

Università degli Studi di Brescia – Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

Corso integrato di Malattie del Sangue

CASO CLINICO

Piastrinopenie



UNIVERSITY
OF BRESCIA



Chair of Hematology
Unit of Blood Disease and
Bone Marrow Transplantation

Mirko Farina

*Unit of Blood Diseases and Bone Marrow Transplantation
Program of Cell Therapies and Research in Hematology
University of Brescia & ASST Spedali Civili of Brescia*

m.farina004@unibs.it

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Spedali Civili

N.D., 37 aa

- 21/2/2017: accede in PS per riscontro occasionale di ecchimosi e petecchie agli arti ed epistassi

Anamnesi patologica prossima:

Riferiti epistassi e sanguinamento gengivale
Comparsa petecchie agli arti
Non febbre o episodi infettivi recenti
Non melena o ematuria
Nega assunzione di farmaci o esposizione a
Sostanze tossiche

Anamnesi patologica remota:

Osteoblastoma anca sinistra

Anamnesi familiare:

Non significativa



EO:

Pz lucido, collaborante, eupnoico.

Petecchie diffuse, piccola bolla emorragica geniena dx

Toni ritmici validi; MV fisiologico

Addome trattabile, non dolente né dolorabile

Non epato/splenomegalia

Non linfoadenopatie superficiali

PA 130/80 mmHg

FC 79 bpm

Cosa sospettare?

Piastrinopenia?

Disturbi della coagulazione?

Quali esami chiedereste?



Esami ematici

Emocromo

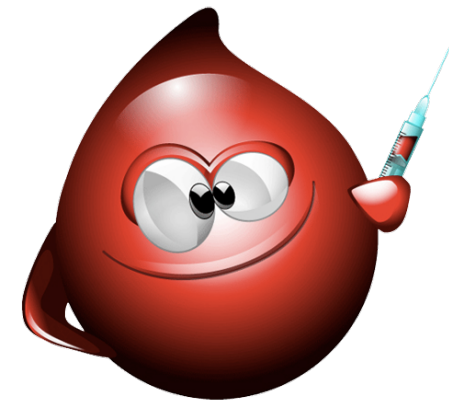
Coagulazione (PT, PTT, INR, fibrinogeno)

Reticolociti

Enzimi epatici (AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina frazionata)

Funzionalità renale (creatinina)

PCR



Risultati esami ematici

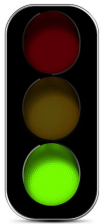
ESAME EMOCROMOCITOMETRICO

Globuli Bianchi (WBC)	9.14	x10 ³ /uL	4.00 - 10.80
Globuli Rossi (RBC)	4.26L	x10 ⁶ /uL	4.50 - 5.50
Emoglobina (Hb)	13.1L	g/dL	14.0 - 18.0
Ematocrito (HCT)	37.8L	%	42.0 - 52.0
Volume Globulare medio (MCV)	88.6	fl	82.0 - 94.0
Contenuto Emoglobin. medio (MCH)	30.8	pg	27.0 - 31.0
Conc. cellulare media di Hb (MCHC)	34.8	g/dL	32.0 - 37.0
Distrib. volumi eritrocitari (RDW)	12.6	%	12.0 - 17.0
Piastrine (PLT)	3L	x10 ³ /uL	130 - 400



TEMPO DI PROTROMBINA

secondi	11.0	sec.	
%	105	%	80 - 120
INR	1.0	INR	0.9-1.2
			In caso di TAO
			Tromb. V.P. 2.0-3.0
			Fibr. Atr. 2.0-3.0
			Prot. valv.mec 2.5-3.5
Fibrinogeno	263	mg/dL	170 - 410



CHIMICA CLINICA

P-Glucosio	82	mg/dL
P-Creatinina	0.68 L	mg/dL
P-Bilirubina totale	0.48	mg/dL
P - troponina I	< 0.015	ng/mL
P-Sodio	140	mmol/L
P-Potassio	3.8	mmol/L
P-Creatin chinasi (CK)	486 H	U/L
P-Aspartato aminotransferasi (AST)	27	U/L
P-Alanina aminotransferasi (ALT)	36	U/L
Indici di flogosi		
P-PCR	4.2	mg/L

Cosa sospettiamo?

- **Piastrinopenia severa** (!!! MA diatesi emorragica lieve)
- Coagulazione nella norma
- Esami ematici nella norma

PIASTRINOPENIE

Prevalente Ridotta Produzione

- Pancitopenie (Leucemie, MDS, linfomi, aplasia midollare...)
- Piastrino-penie/patie congenite
- Farmaci mielotossici

Prevalente Aumentata distruzione

- Immunomediata
 - Trombocitopenia immune primitiva
 - Trombocitopenia immune secondaria (da eparina, da farmaci...)
- Non immunomediata
 - Sd uremico-emolitica (HUS)
 - CID
 - Microangiopatie trombotiche
 - Da Farmaci

Prevalente Sequestrazione

Ipersplenismo di varia origine
(ipertensione portale, M. di Gaucher, Sd Mieloproliferative etc.)

PIASTRINOPENIE

Prevalente
Ridotta Produzione

- Pancitopenie (Leucemie, MDS, linfomi, aplasia midollare...)
- Piastrino-penie/patie congenite
- Farmaci mielotossici

Prevalente
Aumentata distruzione

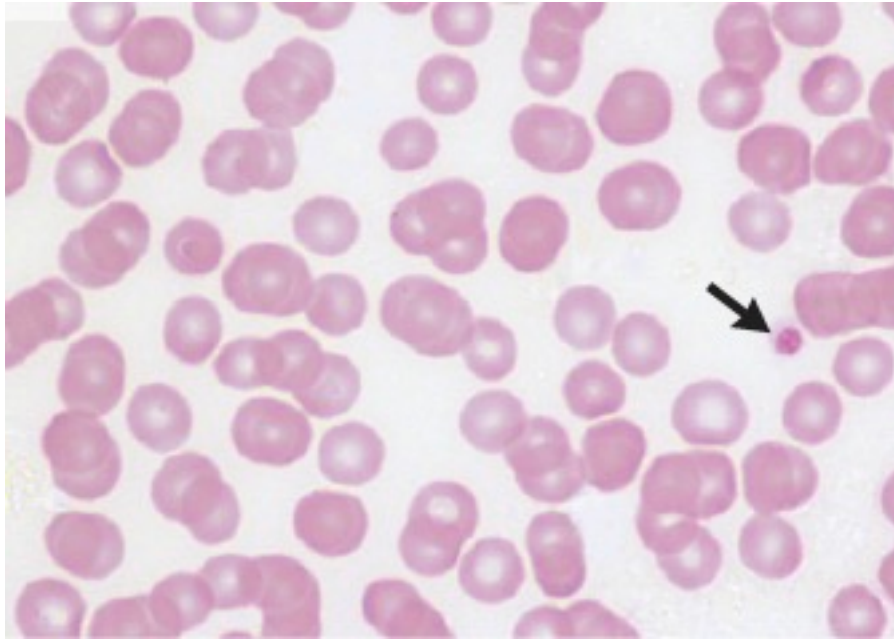
- Immunomediata
 - Trombocitopenia immune primitiva
 - Trombocitopenia immune secondaria (da eparina, da farmaci...)
- Non immunomediata
 - Sd uremico-emolitica (HUS)
 - CID
 - Microangiopatie trombotiche
 - Da Farmaci

Prevalente
Sequestrazione

Ipersplenismo di varia origine
(ipertensione portale, M. di Gaucher, Sd Mieloproliferative etc.)

Chiedereste
altri esami?





Striscio di sangue periferico

Marcata piastrinopenia

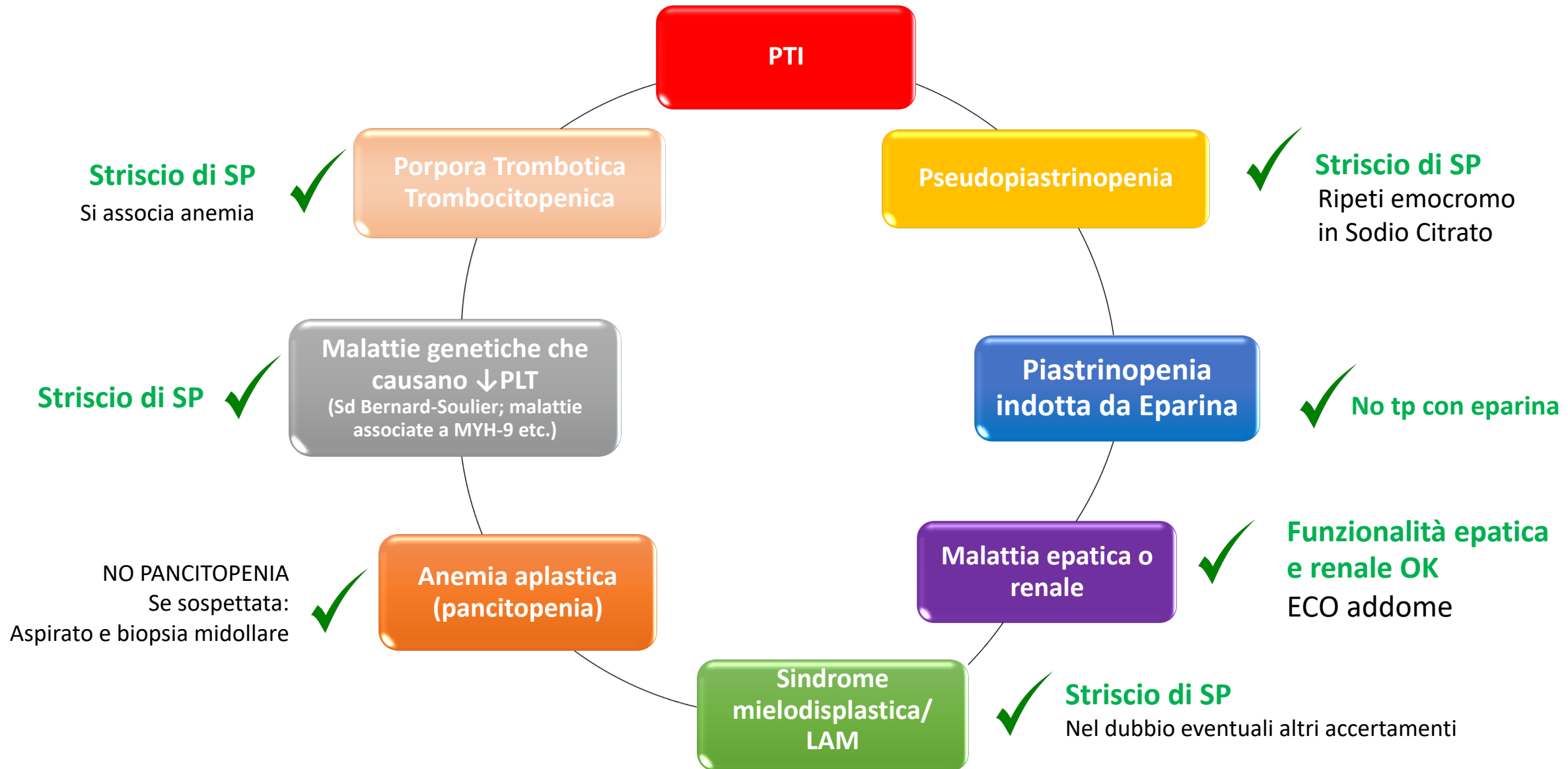
Non altre alterazioni di rilievo

Non segni di displasia

Non schistociti

Sospetto di PIASTRINOPENIA IMMUNE (PTI)
o MORBO DI WERLHOF

PTI: diagnosi differenziale



PTI

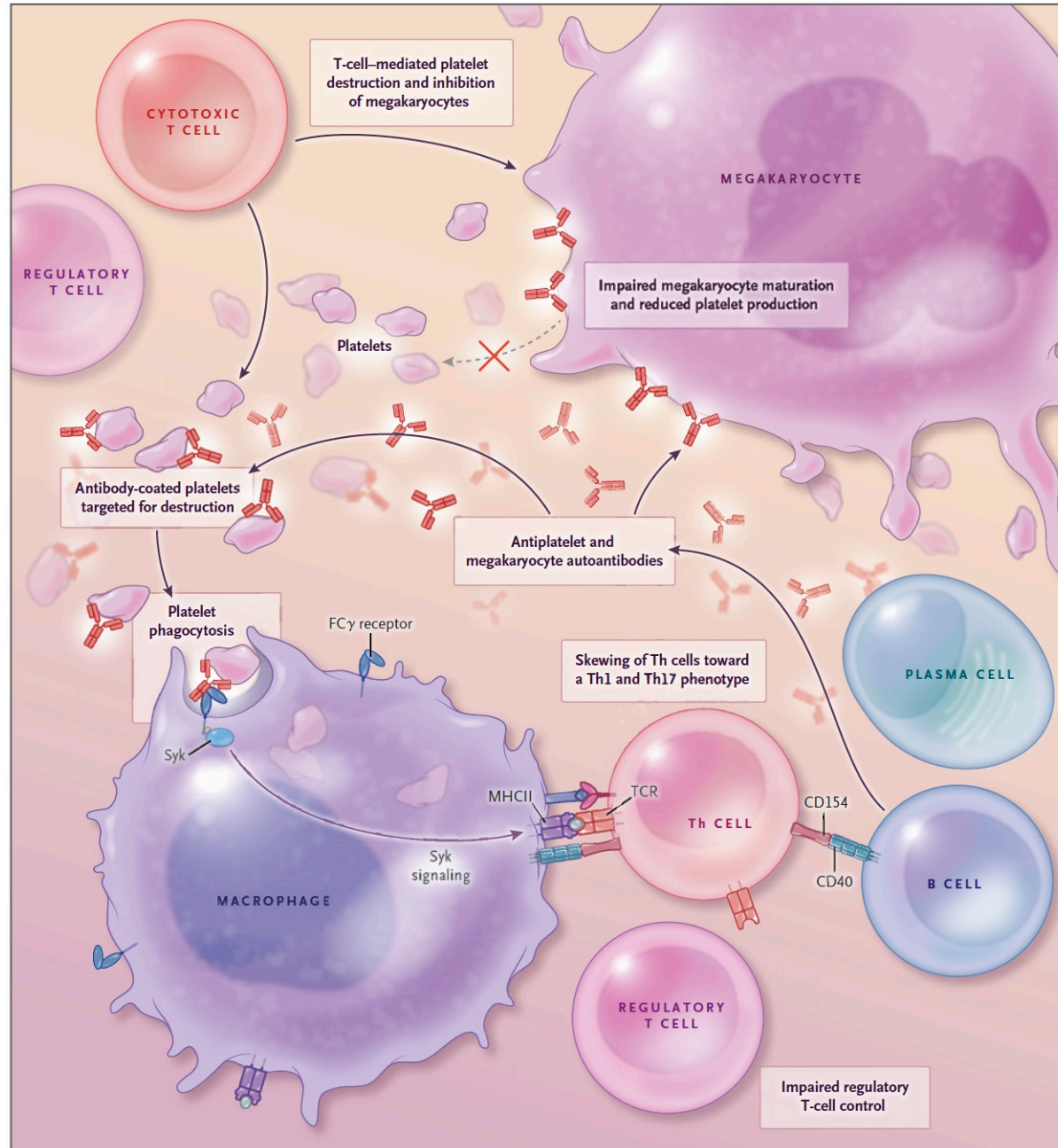
- È una diagnosi di esclusione (non abbiamo un «equivalente» del Test di Coombs per le piastrine; gli Abs anti PLT si ritrovano solo nel 50-60% dei casi e non è raccomandata la loro ricerca dalle linee guida internazionali)
- Definita da una conta **PLT < 100.000/mmc con altre cause di piastrinopenia escluse**
- È suddivisa in:
 - **PRIMARIA (80%)**
 - **SECONDARIA (20%) → terapia del disordine sottostante**

!!! Importanza:

- Storia clinica
- Valutazione farmaci assunti (++) se nuovi farmaci)
- E.O.
- Emocromo completo
- Striscio di sangue periferico
- Valutazione cause secondarie!!

ITP primaria	80 %
ITP secondaria	20 %
▪ Lupus Eritematoso Sistemico (LES)	5 %
▪ Epatite C	2%
▪ <i>Helicobacter pylori</i>	1 %
▪ Infezioni sistemiche	2 %
▪ Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	2 %
▪ Sindrome di Fisher-Evans	2 %
▪ Leucemia Linfatica Cronica (LLC)	2 % §
▪ Immunodeficienza Comune Variabile (IDCV)	1 %
▪ Infezione da HIV	1 %
▪ ALPS; Post trapianto di midollo o organo	1 %
▪ Post vaccinazione	1 %

PTI: patogenesi



PTI: trattamento

OBIETTIVI:

- 1) FERMARE SANGUINAMENTI ATTIVI
- 2) RIDURRE IL RISCHIO DI FUTURI SANGUINAMENTI



SCOPO: rapido innalzamento della conta piastrinica sufficiente a prevenire e/o trattare le emorragie

Il trattamento è basato su:

- a) Diatesi emorragica attiva
- b) Conta Piastrinica ($> 0 < 30.000/\text{mmc}$)

TIPO DI TRATTAMENTO

- 1) Sospendere eventuale terapia antiaggregante e/o anticoagulante
- 2) Terapia attiva:



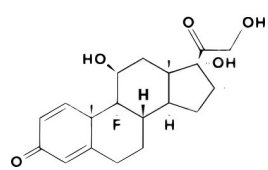
PTI: trattamento

- **FERMARE I SANGUINAMENTI ATTIVI**

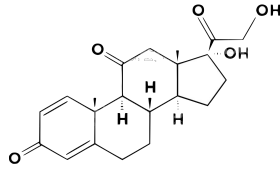
1) Sospendere eventuale terapia antiaggregante e/o anticoagulante

2) **GLUCOCORTICOIDI, IMMUNO GLOBULINE ENDOVENA, trasfusione di piastrine**

DEXAMETHASONE



PREDNISONE

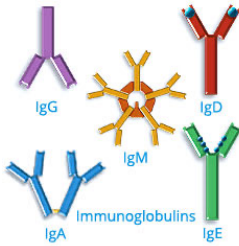


GLUCOCORTICOIDI:

60-80% RISPOSTE

Prednisone: 1 mg/kg/die per OS x 3-4 settimane con tapering da 3^a settimana [60-80% risposte]

Desametasone: 20-40 mg per OS x 4 gg ogni 2-4 settimane per 1-4 cicli [90% risposte; più rapido]



IMMUNOGLOBULINE: in attivo sanguinamento e soggetti con conta PLT molto bassa (< 10.000/mm³)

- ↑PLT in 1-4 gg nell'80% dei pazienti
 - **SCARSA DURATA dell'effetto (1-2 settimane)**
 - Uso insieme ai GC permette una risposta più duratura
- 400 mg/kg/die per 4 giorni [oppure: 1g/kg dose singola, eventualmente ripetuto il giorno successivo]*



Trasfusione di PLT:

- Possono aiutare nel fermare i sanguinamenti, MA hanno un effetto **TRANSITORIO**
- Devono **SEMPRE** essere usate in **COMBINAZIONE** con Ig o CS
- **NON INDICATE IN ASSENZA DI DIATESI EMORRAGICA**

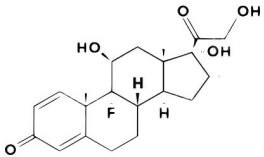

American Society of Hematology 2019 guidelines for
immune thrombocytopenia

PTI: trattamento

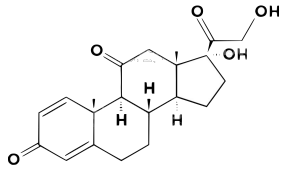
- ASINTOMATICI o LIEVE DIATESI EMORRAGICA --> PREVENIRE RISCHIO FUTURI SANGUINAMENTI
 - PLT < 20-30.000/mmc
 - Per tenere PLT > 50.000/mmc in chi riceve anticoagulanti/antiaggreganti

GLUCOCORTICOIDI

DEXAMETHASONE



PREDNISONE



- Trattamento **standard** iniziale per PTI
- 60-80% RISPOSTE
- SOLO il 30-50% mantiene la risposta dopo discontinuazione dello steroide

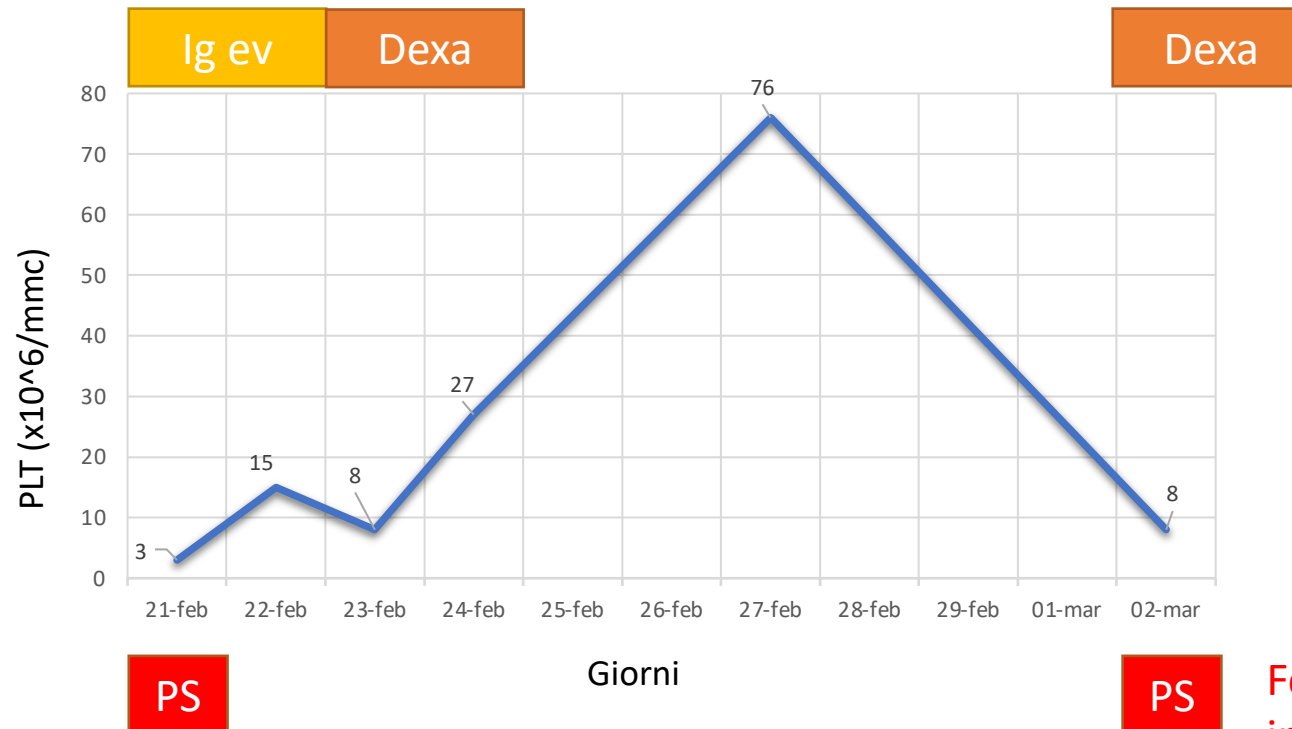
Prednisone: 1 mg/kg/die per OS x 3-4 settimane con tapering da 3^a settimana [60-80% risposte]

Desametasone: 20-40 mg per OS x 4 gg ogni 2-4 settimane per 1-4 cicli [90% risposte]

N.D., 37 anni

21/2/2017: data la conta piastrinica (3000/mmc) e la diatesi emorragica inizia:

- **Ig e.v.** 1g/kg die x 2 gg (70g/die 21 e 22/2/2017)
- **Desametasone** 40 mg (23 e 24/3/2017)



Anticipa il 2^a blocco di desametasone

Febbre, per cui aveva iniziato Augmentin
Non sanguinamenti attivi

N.D., 37 anni

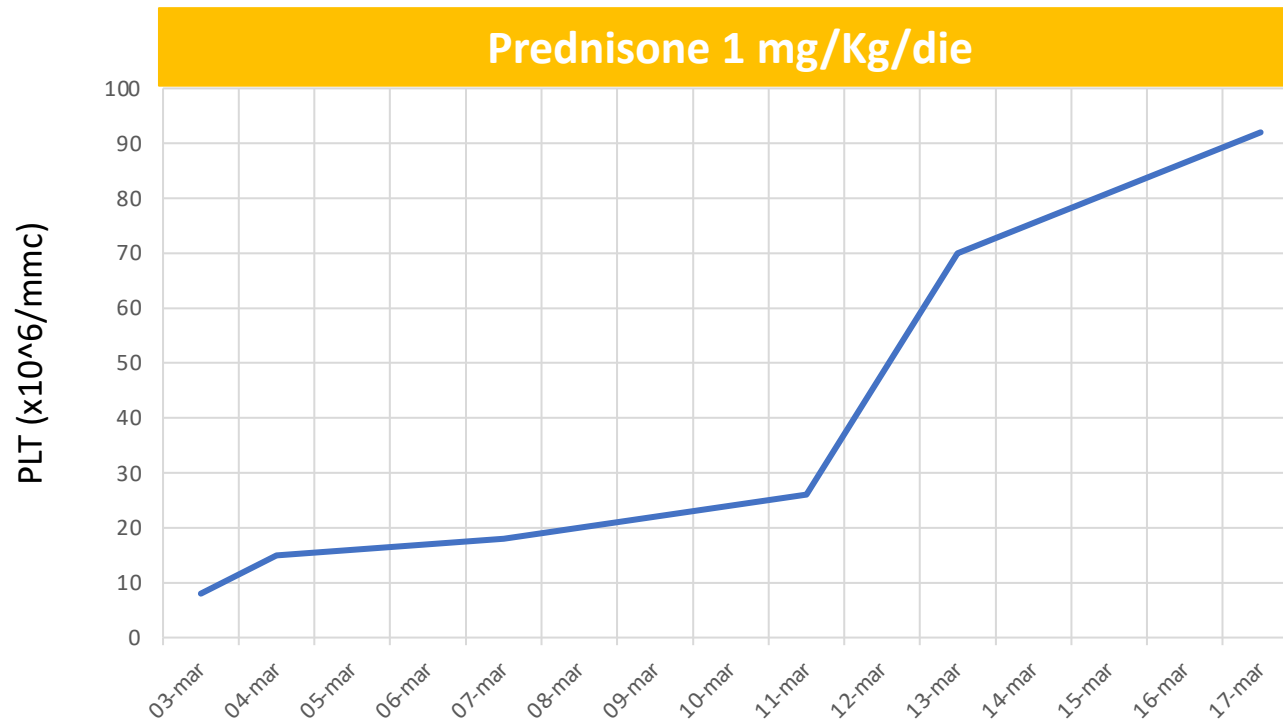
AST: 332 U/L (v.r. 10-35)
ALT: 547 U/L (v.r. 10-50)



**TRANSAMINITE da
Desametasone**
(virus epatitici negativi,
CMV negativo)



- **Passa a Prednisone**
1 mg/kg/die
- **Esami per escludere PTI
secondaria**



Transaminasi rientrate nella norma
Esami per escludere PTI secondaria
nella norma

N.D., 37 anni

A 4 mesi (5/6/2017):

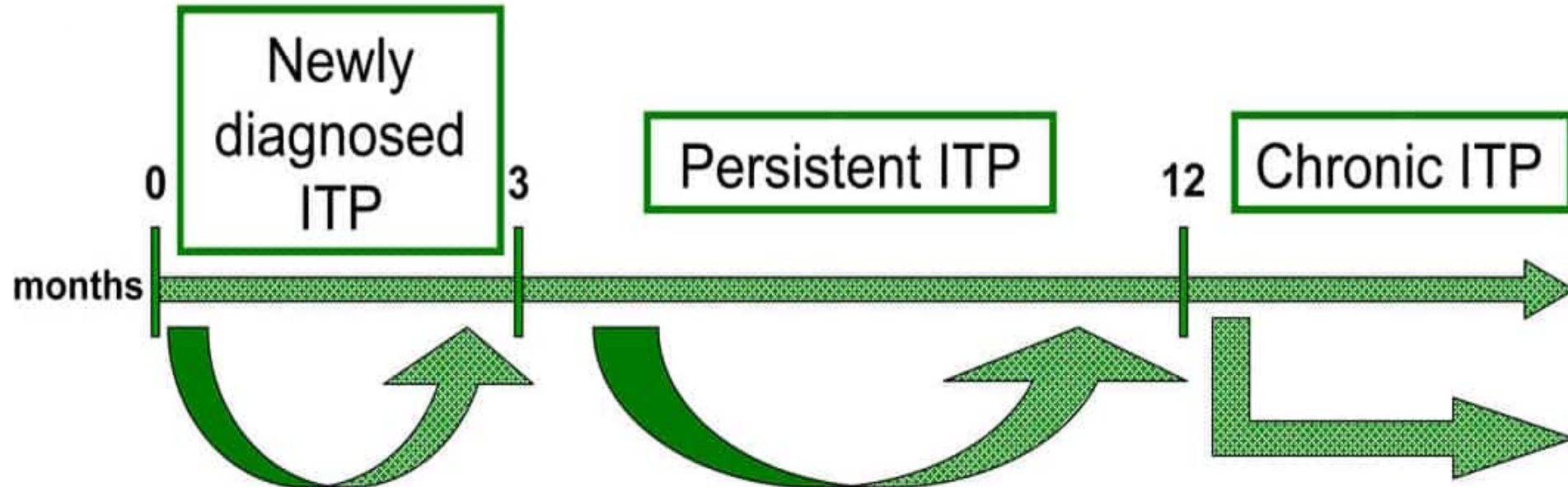
Hb: 13.1 g/dl

WB: $10.8 \times 10^9/L$

PLT: $90 \times 10^9/L$

Non più in terapia steroidea; non diatesi emorragica, sta bene.

Ha avuto un episodio di abbassamento piastrine in seguito a febbre, ben responsivo a Ig



N.D., 37 anni

Paziente presenta alcune petecchie agli arti superiori, non diatesi emorragica, non altri segni e sintomi di rilievo.
Febbre un paio di giorni prima

24/7/2017

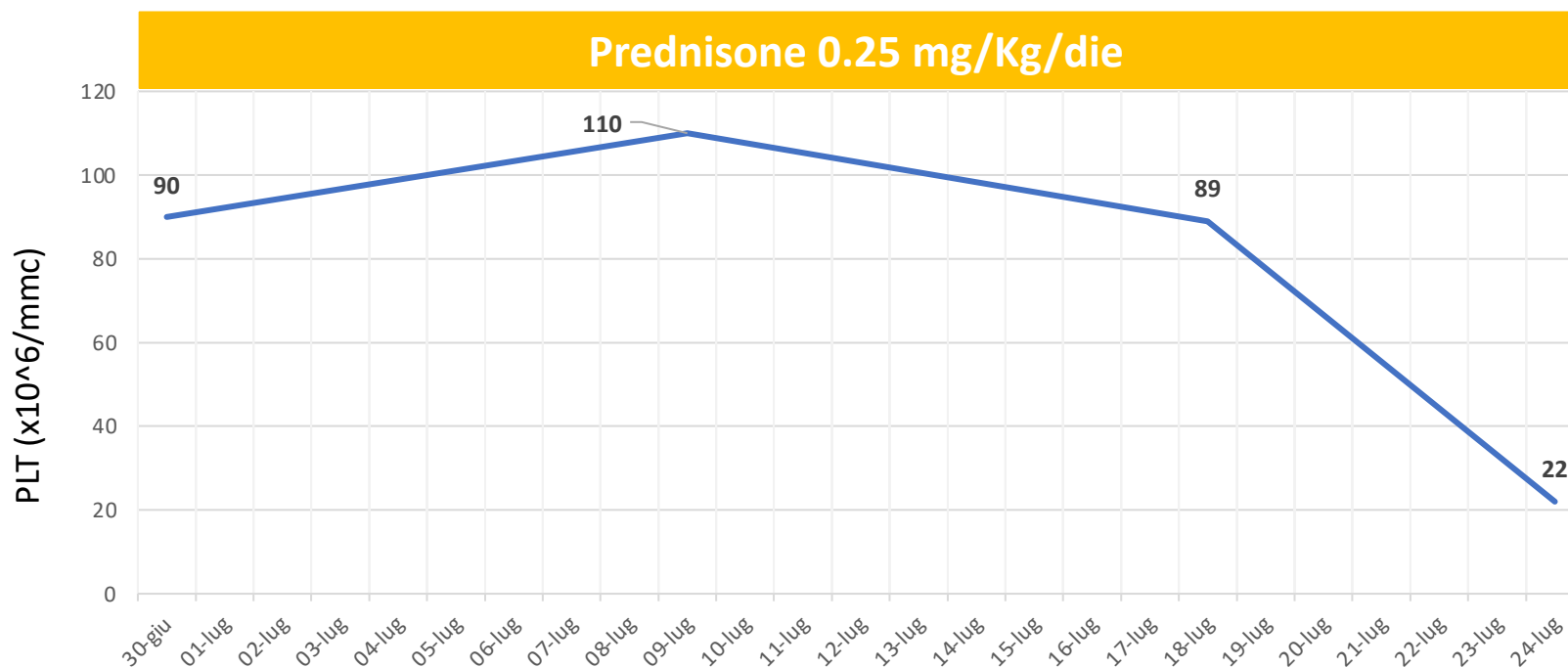
Hb: 13 g/dl

WB: $8.8 \times 10^9/L$

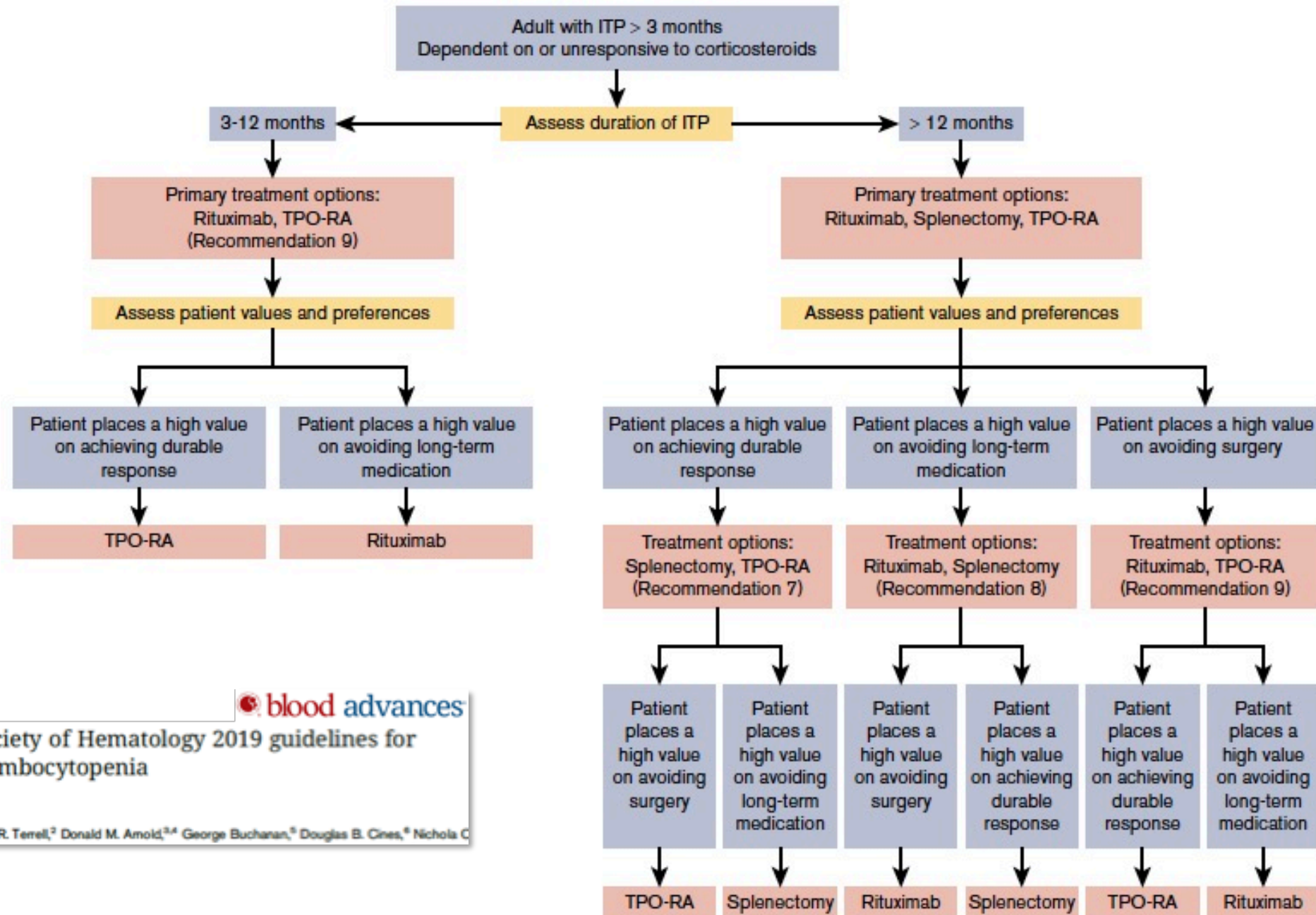
PLT: $22 \times 10^9/L$



RECIDIVA DI PTI



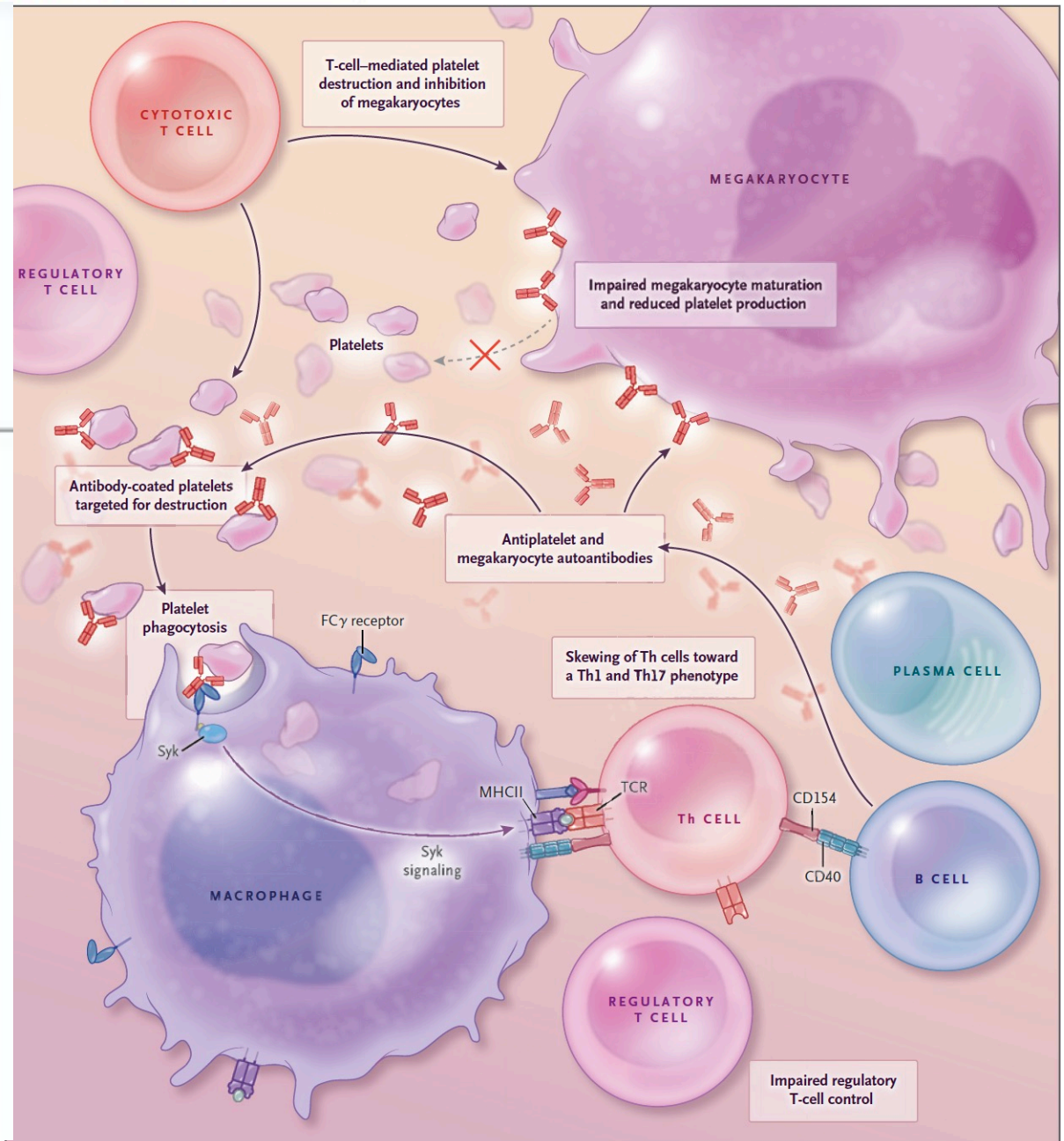
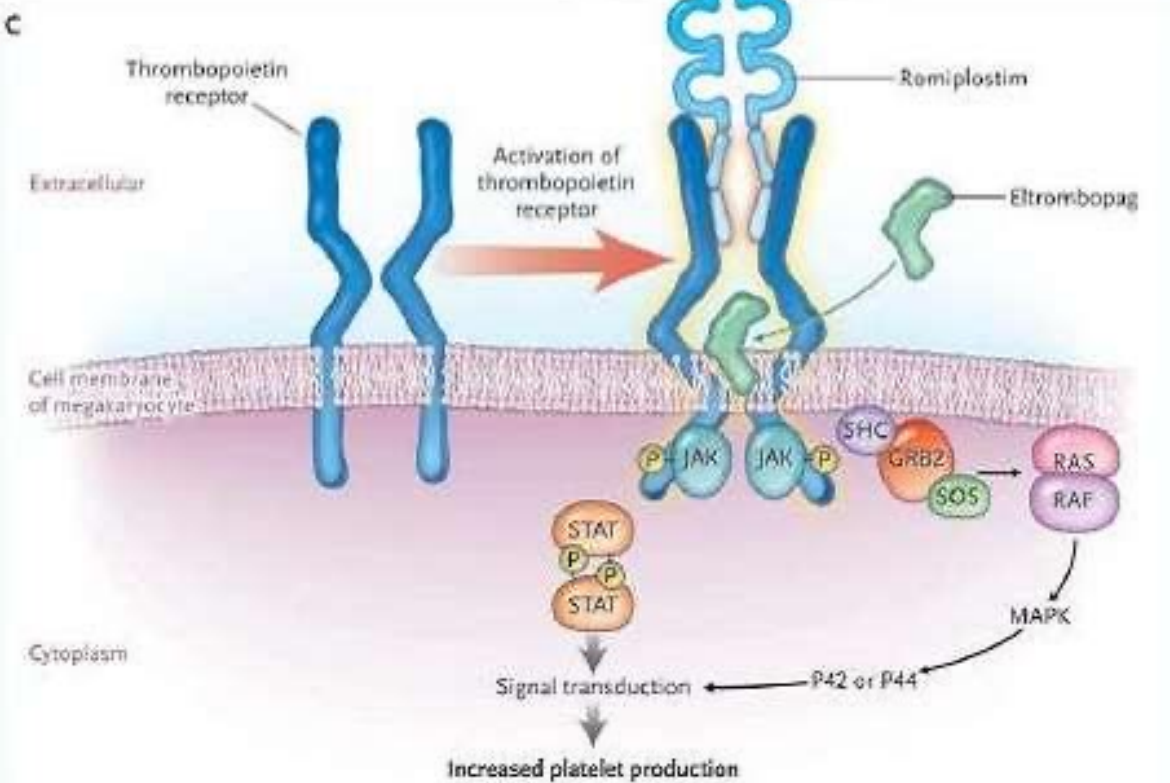
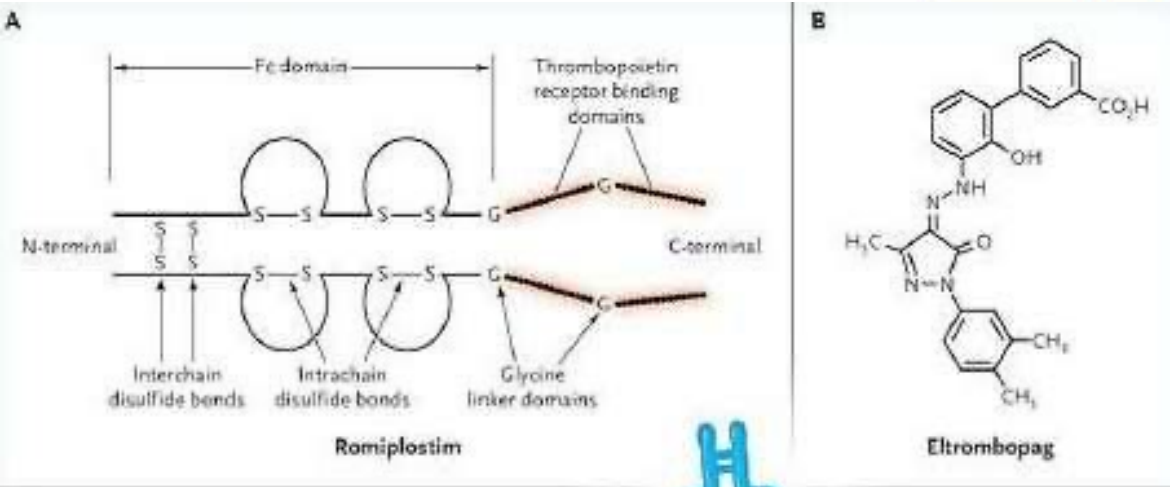
TERAPIA DI 2^ LINEA PTI



American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

Cindy Neuner,¹ Deirdra R. Terrell,² Donald M. Arnold,^{3,4} George Buchanan,⁵ Douglas B. Cines,⁶ Nichola C

TERAPIA DI 2^a LINEA PTI



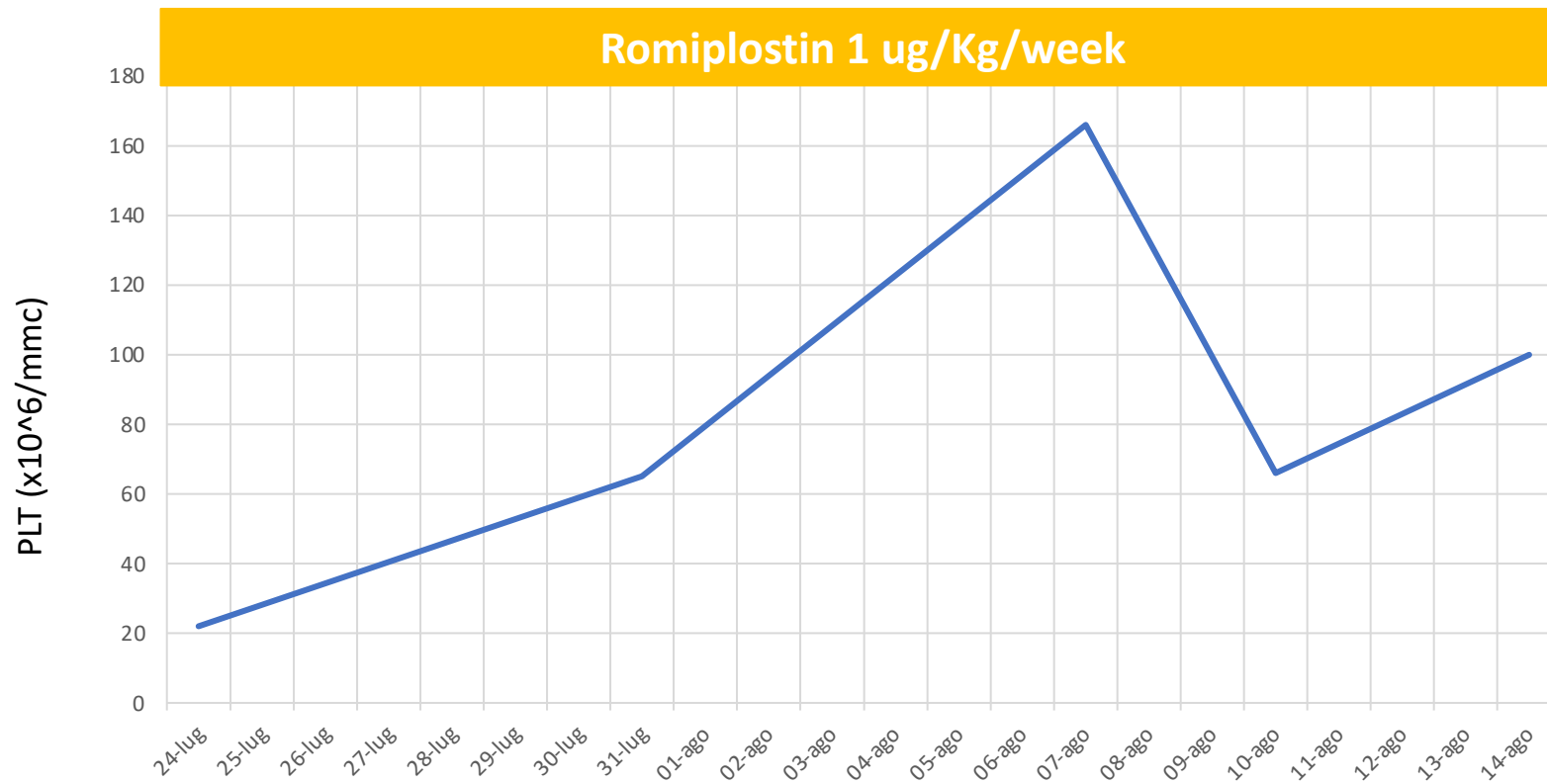
TERAPIA DI 2[^] LINEA PTI

24/7/2017: iniziata terapia con Romiplostin 1 ug/kg s.c. 1 volta alla settimana

Ben tollerato

Non particolari effetti collaterali

In un paio di settimane recupero della conta piastrinica (in linea con letteratura), successivi valori oscillanti



N.D., 37 anni

Paziente presenta alcune petecchie agli arti superiori, non diatesi emorragica, non altri segni e sintomi di rilievo.

24/4/2018

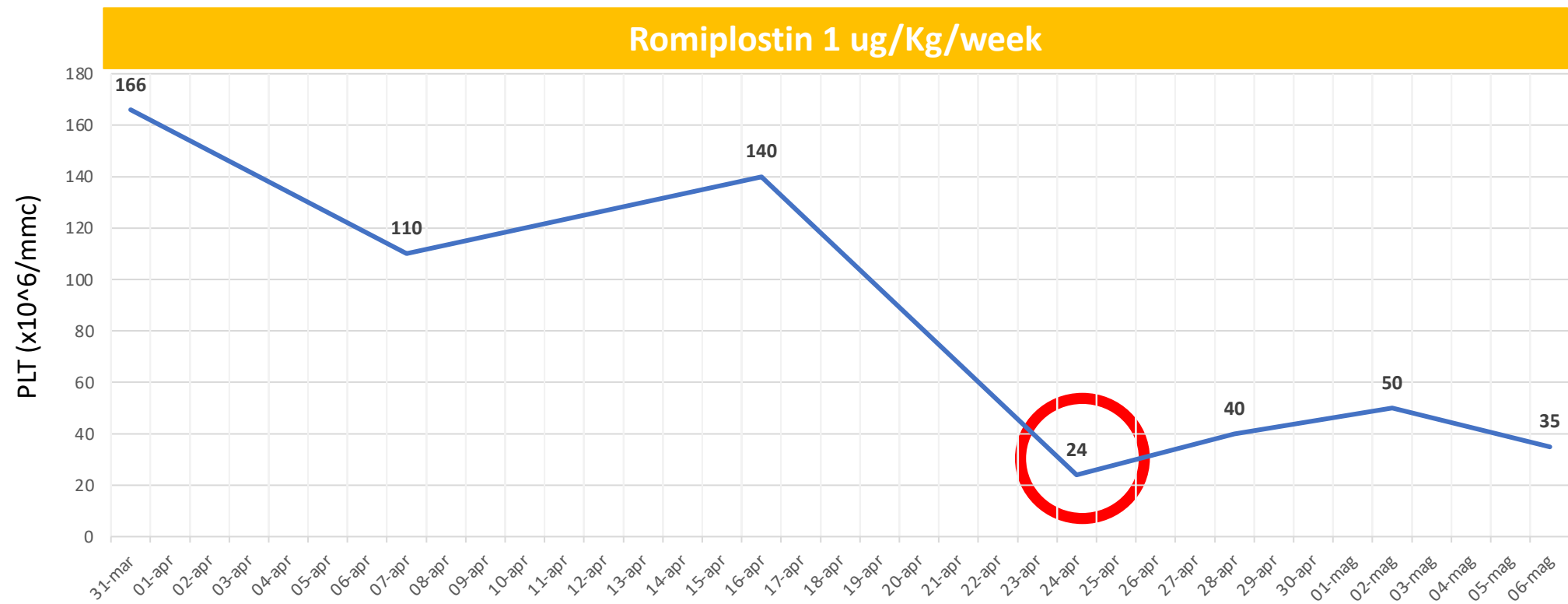
Hb: 13.5 g/dl

WB: $9.2 \times 10^9/L$

PLT: $24 \times 10^9/L$



**RECIDIVA DI PTI a >1aa
dalla diagnosi**



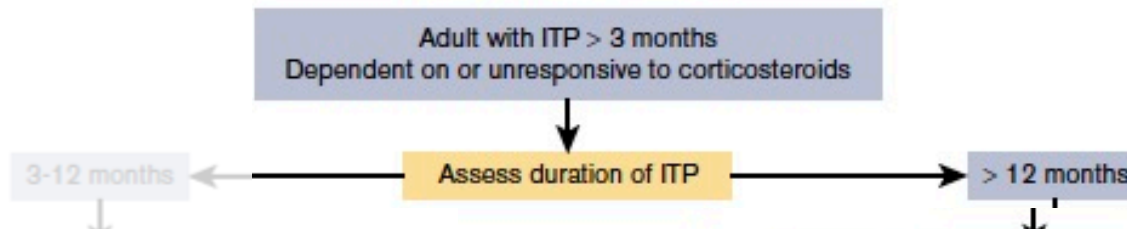
TERAPIA DI 3^a LINEA PTI

Efficacia ed Eventi Avversi della splenectomia

Risposta:

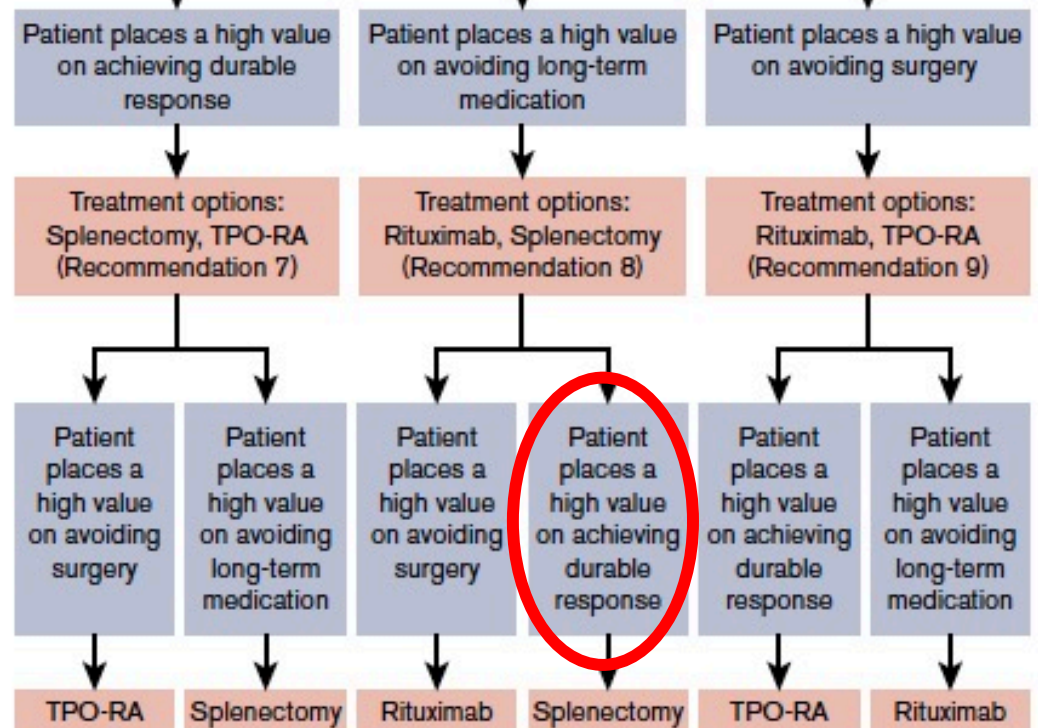
- In tutte le serie	- Risposta parziale + completa 88% *
	Risposta completa 66% con follow up mediano di 29 mesi
- In serie con oltre 5 anni di osservazione	- Risposta completa 64%
Ricaduta	15%
Tempo mediano alla ricaduta	33 mesi
Mortalità	0,2% - 1%
Rischio di sepsi	0,7/1000/P/Y
Rischio di trombosi	1/1000/P/Y
Altre morbidità	9,6% - 12,9%

* Include alcune serie che comprendevano sia adulti che bambini.



Primary treatment options:
Rituximab, **Splenectomy**, TPO-RA

Assess patient values and preferences



Treatment options:
Splenectomy, TPO-RA
(Recommendation 7)

Treatment options:
Rituximab, Splenectomy
(Recommendation 8)

Treatment options:
Rituximab, TPO-RA
(Recommendation 9)

Patient places a high value on avoiding surgery

Patient places a high value on avoiding long-term medication

Patient places a high value on avoiding surgery

Patient places a high value on achieving durable response

Patient places a high value on achieving durable response

Patient places a high value on avoiding long-term medication

TPO-RA

Splenectomy

Rituximab

Splenectomy

TPO-RA

Rituximab



American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

Cindy Neuner,¹ Deirdra R. Terrell,² Donald M. Arnold,^{3,4} George Buchanan,⁵ Douglas B. Cines,⁶ Nichola C.

Splenectomia

Prima della splenectomia DEVO ASSOLUTAMENTE:

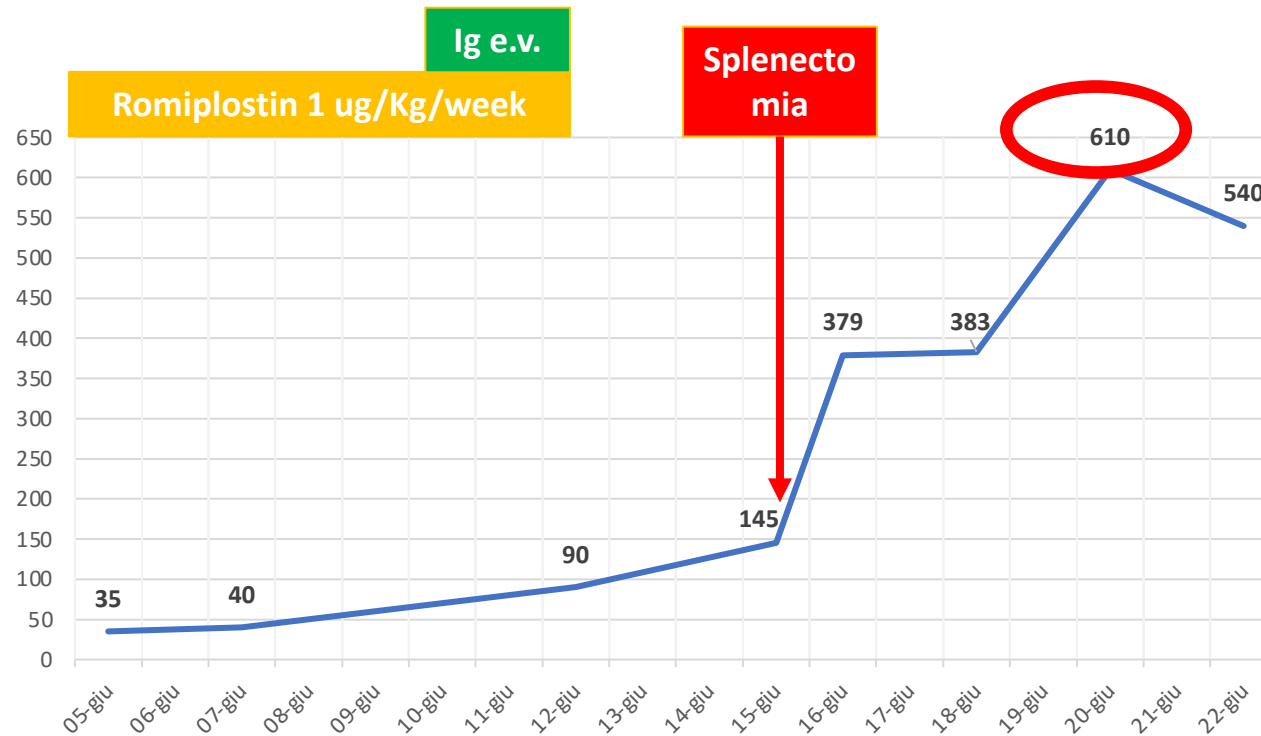
VACCINARE il paziente contro microrganismi capsulati:

- **ANTIPNEUMOCOCCO**
- **ANTIMENINGOCOCCO**
- **ANTI-H. INFLUENZAE di tipo b**



Preparazione intervento:

Buona risposta a Ig --> PLT a 145.000/mmc



N.D., 37 anni

LAST FOLLOW UP: 15/6/2020 (a più di 3 anni dalla diagnosi e a 2 anni dalla splenectomia)

- Persistente RC
- PLT: 359.000/mmc
- Inversione della formula leucocitaria (→ paziente splenectomizzato)
 - GB: $7.2 \times 10^6/uL$*
 - Neutrofili: 38%***
 - Linfociti: 46%***
 - Monociti: 12%*
 - Eosinofili: 2%*
 - Basofili: 1%*
- Esami ematici nella norma
- Non diatesi emorragica
- Prosegue FU (emocromo ogni 2 mesi e visita ogni 6 mesi)



PTI: Key clinical points

- PTI è una **diagnosi di esclusione** in pazienti con una conta piastrinica **< 100.000/mmc**, di natura autoimmune (*importanza anamnesi, EO, striscio di sangue periferico*)
- **Trattamento:**
 - **Non gravi sanguinamenti (la maggior parte dei pazienti):** **Glucocorticoidi** sono la prima linea (*attenzione agli effetti collaterali acuti e nel trattamento prolungato*)
 - **Gravi sanguinamenti:** trasfusione di PLT, Glucocorticoidi, Ig endovena
 - NON RESPONSIVI/RECIDIVA: rivestono un ruolo importante gli **agonisti del recettore della trombopoietina** e ***Rituximab***
 - SPLENECTOMIA: **non è raccomandata nel primo anno dopo la diagnosi di PTI**, a meno che non siano disponibili altri trattamenti. È riservata a pazienti con PTI refrattaria (80% mantiene la risposta a 10 anni)