

**Alterazioni delle piastrine:
piastrinopenie e piastrinosi
Quando inviare allo specialista**

Drssa Alessandra D'Addio

U.O. Ematologia

PIASTRINE

Valori normali: 140.000-400.000/mmc

Piastrinopenia

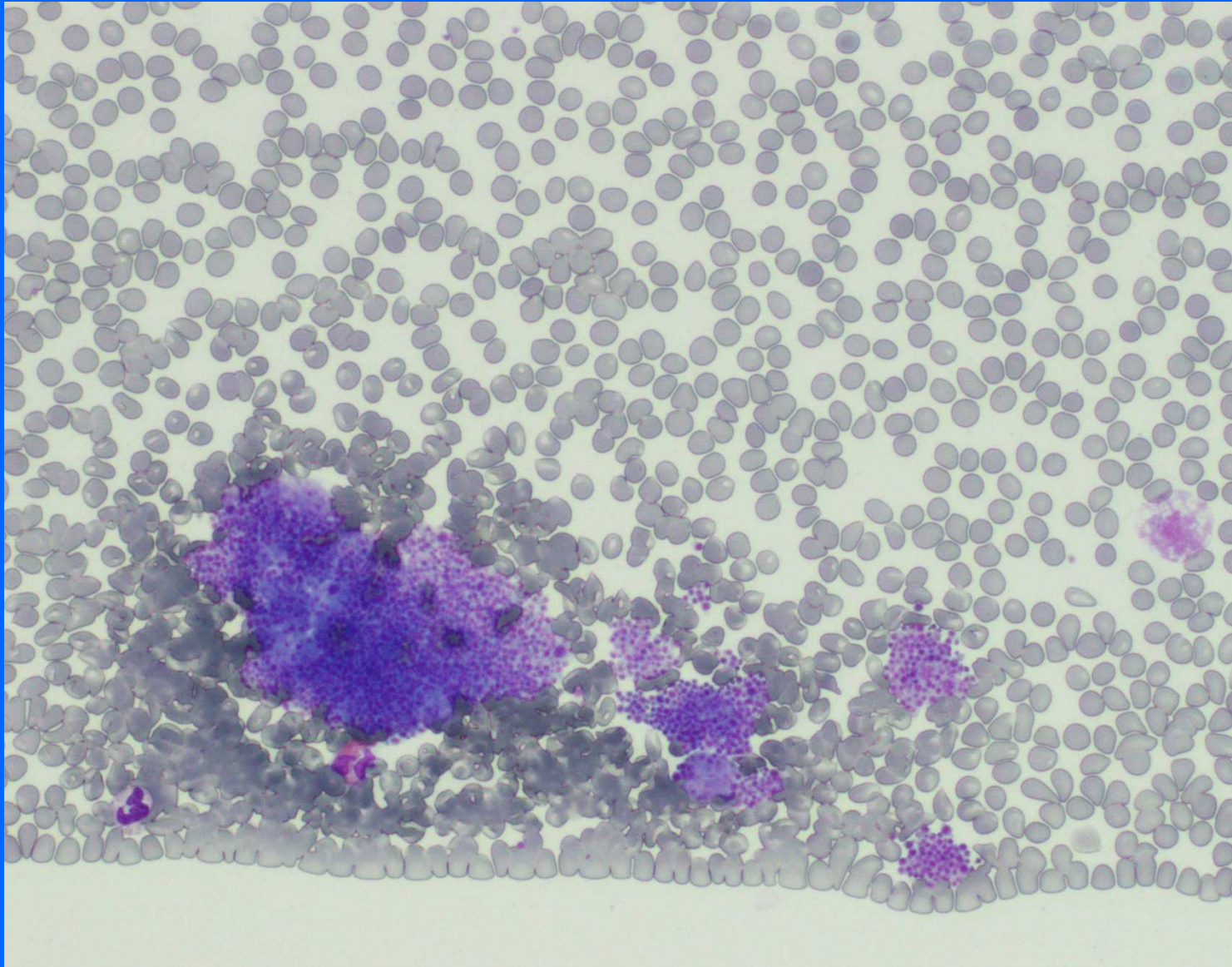
Piastrinosi

PSEUDOPIASTRINOPENIA

si ha quando il numero di piastrine in circolo è normale ma all'emocromo risultano ridotte.

Questo accade perché le piastrine a contatto con l'anticoagulante (EDTA), presente nelle provette, formano degli aggregati, rendendo inesatta la conta strumentale.

PSEUDOPIASTRINOPENIA



PSEUDOPIASTRINOPENIA

- Non ha effetti sull'emostasi
- Non è un sintomo
- Non è una situazione patologica
- Non necessita di interventi terapeutici
- Non necessita di approfondimenti diagnostici
- Non necessita di controlli nel tempo

Esame	Esito	U.M.	Intervallo Riferimento
B11 Sg-Exame Emocromocitometrico			
Globuli bianchi	7,75	10 ⁹ /L	4,00 - 10,00
Globuli rossi	5,06	10 ¹² /L	4,50 - 5,70
Emoglobina	15,2	g/dl	13,5 - 17,0
Ematocrito	47,1	%	40,0 - 52,0
MCV	93,1	fL	80,0 - 95,0
MCH	30,0	Pg	27,0 - 32,0
MCHC	32,3	g/dl	32,0 - 36,0
RDW CV	14,0	%	11,5 - 14,5
RDW SD	47,4	fL	38,0 - 48,0
B11 Piastrine	/	10 ⁹ /L	140 - 400
B11 Formula leucocitaria			
Neutrofili	3,16	10 ⁹ /L	2,00 - 8,00
Linfociti	3,80	10 ⁹ /L	1,00 - 4,00
Monociti	0,68	10 ⁹ /L	0,20 - 1,00
Eosinofili	0,07	10 ⁹ /L	0,00 - 0,50
Basofili	0,02	10 ⁹ /L	0,00 - 0,20
Neutrofili	44,0	%	
Linfociti	49,0	%	
Monociti	8,8	%	
Eosinofili	0,9	%	
Basofili	0,3	%	
B11 Osservazioni			
Numerosi aggregati piastrinici, verosimile pseudoplastrinogenia.			
B11 S/P-Giucosio	104	* mg/dl	60 - 100
B11 S/P-Creatinina	0,97	mg/dl	0,70 - 1,20
I.R. maschi >= 15 anni			
B11 eGFR (Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata)	78	ml/min/1,73mq	
(calcolo secondo CKD-EPI)			
Calcolo applicabile solo per età superiore a 18 anni.			
Fonte: National Kidney Foundation, National Kidney Disease			
Prognosis International Suppl 2012;3(1):S-9			
Ampliare del 10% il valore di eGFR nei soggetti di etnia afro-americana.			
B11 S/P-Calcio totale	9,4	mg/dl	8,6 - 10,2
B11 S/P-Alanina aminotransferasi (ALT)	34	U/L	< 41
I.R. maschi			
B11 S/P-Lattidoidrogenasi (LDH)	188	U/L	135 - 225
I.R. maschi >= 15 anni			
(normalizzazione per il sesso)			

Esame	Esito	U.M.	Intervallo Riferimento
B11 Sg-Exame Emocromocitometrico			
Globuli bianchi	6,66	10 ⁹ /L	4,00 - 10,00
Globuli rossi	5,20	10 ¹² /L	4,50 - 5,70
Emoglobina	15,7	g/dl	13,5 - 17,0
Ematocrito	47,4	%	40,0 - 52,0
MCV	91,2	fL	80,0 - 95,0
MCH	30,2	Pg	27,0 - 32,0
MCHC	33,1	g/dl	32,0 - 36,0
RDW CV	13,7	%	11,5 - 14,5
RDW SD	45,0	fL	38,0 - 48,0
B11 Piastrine	118	* 10 ⁹ /L	140 - 400
B11 Formula leucocitaria			
Neutrofili	2,89	10 ⁹ /L	2,00 - 8,00
Linfociti	3,25	10 ⁹ /L	1,00 - 4,00
Monociti	0,64	10 ⁹ /L	0,20 - 1,00
Eosinofili	0,65	10 ⁹ /L	0,00 - 0,50
Basofili	0,03	10 ⁹ /L	0,00 - 0,20
Neutrofili	40,3	%	
Linfociti	48,8	%	
Monociti	9,8	%	
Eosinofili	0,8	%	
Basofili	0,5	%	
B11 Osservazioni			
Aggregati piastrinici. Sottostima della conta delle piastrine			
B11 Sg-Piastrine in citato	170	10 ⁹ /L	
non osservati aggregati piastrinici			
B11 S/P-Giucosio	101	* mg/dl	60 - 100
B11 S/P-Creatinina	0,94	mg/dl	0,70 - 1,20
I.R. maschi >= 15 anni			
B11 eGFR (Velocità di Filtrazione Glomerulare)	82	ml/min/1,73mq	
(calcolo secondo CKD-EPI)			
Calcolo applicabile solo per età superiore a 18 anni.			
Fonte: National Kidney Foundation, National Kidney Disease			
Prognosis International Suppl 2012;3(1):S-9			
Ampliare del 10% il valore di eGFR nei soggetti di etnia afro-americana.			
B11 S/P-Acido urico	6,7	mg/dl	3,4 - 7,0
I.R. maschi			
B11 S/P-Alanina aminotransferasi (ALT)	57	* U/L	< 41
I.R. maschi			

ENTITA' PIASTRINOPENIA

- Lieve : $100 - 140 \times 10^9/L$
- Moderata: $50 - 100 \times 10^9/L$
- Severa: $< 30 \times 10^9/L$
- Richiede terapia o supporto trasfusionale $< 10 \times 10^9/L$





ITP primaria 80 %

ITP secondaria 20 %

- Lupus Eritematoso Sistemico (LES) 5 %
- Epatite C 2%
- *Helicobacter pylori* 1 %
- Infezioni sistemiche 2 %
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi 2 %
- Sindrome di Fisher-Evans 2 %
- Leucemia Linfatica Cronica (LLC) 2 % §
- Immunodeficienza Comune Variabile (IDCV) 1 %
- Infezione da HIV 1 %
- ALPS; Post trapianto di midollo o organo 1 %
- Post vaccinazione 1 %

ALPS: Autoimmune lymphoproliferative syndrome, conosciuta anche come sindrome di Canale-Smith, malattia genetica caratterizzata da un'espansione dei linfociti T CD4- CD8- dovuta a mutazioni del gene FAS, che si associa a manifestazioni autoimmuni e aumentato rischio di sviluppare malattie linfomatose (Neven, et al 2011).

§ Più raramente anche in corso di altre malattie linfoproliferative (Visco and Rodeghiero 2009, Visco, et al 2008);

Tabella 16.7 Principali farmaci indicati come possibili cause di piastrinopenia

Penicilline Penicillina sodica Ampicillina Carbenicillina Meticillina	Sedativi e tranquillanti Allilisopropilacetilurea Allilisopropilbarbiturato Carbamazepina Clorpromazina Diazepam Difenilidantoina Acido valproico
Cefalosporine Cefalexina Cefalotina Cefamandolo Moxalactam	Antidiabetici Clorpropamide Glibenclamide Tolbutamide
Aminoglicosidi Streptomicina Gentamicina	Cardiovascolari Chinidina Digitale Digitossina e digossina α -metildopa Diltiazem Captopril Oxprenololo Amiodarone Procainamide
Macrolidi Rifampicina	Diuretici Furosemide Clortalidone Clorotiazide Idroclorotiazide Spironolattone
Sulfamidici Trimetoprim Sulfasalazina	Altri Cimetidina e ranitidina Sali d'oro Eparina Ticlopidina Eroina
Antiprotozoari Chinina Cloroquina Idrossiclorochina	
Analgesici e FANS Indometacina Acido acetilsalicilico Noraminopirina Acetaminofene Fenilbutazone Piroxicam Ibuprofene Diclofenac	

PIASTRINOPENIA DA EPARINA (HIT)

Effetto collaterale immuno-mediato dell'eparina che paradossalmente incrementa il rischio di trombosi nonostante la severa piastrinopenia Provocata dalla comparsa di anticorpi di classe IgG diretti contro il complesso multimolecolare tra PF4 (Platelet Factor 4) ed eparina

Fondaparinux (fondaparinux sodico)

Cause di CID

- Infezioni. Sepsi (gram + e gram -), virus (Dengue, Ebola), rickettsie, malaria, funghi.
- Trauma-ustioni.
- Neoplasie maligne: tumori solidi, leucemie acute (specie AML-M3), leucemie croniche (CMML)
- Complicanze ostetriche

Alterazione dei test di emostasi di routine (prolungamento PT e PTT e riduzione del fibrinogeno), piastrinopenia

PTT(trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica)

- Farmaci: Alcuni farmaci possono essere associati alla PTT.
- Infezioni: Alcune infezioni, come quelle da Escherichia coli O157:H7, possono scatenare la PTT.
- Gravidanza: La PTT può verificarsi durante la gravidanza, soprattutto dopo il parto.
- Malattie autoimmuni
- Idiopatiche

- Piastrinopenia: sanguinamento e lividi facilmente.
- Anemia emolitica microangiopatica: affaticamento, pallore, dolore toracico.
- Insufficienza renale: riduzione della produzione di urina, edema.
- Alterazioni neurologiche: cambiamenti di stato mentale, convulsioni.
- Altre manifestazioni: febbre, nausea, vomito.
- Striscio di sangue periferico: frammentazione eritrocitaria (schistociti)

Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi

patologia rara acquisita, a patogenesi autoimmune. La malattia è caratterizzata da un decorso cronico, con interessamento multisistemico e colpisce più frequentemente soggetti di sesso femminile in età fertile.

- Malattie autoimmuni
- Farmaci
- Infezioni
- Idiopatiche

- Trombosi: arteriose e venose**
- piastrinopenia**
- anticorpi anti fosfolipidi**
- perdita gravidanza**

IPERSPLENISMO

Cause più comuni

- Ipertensione portale secondaria a cirrosi
- Trombosi vena porta
- Artrite reumatoide (sindrome di Felty)
- Malattie infettive

Splenomegalia

PIASTRINOPENIA IN GRAVIDANZA

- Valori piastrinici fisiologicamente ridotti in gravidanza per emodiluizione (nel 95% dei casi tra 100 e 150.000 Pts/mmc)
- Piastrinopenia gestazionale: Piastrine > 80.000/mmc, prevalente nel 3°trimestre, non associata con piastrinopenia fetale, regredisce dopo la gravidanza, non aumenta il rischio emorragico

Valutazione di base (da effettuare in ogni nuovo paziente)	Test potenzialmente utili nel management	Test il cui beneficio è incerto o non provato
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Storia del paziente ▪ Storia familiare ▪ Esame fisico ▪ Esame emocromocitometrico e reticolocitemia ▪ Striscio del sangue periferico[^] ▪ Misurazione immunoglobuline ▪ Esame del midollo osseo (in pazienti selezionati)* ▪ Gruppo sanguigno (Rh) ▪ Test diretto di Coombs # ▪ <i>Helicobacter pylori</i> ▪ HIV ▪ HCV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anticorpi contro le glicoproteine piastriniche** ▪ Anticorpi antifosfolipidi (compresi lupus anticoagulante e anticardiolipina)§ ▪ Anticorpi anti-tiroide e funzione tiroidea ▪ Test di gravidanza nelle donne potenzialmente fertili ▪ Anticorpi antinucleo ▪ PCR virale per parvovirus e CMV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TPO§§ ▪ Piastrine reticolate ▪ PalgG ▪ Tempo di sanguinamento ▪ Studio di sopravvivenza delle piastrine ▪ Complemento sierico

HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; PCR, polymerase chain reaction; CMV, cytomegalovirus; TPO, thrombopoietin; PalgG, platelet associated immunoglobulin G

[^] Consente di escludere le pseudopiastrinopenie, piastrine con grandezza anomala possono suggerire trombocitopenie ereditarie (forme macro: forme MYH9 relatet tipo May-Hegglin e simili con corpi di Dohle nei leucociti, macrotrombocitopenie ereditarie, mediterranee, gray platelet syndrome e sindrome di Bernard-Soulier; micro: Wiskott-Aldrich, piastrinopenia X linked). Anomalie morfologiche dei granulociti suggeriscono l'accurata esclusione di una sindrome mielodisplastica. Un aumento dei linfociti richiede l'esclusione di forme linfoproliferative quali la leucemia linfatica cronica o la leucemia a grandi linfociti granulati. La presenza di schizociti orienta verso forme microangiopatiche.

* In genere nei pazienti ≥ 60 anni di età oppure se presenti altre anomalie all'emocromo (es. macrocitosi, per escludere mielodisplasia). Consigliato da alcuni esperti nella rivalutazione diagnostica nei casi non responsivi alle terapie standard. Qualora si effettui l'esame del midollo osseo, è consigliabile l'esame citogenetico e la ricerca in FISH della delezione cromosomica 20q.

** Non richiesti per la diagnosi per la scarsa efficienza diagnostica; anche i test più specifici come il MAIPA (Monoclonal Antibody-specific Immobilisation of Platelet Antigens) possono risultare falsamente positivi in piastrinopenie non immuni, o falsamente negativi in piastrinopenie tipicamente autoimmuni.

Positivo anche in casi senza emolisi evidente, positivo nella sindrome di Fisher Evans (1-2% delle ITP).

§ la positività di questi test senza correlati clinici non cambia l'approccio terapeutico iniziale. Indicato monitoraggio a lungo termine.

§§ Un recente studio basato su dati retrospettivi sostiene che i livelli di TPO siano in grado di predire la risposta ai TPO-ra mostrando come livelli ridotti si associno ad una più frequente e più marcata risposta (Al-Samkari H e Kuter DJ, 2018). Si tratta di dati preliminari che attendono conferma.

Raccomandazioni per la diagnosi di ITP primaria in bambini ed adulti.

Piastrinosi

Piastrine $> 400 \times 10^9/L$

- **Lieve : $400-450 \times 10^9/L$**
- **Moderata: $500-600 \times 10^9/L$**
- **Severa: $> 1000 \times 10^9/L$**

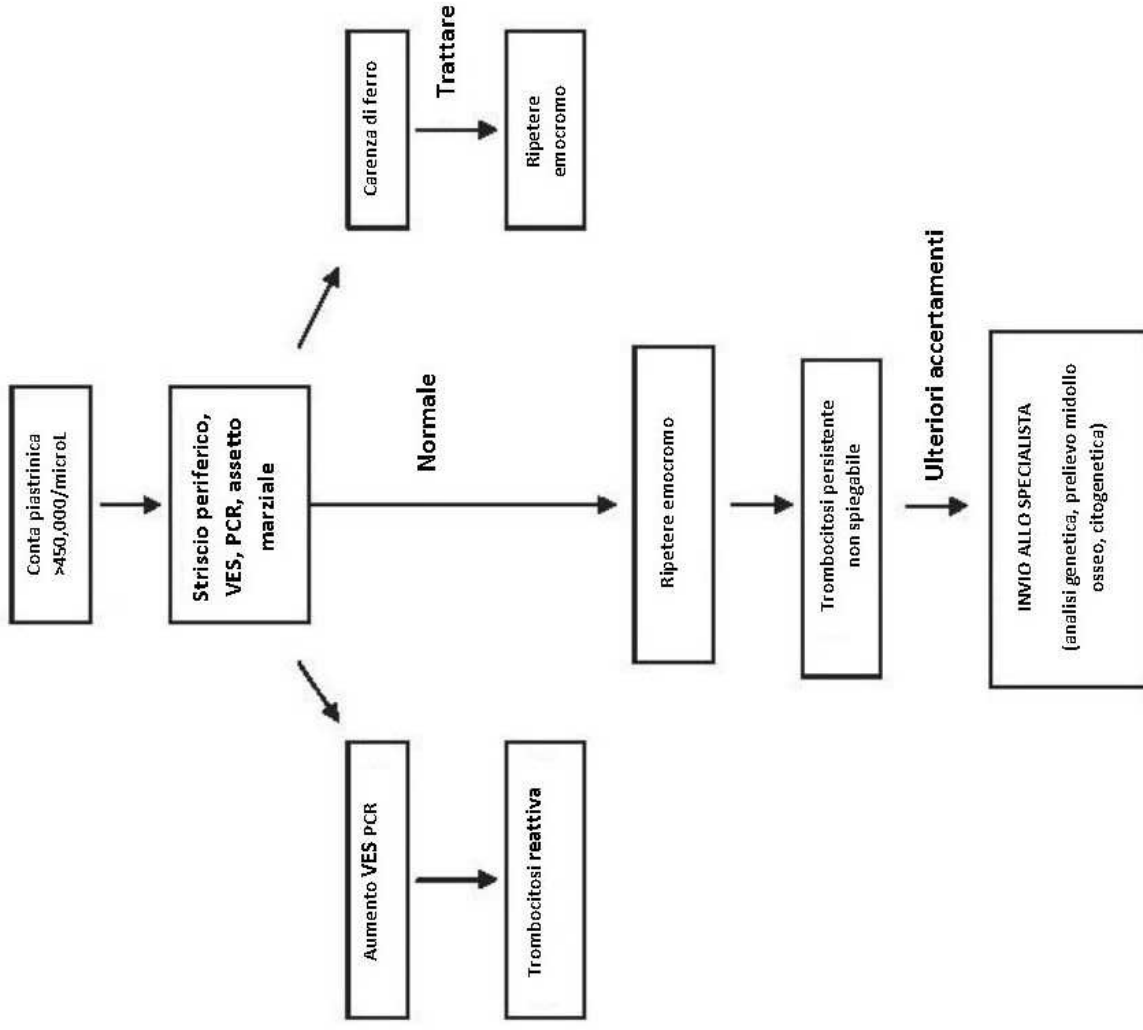
Cause di piastrinosi secondarie (reattive):

- Infiammazioni acute (infezioni virali, microbiche,....)
- Infiammazioni croniche (malattie reumatologiche, patologie polmonari croniche, ...)
- Neoplasie
- Necrosi, danni tissutali (fratture, interventi chirurgici,...)
- Anemia sideropenica/carenza di ferro
- Splenectomia

Cause di piastrinosi primitive (plts > 600000/mmc)

- Malattie mieloproliferative croniche

Piastrinosi	Secondarie	Primitive
Trombosi/ emorragie	rare	frequenti
Splenomegalia	rara	frequente
Sopravvivenza piastrinica	normale	normale/ lievemente ridotta
Durata	transitoria	persistente
Funzione piastrinica	normale	anormale



Modificato da: Harrison CN et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis Br J Haematol. 2010;149(3):352-375

Piastrinosi: casi particolari-1

- **Piastrinosi lieve persistente JAK2 positiva:**

Donna di 48 aa; piastrinosi

Ottobre 2019: GB 9370/mkmc; PMN 4140/mmc; Ly 4160/mmc; Hb 13.8 g/dl; plts 404000/mmc

Maggio 2019: GB 8950/mmc con PMN 4040/mmc, ly 4110/mmc (segnalati alcuni linfociti attivati); Hb 13.1 g/dL; plts 435000/mmc; PCR nella norma

Esami del 03/06/21: GB 8910/mmc con PMN 4010/mmc; Ly 4080/mmc; Hb 13.7 g/dl; MCV 90; GR 4690/mmc; plts 440000/mmc; TSH 2.7; vitD 19.7; abTG < 10; esame urine: normale.

10/9/2021: GB 10140, neu 4140, ly 4740, mono 600, Eo 580, Baso 80, Plt 420000, Hb 13.1, MCV 88, creat 0.88, ALT 15, LDH 176, PCR 5, non CM serica, ferro 51, transf 313, sat transf 11%, ferritina 26.

Esami del 06/5/2022: PLT 424000/mm³; Hb 13.6 gr/dL WBC 8600/mm³ Ly 44%.

Tipizzazione linfocitaria: no alterazioni a carico dei linfociti B

Eco-addome : nella norma

Considerato il quadro indolente non si prescrive alcuna terapia nè ulteriori accertamenti ma unicamente stretto monitoraggio del quadro.

Dicembre 2022: Esami ematochimici del 10/12 mostravano Hb 12,7gr/dl, WBC 10710/mmc, PLT 610000/mmc, nella norma la funzionalità renale epatica e LDH.

Eseguita gastroscopia con biopsie (5/12/2022): gastrite cronica non atrofica, H.pylori negativo

17/10/2023 (riacutizzazione di colite): GB 10580/mmc ; HB 13.9 g/dL; plts 422000/mmc; non CM; LDH 192 u/l; sideremia 94; ferritina 33.

18/10/2023 Ecografia addome: lieve epatosteatosi; milza regolare, non adenomegalie.

In data 13/11/24 eseguita prelievo per analisi mutazione JAK2 V617F positivo 3.5%; riarrangiamento bcr-abl p210 e p190: non riarrangiato

Ultimo emocromo: plts 434000/mmc

In considerazione della giovane età della paziente sospesa terapia anticoncezionale

In data 04/02/25 eseguita:

-aspirato midollare: TE

-biopsia osteomidollare: MFP in stadio pre-fibrotico (MF 0)

-emocromo di II livello: GB 11210/mmc, hb 13.9 g/dl; plts 457000/mmc

-cariotipo e NGS in corso di refertazione

Avviata a follow up

Piastrinosi: casi particolari-2

- **Piastrinosi lieve-moderata persistente senza evidenza di patologia ematologica:**

Pz di 52 aa

Inviata il 10/8/2020 per piastrinosi. Tale dato è presente dal 2017. Si associa una macrocitosi, in assenza di anemia.

01/8/2020: leucociti sostanzialmente nella norma, Hb 16.8, MCV 72, Plt 528000, creat 0.85, LDH 240. All'esame obiettivo non si apprezzavano adenomegalie né splenomegalia.

Eseguito prelievo SP per ricerca mutazione JAK2 V617F e riarrangiamento bcr/abl: assenti.

Ha eseguito:

-ecografia addome: milza regolare (angioma splenico di 5 mm)

-Rx torace: negativo

-esami di laboratorio: GB 10700/mmc; Hb 15.7 g/dl; plts 569000/mmc

Considerata la persistenza della piastrinosi, in presenza della negatività del JAK-2, ha eseguito biopsia osteomidollare in data 15/04/21: non diagnostica.

Ha ripetuto in data 10/05/21:

-biopsia osteomidollare: midollo con lieve iperplasia della granulopoiesi (cellularità 30%; trama reticolinica lievemente e focalmente infittita (MF0)

-aspirato midollare: GP normo-iperplastica e maturante a PMN; non significativo eccesso di CB

-cariotipo: 46, XX [20]

-ricerca mutazione CALr assente e MPL assente

-emocromo di II livello: GB 9930/mmc, Hb 15.6 g/dL; hct 45.4%; plts 431000/mmc.

L'indagine biptica midollare non ha posto diagnosi di sindrome mieloproliferativa cronica.

Il livello di piastrine si è spontaneamente ridotto.

Assenza di sintomi clinici.

Avviata a follow up.

Dicembre 2021: Esami di laboratorio: GB 10450/mmc, Hb 14.9 g/dl; Plts 390000/mmc

Luglio 2022: plts 417000/mmc

Giugno 2023: plts 437000/mmc

Maggio 2024: plts 417000/mmc

Maggio 2025: plts 359000/mmc

CONCLUSIONI

- La pseudopiastrinopenia è solo un'alterazione di laboratorio e non va inviata dallo specialista
- Sia per la piastrinosi che per la piastrinopenia il dato va confermato con un secondo prelievo
- Per la piastrinopenia inviare in urgenza in presenza di piastrine $< 30000/\text{mmc}$ e/o clinica emorragica
- Per la piastrinosi, escludere prima le cause secondarie e poi inviare dallo specialista

SEMBRA FACILE, MA COSI' NON E'
PERCHE' CI SONO
MOLTE "ZONE GRIGIE"
(anche per noi specialisti)

SIAMO SEMPRE DISPONIBILI PER UN
CONFRONTO TELEFONICO PER LA
MIGLIORE GESTIONE DEL PAZIENTE

GRAZIE