



## **Attualità nella gestione della terapia piastrinica**

**La piastrinopenia indotta da trasfusione:  
elementi di sospetto, algoritmo diagnostico e  
principi terapeutici**

**Dott.ssa Monica Castelli**

***UOC Medicina Trasfusionale, ULSS8 Berica (Vicenza)***

La sottoscritta, in qualità di Relatrice  
dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.

# Piastinopenia indotta da trasfusione o Porpora post-trasfusionale (PPT)

## Reazione trasfusionale immunologica tardiva:

Improvvisa insorgenza di marcata piastrinopenia entro 2 settimane dalla trasfusione di un emocomponente, associata alla presenza nel paziente di anticorpi diretti contro il sistema HPA (*human platelet antigen*).

L'anticorpo più frequentemente riscontrato è anti-HPA-1a.

# Storia

**Zucker MB** et al. Thrombocytopenia with a circulating platelet agglutinin, platelet lysin and clot retraction inhibitor. **Blood** **1959**;14:148-61.

**Shulman NR** et al. Immunoreactions involving platelets. V. Post-transfusion purpura due to a complement-fixing antibody against a genetically controlled platelet antigen. A proposed mechanism for thrombocytopenia and its relevance in «autoimmunity». **J Clin Invest** **1961**;40:1597-620.

Insorgenza di **severa piastrinopenia** in 2 **donne pluripare** sottoposte a **trasfusione** in occasione di un intervento chirurgico. Nel siero presenza di **anticorpi** in grado di fissare il complemento e **agglutinare le piastrine**.

*L'anticorpo riscontrato era anti-HPA-1a (P1<sup>A1</sup>, Zw<sup>a</sup>)*

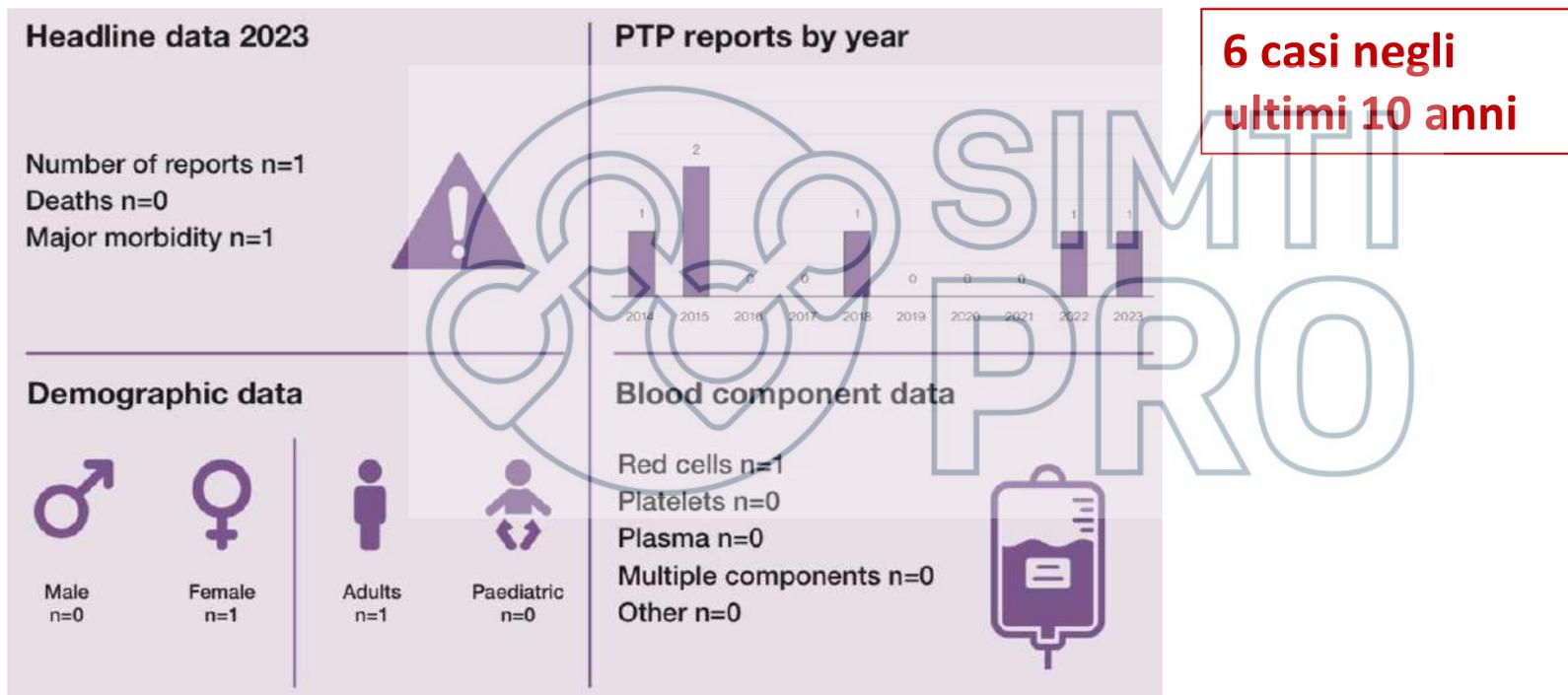
# Antigeni piastrino-specifici

- Tra il 1950 e il 1960 scoperta di strutture polimorfiche sulla superficie piastrinica.
- Rilevazione di anticorpi diretti contro le piastrine nel siero di madri di neonati con trombocitopenia neonatale alloimmune e in pazienti con severa piastrinopenia insorta alcuni giorni dopo la trasfusione.
- Dal 1970 ad oggi scoperta di numerosi antigeni piastrino-specifici (HPA).

HPA System Name	Antigens	Phenotypic Prevalence	GP Location
HPA-1a	PI <sup>A1</sup> , Zw <sup>a</sup>	97-98%	IIIa
HPA1b	PI <sup>A2</sup> , Zw <sup>b</sup>	27%	IIIa
HPA-3a	Bak <sup>a</sup> , Lek	85%	IIb
HPA-3b	Bak <sup>b</sup>	63%	IIb
HPA-5b	Br <sup>a</sup> , Zav <sup>a</sup>	20%	Ia

# Epidemiologia

- Complicanza trasfusionale rara. Prevalenza variabile e non ben definita.
- I dati dello **SHOT** tra il **1996** e il **2018** riportano **60 casi** (con una stima di **1 caso ogni 1.1 milioni** di emocomponenti trasfusi in tale periodo).



SERIOUS HAZARDS OF TRANSFUSION

**SHOT**

**Table 14. Adverse reactions in recipients (2023)**

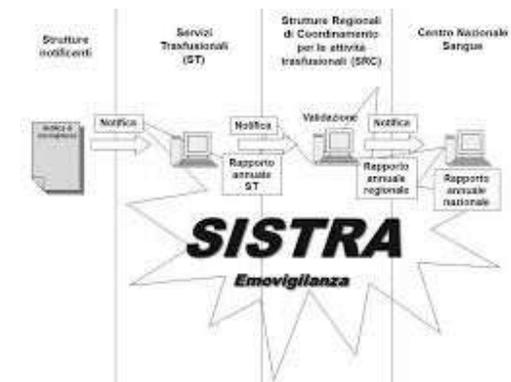
ARs	n.	%	ARs/100,000 transfused units
Acute haemolytic reaction - ABO incompatible	5	0.3	0.17
Acute haemolytic reaction - other blood groups	3	0.2	0.10
Allergic manifestations - only mucosal and cutaneous symptoms	513	27.3	17.92
Allergic reactions - respiratory and/or cardiovascular system	109	5.8	3.81
Alloimmunisation	2	0.1	0.07
Anaphylactic shock	1	0.1	0.03
Delayed haemolytic reaction - other blood groups	2	0.1	0.07
FNHTR - Febrile non-haemolytic reaction	829	44.1	28.96
Haemolytic transfusion reaction - autoantibodies	4	0.2	0.14
Hyperkalaemia	1	0.1	0.03
Hypotensive transfusion reaction	38	2.0	1.33
IBCT - Incorrect Blood Component Transfused	2	0.1	0.07
IBCT - Incorrect Blood Component Transfused (wrong patient)	11	0.6	0.38
Non-immunological haemolysis - chemical cause	2	0.1	0.07
Non-immunological haemolysis - physic cause	1	0.1	0.03
Other	226	12.0	7.90
<b>Post-transfusion purpura</b>	<b>7</b>	<b>0.4</b>	<b>0.24</b>
TACO - Transfusion-associated circulatory overload	37	2.0	1.29
TAD - Transfusion associated dyspnoea	84	4.5	2.93
TRALI - Transfusion-related acute lung injury	2	0.1	0.07
TTI - Viral infection*	1	0.1	0.03
<b>Total</b>	<b>1,880</b>	<b>100.0</b>	<b>65.68</b>

\* Viral infection referred to Parvovirus B19



## Epidemiologia (2)

- È diventata una complicanza trasfusionale rara a fronte dell'introduzione della **leucodeplezione pre-storage**, che ha l'obiettivo di migliorare la qualità degli emocomponenti e di ridurre gli eventi avversi associati alla trasfusione.
- Ma la PPT a volte risulta **difficile da differenziare da altre forme di piastrinopenia immunologica** ed è probabilmente **sotto-diagnosticata** e quindi **non riportata adeguatamente ai sistemi di emovigilanza**.



# Fisiopatologia

- **Pazienti precedentemente sensibilizzati** ad un determinato antigene piastrinico durante **gravidanza o trasfusioni**, vengono sensibilizzati nuovamente dallo stesso antigene mediante una **trasfusione** e **producono una potente risposta anticorpale**.
- L'alloantigene più implicato è **HPA-1a**, un antigene piastrino-specifico localizzato su GPIIb o CD61. Gli anticorpi anti HPA-1a rappresentano circa il 60-70% delle casistiche, in circa il 20% anti **HPA-1b**, nei restanti casi **anticorpi non HPA-1**.

Circa il **3%** della popolazione a rischio di esposizione ma **< 3%** sviluppa PPT

HPA System Name	Antigens	Phenotypic Prevalence
HPA-1a	PIA <sup>1</sup> , ZW <sup>a</sup>	97-98%
HPA1b	PIA <sup>2</sup> , ZW <sup>b</sup>	21%

# Meccanismi fisiopatologici

**Gli alloanticorpi anti HPA-1a sono in grado di distruggere sia le piastrine trasfuse allogeniche (HPA-1a+) che le piastrine autologhe (HPA-1a-).**

## 1. TEORIA DEGLI IMMUNOCOMPLESSI

Formazione di immunocomplessi composti dall'antigene piastrino-specifico solubile nel plasma del donatore e dagli anticorpi HPA-specifici del paziente ricevente. I complessi si legano alle piastrine autologhe in modo non specifico determinandone la distruzione tramite il SRE.

*Non ci sono studi che abbiano dimostrato in modo convincente tali immunocomplessi*

## 2. TEORIA AUTOANTICORPALE

L'antigene piastrino-specifico solubile ricopre le piastrine del paziente rendendole suscettibili di legame e distruzione "auto-anticorpo mediata".

*Fenomeno non dimostrato in modo convincente in vivo*

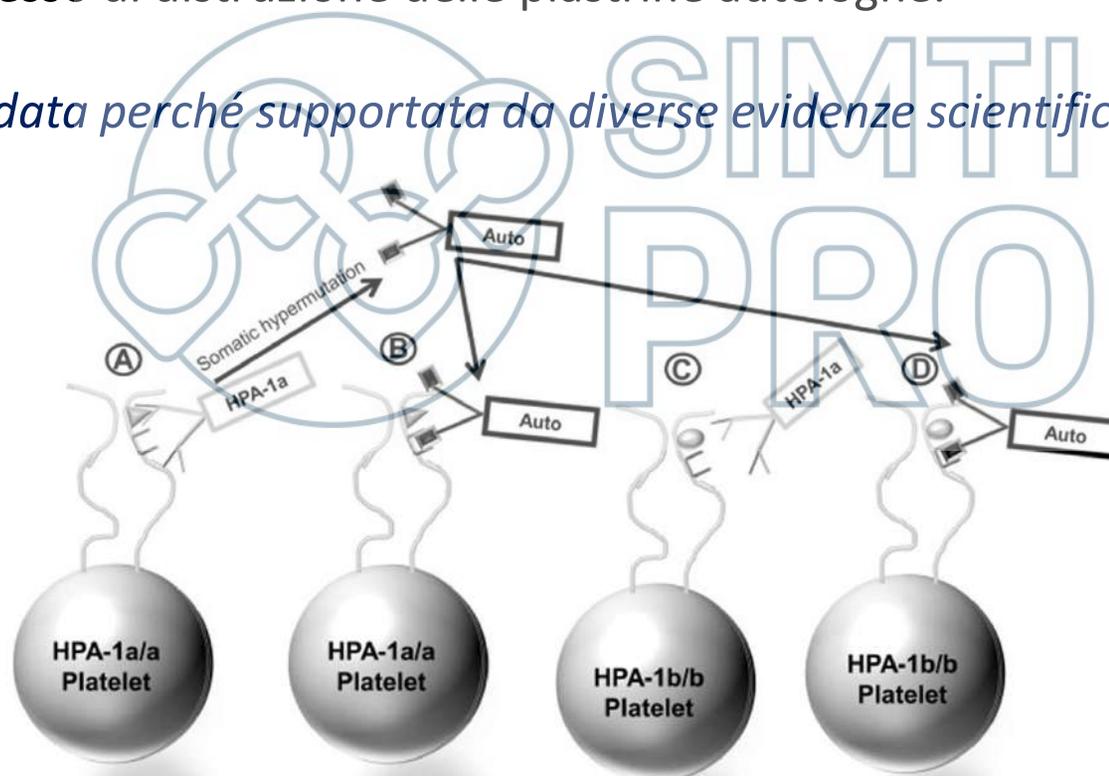
## Meccanismi fisiopatologici (2)

### 3. TEORIA DI DUE DISTINTI ANTICORPI IN FASE ACUTA: ALLOSPECIFICI E AUTOREATTIVI

Produzione in fase acuta di auto-anticorpi piastrino-specifici concomitante alla produzione di uno o più allo-anticorpi.

Gli auto-anticorpi sono presenti a livelli molto bassi in fase acuta e probabilmente sono eliminati nel processo di distruzione delle piastrine autologhe.

*Teoria più consolidata perché supportata da diverse evidenze scientifiche*



Hawkins J et al. Journal of Blood Medicine 2019,; 10 405-415

# Presentazione clinica

Insorgenza improvvisa di severa piastrinopenia ( $< 10.000/\mu\text{l}$ )

Porpora, petecchie ed ematomi

Emorragia delle mucose (emorragia congiuntivale, epistassi, sanguinamento gastrointestinale, urinario). Emorragia cerebrale.

Età adulta (range 16-83)

Prevalenza nel sesso femminile

Trasfusione mediamente 5-12 giorni precedenti

Storia di pregresse trasfusioni o gravidanze

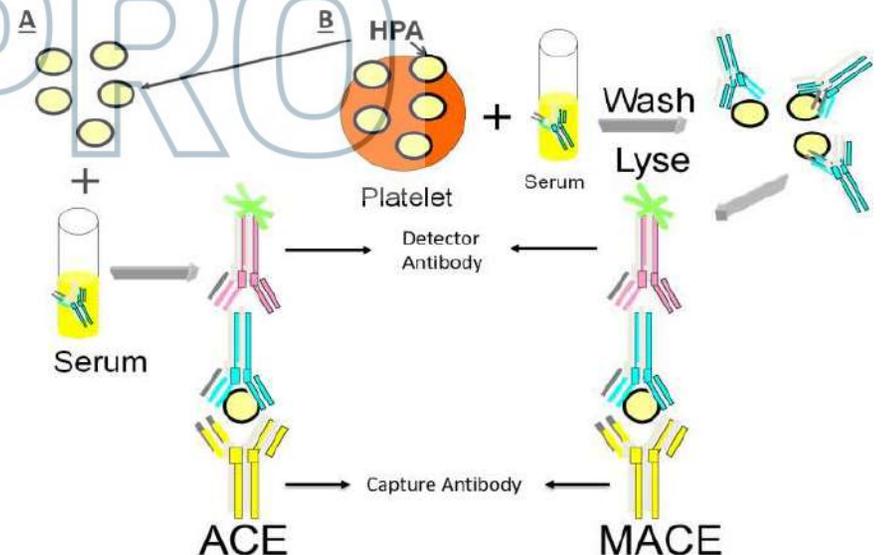
Refrattarietà a trasfusione piastrinica

# Diagnosi di laboratorio

Presenza di anticorpi anti-HPA

**Identificazione mediante test diretti** (che identificano Ab legati alle piastrine) **o indiretti** (che identificano Ab nel plasma):

- Antigen Capture ELISA (ACE);
- Monoclonal Antibody Immobilization of platelet antigen (MAIPA);
- MACE assays;
- PABA platelet antibody bead array



Hawkins J et al. Journal of Blood Medicine 2019;: 10 405-415



# Diagnosi differenziale

	Post transfusion purpura (PTP)	Immune thrombocytopenic purpura (ITP)	Drug-induced thrombocytopenia (DITP)	Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)	Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)
<b>Symptoms onset</b>	5-10 d after transfusion	- Infections - Altered immune homeostasis	7-14 d after starting medication	Idiopathic onset	5-10 d after heparin exposure
<b>Platelet count</b>	< 10.000/ul	Variable	Variable	Severe	50% reduction in plt count
<b>Bleeding</b>	Severe	Variable severity	- Variable severity - Purpura and GI bleeds - MAHA	Microvascular thrombosis, petechiae, bruising, hematuria	- Bleeding is uncommon - High risk of thrombosis
<b>Plt Ab testing</b>	HPA- specific ab	- Pan reactive autoAbs - Direct testing	Reactivity with normal plts in the presence of the offending drug	- ADAMTS13 - Schistocytes, - Plasmic score	Positive Heparin/PF4-antibody testing
<b>Other diagnostic tools</b>	HPA genotyping	Coagulation studies	Drug history	Plasma-exchange; Caplacizumab, Rituximab	4-T scoring Serotonin release assay

Modified from Hawkins J et al. Journal of Blood Medicine 2019,; 10 405-415

# Casi particolari

**Maschio di 69 anni**, ricoverato per shock cardiogeno refrattario e trasfuso con una unità di emazie concentrate.

Insorgenza di **piastrinopenia a 4 giorni di distanza dalla trasfusione** (da circa 147.000/ul a < 2.000/ul in poche ore. Comparsa di **sanguinamento dal catetere femorale ed ematuria**, assenza di sintomatologia cutanea.

Assenza di precedenti episodi trasfusionali.

I test diagnostici hanno identificato ab anti HPA-5b confermando la diagnosi di porpora post trasfusionale.

È stato avviato trattamento con desametasone e Ig vena con rapido recupero.

Owczarzak et al. *Am J Case Rep* 2024; 25: e942949

## Casi particolari (2)

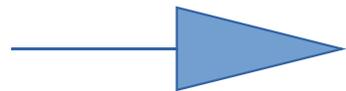
Una donna ha ricevuto 1 unità di emazie concentrate dopo il parto.

**A distanza di 18 giorni** si è presentata in PS per comparsa di petecchie diffuse ed è stata riscontrata una conta piastrinica di 3000/ul.

I test diagnostici hanno escluso altre cause di piastrinopenia ed evidenziato la presenza di anticorpi **anti HPA-5b**. **Non erano noti precedenti parti o altri eventi trasfusionali.**

La paziente è stata trattata con Ig Vena con rapida risoluzione.

SHOT 2023



HPA System Name	Antigens	Phenotypic Prevalence
HPA-5a	Br <sup>b</sup> , Zav <sup>b</sup>	99%
HPA-5b	Br <sup>a</sup> , Zav <sup>a</sup>	20%

# Prognosi

- Nei casi non trattati si riscontra **circa il 10-20% di rischio di morte**, legato principalmente ad emorragia intracranica.
- Senza trattamento la piastrinopenia può persistere dai 7 ai 28 giorni, ma in alcuni casi sono anche oltre.
- La diagnosi tempestiva risulta cruciale per instaurare un trattamento adeguato e prevenire morbidità e mortalità collegate.
- Il **rischio di recidiva è molto basso**, ma in caso di ulteriori future trasfusioni il paziente dovrebbe ricevere emocomponenti privi dell'antigene piastrino-specifico interessato. Controverso l'utilizzo di emazie lavate.

# Trattamento di prima scelta

- **Immunoglobuline ev:** 400-500 mg/kg/die per 1-10 giorni o 1-2 g/kg/die per 2-5 giorni). Tasso di risposta del 90% entro 2 gg.
- Le immunoglobuline per via endovenosa agiscono bloccando il recettore Fc del sistema reticolo-endoteliale.
- Il recupero piastrinico è atteso in circa 3-4 giorni.

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO SULL'USO  
DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE  
IN CONDIZIONI DI CARENZA**

**LEGENDA**

I livelli di approvvigionamento /scorte di IG risultano bassi per un periodo di tempo breve o prolungato.

**Ridurre l'uso del 20-50%.**

- Continuare a seguire tutte le azioni delineate nella fase Verde o Verde-Allerta.
- Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche quando:
  - non esistono alternative fattibili e/o
  - la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti.
- Utilizzare il dosaggio di IG più basso per il periodo strettamente necessario a raggiungere l'obiettivo stabilito.
- Avviare lo screening di tutti gli ordini di IG all'interno del servizio trasfusionale.

La carenza di IG è critica e prolungata. **Ridurre l'uso di oltre il 50%.**

- Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche nelle quali:
  - non esistono alternative fattibili e/o
  - la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti.
- Far approvare ciascun caso e dose da un comitato paritetico formalmente istituito secondo gli orientamenti giurisdizionali locali.

Conservare una copia scritta della decisione nella cartella clinica del paziente e inviare un'altra copia al servizio trasfusionale.

**Porpora post-trasfusione**



In caso di sanguinamento da moderato a severo se non è possibile la plasmaferesi.

### POST-TRANSFUSION PURPURA

**Incidence:** 2/100,000 transfusions

Procedure	Category	Grade			
TPE	III	2C			
# reported patients: <100	RCT	CT	CS	CR	
	0	0	1 (3)	16 (24)	

- **Razionale d'utilizzo:** rapida rimozione degli alloanticorpi piastrinici e rimozione dell'antigene HPA residuo solubile.
- È stata la prima terapia utilizzata, ora utilizzata solitamente per casi complessi o refrattari alla terapia di prima scelta.
- Consente di aumentare la sopravvivenza piastrinica e di ridurre la durata della piastrinopenia. Riduce il rischio emorragico.

# Altre terapie

- **Corticosteroidi:** Spesso dati in associazione alle Ig vena ma efficacia non ancora ben definita.
- **Splenectomia:** 1 caso descritto in letteratura con risposta completa, refrattario al trattamento con Ig Vena, steroidi e plasma-exchange.
- **Trasfusioni piastriniche:** poco efficaci (anche se HPA-compatibili), ma utilizzate in caso di sanguinamenti molto severi e potenzialmente fatali per il paziente.

# Take home messages (1)

- La piastrinopenia indotta da trasfusione è una complicanza immunologica tardiva **rara, ma di severa entità**.
- L'insorgenza è caratterizzata da **marcata e improvvisa piastrinopenia** che si sviluppa **entro 2 settimane dalla trasfusione**. Presenza di anticorpi HPA-specifici (più comune **anti-HPA-1a**).
- Si associa a porpora e **sanguinamento di entità variabile**, potenzialmente fatale.
- Prevalenza nel **sesso femminile**, in età adulta, con storia di pregresse trasfusioni o gravidanze.
- Buona risposta al trattamento con Ig vena.

## Take home messages (2)

- Evitare trasfusioni inutili.
- **Monitorare adeguatamente il paziente** dopo la trasfusione per rilevare tempestivamente eventuali reazioni trasfusionali immediate o ritardate.
- **Informare il paziente** sui possibili effetti collaterali legati alla trasfusione.
- **Formare adeguatamente medici e infermieri** che si occupano di terapia trasfusionale.



**Grazie per l'attenzione**

