



PERUGIA 29 SETTEMBRE 2016

MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE:

PATOGENESI/TERAPIA

CASI CLINICI

Maria Cristina Vedovati

Medicina Vascolare e d'Urgenza – Stroke Unit

Università degli Studi di Perugia



CASO CLINICO 1

29 Aprile 2015

AV, M 41 aa

APR:

- Ipertensione arteriosa sistemica
- Obesità
- Fumatore

Terapia domiciliare:

- Ramipril 5 mg die

Motivo del ricovero:

24/04 febbre con brividi inizia ciprofloxacina; 25/04 episodio di emoftoe con riscontro di piastrinopenia (7000/mm³) e insufficienza renale (creatinina 2,4 mg/dl). Non diarrea. Giunge il 29/04 per persistenza di febbre, dispnea: sospetta microangiopatia trombotica.



CASO CLINICO 1

Esame obiettivo:

•Vigile, collaborante, orientato, tachipnoico. E.O. neurologico: non deficit focali. Cuore: attività ritmica, non soffi, toni parafonici. Torace: MV aspro. Addome: trattabile, dolorabilità diffusa ai quadranti di sinistra, Murphy e Blumberg negativi, peristalsi torpida. Cute: itterica. Arti inferiori: rare petecchie alla radice degli arti.

Parametri vitali

- PA 130/60 mmHg, FC 57 bpm, SatO₂ 96% aa, FR 28/min.
- Temp. corporea 38.2°C



CASO CLINICO 1

Anemia emolitica

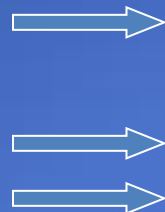


Piastrinopenia

Insufficienza renale acuta



Febbre



	29/04/15	
Hb	8.0	g/dl
Piastrine	14000	mmc
GB	8990	mmc
N	61	%
L	28	%
M	11	%
E	0	%
B	0	%
Azotemia	206	mg/dl
Creatinina	2.60	mg/dl
GOT	50	U/l
GPT	63	U/l
Bil	7.22	mg/dl
Dir	2.95	mg/dl
LDH	2050	U/l
Aptoglobina	8	mg/dl
INR	1.11	
PTT	0,90	
Fibrinogeno	279	mg/dl
D-dimero	2666	ng/ml



CASO CLINICO 1

Table I. Differential diagnosis of thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia.

Autoimmune haemolysis/Evans syndrome
Disseminated intravascular coagulation
Pregnancy-associated e.g. HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets), eclampsia, haemolytic uraemic syndrome
Drugs eg quinine, simvastatin, interferon, Calcineurin inhibitors
Malignant hypertension
Infections, typically viral (cytomegalovirus, adenovirus, herpes simplex virus) or severe bacterial (meningococcus, pneumococcus), fungal
Autoimmune disease (lupus nephritis, acute scleroderma)
Vasculitis
Haemolytic uraemic syndrome (diarrhoea positive/negative)
Malignancy
Catastrophic antiphospholipid syndrome
Thrombocytopenic Thrombotic Purpura

Mortalità



90%



CASO CLINICO 1

Ulteriori esami:

Test di Coombs diretto e indiretto negativo

Test HIV, marker epatite, autoimmunità negativi

Amilasi e lipasi negative

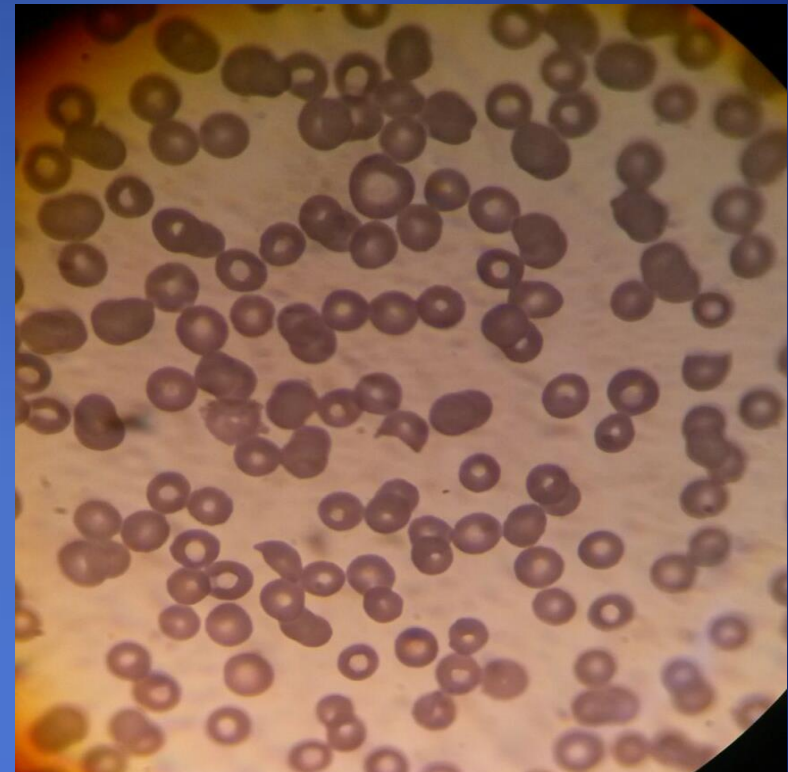
Reticolociti 30 per mille

Ab antiplastrine negativi

Striscio di sangue periferico

Urinocoltura, emocolture negative

Tampone faringeo negativo





CASO CLINICO 1

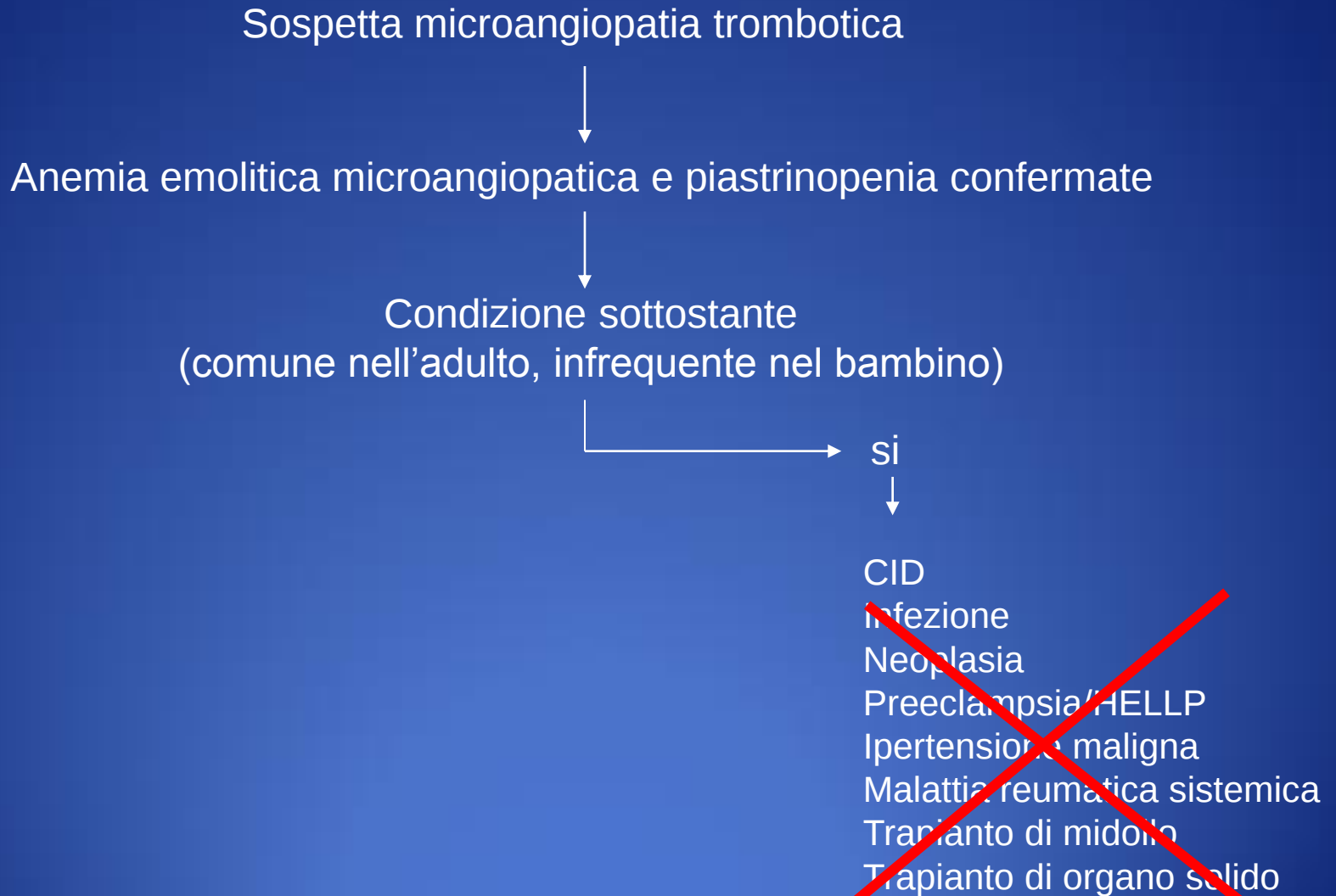
Sospetta microangiopatia trombotica



Anemia emolitica microangiopatica e piastrinopenia confermate

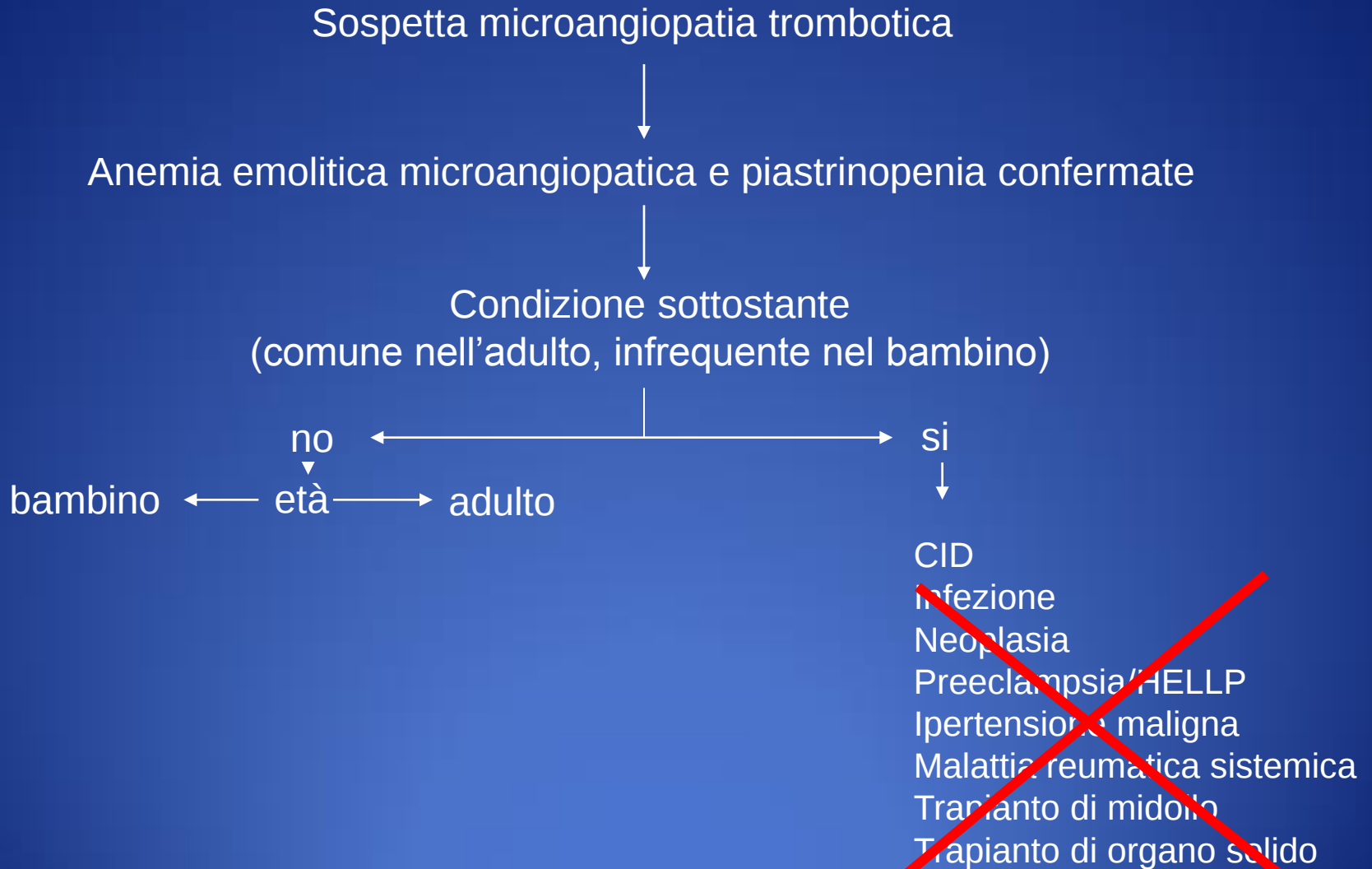


CASO CLINICO 1





CASO CLINICO 1





CASO CLINICO 1

Sospetta microangiopatia trombotica

Anemia emolitica microangiopatica e piastrinopenia confermate

Condizione sottostante
(comune nell'adulto, infrequente nel bambino)





CASO CLINICO 1

Sospetta microangiopatia trombotica



Anemia emolitica microangiopatica e piastrinopenia confermate



Condizione sottostante
(comune nell'adulto, infrequente nel bambino)

no



età



adulto





CASO CLINICO 1





CASO CLINICO 1

Sospetta microangiopatia trombotica



Anemia emolitica microangiopatica e piastrinopenia confermate



Condizione sottostante
(comune nell'adulto, infrequente nel bambino)

no



età

adulto

danno renale

PTT



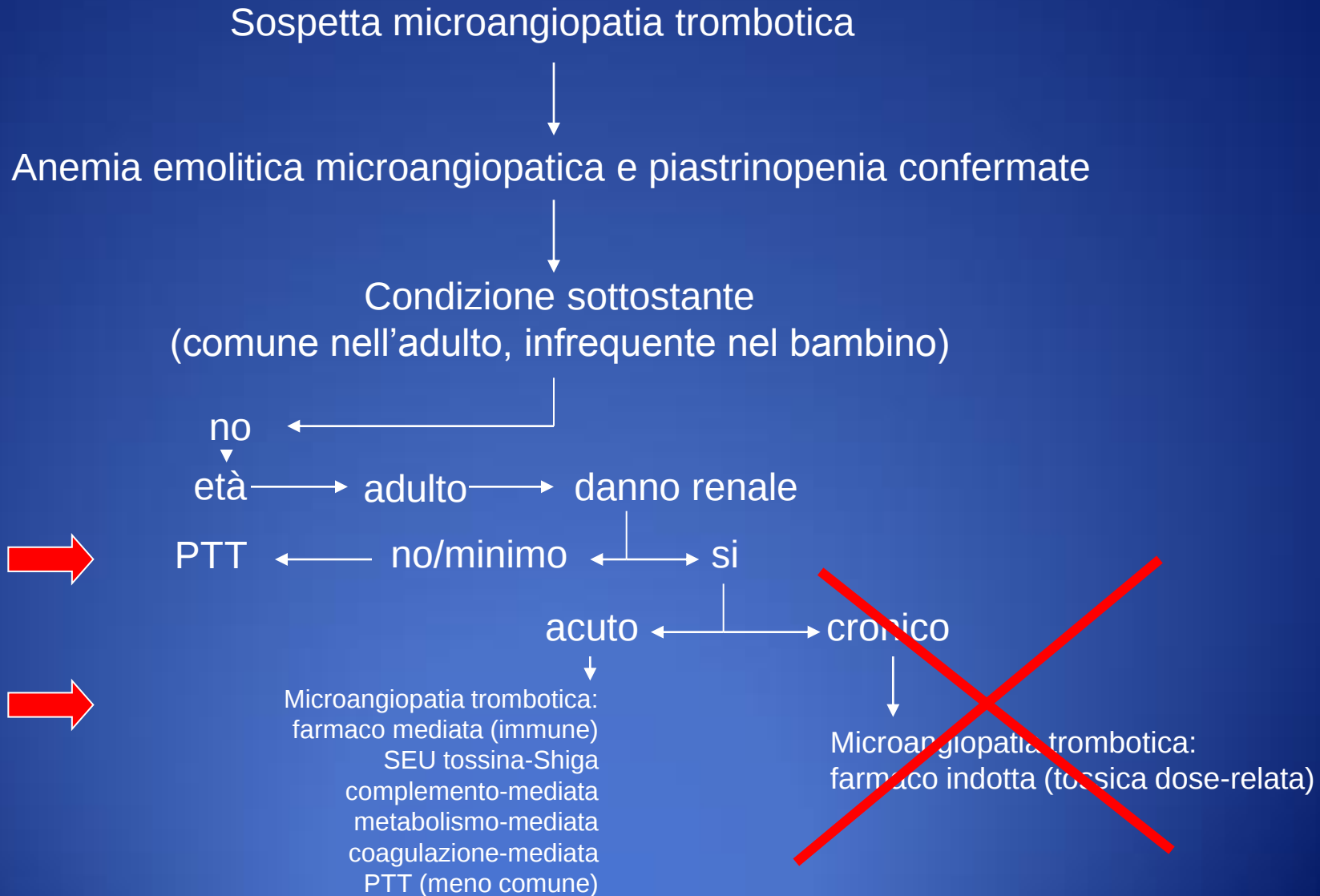
no/minimo



si



CASO CLINICO 1





CASO CLINICO 1

Suspected TTP

- Suspect TTP if patient has MAHA and thrombocytopenia in absence of other identifiable cause
- Start treatment immediately if TTP is suspected and refer urgently for specialist advice and PEX
- See Tables I, II and IV

Prima di iniziare la plasmaferesi: prelievo per ADAMTS13

URGENT treatment

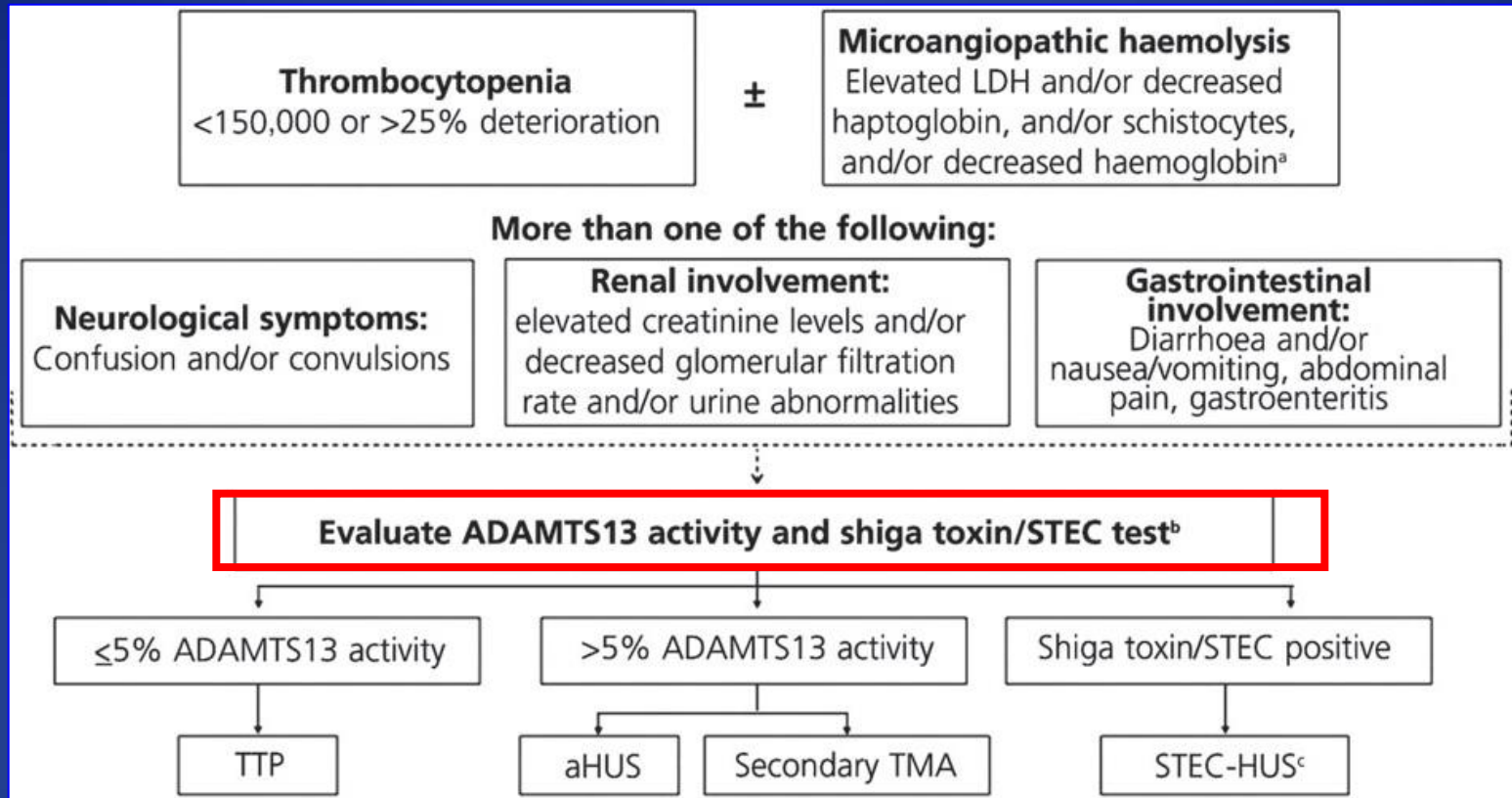
- Start PEX with S/D FFP as soon as possible
- 1.5 plasma volumes x 3, then 1 plasma volume/day with stabilization of condition

Start immediately after PEX

- Give steroids; either IV methylprednisolone (1 g/day for 3 days) or oral prednisolone (e.g. 1 mg/kg/day) with an oral proton pump inhibitor
- Give oral folic acid 5 mg OD



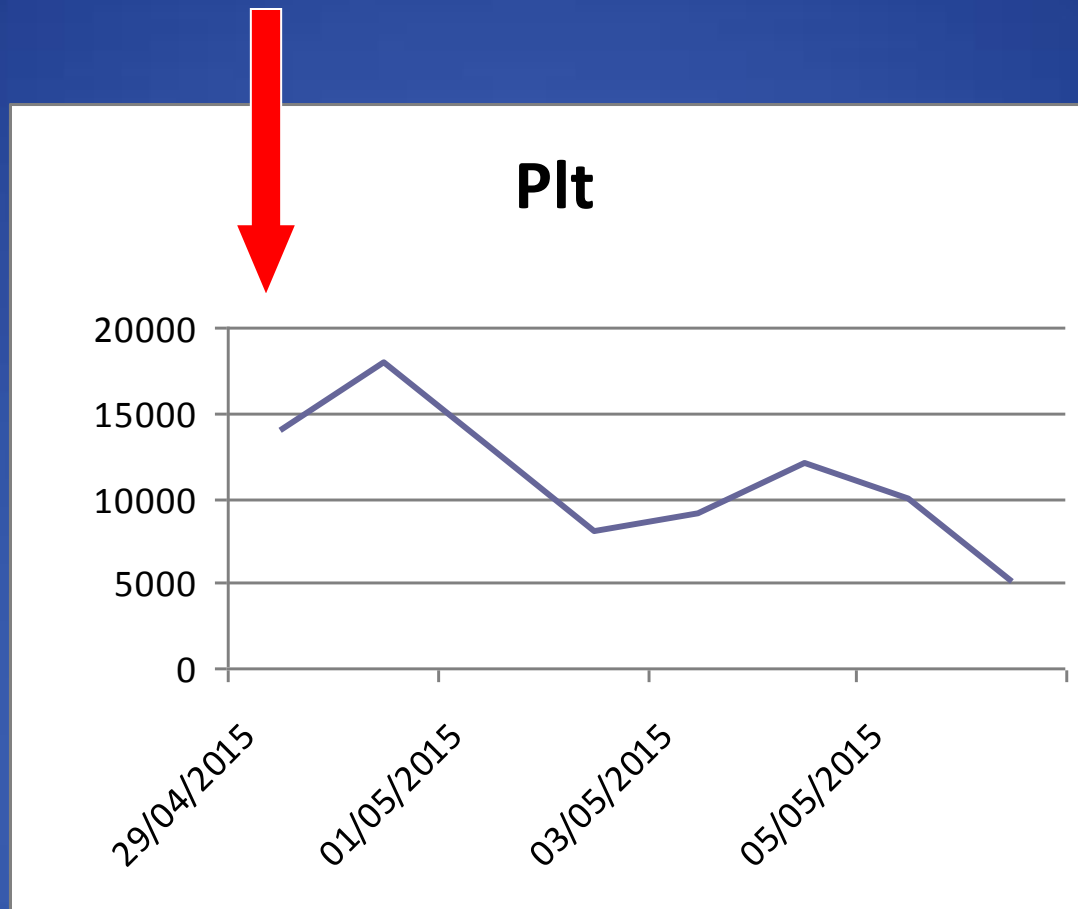
CASO CLINICO 1





CASO CLINICO 1

Il paziente inizia il 29/04 sedute di plasmaferesi quotidiana e metilprednisolone ev 1 g die per 3 giorni poi prednisone per os 1 mg/kg





CASO CLINICO 1

1/5/15: compare cefalea, stato confusionale, fotofobia.

EON: Nistagmo sinistra e lieve deficit VII n.c. centrale

TC encefalo: non evidenza di lesioni acute

RMN encefalo: parenchima, seq. angiografiche e diffusione negative.



CASO CLINICO 1

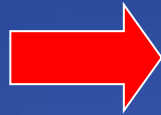


	6/05/15	
Hb	8.4	g/dl
Piastrine	5000	mmc
GB	21940	mmc
N	66	%
L	25	%
M	9	%
E	0	%
B	0	%
Azotemia	75	mg/dl
Creatinina	1.34	mg/dl
GOT	45	U/l
GPT	52	U/l
Bil	3.95	mg/dl
Dir	1.31	mg/dl
LDH	1811	U/l
Proteinuria	0,85	g/24h



CASO CLINICO 1

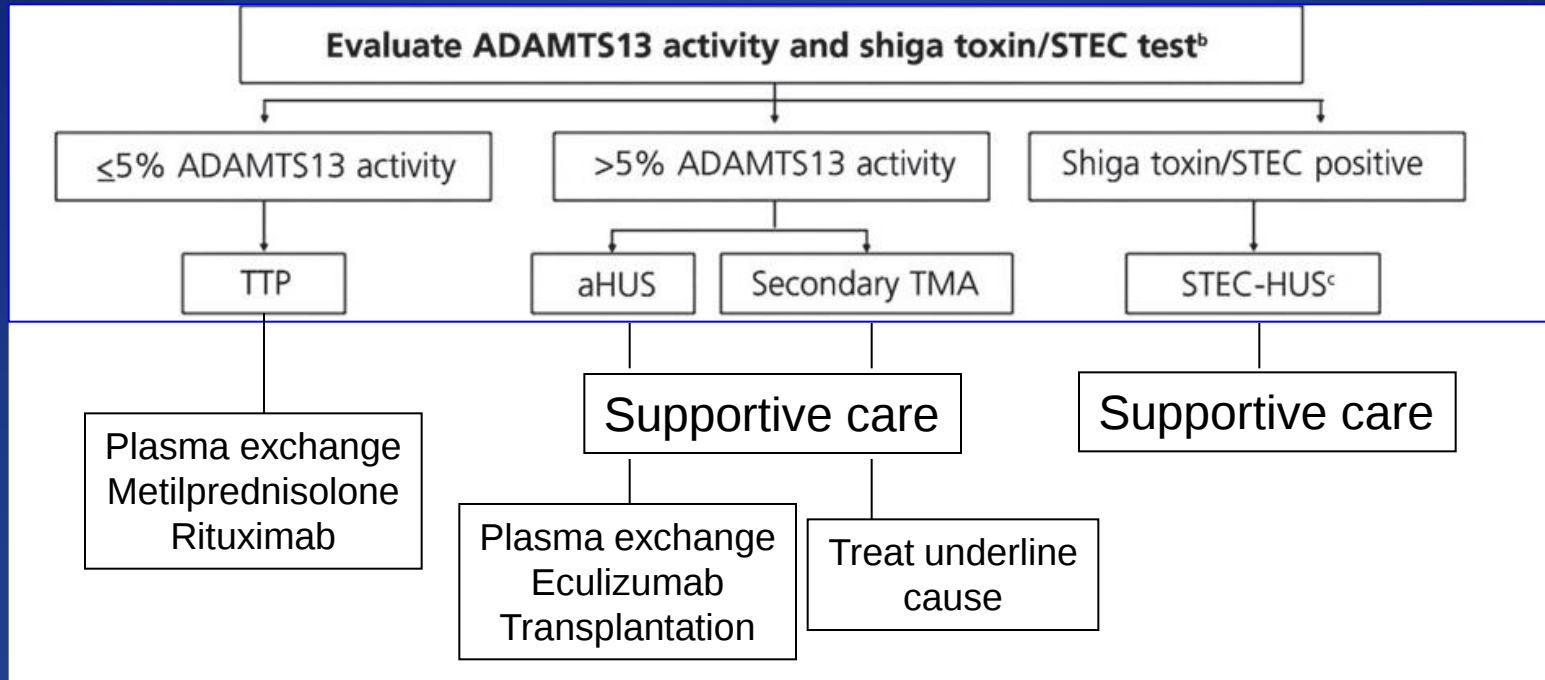
Sospetto diagnostico corretto?



	TTP	HUS
Abdominal pain	++	++
Low ADAMST13 activity	+ / ++	-
Anemia	++	++
Elevated lactic dehydrogenase	++ very high values	++ very high values
Elevated transaminases	- / +	- / +
Fever	+	-
Headache or visual disturbance	++	-
Hypertension	+ / ++	++
Jaundice	-	-
Nausea and vomiting	++	++
Proteinuria	+ and hematuria	++
Thrombocytopenia	++	++
von Willebrand factor	++	++
Hypoglycemia	-	-



CASO CLINICO 1



Supportive care:

- Red blood cell transfusions for anemia
- Platelet transfusion for patients who have significant clinical bleeding.
- Appropriate fluid and electrolyte management.
- Stopping nephrotoxic drugs or those that are implicated in the etiology of HUS.
- Initiation of dialysis therapy in patients with symptomatic uremia, azotemia, severe fluid overload, or electrolyte abnormality that is refractory to medical therapy.
- Provision of adequate nutrition.



CASO CLINICO 1

Recommendation

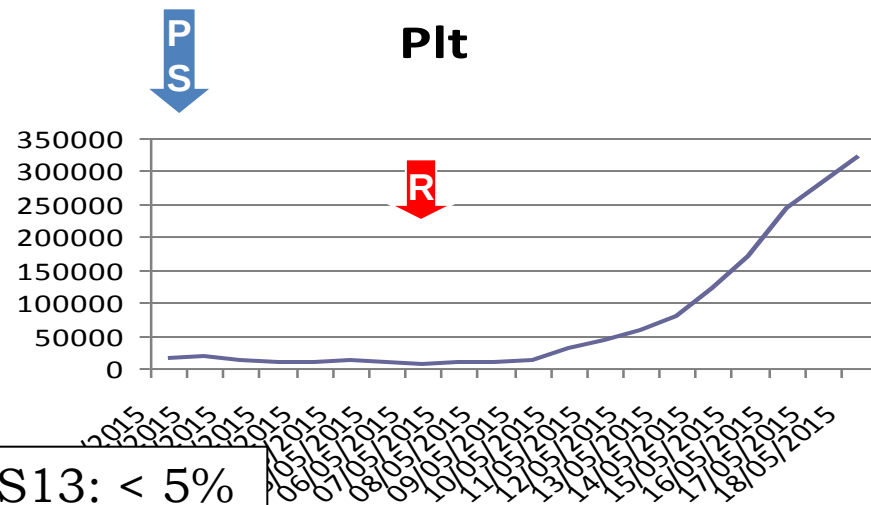
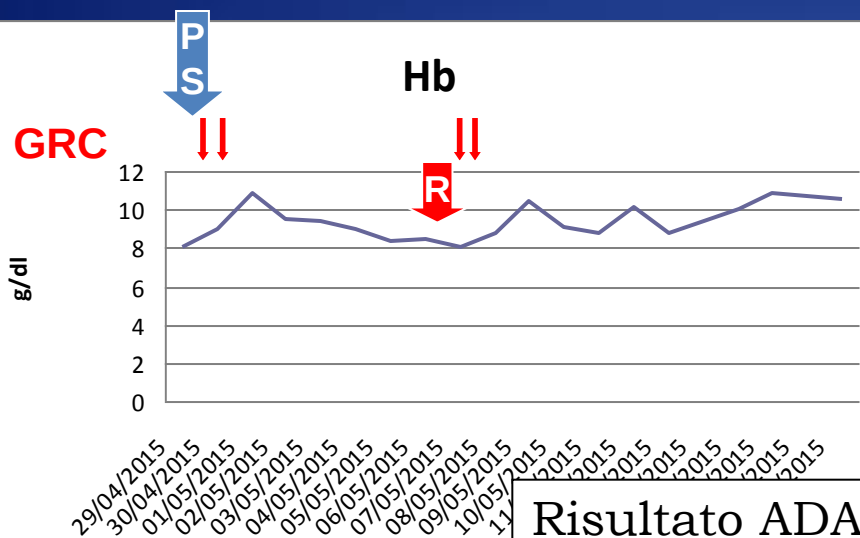
- 1 In acute idiopathic TTP with neurological/cardiac pathology, which are associated with a high mortality, rituximab should be considered on admission, in conjunction with PEX and steroids (1B).
- 2 Patients with refractory or relapsing immune-mediated TTP should be offered rituximab (1B).

Scully Br J Haematol 2012

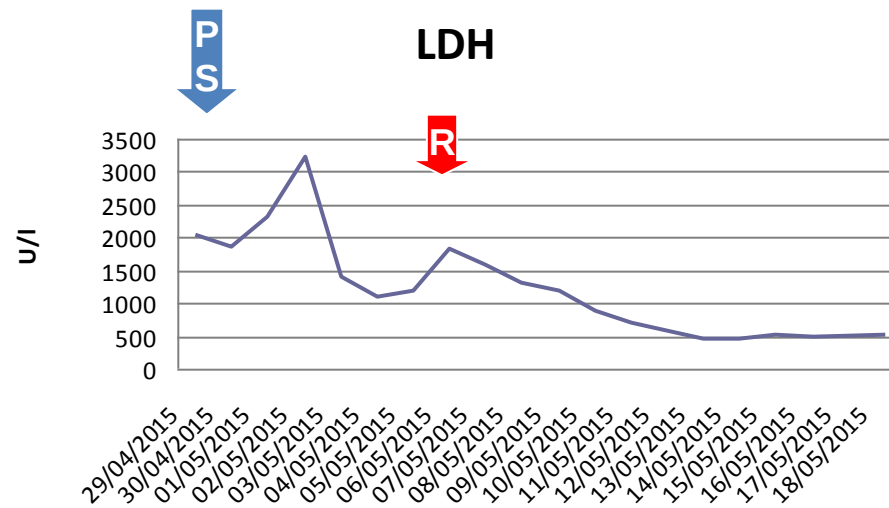
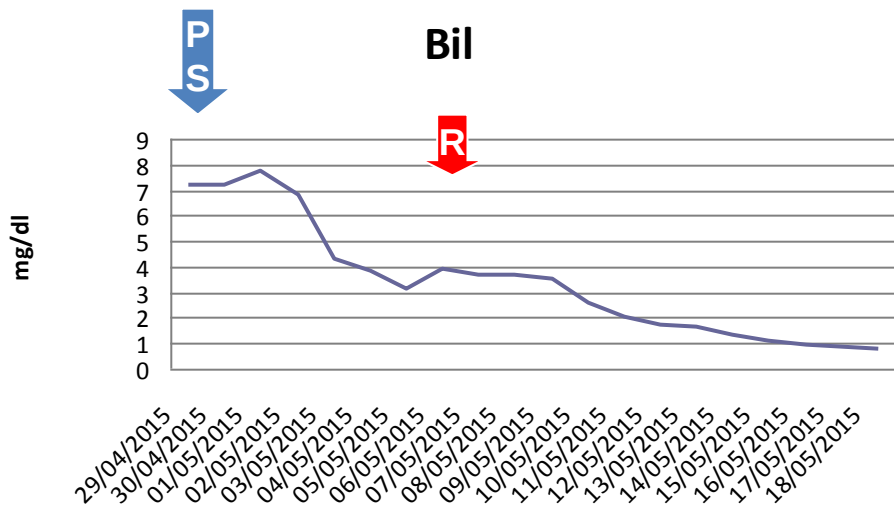
Il paziente inizia Rituximab 375 mg/mq
a settimana per 4 settimane



CASO CLINICO 1



Risultato ADAMTS13: < 5%
IgG elevate





CASO CLINICO 2

9 Luglio 2016

MLG, F 61 aa

APR:

- Ipertensione arteriosa sistemica
- Anemia da ferrocarenza
- Insufficienza renale cronica stadio II

Terapia domiciliare:

- Irbesartan 300 mg

Motivo del ricovero:

- Astenia ingravescente da circa 1 settimana con associata ipostenia agli arti inferiori. Da 3 giorni riferiva dolore toracico.



CASO CLINICO 2

Esame obiettivo:

•Vigile, collaborante, orientata. E.O. neurologico: non deficit focali, sensibilità conservata. Cuore: attività tachicardica, non soffi. Torace: MV fisiologico. Addome: dolorabilità diffusa alla palpazione superficiale, Murphy e Blumberg negativi, peristalsi valida. Cute: itterica. Arti inferiori: edema improntabile alle caviglie, polsi normoisosfigmici

Parametri vitali:

•PA 130/90 mmHg, FC 110 bpm, SatO2 98% aa. Non febbre

ECG: ritmo sinusale, alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione



CASO CLINICO 2

Anemia emolitica

Piastrinopenia

Insufficienza renale
acuta su cronica

	9/07/16	
Hb	6,5	g/dl
MCV	116	fl
Piastrine	62000	mmc
GB	5140	mmc
N	56	%
L	37	%
M	2	%
E	5	%
B	0	%
Azotemia	84	mg/dl
Creatinina	2.53	mg/dl
GOT	58	U/l
GPT	31	U/l
Bil	2,58	mg/dl
Dir	0,56	mg/dl
LDH	7757	U/l
Aptoglobina	7	mg/dl
INR	0,95	
PTT	0,84	
Fibrinogeno	352	mg/dl
D-dimero	448	ng/ml



CASO CLINICO 2



Sospetta microangiopatia trombotica?



CASO CLINICO 2

Ulteriori esami:

Test di Coombs diretto e indiretto negativo

Test HIV, marker epatite, autoimmunità negativi

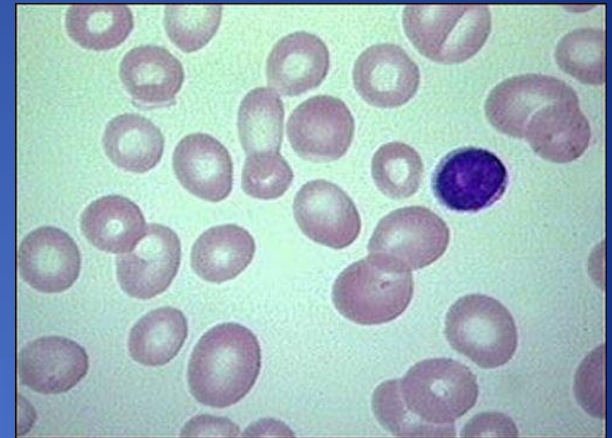
Amilasi e lipasi negative

Reticolociti 8 per mille

Striscio di sangue periferico

Dosaggio Vit B12: 35 pg/ml (v.n. 180-914)

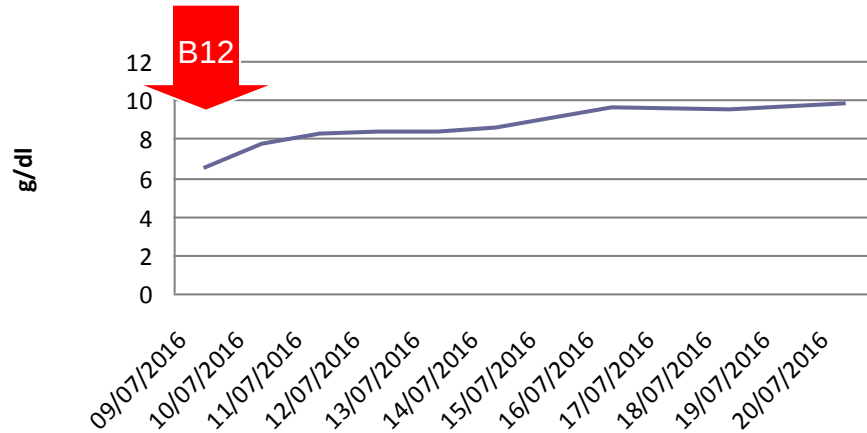
Ab anti cellule parietali positivi



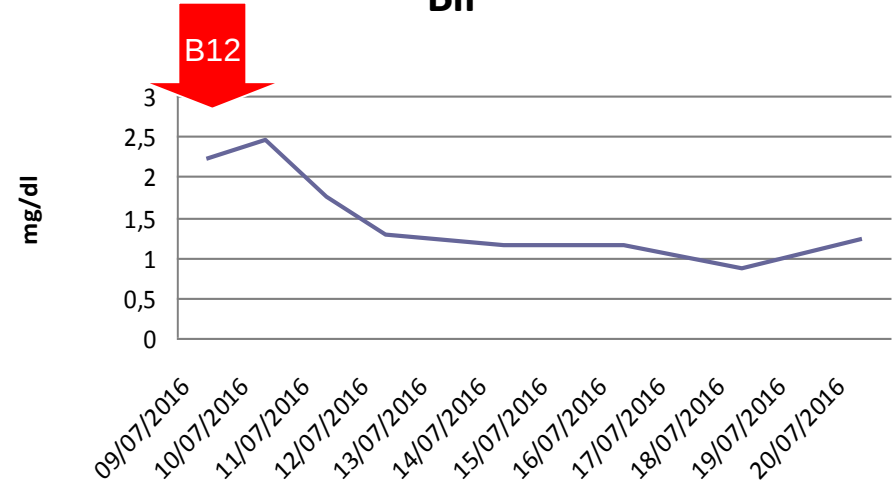


CASO CLINICO 2

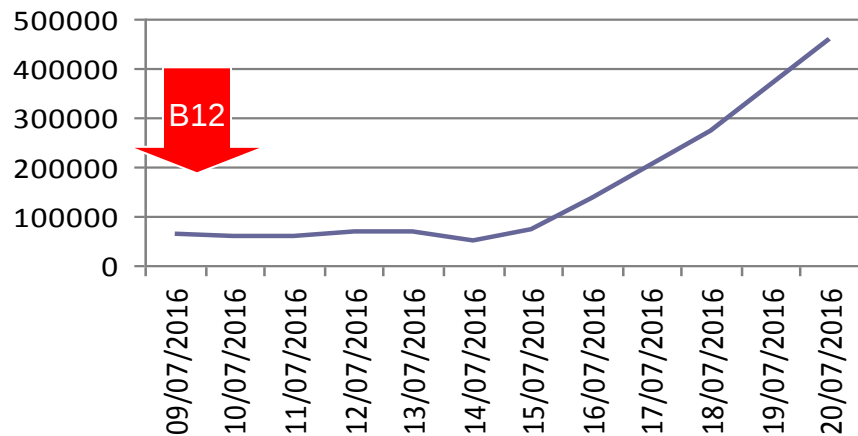
Hb



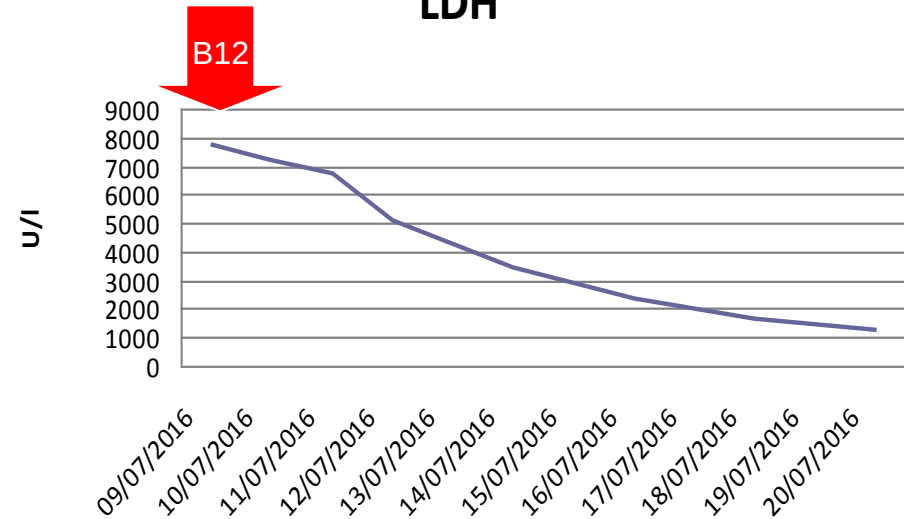
Bil



Plt



LDH





PERUGIA 29 SETTEMBRE 2016

MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE:

PATOGENESI/TERAPIA

CASI CLINICI

Maria Cristina Vedovati

Medicina Vascolare e d'Urgenza – Stroke Unit

Università degli Studi di Perugia