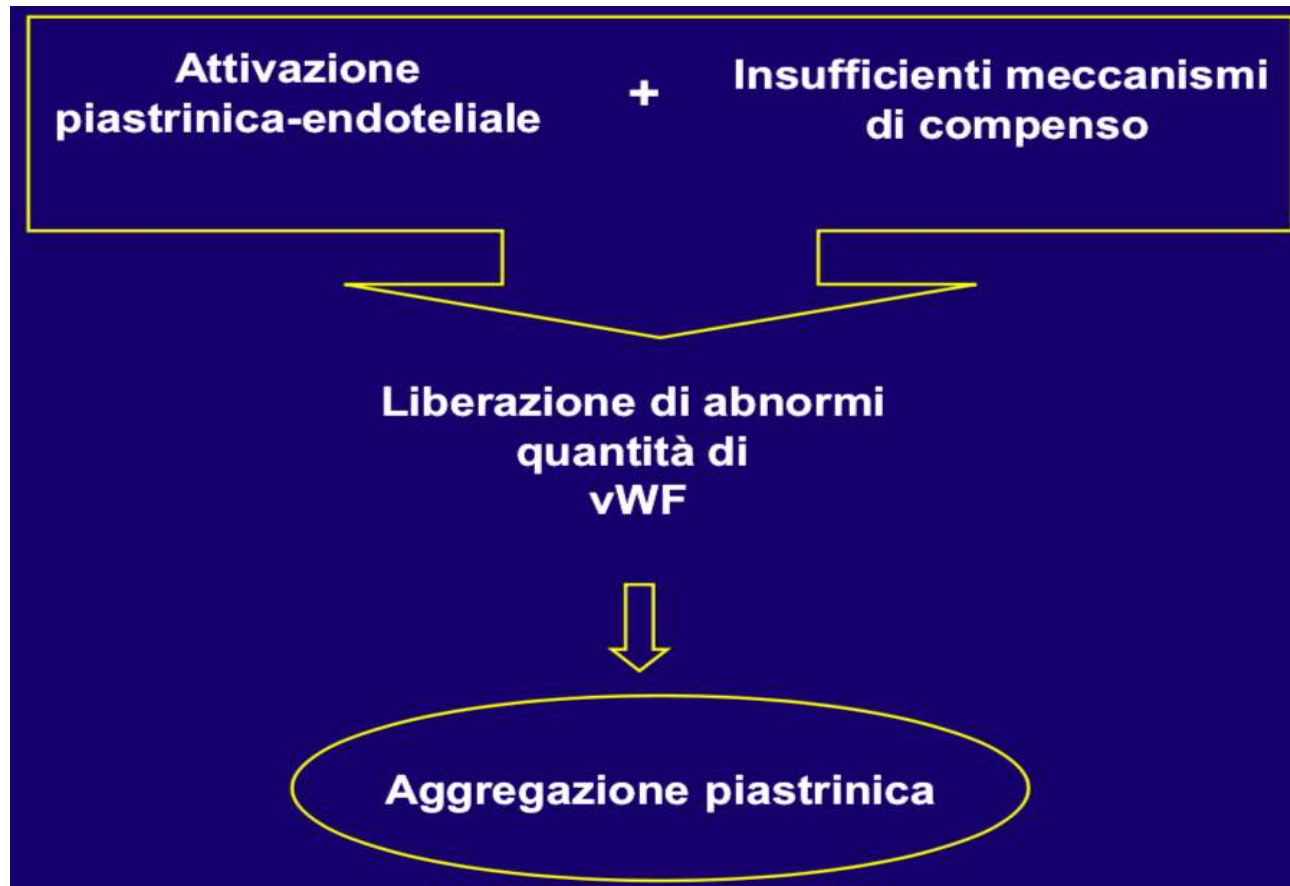
Moake JL, *NEJM*, 2002;347:589-600

# PTT\_Patogenesis



*Sadler, Blood, 2017*

# PTT\_Patogenesi



# PTT\_tipologie

- **Idiopatica** (eziologia sconosciuta, assenza fattori scatenanti)
- **Congenita** (Upshaw - Schulman syndrome)
- **Secondaria** (legata ad altri eventi patologici, associata a farmaci)



# PTT\_Presentazioni

- **Acuta**

*Spesso fatale, frequente media età, più severa delle altre forme, 2/3 dei pazienti guariti non recidivano, nei rimanenti la malattia ricorre a intervalli intermittenti e non prevedibili*

- **Cronica**

*rara*

*esordio insidioso; congenita, di solito si manifesta nell'infanzia (ricorre ogni 3 settimane circa indefinitivamente)*

- **Ricorrente**

*molto comune; intervalli di mesi o anni*

# CORRELAZIONI TRA DEFICIT DI ADAMTS13 e PTT

## DIFETTO

**Attività ADAMTS13 < 5%**

**Mutazione gene per ADAMTS13** Malattia nell'infanzia, adolescenza Malattia nell'età adulta

**Anticorpi anti ADAMTS13**

- transitorio
- ricorrente

Associati a ticlopidina

**Deficit** transitorio **produzione o** Sopravvivenza di ADAMTS13\*\*

Normale attività di ADAMTS13 nel plasma con **deficit di legame** con le cell endoteliali\*\*

\*\* non provato

## PRESENTAZIONE CLINICA

**PTT familiare, PTT cronica**

**PTT idiopatica acquisita**

PTT sporadica

**PTT ricorrente** (intermittente)

PTT associata a ticlopidina

PTT idiopatica acquisita

PTT acquisita familiare \*\*

Adattato da Moake JL, *NEJM*, 2002;347:589-600

# PTT\_Famigliare

- Rara
- Ereditarietà verosimilmente autosomica recessiva
- Estrema variabilità clinica
- Spesso la diagnosi non viene fatta nel periodo neonatale, a volte tardiva nei pazienti sintomatici in età adulta
- diagnosticata quando almeno 2 membri della stessa famiglia sono colpiti a distanza di almeno 6 mesi (in assenza di fattori scatenanti)
- Identificate 12 mutazioni del gene ADAMTS13, livelli bassissimi nei pazienti, ridotti nei familiari (*Nature 413:488- 494,2001*)

# PTT\_Secondaria

## 1. Gravidanza

(75% insorge nel peripartum/ postpartum, a volte impossibile distinguerla dalla Pre eclampsia, eclampsia, sindrome di HELLP)

## 2. Endocarditi batteriche

3. **Malattie Autoimmuni:** SLE (molto comune), RA, poliarterite, Sindr. Sjogren

4. **Neoplasie** (5% dei casi): lymphoma, adenocarcinoma (soprattutto gastrico)

5. **Trapianto di midollo osseo** (l'eziologia della PTT è legata alla sepsi e/o GVHD)

6. **TTP associata ad HIV** (50% dei casi di HIV esordiscono con una TTP)

# PTT\_Associata a Farmaci

## 1. PTT acuta, tossicità immuno-mediata

*quinidina, ticlopidina, clopidogrel*

## 2. PTT insidiosa, tossicità correlata alla dose (danno endoteliale?)

*Mitocimina C, interferon ciclosporina, tacrolimus, altri agenti chemioterapici e immunosoppressivi, Sulfonamidi, contraccettivi orali*

# PTT\_Terapia

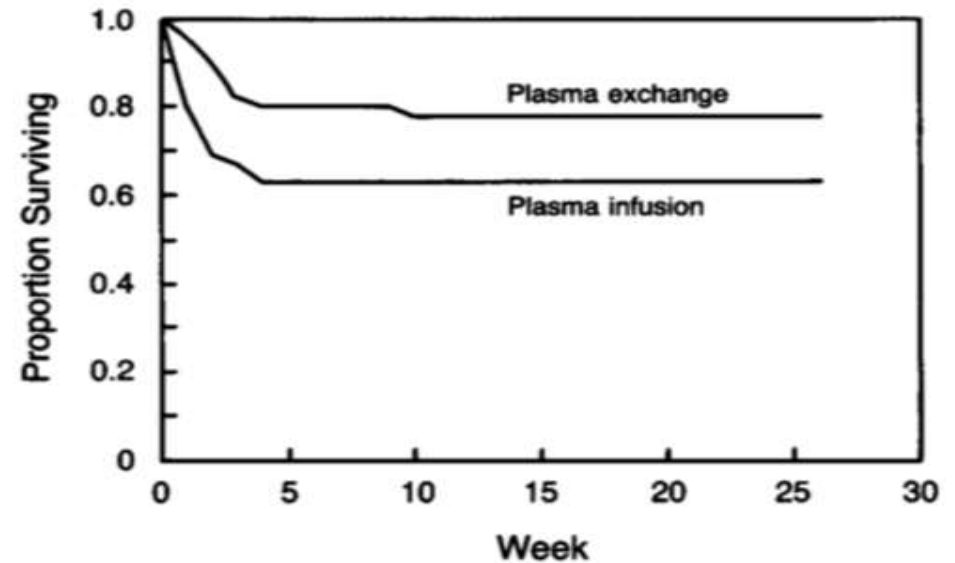
1991: **Plasma exchange**

Almost 100% died → ≥80% survival

Table 4. Results after Six Months.

OUTCOME	PLASMA EXCHANGE	PLASMA INFUSION		TOTAL
		NO CROSSOVER	CROSSOVER	
Response*				
No. of patients	51 (100)	32 (100)	19 (100)	51 (100)
Success	40 (78)	10 (31)	15 (79)	25 (49)
Failure	11 (22)	22 (69)	4 (21)	26 (51)
Survival†				
No. of patients	51 (100)	20 (100)	31 (100)	51 (100)
Success	40 (78)	10 (50)	22 (71)	32 (63)
Failure	11 (22)	10 (50)	9 (29)	19 (37)

\*P = 0.002 by two-tailed exact binomial test for all comparisons between groups. The difference between the plasma-exchange and plasma-infusion groups in the percentage with a successful response was 29 percent (95 percent confidence interval, 11 to 47 percent).



Rock et al., NEJM, 1991

Utilizzo del plasma-exchange ha reso la PTT primitiva **CURABILE**

→ **meccanismo di azione** del PEX:

- rimozione anticorpi inibente
- rimozione multimeri di vWF
- apporto di metalloproteasi mancante

→ **Quando non si può escludere una TTP iniziare comunque una PEX!!!**

# PTT\_Terapia

- **Plasma exchange:**

  - va iniziato quanto prima

  - va iniziato con Hct almeno del 25%

  - devono essere effettuate almeno 7 procedure in 9 giorni

  - Sopravvivenza del 90%**; risposta nel 70-75% dei casi

  - Il 10-50% dei pazienti non raggiunge la remissione o recidiva una volta che essa è stata raggiunta

- **Infusioni di plasma:**

  - in attesa di iniziare plasma exchange (30ml/kg/die)

  - se impossibile iniziare PE

- **Terapia steroidea:**

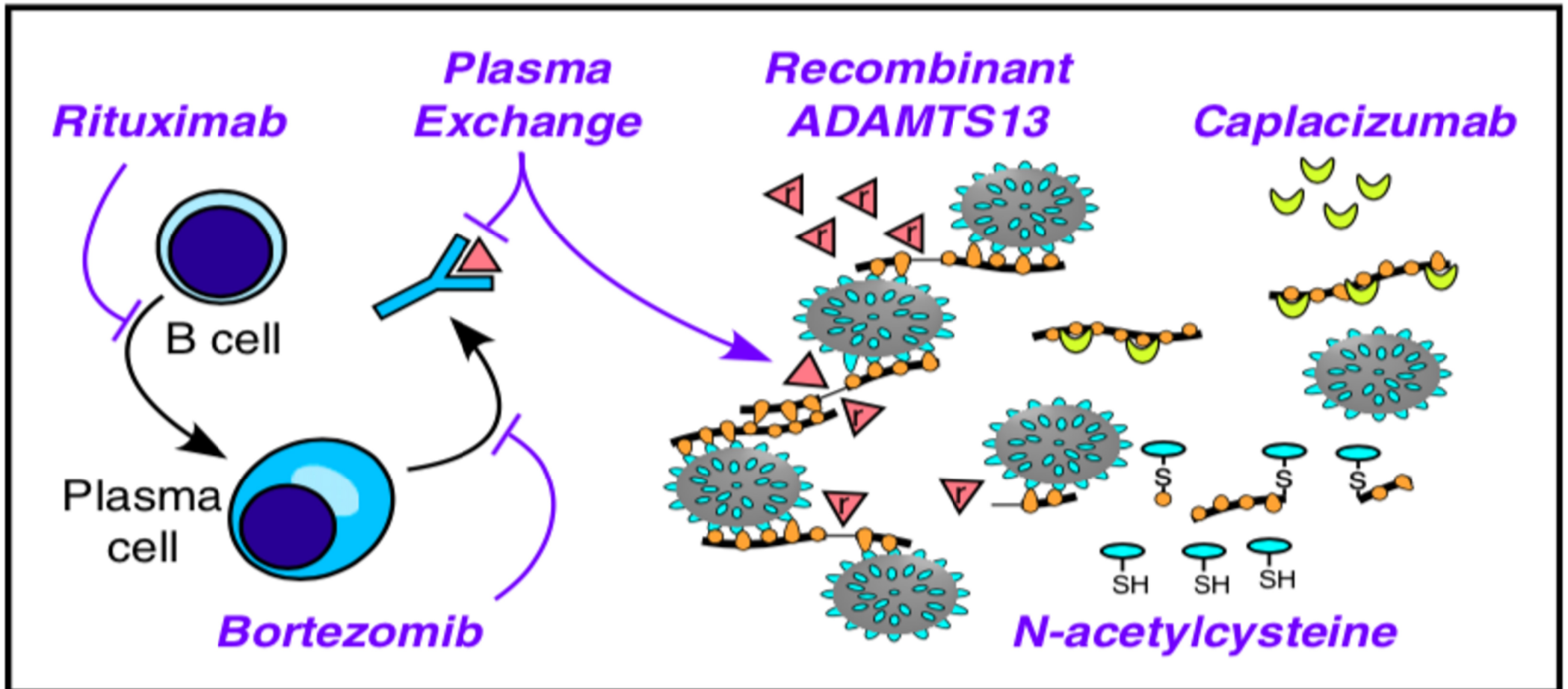
  - Metilprednisolone 1,5 mg/kg/die in 2 somministrazioni dopo il PE

- **Rituximab (Ab anti CD20):**

  - Nelle forme recidivanti di PTT

# PTT\_Terapia

*Targeting the pathophysiology of TTP*



# PTT\_Follow up

Risposta completa alla PEX è del 75-90%

Mortalità precoce nel 10-20% dei casi

**Ripresa di malattia nel 13-36% dei casi**

1. **Ricorrente**: ricomparsa sintomi entro 30 gg dalla PEX
2. **Recidiva precoce**: entro 3 mesi
3. **Recidiva tardiva**: insorta dopo 3 mesi

Monitoraggio settimanale (emocromo, LDH) per 2 settimane, se stabile ogni 2 settimane per 1 mese

→ Se recidiva nuovo PEX

Se stabile per 1 mese controlli più lunghi

→ Precauzione: sempre emocromo quando compaiono sintomi di una malattia sistemica