



Percorsi diagnostico-terapeutici in Ematologia Pediatrica

M. Licciardello

**Centro di Riferimento regionale di Ematologia ed
Oncologia Pediatrica
Università di Catania**

Ragusa 26.03.11

Neutropenia

Registro Italiano - Linee guida Neutropenie AIEOP

Incidenza

- 1/100.000 forme autoimmuni
- 1/1.000.000 forme congenite

Definizioni

- Lieve N 1.000 – 1.500/mmc
- Moderata N 500 – 1.000/mmc
- Grave N < 500/mmc

Neutropenia cronica grave: N < 500/mmc per mesi o anni

Neutropenia – classificazione 1

NEUTROPENIE ISOLATE

- Neutropenie congenite gravi
con genetica nota (ELA 2, HAX 1)
senza genetica nota
- Neutropenia ciclica
- Neutropenia idiopatica
- Neutropenia autoimmune
- Neutropenia allo immune neonatale
- Neutropenia post infettiva
- Neutropenia da farmaci
- Neutropenia familiare benigna/etnica

Neutropenia – classificazione 2

NEUTROPENIE ASSOCIATE AD ALTRA CONDIZIONE PATOLOGICA

- Sindrome di Scwachman-Diamond
- S. di Pearson
- Malattie metaboliche (glicogenosi, Gaucher...)
- Immunodeficit (agammaglobulinemia, imm. comune variabile...)
- Immunodeficit con ipopigmentazione (Chediack-Higaschi...)
- Malattie autoimmuni (LES, celiachia...)
- Carenze nutrizionali (Vit B12, folati, rame)
- Associate ad insufficienza midollare intrinseca o estrinseca (Anemia Aplastica, MDS, osteopetrosi, infiltrazione midollare...)
- Associate a malattie mielo-proliferative (leucemie, linfomi)
- Associate a ipersplenismo (\pm anemia, \pm piastrinopenia)
- Associate a sequestro in focolaio infettivo

Neutropenia

Anamnesi

- **Fisiologica** – farmaci in gravidanza
- **Familiare** – origine famiglia

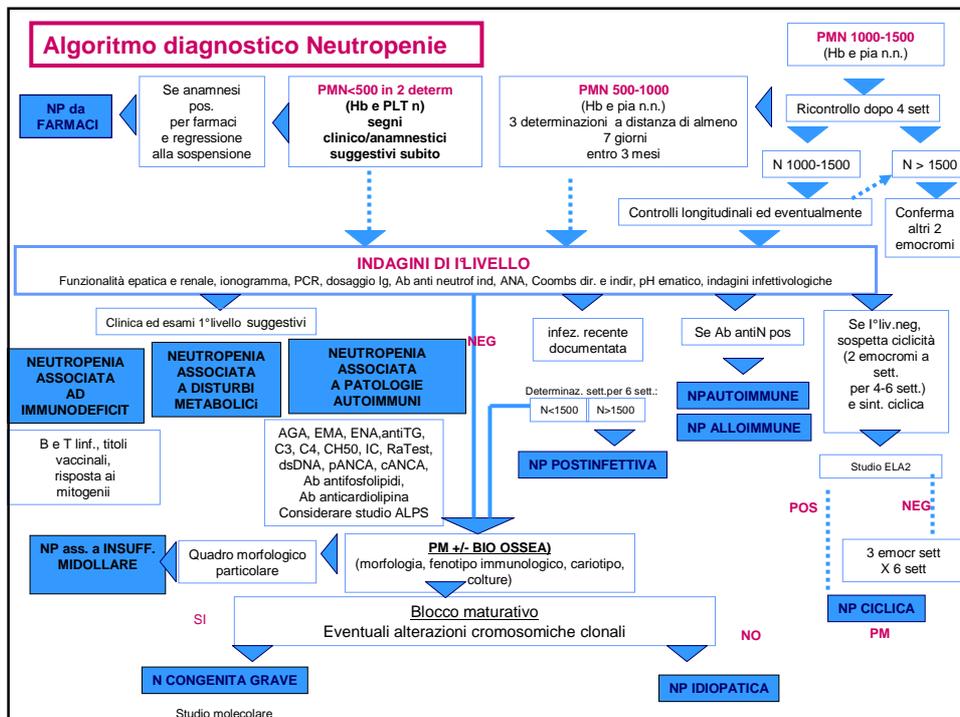
Neutropenia

Anamnesi:

- Numero, tipo, sede ricorrenza infezioni
 - Afte
 - Periodontiti
 - Ascessi
 - Otomastoiditi
 - Polmoniti
- Terapia antibiotica/risposta alla terapia
- Assunzione farmaci
- Sintomi gastrointestinali, neurologici, accrescimento

Esami 1° livello

- Funzionalità epatica e renale
- Ionogramma
- Emogasanalisi
- PCR
- Immunoglobuline
- Anticorpi antineutrofilo
- Sierologia per infezioni
- Coombs
- ANA



Ricordare che...

- Causa frequente: **N post infettiva** con normalizzazione in circa 6 settimane
- **N Autoimmune**: positività anti neutrofilo almeno su 4 determinazioni in tempi differenti (4-6 mesi)
- Ciclica ...controlli ripetuti (!!!)
- **N congenita grave**: arresto maturativo midollare – ricerca genetica
- **N Idiopatica**: diagnosi di esclusione

- **Valutare segni e sintomi associati**

In pratica...

- **N 1000-1500/mmc** controllo a 4 settimane; esami 1° livello se N stabili
- **N 500-1000/mmc** 3 emocromi in breve periodo; se persistenza avviare 1° livello
- **N <500/mmc** se conferma al successivo controllo avviare 1° livello

- **Se neutropenia datata e segni suggestivi subito 1° livello e proseguire in base al sospetto diagnostico**

Caso clinico 1

- F, 10 mesi
- Ricovero BPN
- GB 2.800/mmc, N 9.3%
- Anche da noi N < 500/mmc fino a 19 mesi
- Neg autoimmunità, sierologia virus
- Buona risposta ai vaccini
- β trait
- Assenza di complicanze infettive
- N >1000/mmc a quasi 3 anni di età
- Stop controlli

Caso clinico 2

- M, 10 anni
- Esami per linfadenopatia
- N < 500/mmc (anche < 200/mmc)
- Autoimmunità e sierologia neg; Ab anti N neg
- Test G-CSF positivo (aumento N sotto stimolazione)
- Terapia G-CSF sc mantenendo N 1000/mmc
- A 12 anni ricovero al Gaslini; suggerito di interrompere G-CSF e di trattare infezioni intercorrenti

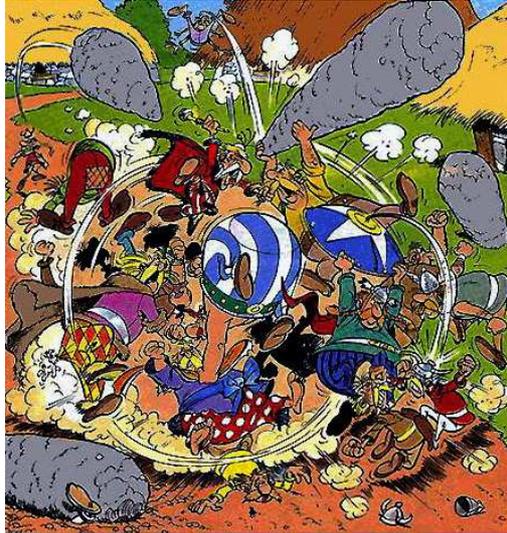
Caso clinico 2

- Screening familiare: una sorellina 2 anni neutropenica; si propone di avviare iter diagnostico
- Pochi giorni dopo decesso della sorellina per BPN presso altro Ospedale (shock settico?)
- Il nostro pz riprende fattore di crescita (decisione emotiva?) per un po' di tempo
- Attualmente ha 18 anni; recente ricovero per febbre; risoluzione con antibioticotераpia ev e fattore di crescita per 4 giorni

Terapia

- Trattare ogni episodio infettivo con antibioticotераpia
- **Neutropenia Cronica Grave:** Fattore di crescita per mantenere N 1000-5000/mmc
- NCG e Shwachman cumulativo di sviluppare **MDS/LMA**
- Usare la dose minima efficace di G-CSF

Segue dibattito



Anemie

- Anemia: non è una diagnosi ma un segno obiettivo
- Comprendere la patogenesi per un corretto trattamento

Definizione

- Riduzione concentrazione di emoglobina al di sotto di 2 DS
- **Età e sesso**
- ... ma anche riduzione > 10% rispetto ad un precedente esame anche se entro la norma

VALORI NORMALI DI Hb, GR E MCV NELLE VARIE CLASSI DI ETÀ

| Età | Hb (g/dL) | GR (10 ¹² /L) | MCV (fL) |
|---------------|-----------|--------------------------|----------|
| nascita | 13,5-19,5 | 3,9-5,5 | 98-118 |
| 1-3 giorni | 14,5-22,5 | 4,0-6,6 | 95-1.21 |
| settimana | 13,5-21,5 | 3,9-6,3 | 88-126 |
| 1 mese | 10-18 | 3,0-5,4 | 85-123 |
| 2 mesi | 9-14,0 | 2,7-5,0 | 77-115 |
| 3-6 mesi | 9,5-13,5 | 3,1-4,5 | 74-107 |
| 0,5-1,9 anni | 10,5-13,5 | 3,7-5,3 | 70-86 |
| 2-6 anni | 11,5-13,5 | 3,9-5,3 | 75-87 |
| 6-12 anni | 11,5-15,5 | 4,0-5,2 | 77-95 |
| GENERE | | | |
| Femmine | 12-16 | 4,1-5,1 | 78-102 |
| Maschi | 13-16 | 4,5-5,3 | 78-98 |

Modificata da: Kjeldsberg C. Normal Blood and Bone Marrow Values in Man, Appendix A. In: Wintrobe's Clinical Hematology. 9th edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993

Russo et al. Area Pediatrica 2005

Classificazione

In base alla patogenesi - “Funzionale”

- Da ridotta produzione
- Da aumentata distruzione/perdita

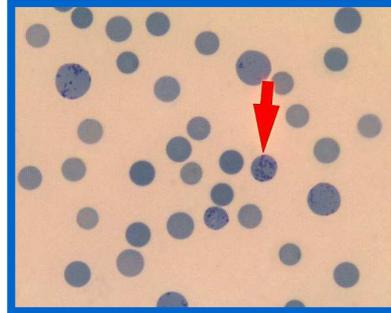
In base al volume eritrocitario (MCV)

- Microcitiche
- Normocitiche
- Macrocitiche

Classificazione anemie

- Entrambe le classificazioni sono arbitrarie
- Più di un meccanismo può essere presente nella patogenesi dell'anemia
- **Utilità: orientamento diagnostico**

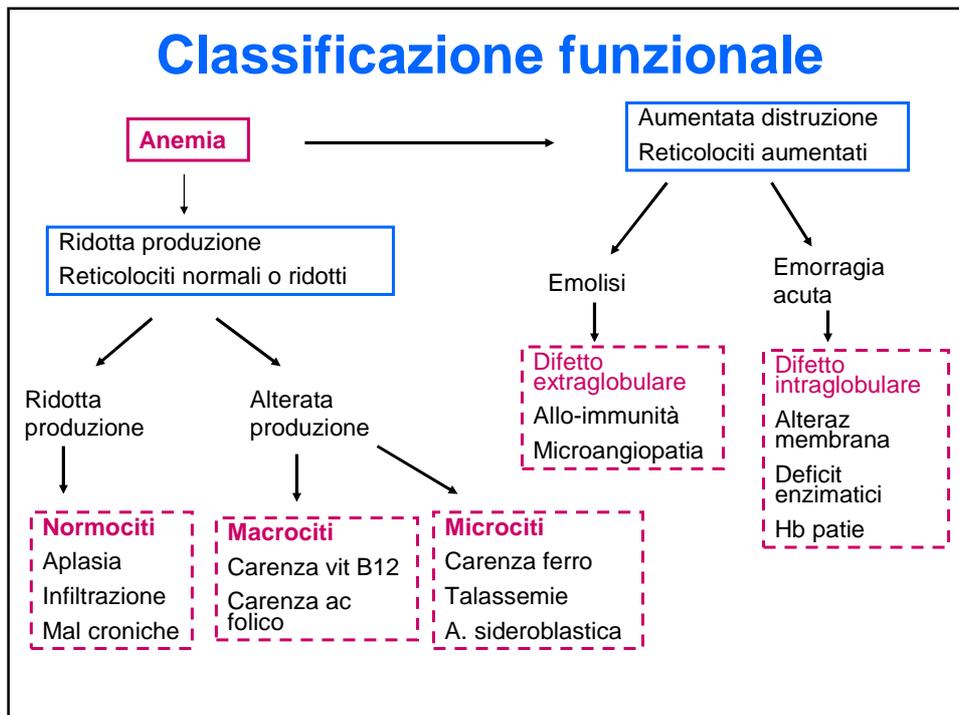
Classificazione funzionale



Reticolociti

- **Percentuale**
 - Valore normale 2% (inferiore nel neonato)
- **Numero assoluto** (% x n°GR/mmc)
 - Ridotti < 25.000/mmc
 - Normali 25.000-100.000/mmc
 - Aumentati > 100.000/mmc

Classificazione funzionale



Classificazione per MCV - 1

- Microcitosi < 80 fl
- Normocitosi 80-95 fl
- Macroцитosi > 95 fl

← **ADULTO**

VALORI NORMALI DI Hb, GR E MCV NELLE VARIE CLASSI DI ETÀ

| Età | Hb (g/dL) | GR (10 ¹² /L) | MCV (fL) |
|---------------|-----------|--------------------------|----------|
| nascita | 13,5-19,5 | 3,9-5,5 | 98-118 |
| 1-3 giorni | 14,5-22,5 | 4,0-6,6 | 95-121 |
| settimana | 13,5-21,5 | 3,9-6,3 | 88-126 |
| 1 mese | 10-18 | 3,0-5,4 | 85-123 |
| 2 mesi | 9-14,0 | 2,7-5,0 | 77-115 |
| 3-6 mesi | 9,5-13,5 | 3,1-4,5 | 74-107 |
| 0,5-1,9 anni | 10,5-13,5 | 3,7-5,3 | 70-86 |
| 2-6 anni | 11,5-13,5 | 3,9-5,3 | 75-87 |
| 6-12 anni | 11,5-15,5 | 4,0-5,2 | 77-95 |
| GENERE | | | |
| Femmine | 12-16 | 4,1-5,1 | 78-102 |
| Maschi | 13-16 | 4,5-5,3 | 78-98 |

Modificata da: Kjeldberg C. Normal Blood and Bone Marrow Values in Man, Appendix A. In: Wintrube's Clinical Hematology, 9^a edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993

Classificazione per MCV - 2

Microcitiche

- Ridotta produzione
- Carezza ferro
- Talassemia
- Intox Pb
- Mal cronica
 - Infezione
 - Infiammazione
 - Tumore
- Carezza rame
- A. sideroblastica

Macrocitiche

- Neonato normale
- Ridotta produzione
- Carezza vit B12
- Carezza ac folico
- Mal metaboliche
- MDS
- Epatopatia
- Ipotiroidismo

Classificazione per MCV - 3

Normocitiche

Ridotta produzione

- Aplasia cong/acquisita
- Eritroblastopenia
- M. renale
- Sostituz midollare
 - Leucemie
 - Tumori
 - M. accumulo
 - osteopetrosi

Aumentata distruzione

- Emorragia
- Emolisi
 - Difetto intraglobulare
 - Emoglobinopatie
 - Deficit enzim
 - Alteraz membrana/sferoc
 - Difetto extraglobulare
 - MEN, AEA
 - Infezioni
 - Microangiopatia
- Ipersplenismo

RDW – Red distribution width

E' il risultato dello studio statistico sulla distribuzione di volume dei globuli rossi ed esprime il coefficiente di variazione (CV) della popolazione di globuli rossi rispetto al valore medio, cioè la dispersione dei singoli elementi intorno alla media

I valori normali sono compresi tra 11 e 16.5 %

Classificazione in base a MCV + RDW

| MCV low | | MCV normal | | MCV high | |
|-------------------|-----------------|-------------------|---------------------------------|-----------------|-------------------|
| RDW normal | RDW high | RDW normal | RDW high | RDW normal | RDW high |
| Thalassemia trait | Iron deficiency | Normal | Mixed deficiency | Aplastic anemia | Folate deficiency |
| Chronic disease | S-b thalassemia | Chronic disease | Early iron or folate deficiency | Preleukemia | B12 deficiency |
| | Hemoglobin H | Sickle/Hb C trait | Hemoglobinopathy | | Immune hemolysis |
| | Fragmentation | Spherocytosis | Myelofibrosis | | Cold agglutinins |
| | | Transfusion | Sideroblastic anemia | | |
| | | Chemotherapy | | | |
| | | Hemorrhage | | | |

... e ancora in base all'età

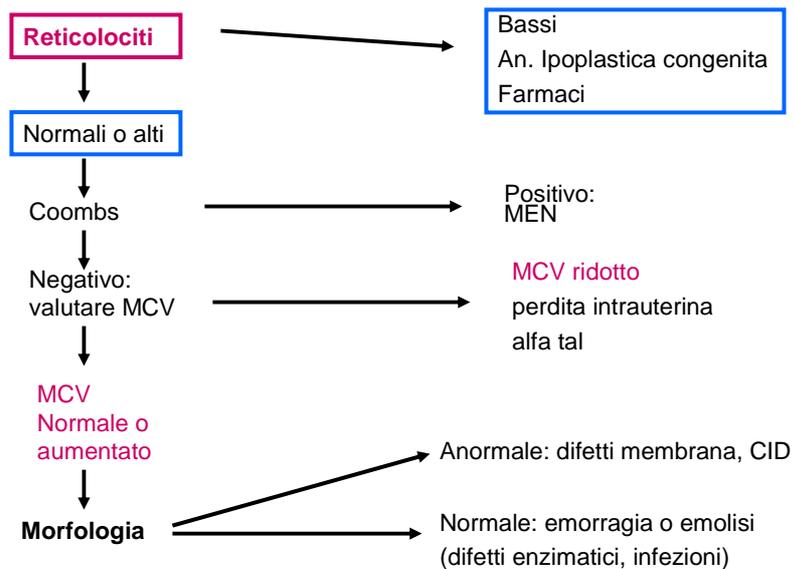
- Neonato
- Lattante – bambino piccolo (< 2 anni)
- Bambino (2-12 anni)
- Adolescente

Neonato

Causa

- Emorragica
- Emolitica

Neonato – approccio diagnostico



Lattante – bambino < 2 anni

Cause più frequenti

- Carenza ferro – nutrizionale
- Flogosi ricorrenti

Si manifestano a questa età:

- Talassemie ed emoglobinopatie
- Alterazioni membrana o enzimi eritrocitari
- Eritroblastopenie
- Diseritropoiesi
- Eritroblastopenia transitoria da Parvovirus

Lattante – bambino < 2 anni

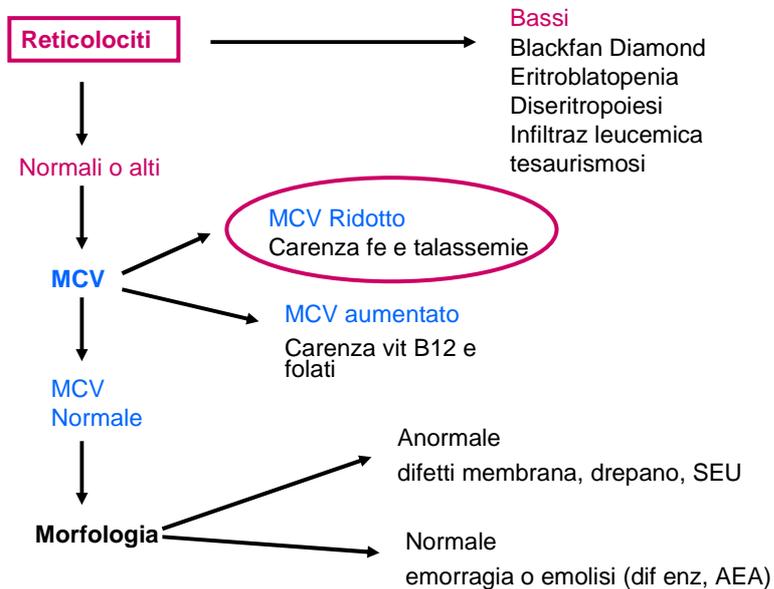
Anamnesi

- Familiare
- Fisiologica (prematunità)
- Alimentare
- Infettiva
- Farmaci
- Caratteristiche di feci e urine

Esame obiettivo

- Dismorfismi x mal congenite
- Linfadenopatia
- Splenomegalia
- Emorragie cute e mucose
- Ittero

Da 3 mm a 2 aa – approccio diagnostico



Bambino 2-12 anni

Cause più frequenti

- Carenza ferro
- Flogosi ricorrenti
- ...ma anche:
 - Anemie emolitiche
 - AEA, sferocitosi, difetti enzimatici, SEU
 - Talassemie ed emoglobinopatie
 - Insufficienze midollare
 - Aplasia midollari
 - Diseritropoiesi
 - Leucemie
 - Malattie da accumulo

Adolescente

Causa più frequente

- Carenza marziale

...ma anche

Inflammazione cronica da mal. autoimmuni

Anemie emolitiche

Insufficienza midollare

Adolescente

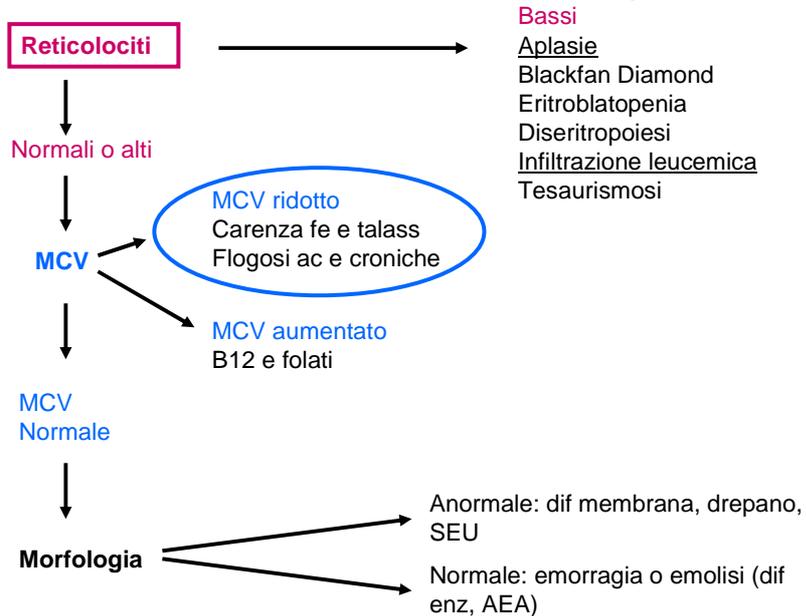
Anamnesi

- Ginecologica
- Alimentare
- Sportiva
- Viaggi
- Farmaci
- Infezioni
- Caratteri urine

Esame obiettivo

- Linfadenopatie
- Splenomegalia
- Ittero
- Trofismo annessi cute e mucose

Da 2 a 18 anni– approccio diagnostico



Sospetta carenza ferro

- Emocromo completo
- Morfologia eritrociti
- Reticolociti
- Sideremia
- Transferrina
- Ferritina

Ricordare...

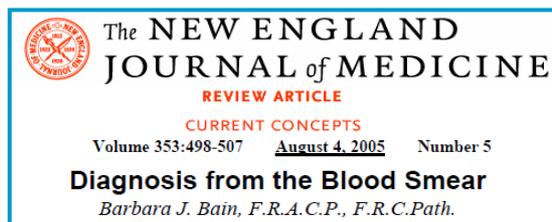
- Ferritina normale o aumentata come indice di flogosi
- La sideremia è soggetta a variazioni

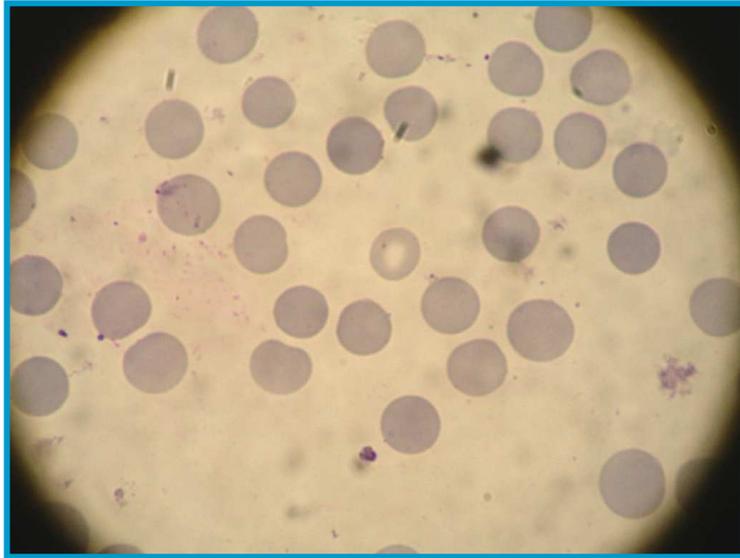
Terapia carenza ferro

- **Dieta**
 - Evitare alimentazione lattea prolungata
 - Dieta varia equilibrata
- **Sale ferroso** (Fe⁺⁺) 2-3 mg/kg per os prima dei pasti
- A distanza da antibiotico
- Durata
- Valutazione risposta (reticolociti-MCV/Hb-ferritina)
- Perdita ematica/alterato assorbimento (es. celiachia)
- H. pylori

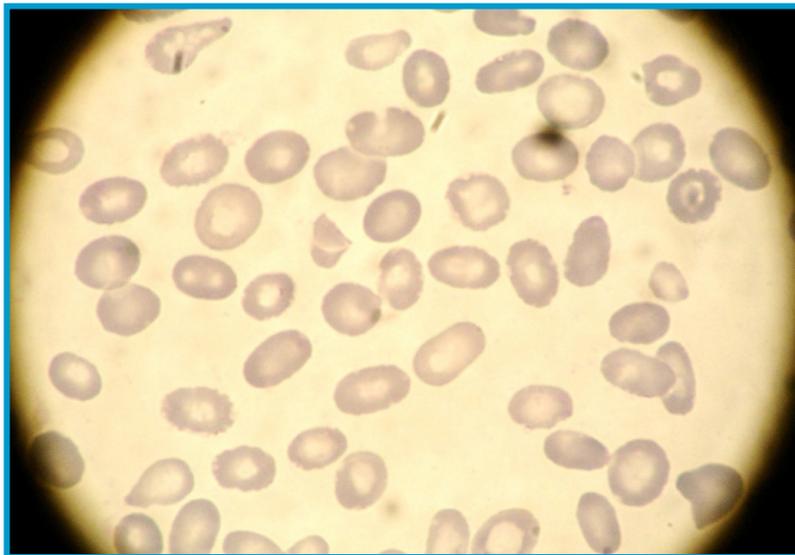
Lo striscio

- **Allestimento curato** del vetrino al momento del prelievo
- Lettura da parte di personale con **specifiche competenze** (medico o biologo con esperienza di ematologia)
- Disponibilità di **tempo**

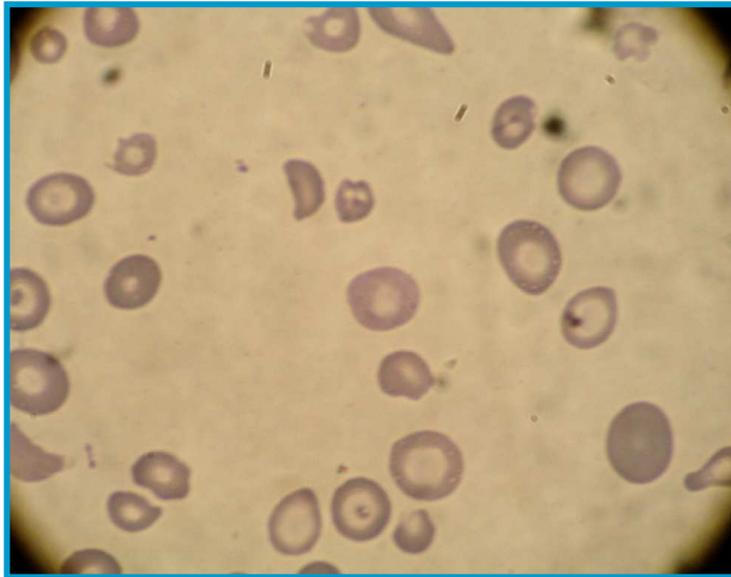




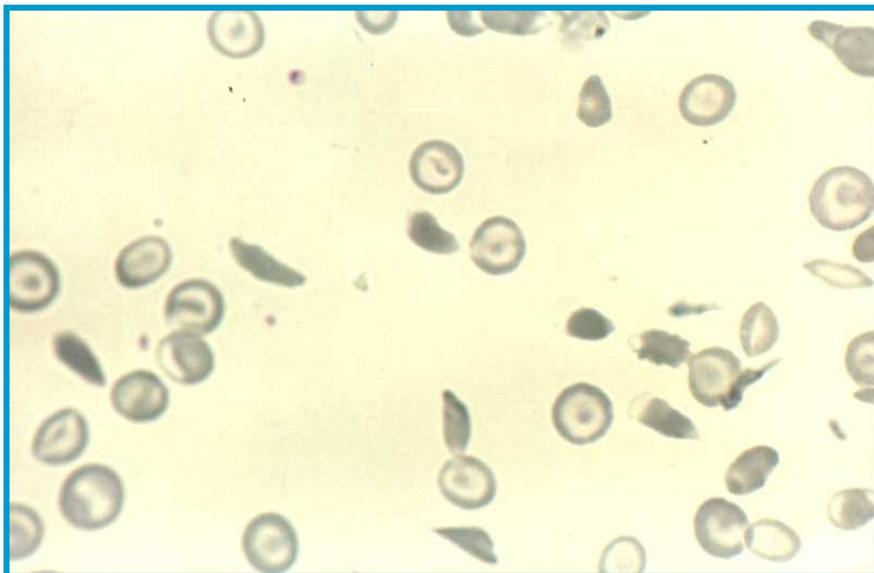
Sferocitosi



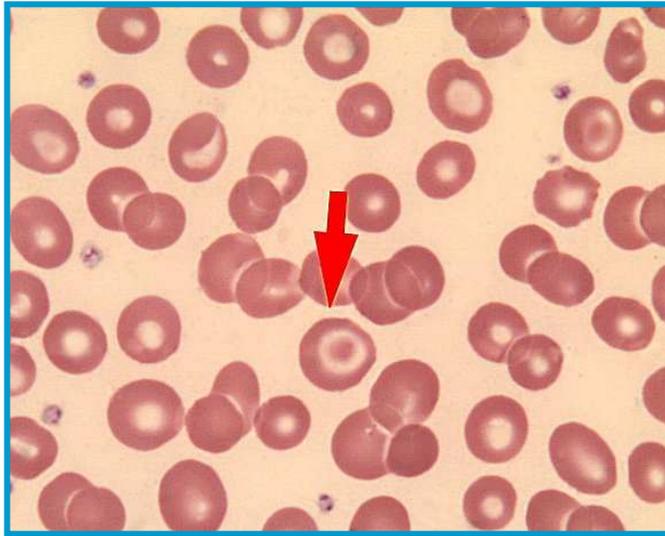
Ellissocitosi



β talassemia



Drepanocitosi



Hb C

Anemia - Esami mirati

- Elettroforesi Hb/HPLC
- Enzimi eritrocitari
- Fragilità osmotica
- Coombs
- Ac folico e vit B12
- LDH
- Bilirubina frazionata
- Aptoglobina

- Aspirato midollare/biopsia ossea

Macroцитоси

- Dosaggio vit B12
- Dosaggio acido folico
- Funzionalità epatica
- Tiroide
- Aspirato midollare (Mielodisplasia)

Caso clinico 1

- M, 9 aa
- Autismo
- Pallore
- HB 9 g/dl, MCV 105 fl
- Carezza ac folico
- Anamnesi: il bambino “da sempre” non mangia nulla di “fresco” ma solo omogeneizzati
- **Importanza della anamnesi alimentare**

Caso clinico 2

- M, 5 mesi
- Pallore; Hb 4,7 g/dl
- **Ricovero presso altro Ospedale e trasfusione**
- Ricovero Ematologia Pediatrica:
 - Reticolociti bassi
 - Assenza segni di emolisi (aptoglobina bassa)
 - Coombs e resistenze osmotiche neg
 - Asp. Mid: aplasia eritroide
- Conclusioni: **Anemia di Blackfan Diamond oppure eritroblastopenia transitoria**

Caso clinico 2

- **Genetica per DBA neg** (pos solo nel 25% dei casi)
- **Attività enzima Adenosina Deaminasi normale** – nelle DBA valori elevati (precedente trasfusione!)
- **Terapia:**
 - Eritropoietina 3 mesi (no risposta)
 - Trasfusioni GRC mensili fino all'età di 2 aa e 6 mm
 - A 2 anni steroide per os con buona risposta
- Attualmente 4 aa
 - Hb 9.4 g/dl
 - Ferritina < 1000 ng/ml
 - Prosegue minima dose steroide
- **Ricordarsi di conservare sempre un campione pre trasfusione**

Concludendo...

- **Approccio probabilistico:** età
- **Approccio “morfologico”:** indici eritrocitari, morfologia
- **Approccio funzionale:** indicatori produzione midollare
- **Approccio anamnestico-clinico**



Piastrinosi

Definizioni

- PLT > 450.000/mmc
- Secondarie o reattive
- Primarie
- False

Piastrinosi

Classificazione

- **Lieve** PLT 500 - 700.000/mmc
- **Moderata** PLT 700 – 900.000/mmc
- **Grave** PLT > 900.000/mmc
- **Estrema** PLT > 1.000.000/mmc

Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis

Claire N. Harrison,¹ David Bareford,² Nauman Butt,³ Peter Campbell,⁴ Eibhlean Conneally,⁵ Mark Drummond,⁶ Wendy Erber,⁷ Tamara Everington,⁸ Anthony R. Green,⁹ Georgina W. Hall,¹⁰ Beverley J. Hunt,¹ Christopher A. Ludlam,¹¹ Richard Murrin,¹² Catherine Nelson-Piercy,¹ Deepti H. Radia,¹ John T. Reilly,¹³ Jon Van der Walt,¹ Bridget Wilkins¹ and Mary F. McMullin¹⁴
Writing group: British Committee for Standards in Haematology

BJH 2010

Primary and secondary thrombocytosis in childhood

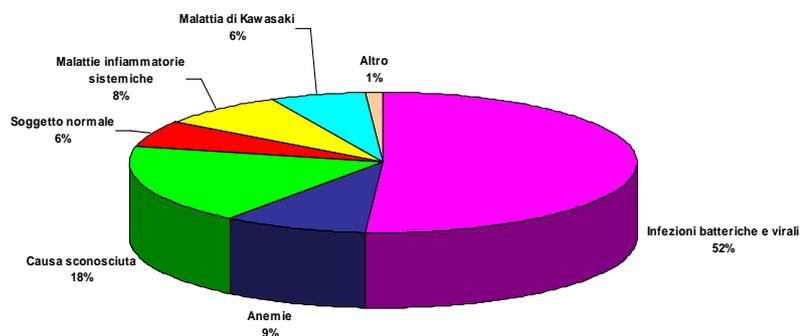
Christof Dame¹ and Anton Heinz Sutor^{2,†}

¹Department of Neonatology, Charité – University Medicine Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, and ²Children's Hospital, University of Freiburg, Freiburg, Germany

BJH 2005

Cause di trombocitosi

Visite ambulatoriali per piastrinosi 2004-2006



Piastrinosi false

- **Talassemie o leucemie:** frammenti eritrociti o leucociti

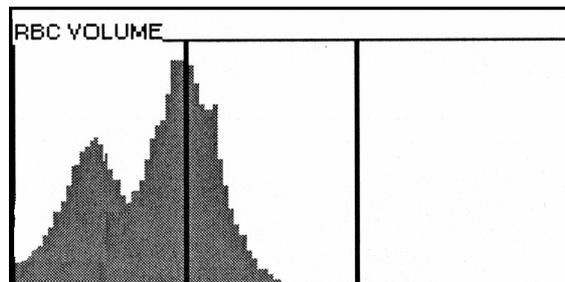
Osservazione striscio sangue periferico

- Evitare errori
- Informazioni diagnosi differenziale

Anamnesi

M, anni 3. Piastrinosi (PLT 3.583.00).
Portatore di beta trait

| Hb | G.R. | MCV | PLT | G.B. | F.L. |
|-----|---------------|-----|---------|-------|------------------|
| 9.1 | 6.510.00 0 | 58 | 471.000 | 9.700 | N33 L55 E5 M7 |



Piastrinosi secondarie

- **Infezioni acute** (batteriche e virali); aumento indici di flogosi
- **Stati infiammatori cronici** (vasculiti, Chron...): M. Kawasaki
↓
- PLT 600.000 – 1.000.000/mmc

Piastrinosi secondarie

- **Anemie** (carenza ferro, emolitiche)
↓
- PLT anche > 1.000.000/mmc
- **Post splenectomia**
- Necrosi tessuti (fratture, ustioni)
- Rebound post emorragico
- Tumori (fegato)
- Farmaci (es. steroidi-adrenalina); esposizione intrauterina a farmaci (t. anti-retrovirali, idantoina)
- Malattie metaboliche

Anamnesi M, anni 2. Da 10 gg vomito e inappetenza

Esame obiettivo Epatomegalia (5 cm). Negativo per il resto

| Hb | G.R. | MCV | PLT | G.B. | F.L. |
|------|-----------|-----|-----------|-------|---------------|
| 10.3 | 4.240.000 | 70 | 1.043.000 | 6.980 | N66 L24 E1 M9 |

Eco addome Area disomogenea nel lobo dx del fegato (9 cm)

Ago biopsia Epatoblastoma

Anamnesi M, anni 8. Dx sferocitosi a 8 mesi.

| Hb | G.R. | MCV | PLT | G.B. | F.L. |
|------|-----------|-----|---------|--------|---------------|
| 10.3 | 3.310.000 | 83 | 371.000 | 12.600 | N30 L68 E1 M1 |

Follow-up Splenectomia e colecistectomia per calcolosi

| Hb | G.R. | MCV | PLT | G.B. | F.L. |
|------|-----------|-----|-----------|-------|---------------|
| 15.7 | 5.330.000 | 79 | 1.169.000 | 8.640 | N32 L61 E4 M3 |

Piastrinosi primarie

- Sovra-produzione inefficiente in corso di **Sindromi mieloproliferative**
- Trombocitemia essenziale
- Leucemia mieloide cronica (rara nei bambini)

Trombocitosi primitiva - secondaria

| | Trombocitemia essenziale | Trombocitosi secondaria |
|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Età | > 11 a | < 2 a |
| Febbre | no | spesso |
| N. PLT | > 1.000 x 10⁹/l | < 800 x 10⁹/l |
| Funzione PLT | spesso alterata | normale |
| Splenomegalia | spesso | no |
| Trombosi | possibile | assente |
| Emorragia | possibile | assente |
| Indici di flogosi | normali | elevati |

Piastrinosi

Anamnesi

- Malattie infettive
- Interventi chirurgici anche minori
- Traumi
- Farmaci
- Splenectomia

Piastrinosi

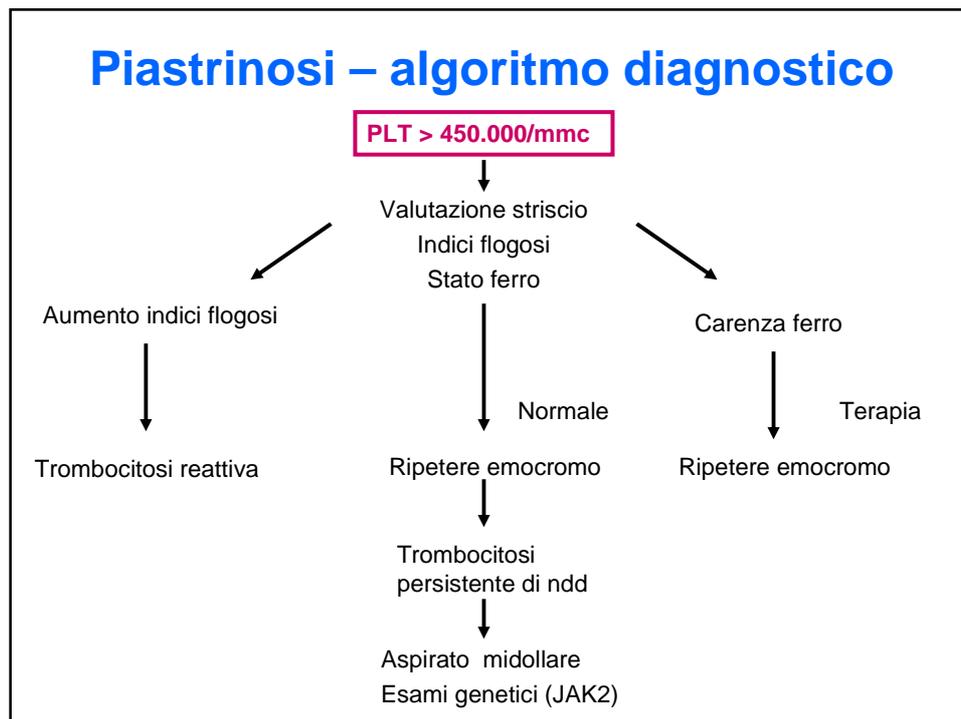
Esame obiettivo

- Infezioni/infiammazione
- Organomegalie

Esami ematochimici

- Emocromo e striscio sangue periferico
- Indici flogosi
- Stato ferro
- Coagulazione
- Indici emolisi

Piastrinosi – algoritmo diagnostico



Conclusioni

- Le trombocitosi sono quasi sempre reattive
- Le forme reattive non richiedono, tranne in casi particolari, alcuna terapia
- M. Kawasaki: > impegno
- **Terapia: nessuna evidenza; valutare in caso di fattori di rischio aggiuntivo**



Piastrinopenie



Piastrinopenie



Il bambino che sanguina

Orientamento clinico

- Anamnesi**
- Epoca di insorgenza dei sintomi, altri **sintomi associati**
 - Sede o sedi del sanguinamento
 - Precedenti personali e familiari
 - Interventi chirurgici e cure odontoiatriche
 - Guarigione di ferite superficiali
 - Eventuale malattia di base (epatica, renale, neoplastica etc)
 - Farmaci (anticoagulanti, anti aggreganti, anti epilettici, chemioterapia etc)

- E.O.**
- Sanguinamento cutaneo e mucoso
 - Sanguinamento profondo musculo-articolare
 - Organomegalia, linfadenomegalia, artriti etc

Diagnosi differenziale

ANAMNESI

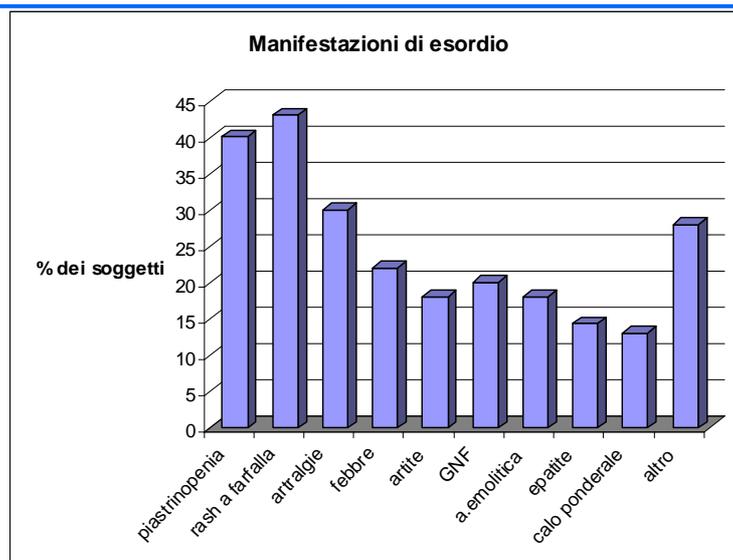
Depongono per PTI:

- Esordio acuto dei sintomi
- Disponibilità di precedente conteggio piastrinico nella norma
- Recente infezione virale o vaccinazione con virus vivo attenuato

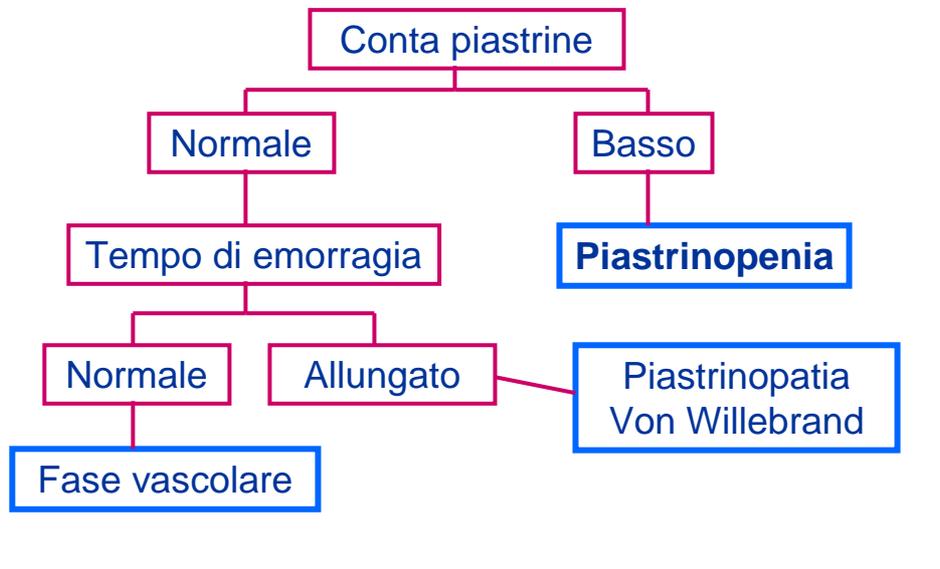
Non depongono per PTI:

- Febbre, infezioni ricorrenti, perdita di peso, astenia, dolore osseo o articolare, rash cutaneo (patologia neoplastica, aplasia midollare, patologia immune sistemica)
- Assunzione di farmaci
- Familiarità per piastrinopenia, patologia renale, sordità, cataratta, dismorfismi, sindromi mielodisplastiche (piastrinopatia congenita)
- Immunodeficienza (Sindrome di Wiskott Aldrich)

LES – Diagnosi presso il Centro di Reumatologia Pediatrica



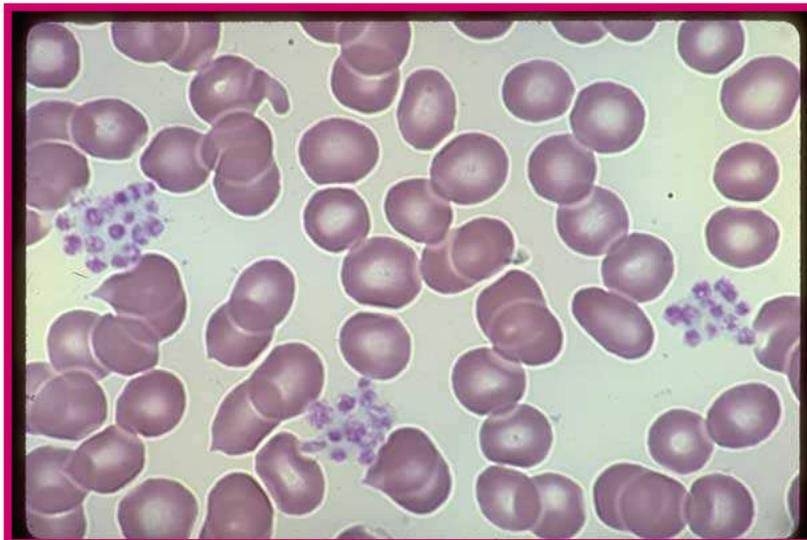
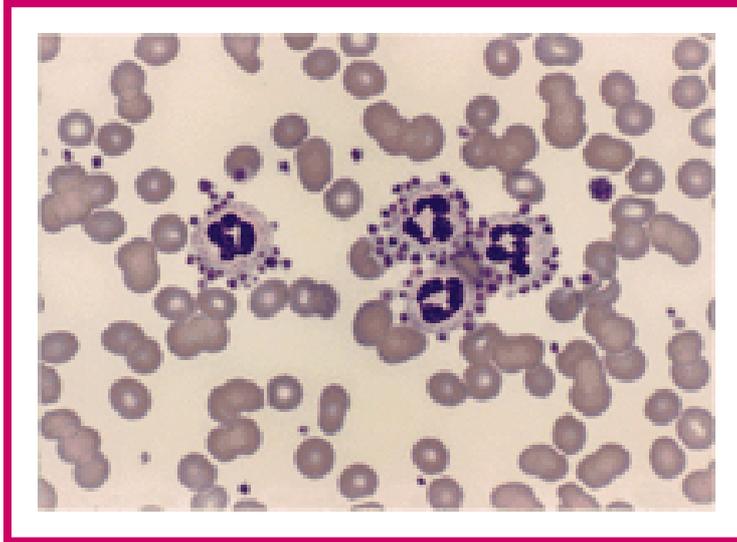
Il bambino che sanguina Percorso diagnostico



Piastrinopenie

Pseudo trombocitopenia

- Prelievo coagulato
- Aggregazione piastrinica (EDTA, farmaci)
- Satellitismo
- Presenza di macro-piastrine



Piastrinopenie

- Entità della trombocitopenia
- Gravità delle manifestazioni emorragiche
- Etio-patogenesi

Piastrinopenie

Entità della trombocitopenia

- lieve 50.000-150.000
- moderata 15.000-50.000
- grave <15.000

Piastrinopenie

Gravità delle manifestazioni emorragiche

- **Forma A** asintomatica, paucisintomatica: poche manifestazioni cutanee
- **Forma B** intermedia: numerose manifestazioni cutanee e manifestazioni mucose
- **Forma C** grave: emorragie profonde e/o irrefrenabili (e. retinica, intracranica, interna, shock)

Linee-guida AIEOP, Haematologica 2000

Piastrinopenie

Indagini di laboratorio:

- Emocromo e striscio periferico
- indici di flogosi
- ricerca H.Pylori fecale
- screening autoimmune e virale (epatiti, HIV, CMV, HCV)
- Ig e Complemento
- Test di Coombs dir e indiretto.
- Ricerca Lupus anticoagulans
- Sottopopolazioni Linfocitarie

Piastrinopenie

Ridotta
produzione

Aumentata
distruzione

Sequestrazione

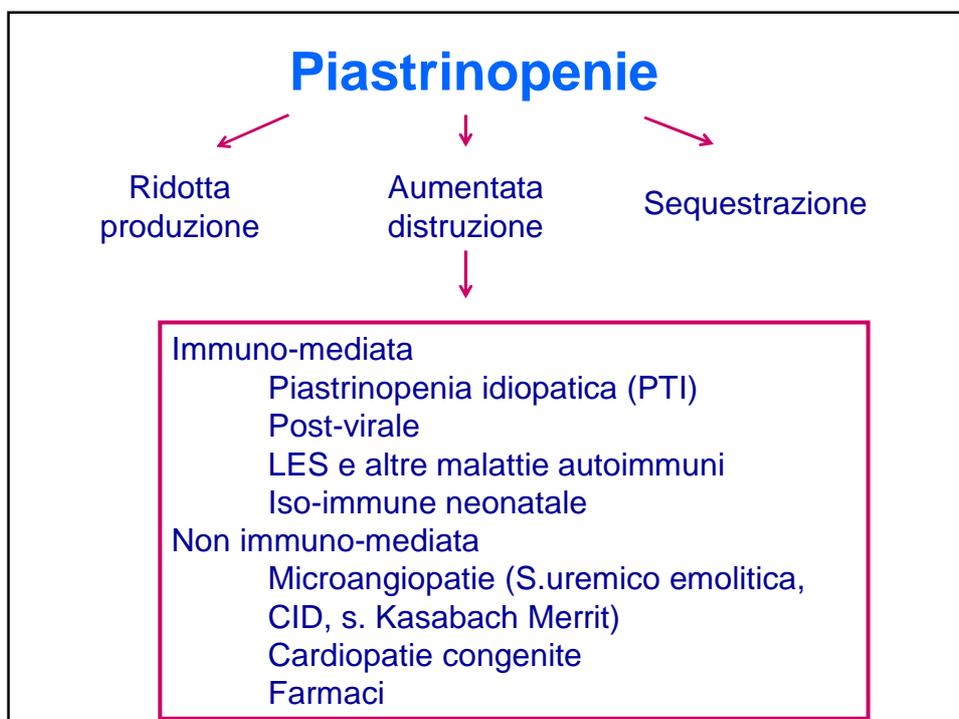
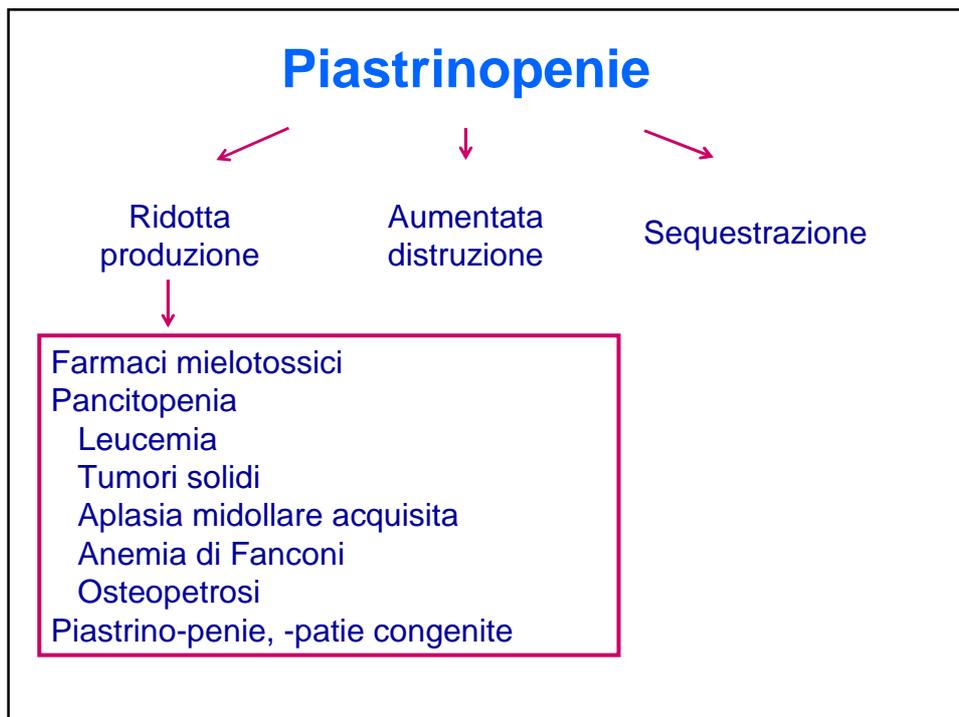
Piastrinopenie

Ridotta
produzione

Aumentata
distruzione

Sequestrazione

Ipersplenismo di
varia origine



Porpora trombocitopenica idiopatica (PTI)

E' la più frequente causa di piastrinopenia in età pediatrica

Patogenesi

Autoimmunitaria: ↓ vita media delle piastrine (poche ore invece dei normali 9-13 giorni)

Incidenza

4-10 casi/100.000 bambini

Esordio

Brusco, con comparsa di manifestazioni emorragiche, talvolta post-infettiva o post-vaccinale

Presentazione clinica

Emorragie cutanee (ecchimosi, petecchie)

Emorragie mucose (epistassi, gengivorragia)

Assenza di altri sintomi e/o segni

MPV

Mean platelet volume

- E' la media del volume piastrinico
- Il valore normale è compreso tra 7.0 e 11.0 fl
- Permette di classificare le piastrinopenie in base alle dimensioni delle piastrine

Piastrinopenie

Valutazione dell'MPV

| | |
|-------------|--|
| MPV alto | <ul style="list-style-type: none">•P.T.I.•S. Bernard Soulier•S. May Hegglin•Mucopolisaccaridosi |
| MPV normale | <ul style="list-style-type: none">•Diminuita produzione midollare di piastrine (midollo ipocellulare, infiltrazione estrinseca etc.) |
| MPV basso | <ul style="list-style-type: none">•<u>S. Wiskott-Aldrich</u>•T.A.R.•Anemia sideropenica |

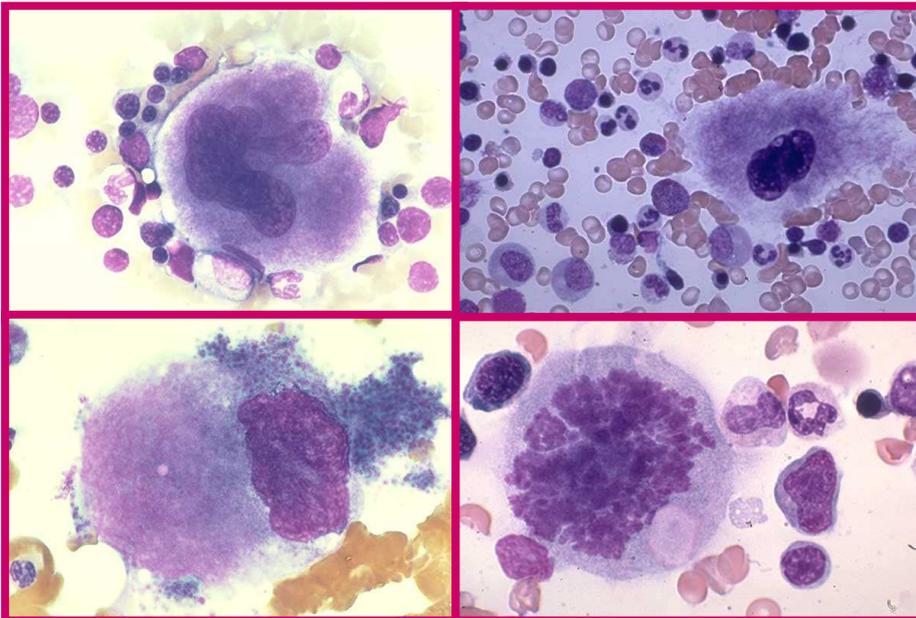
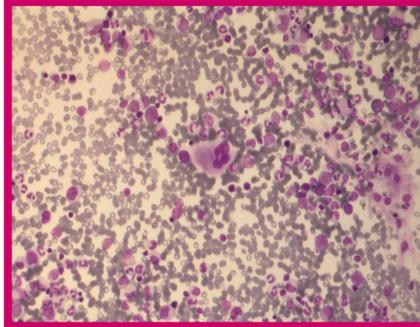
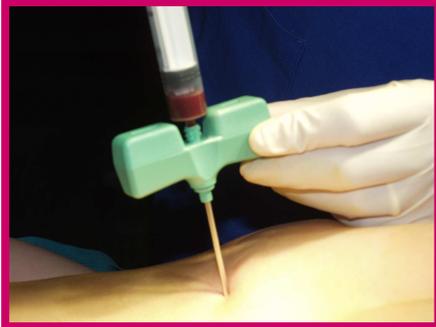
Morfologia Piastrinica

| | |
|-------------------|--|
| Piastrine piccole | S. Wiskott Aldrich |
| Piastrine grandi | Porpora trombocitopenica idiopatica |
| Piastrine giganti | S. di May-Hegglin, S. Bernard Soulier, macrotrombocitopenia mediterranea |
| Piastrine grigie | S. delle piastrine grigie (deficit α granuli) |

Piastrinopenie

Ridotta
produzione

Aumentata
distruzione

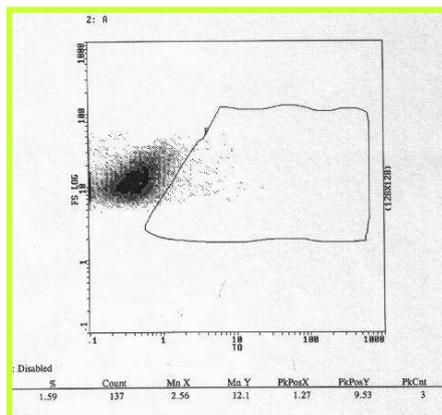


Piastrine reticolate

- Sono le piastrine giovani che contengono ancora RNA messaggero
- Sono l'equivalente piastrinico dei reticolociti
- Si possono dosare in citofluorimetria
- Permettono di distinguere le piastrinopenie da insufficiente produzione da quelle da iperdistruzione periferica

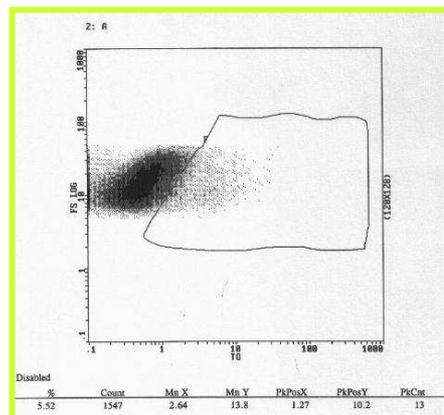
Piastrine reticolate

Normale



1.59%

P.T.I.



5.52%

Terapie disponibili per la P.T.I.

Tutti i trattamenti che vengono utilizzati routinariamente sono capaci di incrementare, più rapidamente rispetto all'osservazione, la conta piastrinica, e sono utili per trattare o prevenire le manifestazioni emorragiche

Tuttavia, tutti hanno effetti collaterali significativi e **nessuna cura eziologicamente la PTI o ne aumenta la probabilità di guarigione**

Piastrinopenie

Cosa chiedono i genitori:

- Cosa ha mio figlio?
- Perché è successo?
- Che rischi corre?
- Cosa non può fare?
- Guarirà?
- Che terapia deve fare?
- **Rassicurare la famiglia anche se le risposte non sono sempre certe...**

Razionale del trattamento nelle P.T.I

- **Prevenire le emorragie gravi**

incidenza emorragia endocranica 0.1-0.9%

Fattori di rischio: PTI acuta e $PLT < 10.000$

- **Consentire lo svolgimento delle normali attività**

(scuola, gioco, sport etc)



- **Permettere la dimissione precoce**

- **Ridurre l'ansia della famiglia**

- **Diminuire la probabilità di eventuali contenziosi**

PTI: quando trattare?

- Entità della **trombocitopenia**
- Gravità delle **manifestazioni emorragiche**
- Presenza di **altri fattori di rischio** emorragico
- **Fase** della malattia



PTI acuta - Linee guida AIEOP

Table 5. Treatment option in acute ITP, asymptomatic-paucisymptomatic cases (type A).

| Platelet count ($n \times 10^9/L$) | Appropriate (mean scores 7-9) | Appropriateness uncertain (mean scores 3.1-6.9) | Inappropriate (mean scores 1-3) |
|---|----------------------------------|--|--|
| > 20 | No treatment* (8.7-B) | Hospitalization (3.3-C) Oral glucocorticoids (4.0-B) | Parenteral glucocorticoids (1.6-B) IVIg (1.8-B) |
| ≤ 20 | Hospitalization* (7.0-D) | Oral glucocorticoids (6.5-C) Parenteral glucocorticoids (4.3-D) IVIg (4.1-C) | No treatment* (1.0-A) |

*In brackets consensus level; *in absence of other major risk factors for bleeding; °mainly at onset.*

Table 6. Treatment option in acute ITP, intermediate and severe cases (types B and C).

| Clinical type | Appropriate (mean scores 7-9) | Appropriateness uncertain (mean scores 3.1-6.9) | Inappropriate (mean scores 1-3) |
|---------------|---|--|--|
| Type B | Hospitalization (9.0-A) Parenteral glucocorticoids (8.2-B) IVIg (7.3-C) | High-dose oral glucocorticoids (6.4-D) Conventional-dose oral glucocorticoids (4.4-D) | No treatment (1.1-B) |
| Type C | Hospitalization (9.0-A) IVIg (8.9-B) Parenteral glucocorticoids (8.7-B) Platelet transfusion (7.7-B) (differently combined) | | No treatment (1.0-A) Oral glucocorticoids (1.5-B) |

In brackets consensus level.

Haematologica 2000

Classificazione della PTI secondo il decorso

Acuta durata < 6 mesi (~80%)

Cronica durata > 6 mesi (22%)
 durata > 18 mesi (18%)

PTI cronica

- Pazienti **refrattari** alle terapie convenzionali
- Pazienti **dipendenti** dalle terapie convenzionali
- Pazienti con **qualità di vita scadente** (limitazioni motorie, sociali, effetti collaterali, ospedalizzazione etc)

Terapie consolidate disponibili per la PTI

- **I.G.e.v.** 0.8-2 g/kg per 1-2 gg
- **I.G. anti-D e.v.** 50-75 mcg/kg push
- **M-PDN e.v.** 15-30 mg/kg per 2-3 gg
- **PDN p.o.** 1-3 mg/kg/die per 2-3 sett
- **HD-PDN p.o.** 4 mg/kg/die per 4 gg
- **Splenectomia**

PTI – Opzioni terapeutiche

| Terapia | Efficacia | Rapidità di azione | Facilità di impiego | Effetti indesiderati | Costo |
|--|-----------|--------------------|---------------------|----------------------|-------|
| Vigile attesa | ++ | + | ? | ? | ++ |
| Prednisone x os 2 mg/kg/d 2-3 sett | ++++ | ++ | ++++ | ++++ | + |
| Metilprednisolone e.v 15-30 mg/kg 2-3 gg | +++ | +++ | + | + / ++ | ++ |
| Ig ev 0.8-2 gr | ++++ | ++++ | + | ++ | +++ |
| Splenectomia | ++ | ++++ | - | ++ | +++ |

PTI – Opzioni terapeutiche

| Terapia | Efficacia | Rapidità di azione | Facilità di impiego | Effetti indesiderati | Costo |
|--|-----------|--------------------|---------------------|----------------------|-------|
| Vigile attesa | ++ | + | ? | ? | ++ |
| Prednisone x os 2 mg/kg/d 2-3 sett | ++++ | ++ | ++++ | ++++ | + |
| Metilprednisolone e.v 15-30 mg/kg 2-3 gg | +++ | +++ | + | + / ++ | ++ |
| Ig ev 0.8-2 gr | ++++ | ++++ | + | ++ | +++ |
| Splenectomia | ++ | ++++ | - | ++ | +++ |

Terapie alternative

Ciclofosfamide, Azatioprina , Vincristina, Vinblastina, Danazolo, Colchicina, Ciclosporina, Dapsone, Rituximab, Fattore VIIa.....



Splenectomia nella PTI Studio cooperativo AIEOP

TABLE I. Patient Characteristics

| | |
|--|------------|
| Mean age at diagnosis (years) | 8 ± 3.9 |
| Mean age at splenectomy (years) | 11.3 ± 4.2 |
| Mean duration of follow-up (months) | 47 ± 36 |
| Number of subjects with platelet count constantly above $50 \times 10^9/L$ after splenectomy | 68 (75%) |
| Number of subjects with improvement of social and sport activity after splenectomy | 79 (88%) |

Infections

There were 10 infectious episodes (0.028 patient/year) during the follow-up. One 10-year-old boy, splenectomized 6 years earlier, died 2 hr after admission for profound asthenia and fever of undetermined etiology. No difference in infection incidence was observed between patients who did or did not receive antibiotic prophylaxis.

Pediatr Blood Cancer 2006

Caso clinico

- M, 20 mesi
- Manifestazioni emorragiche dopo infezione alte vie respiratorie
- Ricovero OVE Hb 11.6 g/dl, GB 11.810/mmc, N 71% PLT 17.000/mmc
- Terapia Ig ev ma... PLT 0/mmc e Hb 9.9/mmc
- Ricovero Ematologia Pediatrica:
 - Coombs pos
 - Aspirato midollare morfologicamente normale
- Terapia: Ig e M-PDN + PDN x os con scarsa risposta (PLT 2.000/mmc)

Caso clinico

- Seguito in Day Hospital per 2 mesi
- Progressiva riduzione GB e Hb
- PLT 10.000/mmc, GB 240/mmc, Hb 6.6 g/dl, MCV 63 fl, reticolociti 1.9%
- Trasfusione dipendente
- Aspirato midollare: non valutabile per scarsa cellularità
- Biopsia ossea: cellularità < 5%
- **Diagnosi: Anemia Aplastica**
- Assenza di donatore familiare compatibile
- Terapia: immunosoppressiva (ATG + CSA)

Tranquilli, ho finito

