

Ematologia



Il Sangue...

- Il sangue è un tessuto connettivale di consistenza liquida di colore rosso caratteristico
- Il sangue è formato da **elementi figurati** (eritrociti, leucociti e piastrine) e da una **sostanza intercellulare liquida** di colore giallo pallido, denominata plasma
- Il **plasma** è la componente fluida del sangue, cioè il sangue deprivato degli elementi figurati, ma che contiene i fattori della coagulazione
- Il **siero** identifica quel liquido normalmente chiaro che si separa dal sangue quando questo viene lasciato coagulare. Quindi il siero è la componente liquida del sangue che rimane dopo la rimozione degli elementi figurati e del coagulo di fibrina
- Il sangue può essere prelevato dalle arterie, dalle vene o dai capillari.
- Il sangue venoso (o il sangue capillare) è di scelta per le indagini chimico-cliniche di routine. Il sangue arterioso è standard per lo studio degli equilibri acido-base e dei gas del sangue

Plasma

It contains albumin, fibrinogen, immunoglobulins, lipids (lipoproteins), hormones, vitamins, and salts as predominant components

Buffy coat

(leukocytes and platelets, 1%)

Red blood cells

(42%–47%)



Serum

A protein-rich fluid **lacking fibrinogen** but containing albumin, immunoglobulins, and other components

Blood clot

A fibrin-containing network trapping blood cells



Blood collected in the presence of an anticoagulant (heparin or sodium citrate) and centrifuged

Blood collected without an anticoagulant and left to coagulate

Il Sangue...

- Il sangue è un tessuto formato da una **sospensione di cellule (~45%) in un liquido chiamato plasma (~55%)**
- Costituisce circa 1/12 del peso corporeo, circa quindi **5-6 litri**
- Svolge numerose ed **importanti funzioni**:
 - **Respiratoria**: per mezzo dell'emoglobina contenuta negli eritrociti, porta l'ossigeno ai vari tessuti e ne preleva l'anidride carbonica (CO₂)
 - **Nutritiva ed escretiva**: trasporta sostanze nutritive (amminoacidi, zuccheri, sali minerali) e raccoglie quelle escrete dai vari apparati che verranno eliminate attraverso il filtro renale od elaborate dal fegato
 - **Regolazione**: Il sangue trasporta inoltre ormoni, enzimi e vitamine
 - **Difesa**: Presiede anche alla difesa dell'organismo attraverso l'azione svolta dai globuli bianchi
 - **Termoregolatrice**
 - Mantenimento del tasso idrico
 - Regolazione dell'**emostasi**
 - Mantenimento della pressione osmotica (minerali) e oncotica

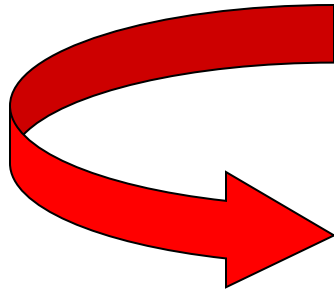
Emocromo

L'emocromo, abbreviazione comunemente usata per **esame emocromocitometrico**, è un esame di laboratorio completo del sangue, che determina la quantità dei globuli (leucociti o globuli bianchi, eritrociti o globuli rossi, e trombociti o piastrine), i livelli dell'ematocrito (HCT), e dell'emoglobina (Hb), nonché diversi altri parametri del sangue.

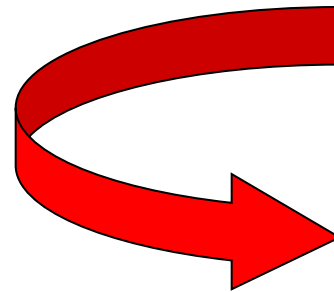
**Uno degli esami più richiesti, semplice e poco costoso,
utile a fornire preziose informazioni di salute
....Eppure si tende a non leggerlo!**

Esame emocromocitometrico

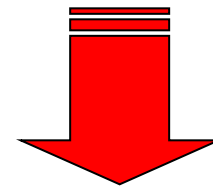
Esame di primo livello



Orientarsi bene tra tante sigle e numeri



Corretta interpretazione



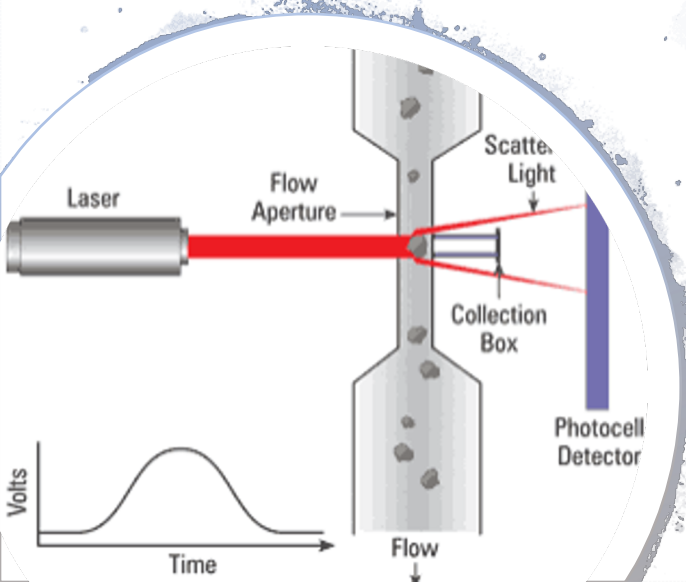
DIAGNOSI

Come si fa...

Il campione di sangue necessario (pochi millilitri) viene prelevato attraverso un ago inserito in una vena superficiale di un braccio.

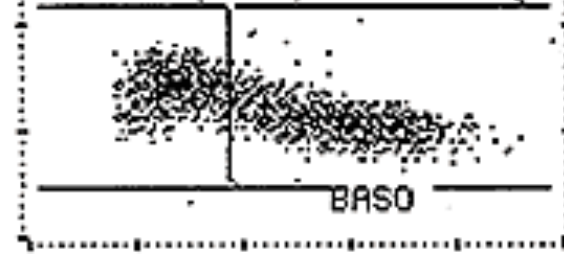
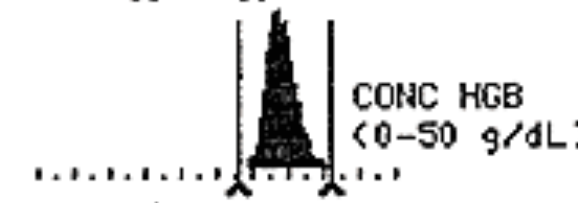
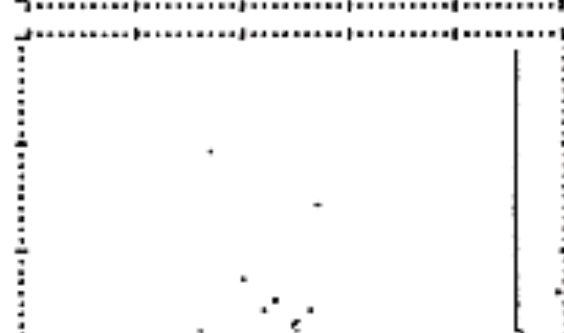
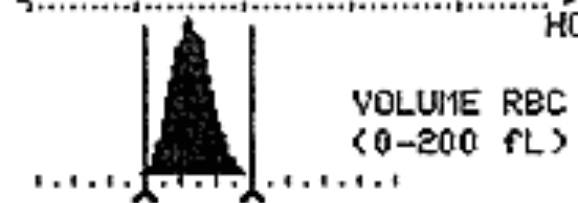
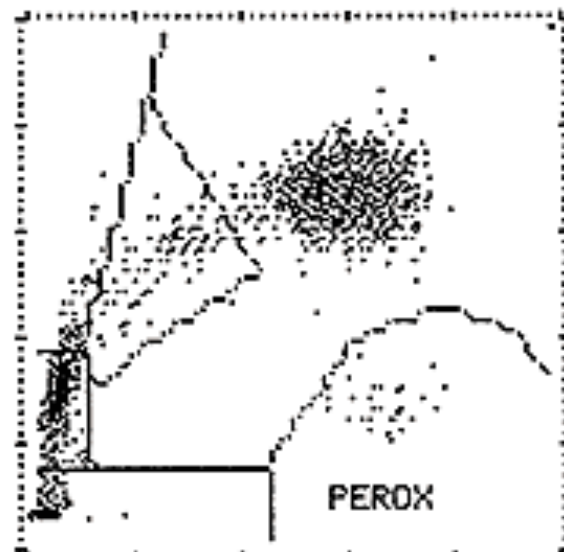
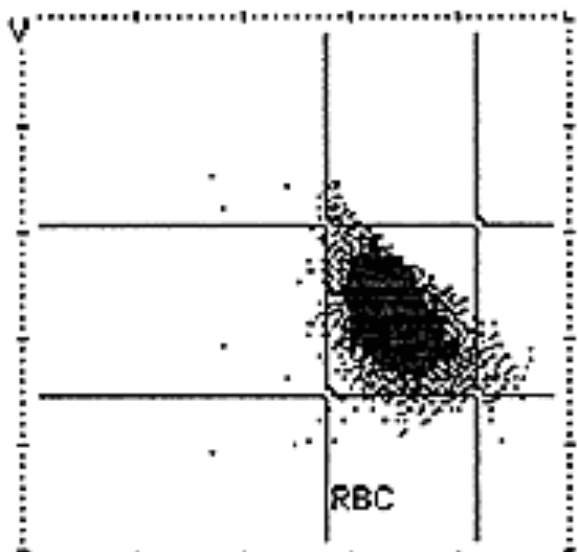
Il sangue prelevato viene conservato a temperatura ambiente in una provetta contenente un anticoagulante (**EDTA**, citrato, ecc.).

Successivamente analizzato in laboratorio di analisi con un macchinario elettronico chiamato contaglobuli che può funzionare sia manualmente che automaticamente. Tramite un sistema di vuoto aspira il sangue dalle provette mandandolo in tre diverse camere dove verranno contati, con un sistema impedenziometrico, due volte i diversi componenti del sangue (RBC - globuli rossi, WBC - globuli bianchi, PLT e basofili). La media aritmetica delle due conte darà il valore finale, il tutto in poche decine di secondi.



N. SEQ. 0000126
 ORA 12:38 18/01/01
 SIS# 829
 ID

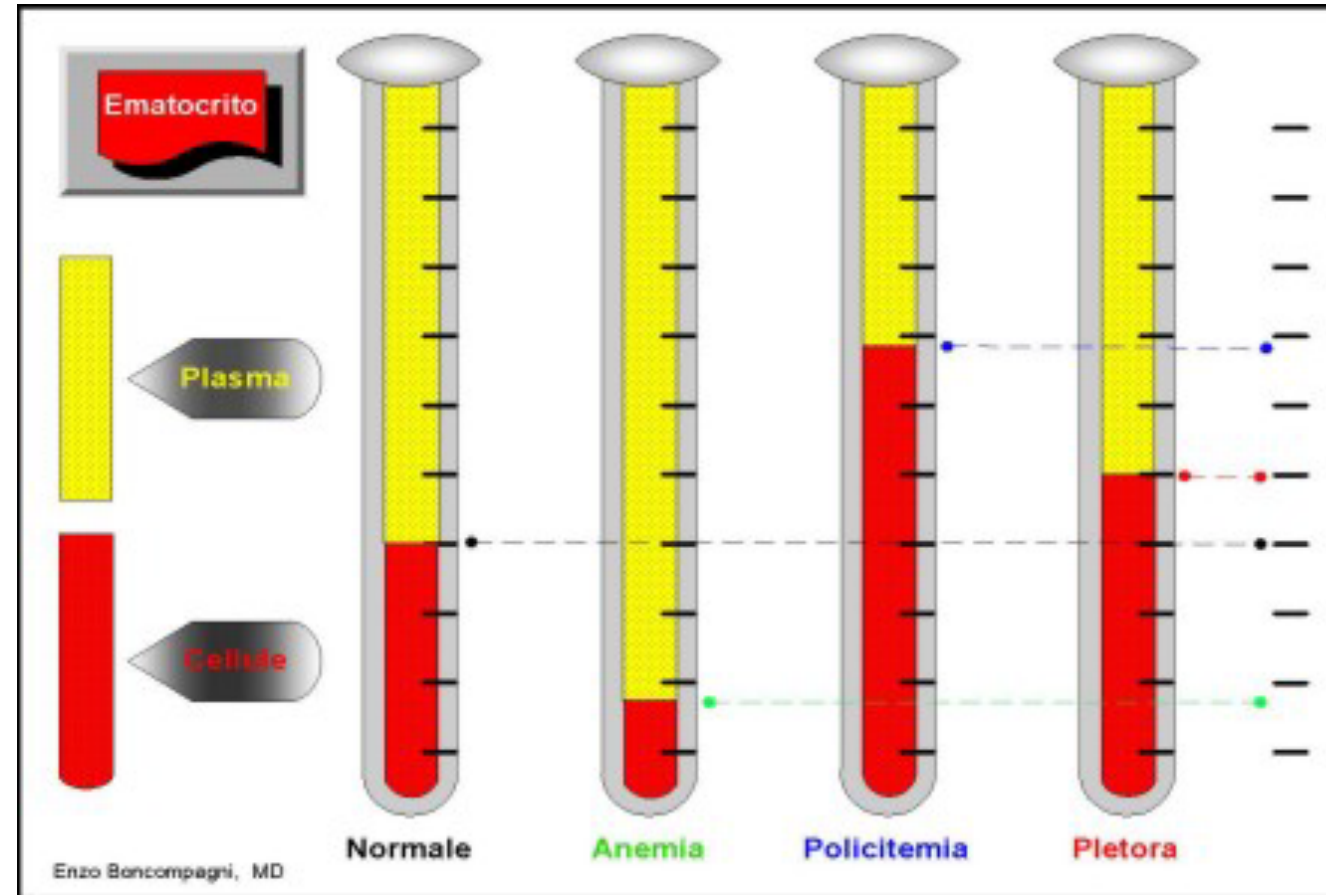
EMIOCRONO		
HBC	6.23	$\times 10^3/\mu\text{L}$
RBC	4.26	$\times 10^6/\mu\text{L}$
HGB	12.7	g/dL
HCT	37.1	%
MCV	87.1	fL
MCH	29.9	pg
MCHC	34.3	g/dL
RDW	13.1	%
HDW	2.21	g/dL
PLT	291	$\times 10^3/\mu\text{L}$
MPV	8.4	fL
PDW	47.2	%
PCT	.24	%
MORFOLOGIA RBC		0000
FORMULA	%	$\times 10^3/\mu\text{L}$
NEUT	53.1	3.31
LINF	36.4	2.27
MONO	4.6	.29
EOS	1.5	.09
BASO	.6	.04
LUC	3.8	.24
LI		2.19
MPXI		-4.1
MORFOLOGIA NBC		0000

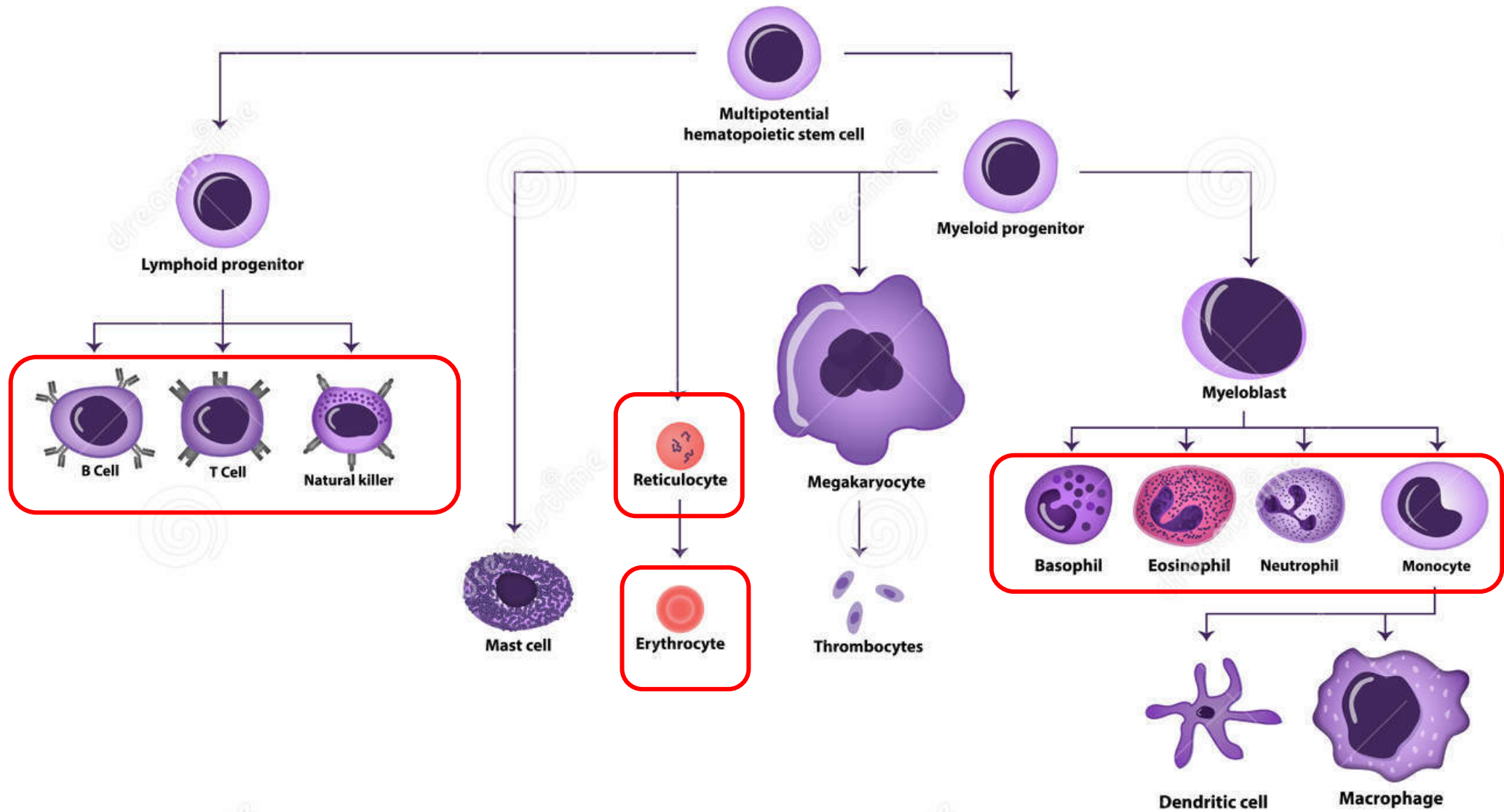


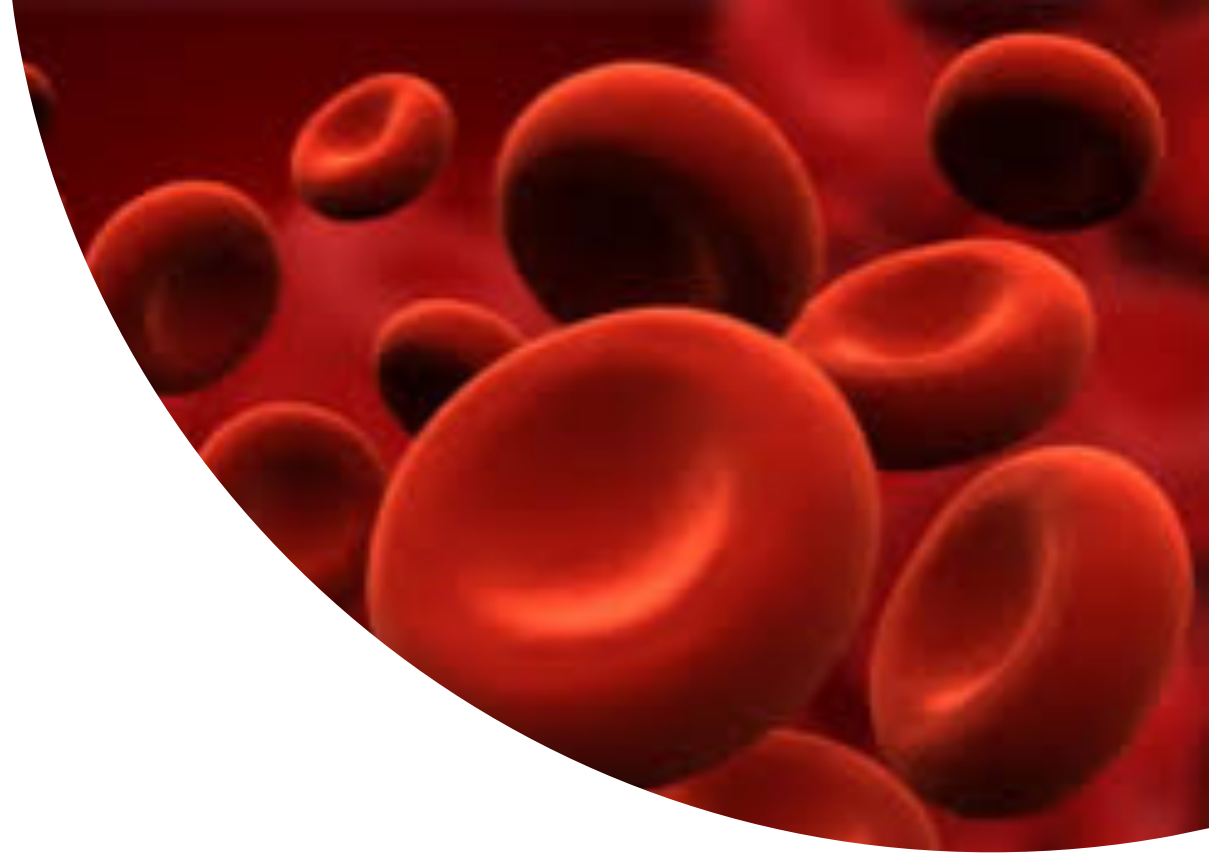
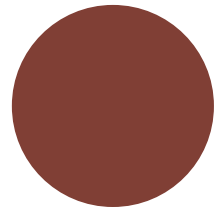
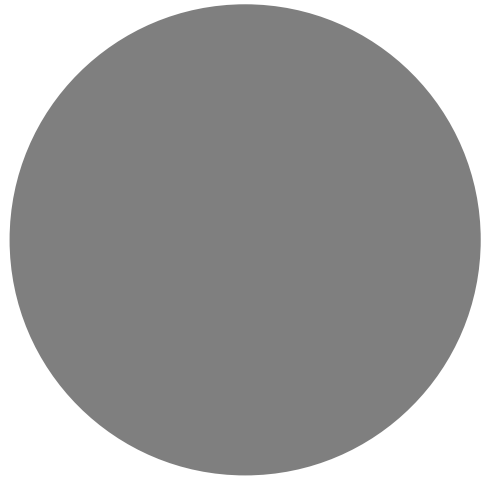
Parametro	Sigla e descrizione	Valori di riferimento	Difetto	Eccesso
Globuli bianchi	WBC (<i>White Blood Cells</i>): il numero di GB per μL o mm^3 di sangue.	4.500 - 8.500 ^[2]	leucopenia	leucocitosi
Globuli rossi	RBC (<i>Red Blood Cells</i>): il numero di GR per μL o mm^3 di sangue.	4.500.000 - 5.900.000 (uomo) 4.000.000 - 5.500.000 (donna)	anemia	poliglobulia o eritrocitosi
Emoglobina	Hb (<i>Hemoglobin</i>): la quantità in grammi di Hb presente in un L o in un dL di sangue.	13 - 17,5 g/dL (uomo) 12 - 15,5 g/dL (donna)	anemia	
Ematocrito	Ht (<i>Hematocrit</i>): la percentuale del volume della parte corpuscolare del sangue occupato dalle cellule sanguigne separata dal plasma.	40 - 48 (uomo) 36 - 47 (donna)	anemia	poliglobulia
Volume corpuscolare medio	MCV (<i>Mean Corpuscular Volume</i>): il volume medio dei globuli rossi.(Ht/RBC)	80 - 100 fL ^[3]	microcitosi	macrocitosi
Contenuto cellulare medio di emoglobina	MCH (<i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>): la quantità media di emoglobina in ogni globulo rosso. (Hb/RBC)	25 - 35 pg ^[3]	anemia ipocromica	
Concentrazione cellulare media di emoglobina	MCHC (<i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>): la concentrazione media di emoglobina in 1dL di globuli rossi.(MCH/MCV = Hb/Ht)	31 - 37% ^[3]		
Ampiezza della distribuzione eritrocitaria	RDW (<i>Red cells Dispersion Width</i>): l'ampiezza della distribuzione del volume dei GR attorno al suo valore medio.	11,5 - 14,5% ^[2]		
Reticolociti	Percentuale (%) di reticolociti circolanti nel sangue. I reticolociti sono i precursori degli eritrociti maturi.	0,5 - 2,0		reticolocitosi
Piastrine	PLTS (<i>Platelets</i>): il numero di piastrine presenti nel campione esaminato per mm^3 .	150.000 - 400.000 ^[2]	piastrinopenia o trombocitopenia	piastrinosi o trombocitosi
Volume piastrinico medio	MPV (<i>Mean platelet Volume</i>): il volume medio delle piastrine.	9,9 - 15,7		

Parametri forniti...

- Conteggio totale dei globuli bianchi (WBC)
- Conteggio totale dei globuli rossi (RBC)
- Emoglobina (HGB)
- Ematocrito (HCT)
- Volume Corpuscolare Medio (MCV)
 - Contenuto Medio Emoglobinico (MCH)
 - Concentrazione Corpuscolare Media Emoglobinica (MCHC)
 - Indice di distribuzione volumetrica dei globuli rossi (RDW)
 - Indice di distribuzione della concentrazione emoglobinica (HDW)
- Conteggio totale delle piastrine (PLT)
- Volume Piastrinico Medio (MPV)







Patologie dell'eritrocita



ANEMIA: definizione

**Valori di Emoglobina (o di ematocrito) inferiori a
-2DS rispetto alla media**

PER ETA'

[e per razza]

	Emoglobina (gr/dl)	
<i>Età</i>	<i>Media</i>	<i>Range</i>
Cordone	16,8	13,7-20,1
2 sett.	16,5	13,0-20,0
3 mesi	12	9,5-14,5
6 m – 6 a	12	10,5-14,0
7 – 12 a	13	11,0-16,0
<i>ADULTI</i>		
Femmine	14	12,0-16,0
maschi	16	14,0-18,0

ANEMIA – CLASSIFICAZIONE

- 1- Classificazione di tipo *fisiopatologico*
- 2- Classificazione legata al *MCV*
- 3- Classificazione Morfologica

ANEMIA – Classificazione fisiopatologica

In base al meccanismo prevalente

- **Ridotta o inefficace produzione degli Eritrociti**
- **Aumentata distruzione degli Eritrociti**
- **Emorragia**

ANEMIA – Classificazione fisiopatologica

○ Ridotta o inefficace produzione degli Eritrociti

→ Insufficienza /aplasia midollare

- S. di Blackfan Diamond (congenital pure red cell aplasia)
- Eritroblastopenia transitoria dell'infanzia
- Crisi di Aplasia Midollare da Parvovirus B19 (in corso di anemia emolitica cronica)
- Anemia Aplastica
- Sostituzione midollare da *cellule tumorali* (leucemia, neuroblastoma, linfomi, rhabdomyosarcoma ...), *tessuto fibroso, granulomi*

ANEMIA – Classificazione fisiopatologica

○ Ridotta o inefficace produzione degli Eritrociti

- Ridotta produzione di eritropoietina
 - A. in corso di insufficienza renale cronica
 - Malattie Infiammatorie Croniche
 - Ipotiroidismo
 - Malnutrizione Proteica Grave
- Alterazione della maturazione dei GR
 - **Anemia da carenza di Ferro**, Ac Folico, Vit. B12
 - Anemia Diseritropoietica Congenita
 - Anemia Sideroblastica

ANEMIA – Classificazione fisiopatologica

○ Aumentata distruzione degli Eritrociti (Emolisi)

→ A.E. Da Cause Extracorporeali

- Da insulto meccanico
- Da protesi valvolare
- Da Anticorpi
- Da Infezioni, Farmaci, Tossine, Temperatura
- Da Ipersplenismo

→ A.E. Da Cause Intracorporeali

- Alterazioni della Membrana Eritrocitaria
- Alterazioni di Enzimi Eritrocitari
- Emoglobinopatie
- Porfirie

ANEMIA – Classificazione fisiopatologica

● Emorragia (*acuta /cronica*)

→ Sanguinamento occulto

- Tratto Gastrointestinale
- Polmonare (emosiderosi idiopatica polmonare)
- Emorr. Intracranica del neonato
- Emorragia interna in corso di deficit della coagulazione (*ematoma dell'ileopsoas in corso di Emofilia*)

→ Sanguinamento evidente

- Polimenorrea in corso di Coagulopatia Congenita (p.e M. di von Willebrand)

2-ANEMIA – Classificazione in base a MCV₁

- Anemie Microcitiche (MCV ↓)
- Anemie Normocitiche (MCV N)
- Anemie Macrocitiche (MCV ↑)

	MCV (fL)	
<i>Età</i>	<i>Media</i>	<i>Limite Inf.</i>
Nascita	110	100
0,5 - 1,9 a	77	70
2 - 4 a	79	73
5 - 7 a	81	75
8 - 11 a	83	76
12 - 14 a		
femmine	85	78
maschi	84	77
15 - 17 a		
femmine	87	79
maschi	86	78
ADULTI		
femmine	90	80
maschi	90	80

ANEMIA – Classificazione in base a MCV

- **Anemie Microcitiche (MCV)** ↓
 - **Anemia Ferropriva**
 - Avvelenamento cronico da Piombo
 - **Sindromi Talassemiche**
 - Anemia Sideroblastica
 - Alcune A. Emolitiche da Emoglobine Instabili

ANEMIA – Classificazione in base a MCV

○ Anemie Normocitiche (MCV N)

- Anemie Emolitiche Congenite
 - A.E. da Hb mutate
 - A.E. A.E. da difetti enzimatici del GR
 - A.E. da alterazioni della membrana dei GR
- Anemie Emolitiche Acquisite
 - A.E. Anticorpo Mediata
 - A.E. Microangiopatica
 - A.E. in corso di Infezioni
- Emorragia Acuta
- Sequestro Splenico
- Malattie Renali Croniche

ANEMIA – Classificazione in base a MCV

● Anemie Macrocitiche (MCV) ↑

- Con Megaloblasti nel Midollo

→ Deficit di Vit. B12

→ Deficit di Acido Folico

→ Orotico-Aciduria Congenita

→ Anemia Sensibile alla Tiamina

- Senza Megaloblasti nel Midollo

→ Anemia Aplastica

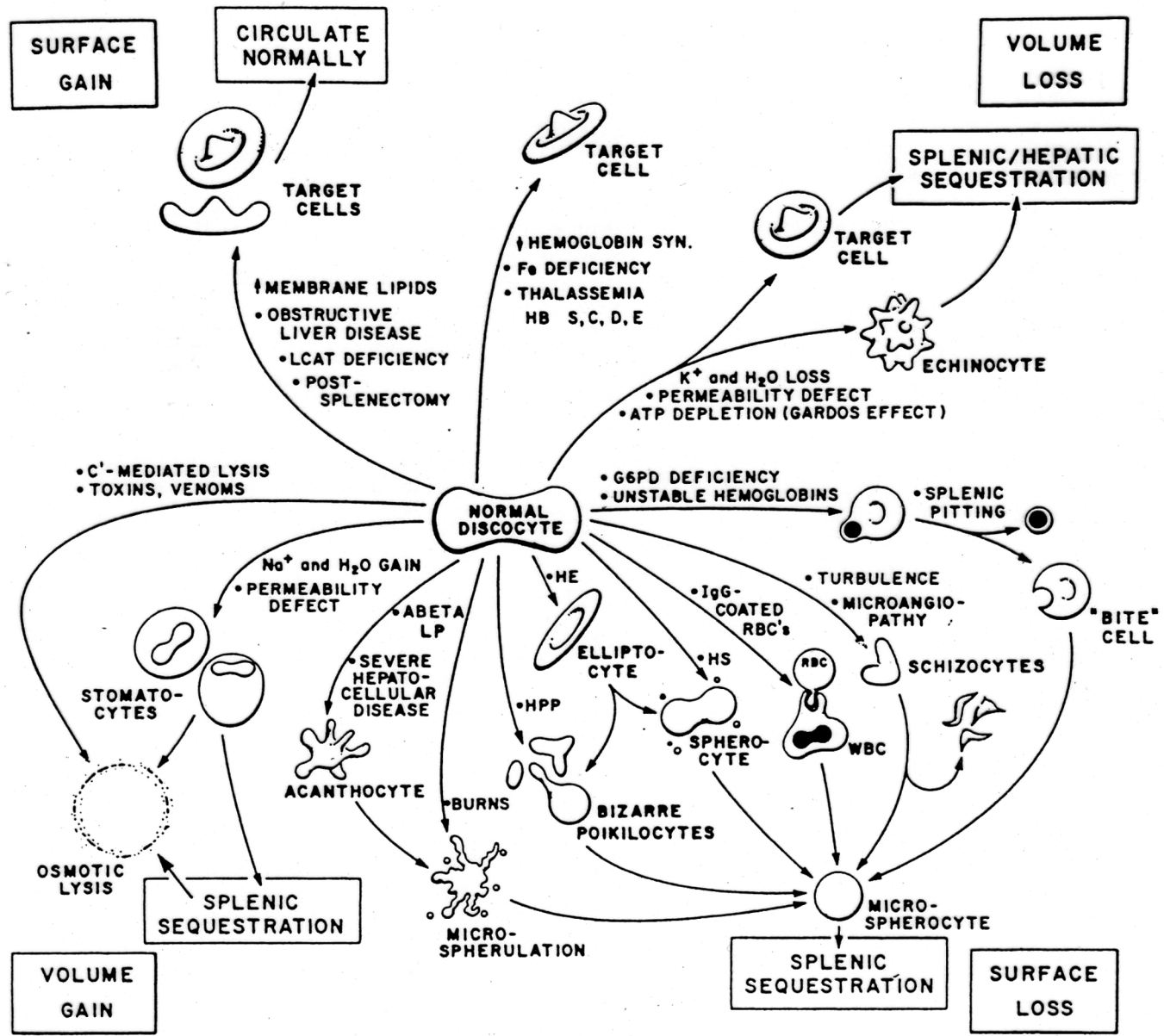
→ S. di Blackfan Diamond

→ Infiltrazione Midollare

→ Anemie Diseritropoietiche

3- ANEMIA Classificazione delle A. Emolitiche in base alla morfologia predominante

- Sferociti
- Cellule a Bersaglio
- Ellissociti
- Poichilociti
- Stomatociti
- Sickling Irreversibile
- Inclusioni Basofile
- Morfologia Normale o Non Specifica

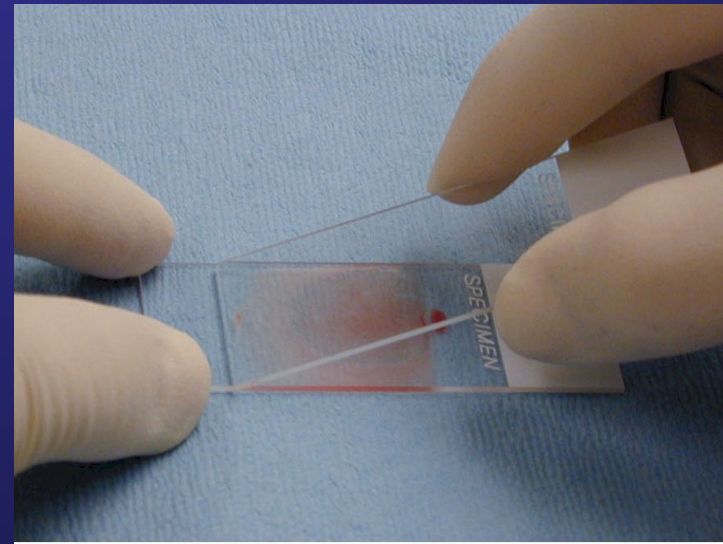
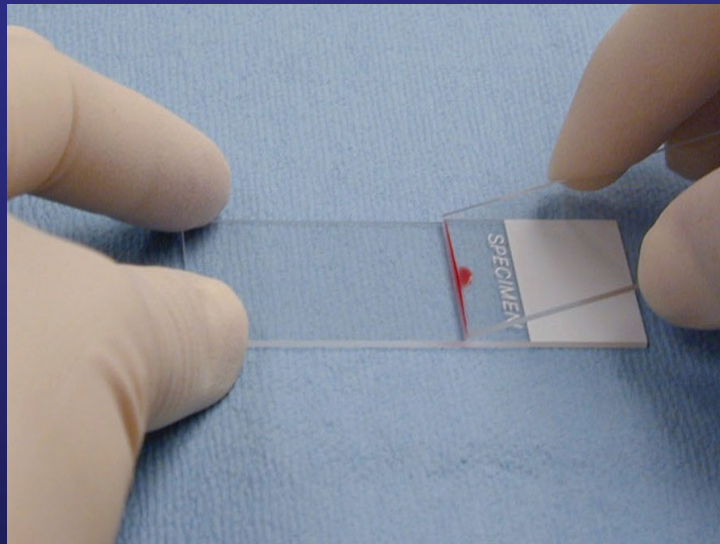
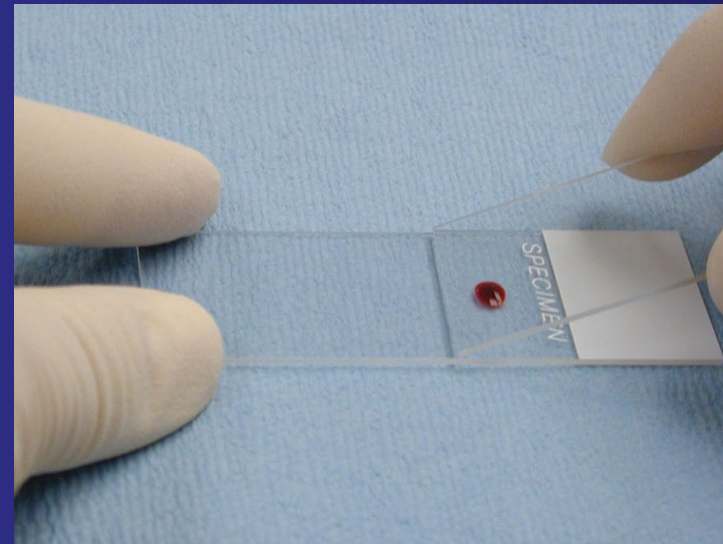
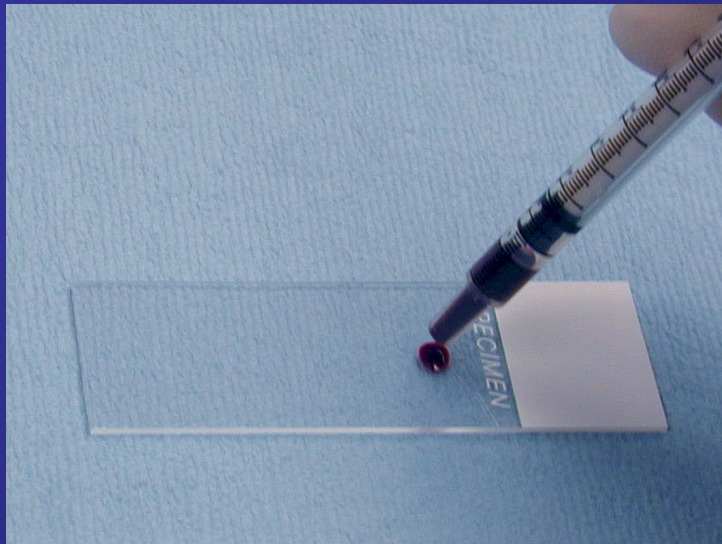


Il Microscopio fornisce solo immagini....

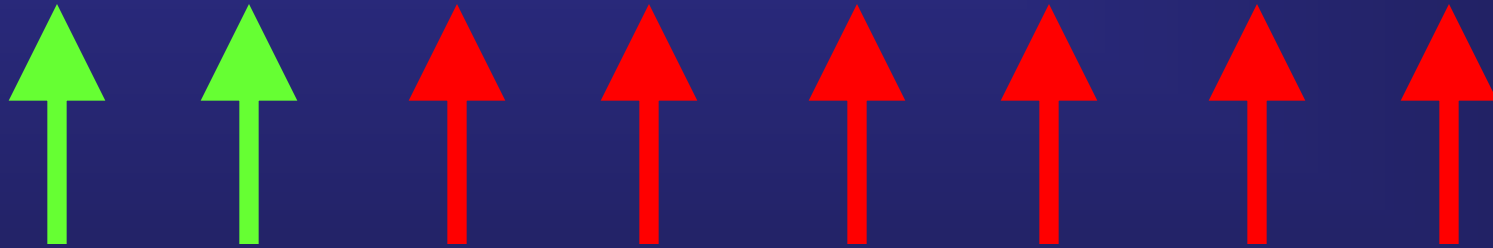
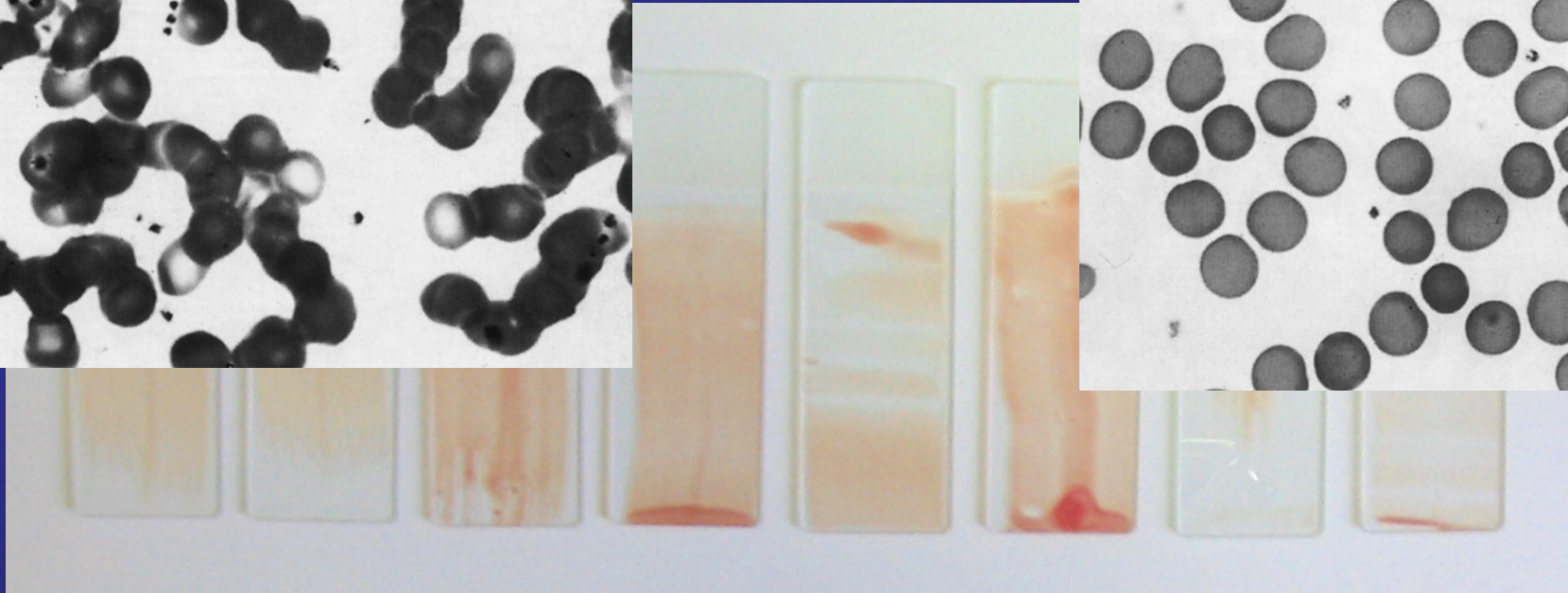
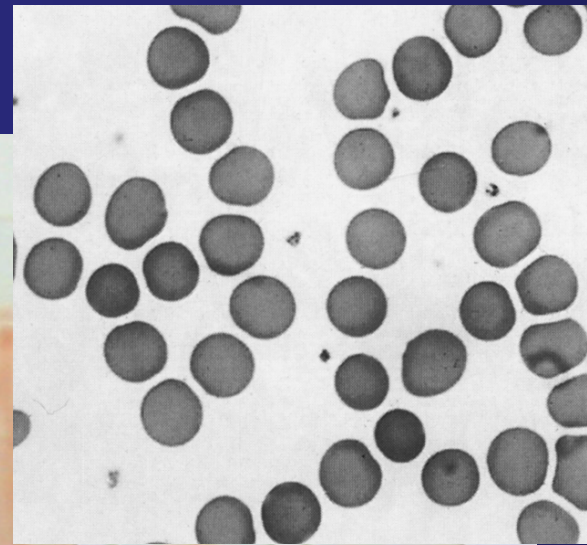
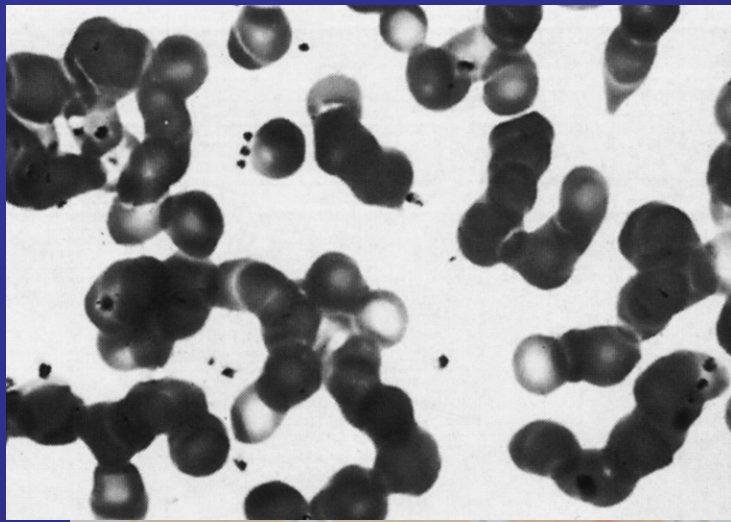


Le immagini, è vero, sono ambigue; non veicolano idee,
ne stimolano però la nascita.

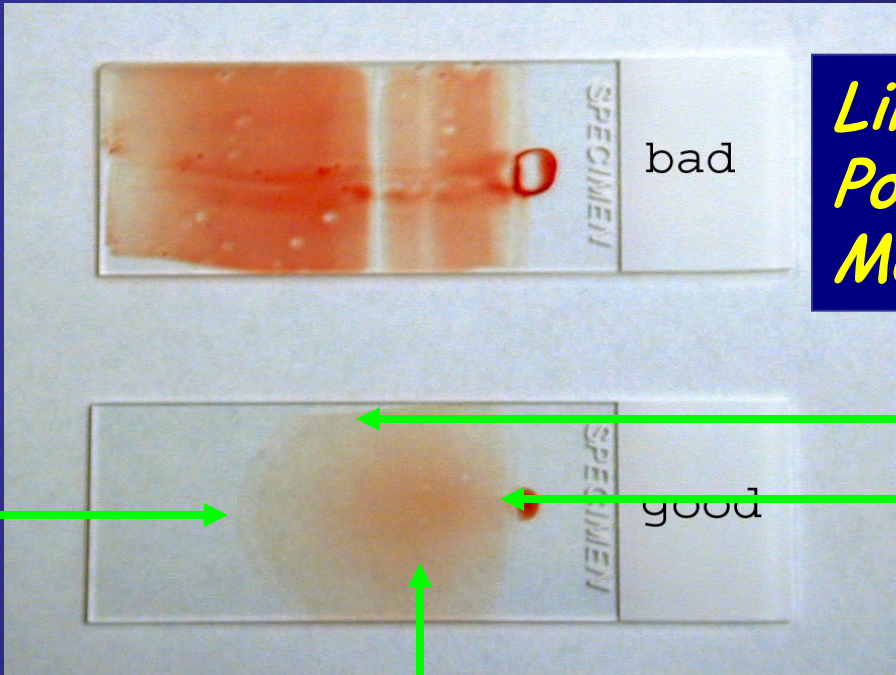
Bessis 1978



Esecuzione di un striscio di sangue periferico....



Aspetto dello striscio "a fresco"



*Linfociti +
Polimorfonucleati+++
Monociti+++*

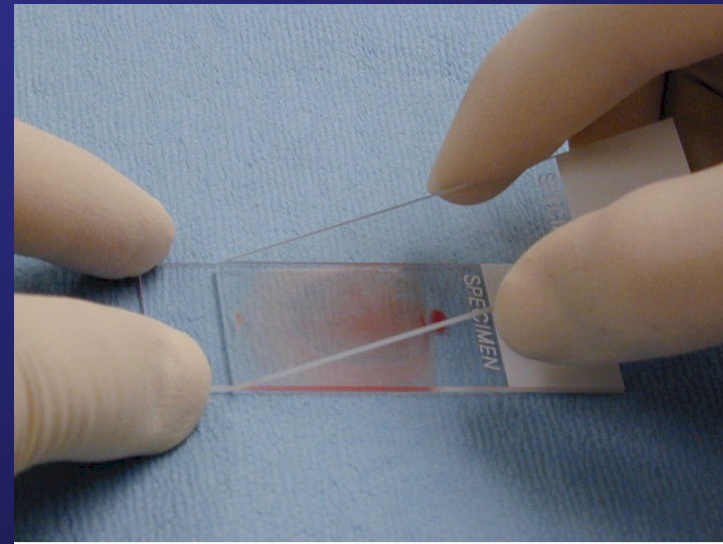
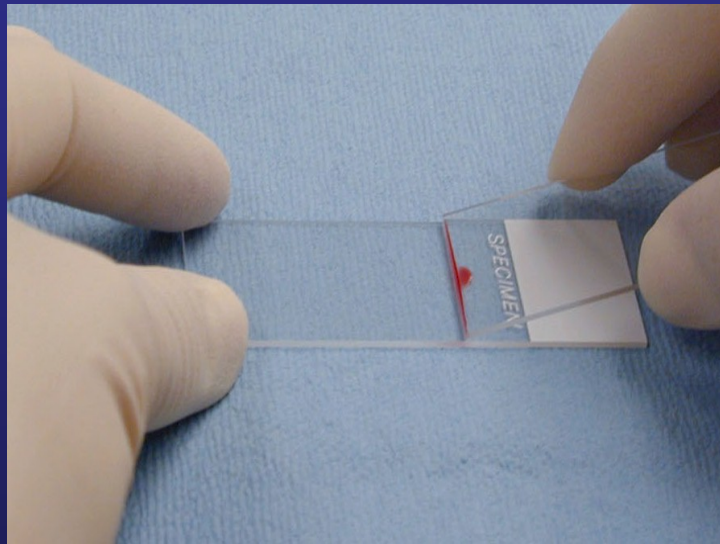
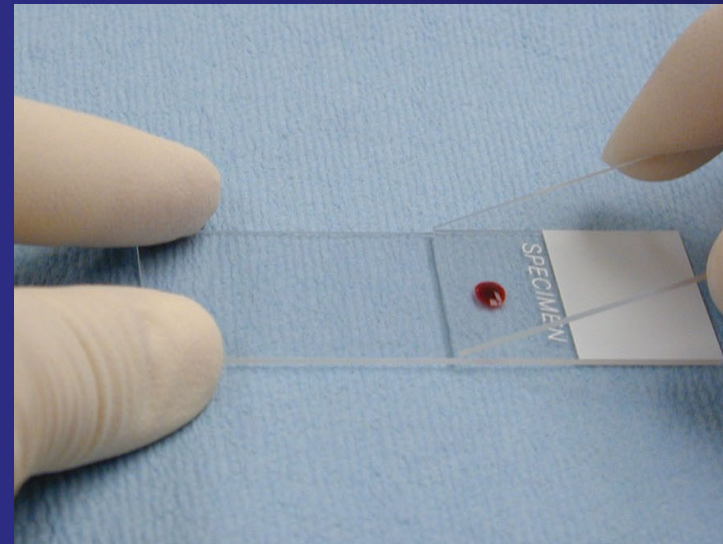
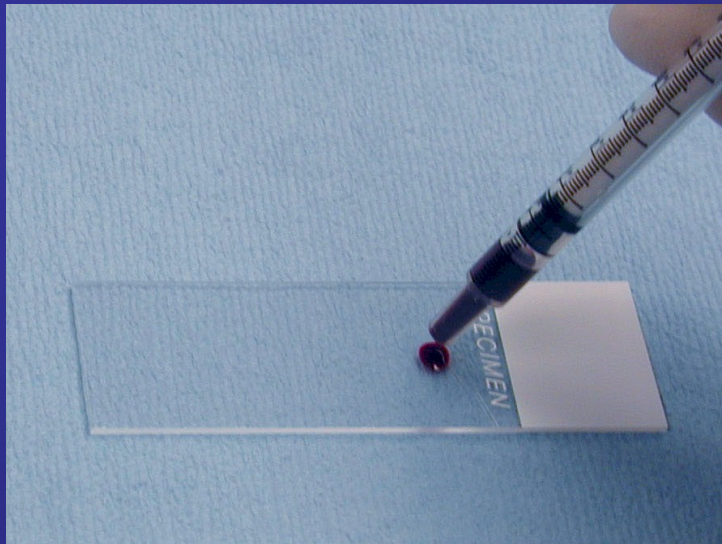
CODA

*Linfociti +
Polimorfonucleati++
Monociti+++*

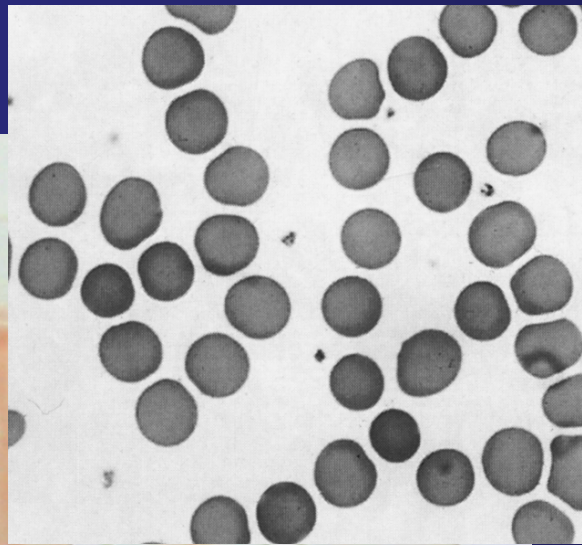
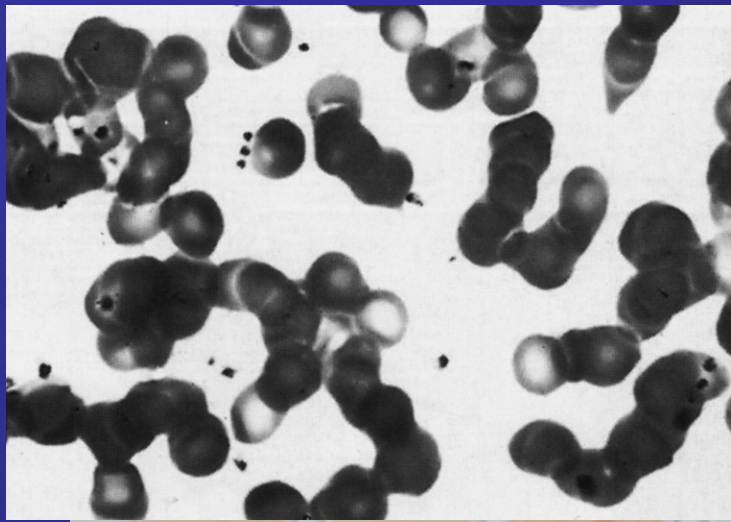
CORPO

*Morfologia dei GR +++
Linfociti +++
Polimorfonucleati+
Monociti+*

BORDO
TESTA

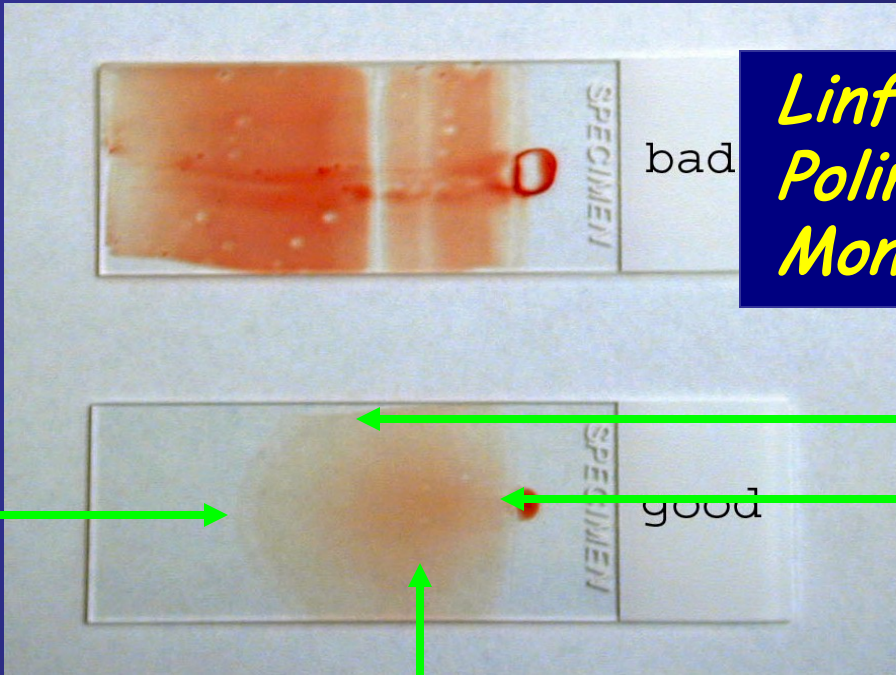


Esecuzione di un striscio di sangue periferico...



Aspetto dello striscio "a fresco"





*Linfociti +
Polimorfonucleati+++
Monociti+++*

CODA

*Linfociti +
Polimorfonucleati++
Monociti+++*

CORPO

*Morfologia dei GR +++
Linfociti +++
Polimorfonucleati+
Monociti+*

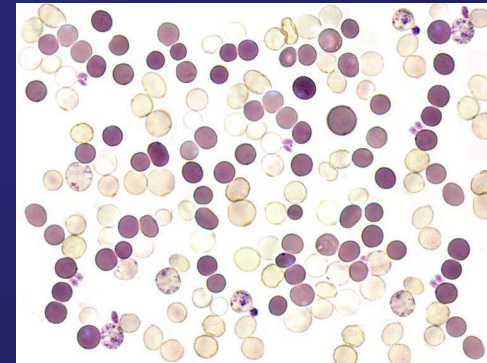
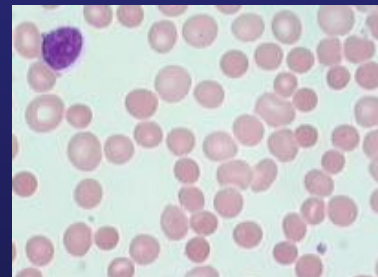
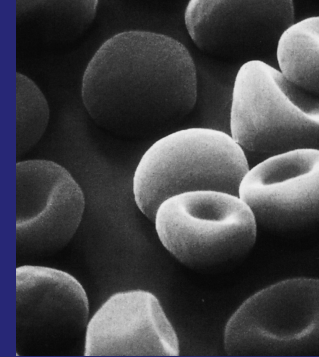
BORDO
TESTA



ANEMIA — Classificazione delle A. Emolitiche in base alla morfologia predominante

SFEROCITI

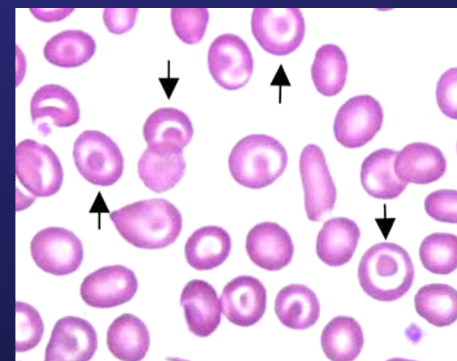
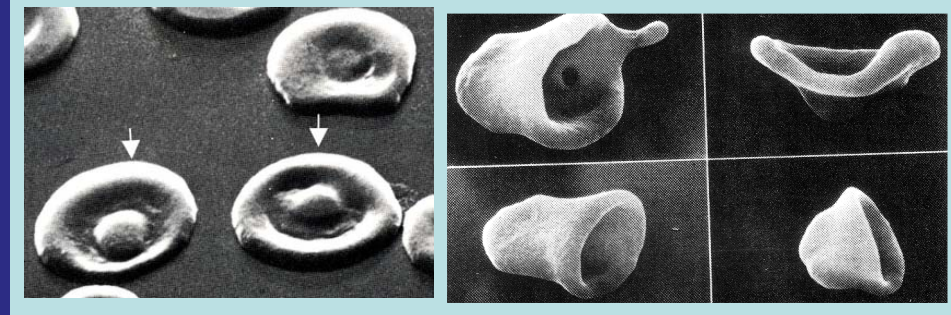
- Sferocitosi Ereditaria
- Incompatibilità ABO nel neonato
- A. Emolitica Autoimmune (IgG; C3)
- Reazioni Emolitiche Trasfusionali
- Ustioni gravi /stress termici
- Veleni di serpenti



ANEMIA — Classificazione delle A. Emolitiche in base alla morfologia predominante

CELLULE A BERSAGLIO

- Xerocitosi Ereditaria
- Emoglobine S,C,D eE
- Talassemie
- *(Anemie ipocromiche microcitiche)*
- *(Epatopatie Ostruttive)*
- *(Deficit di Lecitina: Colesterolo Acyltransferasi)*



ANEMIA — Classificazione delle A. Emolitiche in base alla morfologia predominante

Ellissociti (Ovalociti)

- Ellissocitosi Congenita
- Talassemie
- (*Anemie ipocromiche microcitiche*)
- (*Anemie Megaloblastiche*)

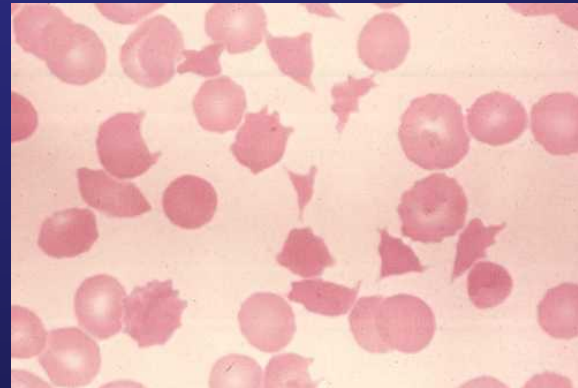


ANEMIA — Classificazione delle A. Emolitiche in base alla morfologia predominante

SCHISTOCITI

→ Anemie Emolitiche Microangiopatica

- S. Emolitica Uremica
- Porpora Trombotica Trombocitopenica
- CID



Malaria



Trofozoiti – “ad anello con castone” 

ANEMIA : algoritmo di diagnosi -1

ESAMI DI SCREENING E
DI DIAGNOSI PRESUNTIVA

INDICI ERITROCITARI
MCV, MCHC, MCH, RDW, HDW

STRISCIO PERIFERICO

INDICI RETICOLOCITARI

ANAMNESI
ESAME OBIETTIVO
MALATTIE NON
EMATOLOGICHE
(rene, tiroide, metamolismo ...)

ESAMI DI CONFERMA

TEST DI COOMBS

G6PD -
Resistenze osmotiche

ELETTROFORESI
DELLE Hb

Mieloaspirato /
BOM

Bilirubina Indiretta,
LDH, Aptoglobina,
B12 e Folato sierici,
Folati dei GR, Ferritina,
Rec. Sol. Transferrina,
PPLE, Piombo ematico



ANEMIA Sideropenica

- **E' la più comune anemia carenziale**
- **Nel mondo 600.000 di persone soffrono di A. Sideropenica**
- **E' la causa più frequente di anemia carenziale nei paesi industrializzati**
- **E' presente**
 - ➔ **NEL 25% DEI BAMBINI NELLA I INFANZIA**
 - ➔ **NEL 6% DEI BAMBINI PIU' GRANDI**
 - ➔ **NEL 15% DELLE DONNE**
 - ➔ **NEL 30% DELLE DONNE DURANTE LA GRAVIDANZA**

EPIDEMIOLOGIA

- Una carenza marziale senza anemia è presente fino al 50% di tutti i bambini durante la prima infanzia
- **INCIDENZA DI RISCHIO PER ETA':**
 - ➔ PREMATURO →MAGG.INCID. :3-6 mesi
 - ➔ NEONATO → MAGG.INCID. :6-12 mesi
 - ➔ ETA' PEDIATRICA →MAGG.INCID.:12-13 anni

DEFICIT DI FERRO NEL BAMBINO

- Il fabbisogno di ferro nella prima infanzia e nell'età evolutiva è molto alto, poiché il ferro è necessario non solo per la sintesi emoglobinica, ma anche per la crescita
- La crescita non è uniforme nel bambino, e raggiunge il massimo nei primi due anni di vita e nell'adolescenza
- Il turnover del ferro per il ricambio della Hb è più alto nel bambino: un bambino deve assumere con la dieta il 30% del Fe necessario per la sintesi emoglobinica, contro il 5% di un adulto

**SEQUENZA DELLE ALTERAZIONI CONSEGUENTI
ALLA PROGRESSIVA RIDUZIONE DEL CONTENUTO DI
FERRO NELL'ORGANISMO**

**Si possono identificare *tappe successive* nello
sviluppo dell'anemia sideropenica**

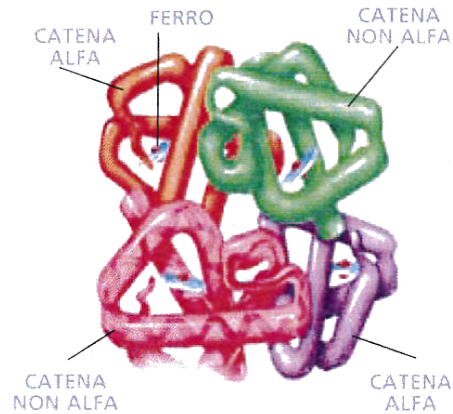
- ★ Deplezione isolata delle riserve di ferro**
- ★ Eritropoiesi in carenza di ferro**
- ★ Anemia Sideropenica**



Parametro	Tempo 0	+1 Sett	+1 Mese	+ 3 mesi	+6 mesi
Hb (gr/dl)	9	9	10,2	11,9	12,5
MCV (μ^3)	68	67	71	73	74
Reticoloc. Assol.	35.000	37.000	102.000	58.000	45.000
CHr (25 - 35 pg)	21	29	30	32	29
Recett. Sol. Transf. (TfR-F) (1.28 - 2.0 mg/L)	4,2	4,1	4,3	2,4	1,6
Indice sTfR-F (<1.5)	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑/N	N
Ferritina	10	9	10	14	35

..... **Ferro P.O. [3 mg/Kg/die]** ➔

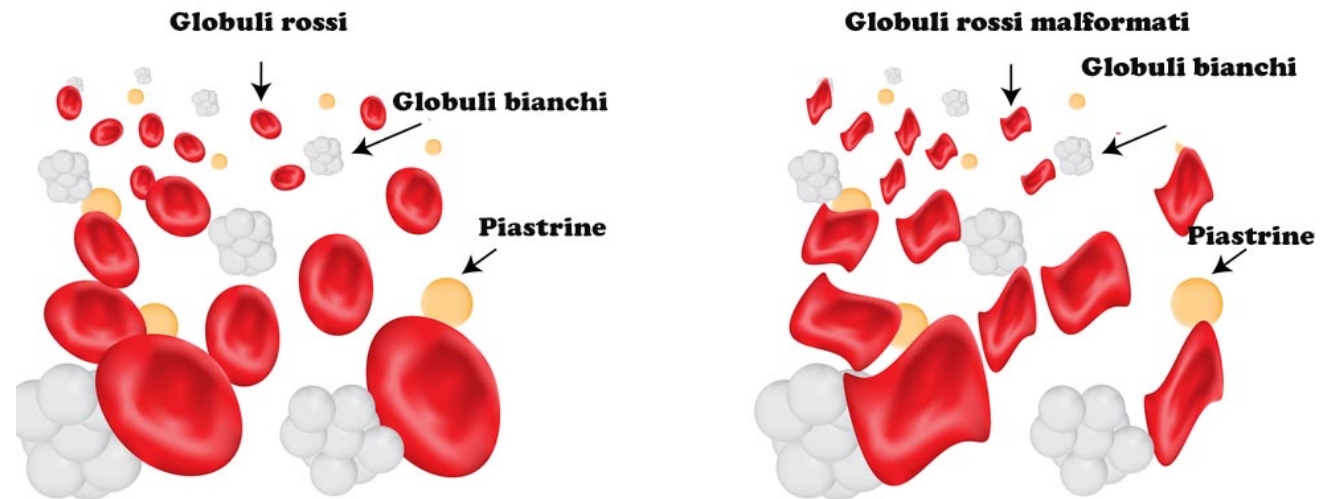
STRUTTURA DELL'EMOGLOBINA

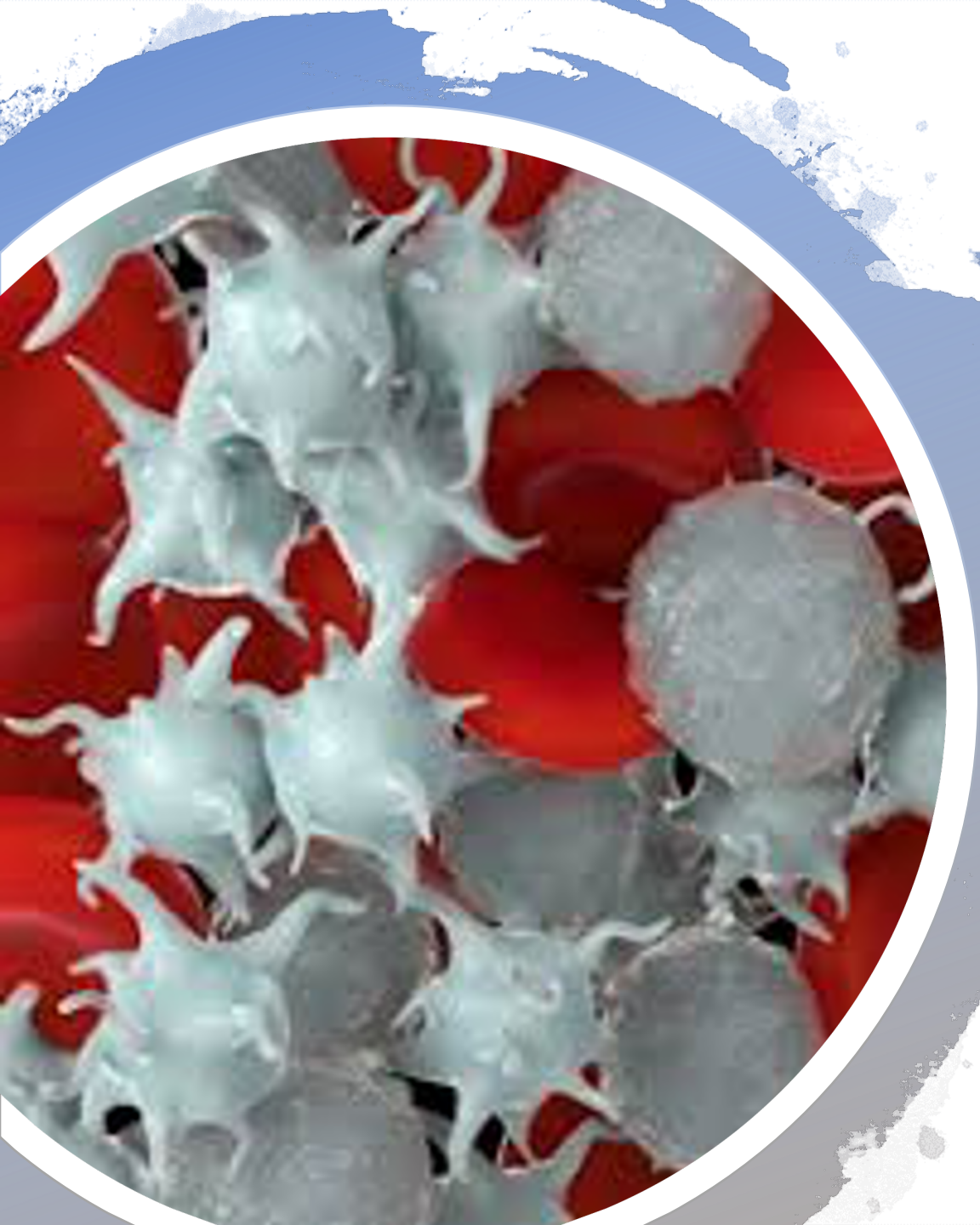


VI SONO TRE TIPI DI EMOGLOBINA UMANA NORMALE:

- **L'Hb A** CHE È PROPRIA DELL'INDIVIDUO DOPO LA NASCITA, COSTITUISCE IL 98% DI TUTTA L'EMOGLOBINA ED È COMPOSTA DA 2 CATENE GLOBINICHE alfa E 2 beta;
- **L'Hb A₂**, CHE È ANCH'ESSA PRESENTE SOLO DOPO LA NASCITA, È COMPOSTA DA 2 CATENE alfa E 2 delta, e COSTITUISCE IL RESTANTE 2%;
- L'EMOGLOBINA FETALE (**Hb F**) CHE È PROPRIA DEL PERIODO DELLA VITA INTRAUTERINA ED È FORMATA DA 2 CATENE alfa E 2 gamma.

TALASSEMIA

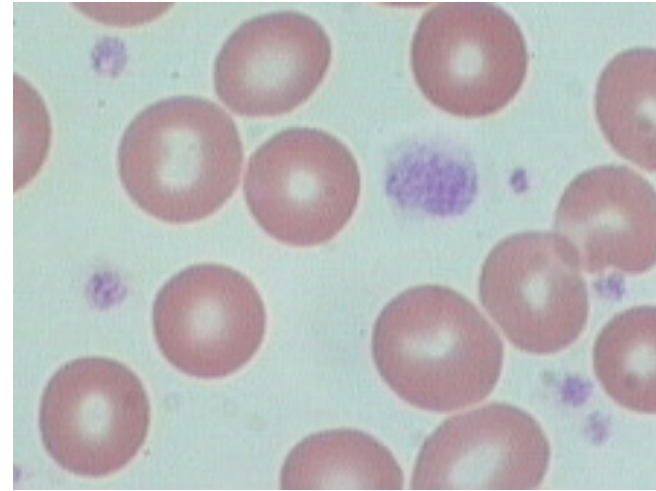
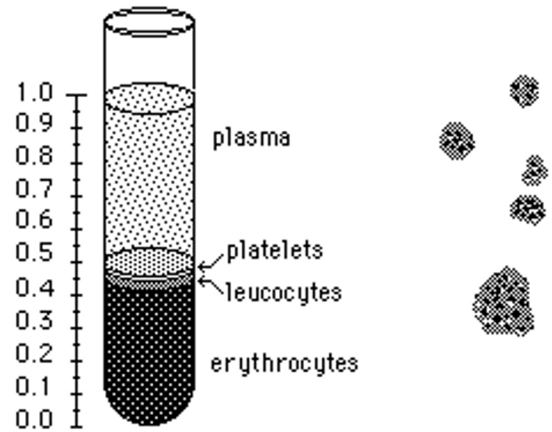




Patologie delle
piastrine

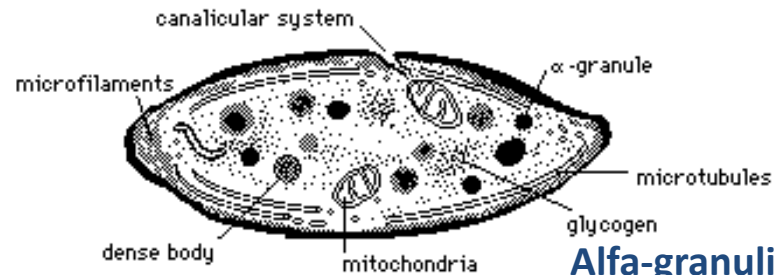
Cosa sono le Piastrine?

Le Piastrine



valori nel sangue: $150 - 450 \times 10^9 /L$

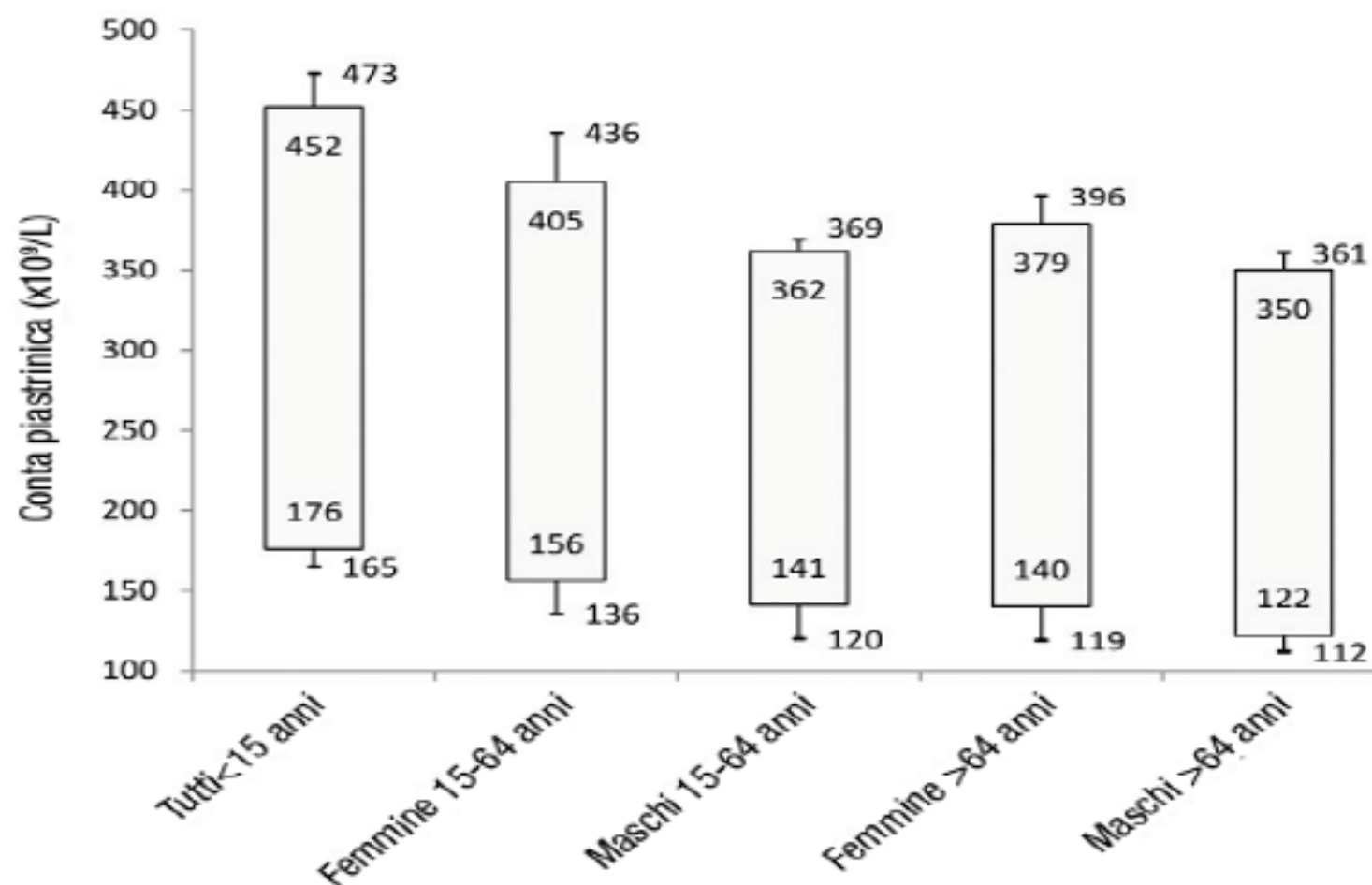
circa 2/3 circolano, 1/3 risiede nella milza o sedi extravascolari



Alfa-granuli: PDGF, PF4, fattore V, fattore XIII, fibrinogeno

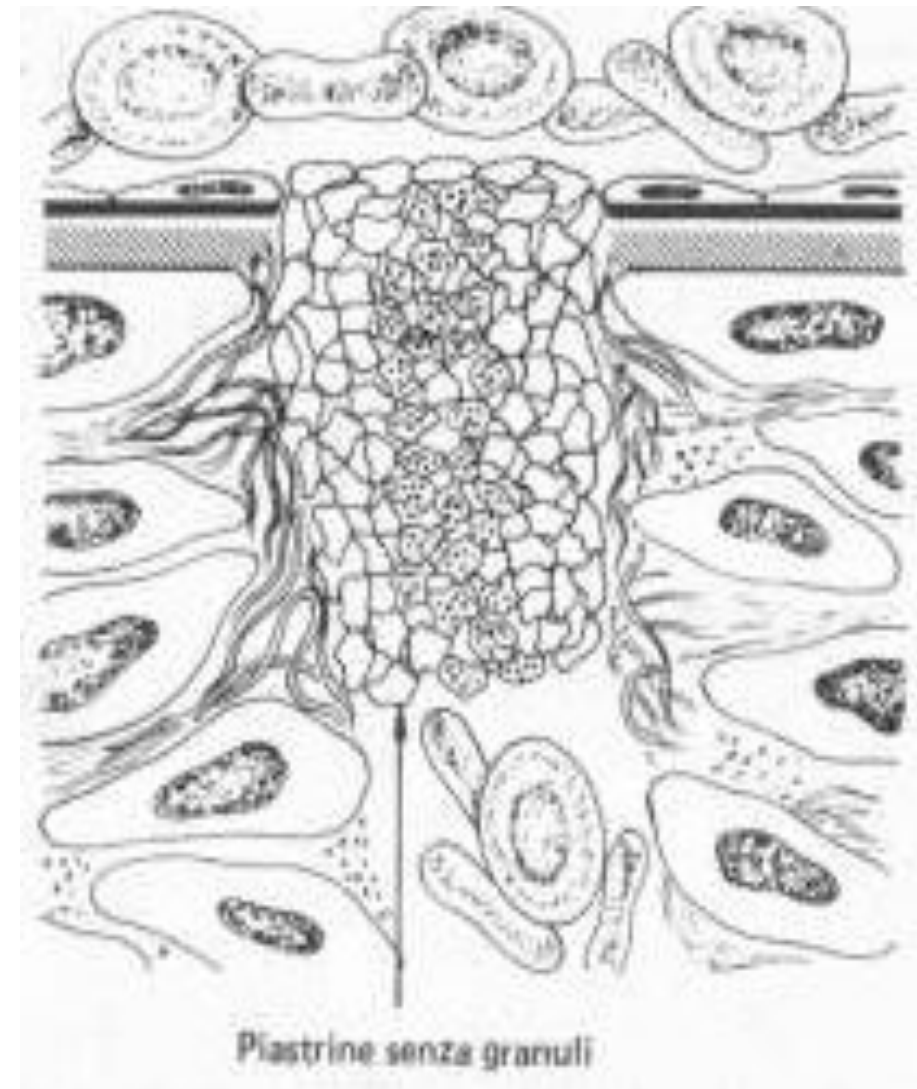
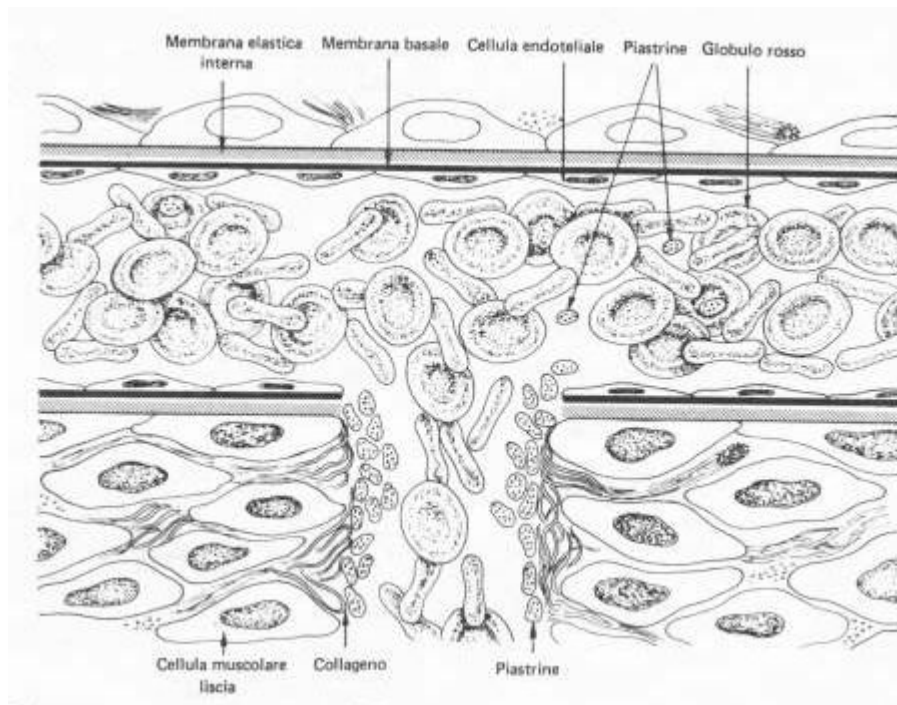
Dense bodies: serotonina, ADP, calcio

Nuovi intervalli della conta piastrinica



Biino et al 2014 prospettive in pediatria

EMOSTASI



Dopo la rottura di un vaso si ha la sua contrazione, la riduzione del flusso ematico, l'adesione delle piastrine alla lesione parietale e la loro aggregazione con formazione del trombo primario

EMOSTASI

insieme di processi attraverso i quali:

- 1) si forma un coagulo efficace a livello di una lesione vascolare
- 2) l'estensione del coagulo viene limitata alla sede della lesione
- 3) il coagulo viene successivamente lisato

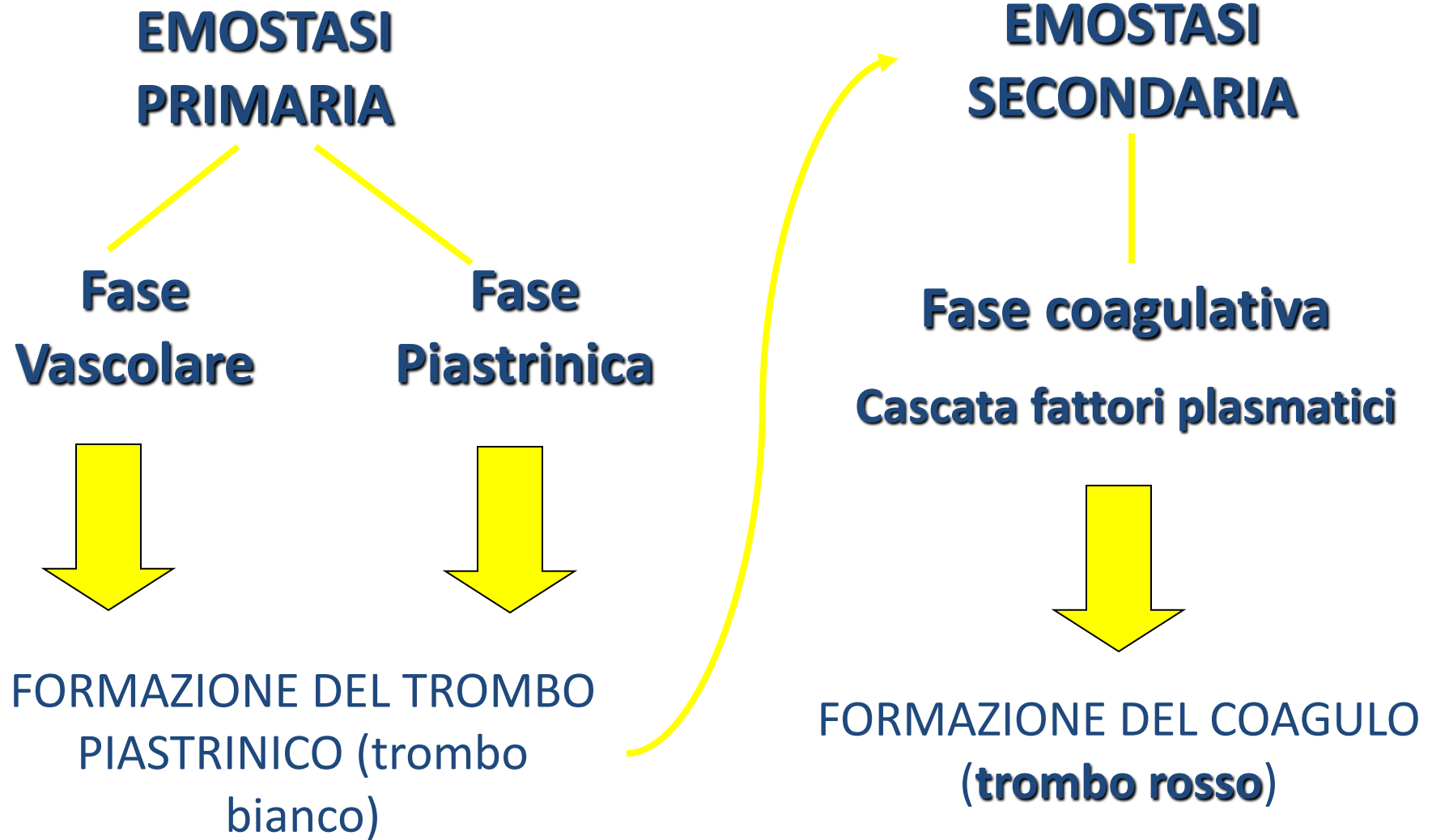
Emorragia



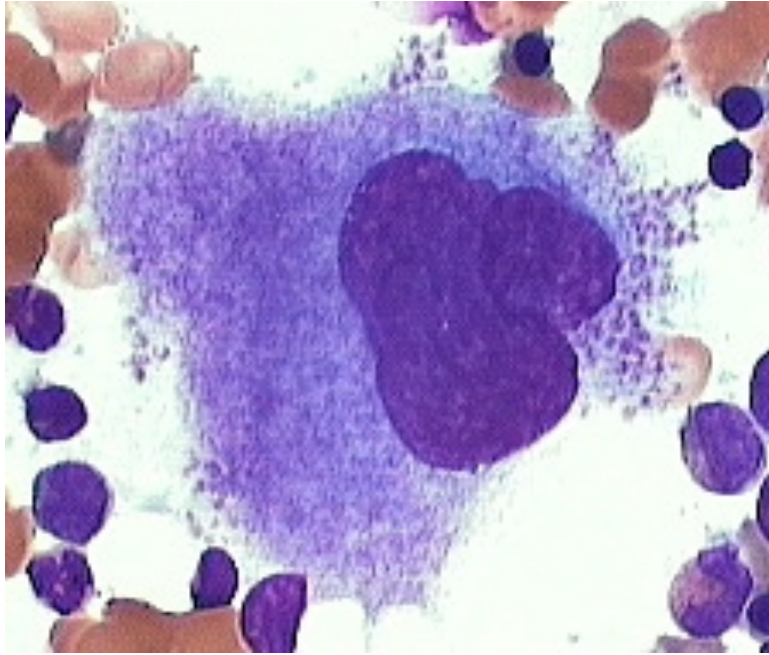
Trombosi



EMOSTASI

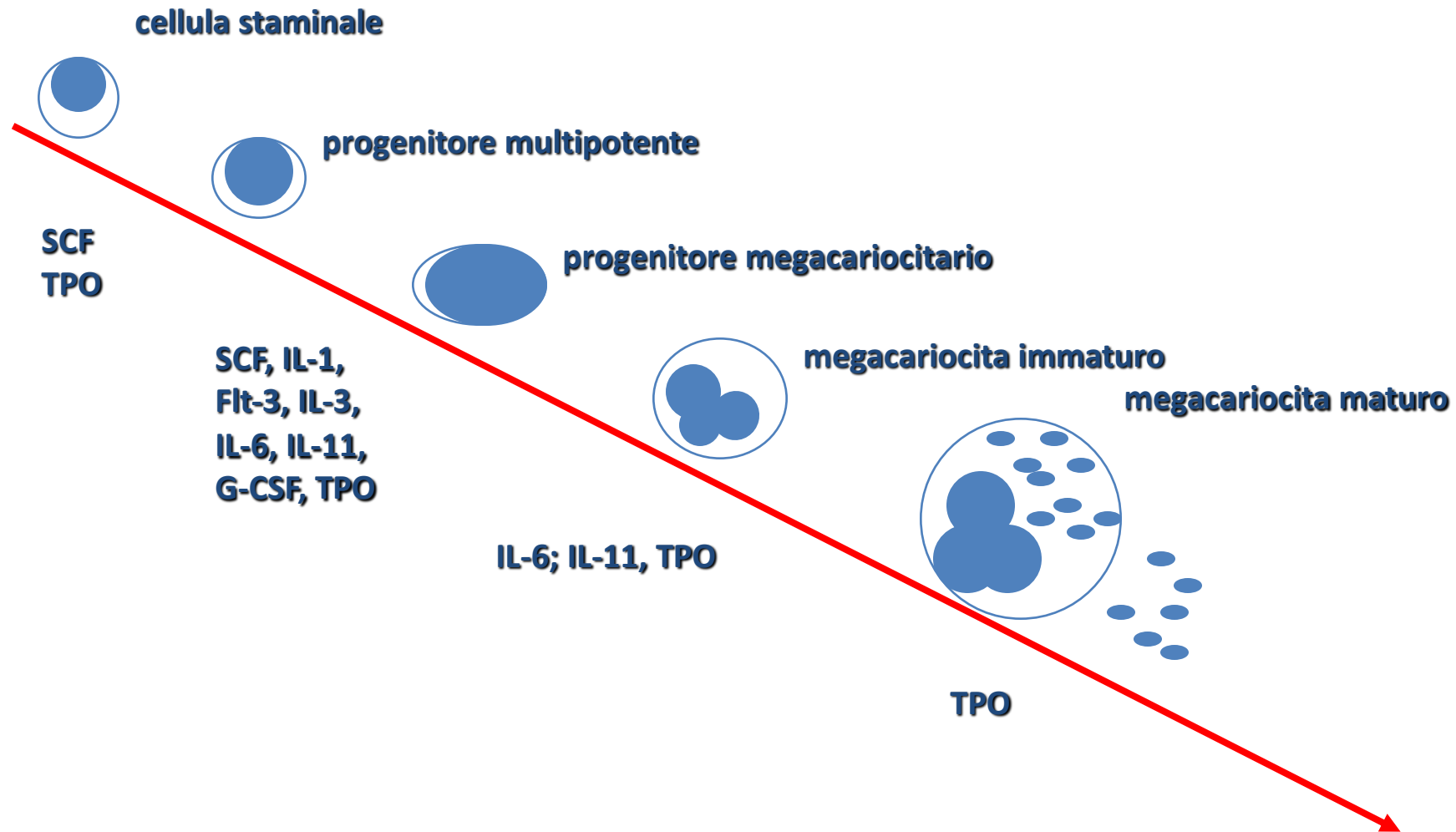


Megacariocita



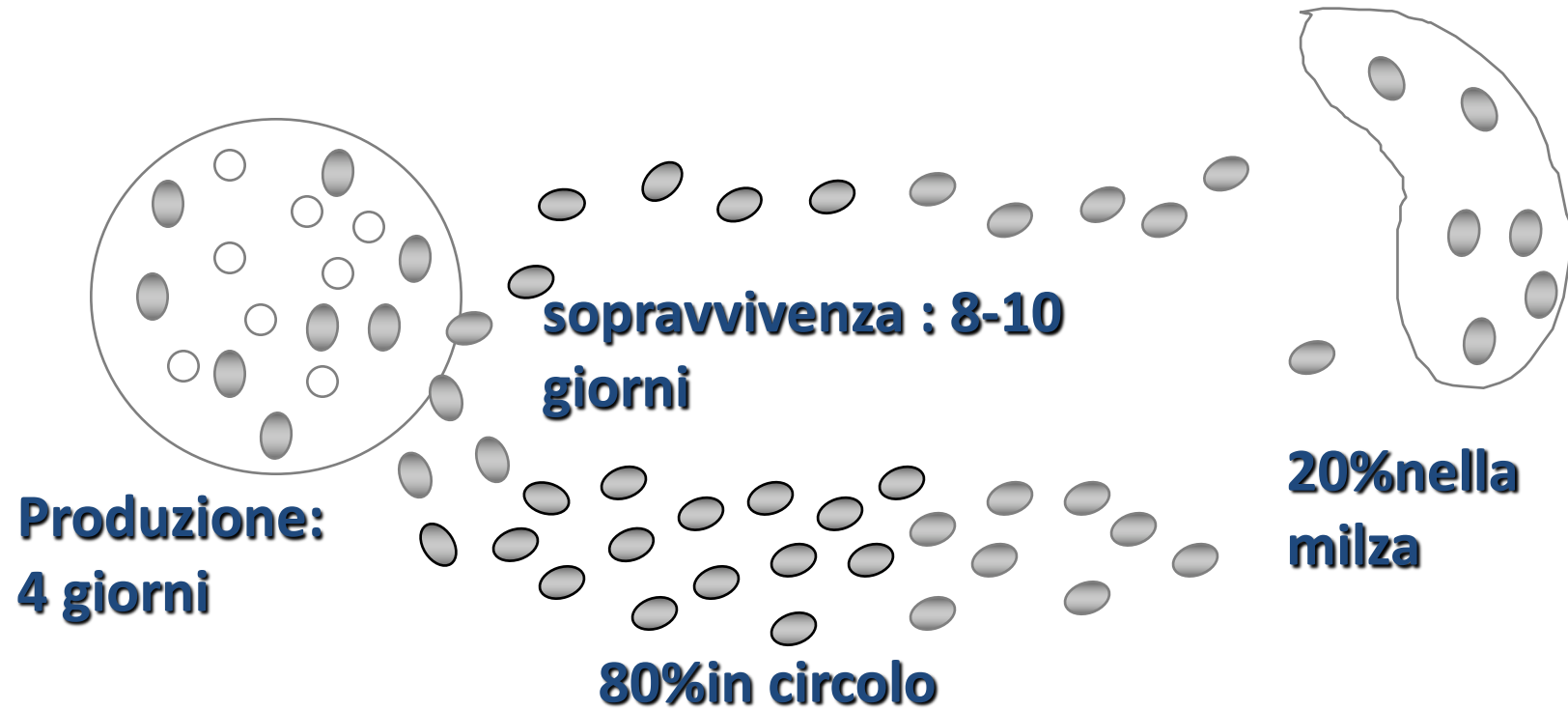
- ciascun megacariocita durante la sua vita genera circa 4,000 piastrine
- ogni giorno sono prodotte 30.000-40.000 piastrine per mmc
- in caso di necessita', la produzione di piastrine puo' aumentare di 8 volte

MEGACARIOCITOPOIESI



Rappresentazione schematica della differenziazione megacariocitaria. Sono indicate le citochine emopoietiche responsabili della regolazione ai diversi livelli.

CINETICA DELLE PIASTRINE



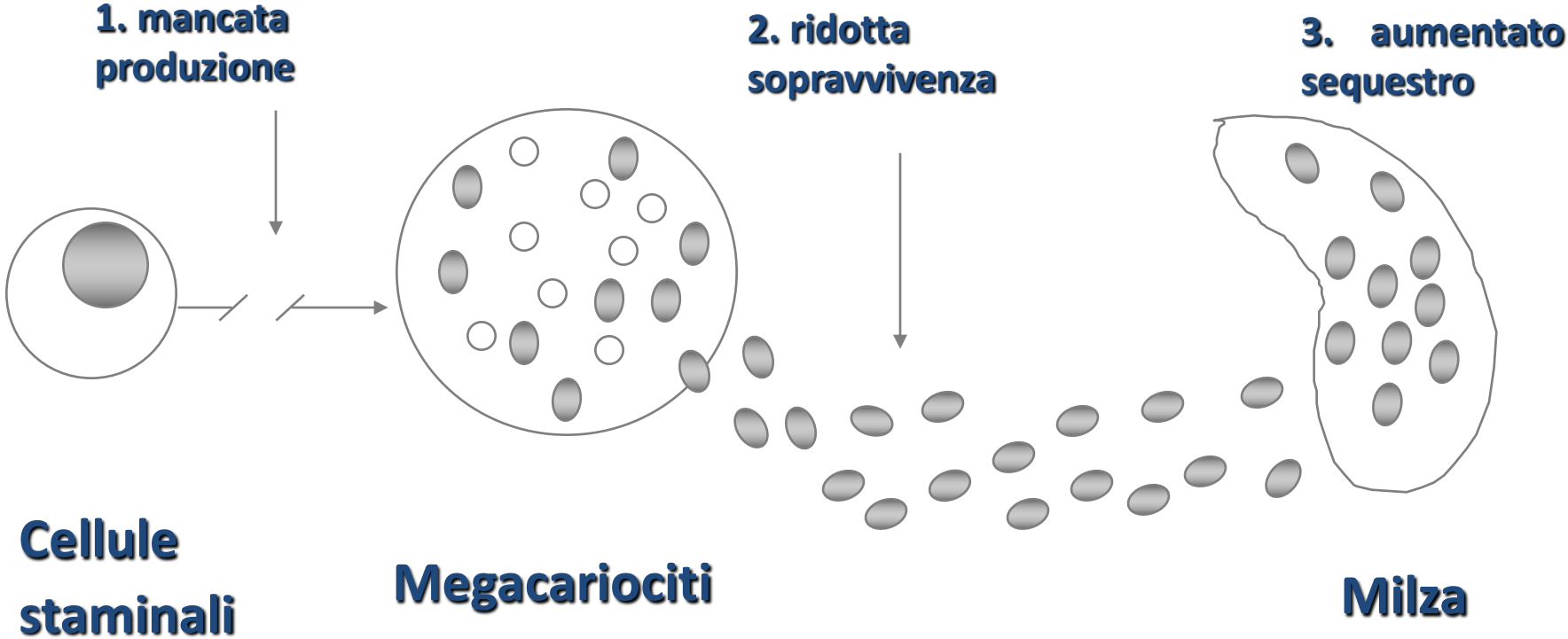
PIASTRINE CIRCOLANTI ALL' ESAME MORFOLOGICO DEL SANGUE PERIFERICO



ENTITA' PIASTRINOPENIA

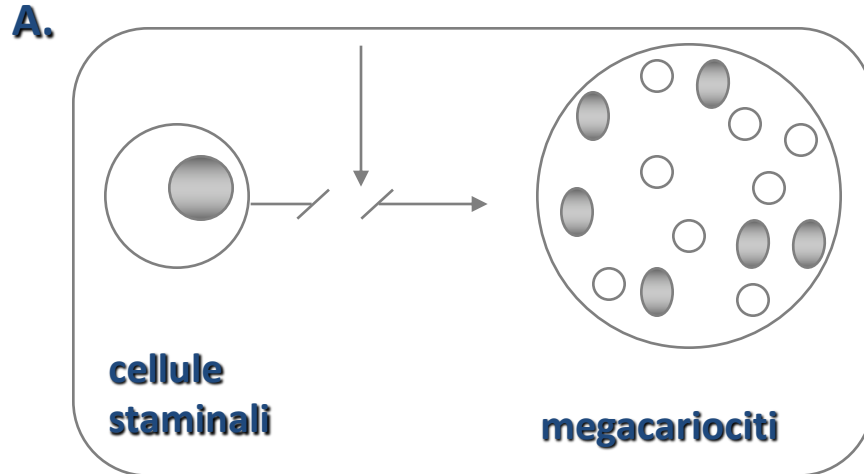
- **Lieve : 100 - 150 x 10⁹/L**
- **Media: 50 - 100 x 10⁹/L**
- **Severa: 20-50 x 10⁹/L**
- **Richiede terapia o supporto trasfusionale
< 10/20 x 10⁹/ L**

CAUSE DI PIASTRINOPENIA



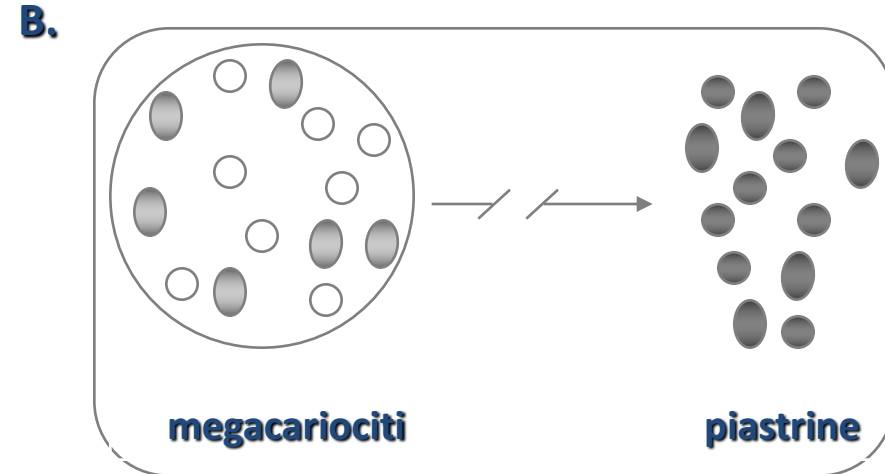
1. DIFETTO DI PRODUZIONE

Diminuita quantità di megacariociti



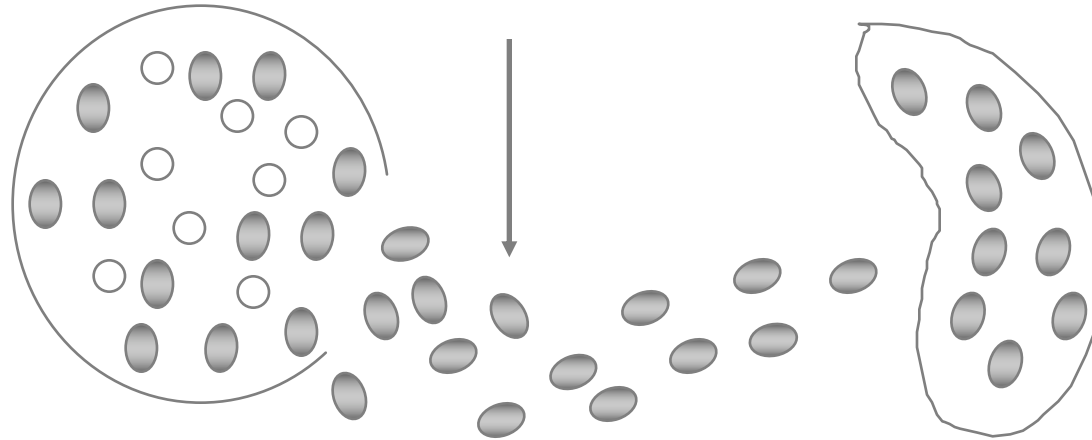
Diminuzione del numero di megacariociti nel midollo.

Trombocitopenia inefficace



Diminuzione del numero delle piastrine in circolo, associata ad un numero normale di megacariociti.

2. AUMENTATA DISTRUZIONE



a) Meccanismo immune

b) Aggregazione piastrinica da trombina (trombosi intravasale)

c) Altre forme di danneggiamento

Se lo stimolo alla distruzione piastrinica è modesto ed in grado di determinare solo una lieve riduzione della sopravvivenza piastrinica, la conta risulta approssimativamente normale in quanto i meccanismi di compenso midollare sono sufficienti a bilanciare la perdita

Cause analitiche e pre-analitiche di trombocitopenia

- Pseudotrombocitopenia da EDTA o eparina
- Satellitismo piastrinico

Distruzione periferica immune

- Trombocitopenia alloimmune neonatale*
- Porpora post-trasfusione (alloimmune)
- Trombocitopenia indotta da farmaci **
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi §
- Coagulazione intravascolare disseminata
- Porpora Trombotica Trombocitopenica
- Sequestro splenico
- Sindrome di Kassabach-Merrit
- Malattie cardiovascolari
- Malattie infettive
- Gravidanza (emodiluizione e fattori sconosciuti)

Difetto di produzione midollare

- Soppressione emopoiesi da farmaci
- Malattie infettive
- Alcool
- Sindrome mielodisplastica (raramente autoimmune)
- Neoplasie ematologiche
- Infiltrazioni nel midollo osseo causate da processi neoplastici
- Anemia aplastica

* Diagnosi differenziale con la piastrinopenia neonatale per passaggio transplacentare di autoanticorpi prodotti da madre con ITP

** Nella piastrinopenia da farmaci si producono autoanticorpi che tuttavia riconoscono l'epitopo piastrinico soltanto in presenza del farmaco incriminato o di un suo metabolita

§ Richiede la presenza di trombosi e aborti precoci o altra patologia gravidica oltre alla presenza di anticorpi anticardiolipina/antifosfolipidi (ACA/APA) o anticoagulante lupico (AL). La piastrinopenia è di natura autoimmune. La sola presenza di ACA/ANA o AL non esclude ITP primaria

INQUADRAMENTO PIASTRINOPENIA

- **Anamnesi familiare**
- **Anamnesi patologica**
- **Anamnesi farmacologica**
- **Esame obiettivo**

Anamnesi

L'anamnesi familiare assume particolare valore per le modalità di trasmissione caratteristiche di alcune malattie (Sindrome di Wiskott-Aldrich).

L'anamnesi personale è fondamentale :

- tempo di comparsa della manifestazione emorragica, per stabilire la natura congenita o acquisita del difetto (emorragie dal cordone ombelicale, alla caduta dei denti decidui dopo eventuale circoncisione.
- storia di emorragia: precedenti epistassi, gengivorragie, sanguinamento da piccole punture, eccessive perdite mestruali, sanguinamento abnorme a seguito di estrazioni dentarie ...

Esame obiettivo

- ✓ Ricerca di emorragie cutanee (petecchie, ecchimosi ...) e profonde (ematomi sottofasciali, muscolari, ematridi).
- ✓ Ricerca di segni di pregressi episodi emorragici articolari (deformità articolari di ginocchio, gomito ...).
- ✓ Ricerca di alterazioni vasali (teleangectasie delle dita o del cavo orale ...).
- ✓ Ricerca di segni di una eventuale malattia primitiva (emorragie secondarie).

Principali manifestazioni emorragiche

glossario

- ✓ **Petecchie:** piccole macchie rosse della grandezza di una capocchia di spillo, dovute a fuoriuscita di sangue dai vasi per alterazione della loro permeabilità. Sono generalmente raggruppate e si presentano in pazienti con trombocitopenia o trombocitopatia.
- ✓ **Porpora:** petecchie molto numerose con tendenza a confluire in macchie più grandi.
- ✓ **Ecchimosi:** spandimento di sangue fuoriuscito dai vasi in seguito a trauma. Frequenti in pazienti con disordini piastrinici o vascolari.

CONSEGUENZE CLINICHE

Una diminuzione delle piastrine è in genere asintomatica finché le piastrine non raggiungono livelli molto bassi, attorno ai 20-30.000/mL. Molte persone stanno benissimo anche con piastrine inferiori, altre possono avere lievi emorragie come petecchie, epistassi, gengivorragie.

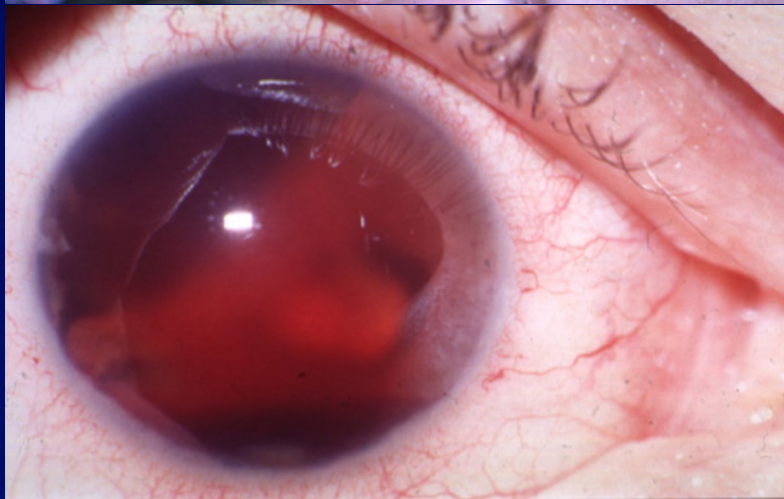


**SANGUINAMENTI
TE/MUCOSE**



CONSEGUENZE CLINICHE

(rare)



Esami di Laboratorio

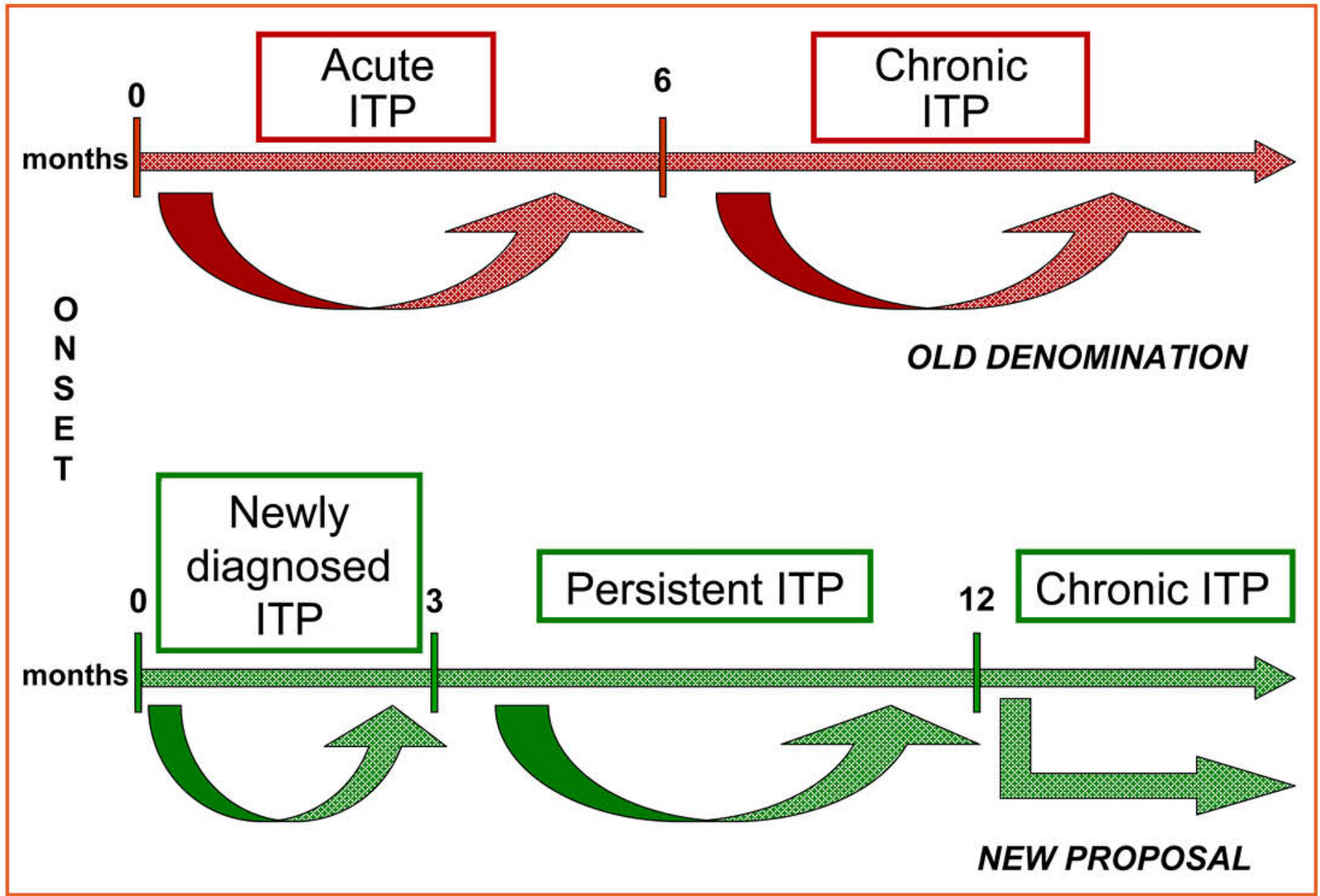
- Emocromo (solitamente le altre serie sono normali)
 - Se altre citopenie: sospettare BMF e leucemia
 - Anemia importante: S. Evans
 - Volume piastrinico $>8\text{fL}$: WAS o XLT
- Conta reticolociti (solitamente normale)
 - Se alterata: processo ematologico immunomediato più ampio/compensazione
- Test di Coombs
- LDH, fx epatica e renale (Linfoproliferazione, SEU)

Piastrinopenia - Classificazione

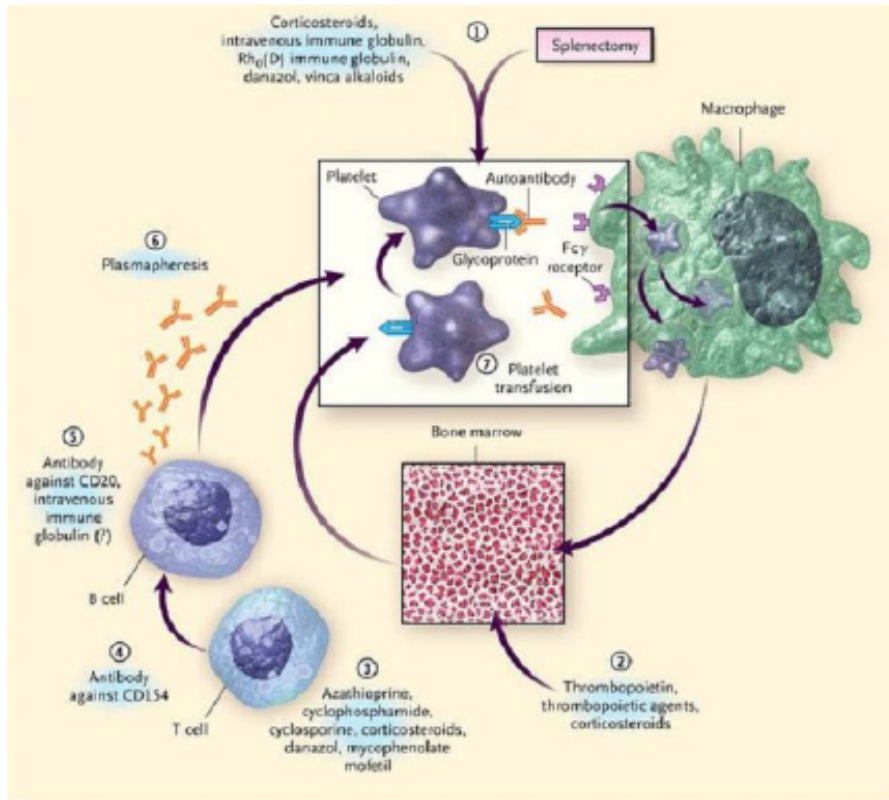
Primarie: *Porpora Trombocitopenica Idiopatica (PTI),
Piastrinopenia idiopatica/autoimmune*

Secondarie: *leucemie, disordini autoimmuni (LES), infezioni
(HIV), malattie autoimmuni, sindromi rare*

- **PTI acuta:** si risolve entro i primi 6 mesi dalla diagnosi
 - **PTI cronica:** durata superiore ai 6 mesi



PTI



- Piastrinopenia da distruzione su base autoimmunitaria da produzione di anticorpi diretti verso Ag piastrinici o verso megacariociti nel midollo

PTI-FISIOPATOLOGIA

Fasi del processo	Cause/Meccanismi patogenetici
Evento primario	Sconosciuto: si ipotizza l'azione di fattori ambientali quali infezioni (molecular mimicry) o lesioni tissutali in soggetti con predisposizione genetica (geni di suscettibilità).
Perdita della self-tolerance, con rilascio di linfociti T e B autoreattivi	Deficit funzionale o quantitativo delle cellule Treg con incapacità di controllare il processo autoimmune. Secrezione di citochine infiammatorie.
Attivazione ed espansione dei linfociti Th 1 e cellule citotossiche T autoreattive	Progressione del processo: fattori favorenti sconosciuti o poco noti: es. infezioni con rilascio di lipopolisaccaridi con potenziamento delle APC*.
Formazione massiva di anticorpi IgG autoreattivi	Progressione con fenomeno di "epitope spreading" favorito dalle APC.
Manifestazione clinica di ITP	Progressione. Distruzione delle piastrine e inibizione della megacariopoiesi.

*APC, *antigen presenting cell*

PTI acuta

Forma acuta

Classificazione clinica:

- TIPO A: asintomatica o paucisintomatica (petecchie/piccoli ematomi-non sanguinamenti mucosi)
- TIPO B: intermedia (sanguinamenti mucosi e cutanei)
- TIPO C: severa (sanguinamenti retinici, emorragia cerebrale ecc)

Preceduta da infezioni (virali)

Guarisce spontaneamente nel 90% dei casi (ma spesso viene ugualmente curata con corticosteroidi e/o ig ad alte dosi)

Necessità di eseguire esame del midollo?

PTI acuta

PORPORA TROMBOCITOPENICA IMMUNOLOGICA

- La PTI in età pediatrica è, nella maggior parte dei casi, una malattia autolimitantesi.
- La guarigione si verifica nell'80% circa dei soggetti entro i 6 mesi dalla diagnosi.
- Il restante 20% di pazienti, in cui la piastrinopenia è ancora presente dopo 6 mesi dall'esordio, viene considerato affetto da PTI cronica.
- Un'età alla diagnosi superiore ai 10 anni ed una conta piastrinica alla diagnosi superiore a $20 \times 10^9/L$ sono variabili che si associano ad un più elevato rischio di evoluzione in PTI cronica

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 %

ALPS: Autoimmune lymphoproliferative syndrome, conosciuta anche come sindrome di Canale-Smith, malattia genetica caratterizzata da un'espansione dei linfociti T CD4- CD8- dovuta a mutazioni del gene FAS, che si associa a manifestazioni autoimmuni e aumentato rischio di sviluppare malattie linfomatose (33). § più raramente anche in corso di altre malattie linfoproliferative (34, 35)

PTI cronica

PORPORA TROMBOCITOPENICA IMMUNOLOGICA

- In corso di cronicità, il paziente potrà manifestare un andamento di tipo ciclico, mostrarsi refrattario o dipendente dal trattamento farmacologico.
- In altri casi è possibile che si manifesti nel tempo il carattere secondario della PTI (esempio LES, Immunodeficienze, etc.)
- **E' indicata l'esecuzione o la ripetizione dell'agoaspirato midollare in pazienti con piastrinopenia cronica nei seguenti casi:**
 - mancata esecuzione secondo quanto previsto dalle linee guida per PTI acuta e in particolare se non eseguito prima della terapia steroidea
 - mancato incremento significativo della conta piastrinica al trattamento di prima linea con Ig e.v.
 - comparsa o presenza di leucopenia, leucocitosi, o di alterazioni nella formula leucocitaria suggestive di malattia mielolinfoproliferativa
 - comparsa di altre citopenie
 - comparsa di splenomegalia, epatomegalia o linfadenomegalia
 - piastrinopenia comparsa in epoca neonatale o nei primissimi mesi di vita

PTI cronica

PORPORA TROMBOCITOPENICA IMMUNOLOGICA

Inoltre per differenziare la PTI cronica da forme di piastrinopenia secondarie ad altra patologia immunologica (immunodeficienza / malattia autoimmune) gli accertamenti iniziali da eseguire sono:

- valutazione del volume piastrinico (piastrine piccole->WAS)
- ricerca Anticorpi Anti Nucleo (ANA);
- determinazione delle IgG, IgA ed IgM sieriche;
- determinazione C3 e C4;
- test di Coombs diretto e indiretto;
- sottopopolazioni linfocitarie (inclusa tripla marcatura per CD3+ CD4- CD8- in caso di splenomegalia e/o linfadenomegalia, nel sospetto di una sindrome linfoproliferativa autoimmune, ALPS).

Inoltre in caso di PTI cronica ricordarsi lo screening dell'Helicobacter Pylori !!!!

TERAPIA

Trattamento	Posologia e modalità	Risultati	Effetti collaterali	Note
Prednisone o prednisolone (dosi standard)	1 mg/kg/die per os per 3-4 settimane poi tapering	60 – 80% risposta a breve termine; di questi 20% a lungo termine (45, 46)	Facies cushingoide, aumento ponderale	Tossicità accettabile se non somministrati oltre le 5-6 settimane incluso tapering
Desametasone	40 mg per os dose totale 2 – 4 settimane per 1 – 4 cicli	Circa 90% di risposta iniziale. Tasso di risposta non aumenta dopo 3 cicli. Possibile ma tuttora non dimostrata superiorità verso prednisone standard (47, 48)	Possibilmente tossicità inferiore rispetto a prednisone standard, tuttavia reazioni psicotiche, effetti acuti e altro	Tossicità generalmente accettabile se non si superano i 3 cicli
Immunoglobuline (Ig) ad alte dosi per via endovenosa (e.v.)	400 mg/kg/die per 4 giorni; 1g/kg dose singola eventualm. ripetuta il giorno seguente	RC in oltre 80% dei casi. Durata RC e R generalmente 2-3 settimane. Possono perdere efficacia con esposizione ripetuta	Effetti minori correlati all'infusione. Raramente più severi / anafilassi, meningismo, cefalea. Molto rari: trombosi, insufficienza renale (49)	Trattamento richiesto soltanto nei casi in cui sia clinicamente necessario un incremento delle piastrine nelle prime 24-48 ore.
Immunoglobuline anti-D (e.v.)	50-75 g/kg dose singola	Come per Ig e.v.	Rarissimi casi con emolisi intravascolare, coagulazione intravascolare disseminata ed insufficienza renale, anche fatali	Non disponibili in Italia. Solo nei soggetti D positivi non splenectomizzati

Trattamento	Posologia e modalità	Risultati	Effetti collaterali	Note
Ricerca non invasiva di <i>Helicobacter Pylori</i> mediante ¹³ C urea breath test o ricerca dell'antigene nelle feci (53, 54). Conferma della diagnosi di ITP primaria. Eventuale esame del midollo osseo	Terapia eradicante standard a base di amoxicillina, claritromicina e un inibitore della pompa protonica somministrata per 1 o 2 settimane	Eradicazione efficace in circa 85% dei casi. Miglioramento o risoluzione della piastrinopenia in circa il 50% dei casi (35% dei casi se piastrine basali < 30 x 10 ⁹ /L). Durata risposta a 5 anni circa nel 68% dei casi	Molto scarsi	Poco costoso. Il 50% della popolazione adulta sana risulta positiva ai test non invasivi. Nella pratica clinica i risultati dopo eradicazione dei casi con grave piastrinopenia sembrano poco convincenti o limitati
Nuovo tentativo con farmaci prima linea: corticosteroidi, Ig e.v.	V. Tabella VIII. Per i corticosteroidi dosaggio minimo per il minor tempo possibile	Rari casi con risposte durature agli steroidi. Come trattamento on demand ricorrere a Ig e.v. anche per preparazione a chirurgia	Effetti avversi cumulativi per steroidi dose e tempo correlati, anche gravi	Generalmente nessuna risposta a lungo termine dopo sospensione della terapia cortisonica. Spesso progressiva perdita di risposta alle Ig
Danazolo	400-600 mg/die per lunghi periodi (talora efficace dopo > 6 mesi)	Risultati discreti con RC o R in 30-50% dei casi	Minimi nel maschio. Controllare epatotossicità. Insutismo nella donna. Uso appropriato in maschi adulti e donne in età non fertile	Poco costoso. Mancano studi controllati. Privo di indicazione specifica
Agonisti del recettore della trombopoietina Romiplostim (peptide) Eltrombopag (non-peptide)	1-10 ug/kg sottocute /settimana, 50-75 mg/die per os	RC o R > 70% anche negli splenectomizzati. Ampie fluttuazioni durante la fase di titolazione della dose. Ritorno ai valori piastrinici basali dopo cessazione somministrazione con rischio di piastrinopenia da rebound	Classe specifici. Rari non rilevanti. Necessità studi a lungo termine per fibrosi midollare e trombosi	Picco risposta dopo circa 15 giorni dalla dose efficace. Somministrazione di romiplostim in ambulatorio medico nella fase di titolazione dose. Interferenza cibo e calcio nell'assorbimento di eltrombopag
ALTRI (55) Dapsone Alcaloidi della vinca Mofetil micofenolato Ciclosporina A Azatioprina Ciclofosfamide Poli chemioterapia Rituximab	75-100 mg/die 250 -1000 mg/die 5 mg/kg/die 1-2 mg/kg/die 1-2 mg/kg/die 375 mg/m ² /settimana per 4 settimane (e.v.) 100 mg/dose tot/settimana per 4 settimane	30 – 40 % RC o R nel 60% da 2 a 6-8 settimane dopo 1a dose. 40% risposta superiore a 6-8 mesi. Risposte oltre 5 anni nel 15-20% dei pazienti trattati inizialmente. Possibile ripetere infusioni	Significativi talora gravi a lungo termine. Legati alla grave immunosoppressione, secondi tumori Rischio di riattivazione nei pazienti con pregressa epatite B. Mancata risposta ai vaccini. Aumento infezioni di gravità moderata. Casi sporadici di leucoencefalopatia multifocale progressiva (56)	Mancano dati sufficienti di efficacia e sicurezza. Privi di indicazione specifica Proposto da alcuni prima della splenectomia ed anche come prima linea nei pazienti di nuova diagnosi con risultati modesti a lungo termine che non ne giustificano l'uso

Esami Appropriati

(da eseguire in specifiche situazioni)

ASPIRATO MIDOLLARE:

- OBBLIGATORIO**
- ✓ prima del trattamento steroideo
 - ✓ dopo il fallimento di un trattamento con Immunoglobuline
 - ✓ quando clinica e/o laboratorio suggestivi di PTI "atipica"

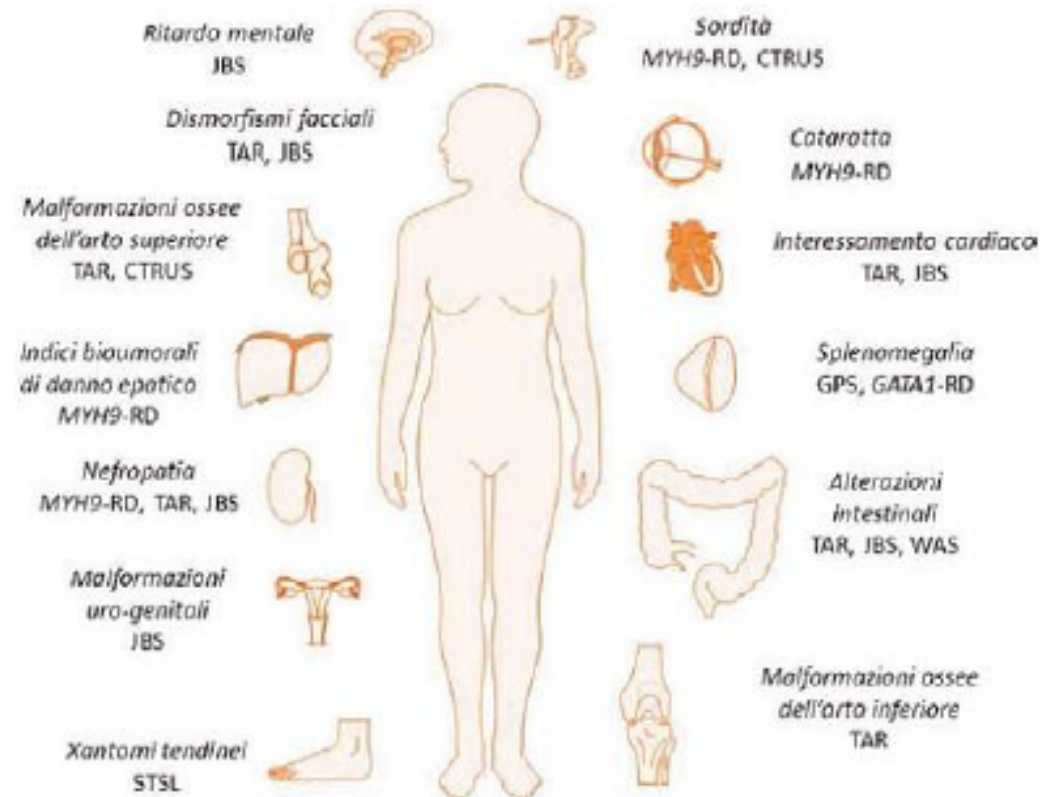
TEST di COOMBS: solo se presente anemia e/o policromatofilia, poichilocitosi, sferocitosi emazie nello striscio periferico) e/o segni di emolisi

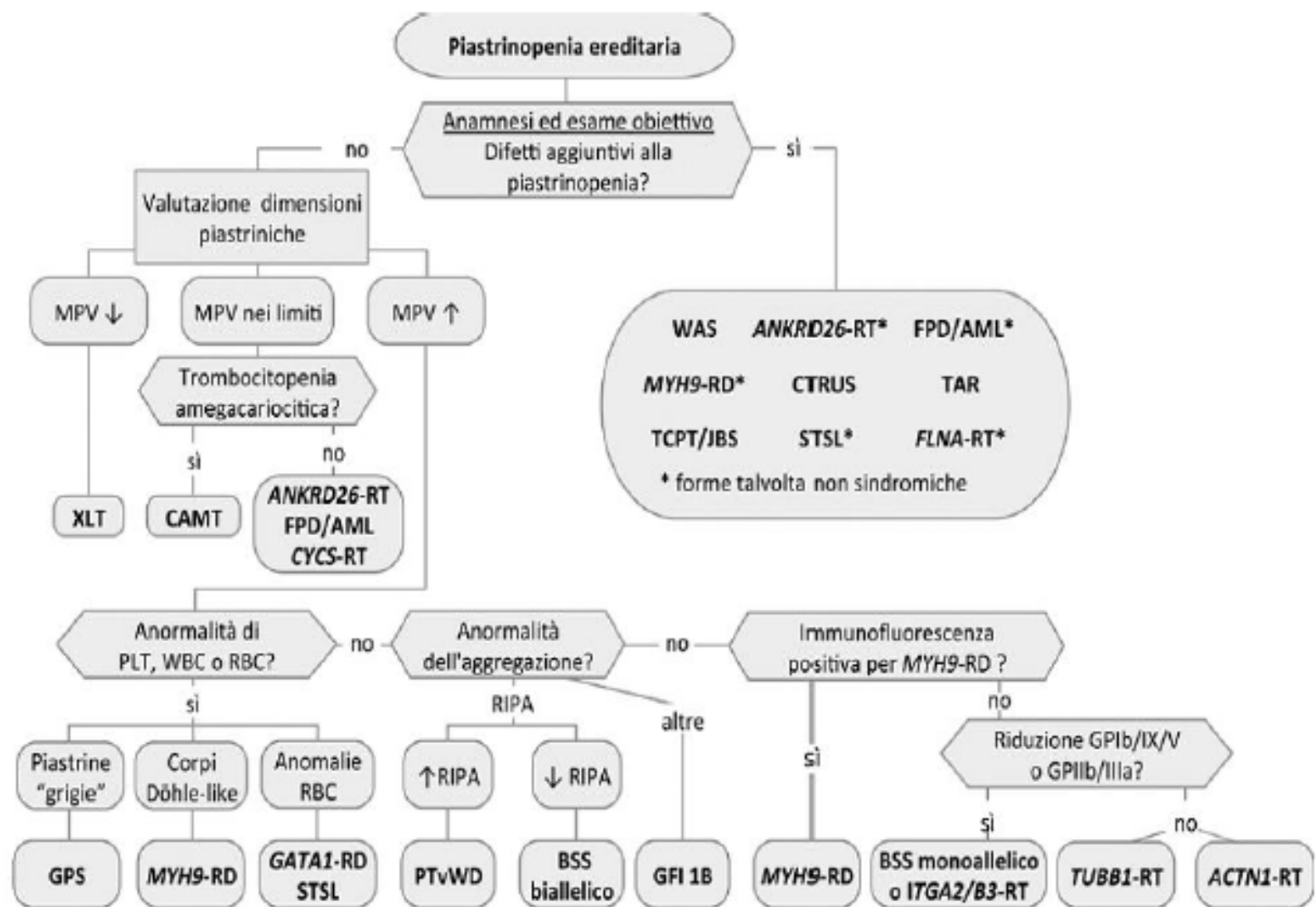
SIEROLOGIA INFETTIVOLOGICA: non necessaria, ma utile per la definizione diagnostica: EBV, parvo, CMV, VZV, Toxo, mycoplasma, HCV (infusione Ig). HIV se presenti fattori di rischio

FUNDUS OCULI e TAC CEREBRALE: da eseguire solo se si sospetta un'emorragia intracranica in base a sintomi neurologici, cefalea, vomito

Quando sospettare forme ereditarie

- Anamnesi
- EO
- Esami





si

MYH9-RD

no

Riduzione GPIb/IX/V o GPIIb/IIIa?

si

BSS monoallelico o ITGA2/B3-RT

no

TUBB1-RT

ACTN1-RT

Figura 3.

Algoritmo diagnostico per le piastrinopenie ereditarie.

MPV: volume piastrinico medio; PLT: piastrine; WBC: globuli bianchi; RBC: globuli rossi; RIPA: agglutinazione piastrinica da ristocetina; GP: glicoproteine.