

Scuola di Medicina e chirurgia .

Corso integrato di pediatria

ANEMIE CARENZIALI

Prof.ssa Chiara Messina



ANEMIE CARENZIALI

Obiettivi della lezione

-  **definizione di anemia**
-  **conoscere e saper interpretare segni e sintomi di presentazione**
-  **conoscere e saper interpretare gli esami di laboratorio**
-  **conoscere l'epidemiologia**
-  **conoscere e saper mettere in atto corretti interventi terapeutici**
-  **conoscere il razionale per la programmazione di uno screening di massa**

PALLORE

- **Anemia**
- **Vasocostrizione** → **freddo**
→ **shock**
- **Edema** (*mixedema, ipoproteinemia, insufficienza cardiaca*)
- **Malattie croniche** (*colite ulcerosa, mal. tumorale*)
- **Carattere familiare e personale**

Anemia: riduzione livelli Hb e/o Htc
< valori normali per età e sesso

1) Lieve

$\geq 10 \leq 11.5$ gr%

Inquadramento:

anamnesi
es. obiettivo
es. emocromocitometrico
(Hb, indici eritrocitari,
striscio periferico)
reticolociti

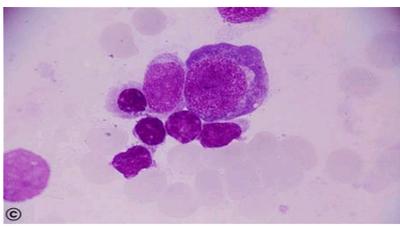
2) Media

$\geq 8 \leq 10$ gr%

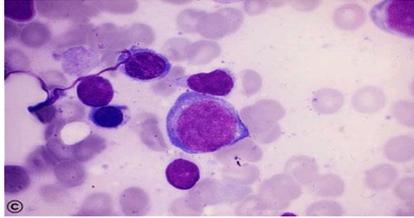
3) Grave

< 8 gr%

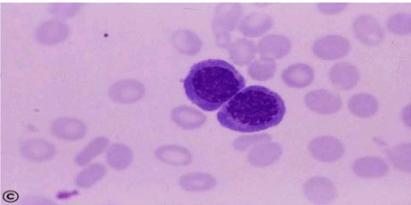
ERITROPOIESI



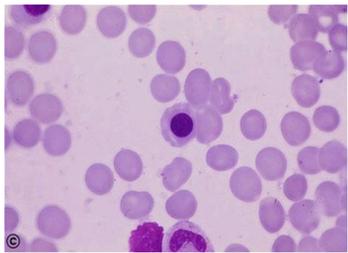
PROERITROBLASTO



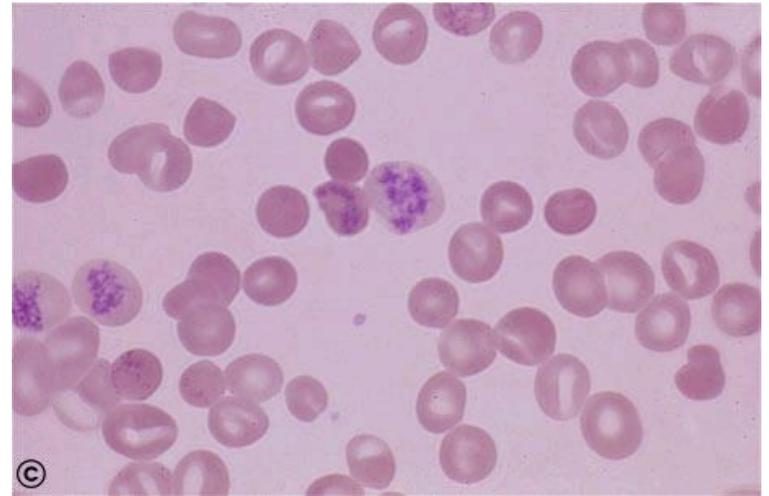
ERITROBLASTO BASOFILO



POLICROMATOFILO



ORTOCROMATICO



RETICOCOCITI

produzione giornaliera di GR 3×10^9 /Kg

Parametri eritrocitari in età pediatrica

età	HB	GR	HT%	MCV	MCH	MCHC
cordone	16.8	5.25	63	120	34	31.7
1 sett	17.9	4.86	56	118	36.2	32
1 mese	14.2	4.00	43	105	35.5	33.5
2 mesi	10.7	3.40	31	93	31.5	34.1
3 mesi	11.3	3.7	33	88	30.5	34.8
6 mesi	12.3	4.6	36	78	27	34
1 anno	11.6	4.6	35	77	25	33
6 anni	12.7	4.7	38	80	27	33
12 anni	13	4.8	39	80	27	33

Table I
*Hemoglobin cut-off levels for diagnosing anemia,
in accordance with the 2001 World Health Organization
definitions*

<i>Age Group and Gender</i>	<i>Hemoglobin (g/dl)</i>
Children of 6 to 59 months (both sexes)	11.0
Children of 5 to 11 years (both sexes)	11.5
Children of 12 to 14 years (both sexes)	12.0
Non-pregnant women (> 15 years)	12.0
Pregnant women	11.0
Men (> 15 years)	13.0

Source: WHO, 2001³

Anamnesi (1):

- **Data di comparsa del pallore**

- **Modo di instaurarsi del pallore:**

a) improvviso, a rapida insorgenza

(associato spesso ad adinamia, prostrazione, vertigini, dispnea da sforzo, ipotensione, tachicardia, ritmo galoppo)

b) progressivo: pallore, rifiuto di cibo, astenia, deficit di crescita (primo – terzo anno), disturbi comportamentali (svogliatezza, tristezza, irritabilità), anoressia (dopo terzo anno).

Anamnesi (2):

- **Manifestazioni associate:**

ittero, febbre ricorrente e persistente, sanguinamento (feci scure, ematemesi, epistassi), zoppia o dolore agli arti, diarrea cronica, diarrea acuta, irritabilità, picacismo (ingestione di terra), pagofagia (ingestione di ghiaccio)...

- **A. familiare**

(origine etnica dei genitori, consanguineità, presenza di disordini ematologici-enzimopatie, talassemie, sferocitosi, in altri familiari)

Anamnesi (3):

- **Dieta, allattamento**
- **Dati neonatali (prematuro, emorragie, gemelli)**
- **Antecedenti infettivi (epatiti virali), parassitari (malaria)**
- **FARMACI:**
 - emolitici → penicillina (alte dosi): cefalotine, tetracicline, sulfamidici, chinino (mecc. Imm. Aptenico)**
 - Metildopa, Idantoina, Clorpromaz. (Imm. Autoimm.)**
 - Aplastizzanti → cloranfenicolo, fenilbutazone, idantoina**
- **Esposizione a piombo**
- **Malattie concomitanti**
 - uremia – malattie epatiche croniche**
 - ipotiroidismo (Eritrop. ↓Fe⁺⁺ ↓B₁₂↓, Antic. anticell. parietali, mecc. autoimm.)**
 - Ipopituitarismo (mecc. autoimm. anticorpi anticell. pariet.)**
 - Infezioni croniche**

Segni e sintomi

Comuni

astenia

inappetenza

irritabilità

cefalea

deficit attenzione

pallore cutaneo e mucoso

insonnia

intolleranza al freddo

disturbi mestruali

tachicardia

dispnea da sforzo

vertigini

Anemia ferro priva

picacismo

fragilità ungueale

Deficit acido folico

glossite, cheilite

deficit accrescimento

diarrea cronica

disturbi neurologico

ritardo mentale,

convulsioni, atassia

Deficit B12

glossite, cheilite

disturbi neurologici

(Wernicke)

parestesie, atassia,

iporeflessia

Esame obiettivo

- **Cute/mucose** (ittero, porpora, sindr. emorragica pigmentazione cutanea → Fanconi)
- **Fauci** (glossite, ragadi, ecc... → carenza Fe, vitamine)
- **Linfonodi**
- **Addome** piano, globoso, epatosplenomegalia
- **Cuore** soffi
- **Generale:**
 - ritardo staturico-ponderale (Fanconi)
 - ritardo ponderale (anemie carenziali)
 - malformazioni: Fanconi ; Blackfan D. (rare)
 - disturbi neurologici (parestesie – vit B₁₂)
 - insufficienza tiroidea, ipofisaria

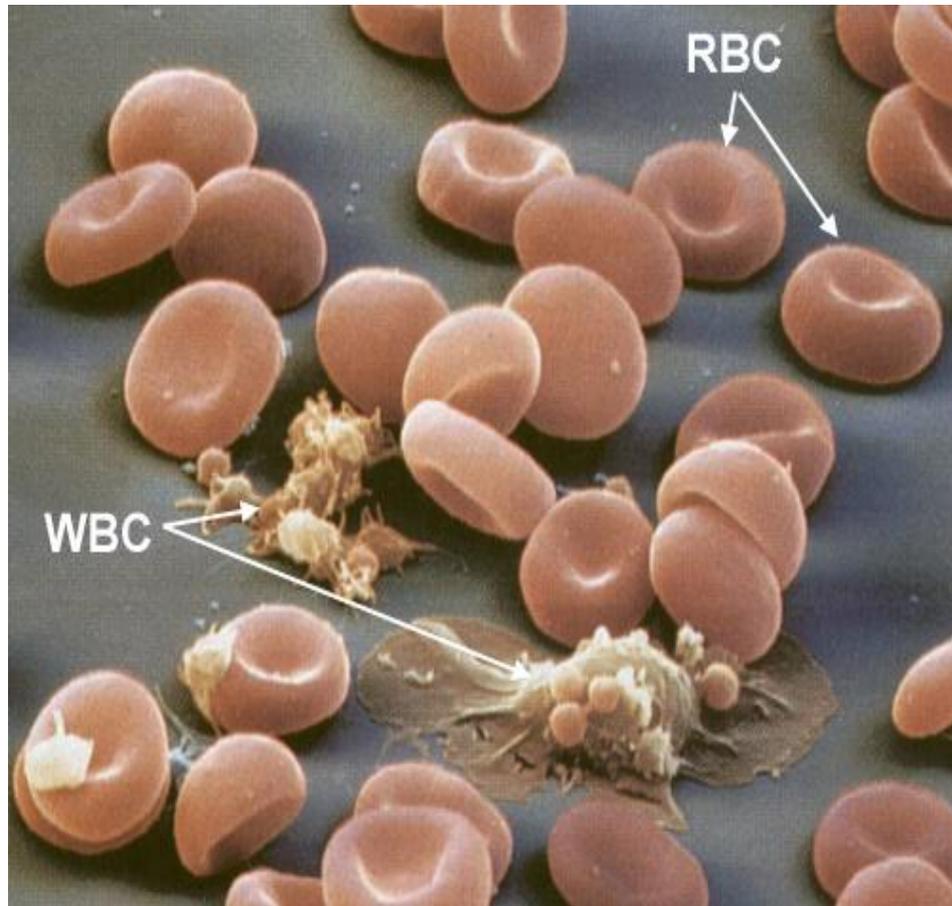
ESAMI DI LABORATORIO

Primo livello:

- **Emocromo con formula**
- **Conta dei reticolociti**
- **Striscio periferico**

Indici eritrocitari

- **MCV** volume globulare medio
- **HT** MCV / GR
- **MCH** HB / GR
- **MCHC** HB / HT
- **RDW**



Classificazione basata su MCV

Volume corpuscolare medio

BASSO

Sideropenia
Talassemia
Intossicazioni da piombo
Malattie croniche
Anemie sideroblastiche

Normale

ELEVATO

Deficit da Vitamina B₁₂
e di folati
Ipotiroidismo
Disordini mielodisplastici
Epatopatie

Conta dei reticolociti

BASSA/NORMALE

Anemia aplastica
Infezioni
Leucemia
Aplasia eritroide pura
Sindrome di Diamond-Blackfan
Eritroblastopenia transitoria
dell'infanzia

ELEVATA

Test di Coombs

POSITIVO

Anemia emolitica autoimmune

NEGATIVO

Striscio di sangue periferico

NORMALE

Sanguinamento

ALTERATO

Elettroforesi dell'emoglobina

NORMALE

Anemie emolitiche microangiopatiche (Sindrome emolitica uremica, coagulazione intravascolare disseminata, protesi valvolare cardiaca)
Difetti di membrana (sferocitosi ereditaria, ellissocitosi, stomatocitosi, piropoichilocitosi)
Enzimopatie (Deficit di G6PD, deficit di piruvato chinasi)

ALTERATO

Anemia falciforme e altre Emoglobinopatie

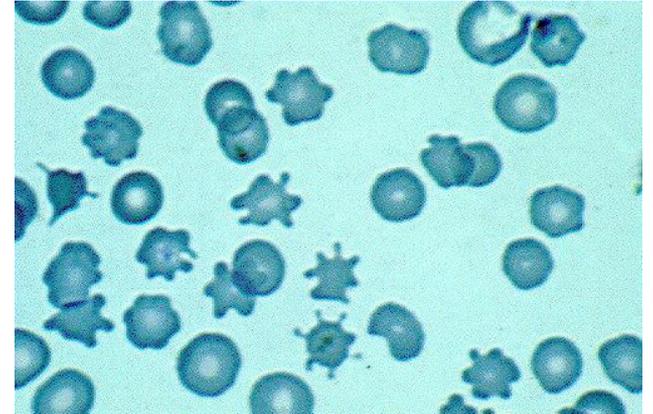
RETICOLOCITI

diagnosi funzionale di anemia

- **Rigenerativa**
reticolociti $>120.000/\text{mm}^3$
- **Iporigenerativa**
reticolociti $<120.000/\text{mm}^3$

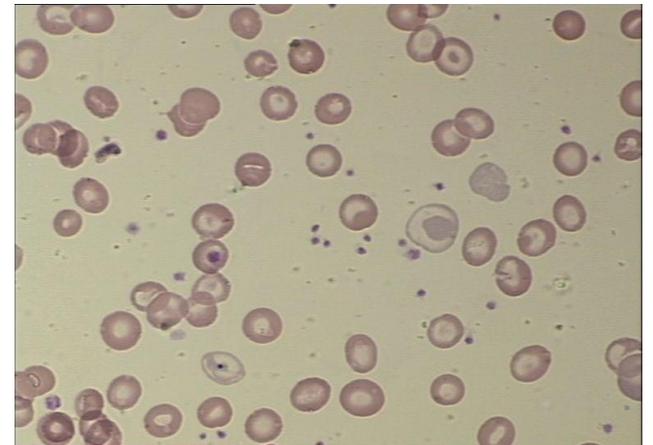
STRISCIO PERIFERICO

Acantociti, poichilociti
deficit PK, G6PD



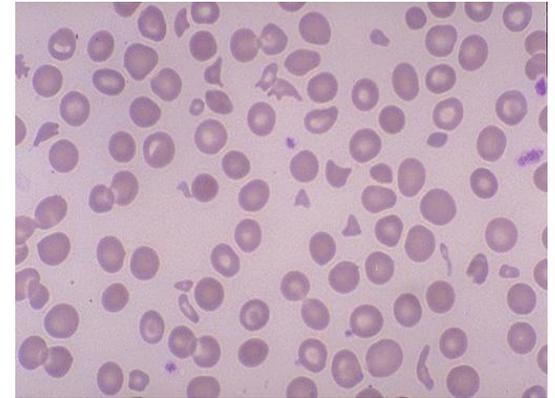
Cellule bersaglio

emoglobinopatie,
splenectomia

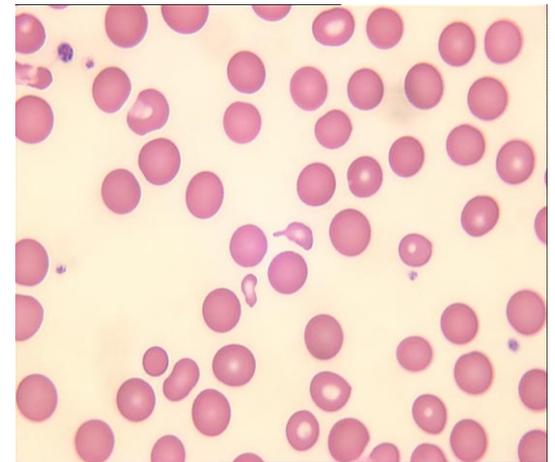


STRISCIO PERIFERICO

Schistociti anemie emolitiche
microangiopatiche



Sferociti sferocitosi ereditaria, anemia
emolitica immuno-mediata

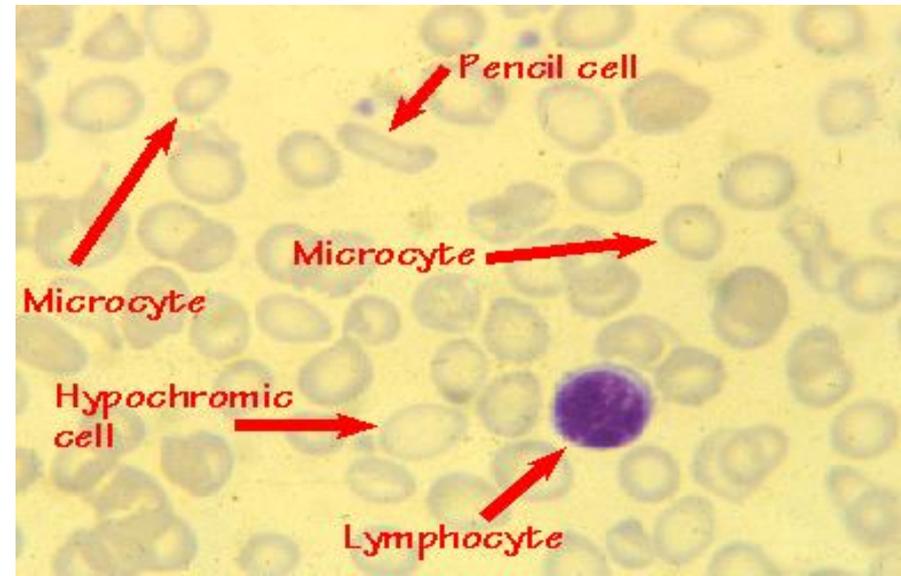


Anemie carenziali

- Sideropenica microcitica
- Carenza di folati macrocitica
- Carenza di B12 macrocitica
- Carenza di B6 microcitica

ANEMIA SIDEROPENICA

- Anemia più frequente
- Livelli socio economici bassi
- Elevata morbilità
- Prevenzione efficace facile e a basso costo



FASI DELL'ANEMIA SIDEROPENICA

Table III
Stages involved in the onset of iron deficiency

	<i>Stage 1</i> <i>Depletion of iron stores</i>	<i>Stage 2</i> <i>Depletion of iron stores</i>	<i>Stage 3</i> <i>Depletion of iron stores</i>
Hemoglobin	Normal	Normal	Reduced
Mean corpuscular volume (MCV)	Normal	Normal	Reduced
Serum iron levels	Normal	Reduced	Reduced
Ferritin	Reduced	Reduced	Reduced
Iron-binding capacity	Normal	Increased	Increased
Free protoporphyrin	Normal	Normal	Increased

Source: Brazil - Ministry of Health, UNICEF*.

Fattori predisponenti in età neonatale

- **Riduzione del ferro totale alla nascita**
 - basso peso alla nascita, prematuri
 - gemellarità
 - precoce chiusura del cordone ombelicale
 - carenza di Fe materna ? (controversa)
- **Crescita**
 - 280 mg fe nel primo anno di vita
per mantenere le riserve
 - Nei prematuri crescita accelerata

Table II*The most important factors contributing to iron deficiency anemia in adolescents*

<i>Causes</i>	<i>Peculiarities</i>
Iron-poor diet	Inappropriate dietary habits
Medication/food	Use of medication and foods that inhibit iron absorption
Overweight and obesity	Iron requirements are higher as a function of weight and iron-poor food
Malnutrition	Mucosal lesions of the duodenum prevent iron absorption
Iron deficiency associated with sporting activities	“Sports anemia”
Acute or chronic blood loss, injury, blood donation	Depletion caused by blood loss
Gastrointestinal tract disorders	Parasitosis, peptic disease, <i>H. pylori</i> infection, inflammatory bowel disease, coeliac disease, hemorrhoids, diverticulitis
Genitourinary losses	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Menarche and menstrual abnormalities	Metrorrhagia
Pregnancy, childbirth and use of an intrauterine device	
Chronic and acute diseases	

Ferro assunto con la dieta

- **Ferro non eminico (90%)**
assorbimento variabile, dipende dalla sideremia e dalla dieta
- **Ferro eminico (10%)**
derivato dall'Hb e mioglobina della carne, assorbimento elevato

Linee guida per la prevenzione della sideropenia

- Allattamento al seno almeno fino al 5-6 mese.
- Formula con FE (12mg/l) fino ad 1 anno
- Allo svezzamento introdurre carne o alimenti ricchi di ferro
- Evitare il latte vaccino nel primo anno di vita

Anemia sideropenica pediatrica USA

	Public Health Service	Private Practise
Deficit ferro	30%	11%
Anemia sideropenica	25%	8%

Contenuto medio in ferro dei principali alimenti

Alimenti (per 100 g)	Contenuto medio in ferro	Alimenti (per 100 g)	Contenuto medio in ferro
Carne: <i>vitello</i>	2-4 mg	Pane	1-2,5 mg
<i>manzo</i>	2,5-4 mg	Pasta secca	1,2 mg
<i>maiale</i>	2-8 mg	Riso cotto	0,2 mg
Fegato: <i>vitello</i>	5 mg	Avena (fiocchi)	5,2 mg
<i>maiale</i>	18 mg	Farina di soia	12 mg
Salumi	2-4 mg	Frutta fresca	0,3-0,8 mg
Coniglio	3 mg	Frutta secca: <i>noci,</i> <i>mandorle, nocciole</i>	2-4 mg
Pollame	2-4 mg	Verdure	0,5-1 mg
Formaggi	0,5-2 mg	Piselli	2 mg
Uova	2,5 mg	Spinaci	3 mg
Latte	0,2 mg	Vino	2-15 mg
Pesci	1-2,5 mg	Birra	0,1-1 mg
Ostriche	7 mg		

- Il ferro eme (carni, pesce) è più facilmente assorbito rispetto a quello dei vegetali, cereali (non eme)
- Sostanze che facilitano l'assorbimento del Fe non eme: *Acido ascorbico, Acido Citrico.*
- Sostanze inibenti l'assorbimento: tanati (tè), fitati, fosfati, fibre vegetali.

Apporto di ferro raccomandato

Committee on nutrition of the American Accademy of Pediatric

- Neonato a termine: 1 mg /kg/die
dai 4 mesi
- Neonato pretermine: 2 mg/kg/die
dai 2 mesi
- 4-10 anni: 10 mg / die
dagli 11 anni: 20 mg/die

2014

The treatment dose depends on the severity of the anemia. For infants, the recommended dose is 4-5 mg/kg/day of elemental iron. For adolescents and adults, the dose is 60 mg of elemental iron twice a day in the case of moderate anemia⁷⁶. Treatment should result in an increase in hemoglobin levels of 1.0 g/dl in a month. After hemoglobin levels return to normal, treatment should be maintained using the same dose for at least 4-8 weeks so as to replenish the body's iron

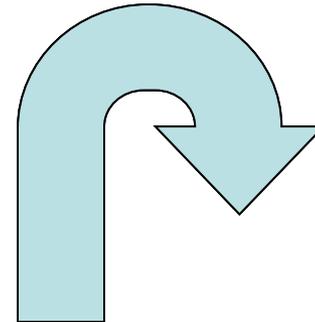
TERAPIA

- **per o.s.** (da preferirsi)
- **Dose 3 mg/kg/die in 2 o 3 somministrazioni, prima dei pasti** (assorbimento circa 2 volte maggiore a stomaco vuoto)
- **Parenterale** (casi particolari: non affidabilità, anemia grave, malassorbimento)
- **Dose di Fe:**
$$\frac{\text{Hbn} - \text{Hbp}}{100} \times \text{VE} \times 3.4 \times 1.5$$

VE = volume ematico (80 ml/Kg)

RISCHI DEL TRATTAMENTO

- Nausea
 - Stipsi / Diarrea
 - Sovradosaggio accidentale
 - Nel 1993 nei centri antiveleno sono stati trattati 20.330 bambini con età < 6 anni
- Ev : anafilassi



E lo screening ?

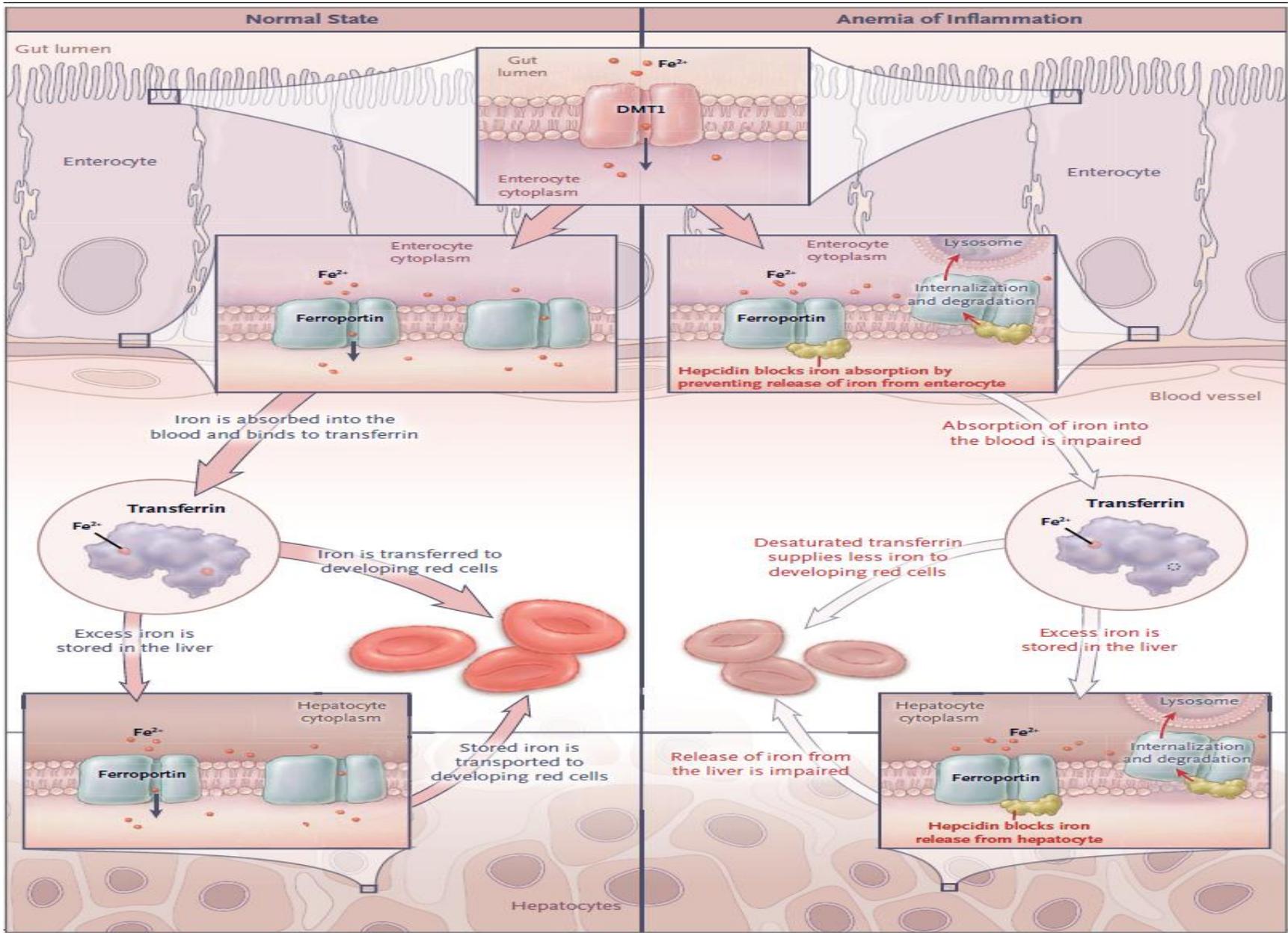
L'American Academy of Pediatrics, l'Institute of Medicine e la Canadian task force on the periodic health examination raccomandano dosaggio Hb

- tra 0-6 e 12 mesi se fattori di rischio
- nelle adolescenti a 15 anni

Esami di 2° livello

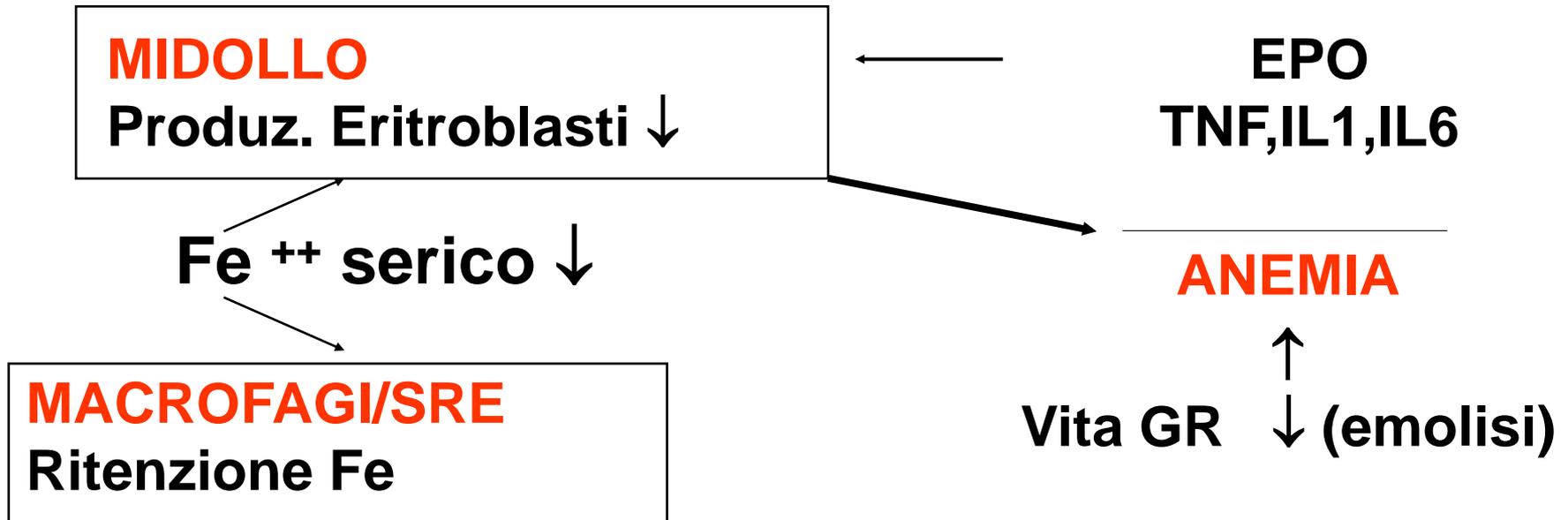
In base ai risultati precedenti

- **ricerca sangue occulto nelle feci**
- **protidemia, albumina,**
- **ac.anti transglutaminasi**
- **assetto emoglobinico**
- **vitamina B12**
- **folico**
- **Rame**
- **Elastasi fecale, alfa 1 AT,calprotectina fecale**



ANEMIE INFIAMMATORIE

(A. normocr. normocit. o ipocroniche norm. o microc.)



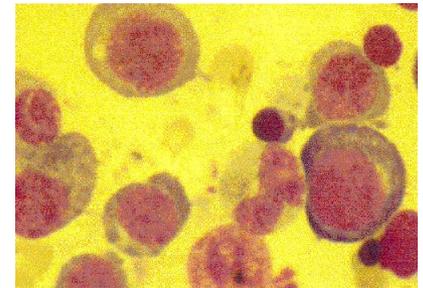
- Iposideremia
- Transferrina ↓ (riserve marziali non ridotte)
- Sideroblasti mid. ↓
- FERRITINEMIA ↑ (↓ An. Sideropenica)
- Protoporfirine ↑

Cause di carenza di Vitamina B12

Dieta insufficiente/ scorretta (madre..) NPT senza addizione di vitamine

Fattori gastrici

deficit congenito di Fattore Intrinseco
atrofia della mucosa gastrica
gastrectomia
assenza di secrezione di FI (anemia perniciosa)



Fattori intestinali

insufficienza pancreatica
sequestrazione da flora intestinale (diverticolosi del tenue, ansa cieca, botriocefalo)
difetti di assorbimento ileale (intestino corto)

Difetti congeniti nel trasporto

Difetti metabolici congeniti e acquisiti

Cause di carenza di folati

- **Inadeguato apporto**

carezza feto-neonatale da deficit
in gravidanza
dieta insufficiente

- **Aumentato fabbisogno**

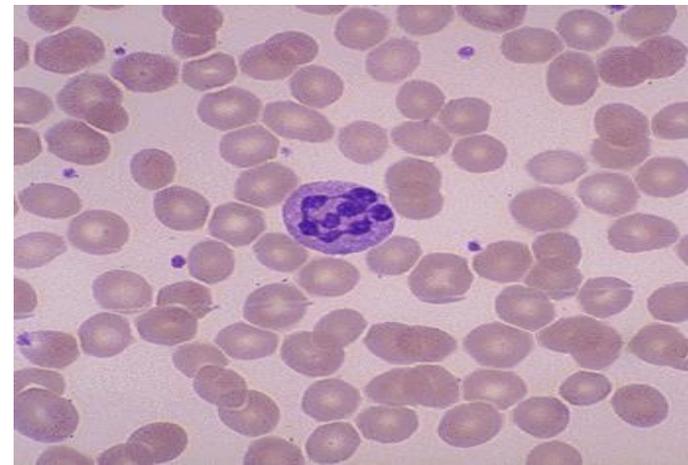
gravidanza, allattamento
emolisi cronica
prematurità
ipertiroidismo
terapia anticonvulsivante
omocistinuria
S.Lesch-Nyhan

- **Difetti di assorbimento**

da difetto ereditario
da processo infiammatorio
intolleranza al glutine
da processi infettivi
enteriti virali/parassitarie

- **Difetti congeniti nel trasporto**

- **Da farmaci inibitori dei folati**



Diagnosi di anemia da deficit di ac. Folico e vitamina B12

- Anemia macrocitica
 - HB
 - MCV
 - vitamina B12
 - acido folico

Esami di 2° livello

In base ai risultati precedenti

protidemia, pre-albumina, proteina legante il retinolo

ac. anti transglutaminasi

Ac gliadina peptide deaminato

amilasi, lipasi,

elastasi fecale, ATripsina, calprotectina fecale

ac anti cellule parietali e anti fattore intrinseco

EGDS

aspirato midollare

Test di Schilling (non più usato)

Terapia

Vitamina B12 0.2 ug/kg im per 2 giorni
poi 1mg/die per 3-7 giorni, indi per 1 mese
mensilmente per tutta la vita

Correzione di cause concomitanti

Acido folico -1 mg/die os per 2-3 settimane
mantenimento 0.5 mg/die

Messaggi da portare a casa

L'anemia sideropenica è la più frequente in età pediatrica

rari i deficit di folati e vit B12

- diagnosi possibile con pochi esami
- importante ruolo della prevenzione mediante una corretta educazione alimentare

WHO GLOBAL DATABASE ON
CHILD GROWTH AND
MALNUTRITION



Piastrinopenie

Piastrinopenia - Definizioni

Riduzione del numero delle piastrine

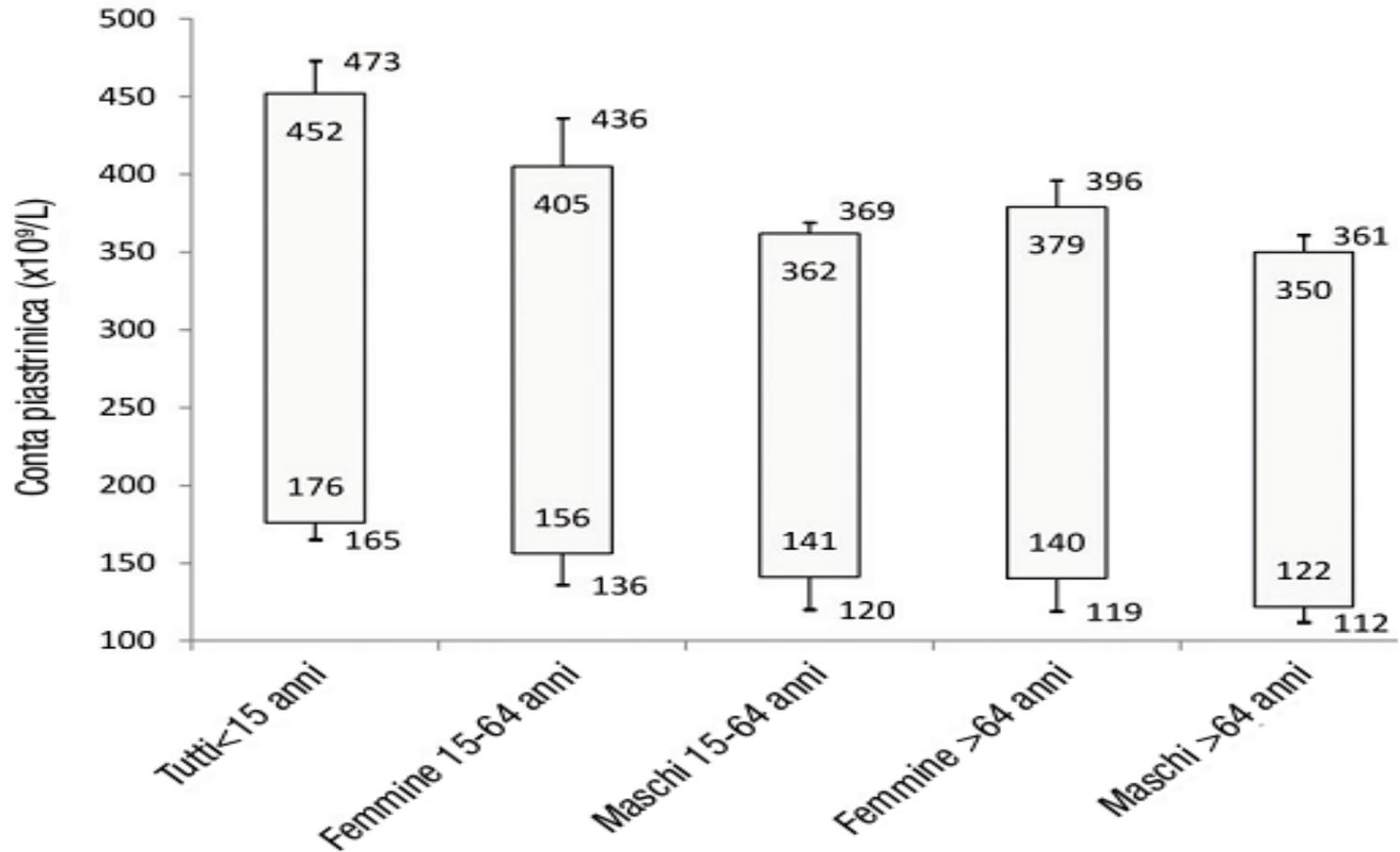
PTL < 150.000

Lieve: 150.000 – 100.000 piastrine;

Moderata: 99.000 – 50.000;

Grave: < 50.000;

Nuovi intervalli della conta piastrinica



Biino et al 2014 prospettive in pediatria

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 - Definizioni

Riduzione isolata del numero delle piastrine

PTL < 150.000

in assenza di altre condizioni cliniche morbose

Lieve: 150.000 – 100.000 piastrine;

Moderata: 99.000 – 50.000;

Grave: < 50.000;

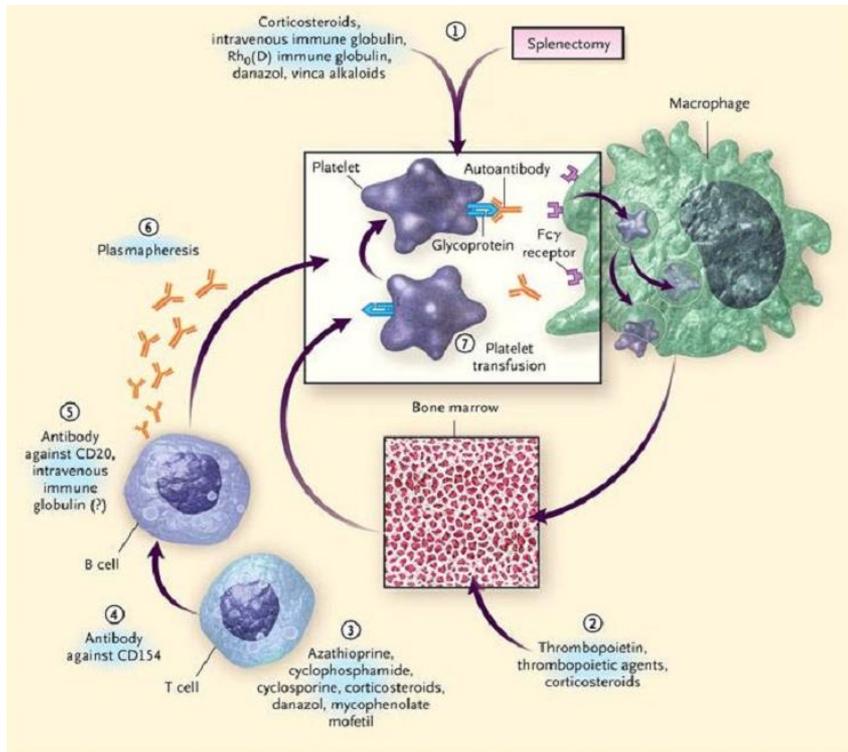
PTI - Epidemiologia

100 casi per milione di persone per anno

⇒ 450 casi/anno nel Veneto

~ 50% sono bambini

PTI



- Piastrinopenia da distruzione su base autoimmunitaria da produzione di anticorpi diretti verso Ag piastrinici

Fisiopatologia

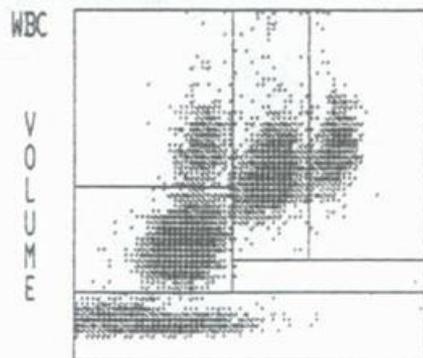
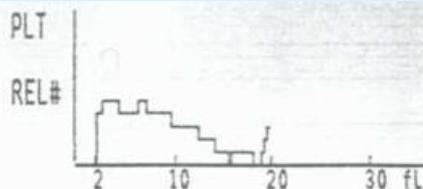
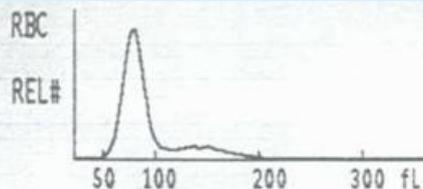
**Bambini nati da donne con PTI
sono transitoriamente piastrinopenici**

**Persone sane sono divenute piastrinopeniche
dopo aver ricevuto plasma da pazienti con PTI**

PTI - quadro clinico



PTI - Emocromo



DF 1

Mode P CBC+Diff

DATE: 26/06/02 TIME: 08:58:26

ID# 2

Sequence #

Abnormal WBC Pop

Normal RBC Pop

Abnormal PLT Pop

WBC	8.0		$10^3/uL$
NE%	34.3	L	%
LY%	46.8		%
MO%	7.5		%
EO%	10.9		%
BA%	0.5		%
NE#	2.7		$10^3/uL$
LY#	3.8	H	$10^3/uL$
MO#	0.6		$10^3/uL$
EO#	0.9	H	$10^3/uL$
BA#	0.0		$10^3/uL$

RBC	4.42		$10^6/uL$
HGB	12.1		g/dL
HCT	36.1		%
MCV	81.7	L	fL
MCH	27.3	L	pg
MCHC	33.4		g/dL
RDW	12.1		%

PLT	19		$10^3/uL$
MPV	9.0		*V fL
PCT	0.017		V %
PDW	-----		(ratio)

PTI - Diagnosi

Quadro clinico: improvvisa comparsa di manifestazioni emorragiche, quali petecchie ed ematomi, in un bambino in buone condizioni generali.

Laboratorio: *piastrinopenia isolata*

D.D.: esclusione di altre condizioni con piastrinopenia

Diagnosi differenziale

- PTLpenia da farmaci: *anamnesi*
- PTLpenia post virale o postvaccinica: *anamnesi*
- Alterazioni qualitative delle PTL: *PTL giganti nello striscio periferico*
- Porpora trombotica trombocitopenica o sindrome uremico-emolitica: *presenza di febbre, alterazioni SNC e renali, segni di microangiopatia nello striscio periferico*
- Leucemia: *emocromo \pm striscio periferico anormali epatosplenomegalia,*
- Disordini autoimmuni (LES, sdr. da Ac antifosfolipidi): *andamento cronico, altri sintomi*
- Immunodeficienze primitive e secondarie: *anamnesi,*
- Sindromi ereditarie

Rischio di mortalità da PTI

< 1%

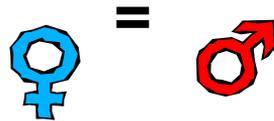
quasi esclusivamente dovuta ad **emorragia intracranica**

*(si ritenevano a maggior rischio le prime 48 ore,
ma l'evento può accadere anche più tardivamente)*

PTI

Bambini vs. Adulti

Bambini piccoli (picco 5 aa.)



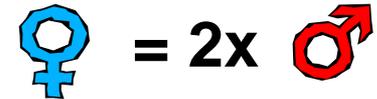
Esordio improvviso in b. sani

(petecchie, ematomi)
spesso post infettiva
(dopo gg/settimane)

Picco stagionale

Auto-risoluzione

Età: 18-40 aa.



Esordio insidioso

(scoperta casuale,
tendenza agli ematomi)

Andamento cronico

Rischio di emorragia

Manifestazioni emorragiche

*con diminuzione dell' emoglobina ≥ 2 gr.
(epistassi, emorragie cutanee o mucose,
ematuria, emorragie intracraniche)*

~ 20%

Fattori di rischio

- prime 48 ore
- piastrine < 10.000

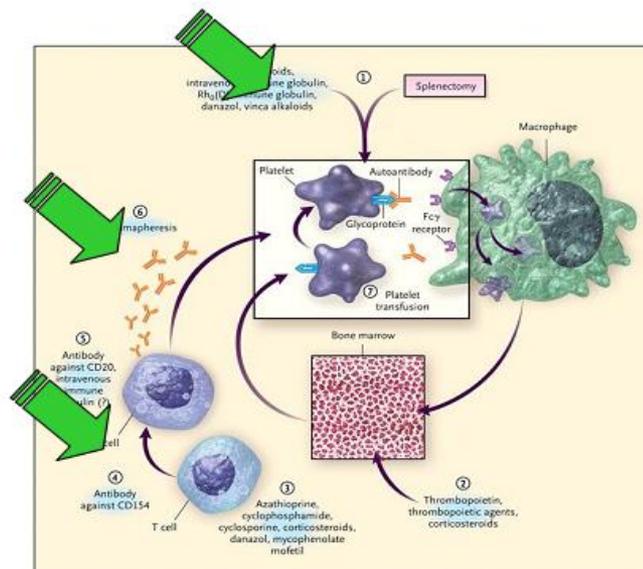
Opzioni terapeutiche

- ✓ Immunoglobuline
- ✓ Cortisone
- ✓ Anti D
- ✓ Nulla di tutto questo

Tutte efficaci
Tutte con effetti collaterali

Opzioni terapeutiche IG

1. Blocco competitivo del recettore FCgamma dei macrofagi (Fc γ R)
2. Aumento di espressione dei recettori FCgamma II (Fc γ RII) :inibizione nei confronti della fagocitosi mediata dai recettori FCgamma B
3. Presenza di IgG antiidiotipo con azione immunomodulante mediante il blocco degli anticorpi circolanti e della produzione di autoanticorpi da parte di linfociti B



IG schemi



0,4 g/Kg/die per 5 giorni

1 g/Kg/die per 2 giorni

0,8 g/Kg/die per 2 giorni

0,8 g/Kg/die per 1 giorno

Efficacia in > 75% dei pazienti pediatrici con PTI acuta

Blanchette V et al. Transfus Sci. 1998;19(3):279-88

Incremento più rapido delle piastrine rispetto alla somministrazione per os di steroidi

Blanchette V et al. J Pediatr. 1993;123: 989-95

Effetti collaterali Ig

Frequenti (15-75% dei casi), ma generalmente lievi e transitori

Comuni

- Cefalea
- Lombalgia
- Nausea
- Brividi

Rari

- Febbre
- Insufficienza renale acuta
- Anafilassi

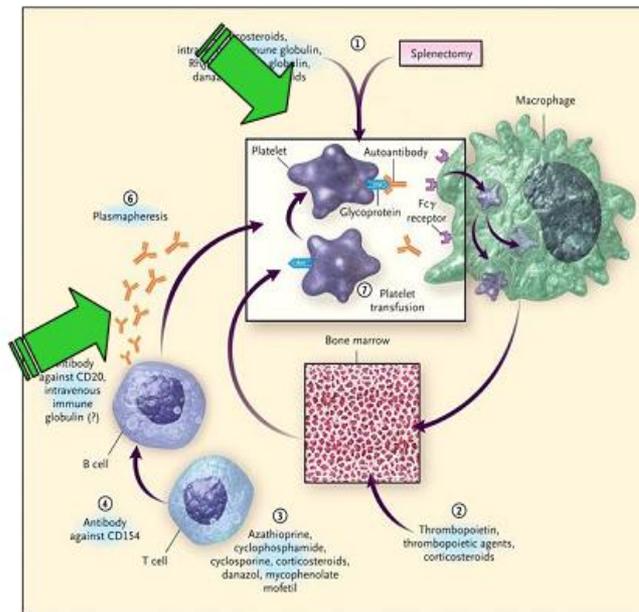
Molto rari

- Meningite asettica
- Anemia emolitica autoimmune

Effettuare infusione molto lentamente

Meccanismo d'azione Steroidi

1. Stabilizzazione dell'endotelio e di riduzione dello stato flogistico
2. Riduzione della produzione di anticorpi antiplastrine: immunosoppressione
3. Riduzione della capacità fagocitante del sistema reticolo endoteliale nei confronti di piastrine opsonizzate



Schemi terapeutici

PDN 1-2 mg/kg/die per os per 21 giorni

Buchanan GR et al.. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1984 Winter;6(4):355-61

PDN 4 mg/kg/die per os per 4 giorni

Blanchette V et al. Lancet. 1994 Sep 10;344(8924):703-7

m-PDN 10-30 mg/kg/die ev per 3 giorni

van Hoff et al. J Pediatr. 1988 Sep;113(3):563-6

DXM 20-40 mg/m² per 4 giorni/mese
max 6 cicli consecutivi

Andersen JC et al N Engl J Med 1994 Jun 2;330(22):1560-4.

Effetti collaterali Steroidi

Sono dose dipendenti e correlano con la durata del trattamento

**Trattamento
> 30 giorni**

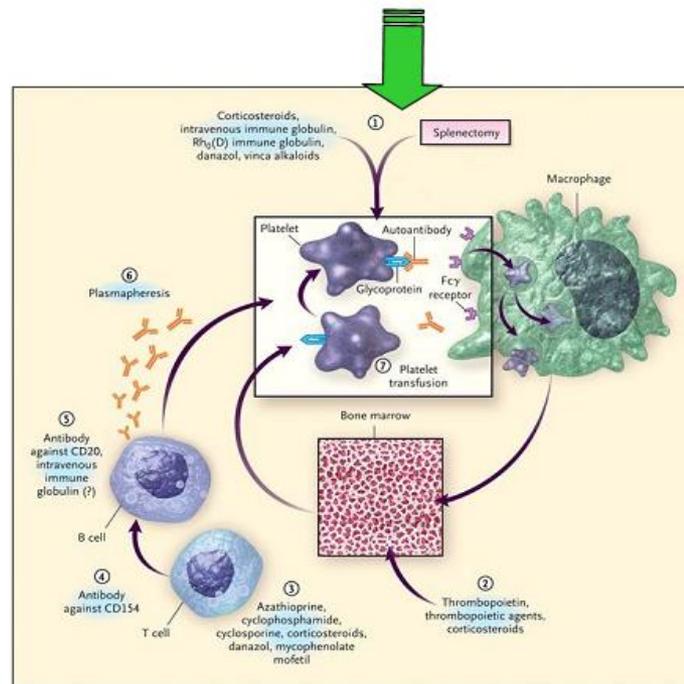
- Ritardo di crescita
- Osteoporosi
- Iperglicemia
- Pseudotumor cerebri
- Cataratta
- Ipertensione
- Ritenzione di liquidi
- Psicosi (agitazione psicomotoria)
- Acne
- Facies Cushingoide

Spesso inaccettabili in soggetti in età evolutiva

Meccanismo d'azione anti Ig D

Anemia emolitica transitoria nel ricevente in soggetti Rh positivi

1. Blocco del recettore Fc a livello del sistema reticoloendoteliale da parte delle Ig antiD legate alle emazie del paziente.



Dosaggi Ig anti D

25-50 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ in un'unica somministrazione ev a push

75 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ in un'unica somministrazione ev a push

Vie di somministrazione alternative
(emazie pretrattate, sc im)

Dosi più elevate (75 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) sono state messe in relazione ad una maggior efficacia ma non a maggiore rischio di emolisi

Dosi più elevate (75 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) sovrapponibili in termini di risposta alla somministrazione di IVIG al dosaggio standard 0.8 g/kg

The clinical course of PTI in children who did not receive immunoglobulins or prednisone

R. Dickerhoff and A. von Ruecker. J.of Pediatrics, 2000

Objective: To demonstrate the result of watchful waiting without specific therapy in unselected children with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP).

Study design: Between May 1992 and October 1999, 55 consecutive children (aged 2 months to 16 years; 28 boys and 27 girls) with acute ITP did not receive intravenously administered immune globulin G (IVIG) or sustained prednisone treatment. Patients with extensive mucosal bleeding were given prednisone, 2 mg/kg/d, for 3 days.

Results: In 37 of 55 patients the initial platelet count was $<10,000/\mu\text{L}$. Ten of these patients had active mucosal bleeding. Five additional patients with bleeding had platelet counts between 10,000 and 20,000/ μL . Four patients were given a 3-day course of prednisone. Chronic ITP occurred in 7 (13%) of the patients; 29 patients achieved remission within 6 weeks, and 19 patients, between 6 weeks and 6 months. No life-threatening bleeding occurred, and no patient died.

Conclusion: Most children with severe thrombocytopenia do not have active mucosal bleeding. This management approach, which did not administer specific therapy, avoided side effects, reduced cost, and was effective. (J Pediatr 2000;137:629-32)

Vigile Attesa

Pro:

- vanno trattati i sintomi e non il numero di PTL
- si evitano gli effetti collaterali dei farmaci

Contro:

- studi poco “numerosi” per escludere il rischio del non trattamento
 - motivi medico-legali
- “trattare meglio che non trattare”



American Academy of Hematology (Blood 1996)

- Nessuna evidenza diretta indica che la terapia riduca il rischio di emorragie gravi o di decesso.
- Le evidenze attualmente disponibili non sono adeguate a raccomandare quali gruppi di pazienti possano essere seguiti senza alcun trattamento.
- Cortisonici: Studi randomizzati indicano che diversi schemi sono tutti ugualmente efficaci, e più efficaci che nessun trattamento nell'ottenere una rapida normalizzazione del numero di piastrine.
- IVIG: Studi randomizzati indicano che l'aumento delle PTL è più rapido dopo trattamento con IVIG vs. steroidi vs. nessuna terapia.

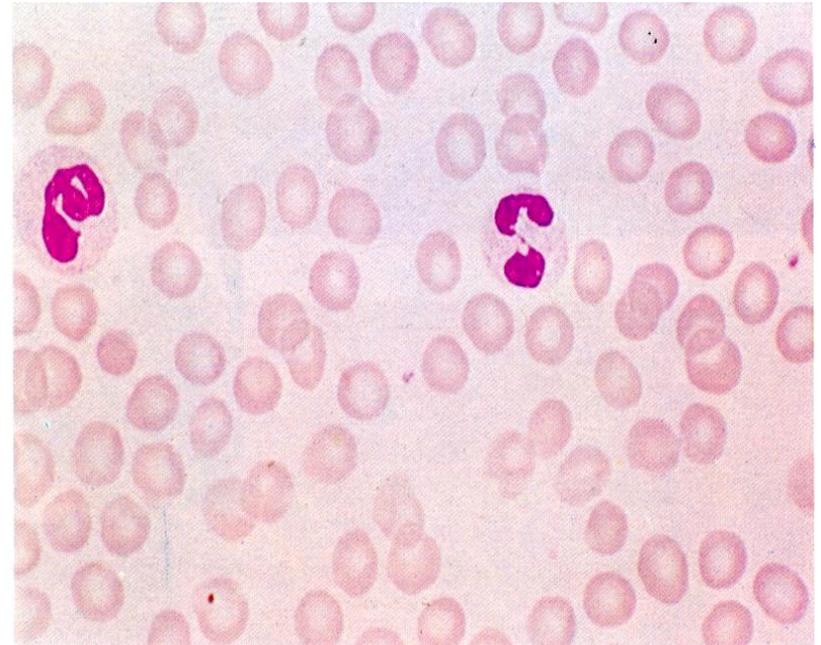
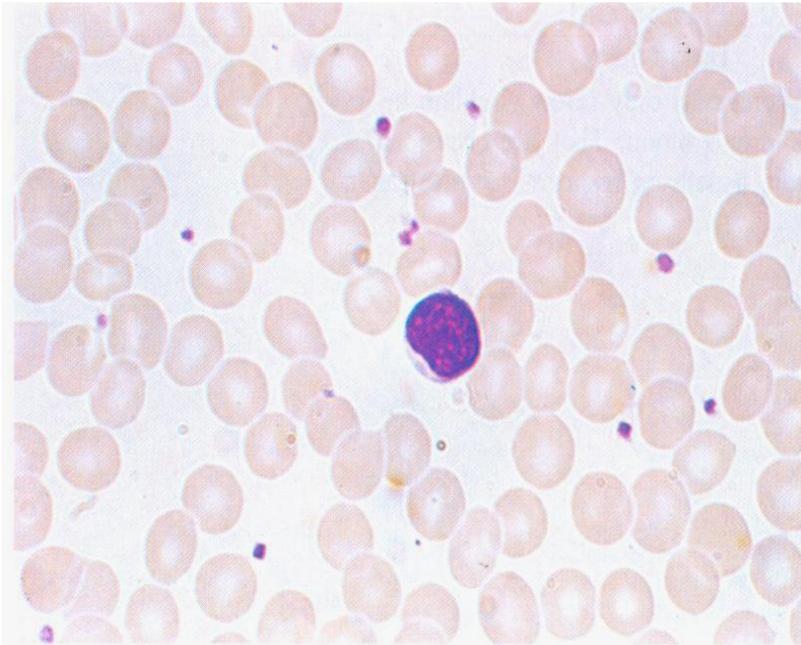


Nelle raccomandazioni traspare una certa preferenza per l'uso delle IVIG (score più elevato)

ESAMI I livello

➤ Emocromo

➤ Striscio Periferico



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

Approccio progressivo al paziente con PTI acuta



step 1)

trattamento iniziale con Ig e.v. alla dose minima efficace

Ig come primo provvedimento terapeutico in quanto:

- efficaci nell'aumentare il numero di PTL
- accessibili e “maneggevoli”
- evitano la necessità di eseguire una manovra “impegnativa” come l' aspirato midollare
- non mascherano eventuali piastrinopenie secondarie

Approccio progressivo

step 2)

differenziare l'approccio diagnostico/terapeutico
in base alla risposta alle Ig

1) **Se risposta:** non ulteriori trattamenti e invio a domicilio

2) **Se non risposta (PTL <20.000 dopo 48-72 ore)**

PTI resistente



aspirato midollare



- a) **Osservazione vigile:** se paziente in buone condizioni generali, con manifestazioni emorragiche limitate alla cute
- b) **Terapia con cortisone:** prednisone 4 mg/kg/die per os per 3-4 gg

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.

Follow up

A) PTL persistentemente < 150.000 (70%):

stop follow up dopo 4-6 mesi

B) Piastrinopenia ricorrente (20-30%):

1) PTI con piastrine < 20.000, dopo un aumento di durata più o meno protratta

2) PTI con piastrine < 150.000 (ma > 20.000)

C) PTI cronica se PTL < 150.000 per > 6 mesi (10%)

PTI acuta vs cronica

10-20% PTI acuta \Rightarrow PTI cronica

Non vi sono sicuramente fattori predittivi per la “cronicizzazione”:

- esordio “insidioso” con segni di sanguinamento persistenti da diverse settimane
- sesso femminile
- età > 10 anni

Quando sospettare forme ereditarie

- Anamnesi
- EO
- Esami

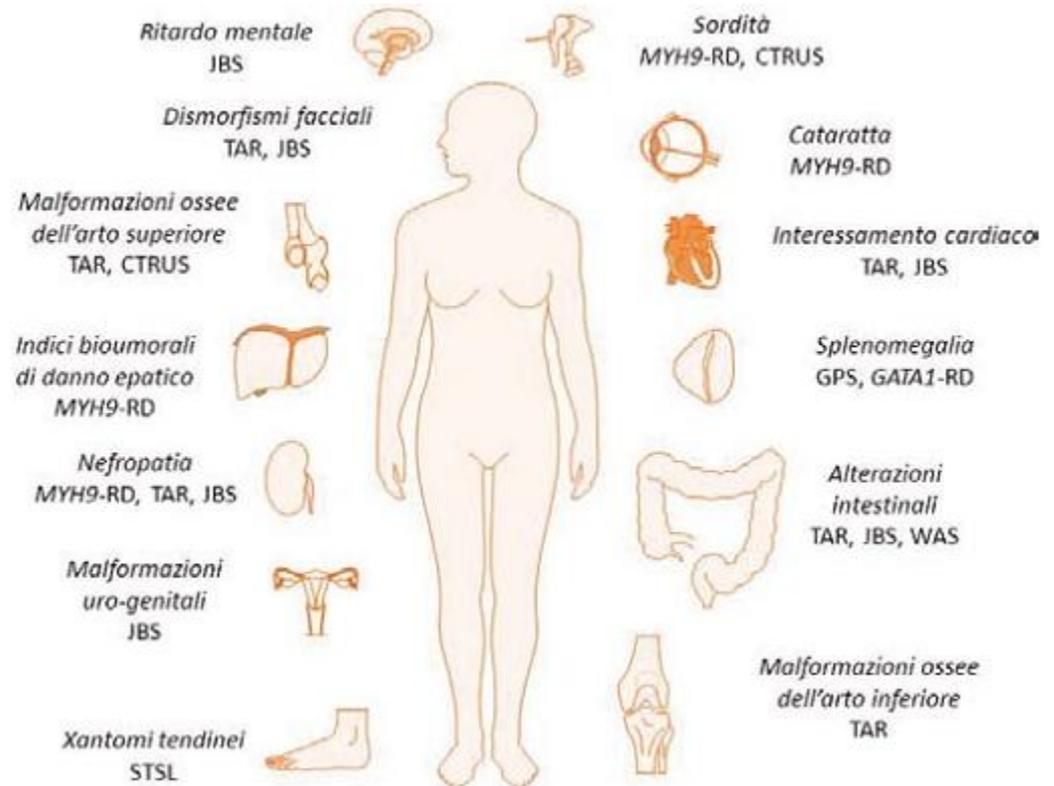


Tabella 11
Prospetto delle forme di piastrinopenia ereditaria codificate.

Malattia (abbreviazione, OMIM)/ [Riferimento bibliografico]	Frequenza*/ Sanguinamento spontaneo	Tipo di ereditarietà	Gene (localizzazione cromosomica)	Altre caratteristiche
FORME SINDROMICHE				
Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS, 301000)/ [Notarangelo, 2008]	++++ / sì	XL	WAS (Xp11)	Grave immunodeficienza. Piastrine di dimensioni ridotte.
Trombocitopenia X-linked (XLT, 313900)/ [Notarangelo, 2008]				Blanda immunodeficienza. Piastrine di dimensioni ridotte.
Malattia <i>MYH9</i> -correlata (<i>MYH9</i> -RD, 603622, 153650, 153640, 600208, 155100, 605249)/ [Balduini, 2011]	++++ / no	AD	<i>MYH9</i> (22q12-13)	Cataratta, nefropatia e/o sordità. Piastrine giganti. Può anche non essere sindromica.
Trombocitopenia di Paris-Trousseau (TCPT, 188025), Sindrome di Jacobsen (JBS, 147791)/[Mattina, 2009]	++++ / sì	AD	Ampia delezione (11q23-ter)	Difetti cardiaci e facciali. Ritardo mentale. Piastrine di dimensioni aumentate.
Trombocitopenia con assenza del radio (TAR, 274000)/[Alber, 2012]	+++ / sì	AR	<i>RBM8A</i> (1q21.1)	La conta piastrinica tende ad aumentare nell'età adulta. Ridotto numero di megacariociti midollari. Piastrine di dimensioni normali. Aplasia radiale bilaterale, possibili altre alterazioni.
Trombocitopenia amegacariocitica congenita (CAMT, 604498)/[Geddis, 2011]	+++ / sì	AR	<i>MPL</i> (1p34)	Evoluzione costante in aplasia midollare nell'infanzia. Piastrine di dimensioni normali.
Malattia <i>GATA1</i> -correlata (<i>GATA1</i> -RD) (Anemia diseritropoietica con trombocitopenia, 300367 – Trombocitopenia X-linked con talassemia - XLTT, 314050)/[Ciovecco, 2008]	++ / sì	XL	<i>GATA1</i> (Xp11)	Anemia emolitica, possibile sintesi sbilanciata di catene globiniche, possibile porifiria eritropoietica congenita. Piastrine di dimensioni aumentate.
Trombocitopenia congenita con sinostosi radio-ulnare (CTRUS, 605432)/[Castillo-Caro, 2010]	+ / sì	AD	<i>HOXA11</i> (7p15-14)	Sinostosi radio-ulnare. Possibile evoluzione in anemia aplastica. Piastrine di dimensioni normali.
Trombocitopenia con sitosterolemia (STSL, 210250)/[Rees, 2005]	+ / no	AR	<i>ABCG5, ABCG8</i> (2p21)	Anemia, xantomi tendinei, aterosclerosi. Piastrine di dimensioni aumentate. Può anche non essere sindromica.
Trombocitopenia <i>FLNA</i> -correlata (<i>FLNA</i> -RT, 300049)/[Nurden, 2011]	+ / sì	XL	<i>FLNA</i> (Xq28)	Eterotopia nodulare periventricolare. Piastrine di dimensioni aumentate. Può anche non essere sindromica.

**FORME NON
SINDROMICHE**

Sindrome di Bernard-Soulier (BSS, 231200)/[Noris, 2012]	Biallelica	++++ / sì	AR	<i>GP1BA</i> (17p13), <i>GPIBB</i> (22q11), <i>GP9</i> (3q21)	Piastrine giganti.
	Monoallelica	+++ / no	AD		Piastrine di dimensioni aumentate.
Disordine piastrinico familiare e predisposizione alla leucemia mieloide acuta (FPD/AML, 601399)/[Liew, 2011]		+++ / no	AD	<i>CBFA2</i> (21q22)	Alto rischio di sviluppare leucemia o sindrome mielodisplastica. Piastrine di dimensioni normali.
Sindrome delle piastrine grigie (GPS, 139090)/ [Di Paola, 2011]		+++ / sì	AR	<i>NBEAL2</i> (3p21.1)	Alto rischio di sviluppare mielofibrosi evolutiva. Piastrine giganti.
Trombocitopenia ANKRD26-correlata (THC2, 188000)/[Noris, 2011]		+++ / no	AD	<i>ANKRD26</i> (10p2)	Aumentato rischio di leucemia. Piastrine di dimensioni normali.
Trombocitopenia ITGA2B/ITGB3-correlata (<i>ITGA2B/ITGB3</i> -RT, 187800)/[Gresele, 2009]		+ / no	AD	<i>ITGA2B</i> (17q21.31), <i>ITGB3</i> (17q21.32)	Piastrine di dimensioni aumentate.
Malattia di von Willebrand tipo piastrinico (VWDP, 177820)/[Hamilton A, 2011]		++/ sì	AD	<i>GPIBA</i> (17p13.2)	Piastrine di dimensioni aumentate.
Trombocitopenia ACTN1-correlata (<i>ACTN1</i> -RT, 615193)/[Kunishima et al, 2013]		+/no	AD	<i>ACTN1</i> (14q24.1)	Piastrine di dimensioni aumentate.
Trombocitopenia <i>GFI1B</i> -correlata (<i>GFI1B</i> -RT, nd)/ [Stevenson et al, 2013]		+/sì	AD	<i>GFI1B</i> (9q34.13)	Piastrine di dimensioni aumentate e con ridotta funzionalità per riduzione nel contenuto dai granuli alfa.
Trombocitopenia <i>TUBB1</i> -correlata (<i>TUBB1</i> -RT, 613112)/[Kunishima, 2009]		+ / no	AD	<i>TUBB1</i> (20q13.32)	Piastrine giganti.
Trombocitopenia <i>CYCS</i> -correlata (THC4, 612004)/[Morison, 2008]		+ / no	AD	<i>CYCS</i> (7p15.3)	Piastrine di dimensioni normali.

* +++++: più di 100 famiglie note, +++: più di 50 famiglie note; ++: 10 o più famiglie note; + meno di 10 famiglie note

Legenda: AR: autosomico recessivo; AD: autosomico dominante; XL: X-linked; OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*; nd: non disponibile.

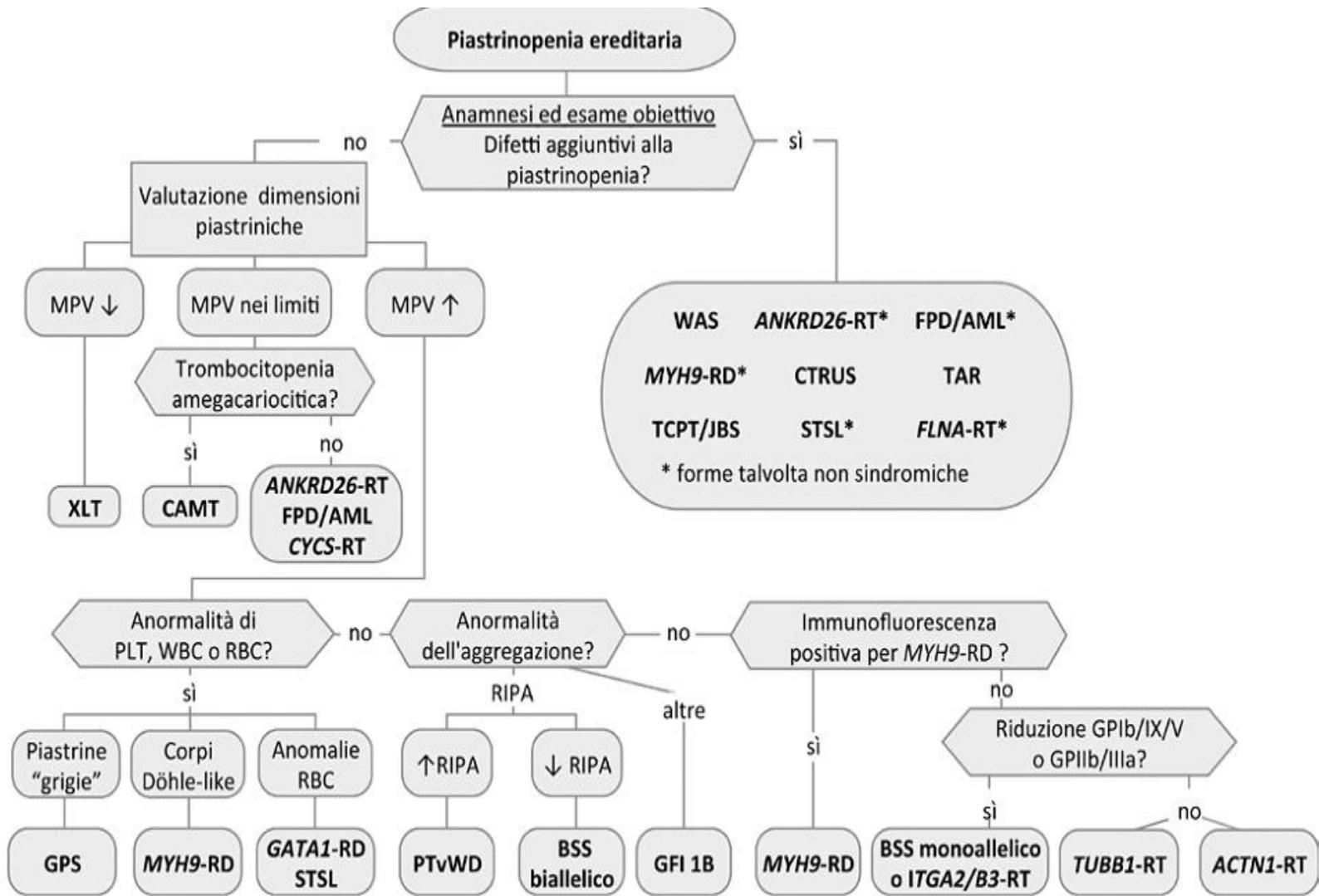


Figura 3.

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.

take home message

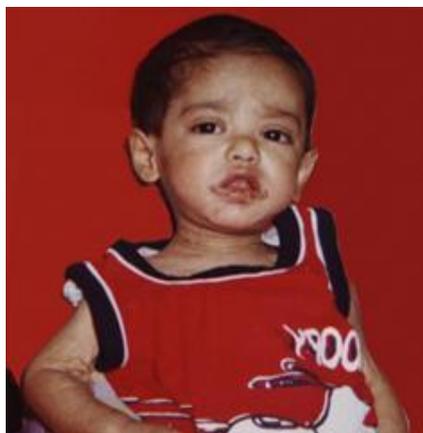
- PTI è una diagnosi di esclusione
- Quadro clinico “drammatico” ma evoluzione benigna
- *(basso rischio di emorragia grave, condizione autolimitantesi)*
- PTI nel bambino ≠ PTI nell’adulto
- Varie opzioni terapeutiche: cortisone, Ig, nessuna terapia
(tutte efficaci, tutte con effetti collaterali)
- Evoluzione benigna: risoluzione nel 90% dei casi
(anche se vi è un rischio di ricaduta)
- Possibilità di cronicizzazione 10-20% dei casi
Trattamento individualizzato della PTI cronica
(in base alla gravità dei sintomi e della limitazione della vita)
-

Esistono le Piastrinopenie costituzionali

Conoscerle per sospettarle



Anemia di Fanconi



S.Wiskott-Aldrich



Trombocitopenia con assenza del radio (TAR)