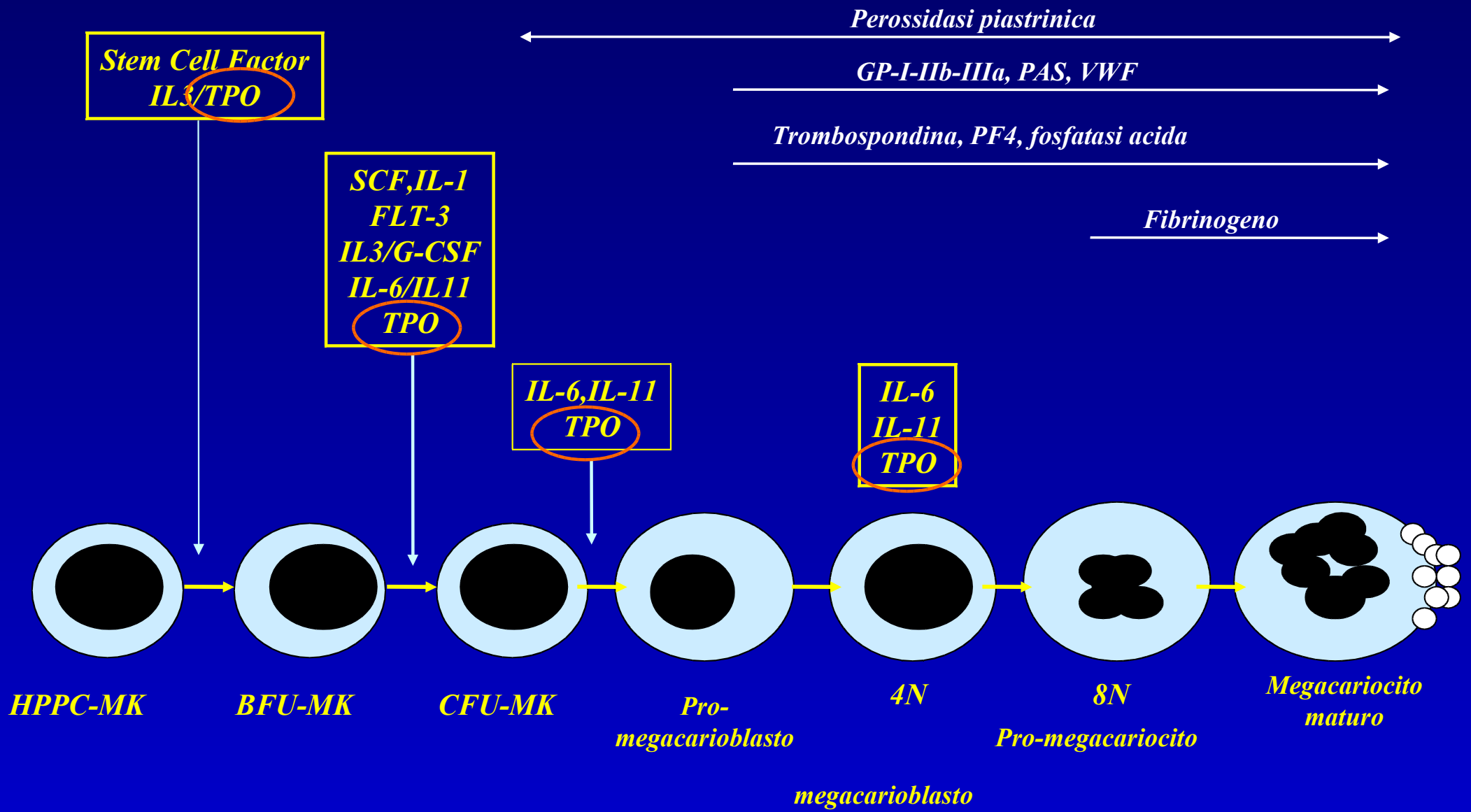
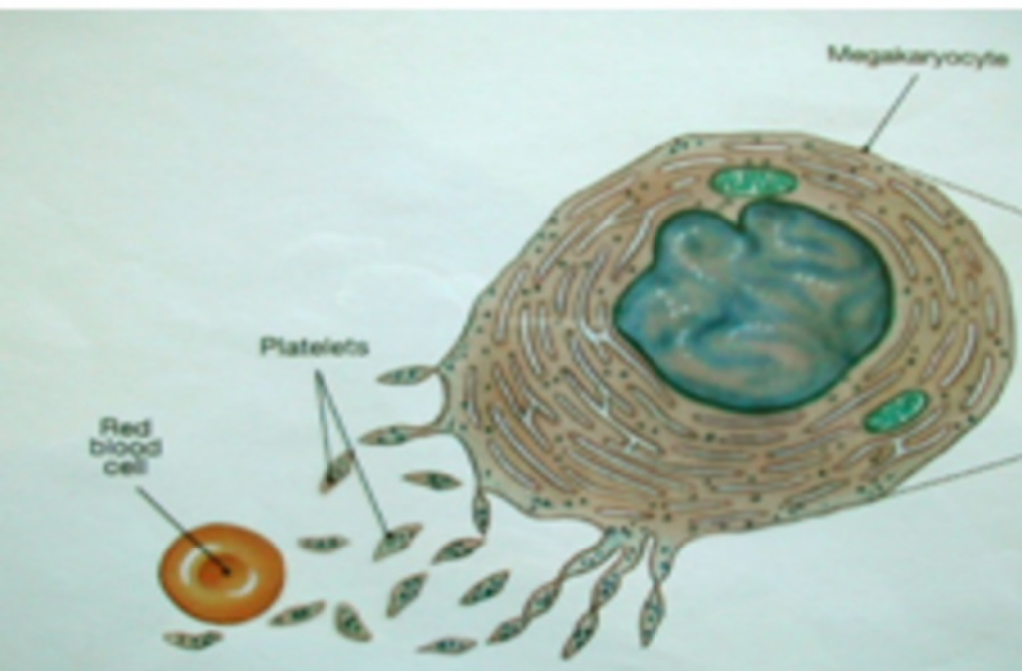
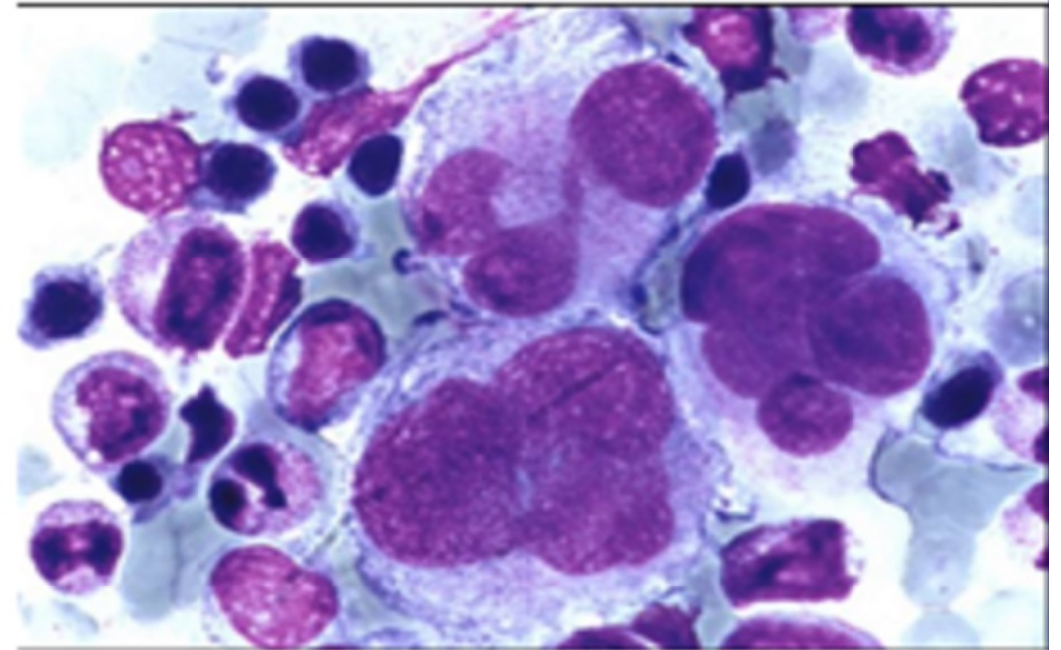


MEGACARIOCITOPOIESI



Megacariocitopoiesi:

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

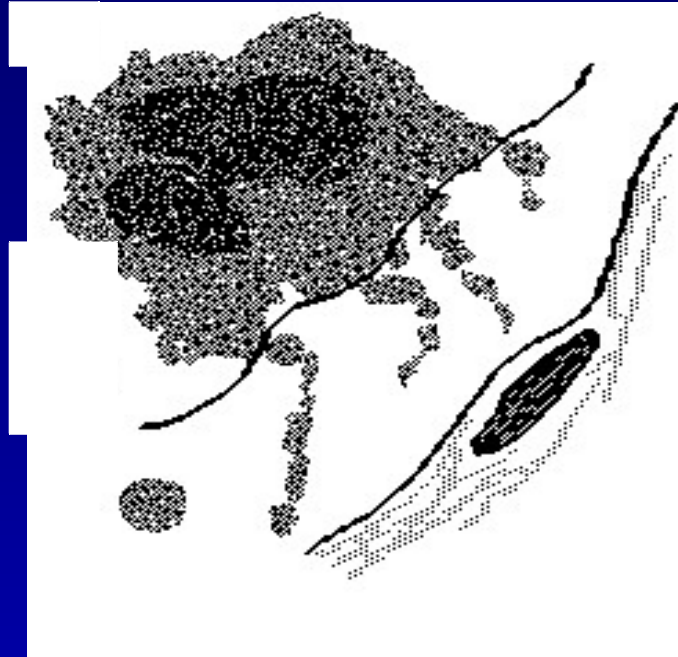
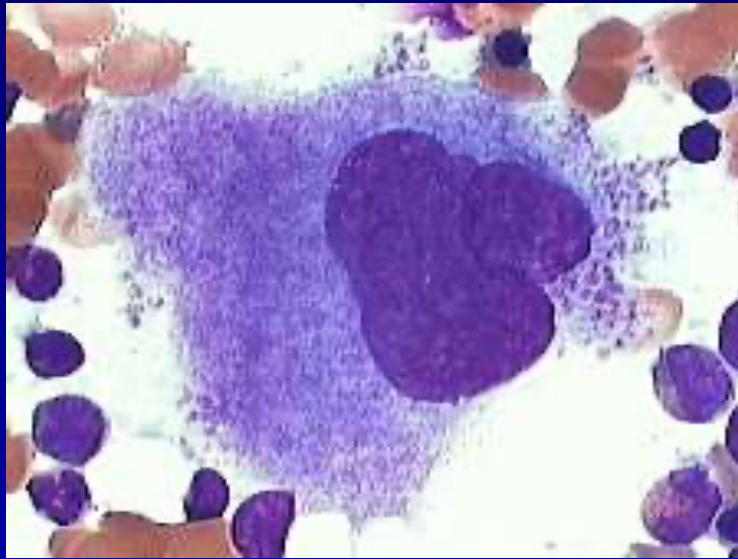


Piastrinopoiesi:

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

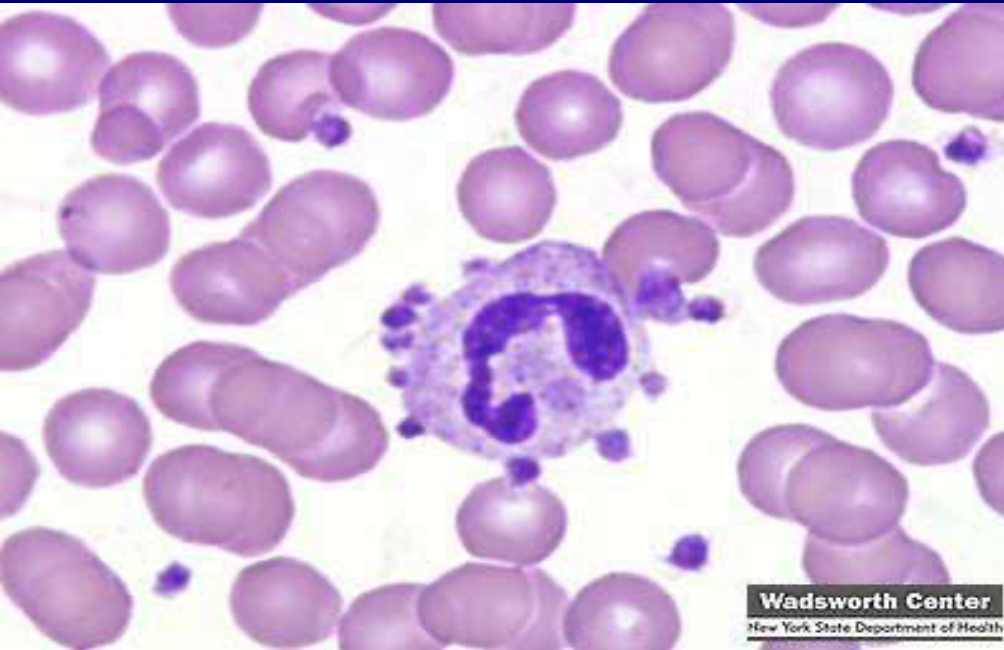


Megacariocita



- 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



α -granuli

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

δ -granuli
(corpi densi)

ATP, ADP, GTP, GDP, pirofosfato
ortofosfato, calcio-ioni, Mg-ioni
serotonina, adrenalina, istamina

λ -granuli
(lisosomi)

Fosfatasi acida, aril-solfatasi
 β -glucuronidasi, galattosidasi

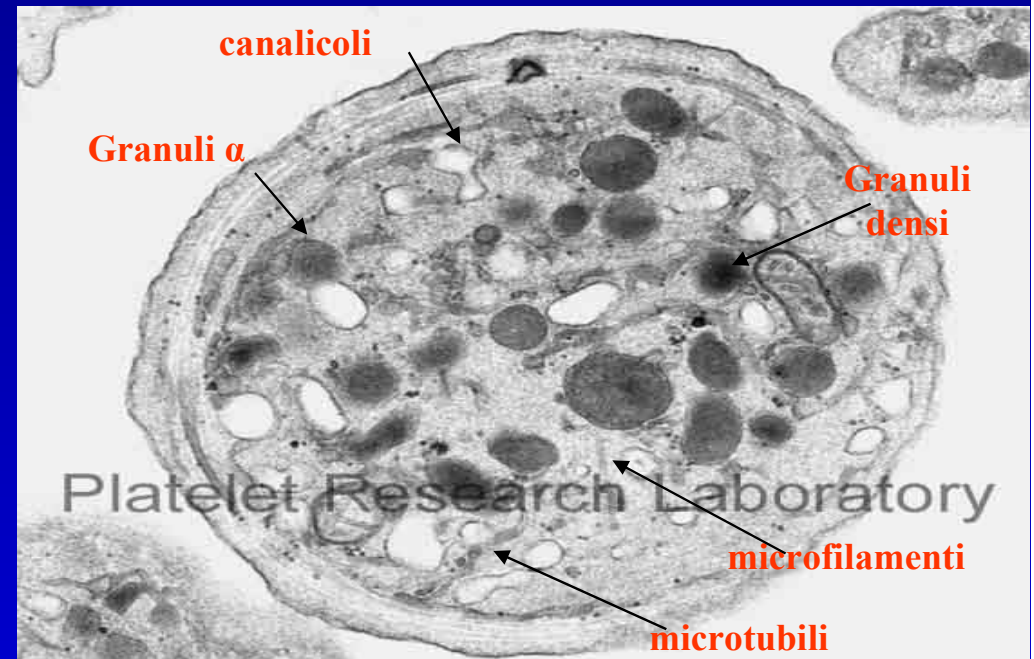
Perossisomi **catalasi**

Mitocondri

enzimi del metabolismo
energetico

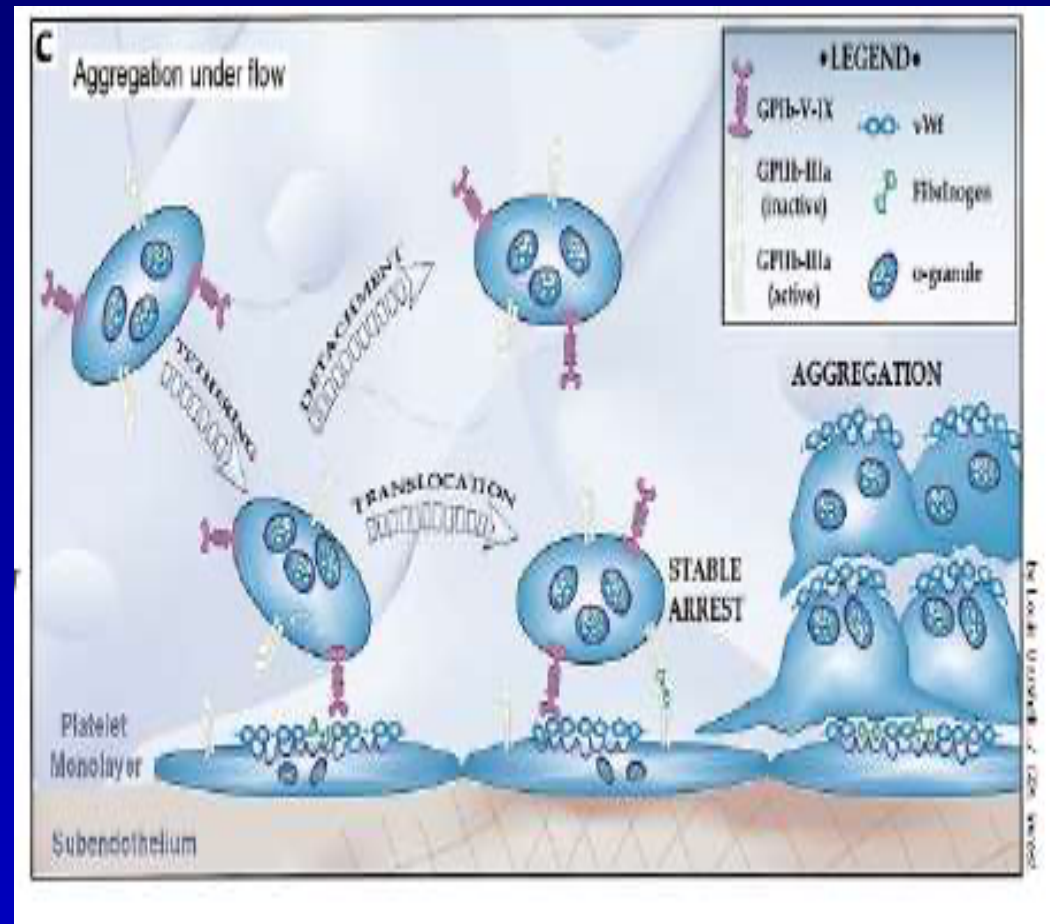
Granuli di glicogeno

glicogeno



Funzioni piastriniche

- **Step 1:** Adesione
- **Step 2:** Rilascio contenuto dei granuli (ADP, trombina, catecolamine)
- **Step 3:** Aggregazione
- **Step 4:** Formazione del coagulo (fibrina)
- **Step 5:** Retrazione del coagulo



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

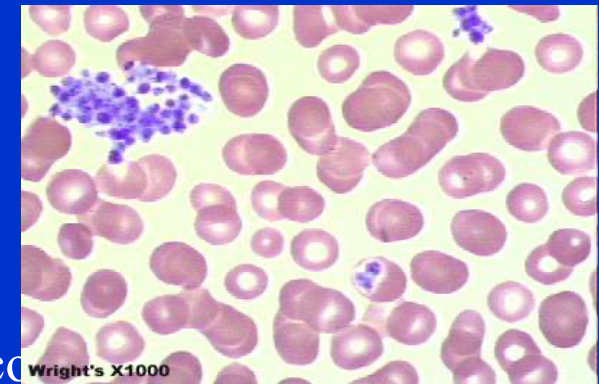
CAUSE:

1. agglutinazione di PLT

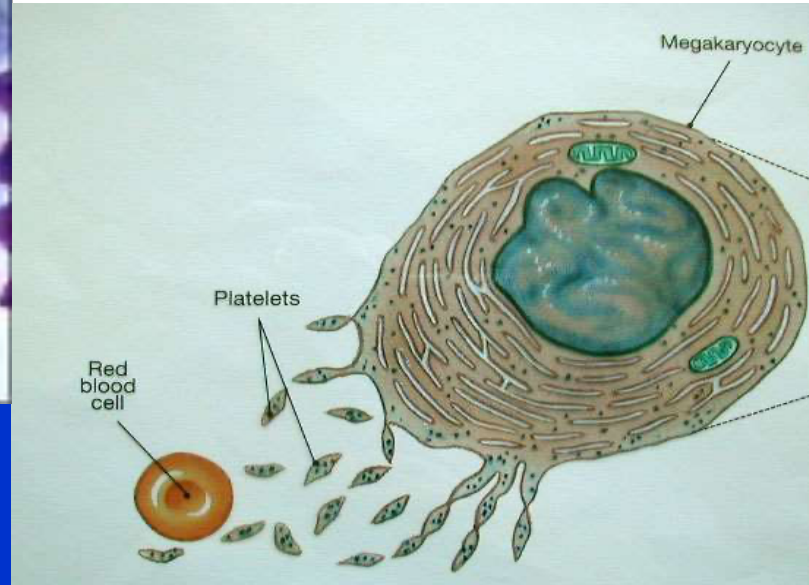
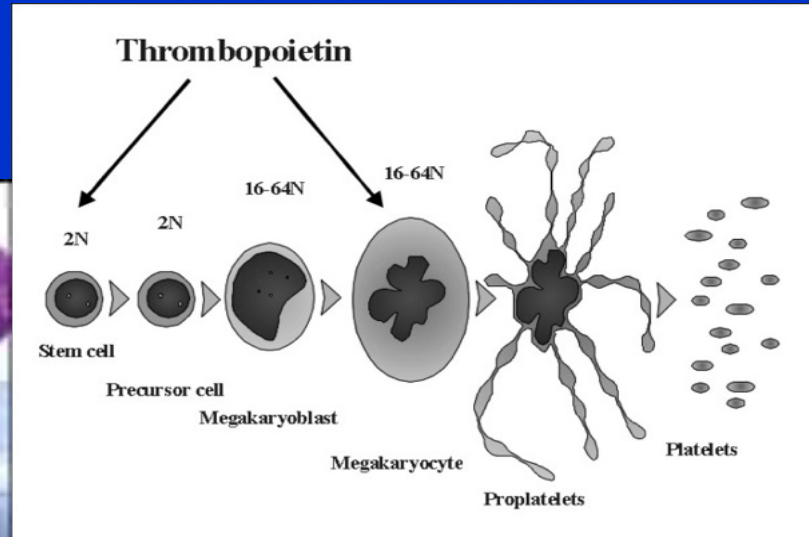
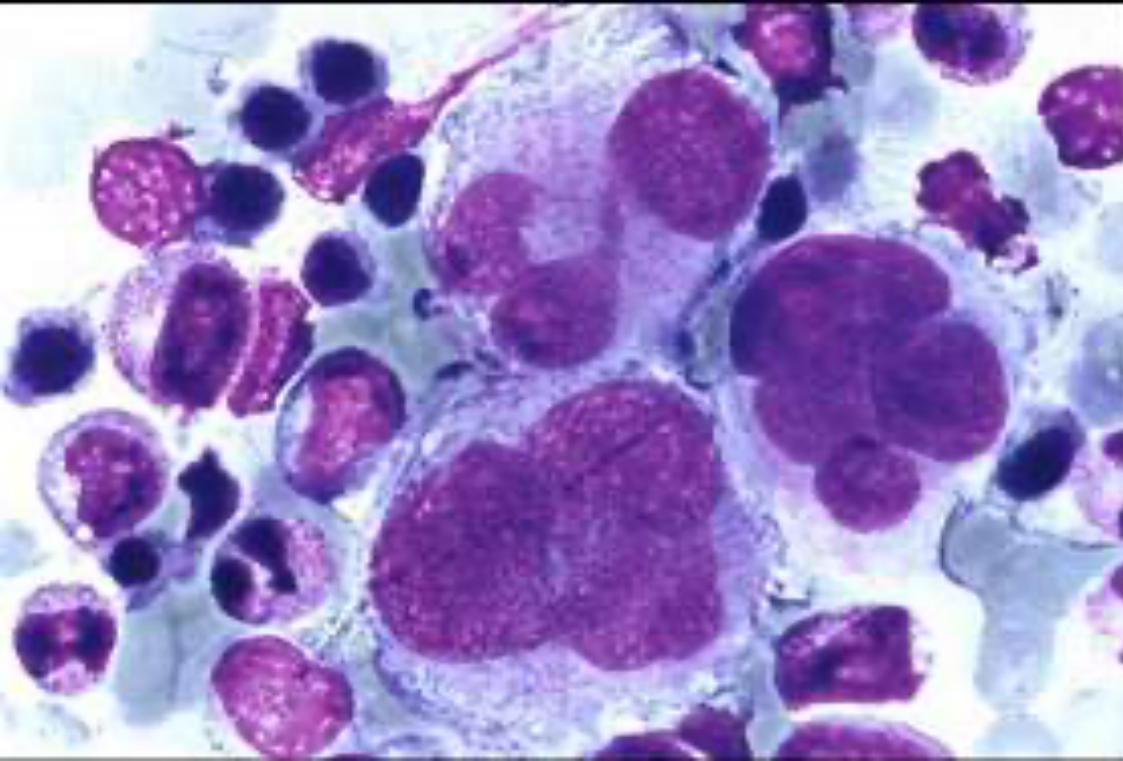
(EDTA favorisce l'esposizione di antigeni piastrinici che vengono ricoperti da anticorpi, così si osservano gli aggregati)

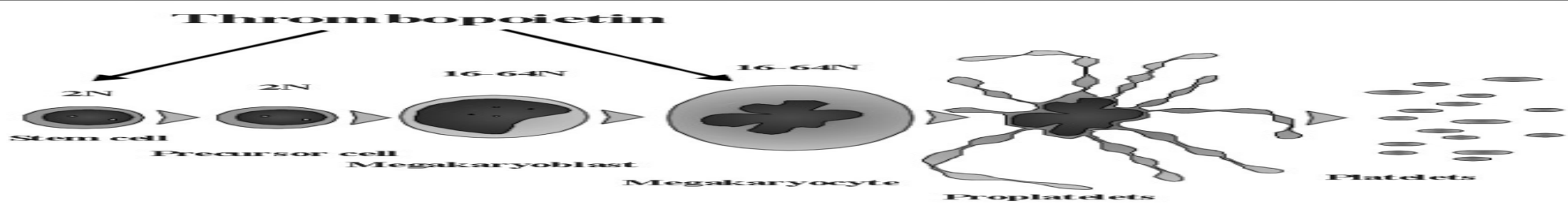
2. Satellitismo delle PLT

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



MEGACARIOCITOPOIESI





| GRUPPO | I | II | III | IV | V |
|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| MEGACARIOCITOPOIESI | Difettiva | Normale | Normale | Normale | Normale |
| PRODUZIONE PIASTRINICA | Normale | Difettiva | Normale | Normale | Normale |
| DISTRUZIONE PIASTRINICA | Normale | Normale | Aumentata | Normale | Normale |
| CONSUMO PIASTRINICO | Normale | Normale | Normale | Aumentato | Normale |
| EMARGINAZIONE PIASTRINICA | Normale | Normale | Normale | Normale | Aumentata |



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 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

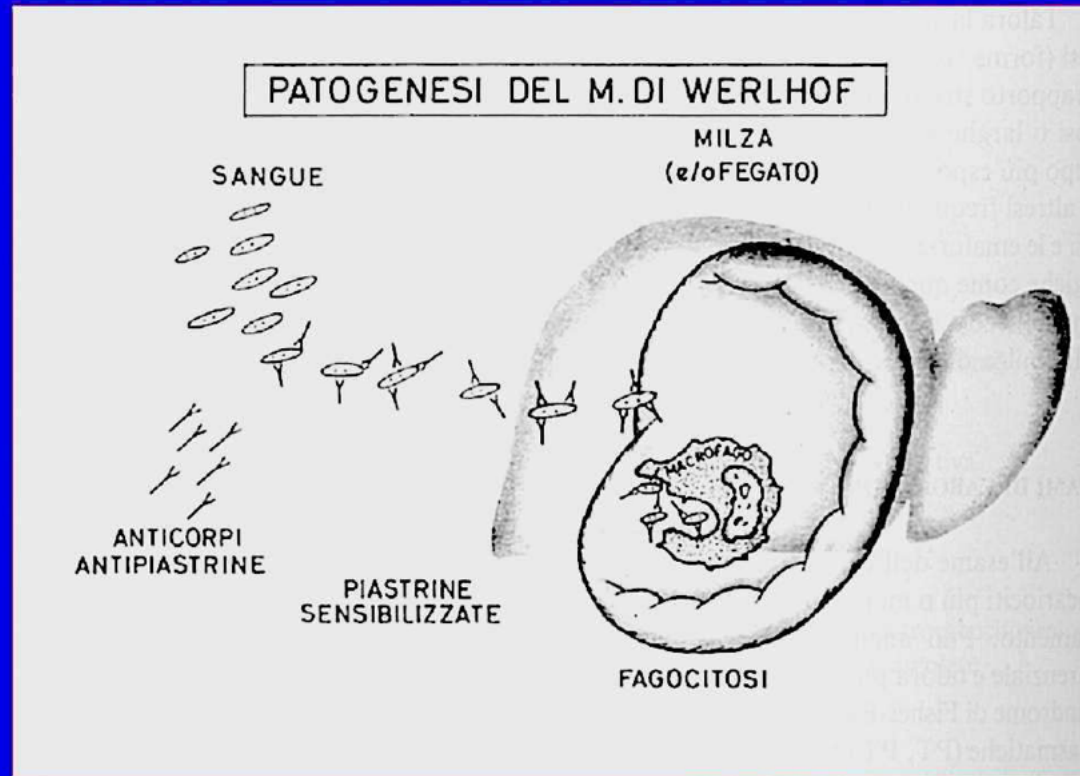


RICONOSCIMENTO DA PARTE DEI MACROFAGI



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

SPESSO 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}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% |

PTI CRONICA

RISULTATI AD UN MESE DALLA SPLENECTOMIA

| <i>Sedi del sequestro</i> | <i>Remissione completa (P > 150.000/mm³)</i> | <i>Remissione parziale (P 80.000-150.000/mm³)</i> | <i>Insuccesso (P < 80.000/mm³)</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

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
CONSEQUENTE 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)

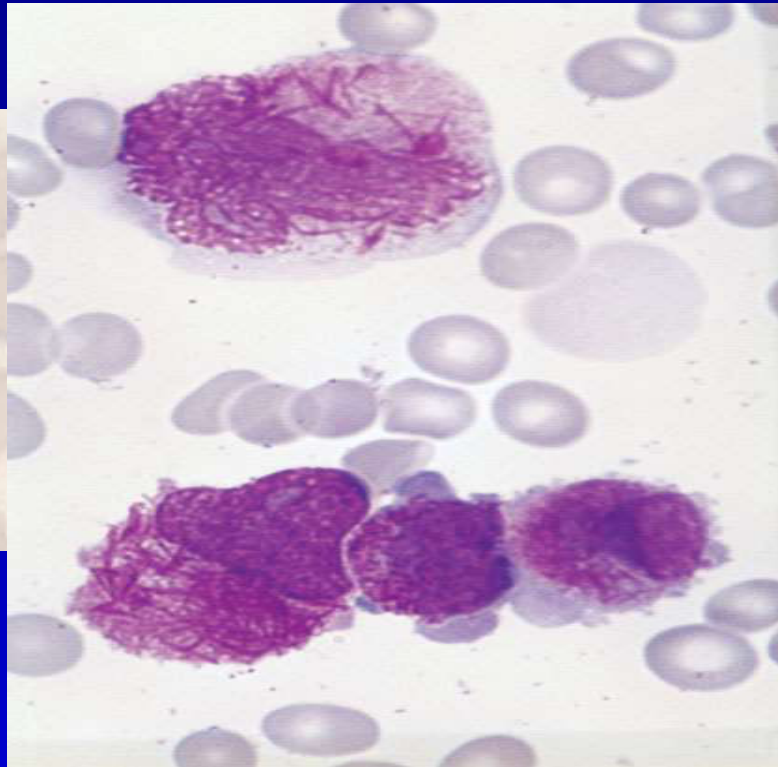
OVERT CID
(LABORATORIO + CLINIC)

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^{1, 2}

EDWARD L. AMOROSI, M.D.¹ AND JOHN E. ULTMANN, M.D., F.A.C.P.²

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



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 ≥ 2 al microscopio ottico (100x)

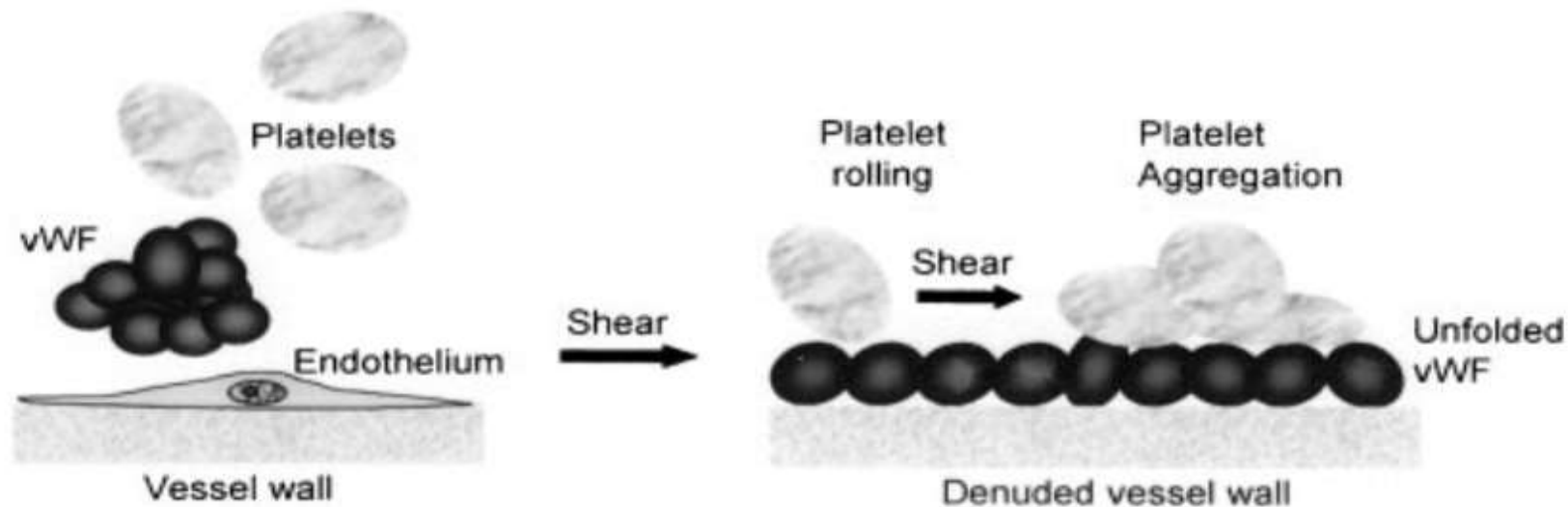


- **Trombocitopenia**

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

| Parametri | CID | PTT |
|-------------------------------------|-----------------|------------------------|
| 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



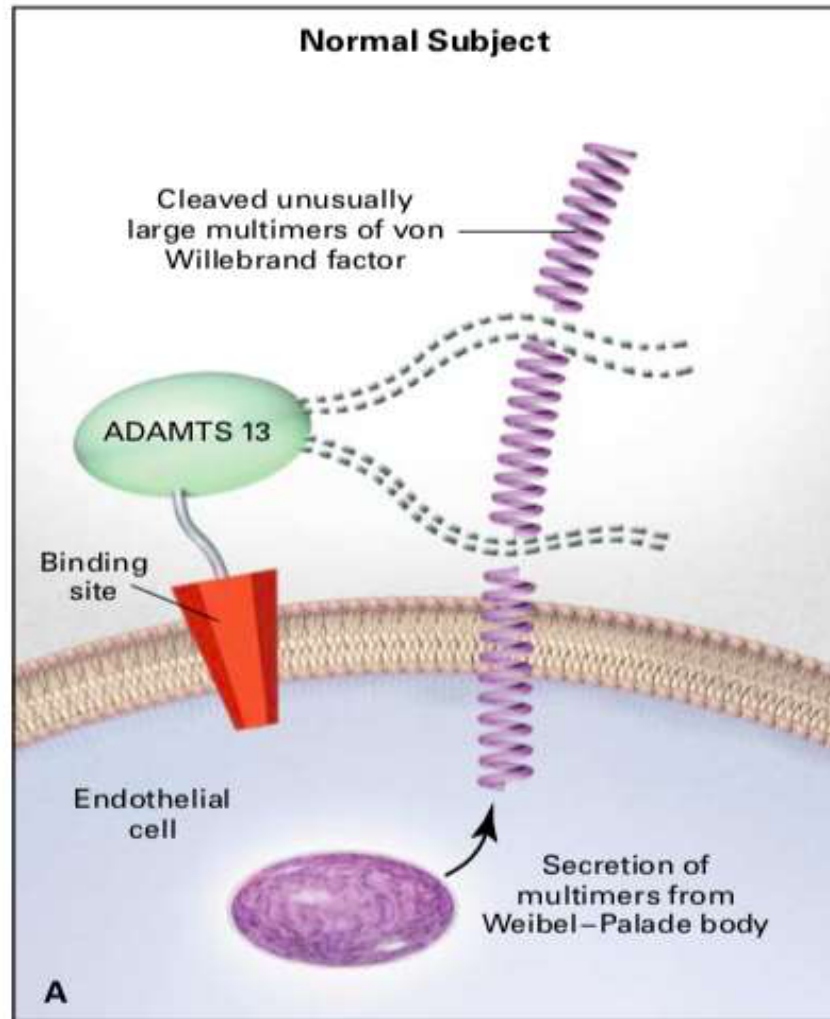
“shear stress”: espone i siti di legame del vWF

- 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

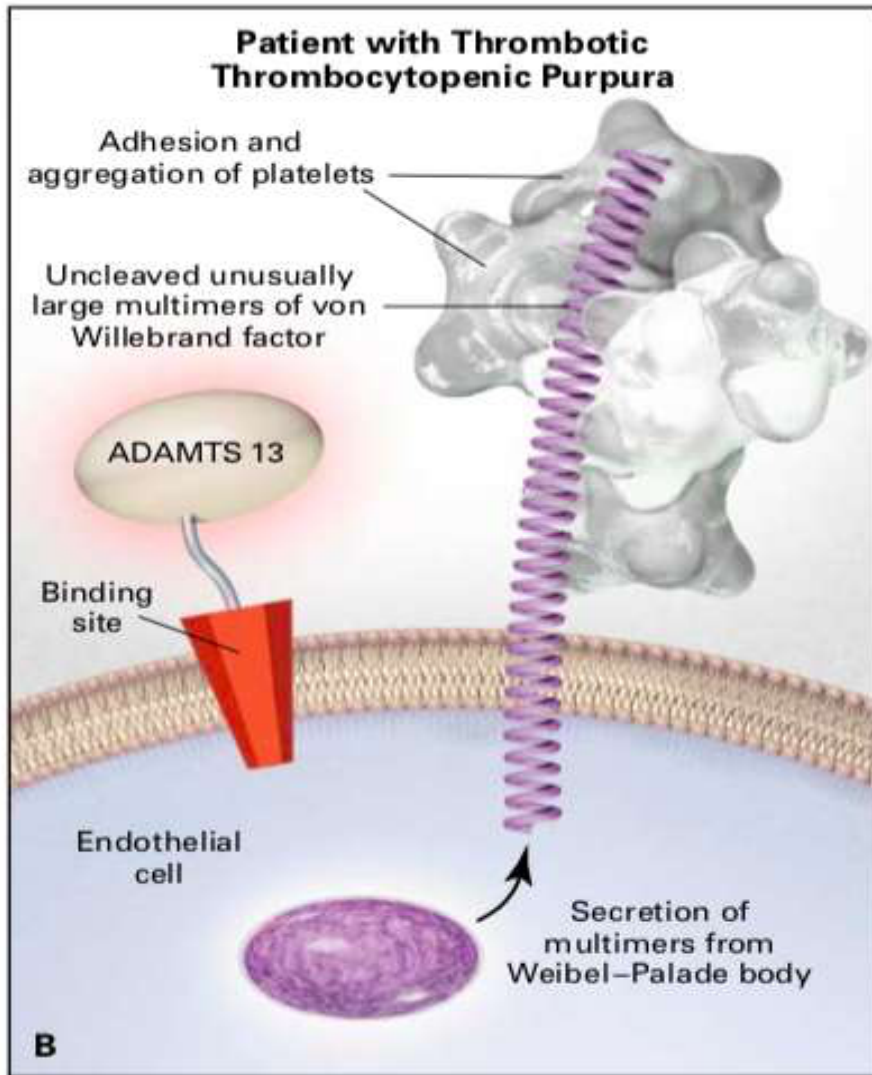
- Gene sul **cromosoma 12**
- **Sintesi:**
 - 70% cell endoteliali
 - 30% megacariociti
- **Deposito:** corpi di Weibel-Palade, granuli alfa piastrine
- Secrezione nel plasma e subendotelio dopo stimoli fisiologici (trombina, adrenalina, vasopressina)
- **Legge e stabilizza fattore VIII** in circolo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

PTT_Patogenesi: ADAMTS 13



- Conosciuta come vWFCP (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



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

ADAMTS13 assente o severamente ridotto:

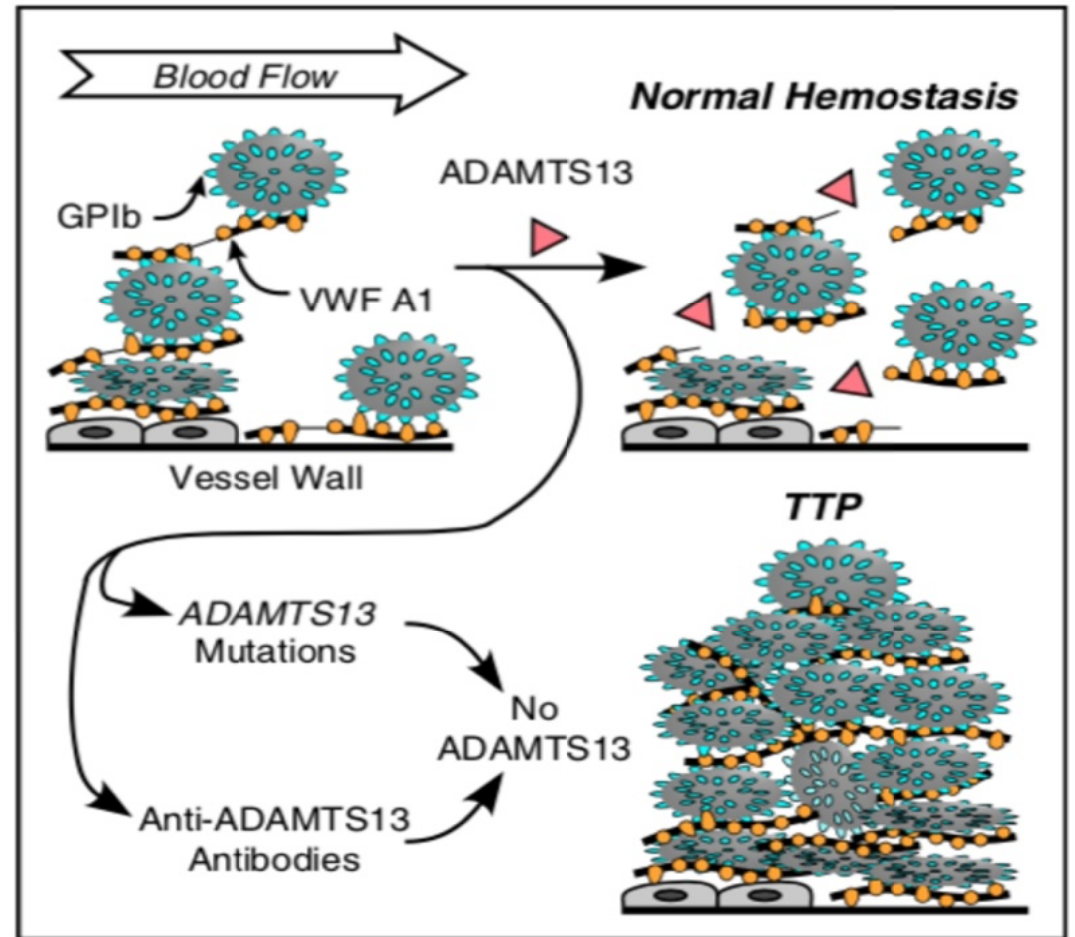
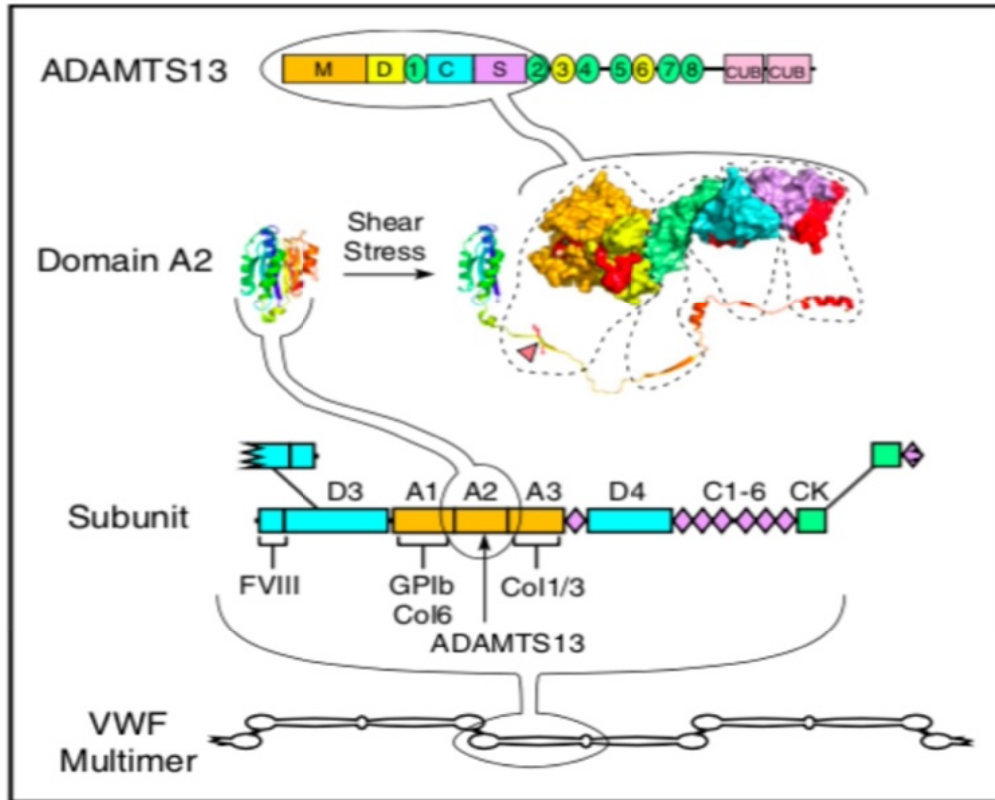
- Deficit congenito attività ADAMTS13
- Ridotta sopravvivenza o produzione ADAMTS13
- Deficit acquisito ADAMTS13
- Autoanticorpi bloccano recettore cell endoteliale per ADAMTS13

→ 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

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)

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

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

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

PTT_Terapia

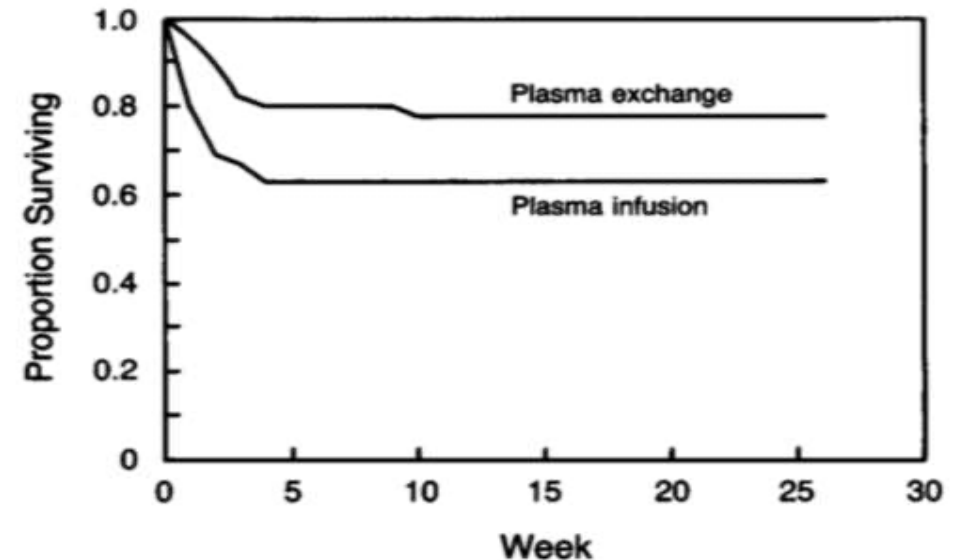
1991: Plasma exchange

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:**

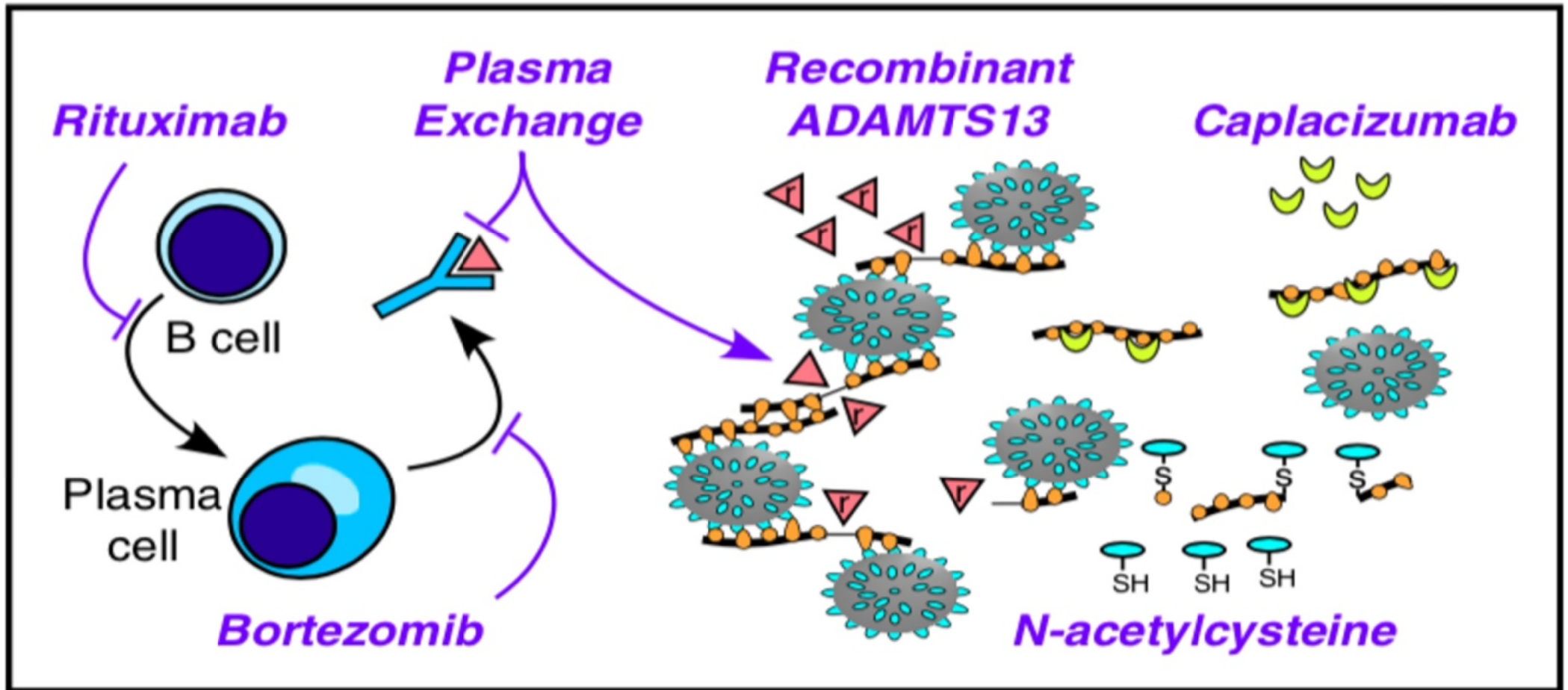
- Metilprednisolone 1,5 mg/kg/die in 2 somministrazioni dopo il PE

- **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