



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

TROMBOCITOPENIA IMMUNE IN GRAVIDANZA

DOTT. ssa R. Boccuti



CASO CLINICO: TROMBOCITOPENIA IMMUNE IN GRAVIDANZA

CASO CLINICO 1: Sig.ra I.B. 28 anni

- **DIAGNOSI DI INGRESSO PIASTRINOPENIA** in gravida a 35+5 w (PARA 2032), plt 60x10.9/L
- **VISITA DI INGRESSO:** GE e Vag reg, CU come da amenorrea, collo conservato sacralizzato, OUI chiuso, non perdite in atto.
- **AN. FAM e FISIO:** ndp
- **AN. PATOL:** storia di piastrinopenia nota, gravidanze parto e puerperio riferite nella norma
- **SIEROLOGIA:** TOXO recettiva, Parvovirus B19 recettiva, Rubeo immune, CMV IgG pos e IgM neg, VZV immune, HBS Ag neg, anti HCV neg, HIV neg
- **DURANTE IL RICOVERO:** esecuzione di esami ematochimici, Eco ostetriche ed NST, Ricerca Helicobacter Pylori fecale
- **CONSULENZA EMATOLOGICA:** *“controllo bisettimanale dell'emocromo, con PLT inferiori di 50x10.9/L sarà indicata terapia con prednisone 25 mg 1 cpr/die per 5 giorni da scalare compatibilmente coi valori delle piastrine con ½ cpr/die fino alla data del parto (valori soddisfacenti PLT 80-90x10.9/L). Durante la terapia controllo quotidiano dell'emocromo”*
- **CONSULENZA ANESTESIOLOGICA :** *“alla luce degli esami e della consulenza, all'approssimarsi della 38 s.g , qualora le PLT rimanessero su questi valori, riterrei indicato intraprendere la terapia cortisonica suggerita con controllo quotidiano delle PLT. “*



CASO CLINICO 2: Sig.ra S.M . 30 anni

- **DIAGNOSI DI INGRESSO: PIASTRINOPENIA con sanguinamento spontaneo** (ecchimosi cutanee e sanguinamento vaginale) in gravida a 10+5 w (PARA 1001), plt $26 \times 10^9/L$
- **VISITA DI INGRESSO:** GE e Vag reg, CU come da amenorrea, collo conservato, sacralizzato OUI chiuso, scarse perdite in atto.
- **AN. FAM e FISIO:** ndp
- **AN. PATOL:** M di Basedow, piastrinopenia nelle precedenti gravidanze, riferite normodecorse gravidanza ,parto e puerperio
- **SIEROLOGIA:** TOXO recettiva, Parvovirus B19 IgG pos e IgM neg, Rubeo immune, CMV IgG pos e IgG neg, VZV immune, HBS Ag neg, anti HCV neg. HIV neg
- **DURANTE IL RICOVERO:** esecuzione di esami ematochimici, Eco ostetrica,
- **CONSULENZA EMATOLOGICA:** da eseguire IG e.v 1g/Kg per 1-2 gg, con valore di PLT maggiori di $30 \times 10^9/L$ non necessaria ripetizione
- **DIMISSIONE:** PLT $155 \times 10^9/L$, programmati controlli ambulatoriali, emocromo seriati, consulenza ematologica



DEFINIZIONE TROMBOCITOPENIA: $PLT < A 100 \times 10^9/L$

FORME

- ACUTA : < 4 MESI
- PERSISTENTE : 4-12 MESI
- CRONICA : > 12 MESI (87%)

CLASSI DI SEVERITA'

- GRAVE: 0-19000/L
- MODERATO: 20-49.000/L
- SEVERO: 50-100.000/L

CONTA PLT

>50.000
30-50000
10-30000
<10000

SINTOMI

assente
sg con traumi minori
sg spontaneo cutaneo e metrorragie
sg spontaneo cute-mucose, SNC

CLINICA

assente
ecchimosi in sede di trauma
porpora generalizzata
epistassi, GI , GU, SNC



- **False (“pseudopiastrinopenia”)** : prelievo errato, agglutinazione PLT EDTA dipendente, crioagglutinine, satelitismo piastrinico, infezioni ed antibiotici

- **Vere**
 - Da ridotta produzione**
 - Per ipo/aplasia megacariocitaria

 - Per piastrinopoiesi inefficace

 - Da aumentata distruzione**
 - Per meccanismo immunologico

 - Per meccanismo non immunologico

 - HIV-associata

- **–Da aumentato consumo**

- **–Da alterata distribuzione/diluizione**



DA RIDOTTA PRODUZIONE

- **1. Da Ipo-o Aplasia Megacariocitaria**
 - **Congenite** S. Fanconi, TAR, altre
 - **Neonatali** Rosolia e altre infez. Materne; Diuretici tiazidici e altri farmaci; Assunzione materna alcool; Infiltrazione midollare (istiocitosi, LA, altre)
 - **Acquisite** Porpora amegacariocitica; Piastrinopenia ciclica
Aplasia midollare, Sostituzione leucemica; Infiltrazione cell. Neoplastiche, Infezioni; Farmaci; Radiazioni

- **2. Da piastrinopoiesi inefficace**
 - Carenze vitaminiche,
 - Sindromi mielodisplastiche,
 - **Forme ereditarie**



DA AUMENTATA DISTRUZIONE

- **1. Meccanismo immunologico**
 - **da autoanticorpi** ITP: porpora trombocitopenica immune
 - In corso di malattie autoimmuni
 - Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
 - **da alloanticorpi**
 - **da farmaci**
- **2. Meccanismo non-immunologico:** Infezioni batteriche, virali, protozoarie
- **3. HIV-correlata**



DA CONSUMO

- **1 Coagulazione intravascolare disseminata (CID)**
- **2 Anemie emolitiche microangiopatiche trombotiche**
 - Sindrome di Moskowitz (TTP)
 - Sindrome uremico-emolitica (HUS)
 - Eclampsia
 - Sindrome HELLP
- **3 Piastrinopenia da eparina tipo II**



DA ALTERATA DISTRIBUZIONE

- 1. Sequestro splenico (ipersplenismo, splenomegalia)
- 2. Emangiomi giganti e/o emangiomatosi diffusa
- 3. Diluizione da trasfusioni massive
- 4. Ipotermia

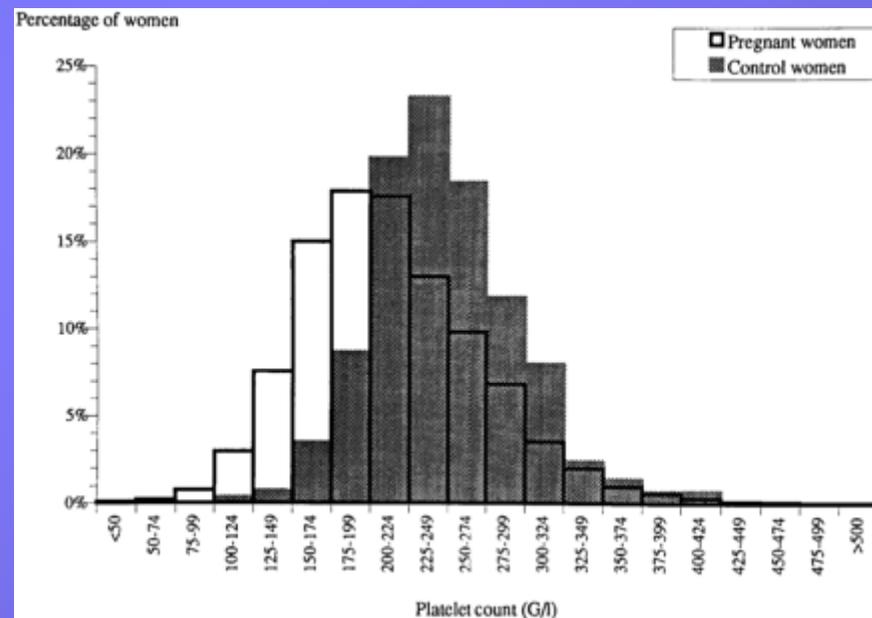


CASO CLINICO: TROMBOCITOPENIA IMMUNE IN GRAVIDANZA

Piastrinopenia in gravidanza

- La conta piastrinica in gravidanza rimane nel range di normalità, alcuni studi hanno dimostrato un lieve calo delle PLT con l'avanzare dell'E.G di circa del 10%. Ciò può dovuto all'emodiluzione, alla ridotta produzione piastrinica e all'aumentata distruzione delle stesse.
- In caso di gravidanza gemellare può essere leggermente inferiore dovuta probabilmente ad una maggior produzione di trombina

(Giles et al Obst-Gyn 1981, Verdy et al. Throm Hemost 1997, Boehlen et al Obst-Gyn 2000, Tsunoda Ob-Gyn Scand 2002 McCrae Blood 2003-Hematology 2006-Hematology 2010, Provan et al Blood 2010)





CAUSE DI PIASTRINOPENIA IN GRAVIDANZA

STRETTAMENTE CORRELATE ALLA GRAVIDANZA

- Piastrinopenia gestazionale
- Pre-eclampsia/Eclampsia
- Fegato grasso acuto
- HELLP sd

NON STRETTAMENTE CORRELATA ALLA GRAVIDANZA

- Piastrinopenia immune
 - idiopatica
 - farmaco indotta
 - infezioni :HIV, HCV, CMV,EBV etc
 - LES e altri disordini autoimmuni; APL
- CID
- Pseudopiastrinopenia
- Microangiopatie trombotiche. PTT ed SUE
- Deficit di folati
- Droghe
- Piastrinopenie congenite,
- Patologie midollo osseo
- Ipersplenismo
- vWD tipo II b

} 1%



Piastrinopenia ($PLT < 150 \times 10^9/L$) nel 7-10% delle gravidanze

- **74% piastrinopenia gestazionale**
- **22% associata a disordine ipertensivo/pre-eclampsia**
- **4% immune idiopatica o associata a patologia**
- **autoimmune tipo LES ecc.**



PIASTRINOPENIA GESTAZIONALE

- **Incidenza:** 5 % delle gravidanze
- **Principale causa di piastrinopenia (74%)**
- **Entità:** lieve trombocitopenia asintomatica ,in genere $PLT > 70 \times 10^9/L$, nessuna storia passata di trombocitopenia (Burrows Ob.Med 93)
- **Eziologia:** emodiluizione e/o clearance Plt possibile immunologica o analogie (Iescale Ob-Gyn 96, Ajzenberg Blood 98)
- **Andamento clinico:** compare al II-III trimestre e si risolve spontaneamente dopo il parto in 1-2 mesi ma può essere ricorrente nelle successive gravidanze (Anteby Hematol 04, Ajzenberg Blood 98, Ruggeri Hematologica 97)
- **Diagnosi differenziale:** calo fisiologico, PTI, pre-eclampsia
- **Rischio materno-fetale:** nessuno, con normale conta piastrinica neonato (Payne Ob-Gyn 97, Valat Hematol 98)
- **Terapia:** No, solo in funzione del num di plt



PTI – PORPORA TROBOCITOPENICA IN GRAVIDANZA

- **Incidenza:** 1: 1000-10.000 gravide come primo esordio in gravidanza (1/3) patologia cronica o come ricaduta in gravidanza (2/3)
- **Forme:** primaria o secondaria a LAC, APL, HCV, HIV, Helicobacter Py, postvirale, postvaccinale
- **Eziologia:** autoimmunitaria- presenza di PAIgG rivolti contro le glicoproteine di membrana delle PLT GPIIb-IIIa o GP Ib-IX con successiva fagocitosi del PLT opsonizzate da parte dei macrofagi splenici, ridotta produzione PLT e effetto citotossico dei linfo T (Douglas Blood 2009)
- **Andamento clinico:** sintomi come nella popolazione non gravida. compare al I trimestre

Trombocitopenia in Pregnancy, McCreae, Hemtology 2010

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115:168–186



- **Diagnosi:** clinica e di l'esclusione di altre cause di trombocitopenia. Il work-up è sostanzialmente identico a quello delle pz non gravide



LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia Provam et al Blood 2010

Anamnesi familiare , EO , A. patol remota e recente, con particolare riguardo all'assunzione di farmaci che possono avere effetto sulla conta piastrinica, alla presenza di epatopatie

Esami ematochimici: emocromo, gruppo e test di Coombs diretto, immunoglobuline circolanti, ANA, anticorpi anticardiolipina, LAC, antifosfolipidi, HCV, HBV, HIV , Parvovirus , CMV, Helicobacter Pylory fecale, LDH, emocromo con sodio citrato come anticoagulante, anticorpi anti tiroide e funz tiroidea,

Esami strumentali: eco addome per la splenomegalia

Valutazione dello striscio di sangue periferico

Ricerca antigene-anticorpale: Dosaggio immunoenzimatico degli anticorpi specifici sec Dixon-Kelton , ricerca degli antigeni piastrinici associati all'anticorpo con tecnica MAIPA o citofluorimetria. **NON SONO INDICATI IN GRAVIZANZA**

Non è indicata l'esecuzione dell'esame citologico del midollo

- **Rischio materno:** associata a complicanze emorragiche materne.

La gravidanza è associata ad uno stato procoagulante a causa dell'incremento del fibrinogeno, del fattore VII e del fattore vW, della riduzione della fibrinolisi e della attività della proteina S. Queste modificazioni potrebbero giustificare un minor numero di sintomi emorragici e una **maggior tolleranza dell'ITP in gravidanza** .(Calderwood

thromboembolis e thombophilia in pregnacy Ob-Gyn 2006)

Rischi fetali: emorragie neonatali

Terapia specifica in base al rischio di emorragia materna e affinché la conta PLT sia soddisfacente al momento del parto:

in funzione del num di PLT e dei sintomi

circa 37% delle pz con ITP necessita di tp

è > se si includono le pz che desiderano l'analgesia epidurale



TERAPIA

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–186

-SE PLT INFERIORI A $30 \times 10^9/l$

-SE PLT MAGGIORI DI $30 \times 10^9/l$ CON SANGUINAMENTI

-Prima linea

- Corticosteroidi
 - IVIgG
 - Anti D

Seconda linea

- Splenectomia: LPS nel II Trim
 - Dapsone
 - Danazolo
- Ciclofosfamide
 - Azatioprina
 - Micofenolato
- Ciclosporina A
 - Rituximab
- Alcaloidi della Vinca



CORTISONICI

- sono la tp di prima scelta nelle donne non gravide
- sovrapponibile efficacia in gravidanza vs pz non gravide
- risposta nel 70-80 % dei casi in giorni-settimane
- Da usare con parsimonia e al minimo dosaggio utile per il loro effetto diabetizzante ed ipertensivante, osteoporosi, aumento ponderale, psicosi.
- Prednisone a basse dosi 10-20 mg/die; viene metabolizzato nella placenta dall' 11 beta idrossilasi ed alti dosaggi possono avere effetti sul feto. Basse dosi di cortisone non incrementano le PLT fetali (Randomized trial on the effect of antenatal low dose corticosteroids on neonatal platelet count Ob-Gyn 90)

IMMUNOGLOBULINE

- Se la tp con cortisonici è inefficace, se ci sono effetti collaterali o controindicazioni al loro utilizzo, se è necessario ottenere una rapida ascesa delle PLT
- Risposta nell'80 % dei casi . Effetti in 24 ore. Ripetibile

Recommended treatment strategy	Approximate response rate	Approximate time to response	Toxicities	Duration of sustained response
Corticosteroids				
Dexamethasone 40 mg daily for 4 d every 2-4 wk for 1-4 cycles	Up to 90% of patients respond initially	Several days to several weeks	Vary with length of administration: mood swings, weight gain, anger, anxiety, insomnia, Cushingoid faces, dorsal fat, diabetes, fluid retention, osteoporosis, skin changes including thinning, alopecia, hypertension, GI distress and ulcers, avascular necrosis, immunosuppression, psychosis, cataracts, opportunistic infections, adrenal insufficiency; hypertension, anxiety. Tolerability decreases with repeated dosing. Possibly lower rate of adverse events when used as short-term bolus therapy	As high as 50%-80% reported, the latter with 3-6 cycles (during 2-5 y of follow-up)
Methylprednisolone 30 mg/kg/d for 7 d	As high as 95%	4.7 d vs 8.4 d (high-dose methylprednisolone [HDMP] vs prednisone)		23% of patients have sustained platelet count ($> 50 \times 10^9/L$) at 39 mo
Prednis(ol)one 0.5-2 mg/kg/d for 2-4 wk	70%-80% of patients respond initially	Several days to several weeks		Remains uncertain; estimated 10-y disease-free survival 13%-15%
IV anti-D				
50-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Initial response rate similar to IVIg (dose dependent)	4-5 d	Common: hemolytic anemia (dose-limiting toxicity), fever/chills Rare: intravascular hemolysis, disseminated intravascular coagulation, renal failure, rare death	Typically last 3-4 wk but may persist for months in some patients
IVIg*				
0.4 g/kg/d for 5 d or infusions of 1 g/kg/d for 1-2 d	Up to 80% of patients respond initially; half achieve normal platelet counts	Rapid; many respond in 24 h; typically 2-4 d	Headaches common: often moderate but sometimes severe Transient neutropenia, renal insufficiency, aseptic meningitis, thrombosis, flushing, fever, chills, fatigue, nausea, diarrhea, blood pressure changes and tachycardia IVIg preparations may contain small quantities of IgA, which occasionally causes anaphylactoid reactions in patients with IgA deficiency; in these cases use IgA-depleted IVIg	Usually transient; platelet counts returning to pretreatment levels 2-4 wk after treatment; persists for months in a few patients

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–186



IVantiD : limitate evidenze riguardo al loro utilizzo, in pz Rh pos, necessario controllo ittero neonatale, anemia e TCD

AZATIOPRINA (?) associata al Metilprednisolone solo nei pz refrattari ad altre terapie

CICOSPORINA A (?) non è stata dimostrata significativa tossicità materna o fetale

ROMIPLSTIM, ELTROMBOPA, RITUXIMAB.. Etc : sono teratogeni

SPLENECTOMIA : Può essere effettuata nel II trimestre di gravidanza per via laparoscopica ma la tecnica può essere difficoltosa dopo le 20 s.g , necessario eseguire vaccinazioni dopo la gravidanza (Pneumoc-Meningoc-Hemofilus I.)

(Laparoscopic splenectomy for the treatment of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy.
Griffith Ob-Gyn 2005)



Epidurale:

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–186.

“The lowest platelet count at which it is safe to administer spinal or epidural anesthesia remains controversial due to the theoretical risk of epidural hematoma formation and neurological damage. Obstetric anesthesiologists generally recommend a platelet count of at least $75 \times 10^9/L$ to allow administration of spinal or epidural anesthesia. Hematologists believe that a platelet count of at least $50 \times 10^9/L$ is adequate to allow for cesarean section.”



TROMBOCITOPENIA FETALE

Gli anticorpi antiplastrinici sono capaci di attraversare la placenta e possono indurre trombocitopenia nel feto

Non esiste un criterio predittivo di trombocitopenia fetale per cui devono essere ritenuti potenzialmente tutti piastrinopenici

<100.000 : 15%

<50.000 : 10%

<20.000 : 4%

Complicanze emorragiche: 0,8%, maggiormente a 24-48h dal parto per nadir PLT

Emorragia intracranica da trauma da parto vaginale: 0-1,5%

Non esiste una correlazione coerente tra trombocitopenia neonatale e gravità della trombocitopenia materna

Il miglior predittore di trombocitopenia neonatale è la storia di trombocitopenia in un fratello



CORDOCENTESI NO! Il rischio di complicanze è maggiore rispetto al rischio di emorragia intracranica fetale, mortalità fetale del 1-2%

PRELIEVO DALLO SCALPO FETALE NO! Presuppone la rottura delle membrane, la dilatazione del collo e l'impegno della testa

LE PROCEDURE MIRATE A VALUTARE LA CONTA PIASTRINICA FETALE NON SONO RACCOMANDATE

DA EVITARE DURANTE IL PARTO:

- 1) **ELETTRODI POSIZIONATI
SULLO SCALPO**
- 2) **PRELIEVI DI SG FETALE**
- 3) **VENTOSA E FORCIPE**



MODALITA' DEL PARTO

These observations have been incorporated into current guidelines, which suggest that the **mode of delivery** in pregnant patients with ITP should be dictated solely by **maternal indications**

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–186.



• MANAGEMENT NEONATALE

- **Emocromo entro i primi 5 giorni di vita e follow up per alcuni mesi**
- **Ecografia SNC se $PLT < 50.000$ anche se asintomatici**
- **TP se $PLT < 30.000$ con IVIg che produce una risposta rapida**
- **TRASFUSIONI solo in caso di emorragie severe**