



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Piastrinopenia, leucopenia e trombofilia: una gravidanza ad alto rischio

Dott.ssa A.M.Fabris



Anamnesi

- E.A., 34 aa.
 - PARA 0010 (aborto spontaneo 2011 a 11+6 s.g. + RCU)
 - A.fam: nonna materna IMA e piastrinopenia, madre doppia eterozigosi mutazione V Leiden e protrombina
 - A.Fisio: 20/die fino inizio gravidanza. E/P per 12 aa senza problemi sospesi per mutazione protrombina in eterozigosi, reazione allergica a IgG e.v.
 - APR: adenoidectomia a 2 aa, leucopenia e trombocitopenia autoimmuni dai 13 anni (Evans' syndrome?), mutazione protrombina in eterozigosi, splenomegalia
 - Sierologia: HIV neg, HCV neg, HbsAg neg.
-
-

Anamnesi patologica remota

- Positività di anticorpi antineutrofili e antiplastrine (antiGPIIb/IIIa e PAIIgG positivi 19.9.12)
 - Emopoiesi midollare nella norma
 - Escluso LES e altre malattie reumatologiche
 - Neutropenia severa non associata a infezioni gravi (gengivostomatiti)
 - Menomatrorragie e epistassi in passato per cui ha eseguito fino al 2005 terapia con:
 - Corticosteroidi
 - IgG e.v.
 - Trasfusioni di EC
-
-

Anamnesi patologica remota

- Estrazioni dentarie precedute da IgG e.v.
 - Ricovero nel 2003 per anemizzazione (Hb 53 g/l) e febbre
 - Trattata con antibiotici, EPO, corticosteroidi
 - Plt 1000/ul.
 - GB 780/ul, neutrofili 160/ul

 - Diagnosi di Sindrome di Evans, ma non emolisi
 - Diagnosi: leucopenia + trombocitopenia autoimmuni
-
-

Decorso della gravidanza

u.m. 1.1.12

- 22.3.12 11 + 4 s.g.
 - *Hb 107 g/l, MCV 82,6 fl*
 - *plt 18.000/ul (v.n.150.000-400.000)*
 - *GB 790/ul (v.n. 4500-11000)*
 - *neutropenia 100/ul (v.n. 1800-7700)*
 - *linfopenia 530/ul v.n.(1000-4500)*
 - *monociti 140/ul (v.n.200-1000)*
 - *batteriuria*
 - Visita ematologica: non indicata terapia specifica che possa modificare il precario equilibrio del bilancio coagulativo, controllo emocromo mensile se asintomatica
-
-

Decorso della gravidanza

- 22.3.12 11 + 4 s.g. Tampone vaginale positivo per ureaplasma trattato con Iosalide e Candida spp
 - 27.4.12 16 + 5 s.g.: Candida albicans e ureaplasma
 - Ricovero 9.6.12 a 22+6 s.g. Per ipercontrattilità
 - 10-11.6.12 23-23+1 s.g. induzione maturità polmonare con Bentelan 12 mg/die i.m.
-
-

Decorso della gravidanza

data	s.g.	Hb g/l	GB/ul	neutrofili/ul	plt/ul	Urato mg/dl v.n.< 6.1	creatinina
13.4.12	14+5		710		8000		
4.5.12	17+5	116	890		6000		
14.6.12	23+3		960		15000		
21.6.12	24+3	116			19000	6,7	
30.6.12	25+5					7,2	normale
4.7.12	26+3					7,5	normale
16.7.12	28	106	1150			7,1	normale
24.7.12	29+1	112	921		23000	7,1	

Decorso della gravidanza.

- Ecografia addome 29.6.12 25 + 3 s.g. : reni nella norma, splenomegalia
 - OGTT a 26 s.g. alterato a 0 e 60', buon controllo glicemico con dieta
 - TV 7.7.12 26+5 s.g.candida e ureaplasma < 10.000
 - 16.7.12: 28 s.g. monitoraggio pressorio nella norma
 - 24.7.12: 29 + 1 proteinuria/24 h negativa
-
-

Decorso della gravidanza

- Ecografia del I trim (EA 11+2): CRL 48 mm (11+2)
 - Ecografia II trim (EA 21+1): biometria corrispondente, morfologia regolare, LA regolare, emodinamica materna ai limiti superiori di norma
 - Ecografia III trim:(EA 25+2) Biometria corrispondente, LA regolare, emodinamica fetale regolare. Placenta a 17 mm da OUI. Emodinamica materna regolare.
 - Ecografia III trim 14.8.12: (EA 32 s.g.) Biometria regolare, LA regolare, placenta posteriore, emodinamica regolare.
-
-

Decorso della gravidanza

data	s.g.	Hb g/l	GB/ul	neutrofili/ul	plt/ul	Urato mg/dl v.n.< 6.1	Creatinina v.n.<0,9	Prot g/24h
7.8.12	31+2		1390		22000	7,2		0,24
31.8.12	34+4	119	1320		24000	7,6	1,2	0,29
3.9.13	35		1300		20000	7,9	1,1	1,17
11.9.12	36+2		1400	90	16000	0.42	normale	0,27

- 32+3 s.g.: episodio di Herpes Zoster trattato con Acyclovir 800 mg x 5/die per 7 giorni
- 34+4 s.g.monitoraggio pressorio nella norma
- Visita nefrologica 4.9.12 (35+1 s.g.) si consiglia espletamento del parto entro pochi giorni

Ricovero 16.9.12

- 37 s.g. Ricovero per espletamento del parto
 - TV 14.9.12: ureaplasma > 10.000 UC/sp, clindamicina e.v.intrapartum
 - GB 2040/ul, Hb 121 g/l, plt 22.000/ul
 - Collo sacralizzato, raccorciato 50%, dilatazione 1 cm, membrane integre, PP cefalica.
 - I applicazione Prepidil gel h 8.50
 - Rexi h 11: LA misto a sangue
 - H 16.29 nata viva e vitale 2450 g, 48 cm, apgar 9 a 1 ' e 10 a 5'.
 - Episiorrafia
 - Perdite ematiche nella norma
-
-

Decorso puerperale

- Apiretica, in profilassi antibiotica con clindamicina cpr 300 mg x 3
- Sutura ben adesa lieve soffiatura emorragica in sede di episiorrafia
- Diastasi sutura cutanea, guarigione per II intenzione
- Lochi regolari
- Calze elastocompressive, no LMWH
- Allattamento al seno esclusivo
- Hb 104 g/l, non emolisi (LDH, bilirubina e aptoglobina nella norma)

Die post partum	plt/ul	GB/ul	neutri/ul	Creatinina mg/dl	Urato mg/dl
I	34000	1720	350		
II	31000	1520	230		
III	35000	1390	210		
IV	31000	920	170		
VI	18000	1700	110		
XX	36000	1050		1,2	8

Decorso puerperale

- Esame istologico placenta e membrane nella norma
 - Neonata anemica HCT 26%, per TCD positivo anti C, non trombocitopenia o leucopenia, reticolocitosi con normalizzazione Hct a 3 mesi 35%.
 - Gastroenterite, ingorgo mammario e sindrome influenzale al IV mese post partum autorisoltesi
 - IV mese capoparto: regolare per R,Q,D
 - V mese post partum: madre con funzionalità renale nella norma, Hb 11,6 g/dl, plt 16.000, GB 1100/ul, ridotte stomatiti aftose
 - Terapia con Biophilus, sali minerali, vitamine
 - Lattante 5 mesi, allattamento esclusivo al seno, crescita nella norma
-
-

Immunocitopenia combinata

Immunocitopenie combinate descritte per la prima volta da Wiesneth nel 1985

Evans' syndrome: anemia emolitica autoimmune + piastrinopenia autoimmune +/- neutropenia

Incidenza di piastrinopenia idiopatica in neutropenie autoimmuni 5,5-8,4%.

Associazione con patologie autoimmuni, mielofibrosi, TBC, malattie linfoproliferative, immunodeficienze primitive

Letteratura su S. Evans in gravidanza 14 casi no neutropenia

Wiesneth M, Peleiger H, Frickhofen N, Heimpel H. Idiopathic combined immunocytopenia. Br J Hematol 1985;61: 339-48. Bux J, Kissel K, Nowak K, Spengel V, Mueller Eckhardt C Autoimmune neutropenia: clinical and laboratory studies in 143 patients. Ann Hematol 1991; 63; 249-52; Lefkou et al Evans' syndrome in pregnancy A systematic literature review and two new cases EJO&RB 2010; 149: 10-17.

Piastrinopenia in gravidanza

Piastrinopenia $plt < 150.000/ul$ o $< 100.000/ul$ (American Society of Hematology)

Piastrinopenia autoimmune (ITP): prevalenza 6,6/100.000, 1-5/10.000 gravidanze

Autoanticorpi vs gP Ib/IX, IIb/IIIa

Piastrine distrutte in SRE

Piastrinopenia neonatale 14 %

7,5 % $< 50.000/ul$

4 % $< 20.000/ul$: rischio emorragico alla nascita

Diagnosi differenziale

Piastrinopenia gestazionale 70-80% dei casi, II- III trimestre

Plt < 80.000/ul o clinica suggestiva: escludere altre eziologie

ITP 3% casi, presente da inizio gravidanza

Esami: striscio sangue periferico: vera piastrinopenia

Presenza di aggregati piastrinici: dosare in EDTA e sodio citrato

HELLP, preeclampsia, AFLP

TTP, HUS

LES

APL syndrome

Infezioni (HIV, HCV, H Pylori ecc)

Disordini midollari

2B VWD (se familiarità, terapia inefficace)

Sintomi e segni piastrinopenia

Asintomatica

Sanguinamenti mucosi

Petecchie

Ecchimosi

Emorragie

Menorragie



Management piastrinopenia autoimmune in gravidanza:

Dosaggio plt ogni 2-4 settimane

Plt < 80.000/ul dopo 34 s.g.: dosaggio settimanale

Trattamento I e II trimestre:

Nessuno se non trattate pre-gravidanza

Plt < 30.000/ul

Sanguinamenti

Pre-procedure invasive

Gernsheimer et al. How I treat thrombocytopenia in pregnancy: Blood. 2013.121: 38-47. Martì Cravajal et al.: Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy (Review)The Cochrane Collaboration 2012George J, Knudtson EJ, Thrombocytopenia in pregnancy, uptodate 2013.

Management piastrinopenia autoimmune in gravidanza:

Trattamento III trimestre

Plt < 50.000/u1

10 giorni pre parto: corticosteroidi o IgG e.v. (controverso)

Cochrane 2012: terapia non riduce rischio di piastrinopenia e emorragia cerebrale neonatale

Gernsheimer et al. How I treat thrombocytopenia in pregnancy: Blood. 2013.121: 38-47. Martì Cravajal et al.: Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy (Review)The Cochrane Collaboration 2012George J, Knudtson EJ, Thrombocytopenia in pregnancy, uptodate 2013.

Terapia piastrinopenia in gravidanza

Corticosteroidi (peggiorano iperglicemia, ipertensione, aumento ponderale)

Prednisone orale 10 mg/die (max 30 mg/die)

Prednisolone orale 10 mg/die (max 30 mg/die)

IgG e.v. 1 g/kg in 1 o 2 dosi (terapia temporanea)

Splenectomia dopo II trimestre LPS o LPT (rischi: MEF, parto prematuro, infezioni da batteri capsulati)

AntiRhD (II linea per effetti collaterali: anemia e emolisi): 50-75 ug/kg

Gernsheimer et al. How I treat thrombocytopenia in pregnancy: Blood. 2013.121: 38-4, Moise KJ Jr

Autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy. Clin Obstet Gynecol.

1991;34(1):51.Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P Pregnancy outcomes after maternal

exposure to rituximab. Blood. 2011;117(5):1499 Elefant et al.Rheumatology drugs and pregnancy.

Joint Bone spine 77 (2010) 506-510.

Terapia piastrinopenia in gravidanza

Azatioprina sicura

ciclosporina A approvata per IBD

Rituximab, Ab anti CD20 (pochi dati in gravide)

Agonista del recettore della trombopoietina (non dati in gravide)

NO alcaloidi vinca, androgeni, danazolo, immunosoppressori

Pappa piastrinica non efficace per breve emivita piastrinica

Gernsheimer et al. How I treat thrombocytopenia in pregnancy: Blood. 2013.121: 38-4, Moise KJ Jr Autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1991;34(1):51.Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood. 2011;117(5):1499-1501. Elefant et al.Rheumatology drugs and pregnancy.Joint Bone spine 77 (2010) 506-510.

Management parto in ITP

Cesareo su indicazioni ostetriche

Non maggiori emorragie neonatali in parto vaginale

Plt > 50.000/ul per possibile cesareo urgente

Evitare:

- Parto operativo con vacuum o forcipe (forcipe minor rischio di cefaloematoma)
- Elettrodo interno o prelievo da scalpo
- Parto operativo complicato

Gernsheimer et al. How I treat thrombocytopenia in pregnancy: Blood. 2013.121: 38-47; Martì Cravajal et al.: Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy (Review)The Cochrane Collaboration 2012, Webert et al: A retrospective 11 year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood.2003;102: 4306-4311. Khellaf Met al. Thrombocytopenia and pregnancy.Rev Med Interne. 2012 Aug;33(8):446-52

Management anestesiológico in ITP

Epidurale se plt > 80.000/ul, controverso

Per ASA determinare il rischio emorragico individuale, non necessario emocromo in gravidanza fisiologica

Spinale plt > 50.000/ul non univoco

Clinica Ostetrica: epidurale o spinale antalgica se plt > 80.000-100.000/ul e spinale per cesareo se > di 50.000/ul (valutando rischio individuale)

LMWH post partum sicura per plt > 50.000/ul

Gernsheimer et al. How I treat thrombocytopenia in pregnancy: Blood. 2013.121: 38-47

Webert et al: A retrospective 11 year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood.2003;102: 4306-4311.

American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Anesthesiology.2007;106(4):843-863.

Complicanze fetali e neonatali: management

Piastrinopenia feto-neonatale (rischio maggiore se piastrinopenia severa, non responsiva a splenectomia, fratello piastrinopenico)

MEF (rara)

Emorragie intracraniche neonatali 0,5-1,5%

Non vi è esame predittivo di conta piastrinica in feto

No cordocentesi: mortalità > che piastrinopenia (2 vs 1%)

Nel neonato:

1. emocromo da sangue periferico
2. piastrinopenia trattata con pappia piastrinica e IgG e.v.

Gernsheimer et al. How I treat thrombocytopenia in pregnancy: Blood. 2013.121: 38-47, Paidas MJ, Berkowitz RL, Lynch L, Lockwood CJ, Lapinski R, McFarland JG, Bussel JB Alloimmune thrombocytopenia: fetal and neonatal losses related to cordocentesis. Am J Obstet Gynecol. 1995;172(2 Pt 1):475

Leucopenia e neutropenia

Leucopenia è principalmente determinata da deficit di neutrofili che sono maggior numero di GB

Neutropenia autoimmune: neutrofili $< 1500/\text{ul}$ senza esposizione a agenti mielotossici o altra causa, severa $< 500/\text{ul}$

Neutrofili distrutti per sequestro splenico o lisi mediata da complemento

Se produzione midollare normale, non maggior rischio infezioni per capacità di rilasciare neutrofili in sede di infezione

Spesso vi è disordine immunologico associato

Wright DG, Meierovics AI, Foxley JM Assessing the delivery of neutrophils to tissues in neutropenia.
Blood. 1986;67(4):1023

Neutropenia

Sintomi: asintomatici, febbre, malessere, stomatite aftosa, gengivite, linfadenopatie, foruncoli, infezioni batteriche ricorrenti, polmoniti, sepsi da batteri endogeni, piogeni e enterici e alcuni funghi

Stomatite, gengivite associate a vasculite per distruzione di T citotossici, se trattata guarisce anche in neutropenici

Splenomegalia presente in 11-12 % casi, ipersplenismo aumenta distruzione cellulare

Lalezari P, Khorshidi M, Petrosova M Autoimmune neutropenia of infancy. J Pediatr. 1986;109(5):764

Logue GL, Shimm DS Autoimmune granulocytopenia. Annu Rev Med. 1980;31:191

Neutropenia in gravidanza

Rischi per la madre:

- Infezioni sistemiche
- Ridotta possibilità di trattamenti antibiotici
- Corionamniotiti, parto pretermine

Rischi per il neonato:

- neutropenia autoimmune passiva (rara)
- infezioni
- sepsi neonatale

Fung Yet al. Managing passively acquired autoimmune neonatal neutropenia: a case study. *Transfus Med.* 2005 Apr;15(2):151-5; Kameoka J et al. Autoimmune neutropenia in pregnant women causing neonatal neutropenia. *Br J Haematol.* 2001;114(1):198; Davoren A et al. Neonatal neutropenia and bacterial sepsis associated with placental transfer of maternal neutrophil-specific autoantibodies. *Transfusion.* 2004;44(7):1041

Neutropenia: terapia

Antibiotici ad ampio spettro aumentano infezioni da enterobatteri

Igiene dentaria

Corticosteroidi

IgG e.v.

G-CSF efficace se ridotta produzione midollare

G-CSF efficace anche in neutropenia autoimmune e idiopatica

Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood*. 1998;91(1):181;Heussner Pet al. M G-CSF in the long-term treatment of cyclic neutropenia and chronic idiopathic neutropenia in adult patients. *Int J Hematol*. 1995;62(4):225

Neutropenia in gravidanza

In gravidanza M-CSF e steroidi placentari provocano aumento dei neutrofili

Case report neutropenia ciclica in gravidanza:

- G-CSF intrapartum
- IgG e.v. + G-CSF 5 gg post partum : neutrofili > 3000/ul
- Inibizione lattazione per prevenire infezioni
- Review 2013: G-CSF sicuro in gravidanza, ma esperienza clinica limitata

Azuma et al. A patient with cyclic neutropenia complicated by severe persistent neutropenia successfully delivered a healthy baby Internal medicine 2000; 39; n.8 663-666 Pessach I et al..Granulocyte-colony stimulating factor for hematopoietic stem cell donation from healthy female donors during pregnancy and lactation: what do we know?Hum Reprod Update. 2013 Jan;

Trattamento neutropenia in gravidanza

G-CSF può causare piastrinopenia

Splenectomia, immunosoppressori, corticosteroidi, IgG e.v. non efficaci come G-CSF

Rischio di leucemia aumentato per neutropenia o terapia con G-CSF possibile anche nel neonato

Dale et al.: Severe chronic neutropenia: treatment and follow up of patients in the severe chronic neutropenia international registry. *Am J Hematol* 2003 72: 82-93. Granulocyte-colony stimulating factor for hematopoietic stem cell donation from healthy female donors during pregnancy and lactation: what do we know? *Hum Reprod Update*. 2013 Jan;

E la mutazione del gene per la protrombina in eterozigosi?

Mutazione protrombina G20210A (PGM) in eterozigosi in 1-3% popolazione

6-8 % delle TVP in PGM

Rischio TVP 0,37 %/anno

TVP 0,1-2% gravidanze, causa di 10% di morti materne

Controverso se causi complicanze ostetriche (aborti, preeclampsia, IUGR, MEF, distacco di placenta)

Kujovich et al.: Management of inherited thrombophilia: guide for genetic professionals 2012: 81: 7-17.
Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Claire M, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, Hague W, Rosene Montella K, Greer I Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. Obstet Gynecol. 2008;112(2 Pt 1):320.

Mutazione protrombina in gravidanza e puerperio

Rischio TVP in gravidanza x 5-6 , in puerperio OR 20

Trombofilia in 50-60% TVP in gravide, RR 6-8

LMWH raccomandata post partum per 7 giorni (RCOG)

VS

Osservazione in assenza di storia personale o familiare di TVP o TEP (ACOG, ACCP)

RCOG Reducing the risk of thrombosis and embolism in pregnancy and the puerperium green top 37a 2009; Lockwood C, Wendel G, Committee on Practice Bulletins—Obstetrics Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol. 2011;118(3):730; Bates Smet al. American College of Chest Physicians VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e691S

Conclusioni

I dati laboratoristici vanno correlati con il quadro clinico della paziente

Necessari RCT su terapie piastrinopenia in gravidanza e G CSF in gravidanza

Nella gravidanza a rischio la collaborazione tra i vari specialisti (ostetrico, ematologo, nefrologo, diabetologo e pediatra) è fondamentale.

Spetta all'ostetrico la decisione del management tenendo conto dell'outcome materno e fetale
