

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 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

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

Non epato/splenomegalia

Non linfadenopatie superficiali

Emocromo

<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Valori riferimento</i>
Globuli bianchi	9.140	4.000-10.000/mmc
Globuli rossi	4.260.000	3.800.000-4.800.000/mmc
Emoglobina	13,1	12-16 g/dL
MCV	89	82-99 fL
MCH	31	27-31 pg
RDW	13%	12-17%
Piastrine	3.000	150-400.000/mmc



Che tipo di piastrinopenia è?

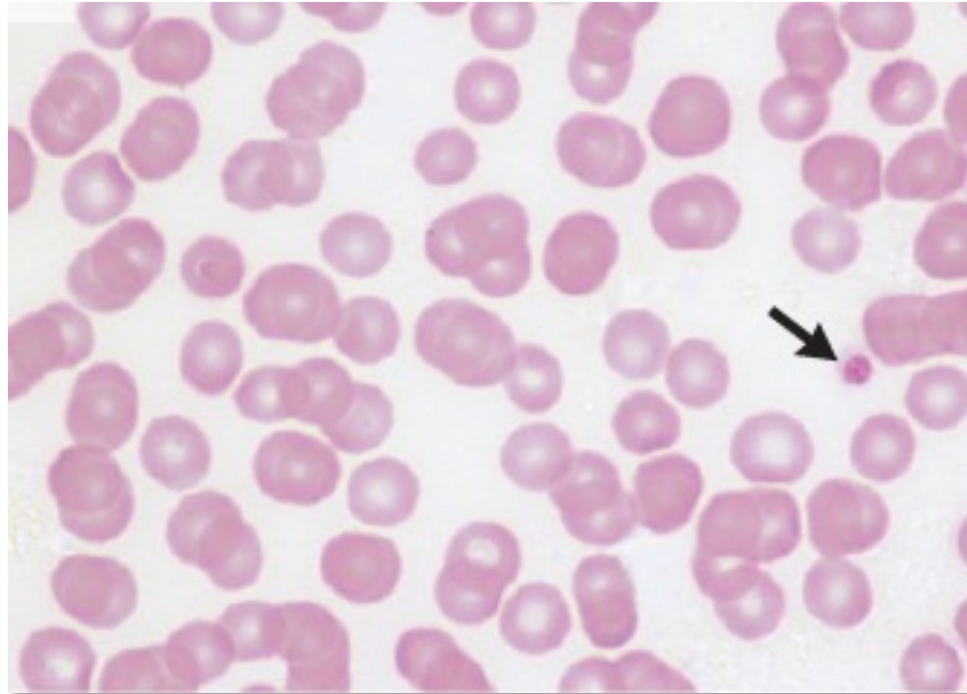
1) Lieve

2) Moderata

3) Severa

- C'è una clinica associata (**petecchie; epistassi**), per cui ci aspettiamo che la piastrinopenia sia «vera»: se volessimo verificarlo, **quale esame valuteremmo?**

Striscio di sangue periferico



- **NON aggregati piastrinici (-> «vera» piastrinopenia)**
- Marcata piastrinopenia
- Non altre alterazioni di rilievo
- Non segni di displasia
- **Non schistociti**

Chiedereste altri esami?

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-Creatinchinasi (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	
-------	-----	------	--





Anamnesi patologica prossima:

Riferiti **epistassi e sanguinamento gengivale**

Comparsa **petecchie** agli arti

Non febbre o episodi infettivi recenti

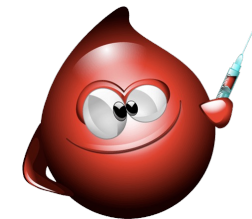
Nega assunzione di farmaci o esposizione a sostanze tossiche

Esami di laboratorio:

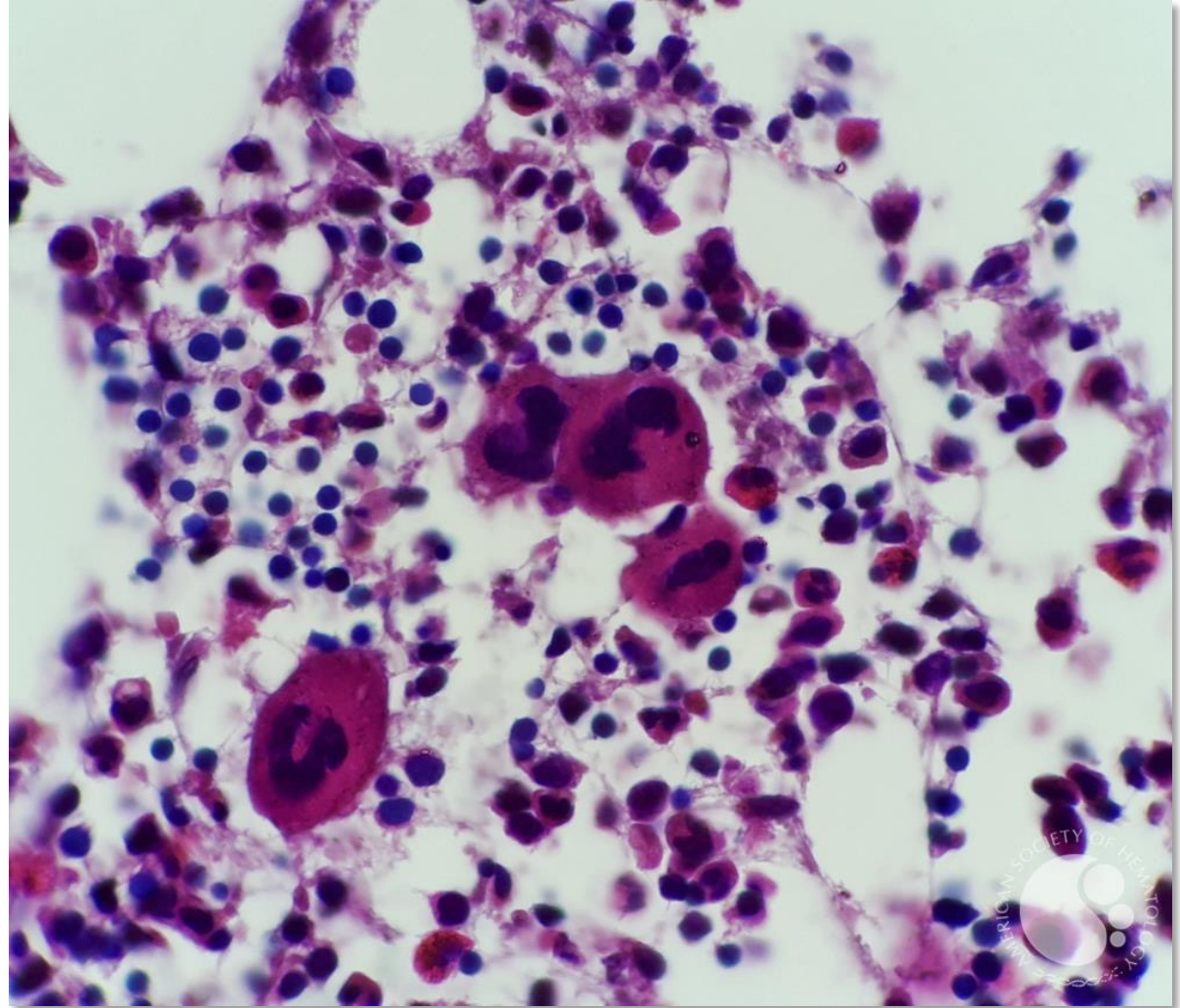
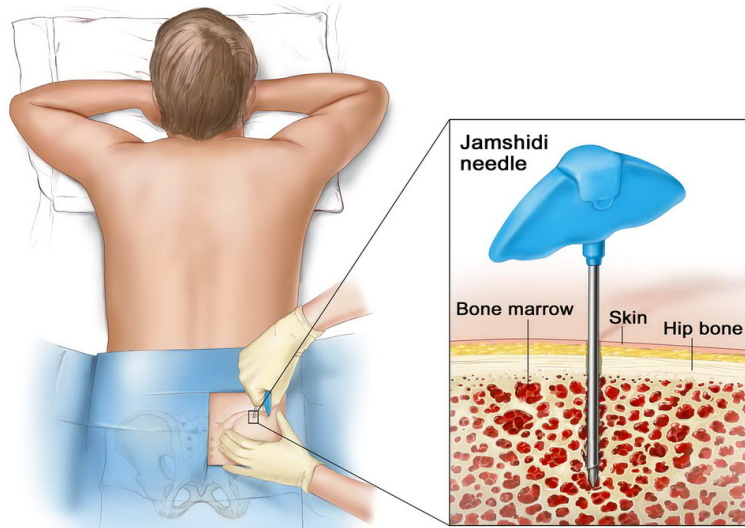
- **PCR negativa**
- **Funzionalità epatica e renale nella norma**
- **Coagulazione nella norma**

Non apparenti cause

Chiedereste altri esami?



Valutazione midollare



- ↑ MEGACARIOCITI

Piastrinopenia di quale tipo?

- 1) I GRUPPO (Megacariocitopoiesi)**
- 2) II GRUPPO (Produzione piastrinica)**
- 3) III GRUPPO (Distruzione piastrinica)**
- 4) IV GRUPPO (Consumo piastrinico)**
- 5) V GRUPPO (Emarginazione piastrinica)**

Piastrinopenia di quale tipo?

- 1) I GRUPPO (Megacariocitopoiesi)
- 2) II GRUPPO (Produzione piastrinica)
- 3) III GRUPPO (Distruzione piastrinica)**
- 4) IV GRUPPO (Consumo piastrinico)
- 5) V GRUPPO (Emarginazione piastrinica)

Gruppo II: Aumentata distruzione piastrinica

- Cause intracorporeali: *Sindrome di Bernard-Soulier* (malattia ereditaria, il nostro paziente ha 37 anni!)
- Cause extracorporeali:
 - **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

PIASTRINOPENIA IMMUNE (PTI) o Moby di Werlhof

- È una diagnosi di esclusione (non abbiamo un «equivalente» del Test di Coombs per le piastrine; gli Abs anti PLT si ritrovano fino a 80% 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**
- **MKC midollari ↑**
- **Assenza splenomegalia; assenza segni/sintomi riferibili ad altre malattie (autoimmuni/neoplastiche)**

!!! 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 Variable (IDCV)	1 %
▪ Infezione da HIV	1 %
▪ ALPS; Post trapianto di midollo o organo	1 %
▪ Post vaccinazione	1 %

PIASTRINOPENIA IMMUNE (PTI) o Moby di Werlhof

Epidemiologia

Incidenza



Adulti

Bambini

Nuovi casi anno/100.000
5,8-6,6

Nuovi casi anno/100.000
4,0-5,3

Nei giovani adulti vi è una netta prevalenza del sesso femminile (F:M= 3:1)

PIASTRINOPENIA IMMUNE (PTI) o Mobo di Werlhof

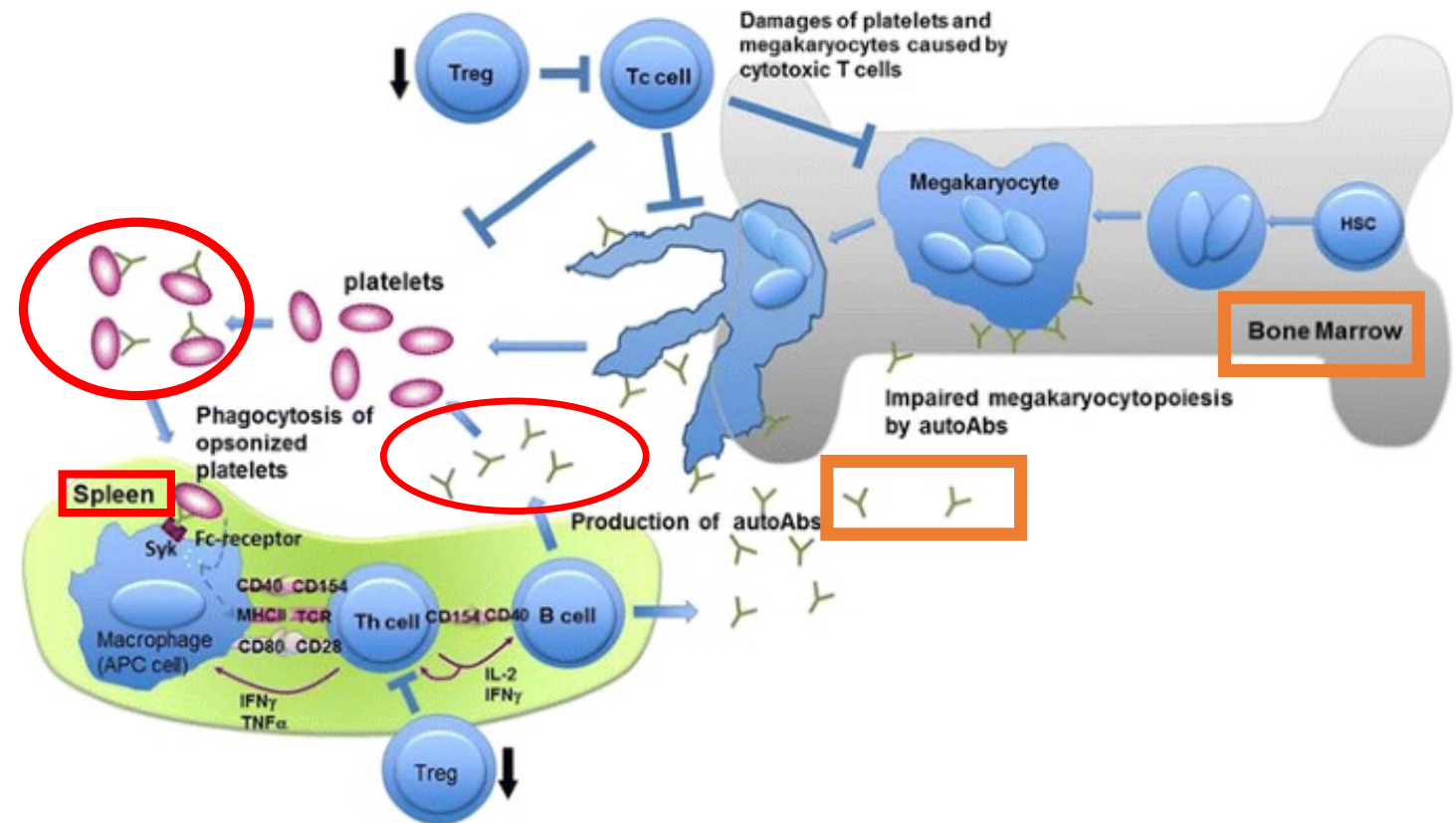
- **EZIOLOGIA:** sconosciuta
- **PATOGENESI:** immunitaria

PRODUZIONE DI AUTOANTICORPI CHE SI LEGANO AD ANTI-GENI DELLA MEMBRANA PIASTRINICA (GPIb, GPIIb, GPIIIa)

FISSAZIONE DEL COMPLEMENTO

RICONOSCIMENTO DA PARTE DEI MACROFAGI

DISTRUZIONE A LIVELLO DI MILZA E FEGATO



PIASTRINOPENIA IMMUNE (PTI) o Moby di Werlhof

2 FORME

ACUTA

- Spesso preceduta da **INFEZIONE VIRALE**
- Elemento dominante: **PORPORA**;
EPISTASSI, GENGIVORRAGIE
- Decorso: **RAPIDO** con risoluzione nel 90%
casi

CRONICA

- Spesso preceduta da **INFEZIONE VIRALE**
- Elemento dominante: **PORPORA**;
EPISTASSI, GENGIVORRAGIE
- Decorso: **RAPIDO** con risoluzione nel 90%
casi

PIASTRINOPENIA IMMUNE (PTI)_Caso clinico

Il nostro paziente che tipo di forma ha?

1) ACUTA

2) CRONICA

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:

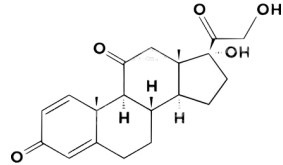
- a) Diatesi emorragica attiva
- b) Conta Piastrinica ($> 0 < 30.000/mm^3$)

TIPO DI TRATTAMENTO

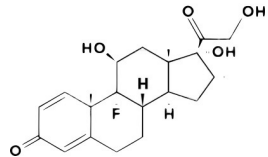
- 1) Sospendere eventuale terapia antiaggregante e/o anticoagulante
- 2) Terapia attiva

PTI: trattamento

PREDNISONA



DEXAMETHASONE

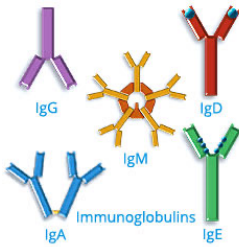


GLUCOCORTICOIDI:

Prednisona: 1 mg/kg/die per OS x 3-4 settimane con graduale riduzione della dose

Desametasone: 20-40 mg per OS x 4 gg ogni 2-4 settimane per 1-4 cicli

- **60-80% risposte; <30% mantiene la remissione a lungo tempo**
- *In chi ricade dopo sospensione tp steroidea, la ripresa del trattamento può indurre 2^a risposta nel 50% dei casi*



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]



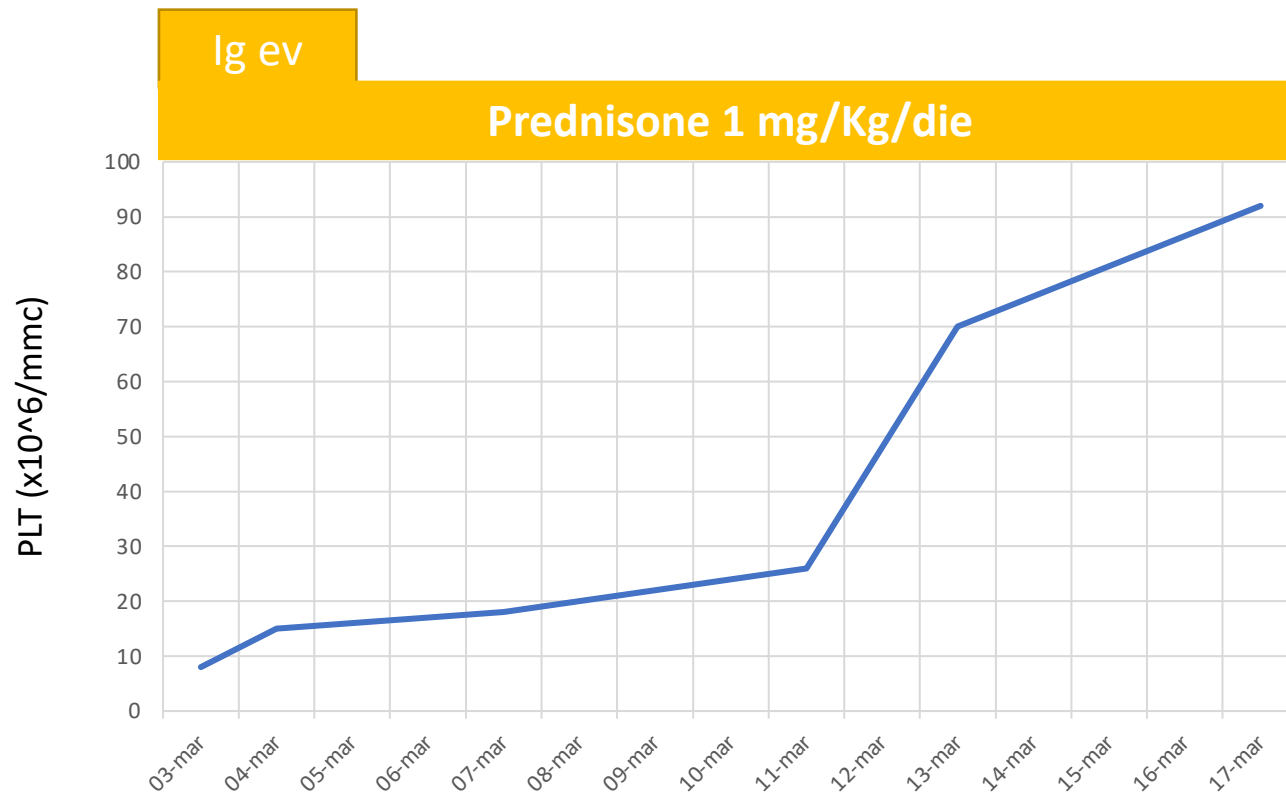
Trasfusione di PLT?

- 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**

N.D., 37 anni

03/03/2017: data la conta piastrinica (3000/mmc) e la diatesi emorragica inizia:

- **Prednisone 1 mg/kg** per 3 settimane e poi tapering
- **Ig e.v.** 1g/kg die x 2 gg



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

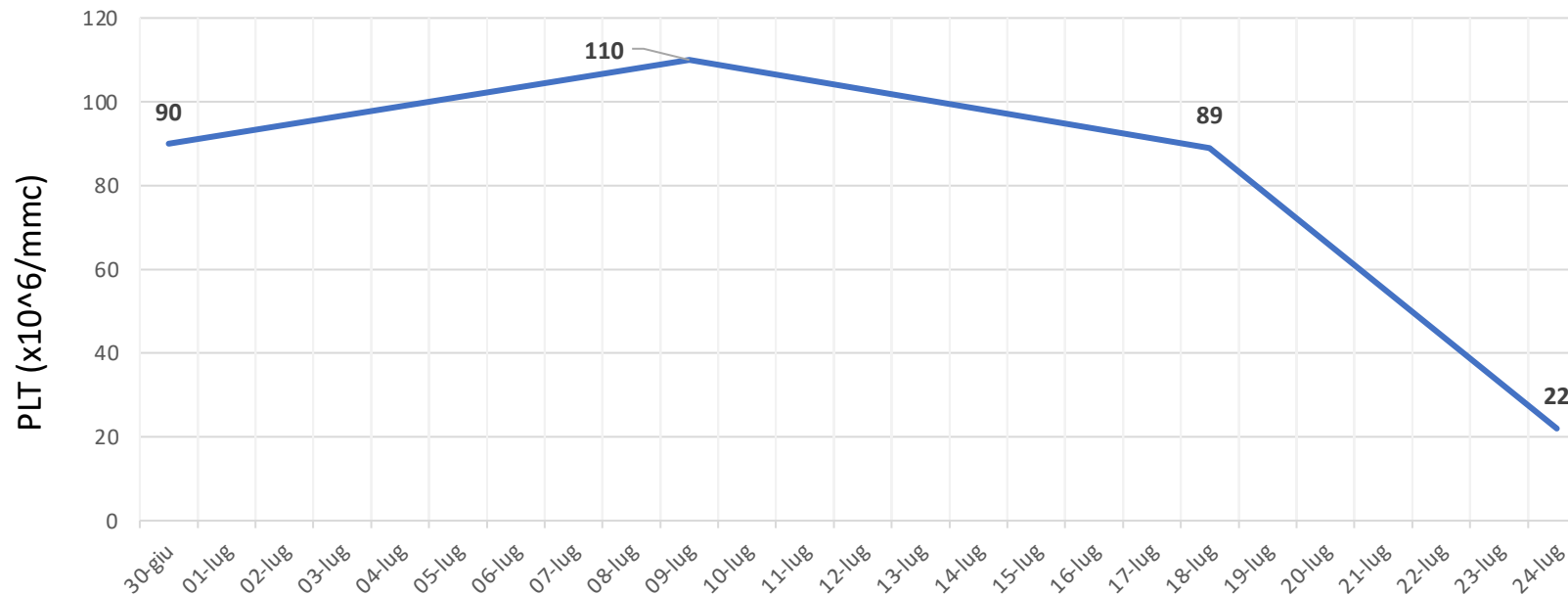
Hb: 13 g/dl

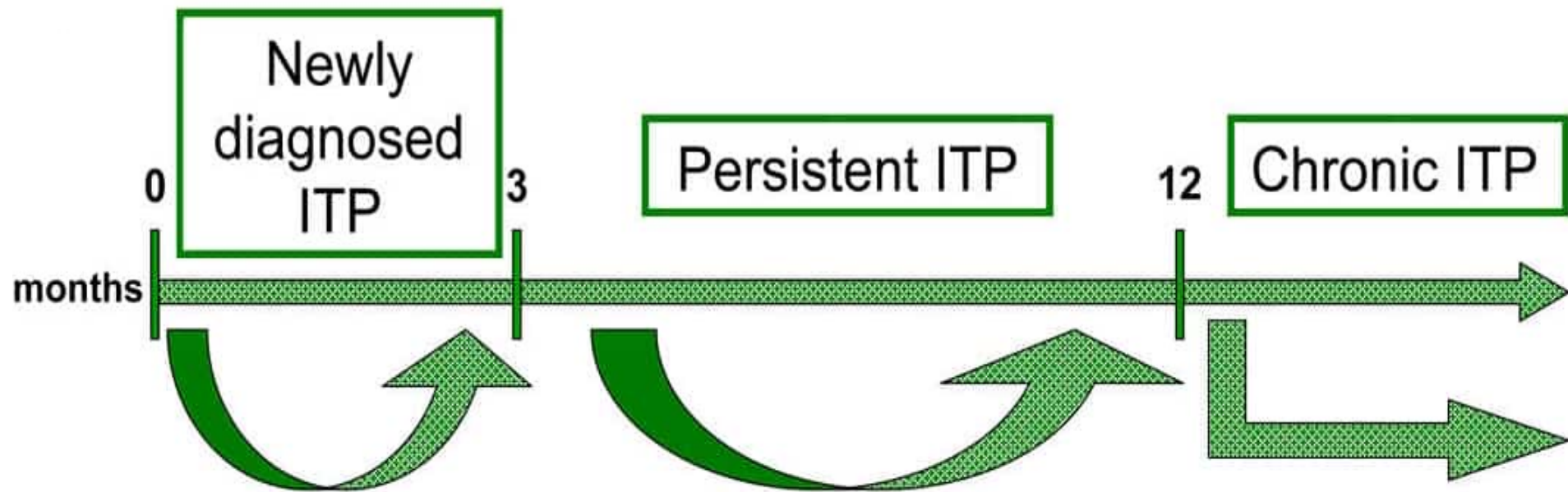
WB: $8.8 \times 10^9/L$

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

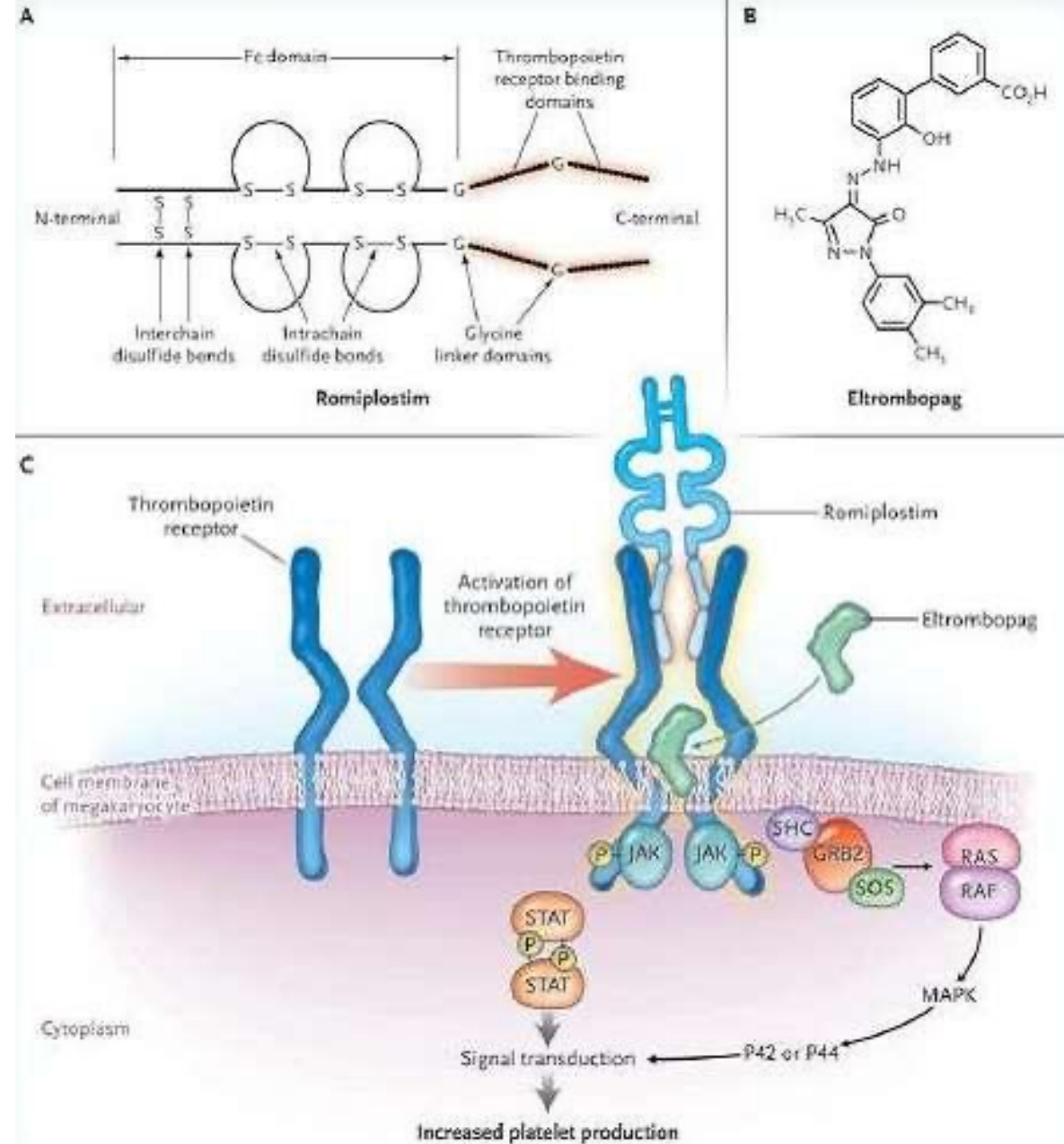
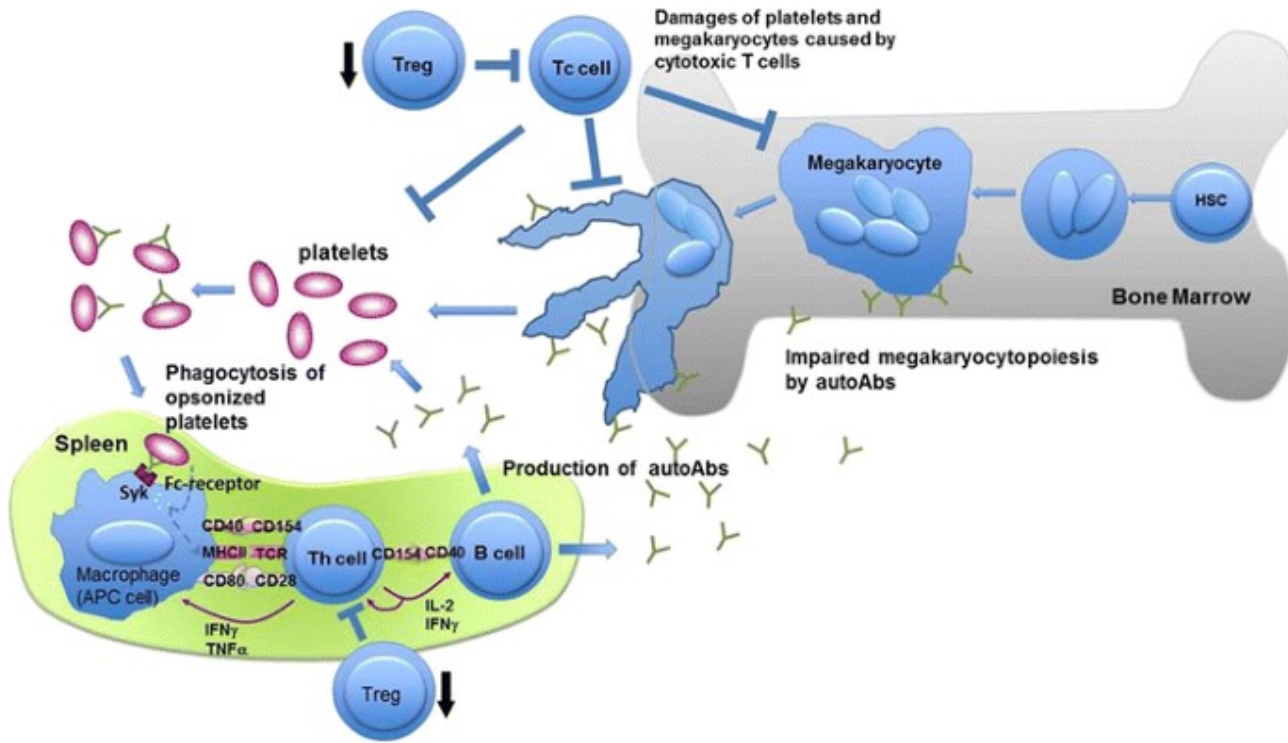


RECIDIVA DI PTI





PTI: trattamento



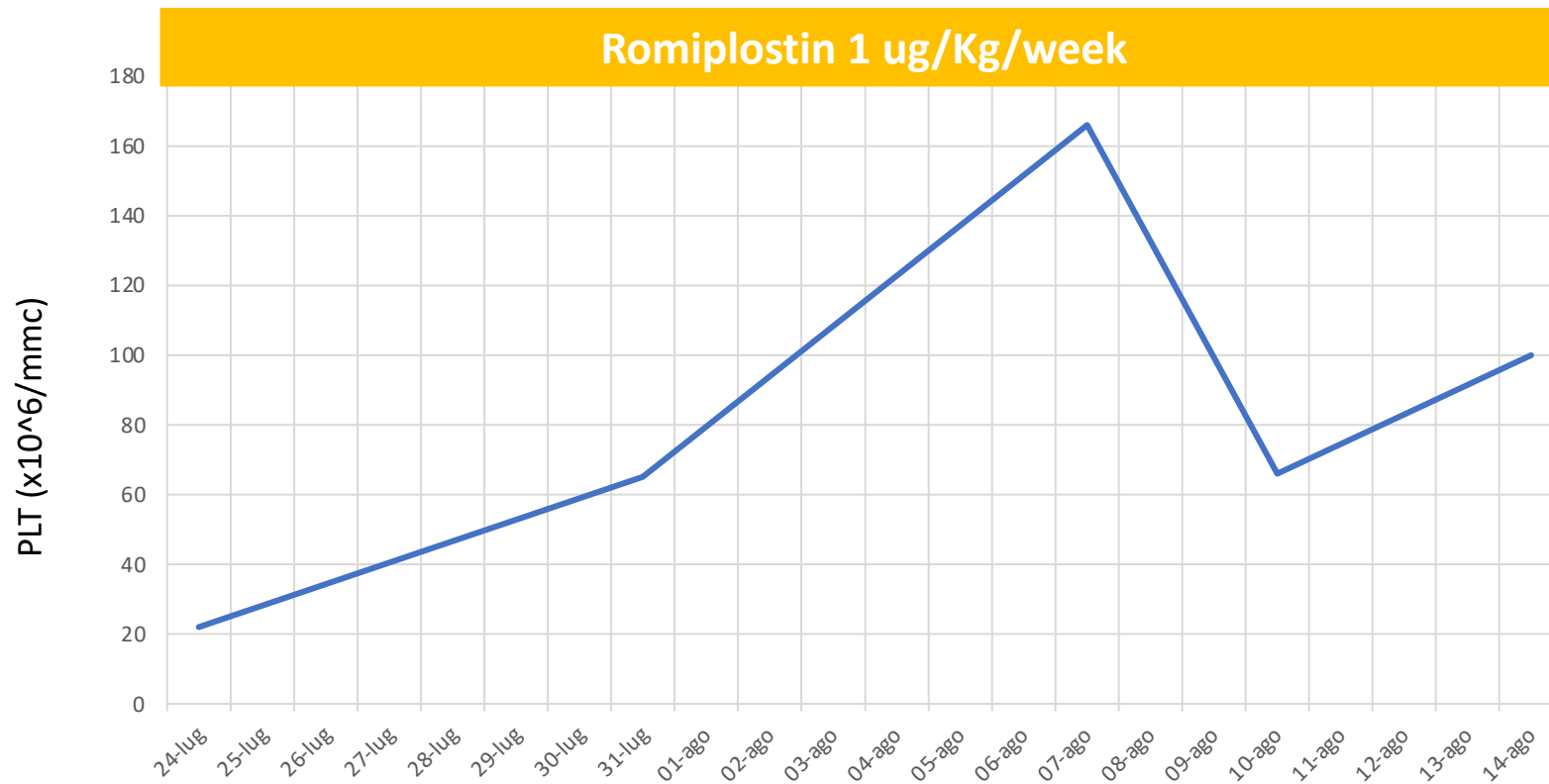
TERAPIA DI 2[^] LINEA PTI

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

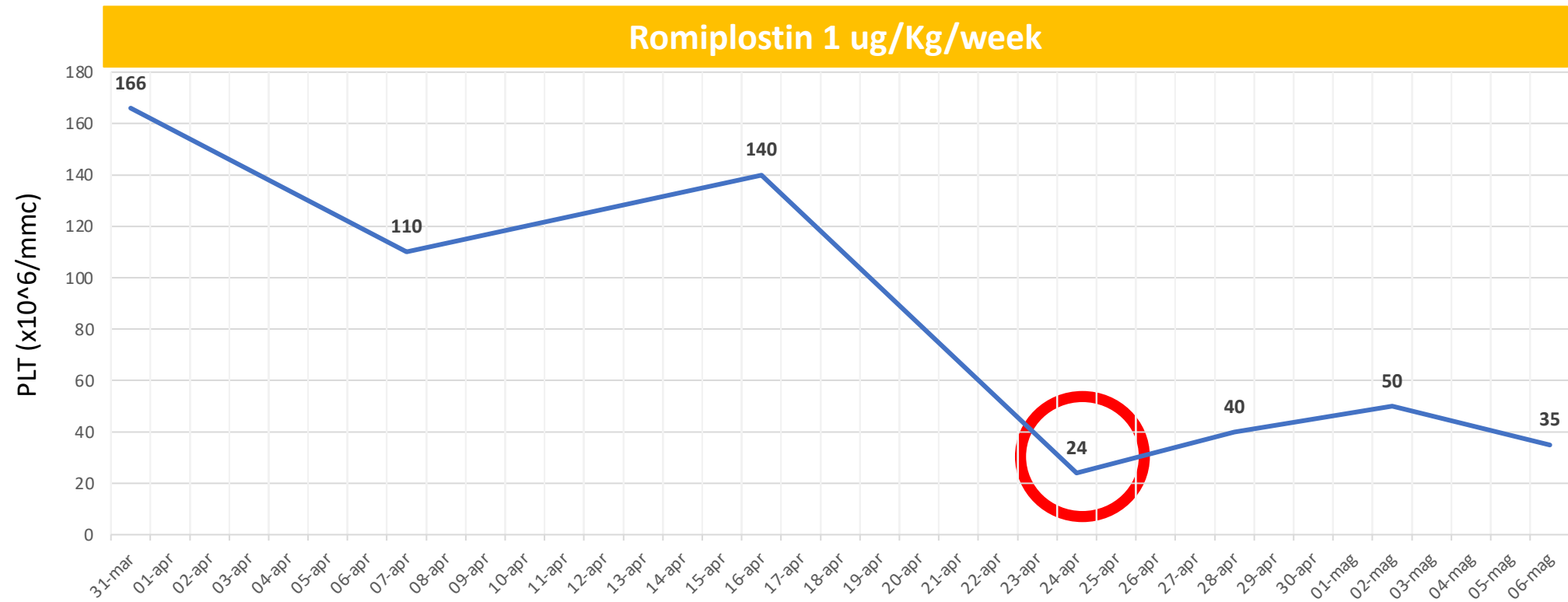
Hb: 13.5 g/dl

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

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



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



PTI: trattamento

- Se PTI CRONICA (> 1 anno) :
 - **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 %

* Includere alcune serie che comprendevano sia adulti che bambini.

- 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.**

PIASTRINOPENIA IMMUNE (PTI)_Cinetica piastrinica

- Per stabilire se sequestro prevalentemente **SPLENICO OD EPATICO**
- La cinetica piastrinica con ^{51}Cr o ^{111}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%

Splenectomia

Prima della splenectomia:

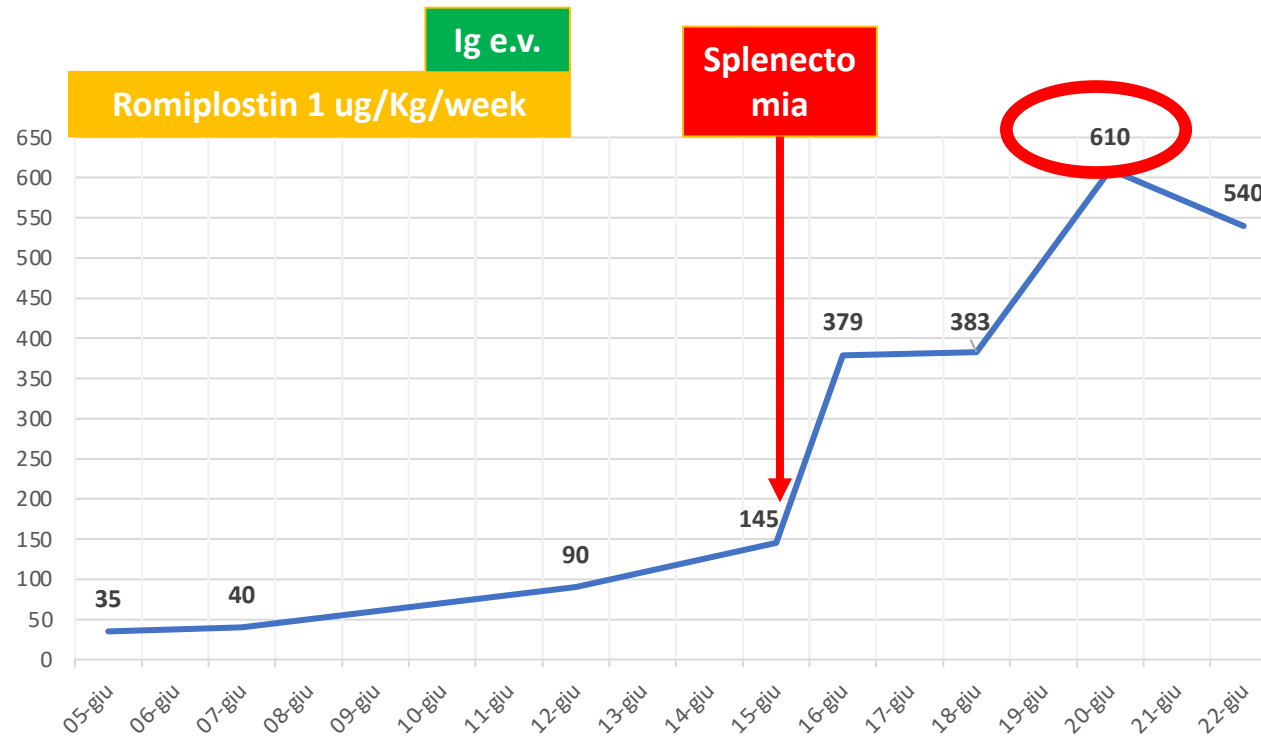
VACCINARE il paziente contro microrganismi capsulati:

- **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: 15/10/2023 (a più di 6 anni dalla diagnosi e a 5 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