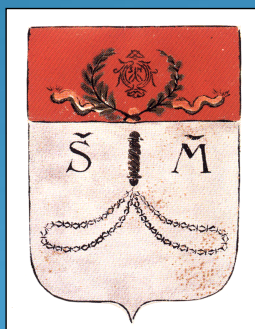


Un caso clinico trevigiano

Una semplice piastrinopenia?



Dott.ssa Anna Furlan
U.O. Ematologia - Ospedale Ca' Foncello

Treviso, 25 novembre 2016

Caso clinico

M.C. , F, 36 anni

Di origine cinese, residente in Italia dal 2009.

APR: Riferita piastrinopenia nota da tempo imprecisato, mai indagata.

Anamnesi per il resto non significativa.

Non disponibile documentazione clinica.

Febbraio 2014 **Ricovero in Medicina Interna** a Treviso per

- Anemia sideropenica severa (Hb 4.7 g/dl, MCV 63.9, ferritina 1.8 ng/ml)
 - EGDS, colonscopia, ricerca SOF, gastropanel, APCA, Ac anti-transglutaminasi, visita ginecologica e PAP-test non dirimenti
- Piastrinopenia severa (PLTs 34.000/mmc)
 - Non eseguita valutazione midollare
- IVU da E. coli

Terapia iniziale **in Medicina Interna**:

- Trasfusione di EC
- Terapia marziale e.v.
- Terapia antibiotica mirata con Cotrimoxazolo
- **Prednisolone** 1 mg/kg/die dal 08.03.14
con risposta parziale e transitoria
(PLTs fino a 100.000/mmc a +21 gg da inizio PDN)

A partire dal 27.05.14 *tapering* dello steroide fino a definitiva
sospensione il 22.11.15

(PLTs 37.000/mmc a fine gennaio 2016)

- **Azatioprina** 150 mg/die a partire dal 05.02.16

26.02.16 Ricovero in Medicina d' Urgenza a Treviso per

- Febbre (TC 39°C)
- Astenia marcata
- Pancitopenia severa (GB 270/mmc, Hb 8.0 g/dl, PLTs 4.000/mmc)
- Metrorragia

Terapia in atto al momento del ricovero:

- **Azatioprina** 150 mg/die
- Cicli di terapia marziale per os

Terapia iniziale:

- Supporto trasfusionale
 - **Metilprednisolone** (1 mg/kg/die)
 - **Immunoglobuline e.v.** (1 g/kg/die x 2 giorni)
 - Fattore di crescita granulocitario
 - Terapia antibiotica empirica ad ampio spettro (Piperacillina/Tazobactam) e profilassi antimicotica e antivirale
- senza beneficio**

27.02.16 Trasferimento in Ematologia

Esame obiettivo

al trasferimento in Ematologia

TC 39°C

SatO₂ 88% AA, FR 33/min

FC 110 bpm, ritmico

PAO 120/70

Diuresi conservata

Pallore mucocutaneo; non ittero/subittero, non rash

Ecchimosi al tronco e agli arti

Non linfadenomegalie superficiali

Cuore: toni validi, tachicardici, ritmici

Torace: segni di **versamento pleurico bibasale >dx**, non rumori patologici

Addome: trattabile, non dolente alla palpazione.

Epatomegalia (palpabile a 3 cm dall' arcata costale all' inspirio, non dolente)

Non edemi declivi

SNC: Non deficit neurologici

Accertamenti diagnostici

Esami bioumorali

GB	($10^3/\text{mm}^3$)	GB 220 , neutrofilii 20, linfociti 170
Hb	(g/dl)	8.7
MCV	(microm ³)	92.6
PLT	($10^3/\text{mm}^3$)	2
VES	(mm/h)	118
PCR	(mg/dl)	34.5
INR		1.09
PTT	(sec)	47
FBG	(mg/dl)	932
AT	(%)	61
D-dimero	(ng/ml)	343
LDH	(U/L)	1159
Creatinina, ioni, uricemia, AST, ALT, ALP, bilirubina		Nei limiti

Emocoltura

Emocoltura

Esame colturale Pervenuto flacone: Anaerobio, Aerobio

1° Isolamento : Escherichia coli
 2° Isolamento : Staphylococcus pasteuri
 Positivizzato il 27/02/2016 16:32:28

Antibiogramma

Escherichia coli

	SIR	MIC	Valori MIC (microdiluizioni in brodo)									
AMOXACILLINA/CLAVULAN	S	<= 2	2	4	8							
AMIKACINA	S	<= 4	4	8								
CEFTAZIDIME	S	<= 0.125	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
CEFEPIME	S	<= 1	1									
COLISTINA	S	<= 0.5	0.5	1	2							
PIPERAC.-TAZOBACTAM	S	<= 2	2	4	8							
CEFOTAXIME	S	<= 0.062	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2				
GENTAMICINA	S	<= 1	1	2								
LEVOFLOXACINA	S	<= 1	1									
MEROPENEM	S	<= 0.125	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
TRIMETH/SULFA 1/19	S	<= 0.5	0.5	1	2							
CIPROFLOXACINA	I											



Quale origine della sepsi?

Iperpiressia persistente in corso di terapia antibiotica mirata

Emogasanalisi arteriosa

EQUILIBRIO ACIDO BASE

Temperatura	37.0	°C
Attività Ione Idrogeno	7.500 *	
Tensione Anidride Carbonica	24 *	mm Hg
Tensione Ossigeno	44 *	mm Hg
Concentraz. Ione Bicarbonato	18.7 *	mEq/L
Anidride Carbonica Totale	19.4 *	mmol/L
Eccesso Di Basi (sangue)	-3.1 *	
Eccesso Di Basi (fluidi Extra)	-4.5 *	
Bicarbonati Standard	22.2	mEq/L
Saturazione Ossigeno Cal.	86.6	%

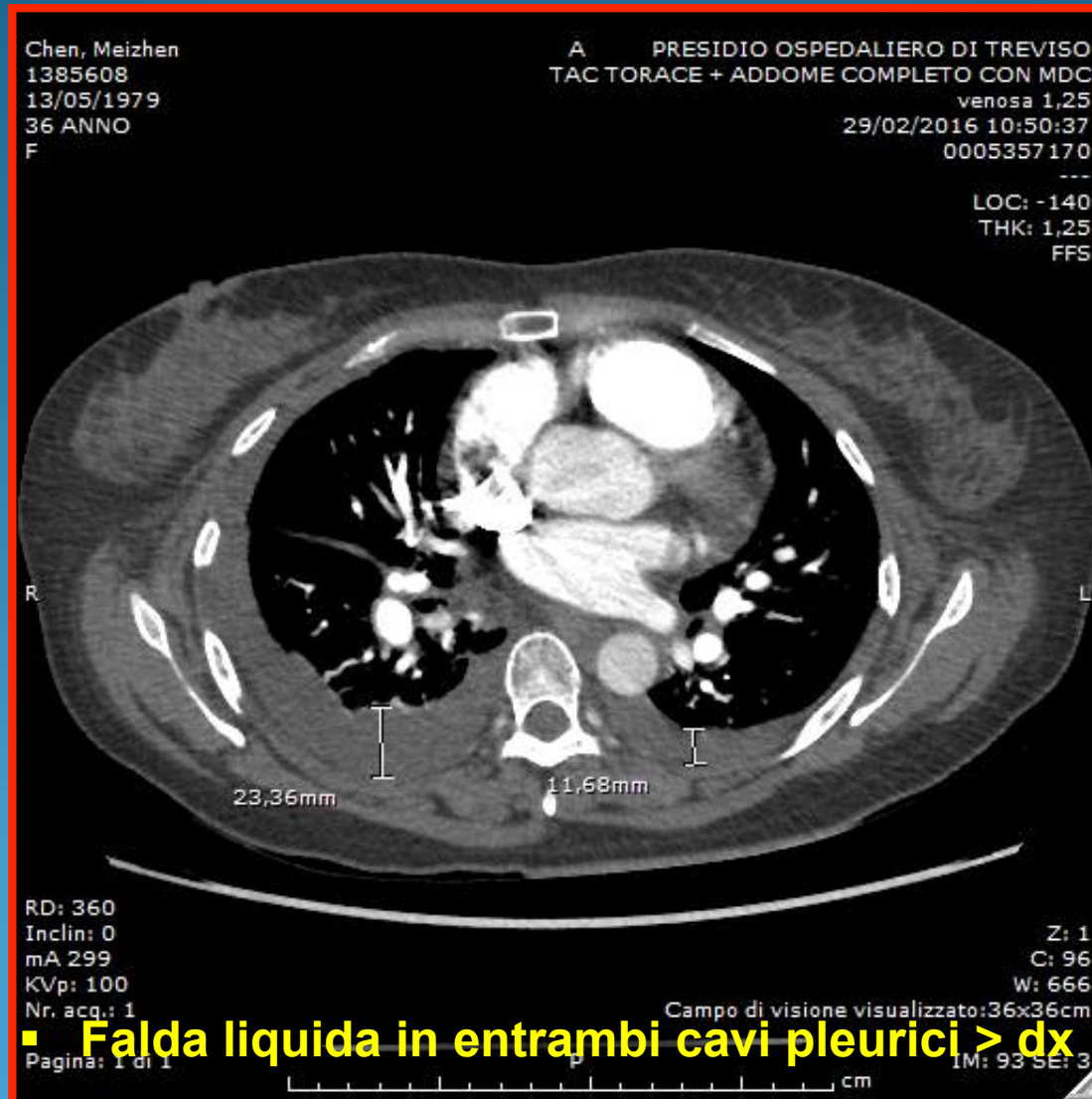


Insufficienza respiratoria ipossica
rapidamente ingravescente

Quale origine
della insufficienza
respiratoria?

Accertamenti strumentali

TC torace-addome con mdc

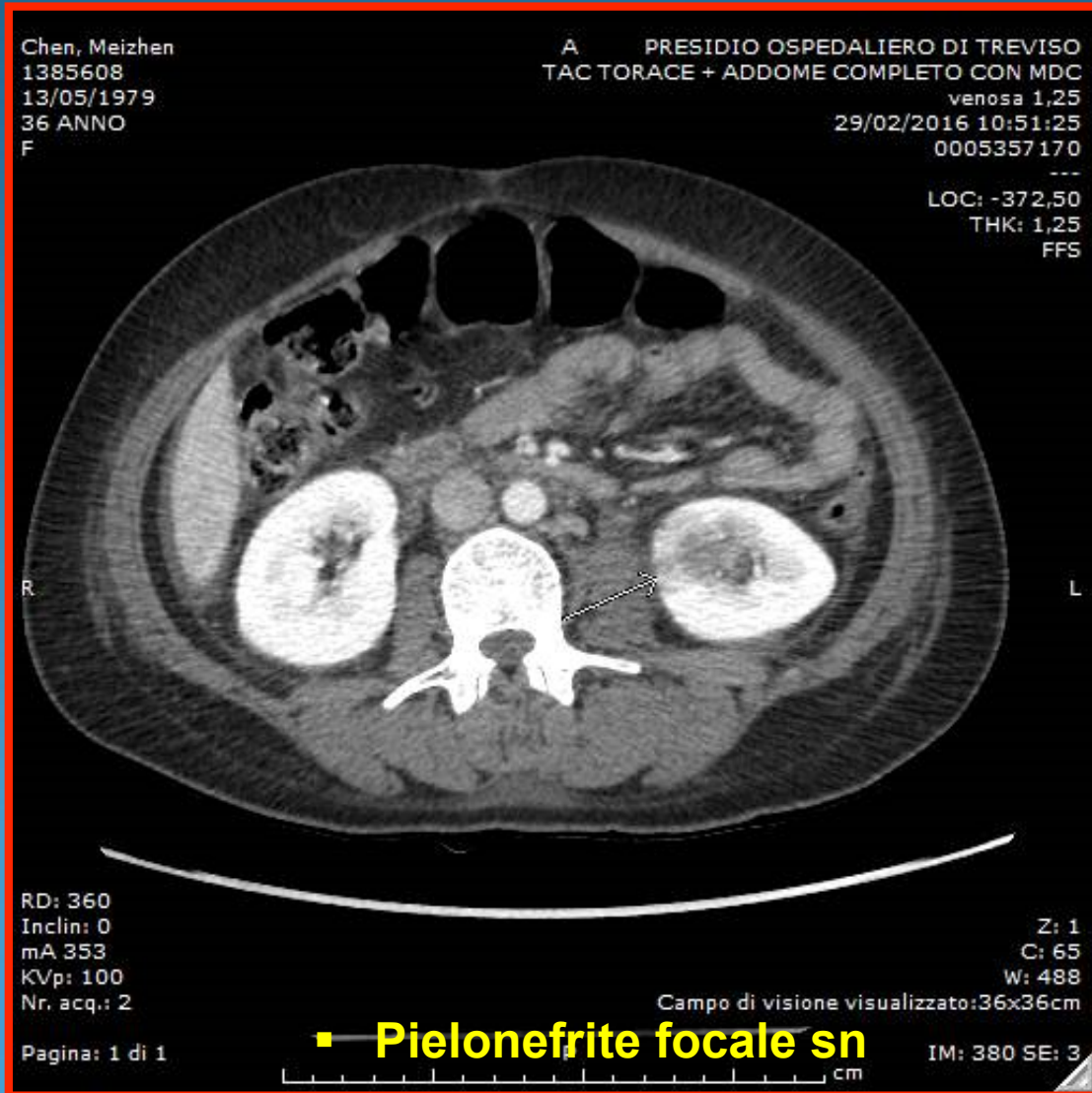


TC torace-addome con mdc



- **Tronco comune dell' a. polmonare di destra lievemente aumentato di diametro... con ingrandimento delle camere cardiache di destra come in un quadro di possibile ipertensione polmonare**
- **Non segni di TEP**
- **Non linfadenomegalie mediastiniche**

TC torace-addome con mdc

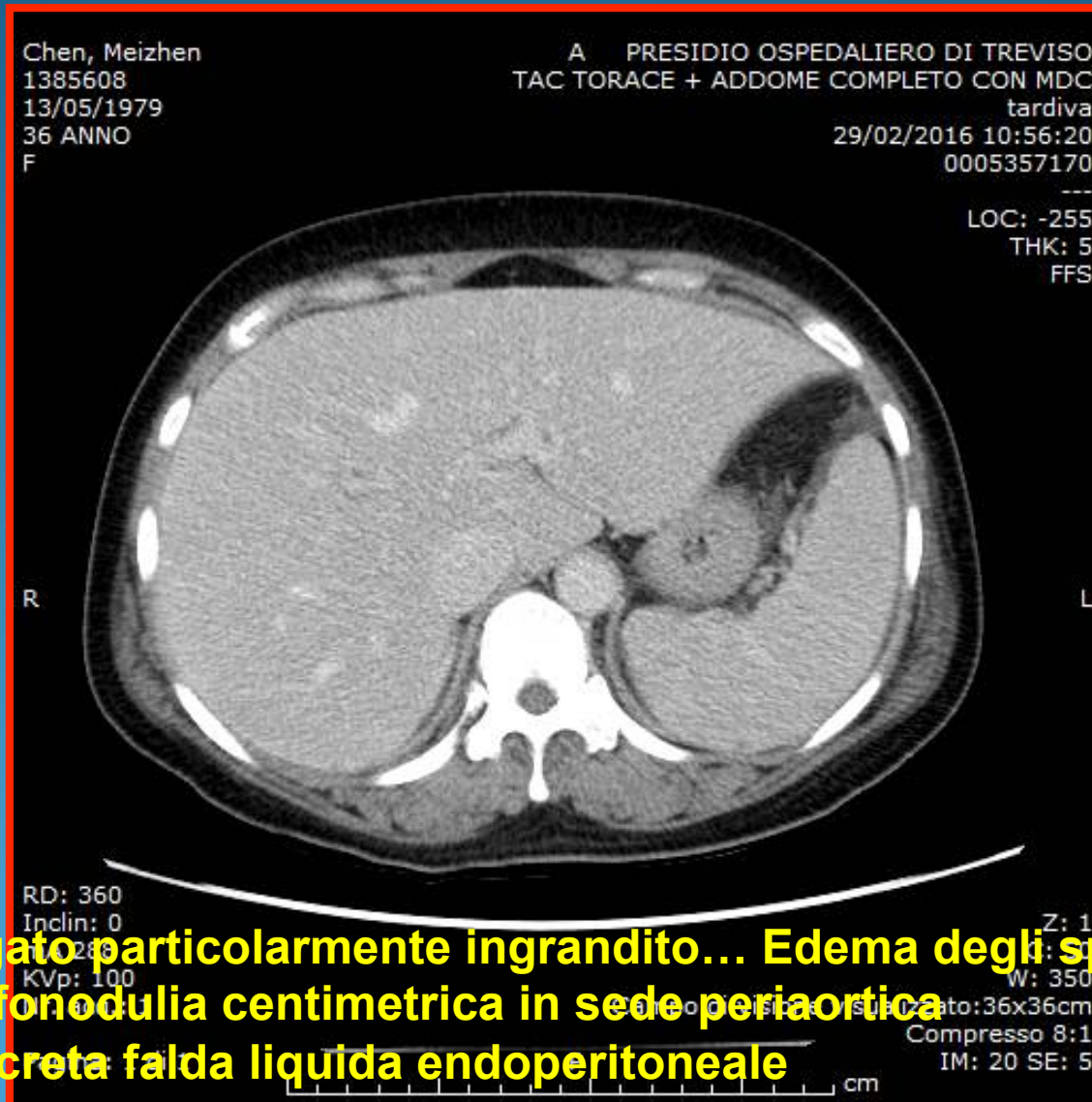


TC torace-addome con mdc



- **Ectasia del bacinetto renale di sinistra... sostenuta da ureterolita nel tratto prossimale dell'uretere di sinistra**

TC torace-addome con mdc



- **Fegato particolarmente ingrandito... Edema degli spazi portali**
- **Linfonodulia centimetrica in sede periaortica**
- **Discreta falda liquida endoperitoneale**

Accertamenti strumentali

Ecoscopia cardiaca

- Marcata dilatazione di atrio e ventricolo dx
- Ipocinesia diffusa del ventricolo dx
- Vena cava dilatata fissa
- Ipertensione polmonare moderata

...E' 'semplicemente' una sepsi?

**Pancitopenia
severa**

**Dilatazione e
ipocinesia del
cuore dx**

Febbre

**Insufficienza
respiratoria**

**Versamento
pleurico
bilaterale**

**Epatomegalia
severa**

**Pielonefrite sn in
ureterolitiasi
ostruente**

**Versamento
peritoneale**



Sepsi e disfunzione d'organo

Disfunzioni d'organo		
Apparato respiratorio	Insufficienza respiratoria/ ARDS	Riduzione PaO ₂ /FiO ₂
Apparato urinario	Contrazione diuresi	Diuresi < 0.5 ml/kg/h per almeno 2 h dopo riempimento volemico
	Insufficienza renale	Aumento della creatinina > 0.5 mg/dl
Coagulazione	Coagulopatia da consumo (CID)	INR > 1.5, o aPTT > 60 s
Apparato gastrointestinale	Ileo (assenza di peristalsi)	
	Insufficienza epatica	Bilirubina tot > 4 mg/dl
Emopoiesi	Citopenia	PLTs < 100.000/mmc
Cuore	Disfunzione sistolica e/o diastolica	Ridotto indice cardiaco e FE

...E' 'semplicemente' una sepsi?

Pancitopenia
severa

Dilatazione e
ipocinesia del
cuore dx

Febbre

Insufficienza
respiratoria

Versamento
pleurico
bilaterale

Epatomegalia
severa

Pielonefrite sn in
ureterolitiasi
ostruente

Versamento
peritoneale



Diagnosi differenziale

**Sepsi associata
a insufficienza
multiorgano**

**Linfoistiosi
emofagocitica
(secondaria a sepsi)**

**Patologia autoimmune
+/-sindrome da
attivazione
macrofagica (MAS)
(slatentizzata da sepsi)**

**Leucemia acuta
(complicata da
sepsi)**

**Sindrome
linfoproliferativa
(complicata da
sepsi)**



Accertamenti diagnostici

Indagini di 2° livello

Vitamina B12 (pg/ml)	574
Folati (ng/ml)	10
Profilo elettroforetico	Ipergammaglobulinemia policlonale (34%, proteine tot. 6.0 g/dl)
C3, C4 (mg/dl)	Nei limiti
ANA, ENA, ANCA	Negativi
TSH (mIU/l)	Nei limiti
Ferritina (ng/ml)	20.466
Trigliceridi (mg/dl)	384
Recettore solubile IL-2	>2000 ku/l
Ricerca mutazioni HLH familiare	Negativa

Accertamenti diagnostici

Esami microbiologici

Emocoltura: positiva per E. coli, plurisensibile

Urinocoltura: negativa

Tampone faringeo, PCR per virus respiratori su tampone nasale: negativi

Ac anti-HBs e Ac anti-HBc positivi; HBs Ag e HBV-DNA negativi.

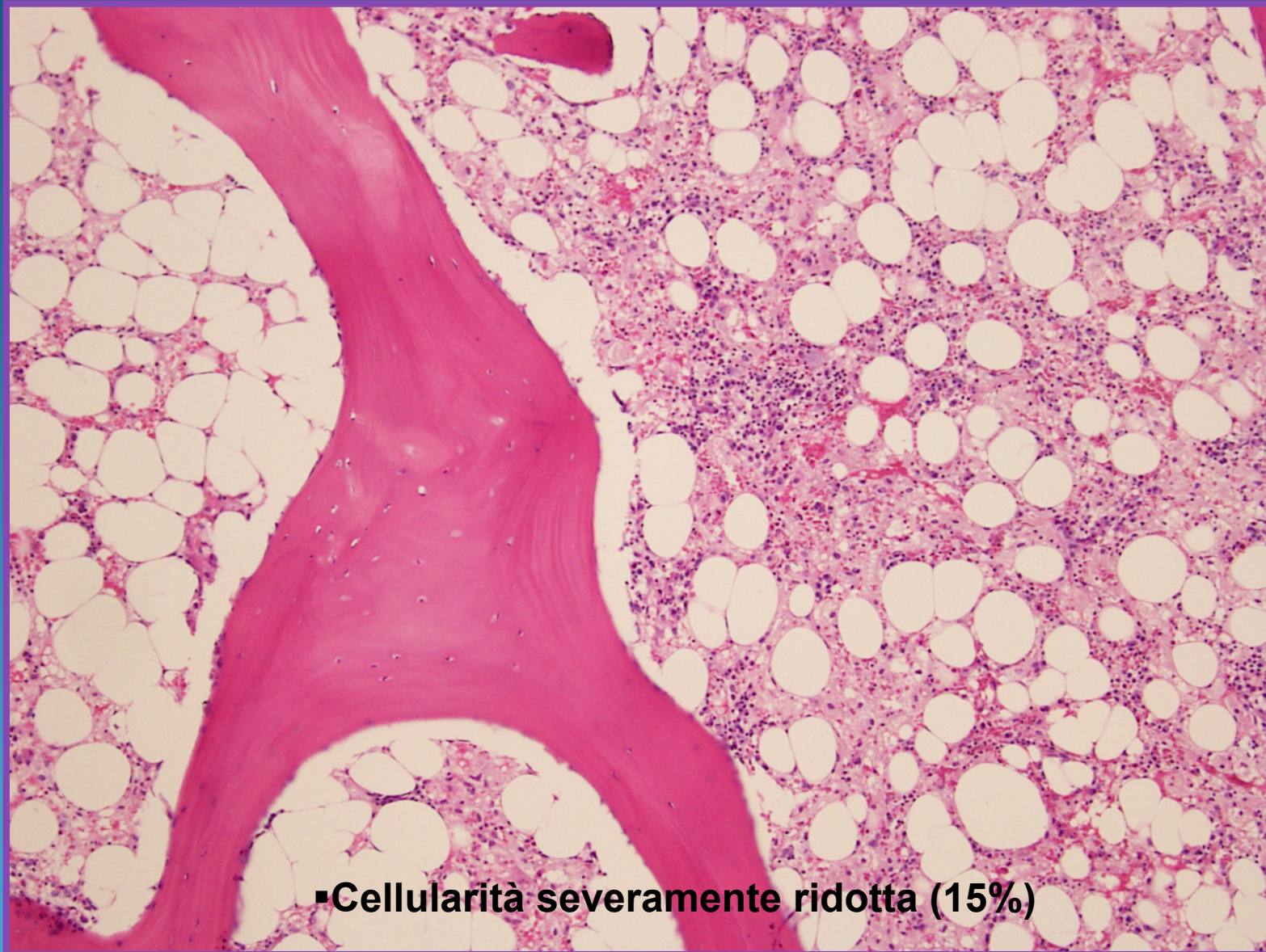
Sierologie per HCV, HIV, sifilide, Leishmania, Mycoplasma, Chlamydia, Parvovirus B19: negativi

Ag legionella e Ag pneumococco, Ag galattomannano per Aspergillo: negativi

CMV-DNA e EBV-DNA: non rilevabili

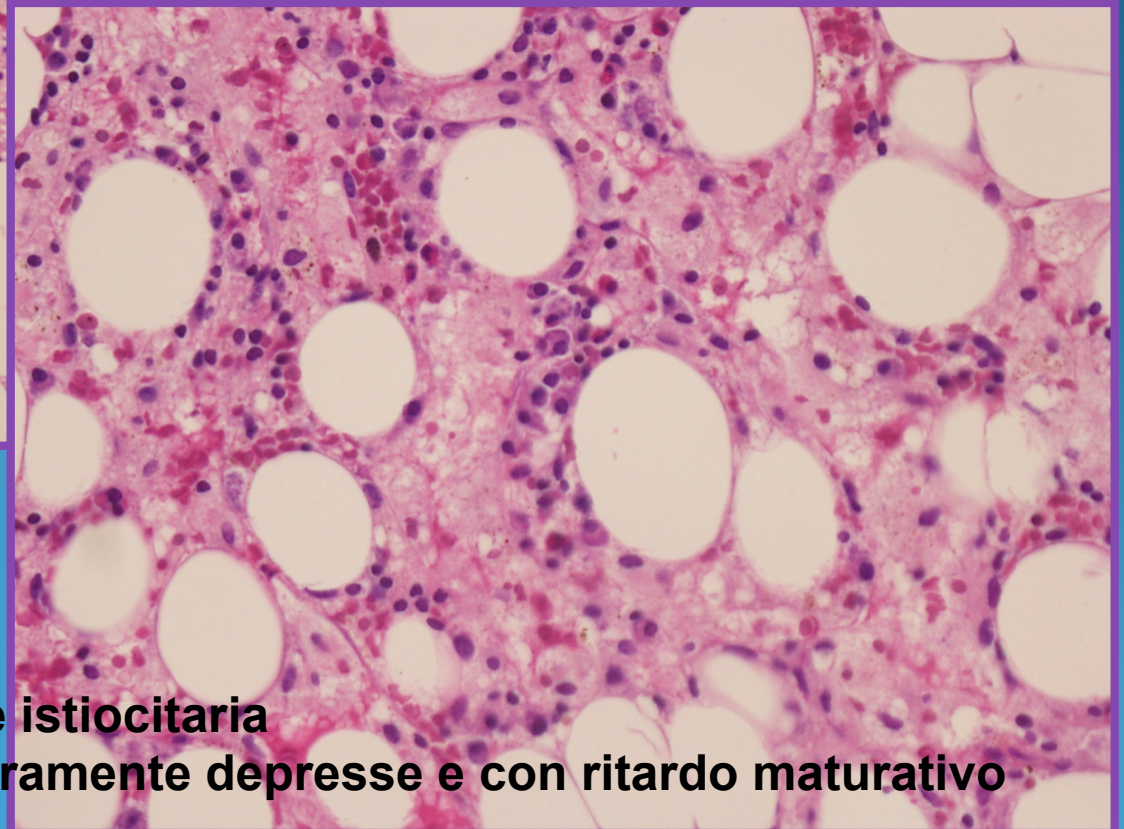
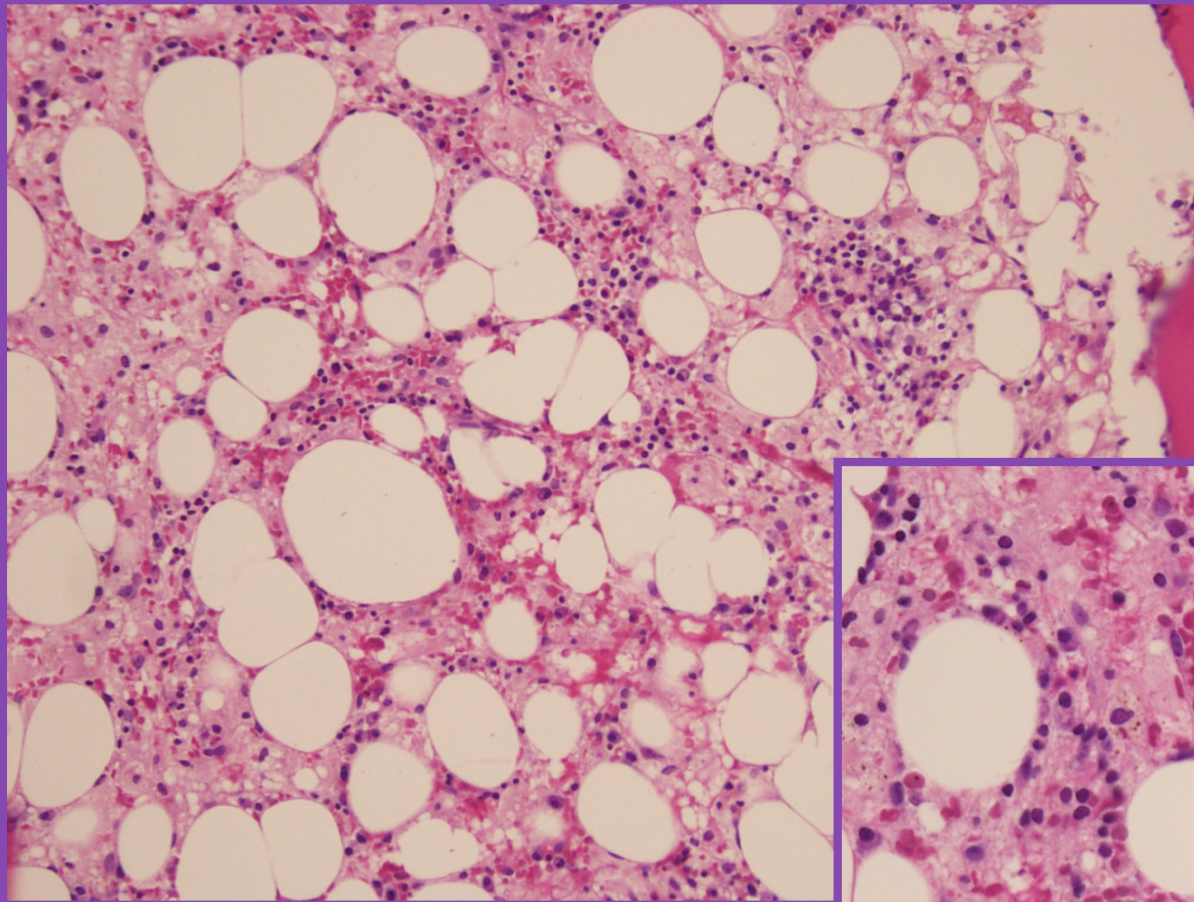
Ac anti-Helicobacter Pylori IgG: positivi

Biopsia osteomidollare (29.09.16)



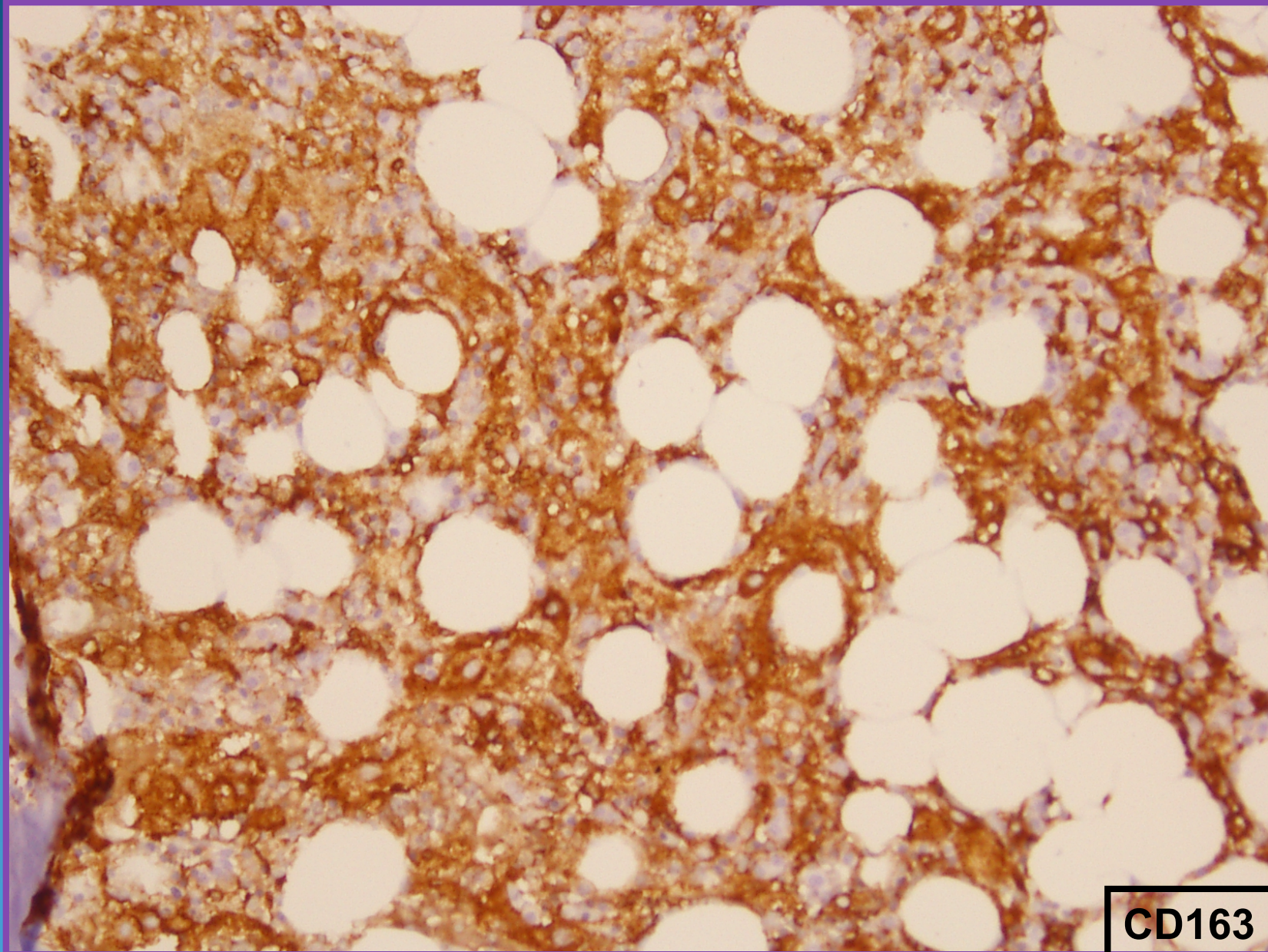
▪ **Cellularità severamente ridotta (15%)**

Biopsia osteomidollare



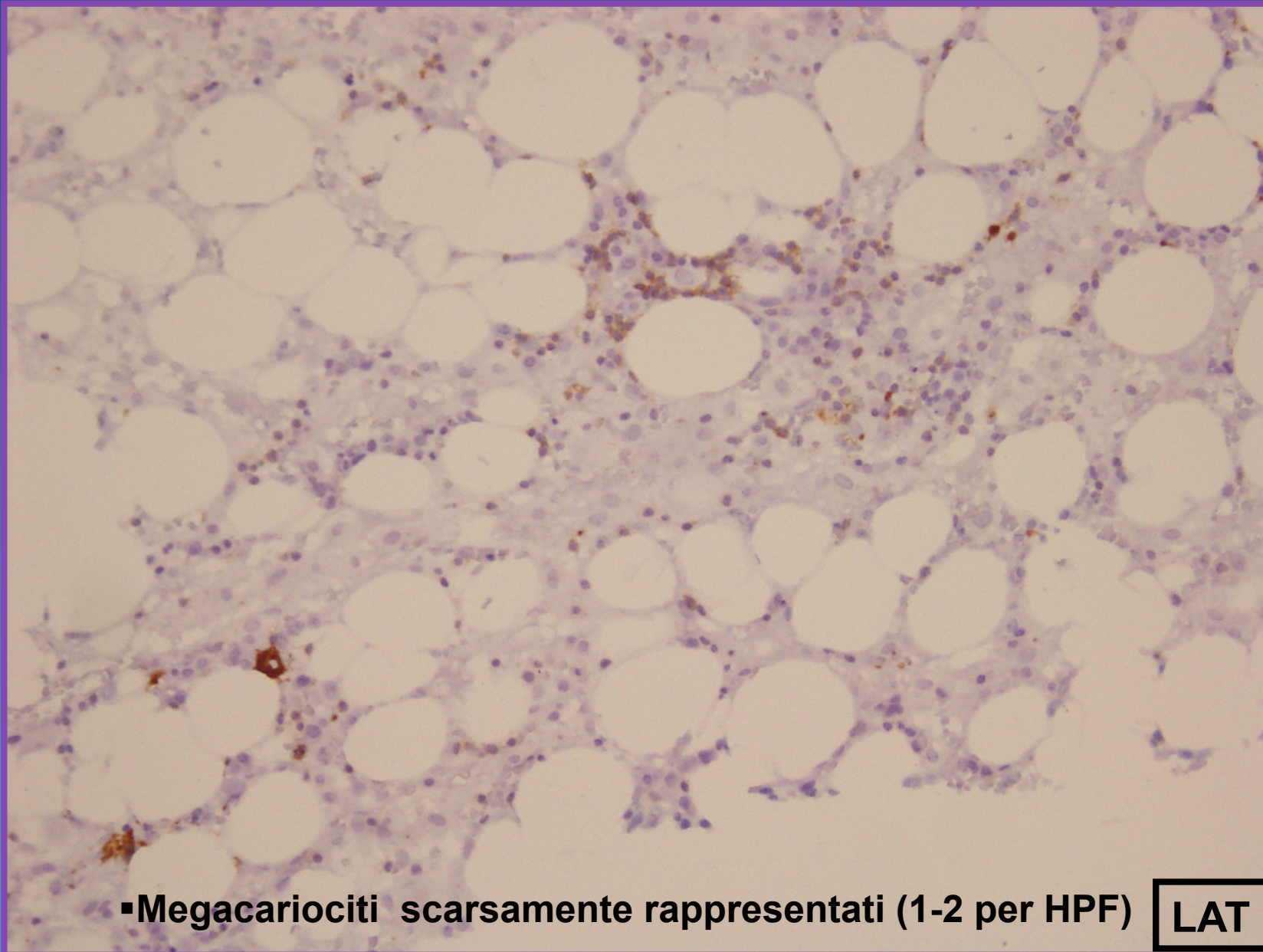
- **Marcata espansione della serie istiocitaria**
- **Linee mieloide e eritroide severamente depresse e con ritardo maturativo**

Biopsia osteomidollare



CD163

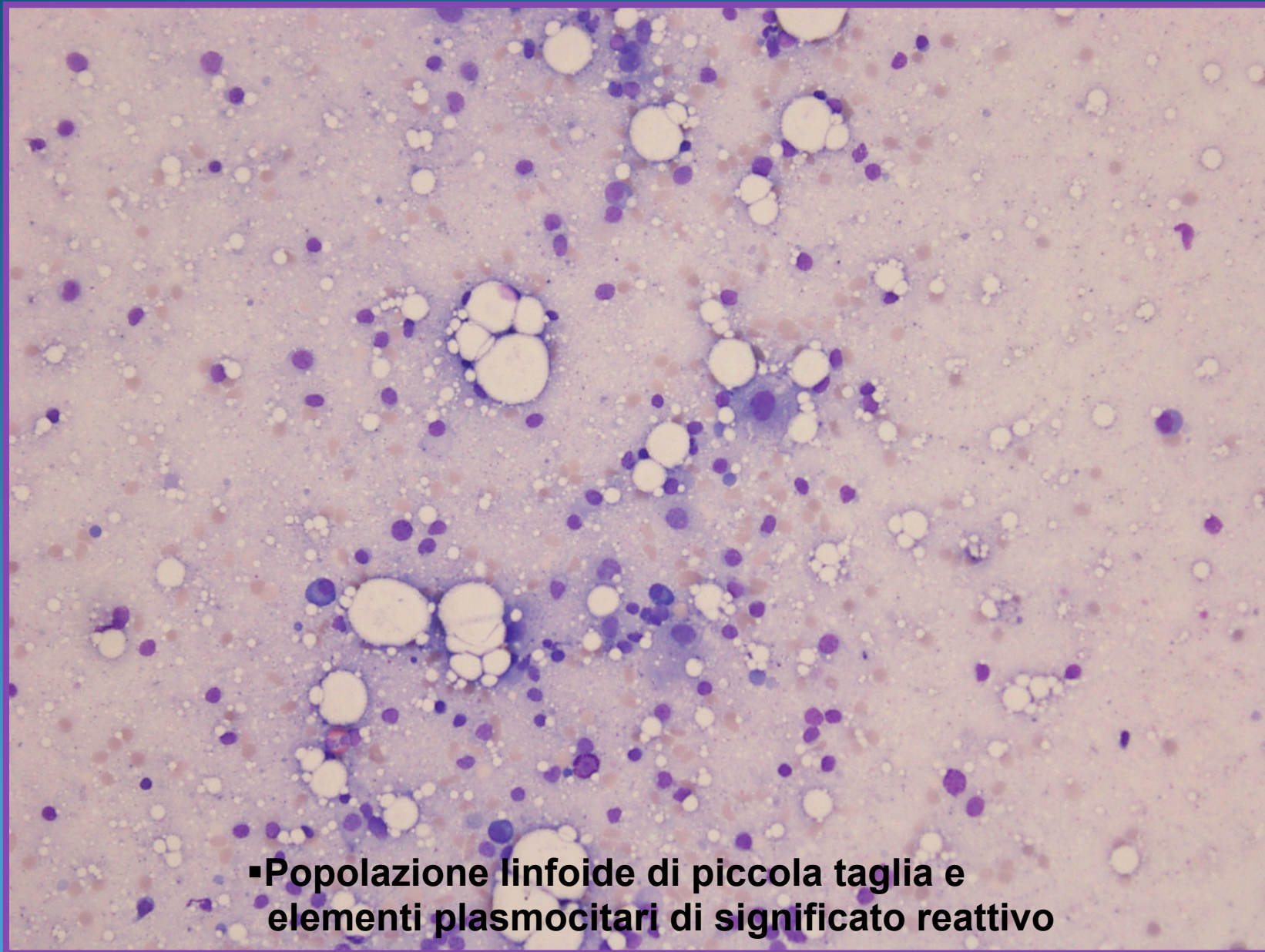
Biopsia osteomidollare



▪ Megacariociti scarsamente rappresentati (1-2 per HPF)

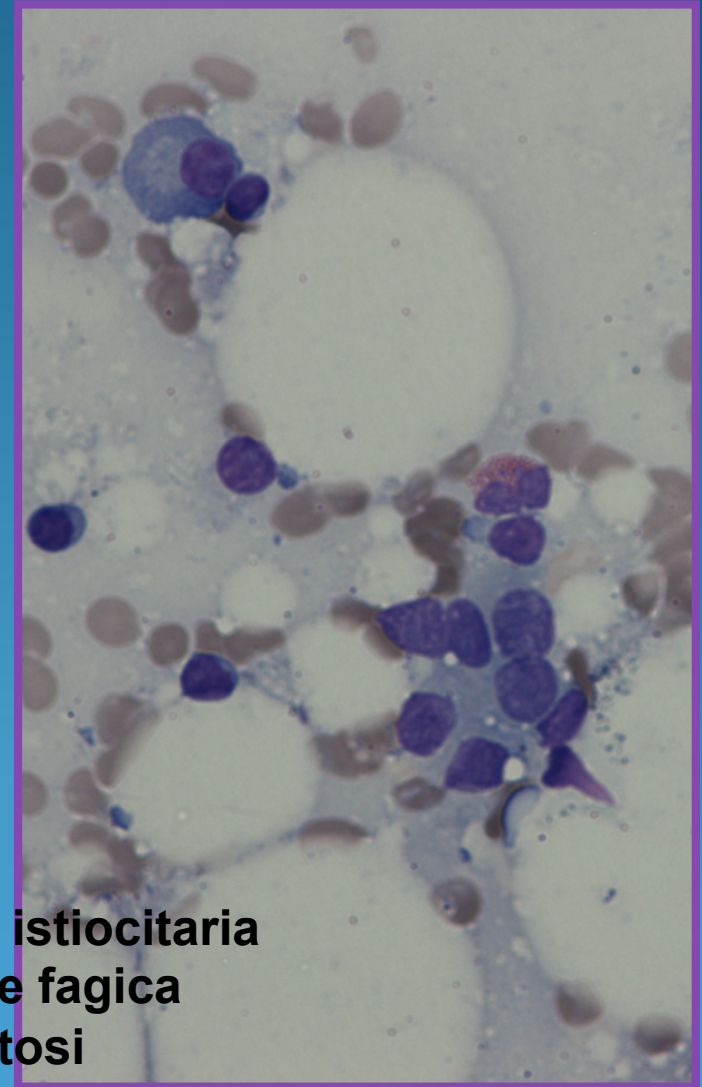
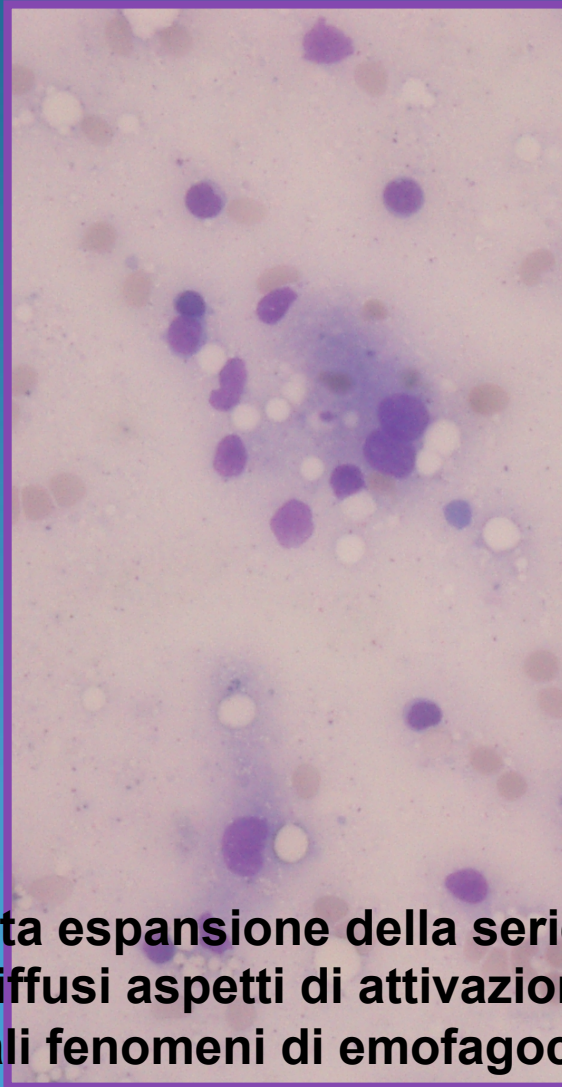
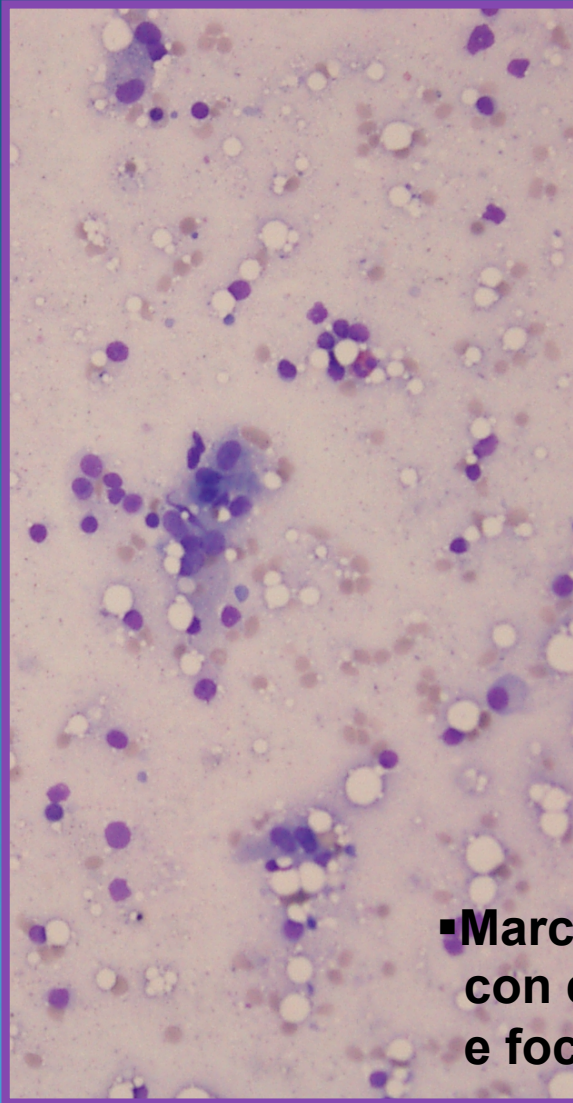
LAT

Agoaspirato midollare (29.09.16)



- **Popolazione linfoide di piccola taglia e elementi plasmocitari di significato reattivo**

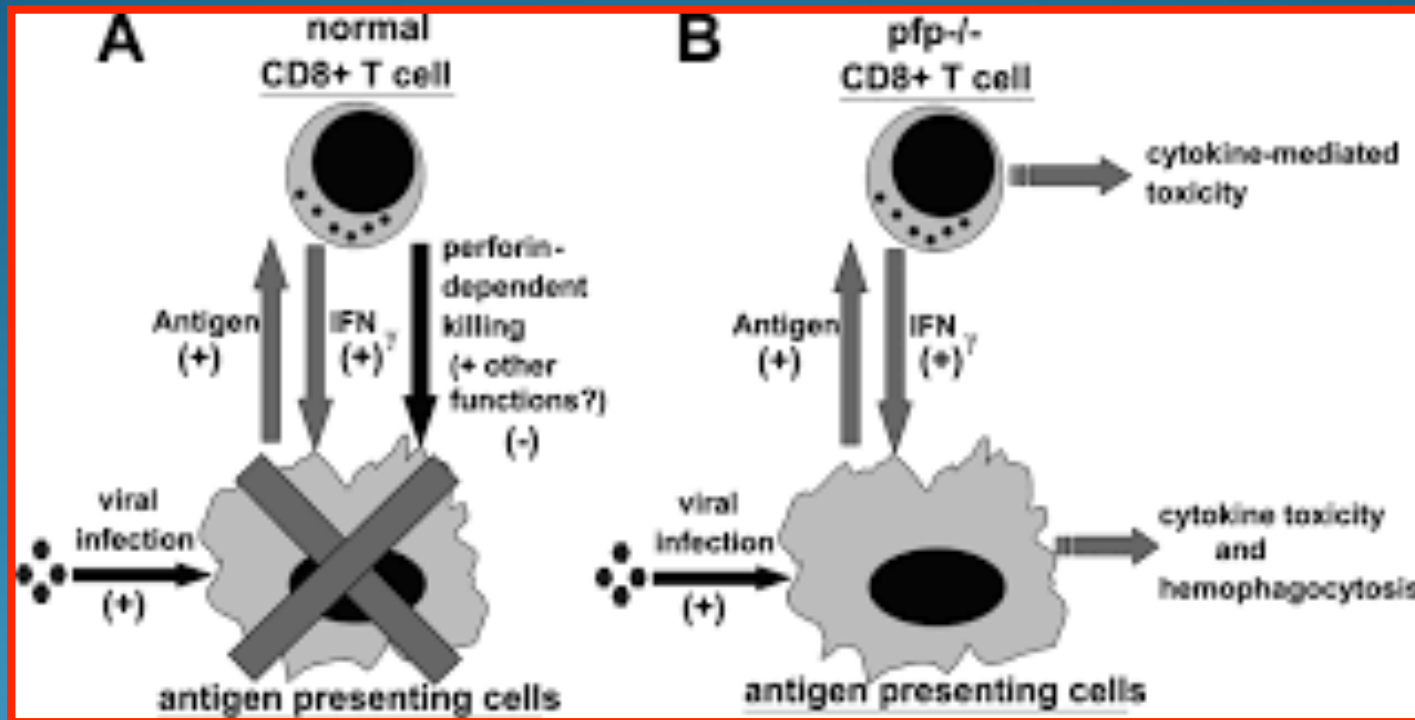
Agoaspirato midollare



- **Marcata espansione della serie istiocitaria con diffusi aspetti di attivazione fagica e focali fenomeni di emofagocitosi**

Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH)

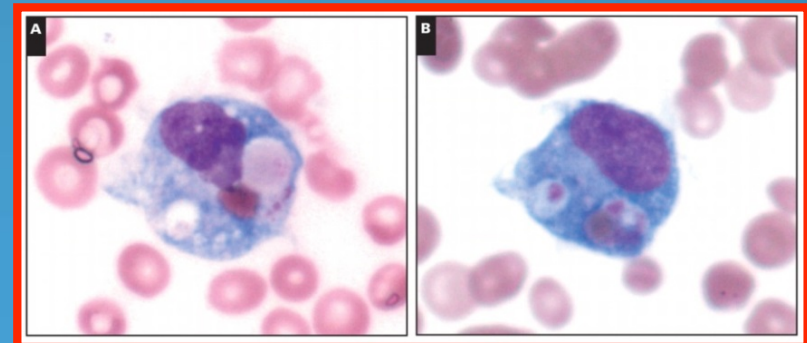
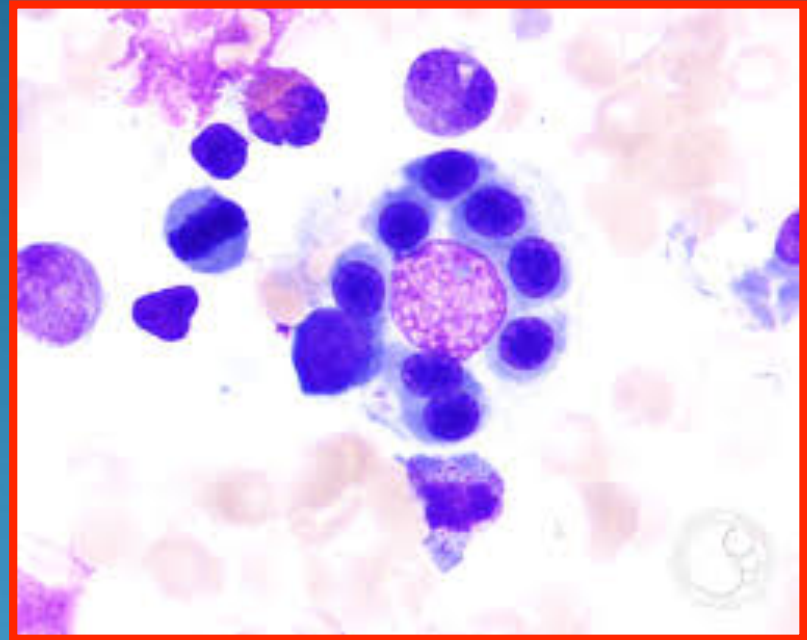
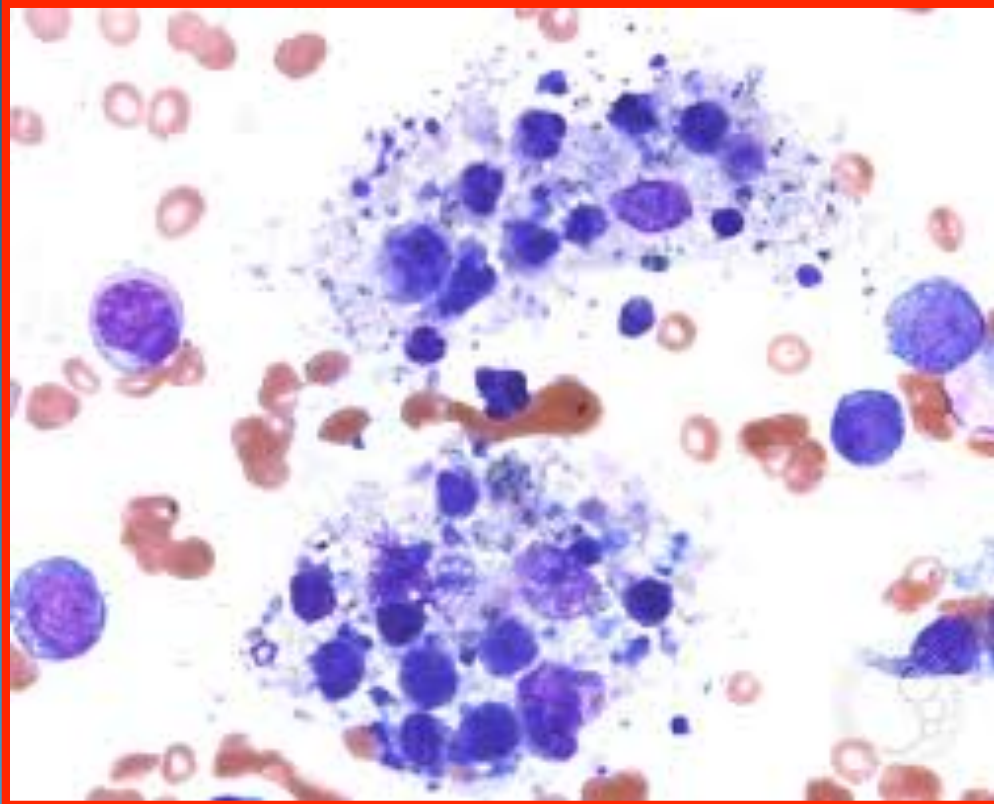
Patogenesi



Alterata funzione citotossica dei CTL (CD8+) e delle cellule NK verso i macrofagi attivati

- Eccessiva produzione di **citochine** e danno tissutale
- **Emofagocitosi**

Linfoistocitosi emofagocitica (HLH) Emofagocitosi



Linfoistocitosi emofagocitica (HLH)

Eventi “trigger”/condizioni associate

Attivazione immunitaria	Difetto immunitario
Infezioni virali EBV, CMV, Parvovirus, HSV, VZV, HHV-8, morbillo, influenza H ₁ N ₁ , echovirus	Sindromi da immunodeficienza ereditarie (S. di Griscelli, S di Chediak-Higashi, XLP o M. di Duncan)
Infezioni batteriche Brucella, Gram neg , TBC	Neoplasie, i.p. sindromi linfoproliferative (linfomi/leucemie a cellule T e NK); LLA-B, malattie mieloproliferative, tumori solidi
Infezioni parassitarie Leishmaniosi, Malaria Infezioni fungine	Malattie reumatologiche JIA (M. di Still), LES, AR, M. di Still dell' adulto, poliarterite nodosa, S. di Sjogren, connettivite mista, sclerosi sistemica, sarcoidosi polmonare, dermatomiosite, spondilite anchilosante, S. a. antifosfolipidi
Vasculiti Malattia di Kawasaki	Immunodeficienze acquisite HIV/AIDS, trapianto di CSE, trapianto d' organo solido, terapia immunosoppressiva

Linfoistocitosi emofagocitica

Criteri diagnostici (HLH-2004 trial)

Criteri diagnostici HLH

Identificazione di una mutazione genica associata a HLH

Oppure 5 dei seguenti 8 criteri:

Febbre ≥ 38.5 °C

Splenomegalia

Citopenia, almeno 2 dei seguenti: Hb < 9 g/dl, PLTs < 100.000 /mcl, ANC < 1000 /mcl

Ipertrigliceridemia > 265 mg/dl e/o ipofibrinogenemia < 150 mg/dl

Emofagocitosi nel midollo, milza, fegato, linfonodi,

Attività NK ridotta/assente

Iperferritinemia > 500 mg/dl

Recettore alfa solubile IL-2 (CD25) ≥ 2 SD sopra i limiti

Linfoistiocitosi emofagocitica? ... nella nostra paziente:

Criteri diagnostici HLH

Identificazione di una mutazione genica associata a HLH

Oppure 5 dei seguenti 8 criteri:

Febbre ≥ 38.5 °C

Splenomegalia

Citopenia, almeno 2 dei seguenti: Hb < 9 g/dl, PLTs < 100.000 /mcl, ANC < 1000 /mcl

Ipertrigliceridemia > 265 mg/dl e/o ipofibrinogenemia < 150 mg/dl

Emofagocitosi nel midollo, milza, fegato, linfonodi

Attività NK ridotta/assente

Iperferritinemia > 500 mg/dl

Recettore alfa solubile IL-2 (CD25) ≥ 2 SD sopra i limiti

...improving the diagnosis of HLH in adults

HS score ¹	Delphi study ²
Immunosoppressione	Condizione predisponente sottostante
Febbre	Febbre
Organomegalia (epatomegalia/ splenomegalia)	Organomegalia
Iperferritinemia	Iperferritinemia
Citopenia (Hb, GB, PLT)	Citopenia (Hb, GB, PLT)
Emofagocitosi	Emofagocitosi
Ipertrigliceridemia	Aumento LDH
Ipofibrinogenemia	
Ipertransaminasemia (AST/ALT)	

Nella nostra paziente:
HScore: 237
Probabilità di HLH (%): 99.66

¹ Fardel et al. Arthritis Rheum (Munch). 2014;66(9):2613-2620.

<http://saintantoine.aphp.fr/score/>

² Hejblum G, PLoS ONE 9(4): e94024. doi:10.1371/journal.pone.0094024

Obiettivi del trattamento



- Inibizione del processo infiammatorio

Terapia immunosoppressiva

- Trattamento specifico della condizione “trigger”

Terapia antibiotica mirata

Rimozione della ostruzione ureterale sn

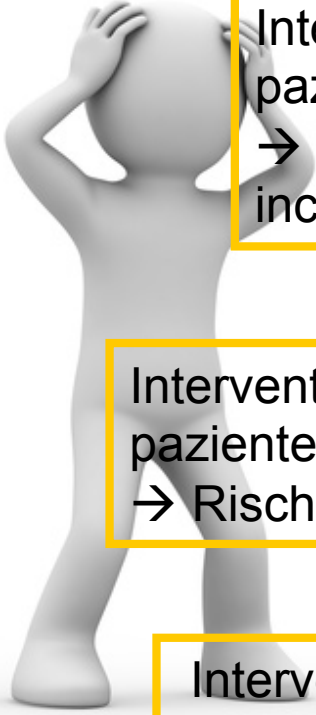
che sostiene la pielonefrite

Inibizione del processo
infiammatorio
Terapia immunosoppressiva

Terapia immunosoppressiva
in pz con **severa neutropenia e infezione in atto**
→ Rischio di infezione incontrollata

Trattamento specifico della
condizione “trigger”
Terapia antibiotica mirata

**Rimozione della
ostruzione ureterale sn**
che sostiene la pielonefrite



Intervento chirurgico in
paziente con **severa piastrinopenia**
→ Rischio di sanguinamento
incontrollato

Intervento chirurgico in
paziente con **severa neutropenia**
→ Rischio di ulteriori complicanze infettive

Intervento chirurgico in
paziente con **iperattivazione del SI**
→ Rischio di esacerbazione
del processo infiammatorio incontrollato

Decorso clinico

Provvedimenti terapeutici

Trattamento specifico della condizione "trigger"

**Rimozione della ostruzione ureterale sn:
Posizionamento di catetere ureterale mono-J per via endoscopica retrograda il 29.02.16**

Intervento chirurgico in paziente con **iperattivazione del SI**
→ Rischio di esacerbazione del processo infiammatorio incontrollato



Decorso perioperatorio complicato da
-Instabilità emodinamica
-Ipossiemia severa



Trasferimento in Terapia Intensiva
- Sostegno inotropo (NA a dosi medio-elevate)
- Ventilazione invasiva

Decorso clinico

Provvedimenti terapeutici

Trattamento specifico della condizione "trigger"
**Rimozione della ostruzione ureterale sn:
Posizionamento di catetere ureterale mono-J per via endoscopica retrograda il 29.02.16**

Intervento chirurgico in paziente con **severa piastrinopenia**
→ Rischio di sanguinamento incontrollato



Decorso peri e post-operatorio complicato da

- Macroematuria severa e persistente con coaguli ostruenti



- Lavaggi vescicali
- Supporto trasfusionale massivo (EC e PLT)

Decorso clinico

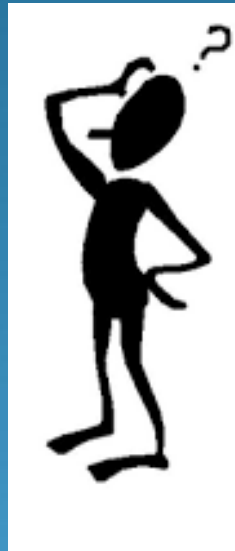
Provvedimenti terapeutici

Severa neutropenia

Stato settico

Insufficienza multiorgano
-Insufficienza respiratoria
-Disfunzione cardiaca
-Insufficienza epatica

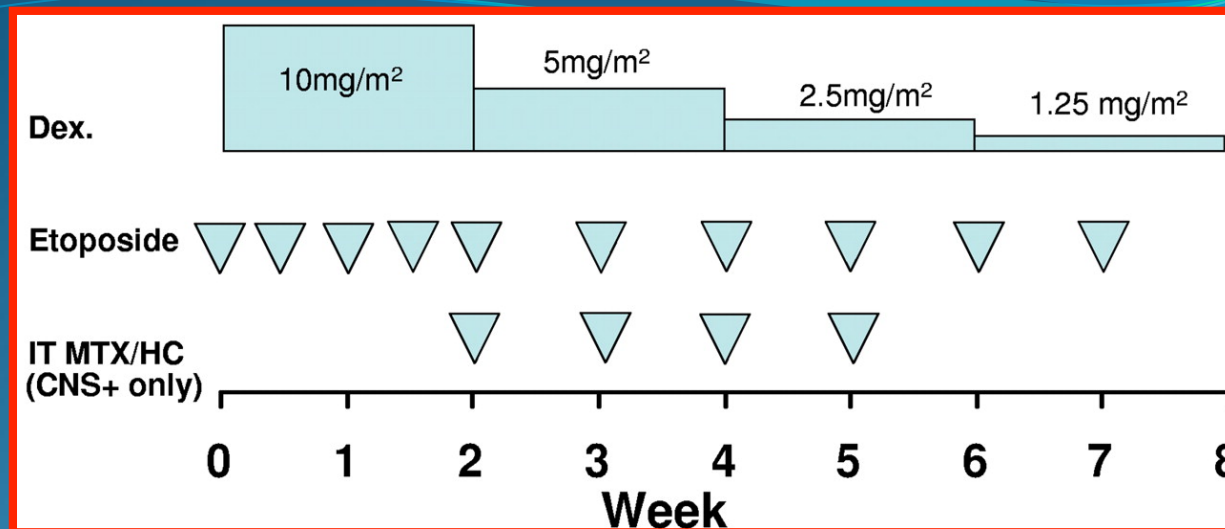
Instabilità emodinamica



Inibizione del processo
infiammatorio:

**Terapia immunosoppressiva
sec protocollo HLH-2004
(Desametasone,
Etoposide, Ciclosporina)
dal 01.03.16**

Protocollo HLH-2004. Fase di "induzione"



- Desametasone 10 mg/mq per 2 settimane, 5 mg/mq per 2 settimane, 2.5 mg/mq per 2 settimane, 1.25 mg/mq per 1 settimana; tapering e sospensione nel corso della 8° settimana
- Etoposide 150 mg/mq x 2 volte/settimana per le prime 2 settimane, quindi 1 volta/settimana
- Ciclosporina A (livello *through* target: 200 mcg/l) in IC
- Terapia intratecale x 4 (MTX 12 mg IT, prednisolone 10 mg) dalla 3° settimana

Protocollo HLH-2004. Fase di "mantenimento"

- Desametasone 10 mg/mq per 3 giorni, riciclo ogni 2 settimane, alternate a
- Etoposide 150 mg/mq x 2 dosi, riciclo ogni 2 settimane
- Ciclosporina A (livello *through* target: 200 mcg/l) per os – cont.

Decorso clinico

Provvedimenti terapeutici

Inibizione del processo
infiammatorio:

**Terapia immunosoppressiva sec
protocollo HLH-2004
(Desametasone, Etoposide,
Ciclosporina) dal 01.03.16**

Terapia immunosoppressiva in pz con
severa neutropenia e infezione in atto
→ Rischio di infezione incontrollata
→ Rischio di eventi infettivi intercorrenti



Urosepsi da **E. coli**
secondaria a pielonefrite sn

Mucosite del cavo orale G3 complicata
da sovrainfezione con **Bacillus cereus e HSV**

Sinusite etmoido-mascellare **sospetta fungina**

Sovrainfezione da **Klebsiella pneumoniae**
multiresistente di ematoma in esiti di
Biopsia osteomidollare da cresta iliaca

Ascesso renale sn da **E. coli multiresistente**
e **Enterococcus faecalis** in portatrice di mono-J
IVU recidivanti

Decorso clinico

Complicanze infettive

Mucosite del cavo orale G3 complicata da sovrainfezione con **Bacillus cereus**
 Verosimile **Herpes Simplex Virus**

Tampone linguale

Esame colturale

Positivo

1° Isolamento : Bacillus cereus (Carica: +++)

Antibiogramma

Bacillus cereus

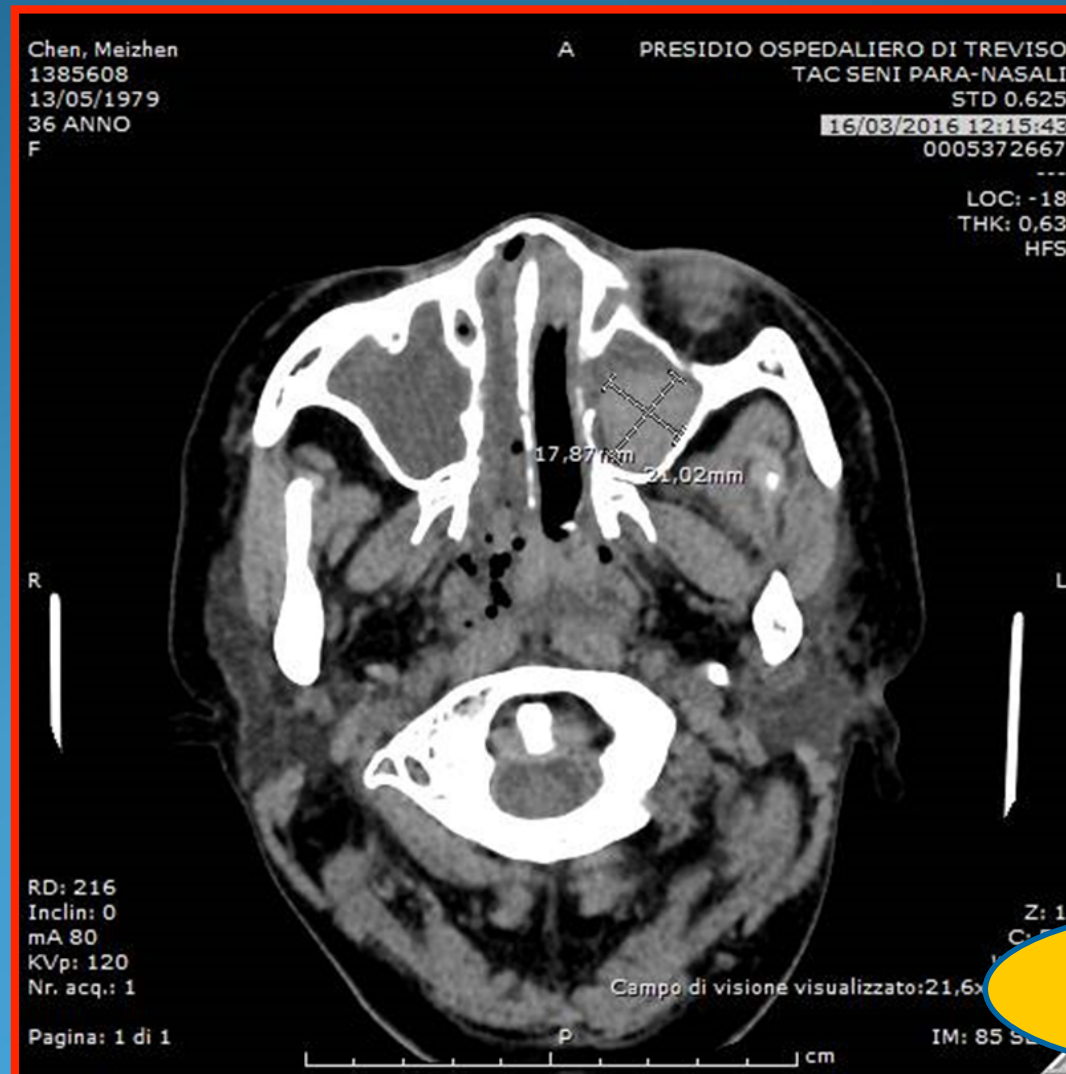
	SIR	MIC	Valori MIC (microdiluizioni in brodo)						
GENTAMICINA	S	0.5	0.125	0.25	0.5	1	2	4	
LEVOFLOXACINA	S	<= 0.125	0.125	0.25	0.5	1	2	4	
VANCOMICINA	S	<= 0.5		0.5	1	2	4		
TRIMETH/SULFA 1/19	R								
CLINDAMICINA	R								
AMPICILLINA	R								

Vancomicina
Aciclovir

Decorso clinico

Complicanze infettive

Sinusite etmoido-mascellare **sospetta fungina**



Decorso clinico

Complicanze infettive

Sovrainfezione da **Klebsiella pneumoniae** **multiresistente** di ematoma in esiti di biopsia osteomidollare da cresta iliaca

Tampone da ferita

Esame colturale Positivo

1° Isolamento : Klebsiella pneumoniae (Carica: +++)
ematoma sottocutaneo
2° Isolamento : Klebsiella pneumoniae

Antibiogramma
Klebsiella pneumoniae

SIR	MIC	Valori MIC (microdiluzioni in brodo)							
S	1	0.5	1	2	4	8			
S	<= 0.125	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16
S	<= 4				4	8	16		
R									
R									
R									
R									
R									
R									
R									
R									
R									
R									
R									
I									

Esame colturale Positivo

1° Isolamento : Klebsiella pneumoniae
escara tessuto sottocutaneo

Antibiogramma
Klebsiella pneumoniae

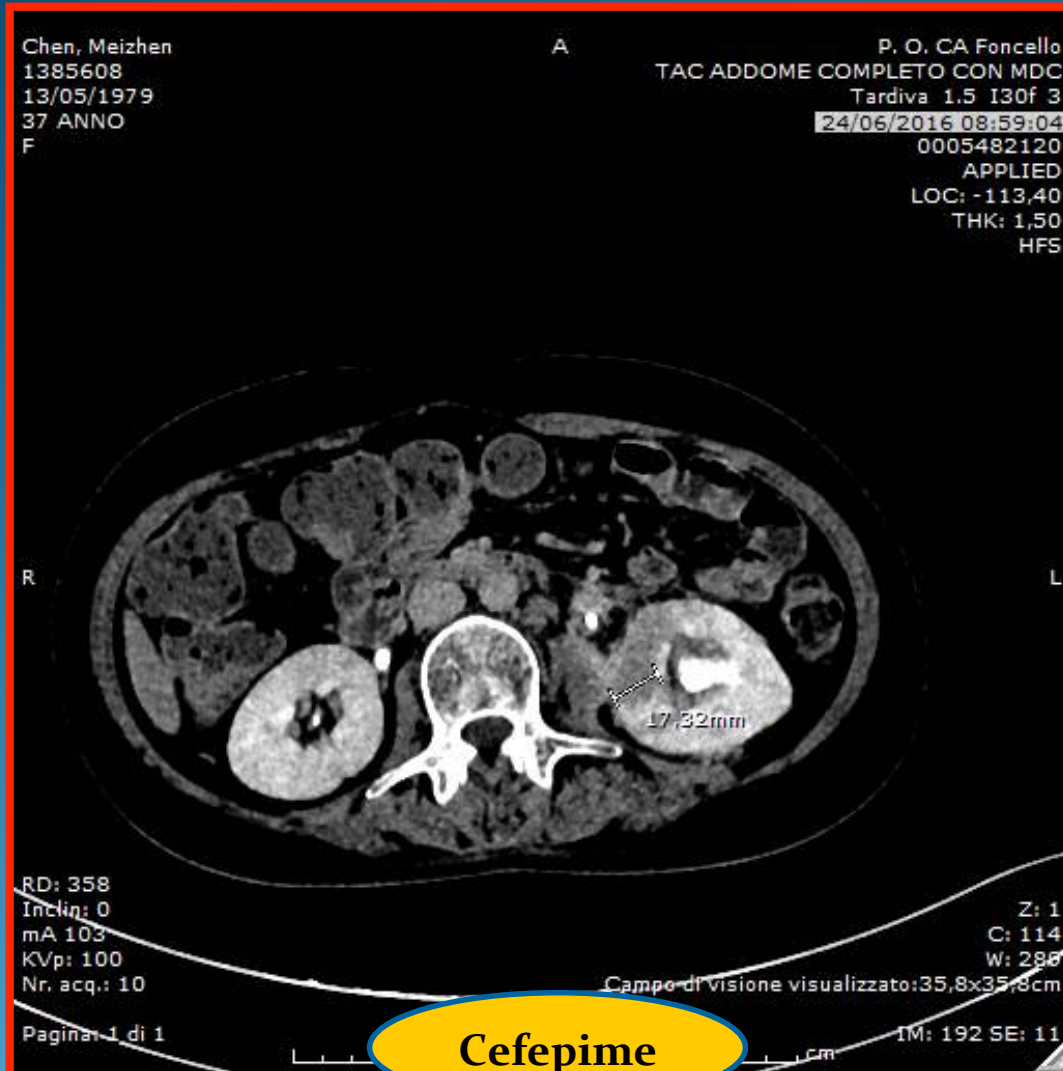
SIR	MIC	Valori MIC (microdiluzioni in brodo)							
S	<= 0.5	0.5	1	2	4	8			
S	<= 0.125	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16
S	<= 4				4	8	16		
R									
R									
R									
R									
R									
R									
R									
R									
R									
R									
R									
I									

Meropenem

Bonifica chirurgica
dell'escara
necrotica

Decorso clinico

Complicanze infettive



Cefepime

Meropenem

Vancomicina

Urosepsi da **E. coli plurisensibile**
(27.02.16) secondaria a pielonefrite

Ascesso renale sn da
E. coli e Enterococcus faecalis
in portatrice di mono-J (18.06.16)

IVU recidivanti da **E. coli**
multiresistente
(27.06.16; 20.07.16)

Posizionamento mono-J
sn (29.02.16)

Sostituzione mono-J sn
(24.06.16)

Posizionamento doppio-J
(01.07.16)

Rimozione Foley
(22.07.16)

Decorso clinico

Complicanze infettive

27.02.2016

Emocoltura

Esame colturale Pervenuto flacone: Anaerobio, Aerobio

1° Isolamento: **Escherichia coli**
 2° Isolamento: Staphylococcus pasteurii
 Positivizzato il 27/02/2016 16:32:28

Antibiogramma
 Escherichia coli

	SIR	MIC	Valori MIC (microdiluizioni in brodo)					
AMOXACILLINA/CLAVULAN	S	<= 2	2	4	8			
AMIKACINA	S	<= 4	4		8			
CEFTAZIDIME	S	<= 0.125	0.125	0.25	0.5	1		
CEFEPIME	S	<= 1	1		2			
COLISTINA	S	<= 0.5	0.5		1	2		
PIPERAC.-TAZOBACTAM	S	<= 2	2	4	8			
CEFOTAXIME	S	<= 0.062	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	
GENTAMICINA	S	<= 1	1		2			
LEVOFLOXACINA	S	<= 1	1		2			
MEROPENEM	S	<= 0.125	0.125	0.25	0.5	1	2	
TRIMETH/SULFA 1/19	S	<= 0.5	0.5		1	2		
CIPROFLOXACINA	I							

**Urosepsi da E. coli pluri-sensibile
 secondaria a pielonefrite (27.02.16)**

**Ascesso renale sn da
 E. coli e Enterococcus faecalis
 in portatrice di mono-J
 (18.06.16)**

**IVU recidivanti da E. coli multiresistente
 In portatrice di mono-J (27.06.16)**

18.06.2016

Urinocoltura

Esame colturale
 Colturale

Sviluppo di :
 1° Isolamento: **Escherichia coli** (Carica: 10⁷ ufc/ml)
 2° Isolamento: Enterococcus faecalis (Carica: 10⁷ ufc/ml)
 urina pervenuta 20.06.2016

Antibiogramma
 Escherichia coli

	SIR	MIC	Valori MIC (microdiluizioni in brodo)					
NITROFURANT.	S	<= 32	32		64			
COLISTINA	S	<= 0.5	0.5	1	2	4	8	
MEROPENEM	S	<= 0.125	0.125	0.25	0.5	1	2	4 8 16 32 64
FOSFOMICINA +G6P	S	<= 16	16		32	64		
CEFOTAXIME	S	<= 0.062	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2 4
PIPERAC.-TAZOBACTAM	S	<= 2	2		4	8	16	32 64 128
CEFEPIME	S	<= 1	1		2	4	8	16 32
CEFTAZIDIME	S	<= 0.125	0.125	0.25	0.5	1	2	4 8 16 32 64
GENTAMICINA	R							
CIPROFLOXACINA	R							
TRIMETH/SULFA 1/19	R							
LEVOFLOXACINA	R							
AMOXACILLINA/CLAVULAN	R							
AMIKACINA	I							

27.06.2016

Urinocoltura

Esame colturale
 Colturale

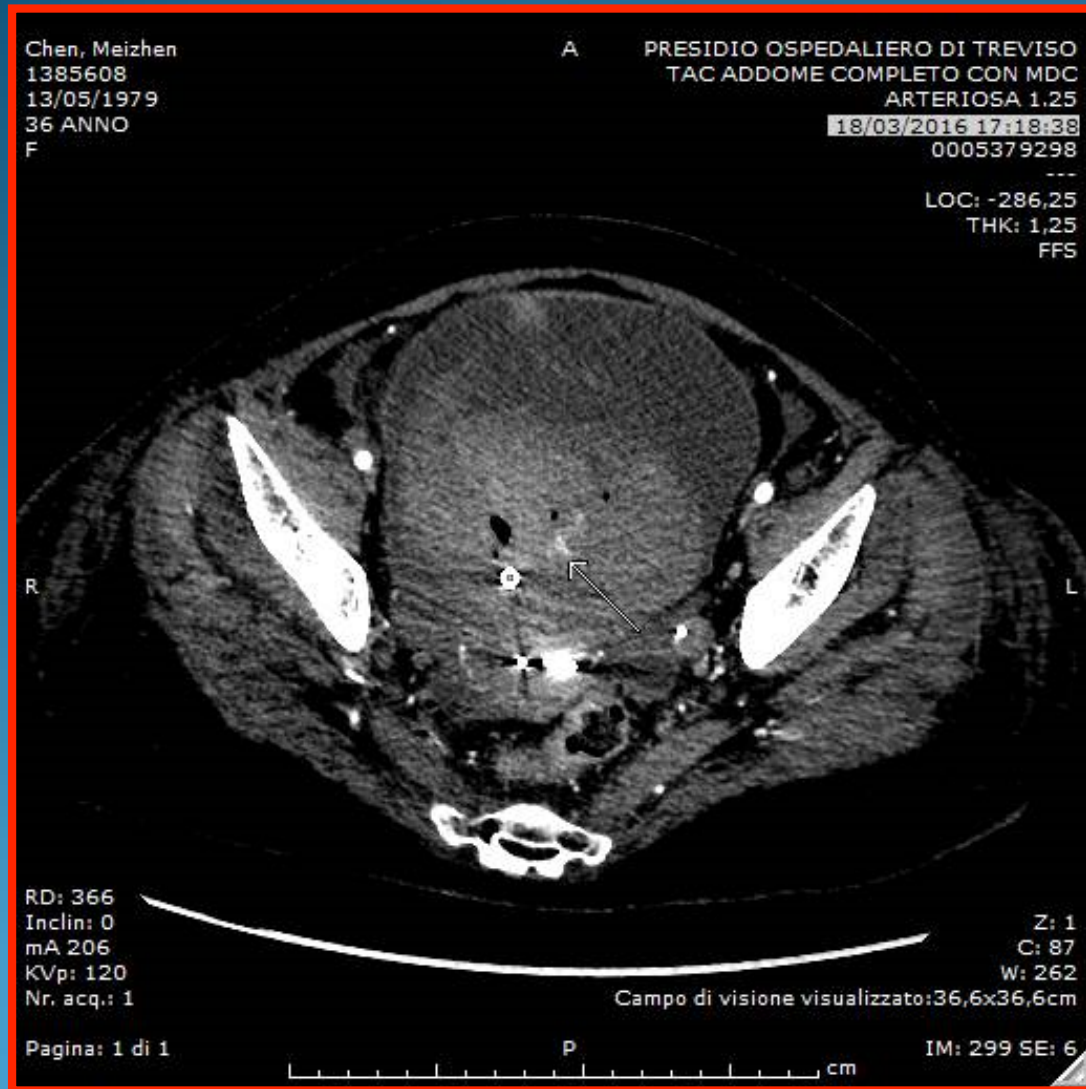
Sviluppo di :
 1° Isolamento: **Escherichia coli** (Carica: 10⁷ u.f.c./ml)
 DA MONO J

Antibiogramma
 Escherichia coli

	SIR	MIC	Valori MIC (microdiluizioni in brodo)					
COLISTINA	S	<= 0.5	0.5	1	2	4	8	
MEROPENEM	S	<= 0.12	0.12	0.25	0.5	1	2	4 8 16 32 64
GENTAMICINA	S	<= 1	1		2	4		
FOSFOMICINA +G6P	S	<= 16	16		32	64		
CEFEPIME	R							
CIPROFLOXACINA	R							
PIPERAC.-TAZOBACTAM	R							
CEFOTAXIME	R							
NITROFURANT.	R							
TRIMETH/SULFA 1/19	R							
CEFTAZIDIME	R							
LEVOFLOXACINA	R							
AMOXACILLINA/CLAVULAN	R							
AMIKACINA	I							

Decorso clinico

Complicanze emorragiche



Macroematuria severa e persistente con coaguli ostruenti

Severa anemizzazione acuta con ipotensione da **emorragia endovescicale massiva** (18.03.16)



Rimozione endoscopica parziale del coagulo endovescicale

Posizionamento di lavaggio vescicale continuo

Supporto trasfusionale con EC e PLT

Decorso clinico

Funzionalità d'organo

Severa neutropenia

Stato settico

Instabilità emodinamica

Insufficienza multiorgano
-Insufficienza respiratoria
-Disfunzione cardiaca
-Insufficienza epatica

Inibizione del processo
infiammatorio:

**Terapia immunosoppressiva
sec protocollo HLH-2004
(Desametasone,
Etoposide, Ciclosporina)
dal 01.03.16**

Giorno+1:
Sospensione del supporto
aminico

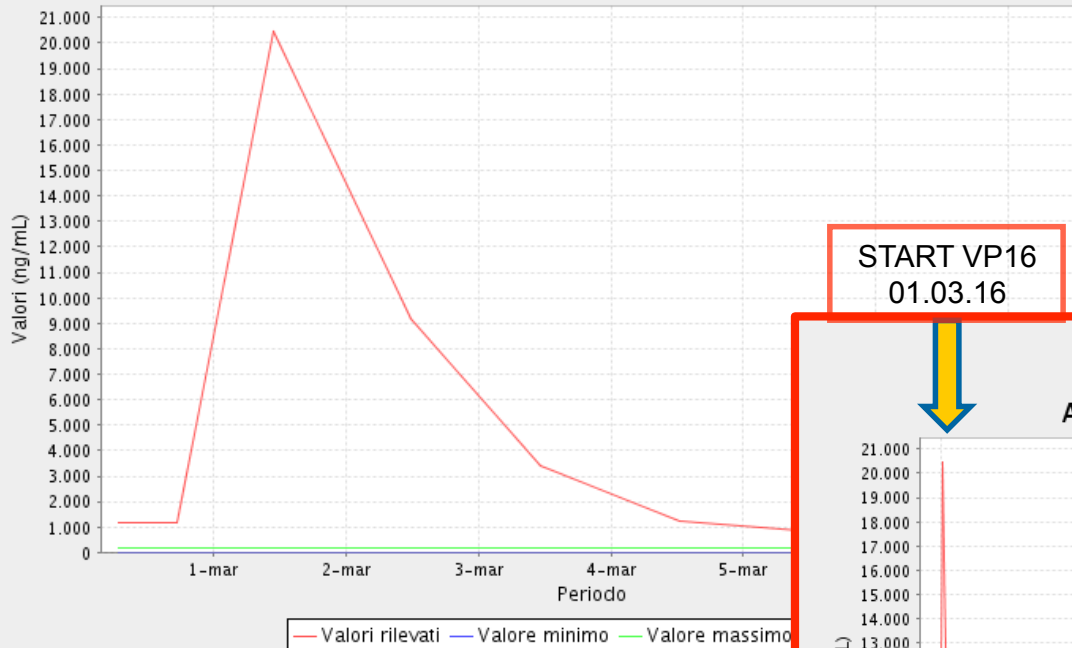
Giorno +2:
- Estubazione
- Recupero normale
cinetica cardiaca
- Riduzione livelli di
bilirubina

Decorso clinico

START VP16

Indici di "attivazione": Ferritina

Andamento temporale valori FERRITINA



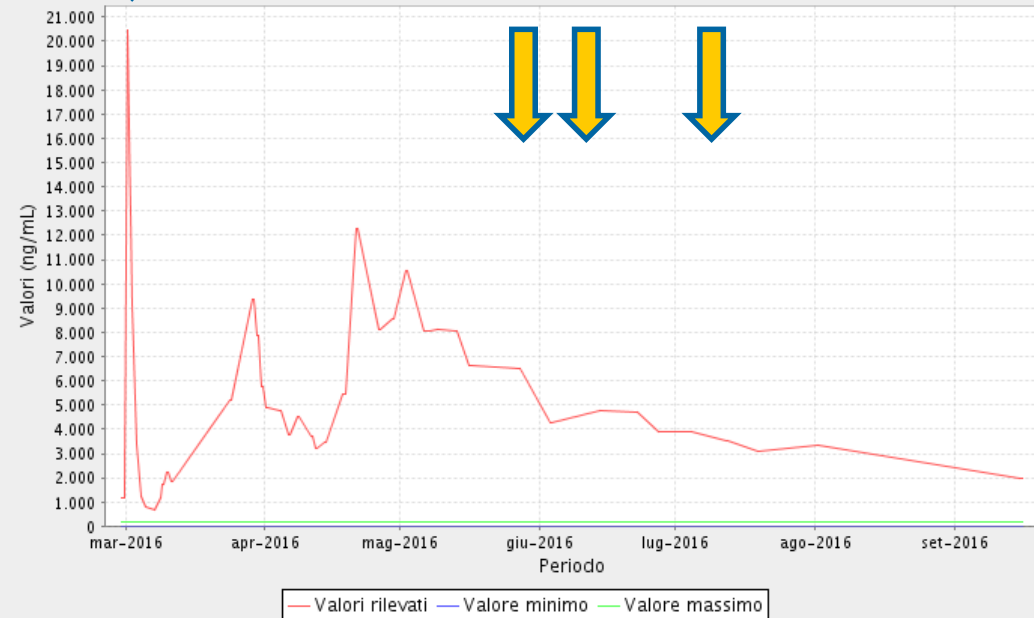
START VP16
01.03.16

STOP Dexa
11.06.16

STOP VP16
02.06.16

STOP CsA
13.07.16

Andamento temporale valori FERRITINA



Decorso clinico

Indici di "attivazione": LDH, D-dimero

START VP16



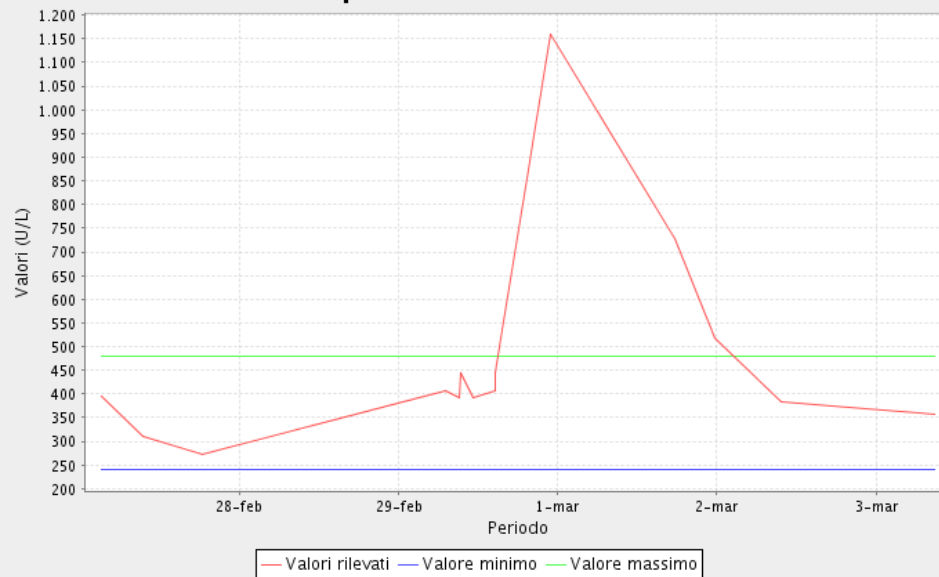
1° VP16



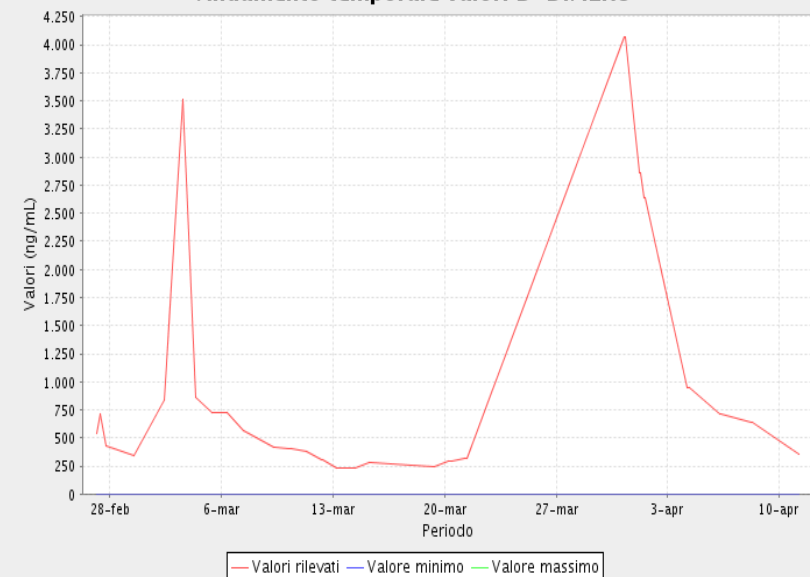
5° VP16



Andamento temporale valori LATTICODIDROGENASI



Andamento temporale valori D-DIMERO



Decorso clinico

Indici di flogosi: PCR, Procalcitonina

4° VP16

5° VP16

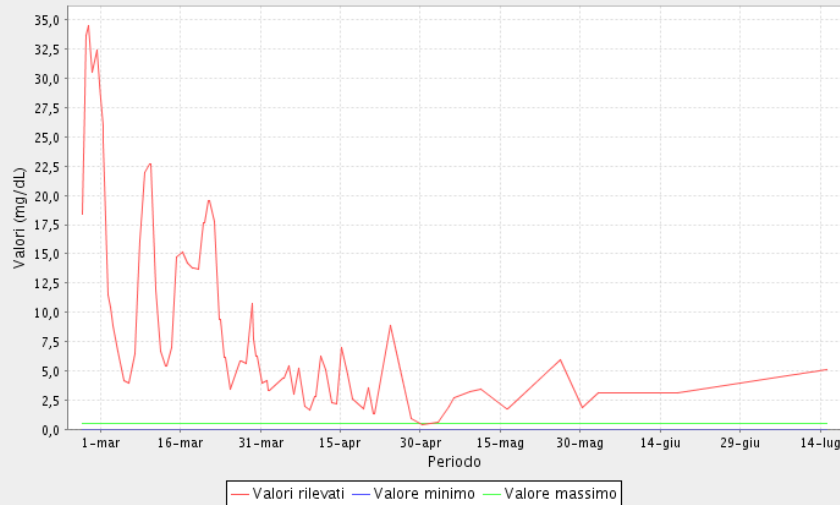


4° VP16

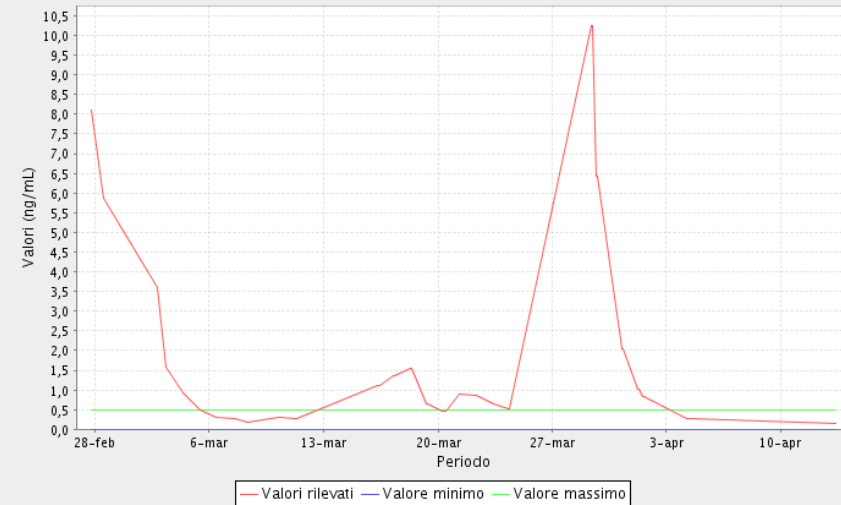
5° VP16



Andamento temporale valori PROTEINA C REATTIVA

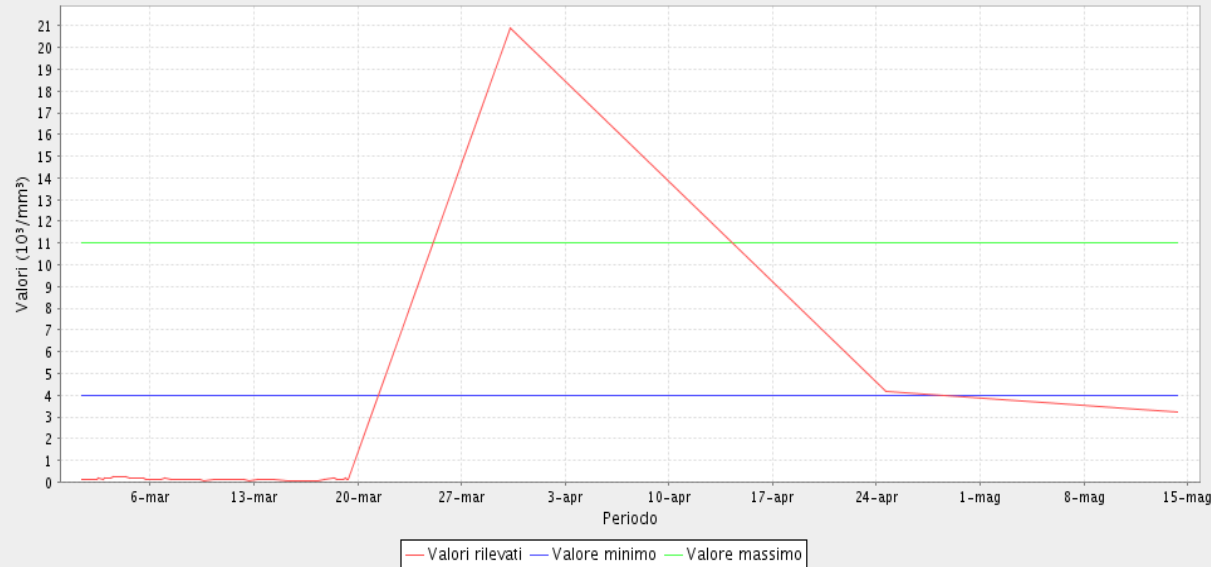


Andamento temporale valori PROCALCITONINA



Decorso clinico: Recupero ematologico

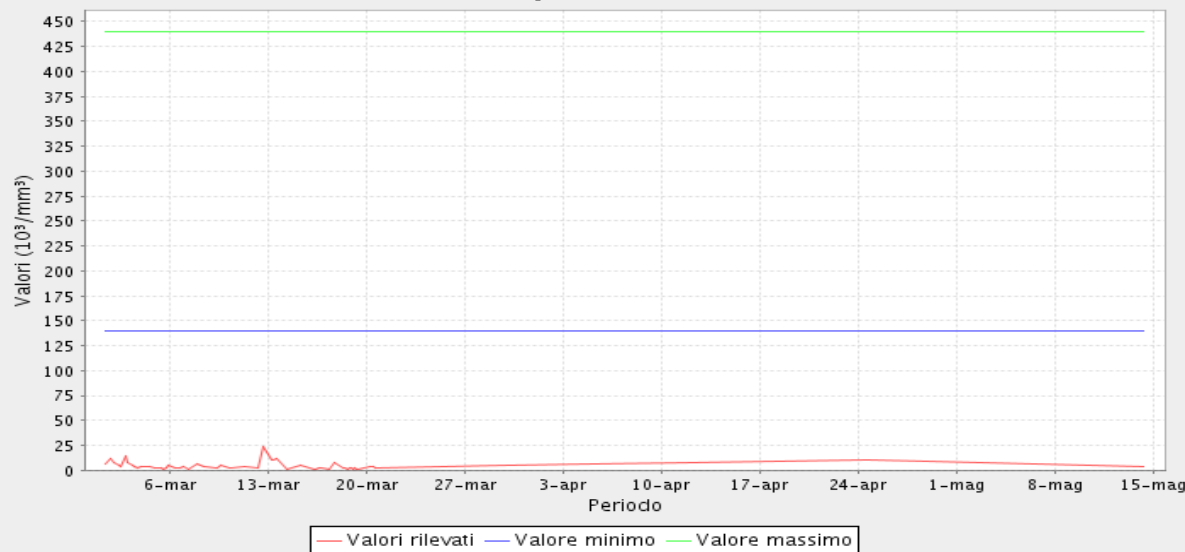
Andamento temporale valori Globuli Bianchi



**Recupero
conta neutrofila
>1000/mmc:
giorno + 21 da VP16**



Andamento temporale valori Piastrine



**Mancato recupero
conta piastrinica**

**Persistenza di
Piastrinopenia G4
(<10.000/mmc)**

Piastrinopenia severa e persistente

Ridotta
produzione
piastrinica



Aumentata
distruzione/sequestro
periferico

Persistente attivazione macrofagica/
emofagocitosi?

Aplasia/mielodisplasia
(iatrogena/infettiva)?

Piastrinopenia ereditaria?

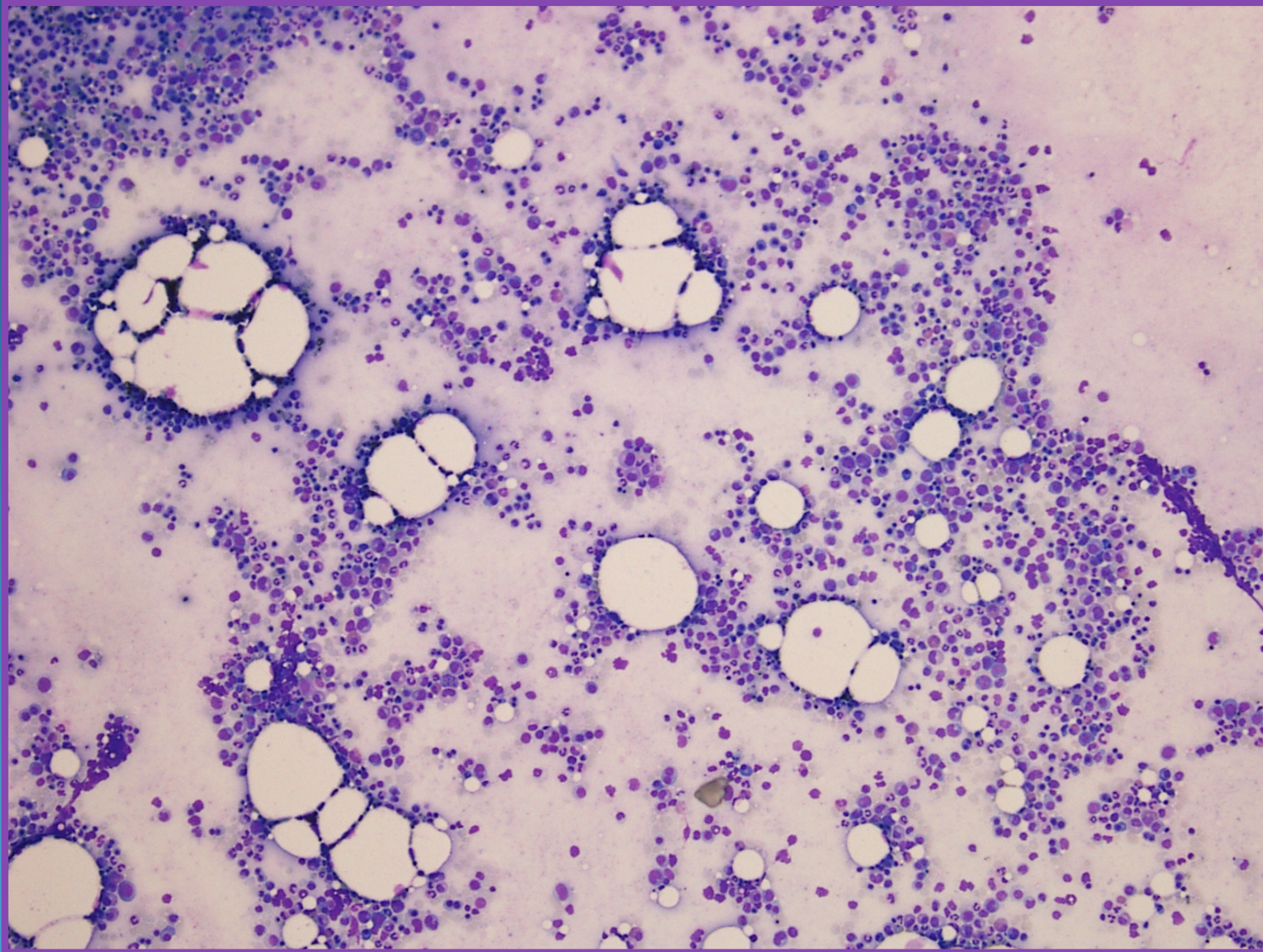
Piastrinopenia autoimmune?

Anamnesi familiare:

Madre deceduta per emopatia
non meglio precisata, trasfusione-dipendente

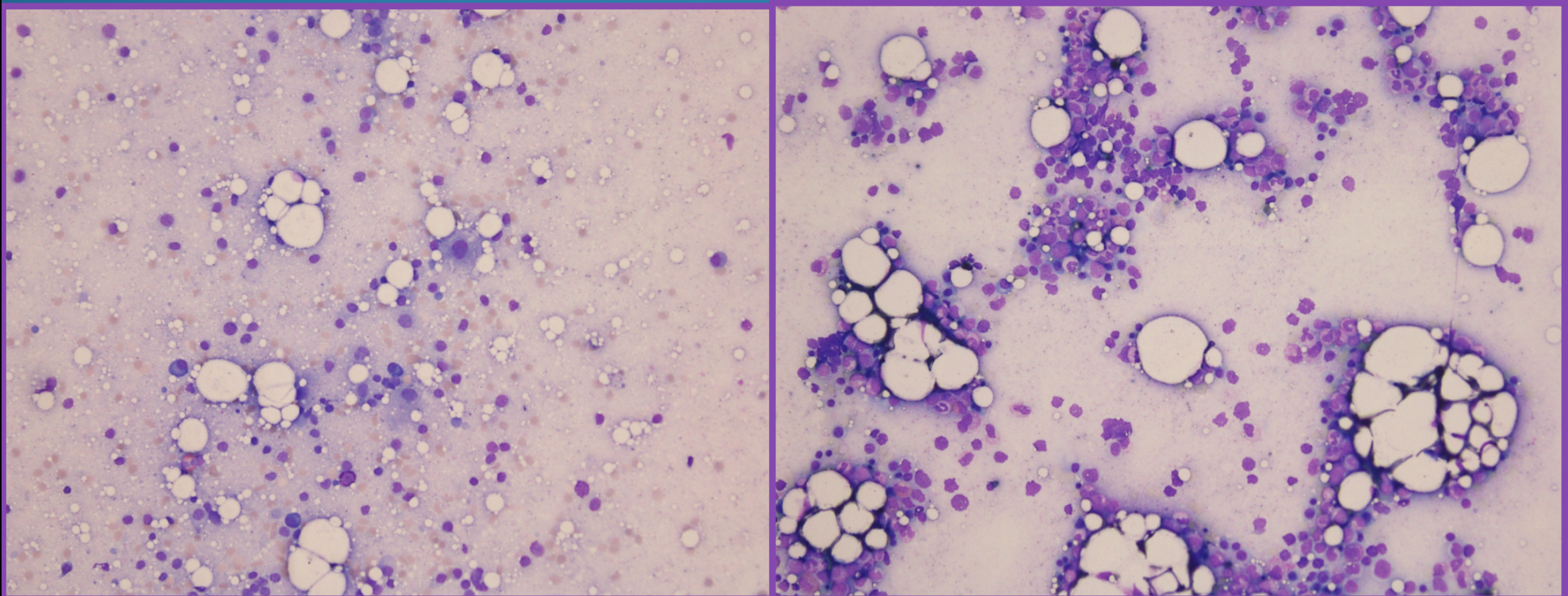
Una **figlia** di 8 anni con piastrinopenia moderata
(PLTs 80.000/mmc)

Agoaspirato midollare (29.04.16)



Agoaspirato midollare

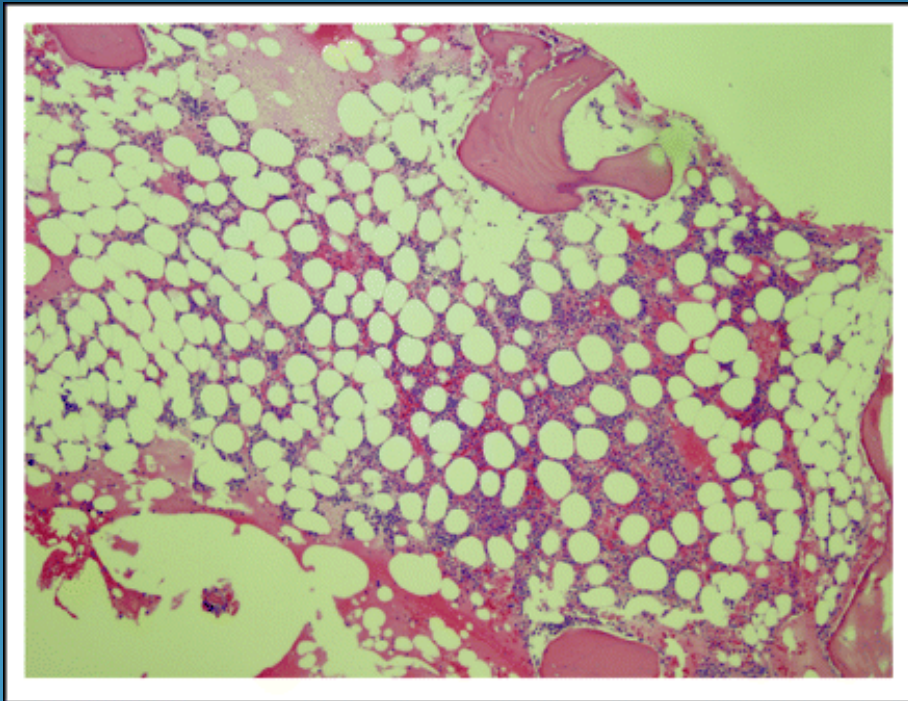
- Riduzione dell'attivazione macrofagica e della emofagocitosi
- Incremento della cellularità
- Maturazione delle linee granulocitopoietica ed eritropoietica
- Severo deficit della megariocitopoiesi



Alla diagnosi

Dopo terapia di induzione

Trombocitopenia amegacariocitica congenita (CAMT)?



CAMT



Midollo emopoietico normale

Trombocitopenia amegacariocitica congenita (CAMT)?

- Sindrome ereditaria rara, trasmissione autosomica recessiva
- Piastrinopenia isolata dall'età neonatale/infantile
- **Megacariociti assenti/severamente ridotti**
- Non associata ad altre anomalie congenite caratteristiche di altre sindromi da insufficienza midollare ereditarie
- Mutazioni del gene MPL che codifica per il recettore della trombopoietina (c-MPL)

Trombocitopenia amegacariocitica congenita (CAMT)?

- Elevato rischio di Anemia Aplastica severa e di pancitopenia (età mediana: 4 anni)
- Sviluppo di anemia aplastica spesso associato a evoluzione clonale

- Diagnosi
(NB:

Terapia

- Trasf

- Rispo

- Trap

Anamnesi familiare:

Madre deceduta per emopatia
non meglio precisata, trasfusione-dipendente

Una **figlia** di 8 anni con piastrinopenia moderata
(PLTs 80.000/mmc)

Test genetici per piastrinopenie congenite
Studio mutazionale gene MPL?

Terapia di supporto

Massivo supporto trasfusionale

Emazie concentrate

Sovraccarico marziale

Ferrochelazione
(Deferoxamina 50/
mg/kg/die IC 24h)

Concentrati piastrinici

Reazioni trasfusionali febbrili

Premedicazione
steroidica e
antistaminica

- Fattore di crescita granulocitario (G-CSF)
- Protezione ovarica/profilassi meno-metrorragie con LHRH analoghi
- Terapia antipertensiva di associazione
- Correzione disionie (ipokaliemia e ipomagnesiemia)

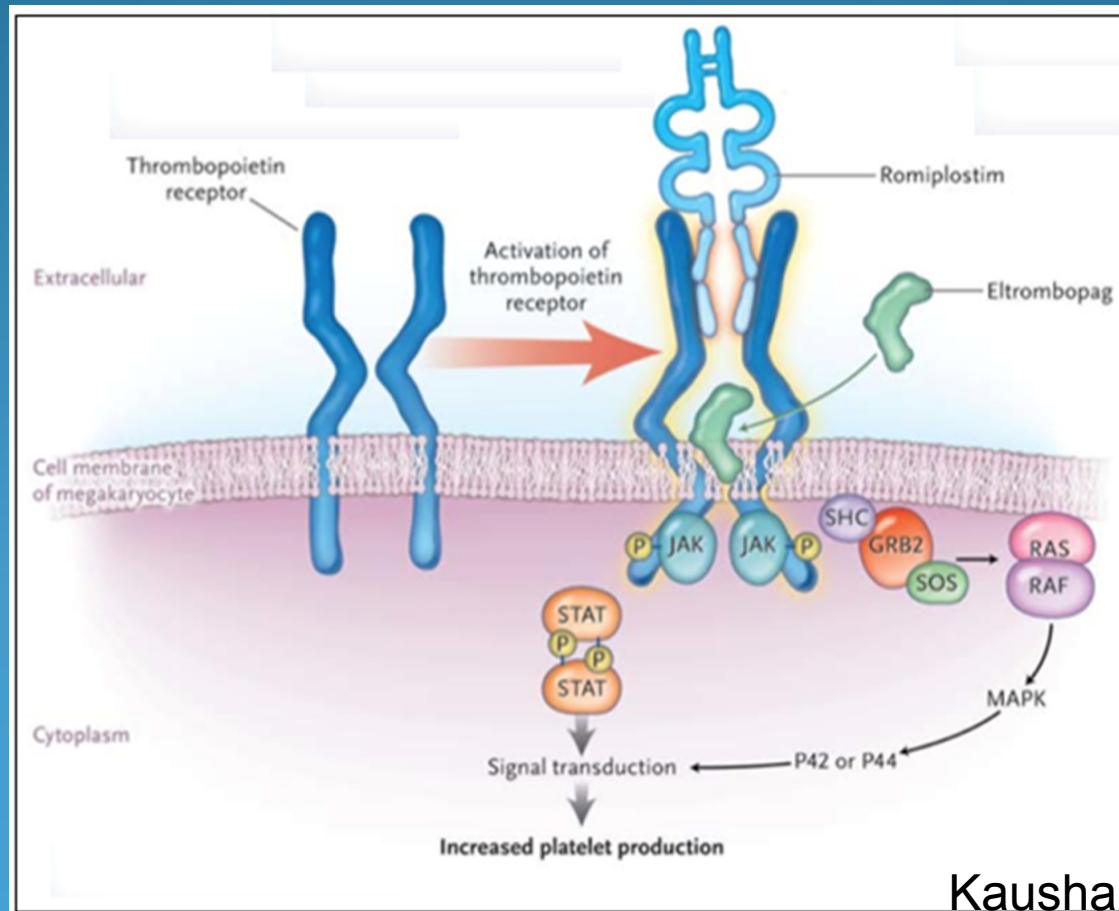
Terapia di supporto TPO-mimetici

Eltrombopag dal 12.04.16 (+43 da inizio VP-16) al 20.06.16 (+112)

dosaggio: 25 mg → 150 mg/die

Romiplostim dal 21.06.16 (+113 da inizio VP-16) - ongoing

dosaggio: 5 mcg/kg → 10 mcg/kg/settimana

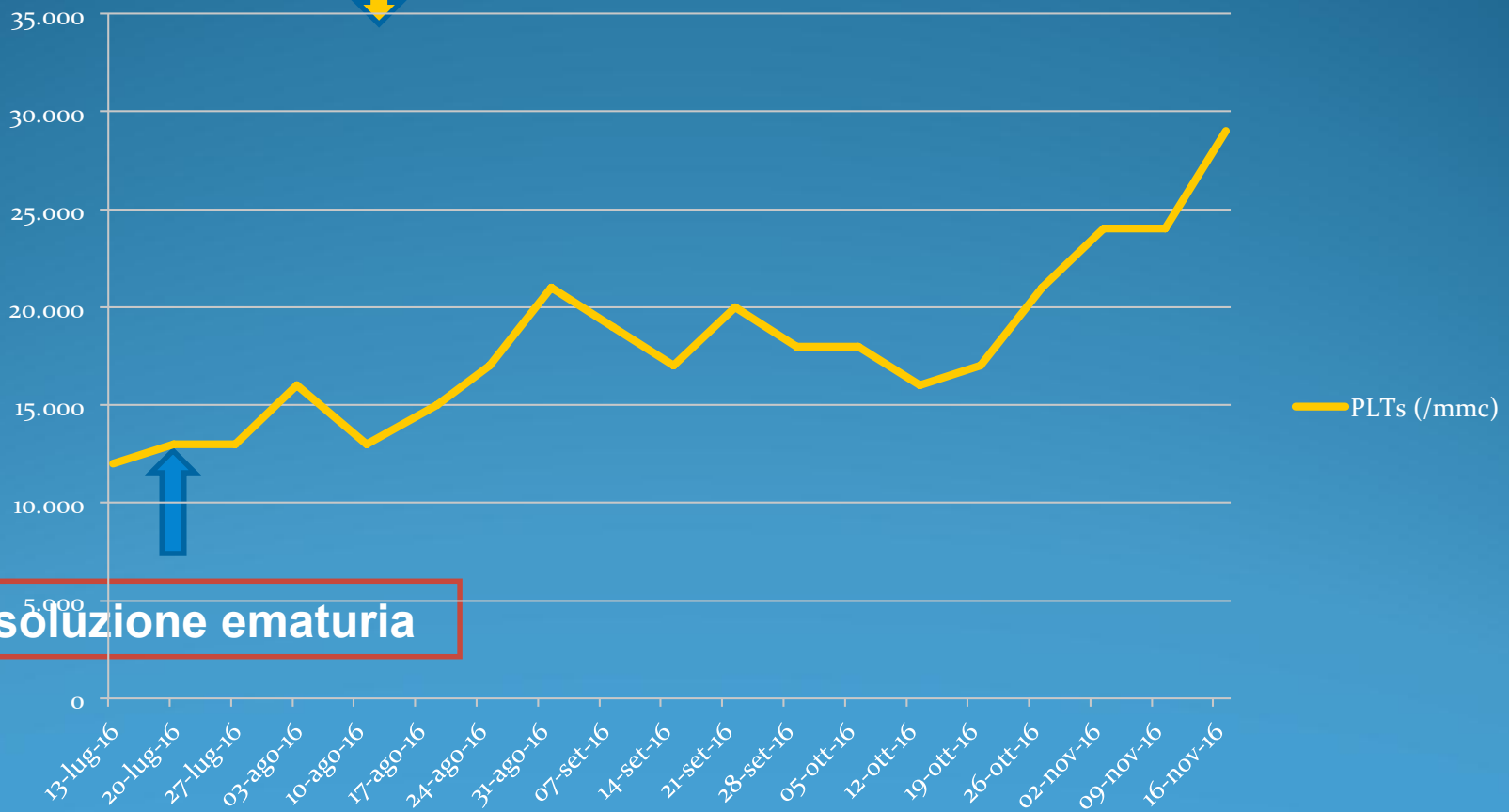


**START Romiplostim
10 mcg/kg/settimana**

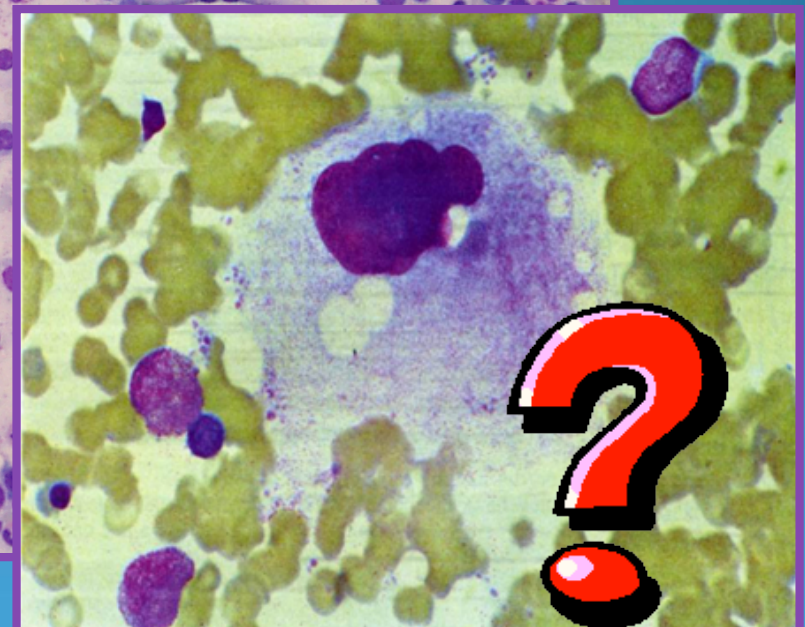
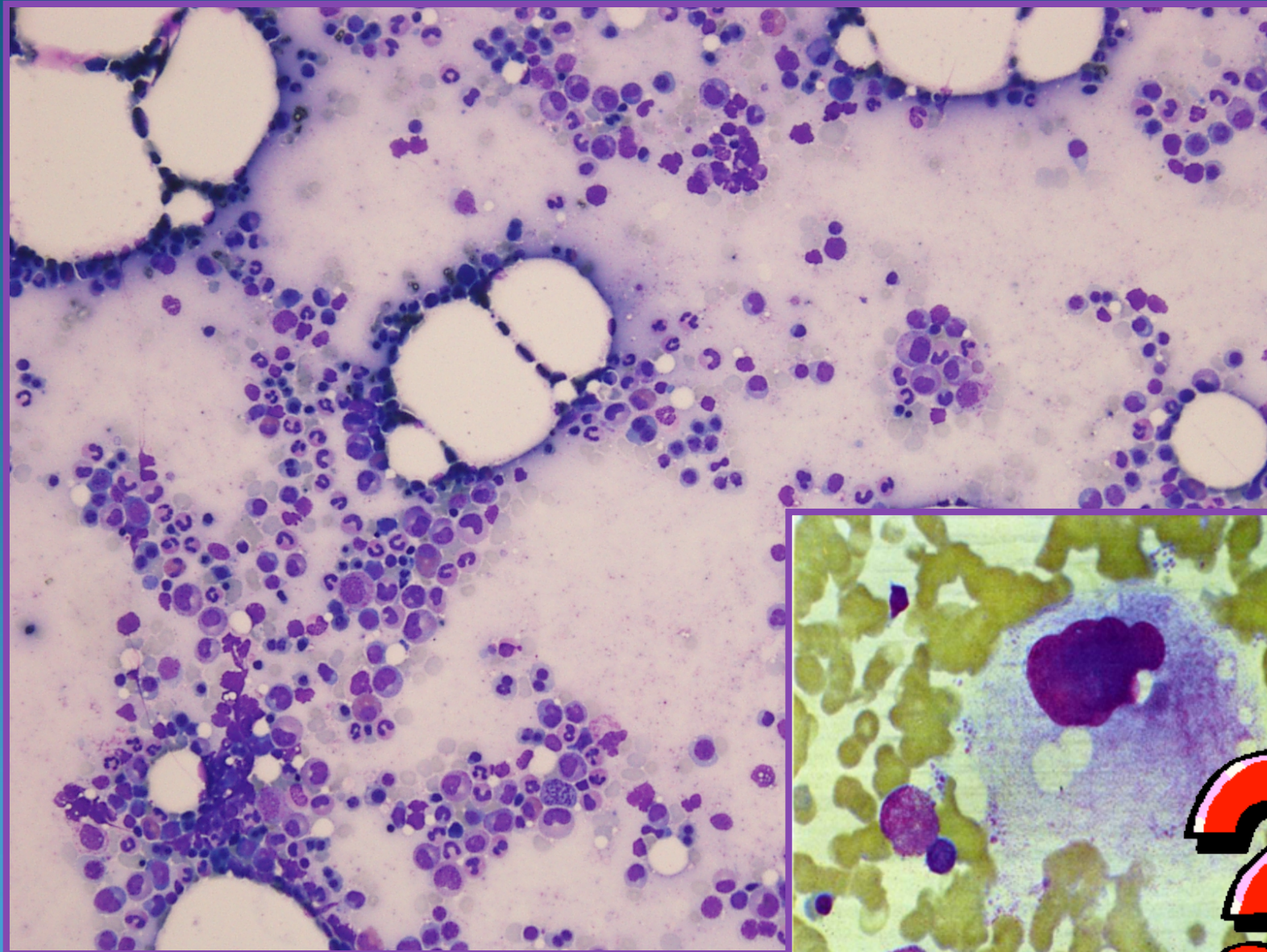
Ultima trasfusione PLTs


Indipendenza trasfusionale

Risoluzione ematuria



Agoaspirato midollare (01.09.2016)



A cluster of red blood cells, depicted as bright red, biconcave discs, arranged in a dense group. The cells are shown from various angles, some facing the viewer and others in profile, creating a sense of depth and movement. The background is a plain, light color, making the red cells stand out prominently.

Grazie per l'attenzione

Decorso clinico (29.02.2016):

- Trattamento specifico della condizione “trigger”
Terapia antibiotica mirata
Rimozione della ostruzione ureterale sn
che sostiene la pielonefrite
- Inibizione del processo infiammatorio
Terapia immunosoppressiva

Decorso clinico (03.01.2015):

Comparsa di tosse stizzosa, dispnea, polipnea,
marcata desaturazione ossiemoglobinica



**Trasferimento in Terapia Intensiva
per insufficienza respiratoria acuta**

Giorgia

8

A RADIOLOGIA DIAGNOSTICA TV
TAC TORACE + ADDOME COMPLETO CON MDC
Addome 5.0 PACS B31f
04/01/2015 14.27.27
0004916868
APPLIED
LOC: -731,50
THK: 5
HFS



R

L

RD: 360
Inclin: 0
mA 93

1

P Con MDC

Z: 1
C: 50
W: 350
DFOV:31,4x31,4cm
Compressed 11:1
IM:8 SE:5

cm

Bonadio, Giorgia
2116746
29/01/1998
16 ANNO
F

A RADIOLOGIA DIAGNOSTICA TV
TAC TORACE + ADDOME COMPLETO CON MDC
Addome 5.0 PACS B31f
04/01/2015 14.27.28
0004916868
APPLIED
LOC: -791,50
THK: 5
HFS



RD: 314
Tilt: 0
mA: 464
KVp: 120
Acq no: 5

Z: 1
C: 50
W: 350
DFOV:31,4x31,4cm
Compressed 11:1
IM:20 BE:5

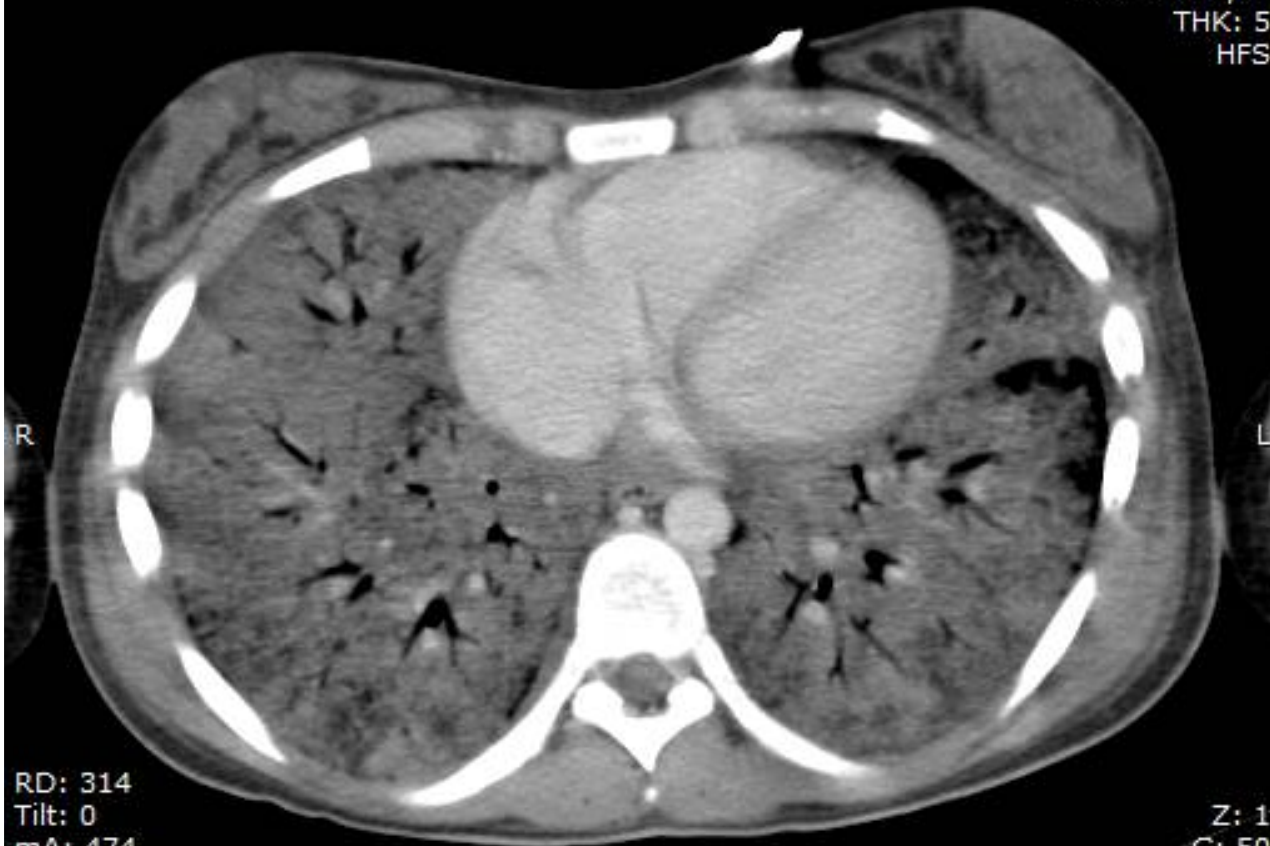
Page: 1 of 1

P Con MDC



Bonadio, Giorgia
2116746
29/01/1998
16 ANNO
F

A RADIOLOGIA DIAGNOSTICA TV
TAC TORACE + ADDOME COMPLETO CON MDC
Addome 5.0 PACS B31f
04/01/2015 14.27.28
0004916868
APPLIED
LOC: -776,50
THK: 5
HFS



RD: 314
Tilt: 0
mA: 474
KVp: 120
Acq no: 5

Z: 1
C: 50
W: 350
DFOV: 31,4x31,4cm
Compressed 11:1
IM: 17 SE: 5

Page: 1 of 1

P Con MDC



Bonadio, Giorgia
2116746
29/01/1998
16 ANNO
F

A RADIOLOGIA DIAGNOSTICA TV
TAC TORACE + ADDOME COMPLETO CON MDC
Addome 5.0 PACS B31f
04/01/2015 14.27.29
0004916868
APPLIED
LOC: -816,50
THK: 5
HFS



RD: 314
Tilt: 0
mA: 407
KVp: 120
Acq no: 5

Z: 1
C: 50
W: 350
DFOV: 31,4x31,4cm
Compressed 11:1
IM: 25 BE: 5

Page: 1 of 1

P Con MDC



Decorso clinico (03.01.2015):

Comparsa di tosse stizzosa, dispnea, polipnea,
marcata desaturazione ossiemoglobinica



**Trasferimento in Terapia Intensiva
per insufficienza respiratoria acuta**

HRCT del torace urgente (03.01): “Comparsa di **multipli addensamenti con aspetto a “ground glass”** in sede lobulare e centrolobulare associati ad **aree di consolidamento parenchimale** con distribuzione prevalente ai campi polmonari medio-inferiori bilateralmente ed in corrispondenza dei settori ventrali dei segmenti anteriori del LS bilateralmente, **tendenti alla confluenza con marcato ispessimento dei setti interlobulari** più evidenti in sede basale.”

Decorso clinico (04.01.2015):

TC cerebri + torace + addome completo con mdc (04.01):

“**Addensamenti lobulari confluiti in aspetto di consolidazione compatta** con broncogramma aereo che interessa completamente i lobi inferiori e parzialmente le regioni centrali dei lobi superiori con risparmio delle regioni apicali di entrambi i polmoni. Comparso **versamento pleurico bilaterale** di modesta entità. **Versamento pericardico** con spessore max 16 mm.

Epatosplenomegalia (milza con diametro bipolare 14 cm).

Non linfadenopatie mediastiniche, ascellari, retroperitoneali. Abbondante **versamento liquido peritoneale** nello scavo pelvico.

Non alterazioni riferibili a eventi ischemici o emorragici in fase acuta; non patologici enhancement.”

... Quale direzione prendere?

**Quadro infettivo
correlato a
immunosoppressione**

Neutropenia
Linfopenia
Steroidi ad alte dosi/Rituximab
Possibile deficit immunitario
congenito



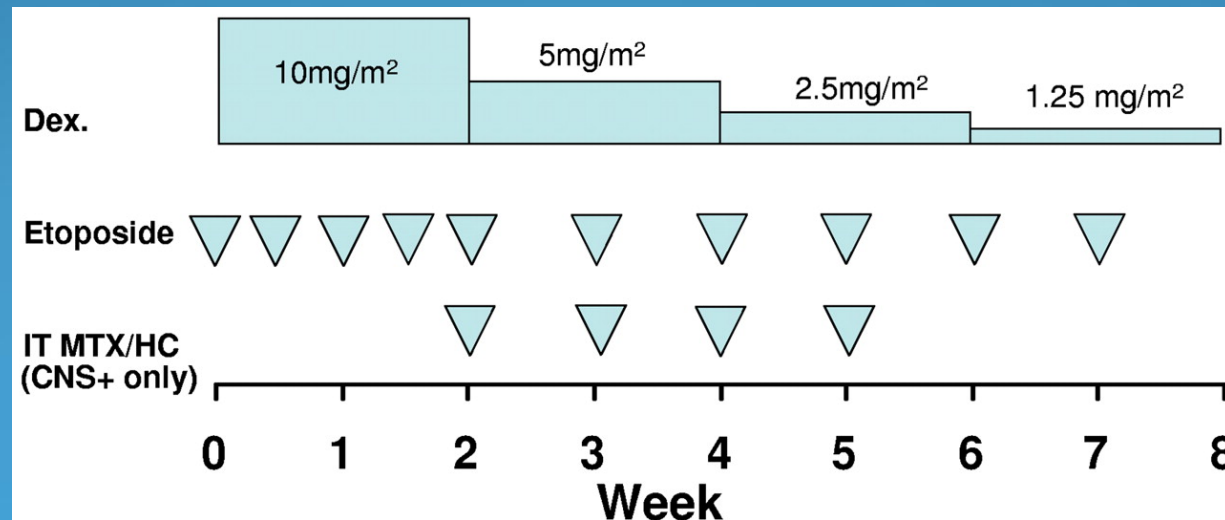
**ARDS correlata a
iperattivazione
immunitaria**

Necessità di ulteriore terapia
immunosoppressiva/citotossica

Terapia sec. protocollo HLH-2004

Fase di "induzione"

- **Desametasone 10 mg/mq per 2 settimane**, 5 mg/mq per 2 settimane, 2.5 mg/mq per 2 settimane, 1.25 mg/mq per 1 settimana; tapering e sospensione nel corso della 8° settimana
- **Etoposide 150 mg/mq x 2 volte/settimana** per le prime 2 settimane, quindi 1 volta/settimana
- **Ciclosporina A** (livello *through* 200 mcg/l) in IC
- Terapia intratecale x 4 (MTX 12 mg IT, prednisolone 10 mg) a partire dalla 3° settimana.



Degenza in Terapia Intensiva

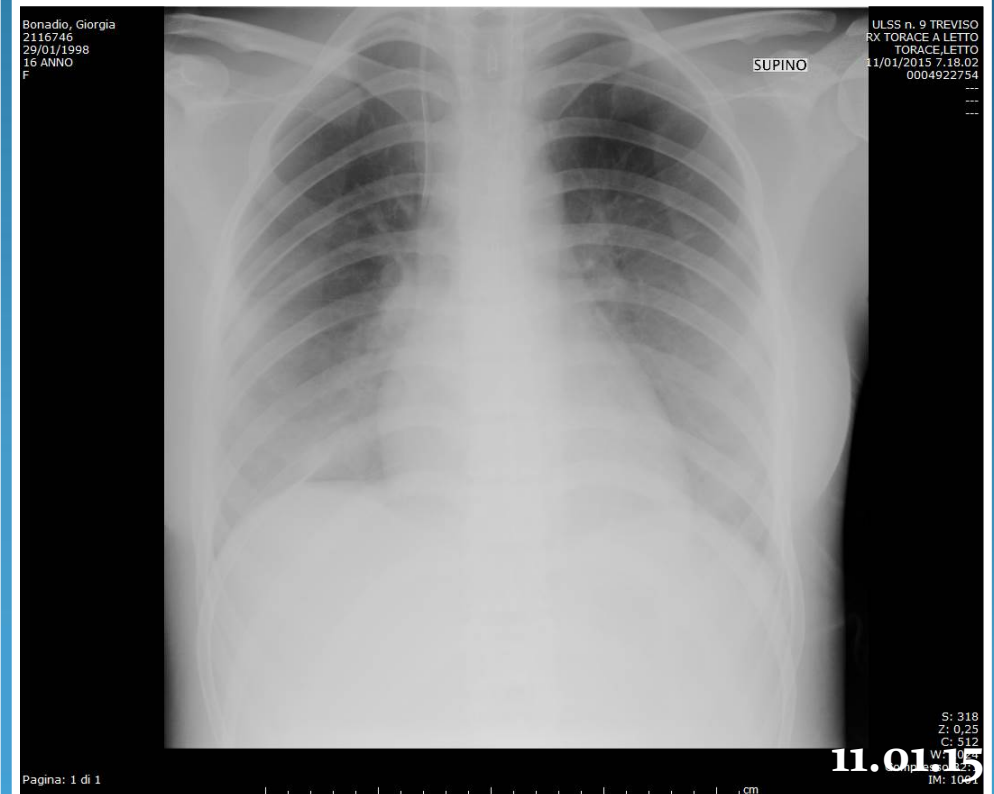
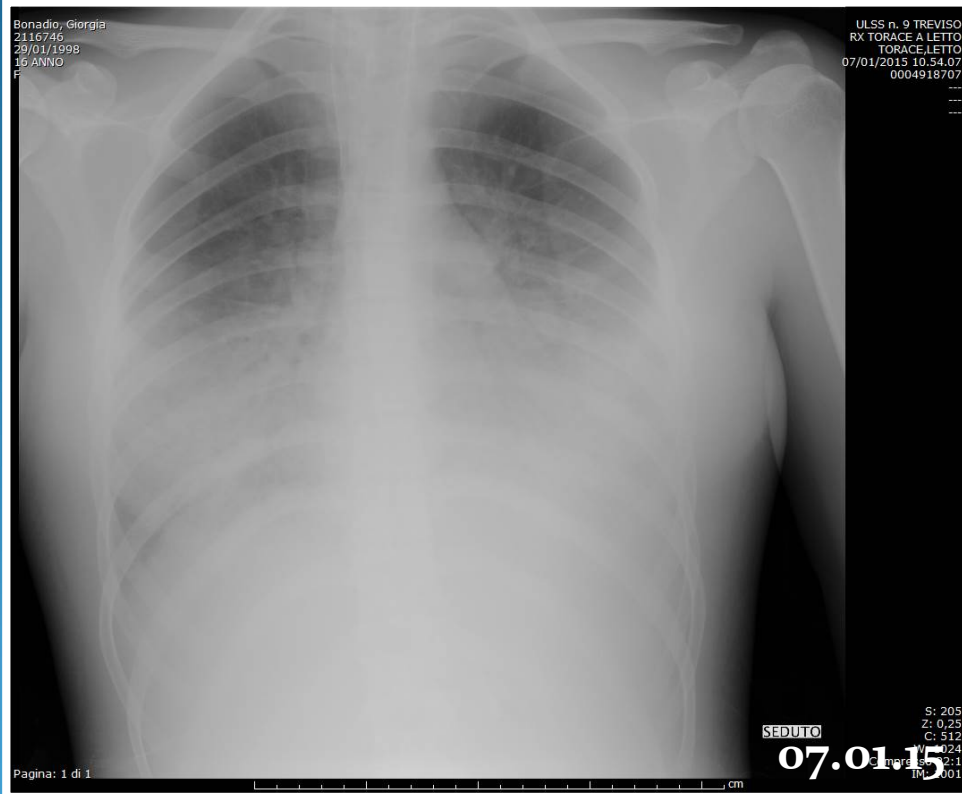
Terapia di supporto

- Ventilazione non invasiva fino al 05.01
- Intubazione e pronazione per persistente e grave ipossiemia dal 05.01
- Vasopressori (noradrenalina) dal 03 al 06.01
- Terapia antimicrobica ad ampio spettro (meropenem, cotrimoxazolo, fluconazolo, aciclovir)
- Immunoglobuline umane ad alto titolo di IgM (5 ml/kg/die per 3 gg)
- Supporto trasfusionale (EC, PLTs, PFC)

Degenza in Terapia Intensiva

Decorso clinico

- Progressivo miglioramento del quadro clinico e radiologico con estubazione il 10.01
- 13.01 crisi convulsiva (iatrogena da sovradosaggio CSA?)



Degenza in Terapia Intensiva

Accertamenti microbiologici

Emocolture: neg

Urinocoltura: neg

Esame colturale di broncoaspirato: neg

Tampone per influenzavirus A/B/H₁N₁: neg

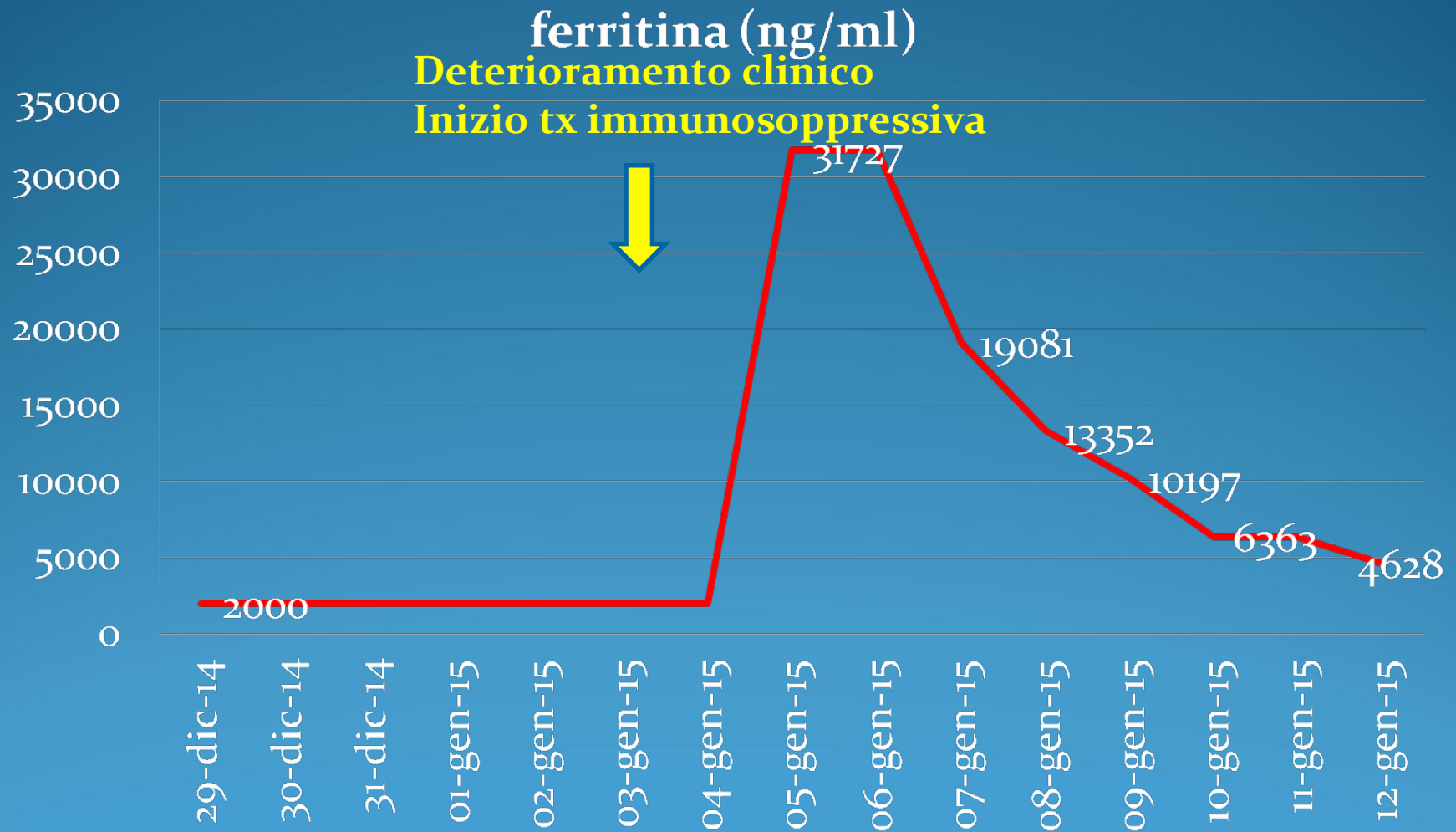
Ag pneumococco, Ag Legionella urinari: neg

Ag Criptococco: neg

CMV-DNA (monitoraggio), HHV6-DNA: non rilevabile

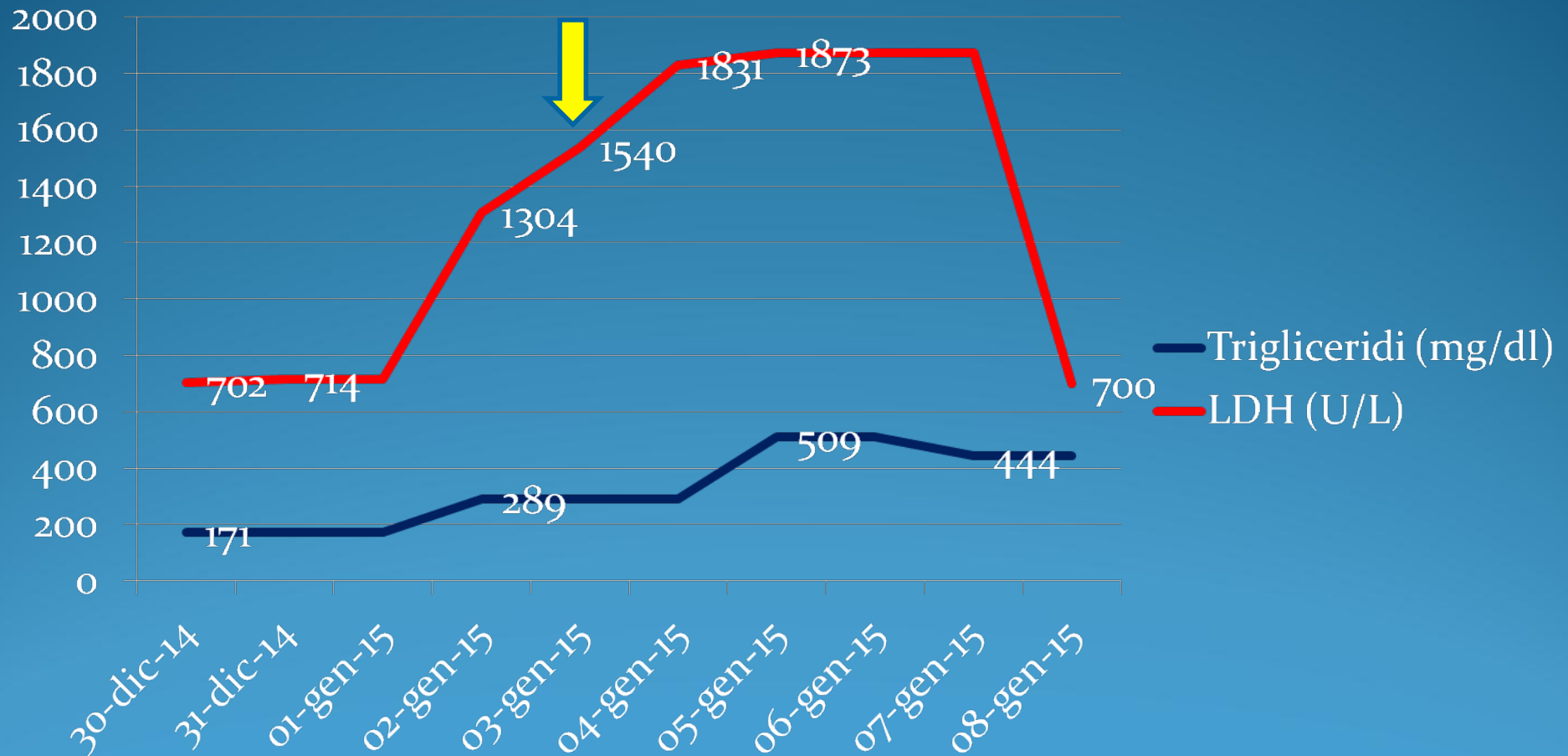
EBV-DNA: 1.0×10^6 copie/ml

Andamento ferritinemia



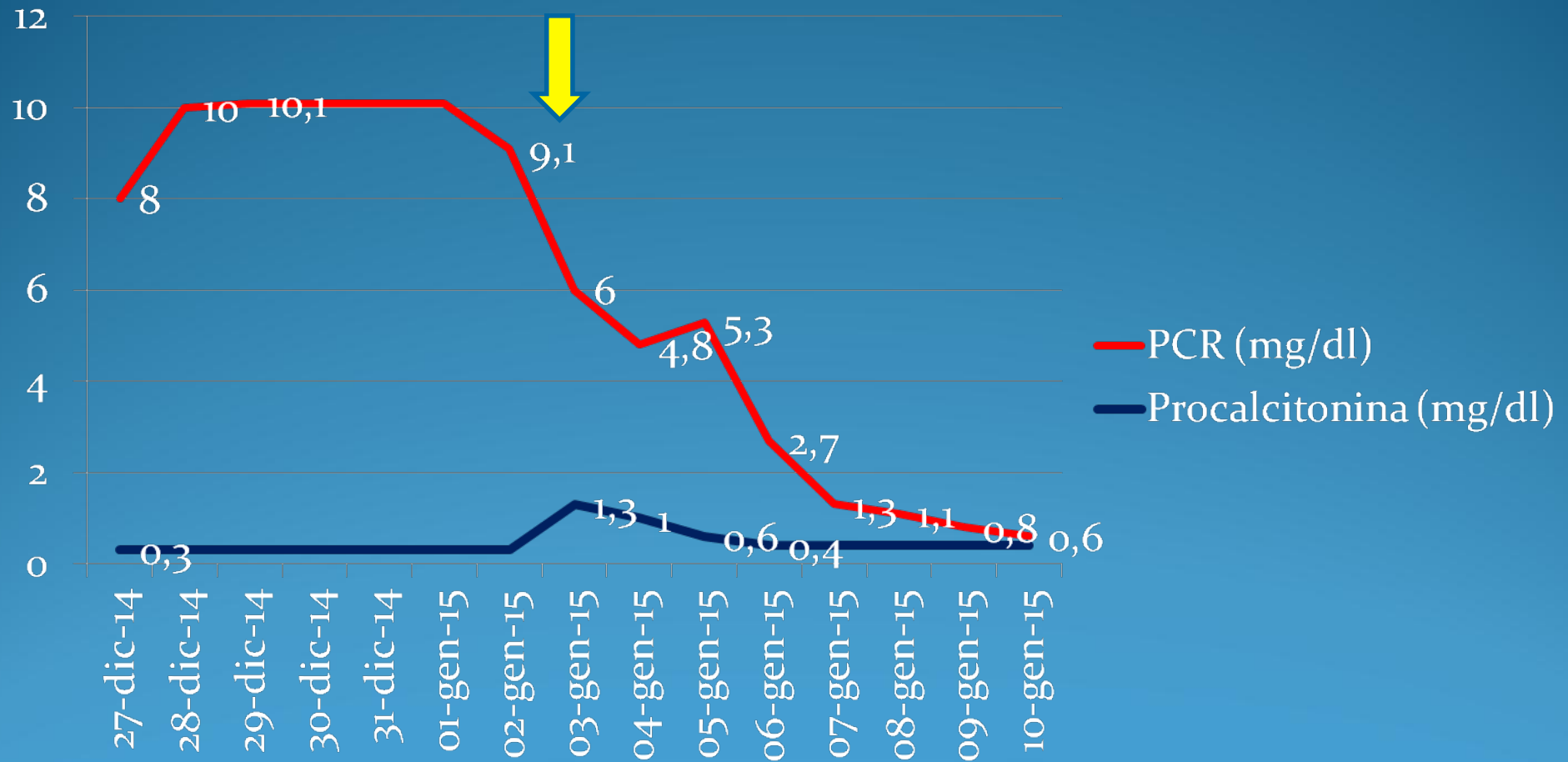
Andamento trigliceridi e LDH

Deterioramento clinico
Inizio tx immunosoppressiva



Andamento PCR e procalcitonina

Deterioramento clinico
Inizio tx immunosoppressiva



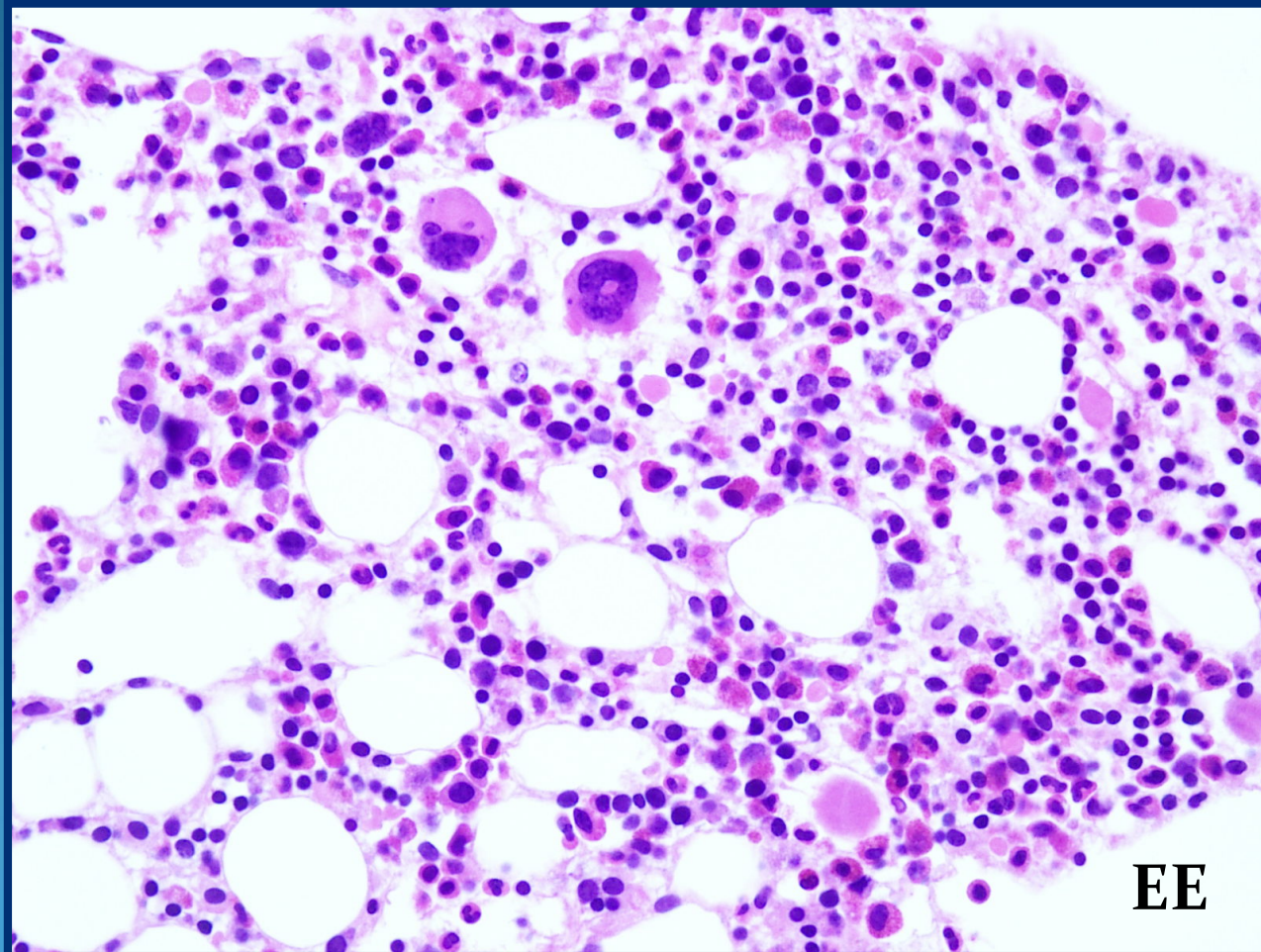
Andamento viremia EBV

EBV (copie x 10⁵/ml)



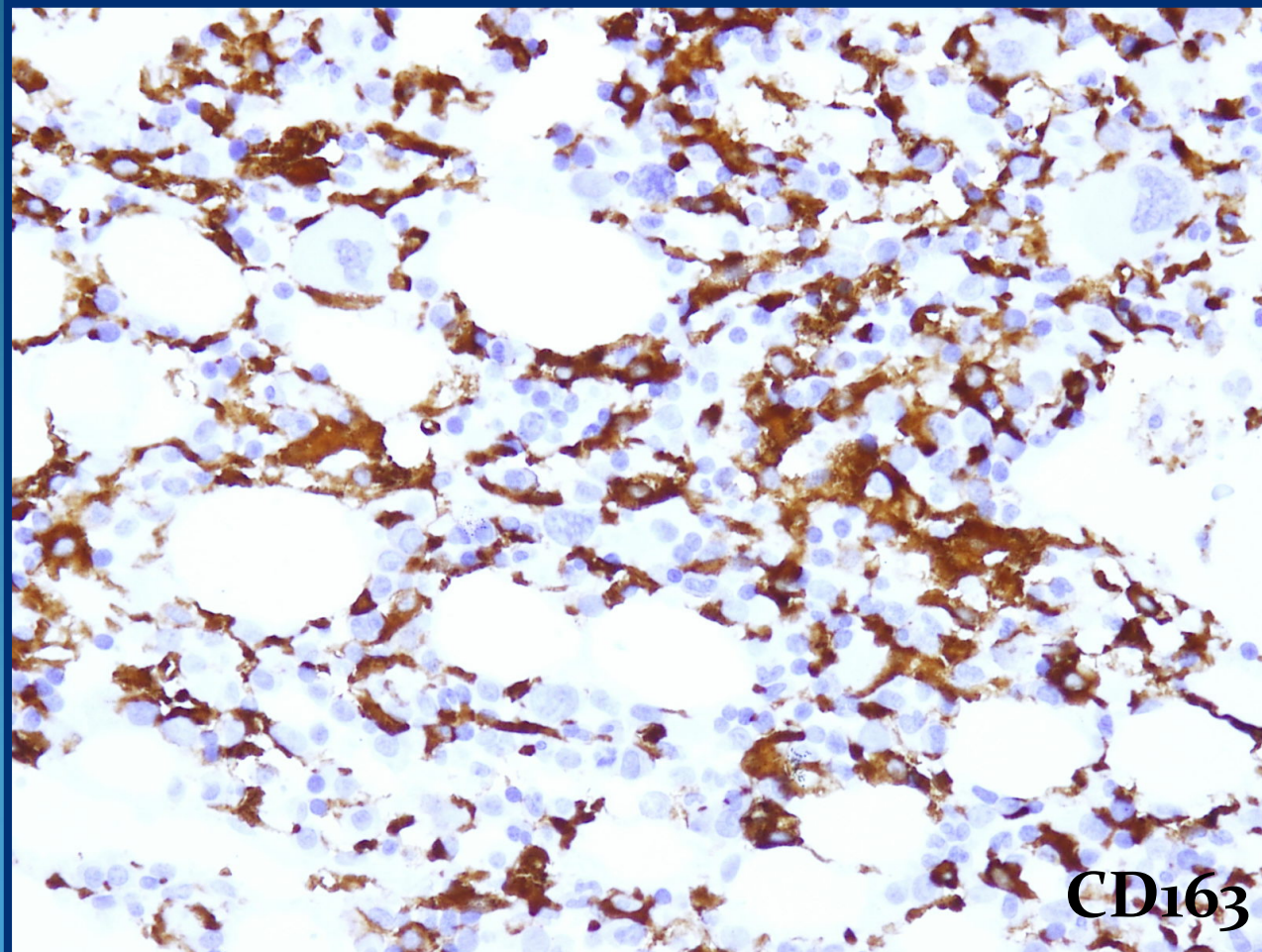
Quadro istologico

Biopsia osteomidollare (30.12.14)



Quadro istologico

Biopsia osteomidollare (30.12.14)



Referto istologico

Biopsia osteomidollare (30.12.14)

- Midollo emopoietico **con riduzione della cellularità** (40%);
- lieve **ritardo maturativo della serie mieloide**;
- presenti **numerosi istiociti**, talora con ampio citoplasma e **minimi aspetti di emofagocitosi**.
- Si associa **popolazione linfoide T cellulare** costituita da elementi di piccola taglia, a distribuzione diffusa, che costituiscono il 10% circa della cellularità totale

Trasferimento in Oncoematologia pediatrica di Padova (14.01.15)

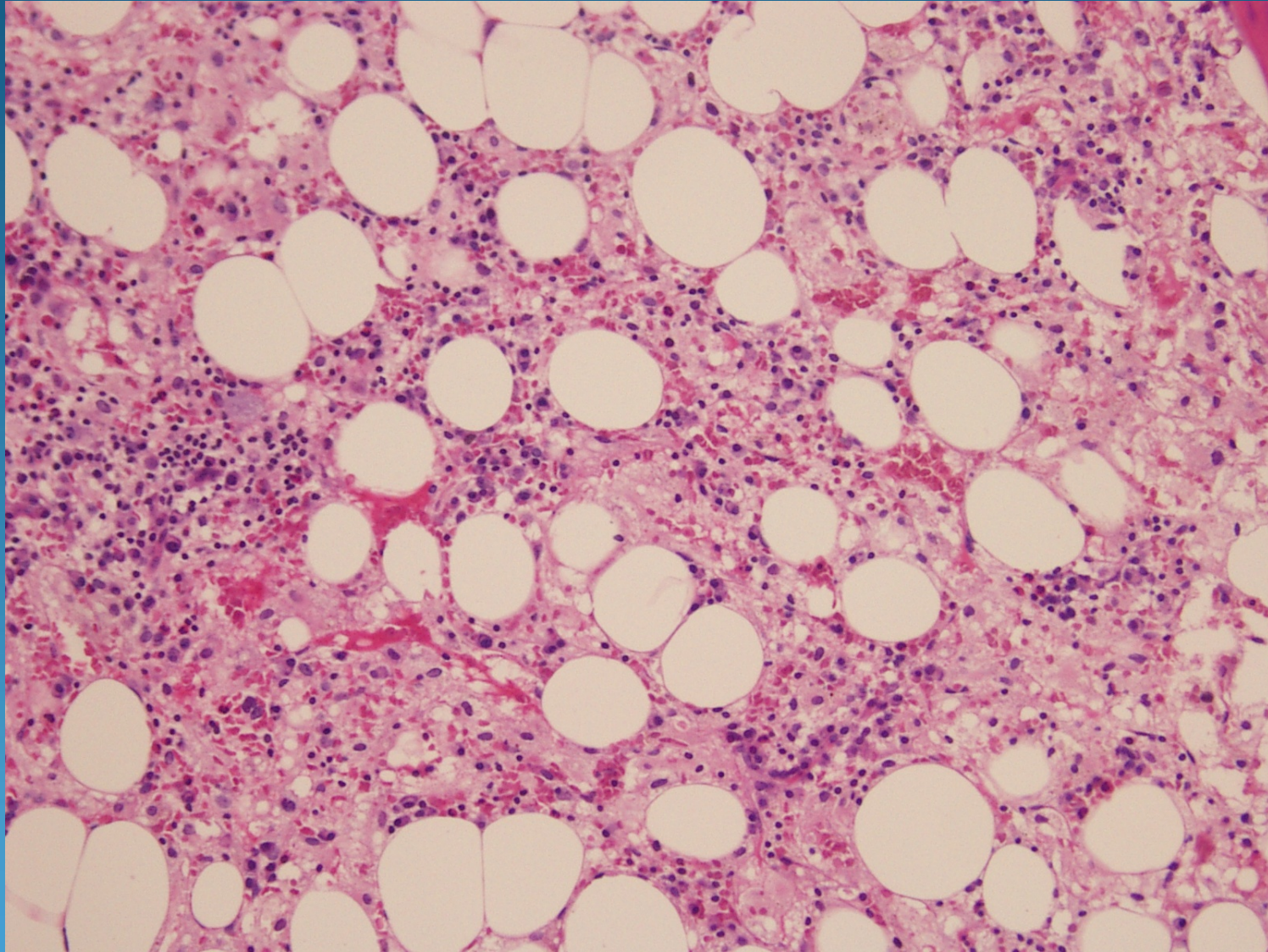
Esami bioumorali	
Ferritina (ng/ml)	3077
D-dimero (ng/ml)	1000
AST, ALT, LDH	Nei limiti
EBV-DNA (copie/ml)	7320 (19.01)
Ricerca mutazioni FLH	In corso
Agoaspirato midollare (rivalutazione 20.01)	Cellularità normorappresentata e polimorfa; minimi segni di emofagocitosi. EBV-DNA 44.168 copie/ml
Es. chimico fisico e citologico CSF	Liquor acellulato. In corso EBV-DNA

- Proseguita terapia secondo protocollo HLH-2004 con progressivo miglioramento clinico
- Emocromo alla dimissione: GB 5400/mmc
- (N 2700/mmc), Hb 8.8 g/dl, PLTs 162.000/mmc.

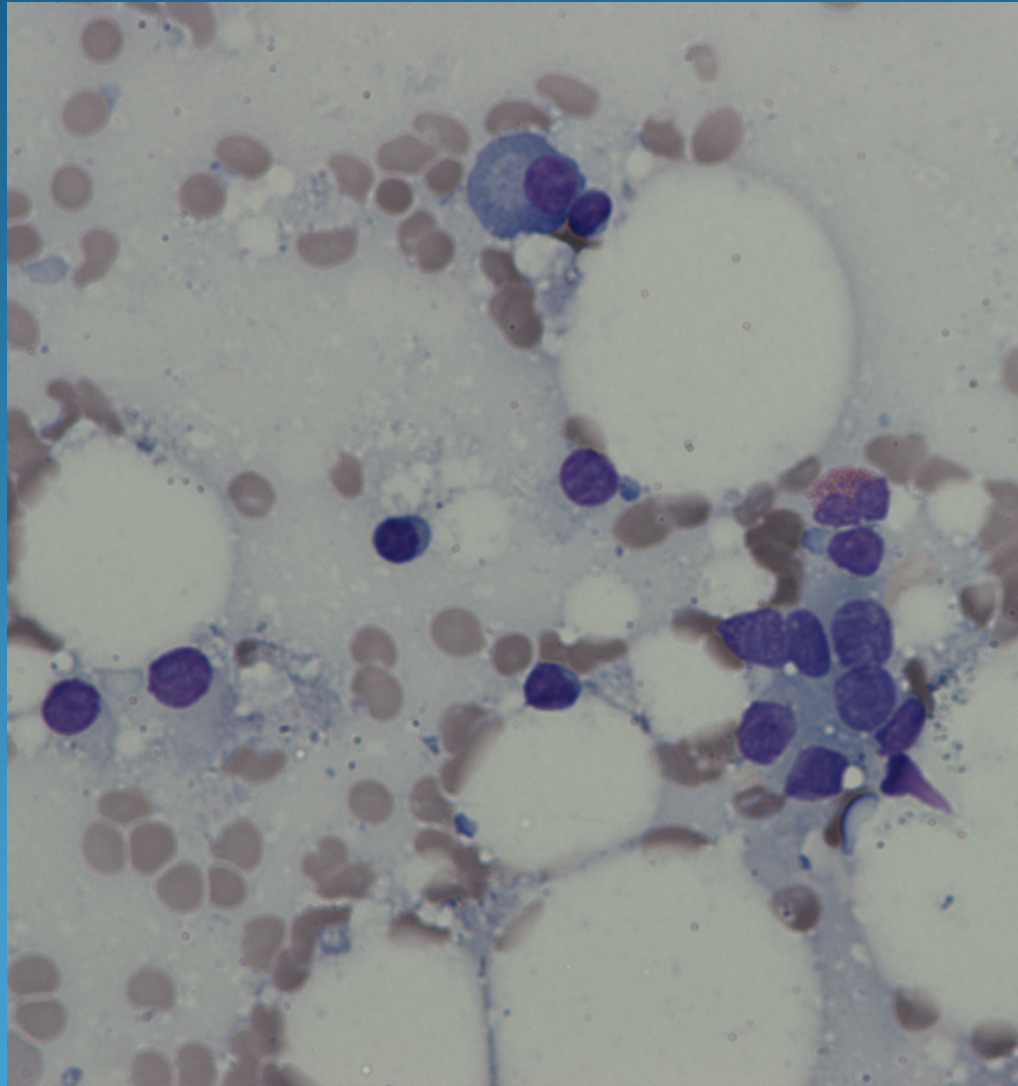
... Cosa abbiamo imparato ?

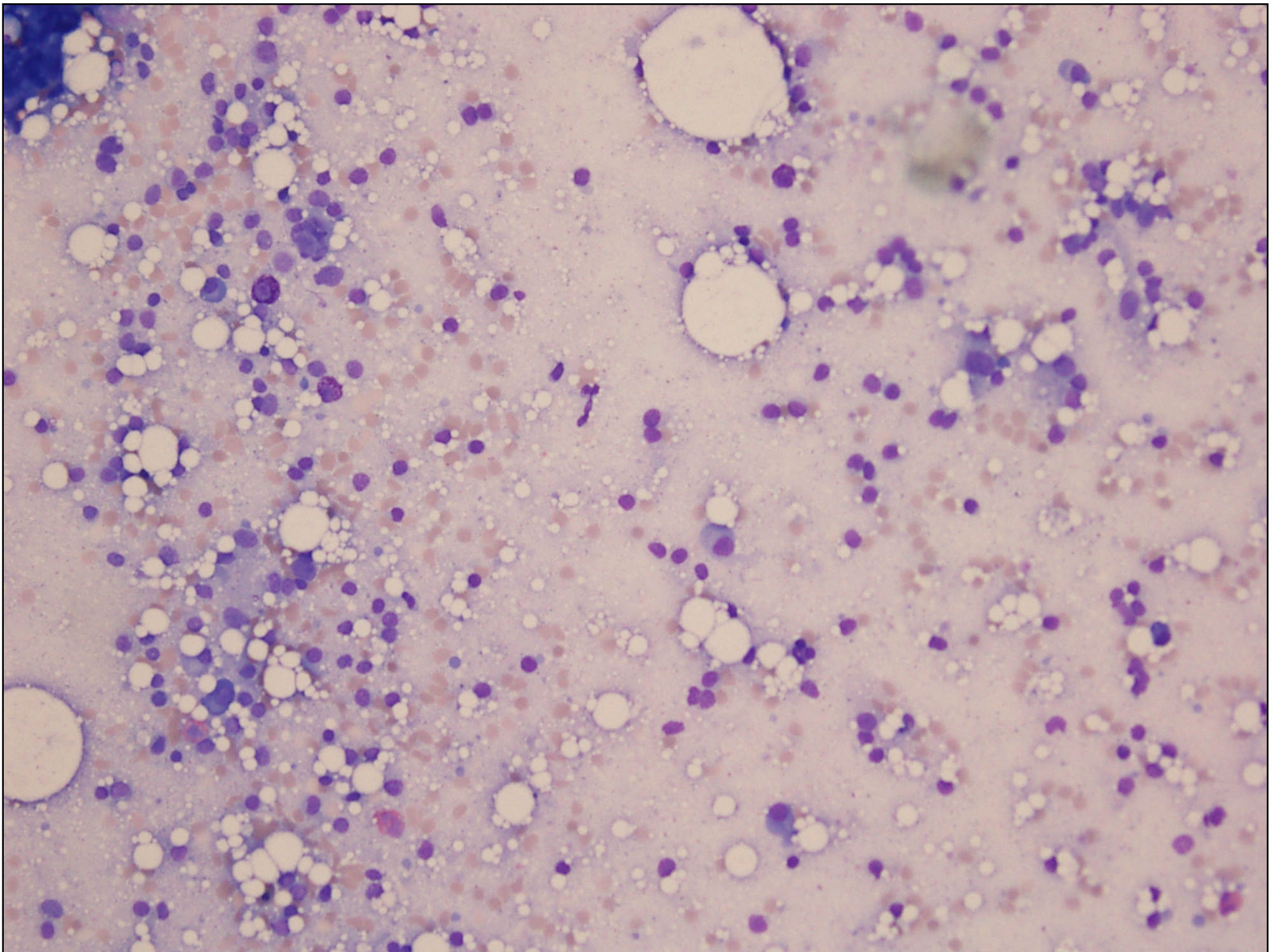
- Rischio di deterioramento clinico acuto e rapidamente fatale
- Necessità di strettissimo monitoraggio clinico e laboratoristico dei parametri di “attività” di malattia e di funzionalità d’organo
- La tempestiva istituzione di adeguata terapia immunosoppressiva ha un impatto fondamentale sull’outcome clinico

Biopsia osteomidollare (29.09.16)

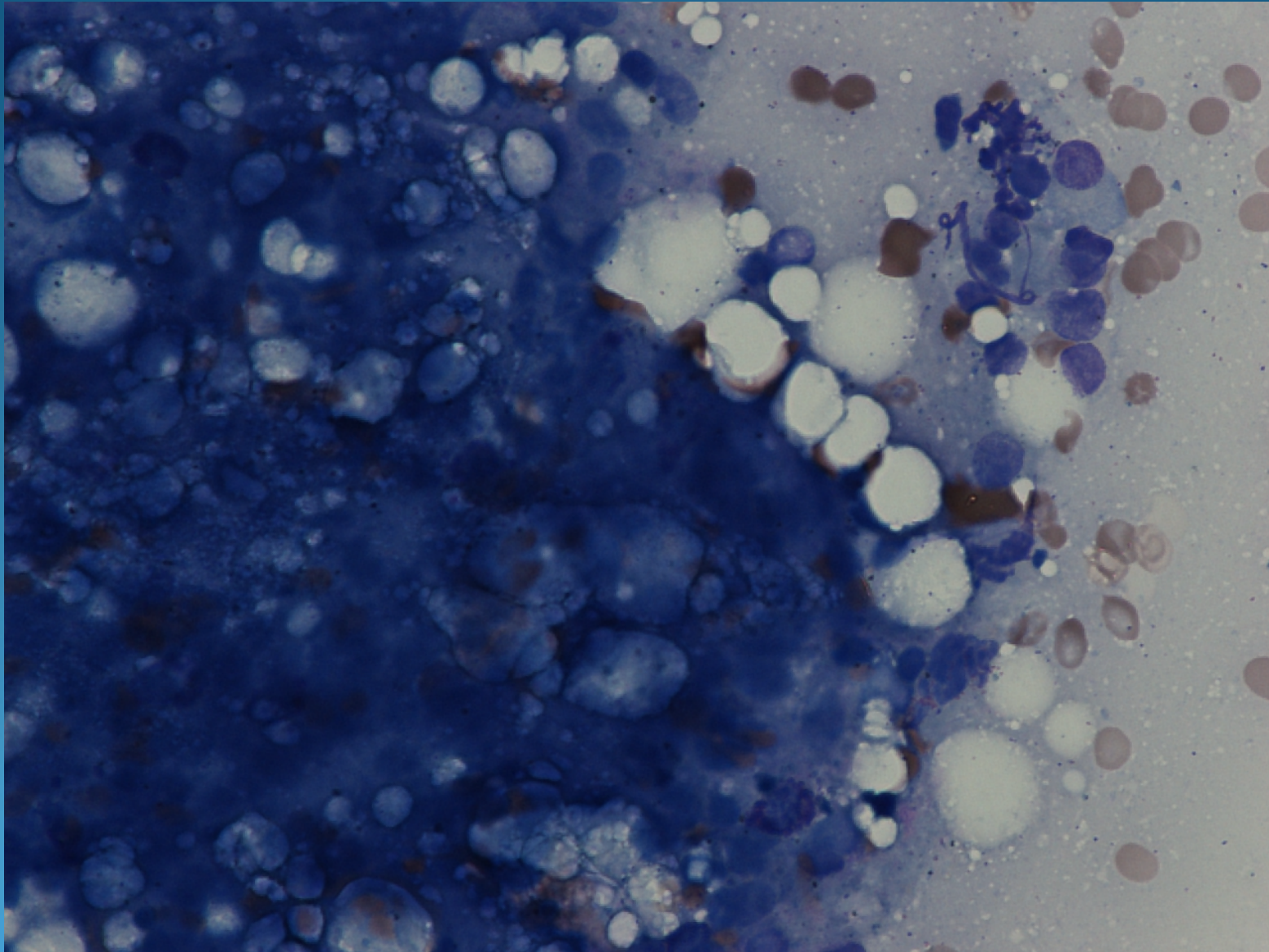


Agoaspirato midollare (29.09.16)





Agoaspirato midollare (29.09.16)



Accertamenti diagnostici

Valutazione midollare

Esame morfologico di agoaspirato midollare (29.02.16):

Cellularità severamente ridotta.

Linee cellulari granulocitopoietica, eritropoietica e megacariocitaria severamente depresse e con ritardo maturativo.

Infiltrato linfocitario e plasmacellulare.

Numerosi istiociti con aspetti sospetti per emofagocitosi

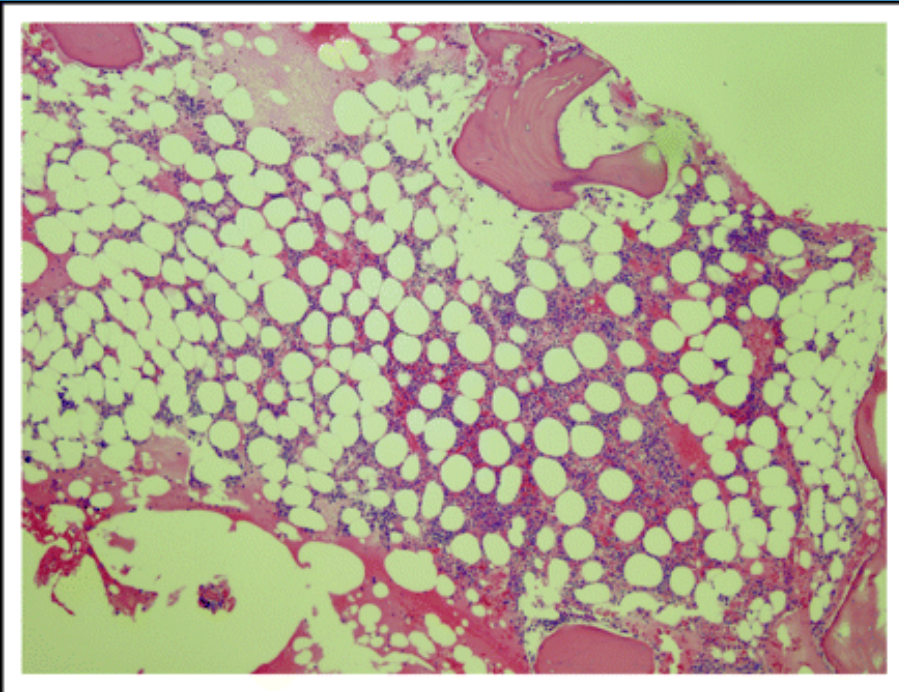
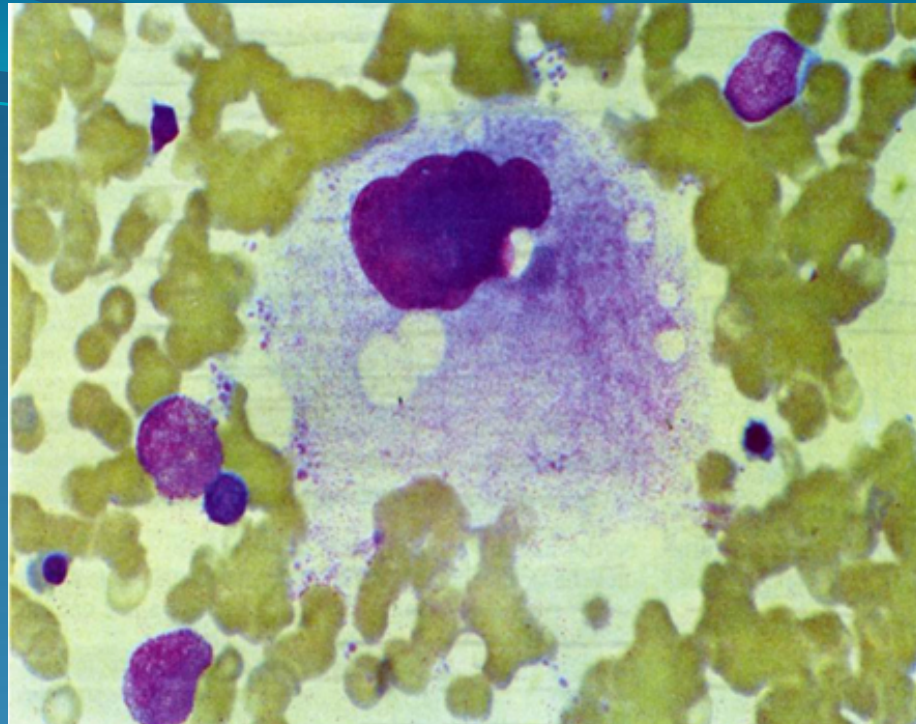
Biopsia osteomidollare (29.02.16)

Cellularità del 15%.

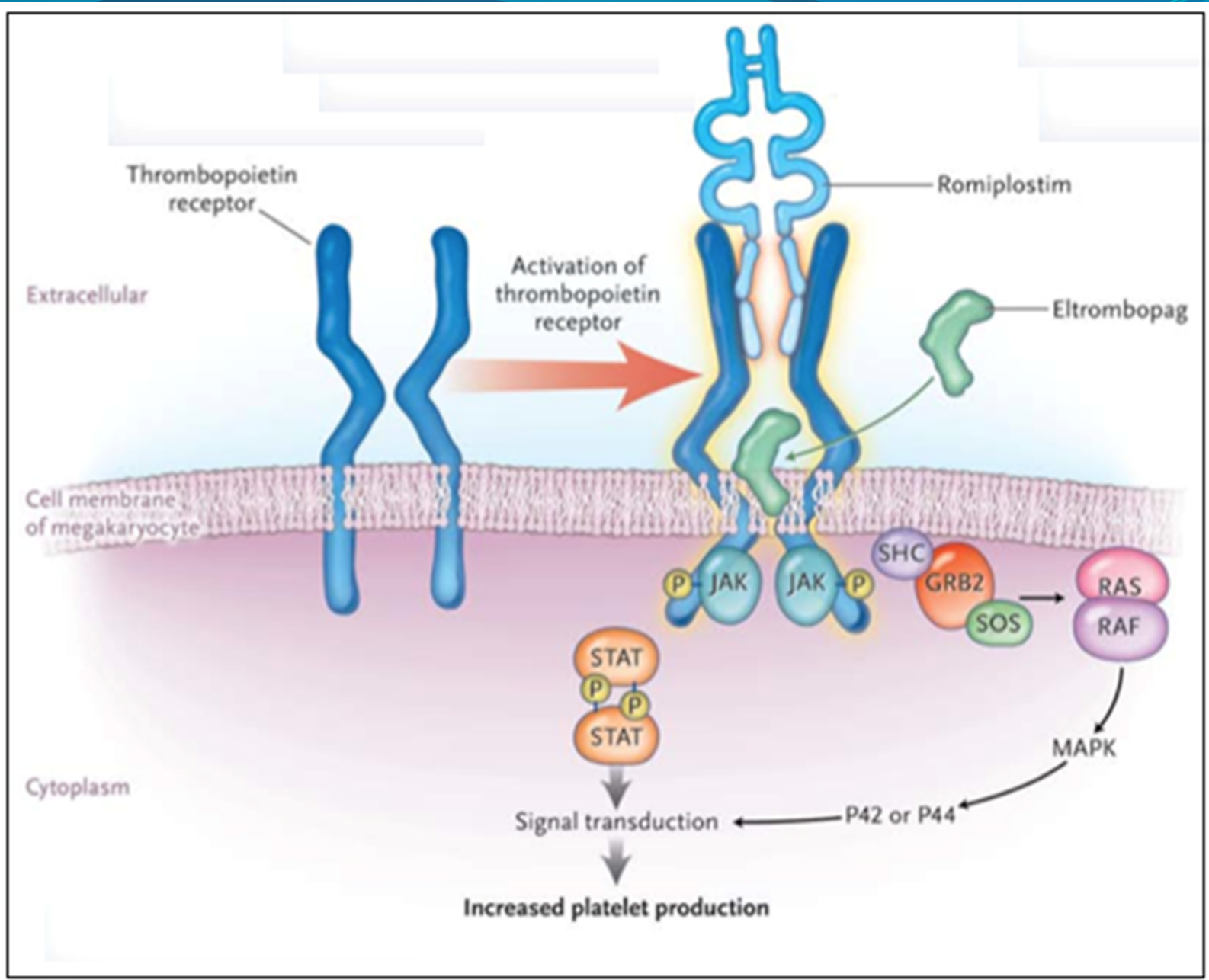
Linee cellulari (componente mieloide e eritroide) iporappresentate con rapporto mielo-eritroide circa 1:1 e con ritardo maturativo. Presente marcata espansione della serie istiocitaria con diffusi aspetti di **attivazione fagica** e focali fenomeni di **emofagocitosi**.

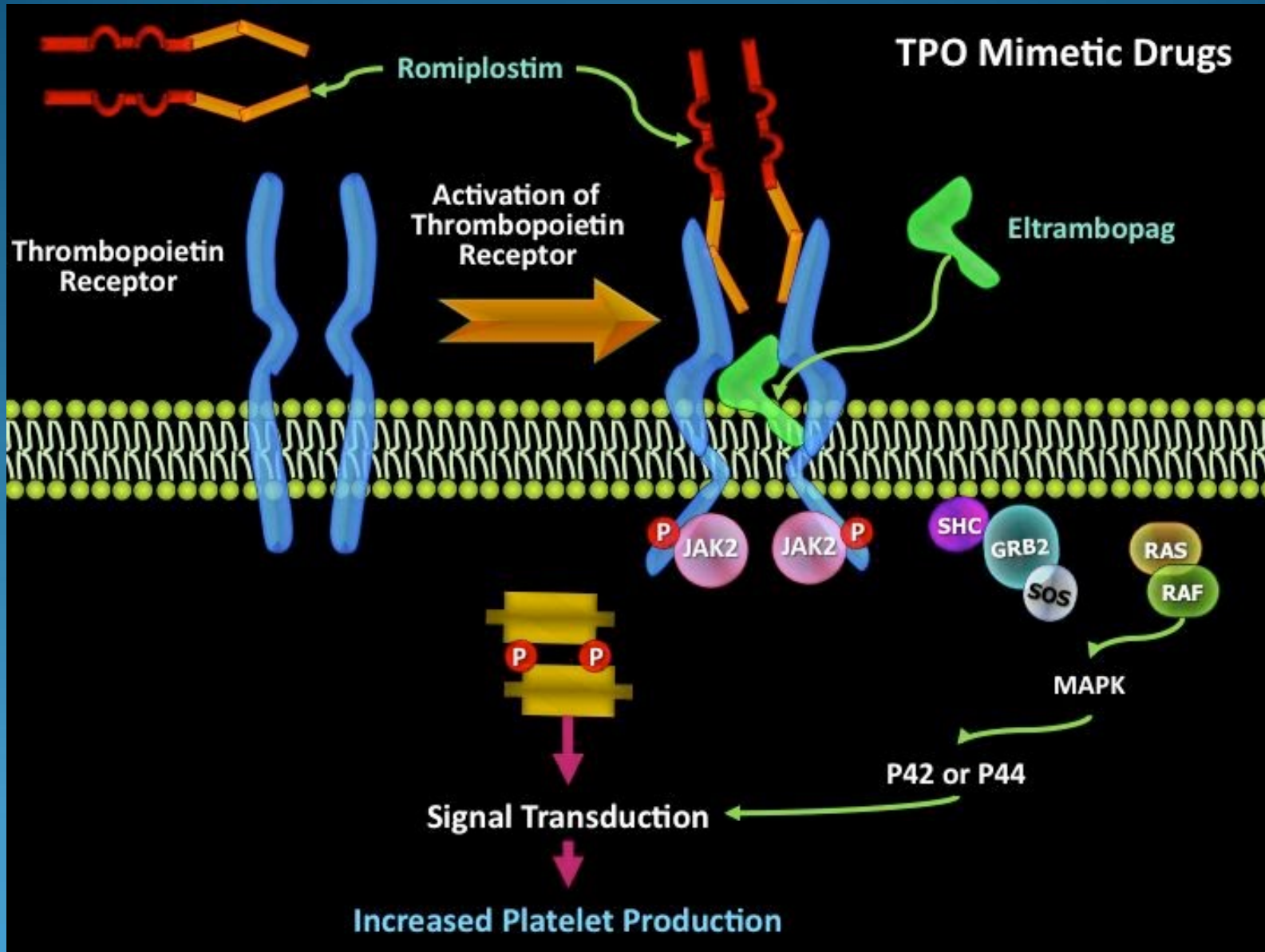
Megacariociti 1-2 per HPF.

Presente popolazione linfoide di piccola taglia, a distribuzione intertrabecolare, pari al 10% della cellularità totale, e sparsi elementi plasmocitari di significato reattivo.



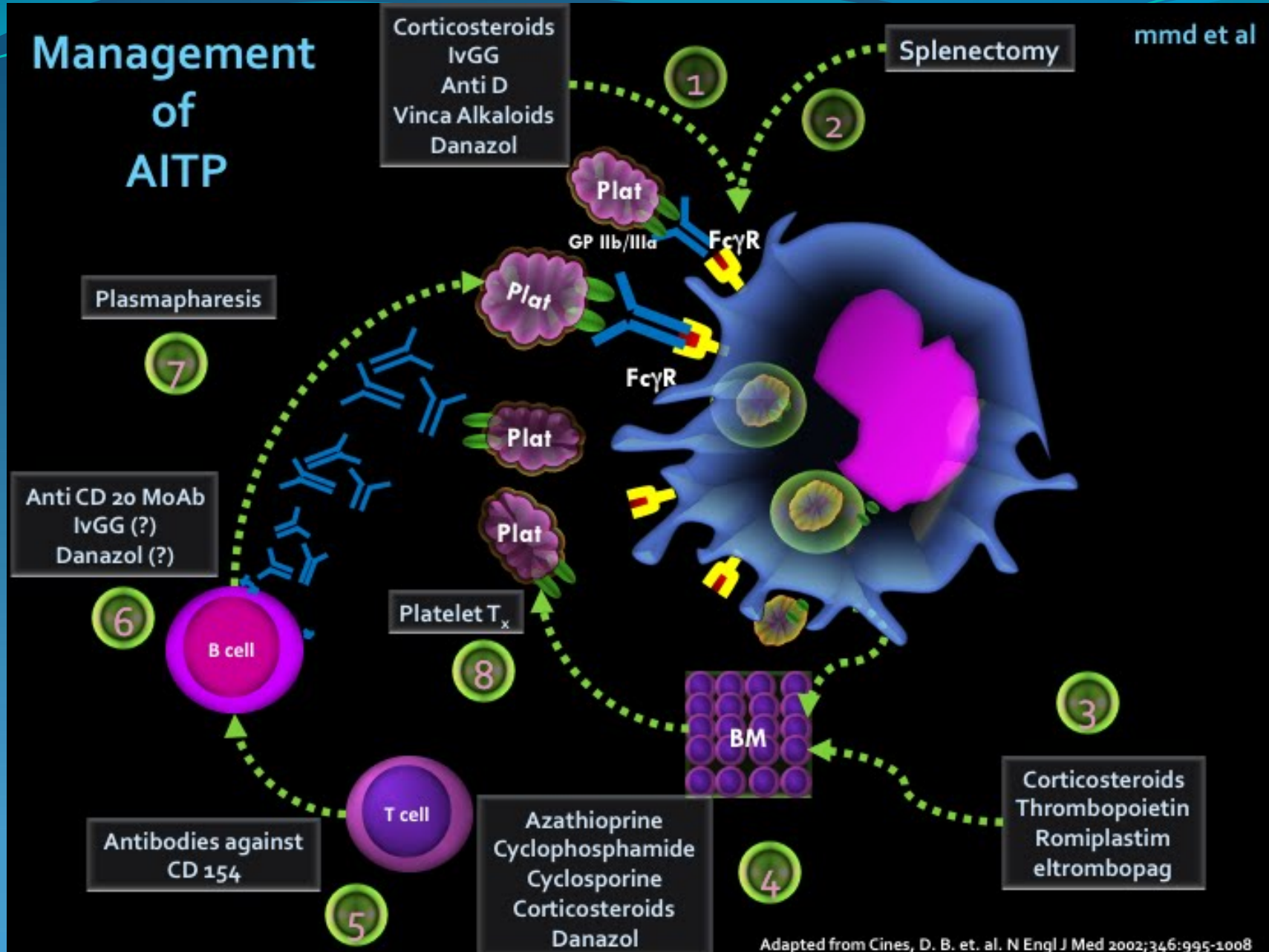
Trombocitopenia amegacariocitica
congenita (CAMT)?



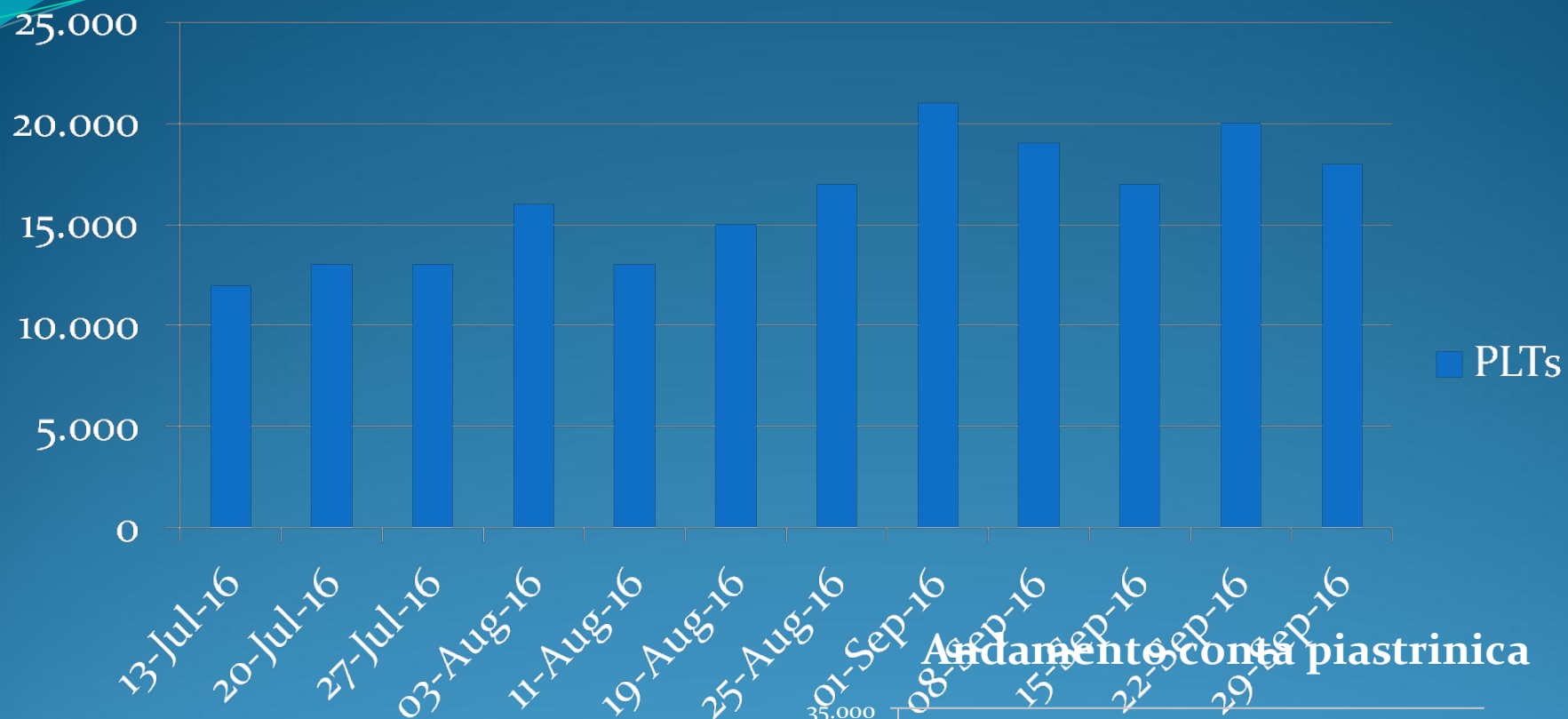


Management of AITP

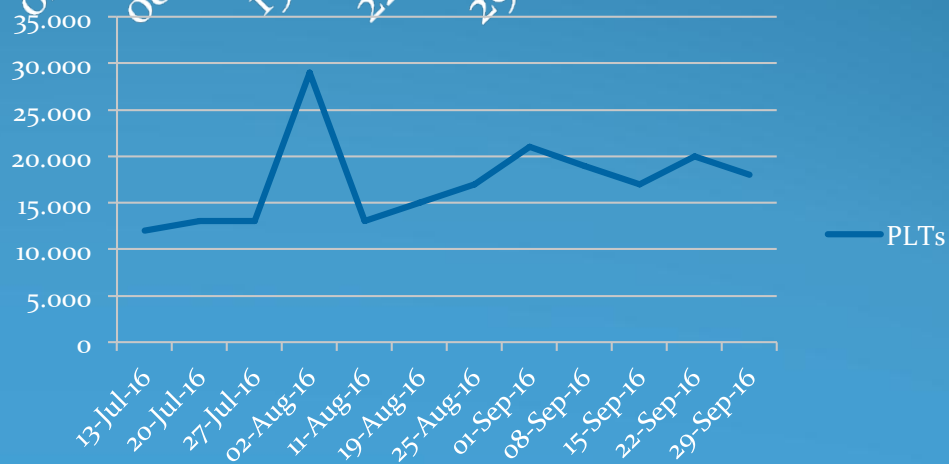
mmd et al



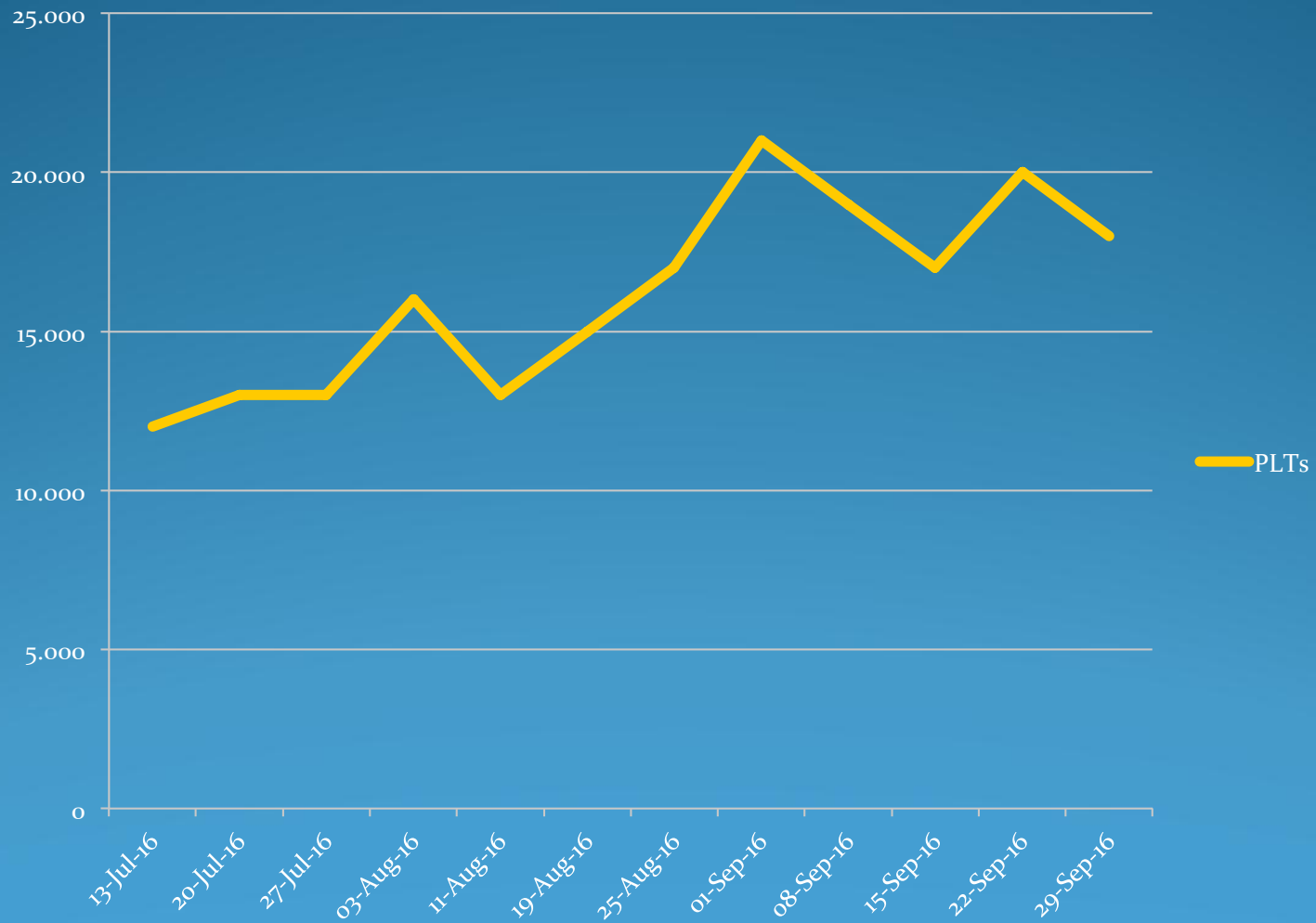
PLTs



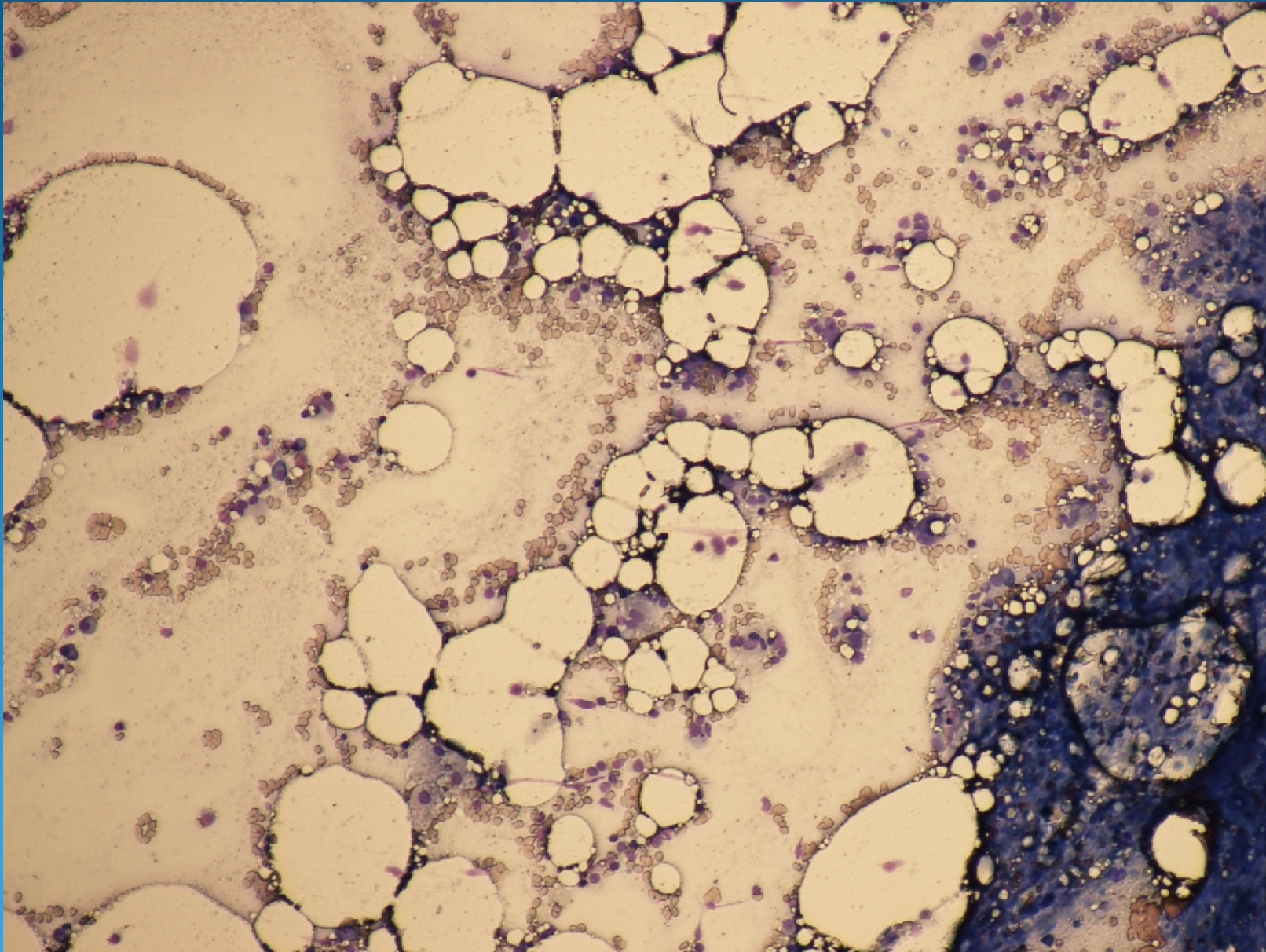
Andamento conta piastrinica



Andamento conta piastrinica



Agoaspirato midollare (29.09.16)



Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH)

- Sindrome da iperattivazione del sistema immunitario (SI) e dei processi infiammatori con conseguente danno tissutale
- Patogenesi: perdita dei normali meccanismi di downregolazione dei macrofagi e linfociti attivati
- Più frequente in età pediatrica (0-18 mesi d'età, maggiore incidenza < 3 mesi), ma riscontrabile a qualsiasi età
- M/F = 1:1
- 25% forme familiari (mutazioni geniche, trasmissione autosomica recessiva)
75% forme sporadiche o acquisite
- Eventi “trigger” (infezioni virali/altri eventi che alterano l'omeostasi del SI es. malattie linfoproliferative o autoimmuni)

Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH)

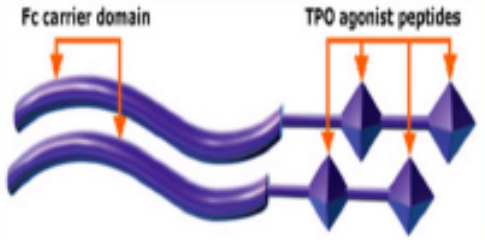
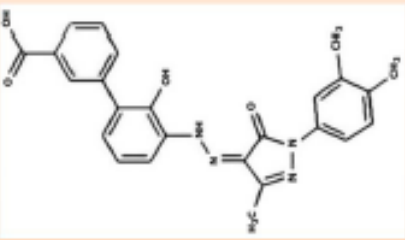
Presentazione clinica	
Febbre	93-96%
Splenomegalia	69-97%
Epatomegalia	67%
Linfadenopatie	33%
Rash	31%

Manifestazioni organo-specifiche	
Sintomi neurologici (crisi epilettiche, alterazioni dello stato di coscienza, atassia, PRES, neuropatia periferica demielinizzante)	33%
Insufficienza respiratoria (ARDS/infezioni polmonari)	42%
Insufficienza renale/iponatriemia	16%
Alterazioni cutanee (rash, eritrodermia, edema, porpora/petecchie)	25%
Diatesi emorragica	

Linfoistocitosi emofagocitica

Alterazioni laboratoristiche

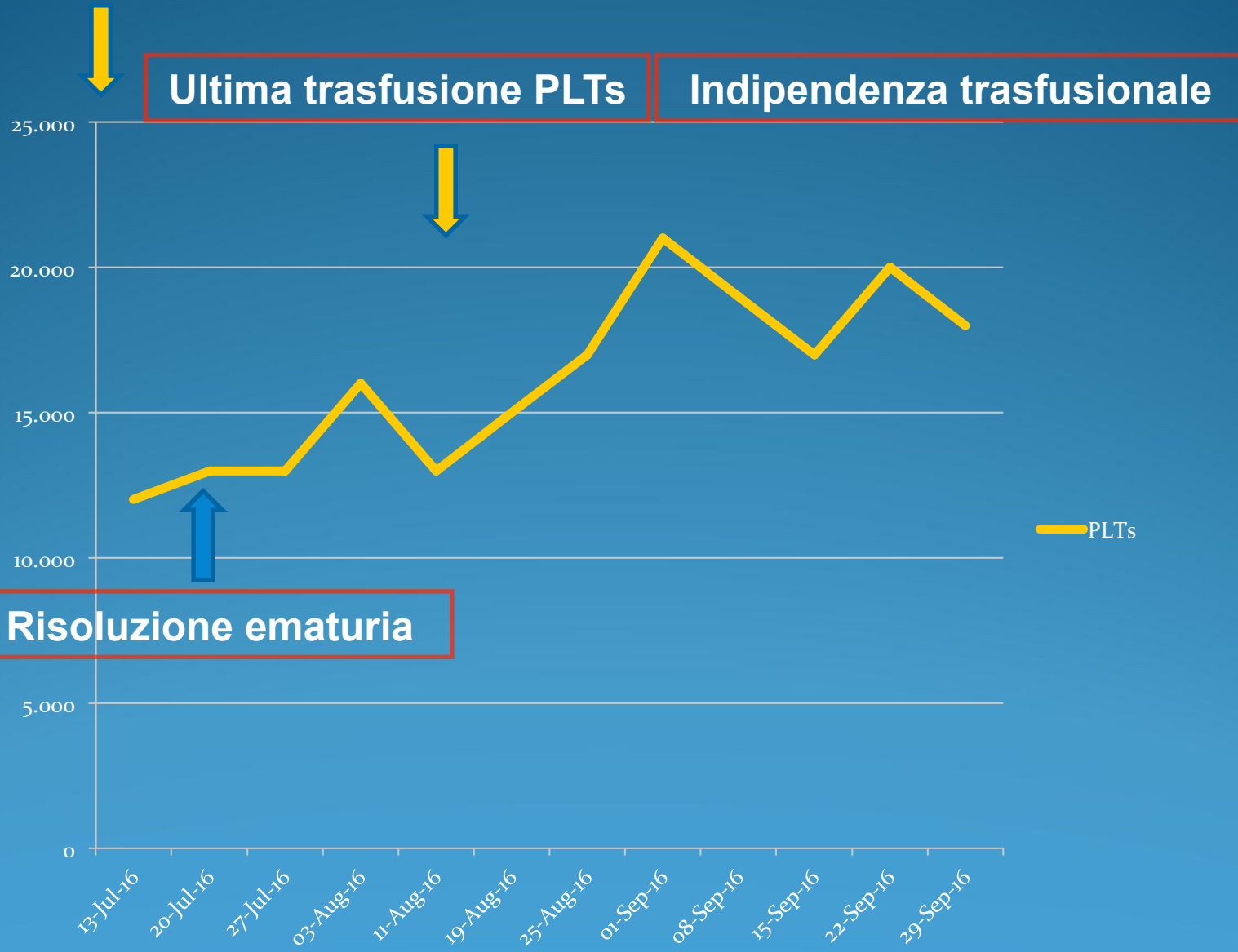
Citopenia (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	80%
Iperferritinemia > 500 ng/ml	93% (mediana 3000 ng/ml)
Alterazione indici di funzionalità epatica (AST, ALT, gGT, bilirubina, LDH) > 3 volte i limiti superiori del range	50-90%
Ipertrigliceridemia	68%
Alterazione parametri emocoagulativi	
Alterazioni CSF	50%

	Romiplostim	Eltrombopag
Brand Name	Nplate	Promacta
Structure	 <p>The diagram illustrates the structure of Romiplostim. It consists of two Fc carrier domains (represented by purple wavy lines) linked to a peptide backbone. This backbone is further attached to several TPO agonist peptides (represented by purple diamond shapes). Arrows point from the labels 'Fc carrier domain' and 'TPO agonist peptides' to their respective parts in the structure.</p>	 <p>The chemical structure of Eltrombopag is shown, featuring a central imidazole ring substituted with a 4-hydroxyphenyl group, a 2-hydroxyphenyl group, and a 4-(4-oxophenyl)phenyl group.</p>
	Peptide TPO receptor agonist	Non-peptide TPO receptor agonist
FDA approval	Refractory ITP	Refractory ITP and HepC to support INF therapy
Route	SubQ	PO
Starting Dose	1 mcg/kg once weekly	50 mg (25 mg Asian ethnicity) daily
Maximum Dose	10 mcg/kg once weekly	75 mg daily

Decorso clinico (29.02.16)

- **Febbre** persistente (TC max 39°C)
- **Insufficienza respiratoria** rapidamente ingravescente
- **Insufficienza di cuore dx**
- **Diatesi emorragica** (metrorragia, ematuria)
- Stabilità emodinamica
- Non segni di insufficienza renale e/o epatica
- Non segni/sintomi neurologici

**START Romiplostim
10 mcg/kg/settimana**



Ultima trasfusione PLTs

Indipendenza trasfusionale

Risoluzione ematuria

PLTs

Decorso clinico

Provvedimenti terapeutici

Inibizione del processo infiammatorio:

Terapia immunosoppressiva sec protocollo HLH-2004 (Desametasone, Etoposide, Ciclosporina) dal 01.03.16

Trattamento specifico della condizione "trigger"

Terapia antibiotica mirata: Cefepime

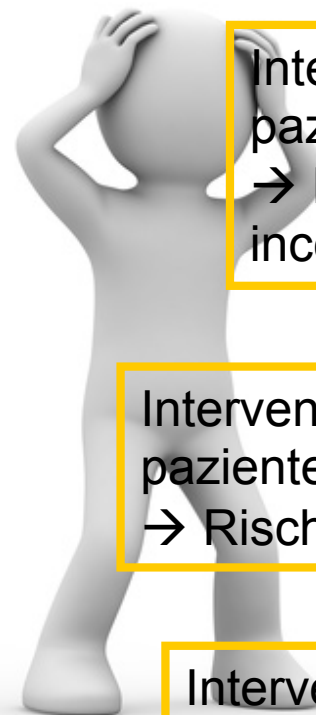
Rimozione della ostruzione ureterale sn: Posizionamento di catetere ureterale mono-J per via endoscopica retrograda il 29.02.16

Terapia immunosoppressiva in pz con **severa neutropenia e infezione in atto**
→ Rischio di infezione incontrollata

Intervento chirurgico in paziente con **severa piastrinopenia**
→ Rischio di sanguinamento incontrollato

Intervento chirurgico in paziente con **severa neutropenia**
→ Rischio di ulteriori complicanze infettive

Intervento chirurgico in paziente con **iperattivazione del SI**
→ Rischio di esacerbazione del processo infiammatorio incontrollato



Decorso clinico: Complicanze infettive

Chen, Meizhen
1385608
13/05/1979
36 ANNO
F

A PRESIDIO OSPEDALIERO DI TREVISO
TAC TORACE + ADDOME COMPLETO CON MDC
venosa 1,25
29/02/2016 10:51:25
0005357170

LOC: -372,50
THK: 1,25
FFS



Urosepsi da **E. coli plurisensibile**
secondaria a pielonefrite sn
in ureterolitiasi ostruente
(27.02.16)

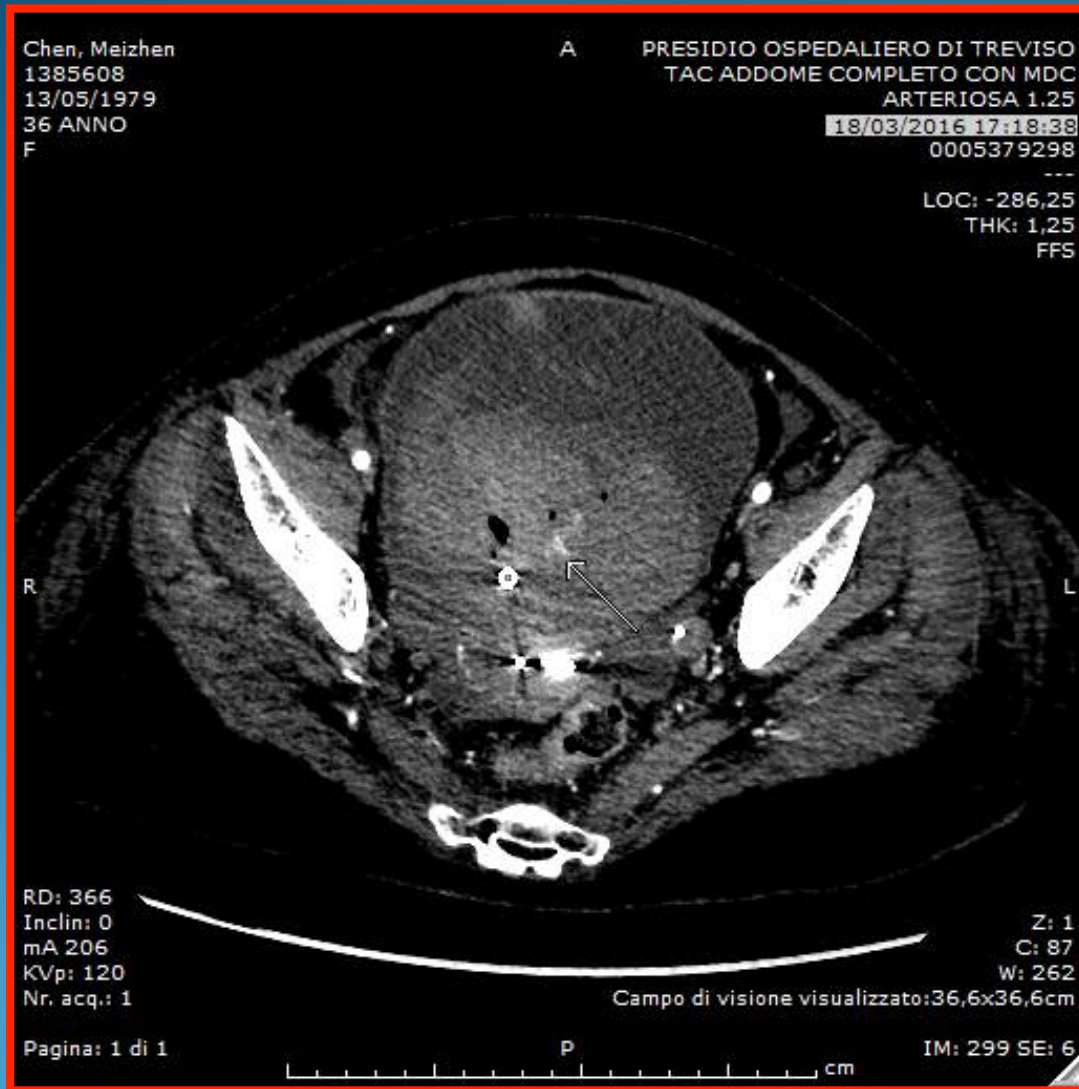


**Posizionamento mono-J
sn (29.02.16)**

Cefepime

Decorso clinico

Complicanze emorragiche



Macroematuria severa e persistente con coaguli ostruenti

Severa anemizzazione con ipotensione da **emorragia endovesicale massiva** (18.03.16)



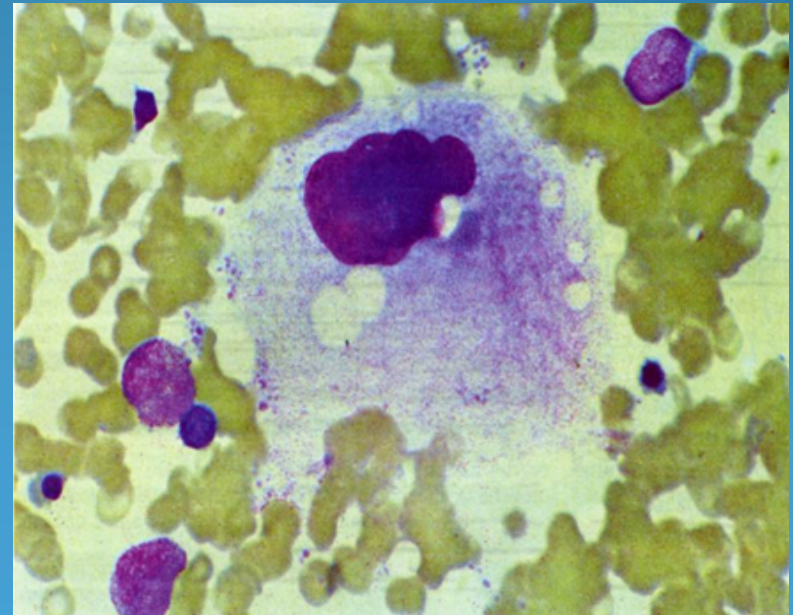
Rimozione endoscopica parziale del coagulo endovesicale

Posizionamento di lavaggio vescicale continuo

Supporto trasfusionale con emazie concentrate e concentrati piastrinici

Rivalutazione midollare

- Riduzione progressiva fino a risoluzione dell'attivazione macrofagica e della emofagocitosi
- Incremento della cellularità
- Maturazione delle linee granulocitopoietica ed eritropoietica
- Severo deficit della megariocitopoiesi



TC collo-torace addome con mdc

In sede toracica:

- Falda liquida in entrambi cavi pleurici > dx
- Tronco comune dell' arteria polmonare di destra lievemente aumentato di diametro... con **ingrandimento delle camere cardiache di destra** come in un quadro di possibile **ipertensione polmonare**.
- Non segni di TEP
- Non linfadenomegalie mediastiniche

Accertamenti strumentali

TC torace-addome con mdc

In sede addominale:

- **Fegato particolarmente ingrandito... Edema degli spazi portali**
- **Ectasia del bacinetto renale di sinistra... sostenuta da ureterolita nel tratto prossimale dell'uretere di sinistra**
- **Pielonefrite focale sn**
- **Linfonodulia centimetrica in sede periaortica**
- **Discreta falda liquida endoperitoneale.**

Accertamenti diagnostici

Valutazione midollare

- Cellularità severamente ridotta (15%)
- Linee mieloide e eritroide severamente depresse e con ritardo maturativo
- Megacariociti scarsamente rappresentati (1-2 per HPF)
- Marcata espansione della serie istiocitaria con diffusi aspetti di **attivazione fagica** e focali fenomeni di **emofagocitosi**
- Presente popolazione linfoide di piccola taglia e elementi plasmocitari di significato reattivo.
- Cariotipo: 46XX

Terapia sec. protocollo HLH-2004

Fase di mantenimento

- Desametasone 10 mg/mq per 3 giorni, riciclo ogni 2 settimane, alternate a
- Etoposide 150 mg/mq x 2 dosi, riciclo ogni 2 settimane
- Ciclosporina A (livello *through* target: 200 mcg/l) per os – cont.