



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa:

Università degli Studi di Padova
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

Scuola di Dottorato di Ricerca in:

Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali

Indirizzo in:

Scienze Geriatriche ed Ematologiche

XXIII° Ciclo

**IDENTIFICAZIONE DEI CASI DI TROMBOCITOPENIA
A PADOVA NEL PERIODO 2004 - 2009
MEDIANTE ANALISI DI UN DATABASE AMMINISTRATIVO**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore di indirizzo: Ch.mo Prof. Fabrizio Fabris

Supervisore: Ch.mo Prof. Fabrizio Fabris

Dottorando: Dr.ssa Michela Galdarossa

INDICE

RIASSUNTO	3
ABSTRACT	5
INTRODUZIONE.....	7
Trombocitopenia	7
<i>Definizione di Trombocitopenia.....</i>	<i>7</i>
<i>Cause di Trombocitopenia</i>	<i>10</i>
<i>Diagnosi di Trombocitopenia</i>	<i>15</i>
<i>Terapia della Trombocitopenia</i>	<i>19</i>
<i>Indicazioni alla Trasfusione di Concentrato Piastrinico</i>	<i>27</i>
I Database Amministrativi.	29
<i>La Scheda di Dimissione Ospedaliera.</i>	<i>29</i>
<i>International Classification of Disease</i>	<i>30</i>
SCOPO DELLA TESI	32
MATERIALI E METODI	35
RISULTATI	40
Periodo 2004-2008	40
Risultati anno 2009	54
Confronto con i dati del periodo 2004-2008	56
Le cartelle cliniche: validazione del database amministrativo	57
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	62
BIBLIOGRAFIA	68

RIASSUNTO

Introduzione.

L'utilizzo di database amministrativi potrebbe essere utile per stimare l'incidenza di una patologia nella popolazione generale. Abbiamo identificato i pazienti dimessi da ricovero ordinario con diagnosi di trombocitopenia al fine di stimare l'incidenza di trombocitopenia e, in particolare, di Trombocitopenia Immune, selezionando le schede di dimissione ospedaliera che riportavano i seguenti codici della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD9-CM): 287.0 (Porpora allergica), 287.1 (Difetti qualitativi delle piastrine), 287.3 (Trombocitopenia primaria), 287.4 (Trombocitopenia secondaria), 287.5 (Trombocitopenia non specificata) e dal 2009 anche i seguenti codici 287.30 (Trombocitopenia primaria non specificata), 287.31 (Porpora trombocitopenica immune), 287.32 (Sindrome di Evans), 287.33 (Porpora trombocitopenica congenita ed ereditaria) e 287.39 (altre trombocitopenie primarie).

Materiali e Metodi.

Il database amministrativo utilizzato per questo studio, in dotazione presso l'Ospedale-Università di Padova, contiene informazioni relative a dati demografici, codici di diagnosi e di procedure, aree funzionali di dimissione e codice DRG (Diagnoses Related Group) di tutti i pazienti ricoverati e dimessi. La ricerca è stata suddivisa in tre parti: la prima parte ha riguardato i pazienti dimessi nel periodo 2004-2008 ed ha avuto lo scopo di identificare tutti i casi di trombocitopenia come diagnosi primaria o secondaria, le diagnosi associate, le procedure terapeutiche e le complicanze emorragiche. Nella seconda parte sono state analizzate le SDO relative all'anno 2009 (anno di entrata in vigore della classificazione ICD9-CM versione 2007) con lo scopo di stimare con maggior precisione l'incidenza della sola piastrinopenia immunologica (ITP) e confrontare tale dato con il quinquennio precedente. La terza parte ha riguardato i pazienti dimessi con uno dei codici considerati nel 2009 ed ha avuto lo scopo di verificare l'accuratezza della compilazione della Scheda di Dimissione Ospedaliera e la concordanza diagnostica tra questa e la lettera di dimissione.

Risultati.

Nel periodo 2004-2008 sono stati dimessi 475 pazienti (262 femmine, 55%, 213 maschi 45%) utilizzando uno dei codici relativi a una condizione di trombocitopenia, 324 come diagnosi primaria e 151 come diagnosi secondaria. 107 pazienti sono stati dimessi con il codice 287.0, 6 pazienti con il codice 287.1, 168 con il codice 287.3, 116 pazienti con il codice 287.4 e 78 con codice 287.5. 44 pazienti con porpora allergica (codice ICD9-CM 287.0) sono stati dimessi dalla pediatria, 37 dalle specialità mediche, 22 dall'area medica, 2 dalla chirurgia generale, 1 dall'area cardiovascolare e 1 dall'area oncoematologica. 3 pazienti con difetti qualitative delle piastrine (codice ICD9-CM 287.1) sono stati dimessi dall'area medica e 3 dalle specialità chirurgiche. 88 pazienti con trombocitopenia primaria (codice ICD9-CM 287.3) sono stati dimessi dall'area medica, 45 dall'area pediatrica, 16 dall'area oncoematologica, 7 dalle specialità mediche, 9 dalla chirurgia generale, 2 dall'area cardiovascolare e 1 dalle specialità chirurgiche. 65 pazienti con trombocitopenia secondaria (codice ICD9-CM 287.4) sono stati dimessi dall'area medica, 35 dall'area oncoematologica, 7 dalla pediatria, 4 dalle specialità mediche, 2 dall'area cardiovascolare, 2 dall'area chirurgia generale e 1 dall'area delle specialità chirurgiche. 28 pazienti con trombocitopenia non specificata (codice ICD9-CM 287.5) sono stati dimessi dall'area medicina interna, 23 dall'area oncoematologica, 13 dalla pediatria, 8 dall'area della specialità mediche, 5 dall'area chirurgia generale e 1 dall'area delle specialità chirurgiche. L'analisi delle diagnosi concomitanti ha dimostrato un'estrema eterogeneità: nel 32,4% era mancante, nel 9% riguardava tumori, nel 9,1% malattie del sangue e degli organi ematopoietici, nel 10,7% malattie del sistema circolatorio e respiratorio, nel 6,7% malattie dell'apparato digerente, nel 6,1% malattie infettive, nel 5,3% malattie endocrine e nel 10,5% altre patologie. 29 (7,3%) pazienti dimessi hanno avuto complicazioni emorragiche e la maggior parte aveva un'età superiore 60 anni. 65 pazienti sono stati sottoposti ad interventi terapeutici correlati alla trombocitopenia: 12 di questi sono stati sottoposti a splenectomia, 31 a trasfusione di sangue intero o di piastrine, 18 ad infusione di immunoglobuline, 4 a plasmaferesi. Nel periodo 2004-2008 i decessi sono stati 10 (9 femmine e 1 maschio).

Nel 2009 sono stati dimessi in totale 66 pazienti con uno dei codici considerati. Sono state visionate 56 cartelle cliniche, 16 relative al codice 287.0, 14 relative al codice 287.4, 4 al codice 287.5, 9 al codice 287.30 ed infine 14 relative al codice 287.31. In 16 casi la conta piastrinica all'ingresso era > 150 G/L, in 6 casi era compresa tra 50 e 100 G/L, in 2 casi era compresa tra 30 e 50 G/L, in 17 casi era compresa tra 10 e 30 G/L e in 15 casi era inferiore a 10 G/L. 27 pazienti all'ingresso non presentavano emorragia, 25 presentavano un'emorragia minore, 3 un'emorragia intermedia e per 1 paziente non era noto il grado di emorragia. In 48 (85,7%) cartelle cliniche è stata riscontrata concordanza tra il codice nosografico indicato nella Scheda di Dimissione Ospedaliera e la diagnosi riportata in lettera di dimissione mentre in 8 cartelle non è stata riscontrata coerenza in quanto il codice nosografico utilizzato non era il più corretto tra quelli disponibili.

Conclusioni.

L'incidenza di trombocitopenia calcolata è stata di 19,1/100.000/anno nel periodo 2004-2008 e di 8,5/100.000/anno nel 2009, mentre quella di Trombocitopenia Immune nel 2009 è stata di 3,1/100.000/anno. La maggior parte dei pazienti è stata dimessa dall'area medica intesa come medicina interna e specialità mediche. La validazione dei dati amministrativi, ottenuta mediante confronto con le cartelle cliniche, ha indicato un elevato valore predittivo positivo delle SDO. Approssimativamente si può quindi affermare che utilizzando i database amministrativi è possibile identificare i casi di trombocitopenia e che quindi l'utilizzo di tali database può essere utile per stimare l'incidenza di una patologia nella popolazione.

ABSTRACT

Background.

The use of administrative database can be a powerful method to estimate the disease incidence in a population. We have identified patients with thrombocytopenia with the aim of estimating incidence of thrombocytopenia and particularly of Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP), having the following International Classification of Disease, 9th Revision, Clinical Modification codes: 287.0 (allergic purpura), 287.1 (qualitative defects of platelets), 287.3 (immune thrombocytopenic purpura), 287.4 (secondary thrombocytopenia), 287.5 (unspecified thrombocytopenia) and since 2009 also the following codes 287.30 (primary thrombocytopenia unspecified), 287.31 (immune thrombocytopenic purpura), 287.32 (Evans' syndrome), 287.33 (congenital and hereditary thrombocytopenic purpura) and 287.39 (other primary thrombocytopenias).

Methods.

The administrative database of Padua University-City Hospital we used for this study contains information on all patients admission and discharge on demographics, on diagnostic and procedure codes, on functional areas of discharge and on diagnoses related group code.

The research was divided into three parts: the first part deals with the patients discharged from 2004 to 2008 to identify all cases of thrombocytopenia as a primary or secondary diagnosis, the associated diseases, the therapeutics procedures and bleeding complications. In the second part we analysed the hospital discharge records concerning 2009 with the objective of estimating the ITP incidence and compare it with the previous five years. The third part deals with patients discharged in 2009 with one of the considered codes and was aimed to evaluate the accuracy of compilation of hospital discharge record and the consistency between this one and the discharge letter.

Results.

In the period 2004-2008 were discharged 475 patients (262 female, 55%, 213 male, 45%) using one of the ICD9CM codes related to thrombocytopenia: 324 as primary diagnosis and 151 as secondary one; 107 patients were billed with 287.0, 6 patients were billed with 287.1, 168 patients were billed with 287.3, 116 patients with 287.4 and 78 were billed with 287.5. 44 patients with allergic purpura (ICD9-CM code 287.0) were discharged from pediatric area, 37 from medical specialties, 22 from internal medicine units, 2 from general surgery, 1 from cardiovascular area and 1 from haematology and oncology area. 3 patients with qualitative platelets defects (ICD9-CM code 287.1) were discharged from internal medicine units and 3 from clinical surgery. 88 patients with immune thrombocytopenia (ICD9-CM code 287.3) were discharged from internal medicine units, 45 from pediatric area, 16 from haematology and oncology area, 7 from medical specialties, 9 from general surgery, 2 patients from cardiovascular area and 1 from clinical surgery. 65 patients with secondary thrombocytopenia (ICD9-CM code 287.4) were discharged from internal medicine units, 35 from haematology and oncology area, 7 from pediatric area, 4 from medical specialties, 2 from cardiovascular area, 1 from clinical surgery and 2 from general surgery. 28 patients with unspecified thrombocytopenia (ICD9-CM code 287.5) were discharged from internal medicine units, 23 from haematology and oncology area, 13 patients from pediatric area, 8 from medical specialties, 5 from general surgery, 1 from clinical surgery. The analysis of associated diagnoses at discharge showed a wide heterogeneity; 32,4% were missing; 9% regarded cancer; 9,1% regarded blood and haematopoietic diseases, 10,7% concerned cardiovascular and respiratory system diseases, 6,7% regarded digestive diseases, 6,1% regarded infective diseases, 5,3% regarded endocrine diseases and 10,5% regarded miscellany. 29(7,3%) patients had bleeding complications and most were over 60 years. 65 patients (13,7%) were subjected to therapeutic procedures related to the thrombocytopenia: 12 of the patients underwent to splenectomy, 31 to transfusion of packed red cells or platelets, 18 were subjected to infusion of high doses immunoglobulins and 4 were subjected to therapeutics plasma-exchange.

In 2009, 66 patients were discharged with one of the considered codes. We have checked 56 medical records, 16 records coded 287.0, 14 coded 287.4, 4 coded 287.5, 8 coded

287.30 and 14 coded 287.31. In 16 cases the platelet count was more than 150.000/ μ L, in 6 cases between 100.000 and 50.000/ μ L, in 2 cases between 50.000 and 30.000/ μ L, in 17 cases between 30.000 and 10.000/ μ L and in 15 cases was less than 10.000/ μ L. At hospital admission, 27 patients showed no bleeding, 25 had grade 1 bleeding (according to OMS Bleeding Scale), 3 showed grade 2 bleeding (according to OMS Bleeding Scale) and 1 patient had unknown grade of bleeding. In 48 medical records (85,7%) was observed correlation between the nosografic code of discharge and the diagnosis carried in the discharge letter; in 8 medical records the nosografic code attributed was inaccurate.

Conclusions.

The incidence of thrombocytopenia calculated was 19,1/100.000/year in the 2004 to 2008 period whereas in 2009 was 8,5/100.000/year. The incidence of ITP in 2009 was 3,1/100.000/year. Most patients were discharged from medical area (internal medicine units and medical specialties).The validation of administrative data compared to copies of paper medical records indicated a high positive predictive value. It is possible to approximately declare that administrative databases are useful to identify the cases of thrombocytopenia, so administrative databases can be useful to estimate the incidence of disease in a population.

INTRODUZIONE

Le piastrine giocano un ruolo centrale nell'emostasi primaria mantenendo l'integrità endoteliale attraverso meccanismi di rolling, adesione, aggregazione ed amplificazione del segnale emostatico a livello della superficie subendoteliale ricca in collagene e vWF⁽¹⁾. La piastrinopenia è una condizione clinica di riscontro in qualunque ambito medico. Infatti circa lo 0,9% dei pazienti degenti in reparti ospedalieri mostra ridotti livelli piastrinici. La prevalenza di piastrinopenia sale al 25-41% se si considerano le sole Unità di Terapia Intensiva (UTI)⁽²⁾. In UTI, bassi livelli piastrinici sono ritenuti indice di maggior severità di malattia, poiché correlano in maniera indiretta con i principali *score* di gravità clinica e di mortalità⁽³⁾. Oltre ad una maggiore mortalità, in presenza di conte piastriniche inferiori a 100 G/L, il rischio di emorragia è 10 volte superiore così come il periodo di ospedalizzazione⁽⁴⁾.

La definizione di un iter diagnostico che permetta di distinguere tra forme a rischio di vita e forme meno gravi è quindi importante per la gestione iniziale del paziente con piastrinopenia acuta in reparti non ematologici.

Trombocitopenia

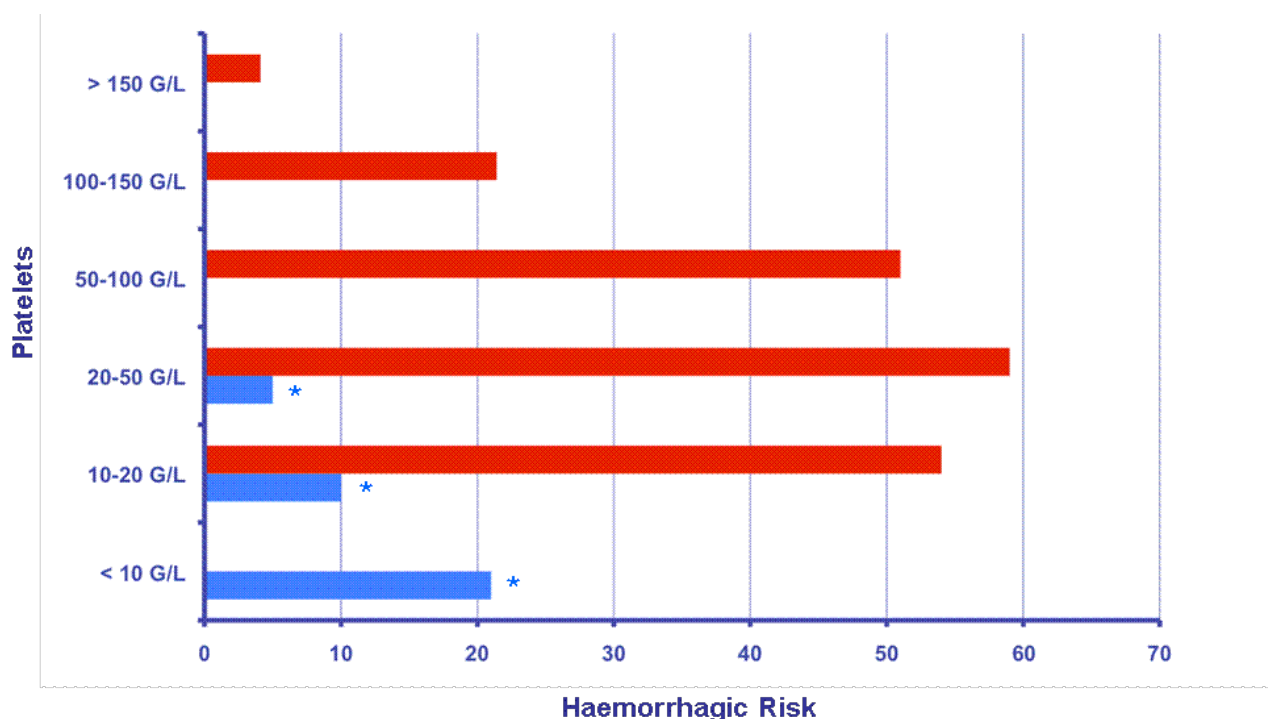
Definizione di Trombocitopenia

Si definisce piastrinopenia una conta piastrinica inferiore a 150 G/L (valore normale 150 - 450 G/L in molti laboratori, definito come livello medio di piastrine \pm 2 deviazioni standard). Tuttavia bisogna considerare che, per definizione, il 5% della popolazione "normale" mostra una conta piastrinica inferiore a 150 G/L; la conta piastrinica, di per sé, è un predittore di rischio emorragico impreciso, poiché questo ultimo può essere influenzato da diversi fattori come l'efficienza del sistema emostatico o la coesistenza di difetti di funzionalità piastrinica.

È stato osservato come livelli piastrinici solo lievemente ridotti (100-150 G/L) non modificano il tempo di sanguinamento e come le manifestazioni cliniche emorragiche siano lievi finché la conta piastrinica non scenda sotto 20 G/L. Sotto 10 G/L, al contrario,

il rischio di sanguinamento spontaneo muco-cutaneo (epistassi, gengivorragia, menorragia, ecchimosi e petecchie) e di emorragie intracraniche o gastroenteriche a rischio per la vita aumenta rapidamente⁽²⁾. La relazione tra rischio emorragico e numero di piastrine è però valido in particolare per piastrinopenie da ridotta o alterata megacariopoiesi quali quelle oncoematologiche; il rischio emorragico appare correlato ad un più ampio range di piastrinopenia nei soggetti con fattori di rischio plurimi quali quelli degenti in UTI⁽⁵⁾ (Figura 1).

Figura 1. Relazione tra conta piastrinica e rischio emorragico in pazienti oncoematologici (*) e ricoverati in reparti di emergenza-urgenza (UTI)^(5,6).



Alla luce di questo, è stato proposto di considerare come limite inferiore per la definizione di piastrinopenia il valore di 100 G/L sia nel paziente critico che in quelli affetti da piastrinopenia immune, e di piastrinopenia grave il valore di 50 G/L^(4,7).

Tuttavia, non c'è un reale accordo sulla definizione di piastrinopenia lieve, moderata o grave. Un tentativo è stato fatto per pazienti oncologici che sviluppavano trombocitopenia in seguito a terapie antitumorali, per i quali la piastrinopenia può essere definita di grado 1 per livelli tra 75 e 150 G/L, di grado 2 per livelli tra 50 e 74 G/L, di grado 3 per livelli tra 25 e 49 G/L e di grado 4 per livelli < 25 G/L⁽⁸⁾.

Per i pazienti non oncologici una classificazione è stata proposta dal Servizio di Medicina di Laboratorio dell'Ospedale-Università di Padova che ha calcolato la frequenza di piastrinopenia, suddividendola per classi di gravità, sul totale degli esami emocromocitometrici effettuati nel 2009 in pazienti ricoverati nelle diverse Unità Operative (tranne i reparti oncologici rappresentati dall'Istituto Oncologico Veneto, dall'Ematologia, dall'Oncologia e dall'Oncoematologia Pediatrica) (Tabella 1).

Tabella 1. Piastrinopenia e classi di severità dei reparti non oncologici dell'Ospedale-Università di Padova anno 2009.

Piastrinopenia Piastrine G/L	Grave	Media	Lieve
	0-19	20-49	50-100
Pazienti	268	863	2.600
Conteggi piastrinici (n)	874	3.789	10.952
Conteggi Piastrinici (%)	0,49%	2,13%	6,15%

Cause di Trombocitopenia

Le cause di piastrinopenia sono riassunte in Tabella 2.

Tabella 2. Classificazione delle trombocitopenie.

Piastrinopenie da alterata o diminuita piastrinopoiesi	Piastrinopenia da aumentata distruzione	Piastrinopenie da alterata distribuzione
Acquisite Leucemie, mielofibrosi SMD, PNH Anemia aplastica Sdr amegacariocitica idiopatica Mieloftisi Agenti chimici o fisici Infezioni (HBV, HIV) Deficit di Vit. B12 e/o folati Farmaci: chemioterapici	Non Immunologica TMA: TTP, HUS, CID, HELLP, CAPS PNH Sepsi, vasculiti Protesi vascolari, CEC Dialisi Ipersplenismo Emangiomi cavernosi Malattie cardiogene cianotizzanti	Emodiluzione, anestesia ipotermica
Congenite AD Mediterranea May-Haggling Alport e varianti Paris-Trousseau Quebec, vW IIB AR Bernard Soulier Trombocitopenia amegacariocitica TAR Chediak-Higashi Hermansky-Pudlak Anemia di Fanconi X-linked Wiskott-Aldrich	Immunologica <i>Pseudoplastrinopenia</i> da EDTA ITP Primaria "idiopatica" ITP Secondaria a: malattie autoimmuni: LES, tiroidite, APS Infezioni virali: HIV, HCV, CMV, VZV Infezioni batteriche: HP, Plasmodio M. Vaccini: Rosolia Linfomi: LLC, HD, CVID Farmaci: Eparina (HIT), Anti GpIIb-IIIa Alloanticorpi (HLA, HPA) porpora neonatale NAIT, Post trasfusionale	
SMD Sindromi Mielodisplastiche PNH Emoglobinuria parossistica notturna AD Autosomica dominante AR Autosomica recessiva TAR Trombocitopenia con assenza del radio TMA Microangiopatie trombotiche TTP Porpora trombotica trombocitopenica HUS Sindrome uremica emolitica CID Coagulazione intravasale diffusa HELLP Hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets syndrome (C) APS Sindrome da anticorpi anti fosfolipidi (catastrofica) CEC circolazione extracorporea EDTA Acido etilendiamminotetracetico ITP Trombocitopenia immune LES Lupus eritematoso sistemico LLC Leucemia linfatica acuta HD Linfoma di Hodgkin HIT Trombocitopenia indotta da eparina		

Alcune di queste meritano uno specifico commento.

Pseudoplastrinopenia. È causata dall'aggregazione in vitro delle piastrine da parte di agglutinine IgM fredde in presenza di basse concentrazioni di calcio secondarie all'anticoagulazione con acido etilendiamminotetracetico (EDTA). È da sospettare se la conta piastrinica è variabile e non corrisponde al quadro clinico o se sono visibili aggregati piastrinici allo striscio di sangue periferico o se questi vengono segnalati dal counter. Va confermata ripetendo l'emocromo utilizzando come anticoagulante sodio citrato o eparina.

Pur avendo un'incidenza variabile tra 4 e 17% dei casi di trombocitopenia <100 G/L, non ha nessun significato clinico.

Trombocitopenie microangiopatiche: Coagulazione intravascolare diffusa (CID), porpora trombotica trombocitopenica (TTP), sindrome uremico emolitica (HUS), sindrome HELLP e sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi catastrofica (CAPS), Emoglobinuria parossistica notturna (NPH). Rientrano nel gruppo delle microangiopatie trombotiche (TMA), caratterizzate da attivazione ed aggregazione piastrinica nel microcircolo, associata o meno anche all'attivazione del sistema della coagulazione. Da un punto di vista clinico le TMA si presentano con ischemia d'organo sistemica con manifestazioni microclusive e, secondariamente, tendenza al sanguinamento in relazione al grado di riduzione dei trombociti e/o di alterazione dei parametri emocoagulativi. Le differenze tra queste diverse entità cliniche sono riassunte in Tabella 3. Il pronto riconoscimento di queste forme rappresenta una emergenza clinica poiché, se non riconosciute e trattate, possono portare ad invalidità e morte nel 20% dei casi. Per i dettagli sulle singole forme di TMA rimandiamo alla bibliografia ⁽⁹⁻¹¹⁾.

Tabella 3. Caratteristiche cliniche delle principali trombocitopenie microangiopatiche (TMA).

	CID	TTP/HUS	HIT	HELLP	NPH	(C)APS
Patogenesi	Consumo	Autoimmune	Autoimmune	Consumo	Cq mediata	Autoimmune
Trombocitopenia	↓	↓↓	↓	↓ / ↓↓↓	↓	↓
Anemia Emolitica Coombs negativa	Presente	Presente	Assente	Presente	Presente	Assente
Schistociti	Spesso	Sempre	Assenti	Sempre	Assenti	Assenti
PT INR	N / ↑	N	N	N	N	N↑
Fibrinogeno	↓↓	N	N	N	N	N
FDP	↑↑	N	N↑	N	N↑	N↑
LDH	↑	↑↑↑	N	↑	↑↑↑	N
Enzimi epatici	N / ↑	N	N	↑↑	N	N
Malattie sottostanti	Sepsi Neoplasie Chirurgia Ostetricia	Idiopatica Gravidanza Farmaci GVDH, neoplasie	Terapia con Eparina	Gravidanza	Anemia aplastica MDS Mielofibrosi	Idiopatica LES
Febbre	Presente elevata	Presente	Assente	Variabile	Variabile	Assente
Emorragie	Presenti	Presenti	Assenti	Assenti	Presenti	Assenti
Trombosi	Presenti Microangiopati che	Presenti Microangiopati che	Presenti Macroangiopa tiche	Presenti Microangiopati che	Presenti Macroangiopa tiche	Presenti Micro- Macroangiopa tiche
Caratteristiche Cliniche	Varie Danno multi organo Fegato/rene	TIA,Ictus,IMA, Aborto Insufficienza renale Diarrea	EP,TVP Embolia arteriosa Necrosi cutanea trombosi cateteri	Proteinuria Ipertensione Abortività	Emoglobinuria TVP "sedi anomale" Gastroenterop atia Impotenza	Poliabortività EP,TVP TIA,Ictus
CID coagulazione intravascolare diffusa; TTP/HUS , porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico emolitica; HELLP Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets; PT tempo di protrombina; N normale; FDP frammenti di degradazione del fibrinogeno; LDH lattico deidrogenasi; HIT trombocitopenia da eparina; (C)APS sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (catastrofica); TIA attacco ischemico transitorio; EP embolia polmonare; TVP trombosi venosa profonda; NPH emoglobinuria parossistica notturna						

Piastrinopenia farmaco-indotta. Molti farmaci sono stati associati allo sviluppo di piastrinopenia, in genere in relazione alla capacità di indurre la produzione di autoanticorpi che si legano alle piastrine in presenza del farmaco stesso; solo pochi farmaci, come ad esempio la procainamide, induce anticorpi attivi anche in assenza del farmaco. Altri meccanismi consistono nella diretta interazione tra farmaco e trombociti con successiva distruzione del complesso attraverso un meccanismo immune o nell'inibizione della produzione piastrinica a livello megacariocitario. L'incidenza si aggira sui 10 casi /1.000.000/anno⁽¹²⁾. L'insorgenza è in genere osservata dopo una settimana o più dall'inizio dell'assunzione del farmaco e spesso sono forme misconosciute. I criteri per la definizione di piastrinopenia da farmaci sono eminentemente clinici⁽¹²⁾. I più comuni farmaci implicati nello sviluppo di piastrinopenia sono riportati in Tabella 4. La forma più frequente è rappresentata dalla piastrinopenia da Eparina (HIT). La lista completa è reperibile su <http://moon.ouhsc.edu/jgeorge/DITP.html> (ultimo accesso 15/01/2011).

Piastrinopenia indotta dall'eparina (HIT). Il termine HIT descrive una specifica sindrome acuta e grave caratterizzata da formazione di anticorpi anti-eparina/PF4, piastrinopenia e trombosi. Compare in meno dell'1% dei pazienti trattati con eparina di qualsiasi tipo per almeno 7 giorni a qualunque dosaggio. Sono rare una trombocitopenia inferiore a 10 G/L e la presenza di diatesi emorragica, mentre al contrario il rischio di trombosi è aumentato di almeno 30 volte. Il pronto riconoscimento di questa forma rappresenta un'emergenza clinica poiché la sindrome se non riconosciuta e trattata può portare a complicanze trombotiche gravi nel 40% dei casi. La diagnosi viene fatta in base a criteri clinici ed alla dimostrazione degli specifici autoanticorpi.

Le manifestazioni trombotiche più frequenti sono rappresentate, in ordine decrescente da: trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi arteriosa periferica, infarto miocardico acuto, necrosi cutanea e trombosi occlusiva di catetere intravasale. L'incidenza varia secondo la categoria di pazienti con un'incidenza decrescente in quelli sottoposti a chirurgia ortopedica, chirurgia generale e cardiaca e terapia medica, mentre rari sono i casi pediatrici ed ostetrici⁽¹³⁾.

Tabella 4. Farmaci più comunemente implicati nello sviluppo di piastrinopenia (modificata da⁽¹²⁾).

Categoria farmacologica	Farmaci riportati in almeno 5 studi	Altri farmaci
Eparina	Non frazionata, a basso peso molecolare	
Alcaloidi della china	Chinina, chinidina	
Antiaggreganti	Abciximab, eptifibatide, tirofiban	
Antireumatici	Sali d'oro	D-penicillamina
Antimicrobici	Linezolid, rifampicina, sulfonamidi, vancomicina	
Sedativi ed antiepilettici	Carbamazepina, fenitoina, acido valproico	Diazepam
Antistaminici	Cimetidina	Ranitidina
Analgesici	Paracetamolo, diclofenac, naprossene	Ibuprofene
Diuretici	Clorotiazide	Idroclorotiazide
Chemioterapici ed immunosoppressori	Fludarabina, oxaliplatino	Ciclosporina, rituximab

Piastrinopenia immunomediata (ITP). La Porpora Trombocitopenica Immune, altresì denominata Porpora Piastrinopenica Idiopatica o Porpora Piastrinopenica Immune o Autoimmune, definisce un'entità clinica rara caratterizzata da piastrinopenia isolata senza causa apparente (primaria) accompagnata o meno da sintomi emorragici. La nuova denominazione (Immune Thrombocytopenia, ITP) distingue forme primarie e secondarie (Tabella 2). La ITP primaria rimane una diagnosi di esclusione, posta in assenza di altre patologie che possano causare piastrinopenia (infettive, neoplastiche, infiammatorie) e richiede una conta piastrinica inferiore a 100 G/L. Le forme secondarie possono essere associate ad infezioni, altre malattie autoimmuni, neoplasie ematologiche e non, malattie alloimmuni dopo trasfusioni o trapianti. Come fattore patogenetico viene dimostrata la presenza di autoanticorpi piastrino-specifici in circa il 50% dei casi. L'incidenza varia tra 2 e 4 casi/100.000/anno. Si assiste ad un picco di incidenza nella prima età pediatrica cui segue un costante incremento ad iniziare dall'età adulta. Il rapporto maschi/femmine, dapprima a favore delle femmine, si avvicina all'unità con l'avanzare dell'età. Questa patologia pertanto interessa anche una significativa proporzione di donne in età fertile. Si possono definire varie forme: a) una forma acuta nei bambini, spesso sintomatica, a spontanea risoluzione nel 30% dei casi ed eziologia più frequentemente post-virale; b) una forma persistente tra i 4-12 mesi più frequente nel soggetto adulto, in genere sintomatica solo con trombocitopenia < 30 G/L, con remissione completa solo nel 10% dei casi; c) una forma cronica di durata > 12 mesi che può essere, nel 10% dei casi,

refrattaria ad ogni terapia. In tutte le forme, l'intervento terapeutico è generalmente indicato in caso di sintomi emorragici o in presenza di un livello piastrinico inferiore a 20-30 G/L. Lo scopo fondamentale della terapia non consiste nel normalizzare la conta piastrinica bensì nel limitare o prevenire i sintomi emorragici e nel mantenere una qualità di vita accettabile; a tal fine è in genere sufficiente raggiungere e mantenere un livello piastrinico compreso fra 30 e 50 G/L. Circa il 50% dei pazienti con ITP può presentare manifestazioni emorragiche anche gravi. Nei casi adeguatamente trattati e responsivi alla terapia la mortalità globale è inferiore all'1%. Tuttavia, nei casi cronici refrattari e non responsivi alle terapie disponibili (5-10% dell'ITP dell'adulto), la mortalità sale al 10-20% e la malattia si configura come gravemente invalidante^(8,14,15).

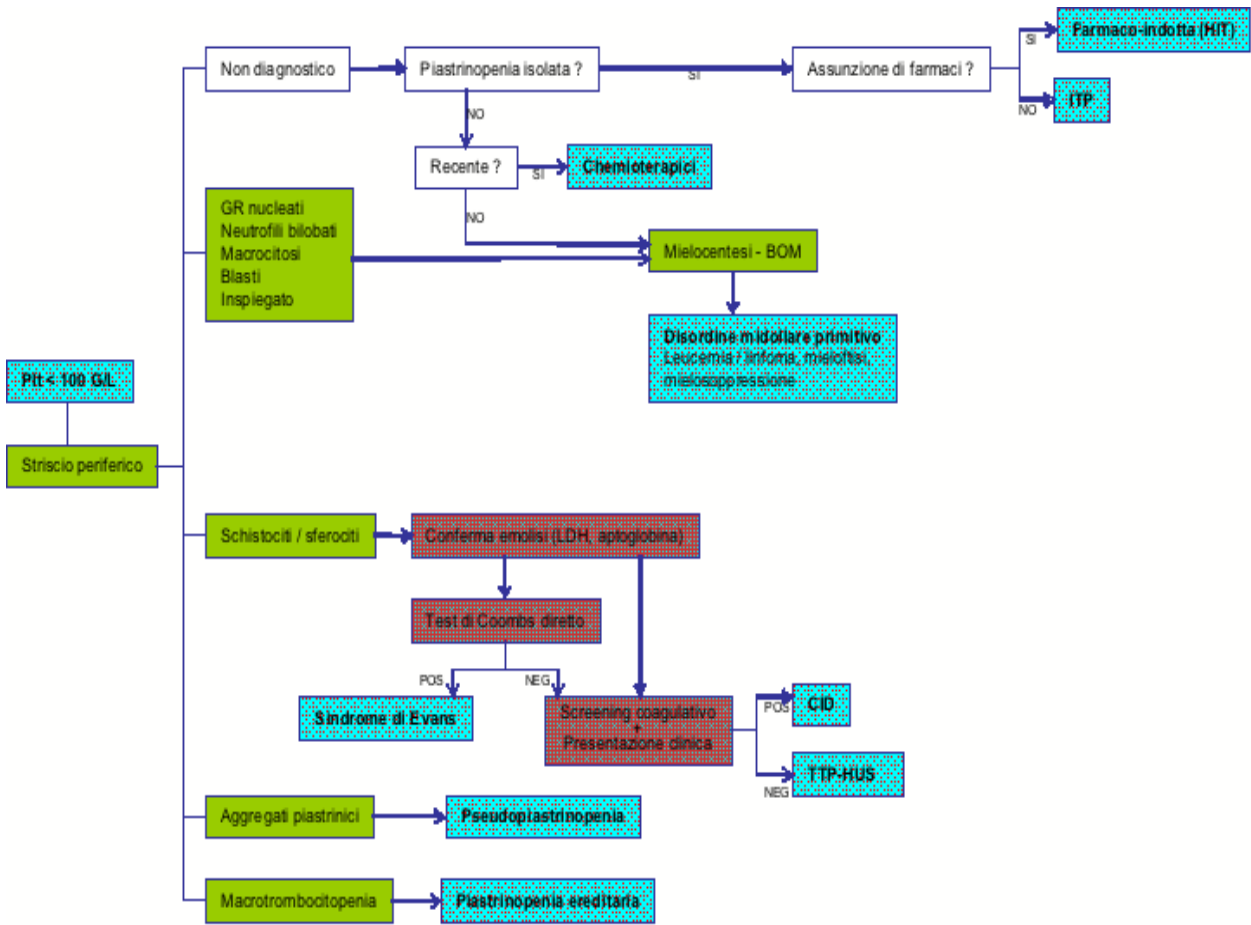
Diagnosi di Trombocitopenia

Nell'iter diagnostico della piastrinopenia si devono innanzitutto escludere le forme che possono mettere in pericolo la vita del paziente. Va quindi valutata la gravità della piastrinopenia individuando i sintomi emorragici minori e maggiori e la presenza di sintomi trombotici. Bisogna considerare che in presenza di fattori di rischio aggiuntivi, elencati in Tabella 6, può aumentare il rischio di emorragia.

Tutto ciò permette di arrivare rapidamente ad una diagnosi presuntiva che è indispensabile per instaurare una terapia efficace. Sono quindi necessari un'accurata anamnesi, l'esame obiettivo ed i test diagnostici.

L'algoritmo diagnostico è riassunto nella Figura 2.

Figura 2. Algoritmo diagnostico delle piastrinopenie (modificato da⁽³⁾).



1) Anamnesi

Familiare:

diatesi emorragica, piastrinopenia o malattie autoimmuni → forme congenite o immuni.

Fisiologica:

Sesso femminile → piastrinopenie immuni, TMA;

Sesso femminile → alterazioni ciclo mestruale, meno-metrorragie;

gravidanza → piastrinopenie immuni, gravidiche, TMA;

gravidanza, poliabortività → APS;

età neonatale → forme alloimmuni;

età pediatrica → forme congenite, post-virali o vaccinali, leucemie;

anziani → forme linfoproliferative, farmaci, mielodisplasie;

nazionalità e provenienza → forme virali, batteriche, parassitarie, PNH;

oliguria, aumento ponderale, urine ipercromiche → TMA, PNH;

potus, abitudini sessuali, tossicodipendenza, pregresse trasfusioni → forme secondarie a HCV, HIV;

recente vaccino rosolia → postvaccinale.

Farmacologica:

eparine, anti IIB-IIIa, sulfamidici, barbiturici, antiaritmici, chemioterapici → farmacomediata; anticoagulanti, antiaggreganti → aumento del rischio emorragico.

Patologica:

diatesi emorragica → sanguinamenti post-chirurgici, ematuria, melena, cefalea, epistassi, petecchie etc.;

infezioni in atto → vie respiratorie, vie urinarie, etc.;

recente chemioterapia e/o radioterapia, neoplasie metastatiche → CID, forme farmacomEDIATE.

2) Esame obiettivo:

febbre → sepsi, TTP/HUS, leucemie, malattie linfoproliferative;

ittero → TMA;

edema → insufficienza renale acuta da TMA;

esantemi → infezioni virali;

segni di sanguinamento: muco-cutanei, epistassi, tratto gastroenterico, SNC, vie urinarie e retroperitoneo; la presenza di petecchie palatine è indice di gravità della piastrinopenia;

segni di trombosi venosa o arteriosa → CAPS, HIT;

segni di interessamento neurologico → emorragia a carico del SNC o TTP;

linfadenomegalia e splenomegalia → sindromi linfoproliferative, leucemie.

3) Test diagnostici:

Esami di laboratorio: emocromo con formula, reticolociti, PT-INR, aPTT, antitrombina III, fibrinogeno, d-dimero, aptoglobina, LDH, urea, creatinina, ionemia, enzimi epatici, bilirubina, test di Coombs diretto; anticorpi anti-piastrine (ITP, NAIT), anticorpi anti-eparina/PF4 (HIT), anticorpi anti-fosfolipidi+LAC (APS), ADAMTS13 ed anticorpi anti-ADAMTS13 (TTP), CD59 granulocitario (PNH): a seconda del sospetto clinico confermano la diagnosi specifica.

Striscio di sangue periferico: permette di confermare la presenza di piastrinopenia e fornisce informazioni sulla morfologia di tutti i componenti ematici.

Mielocentesi e biopsia osteomidollare: indicata in presenza di forte sospetto clinico di disordine midollare primitivo.

ECG: identifica la presenza di sofferenza ischemica del miocardio in caso di TMA, CAPS o

HIT: eventualmente approfondire con ecocardiografia, RMN miocardica.

Rx torace: esclude la presenza di focolai broncopneumonici associati o marcate linfadenomegalie mediastiniche; eventualmente approfondire con TAC total body.

Fundus oculi: la presenza di emorragie retiniche è predittrice di emorragie cerebrali;

TAC o RMN cerebrale: da eseguire in presenza di sintomatologia a carico del SNC;

Ecodoppler venoso-arterioso arti: nel sospetto di HIT o APS.

Terapia della Trombocitopenia

La migliore terapia della piastrinopenia è sostenere le funzioni vitali del paziente, assicurare il supporto trasfusionale quando necessario ed indicato, individuarne la causa ed avviare i provvedimenti terapeutici specifici legati alla patogenesi.

Considerando isolatamente la piastrinopenia, i capisaldi su cui si basa la terapia sono:

1. Entità della piastrinopenia.

Il grado di piastrinopenia guida soprattutto la terapia trasfusionale con concentrati piastrinici, per la quale sono stati presi a modello i pazienti con "piastrinopenie da ridotta megacariopoiesi" (vedi anche Tabella 7).

Piastrine > 50 G/L: sanguinamento poco probabile

Piastrine 20-50 G/L: sanguinamento probabile in presenza di traumi o manovre invasive

Piastrine 10-20 G/L: possibile sanguinamento spontaneo

Piastrine < 10 G/L: sanguinamento spontaneo molto probabile

In base a queste evidenze si sono anche stabiliti i livelli soglia per le procedure chirurgiche maggiori e le procedure invasive (> 50 G/L; neurochirurgia e chirurgia oculare > 100 G/L), per la terapia anticoagulante ed antiaggregante (> 50 G/L) e per le procedure odontoiatriche (> 30 G/L).

2. Presenza di segni e/o sintomi di emorragia.

Manca ancora un criterio obiettivo che definisca in modo univoco la sintomatologia emorragica maggiore e minore. Infatti la maggior parte delle *bleeding scale* sono costruite sulle "piastrinopenie da ridotta megacariopoiesi" quali quelle secondarie a chemio-radioterapia (Tabella 5).

Tabella 5. Classificazione dei gradi di emorragia.

Classificazione	OMS ⁽¹⁶⁾	Ospedale-Università di Padova ⁽¹⁷⁾
Grado di emorragia	Caratteristiche emorragiche	Caratteristiche emorragiche
0	Assenza di emorragia	Assenza di emorragia
1	Emorragie minori (petecchie, ecchimosi, porpora, sanguinamento mucoso, emorragie retiniche senza alterazioni della vista)	Emorragie minori (petecchie, ecchimosi, porpora, sanguinamento mucoso, lieve ematuria, sangue occulto fecale +)
2	Emorragie intermedie Sanguinamento profuso (melena, ematemesi, ematuria, emottisi) non richiedente trasfusioni di emazie	Emorragie intermedie
3	Emorragie maggiori Sanguinamento spontaneo richiedente trasfusioni di emazie	Emorragie maggiori Severa e continua emorragia mucocutanea, petecchie acute confluenti (petecchie palatine*), emorragia GE, macroematuria, emorragia retinica, sintomi cerebrali (forte cefalea), emorragia cerebrale
4	Emorragie maggiori Sanguinamento spontaneo con importante mordidità (emorragie retiniche con alterazioni del visus, emorragia cerebrale, emorragia che provochi la morte del paziente)	Emorragie maggiori

3. Presenza di fattori di rischio.

Le condizioni cliniche del paziente influenzano notevolmente il rischio emorragico ed il livello soglia di trattamento della piastrinopenia. Sono considerati fattori di rischio emorragico aggiuntivi: età neonatale o maggiore di 60 anni, insorgenza acuta della piastrinopenia, febbre, polifarmacoterapia, splenomegalia, manovre invasive chirurgiche o anestetico-rianimatorie, degenza in UTI, CID, leucocitosi, trapianto di midollo, difetto coagulativo acquisito o congenito, dialisi (Tabella 6).

Tabella 6. Fattori di rischio emorragico nel paziente piastrinopenico.

Conta piastrinica	Splenomegalia
Età neonatale o > 60 aa	Terapia polifarmacologica
Febbre/sepsi / infezione	Chirurgia o degenza in terapia intensiva
Velocità di insorgenza < 72 h	Difetti coagulativi associati
CID	Dialisi

Terapia specifica. Come già detto, vi sono condizioni patogenetiche particolari quali le TMA e la HIT in cui la terapia deve essere iniziata in emergenza al fine di evitare complicanze gravi e deve essere specifica.

CID. La principale terapia della CID è il controllo della patologia di base. In caso di pazienti con sanguinamento in corso o ad alto rischio emorragico va preso in considerazione un supporto trasfusionale con i seguenti obiettivi:

Concentrato piastrinico: > 20-30 G/L o > 50 G/L in caso di sanguinamento severo (es. emorragia intracranica);

Crioprecipitato: fibrinogeno > 80 - 100 mg/dl;

Plasma fresco congelato: PT e aPTT < 1,5 volte la norma; la dose standard è 15-30 ml/kg, monitorando la conta piastrinica alla fine della somministrazione;

Emazie concentrate: emoglobina > 80 g/L o miglioramento dei sintomi legati all'anemia.

Emocromo e parametri emocoagulativi devono essere monitorati ogni 6 ore.

Se il sanguinamento persiste, va considerata la possibilità di somministrare eparina non frazionata in infusione (senza bolo iniziale), 6-10 U/Kg/h (controindicato se conta piastrinica < 50 G/L, sanguinamento a carico del sistema nervoso centrale o gastroenterico, necessità di intervento chirurgico o distacco di placenta).

Nei pazienti in cui prevalga la sintomatologia trombotica (soprattutto forme di CID legate a malattie neoplastiche), va somministrata eparina non frazionata parenterale o eparina a basso peso molecolare sottocute, poiché gli anticoagulanti orali non hanno dimostrato nessuna efficacia.

La CID associata a Leucemia Mieloide Acuta promielocitica M3 richiede chemioterapia immediata, in genere entro 24 ore dalla diagnosi, oltre al supporto trasfusionale secondo necessità clinica.

In caso di CID secondaria a sepsi severa è indicato l'uso di proteina C attivata ricombinante (24 µg/kg/h per 4 ore); tale terapia non è raccomandata in caso di severa piastrinopenia (< 30 G/L).

Non è raccomandato nei pazienti con CID l'uso dei concentrati di antitrombina III quando non sia in atto la terapia con eparina e l'uso di antifibrinolitici^(18,19).

TTP/HUS. Il trattamento di scelta nel paziente adulto è il plasma exchange (PE) giornaliero con plasma fresco congelato come liquido di sostituzione, scambiando 1-1,5 volte il volume plasmatico stimato del paziente. Il trattamento va iniziato prima possibile e comunque entro 24 ore dalla diagnosi, continuato per almeno 7 sedute e terminato dopo il raggiungimento della remissione clinica (piastrine > 150 G/L per due giorni consecutivi). In caso di non disponibilità delle procedure aferetiche in tempi utili, è possibile nel frattempo somministrare plasma fresco congelato in infusione, 30 ml/Kg/die. È indicata la somministrazione di steroidi (metilprednisolone 1-2 mg/kg/die ev) come terapia adiuvante del PE; antiaggreganti piastrinici (ASA 75 mg/die) possono essere somministrati dopo il ripristino di una conta piastrinica > 50 G/L.

La trasfusione di emazie concentrate è raccomandata sulla base della necessità clinica; la trasfusione di concentrato piastrinico è invece controindicata, tranne che in presenza di emorragia profusa a rischio di vita. Tutti i pazienti dovrebbero ricevere supplemento di acido folico. Inoltre tutti i pazienti dovrebbero essere vaccinati contro l'HBV.

In caso di refrattarietà al PE vanno presi in considerazione altri approcci terapeutici:

- utilizzare come liquido di sostituzione per il PE criosupernatante o S/D plasma o intensificare le procedure aferetiche (es. ogni 12 ore o raddoppiare il volume scambiato);
- vincristina 1 mg ogni 3-4 giorni per un totale di 4 dosi o altri immunosoppressori (es. ciclofosfamide, ciclosporina, etc.) nelle forme severe o refrattarie;
- rituximab 375 mg/m² ogni 7 giorni per un totale di 4 dosi⁽²⁰⁾.

CAPS. La terapia specifica prevede la somministrazione di eparina non frazionata in infusione o eparine a basso peso molecolare a dosi terapeutiche durante la fase acuta. A questa si può associare l'infusione di immunoglobuline endovena e la plasmaferesi; in questo ultimo caso è stata dimostrata la superiorità dell'utilizzo dell'albumina come

liquido di sostituzione rispetto al plasma fresco congelato, in quanto priva di fattori della coagulazione. Altri approcci terapeutici da considerare sono la terapia steroidea e immunosoppressiva, similmente alla TTP acuta^(18,21,22).

Pre-eclampsia e sindrome HELLP. L'induzione del parto è il trattamento di scelta, con completa guarigione in genere entro 24-48 ore. La persistenza della sintomatologia anche dopo il parto è indicazione anche qui al trattamento plasmferetico⁽²⁰⁾.

HIT. Il trattamento deve essere iniziato anche solo nel sospetto clinico con uno score 4T > 3⁽²³⁾. La gestione della HIT prevede l'immediata sospensione della terapia eparinica (che sia essa effettuata con eparina non frazionata o a basso peso molecolare) e l'istituzione di una terapia anticoagulante alternativa in genere con inibitori diretti della trombina (DTI) quali:

Argatroban: 2 μ /Kg/min in infusione continua ev, aumentabile fino a raggiungere livelli di aPTT tra 1,5 e 3 volte il valore di base o comunque fino a massimo 10 μ /Kg/min. Nel paziente con insufficienza epatica la velocità di infusione iniziale va ridotta a 0,5 μ /Kg/min; in questi casi è tuttavia preferibile l'uso di lepirudina. Nel passaggio Argatroban-cumarinici va considerata l'interferenza sul PT-INR (circa x 2) da parte del farmaco.

Lepirudina: 0,4 mg/Kg in bolo lento endovena, seguito da infusione continua a 0,1 mg/Kg/h, aumentabile fino a raggiungere valori di aPTT di 1,5-2,0 volte il valore di base. Nel paziente con insufficienza renale il bolo iniziale va dimezzato; in questi casi è tuttavia preferibile l'uso di argatroban.

La conta piastrinica deve essere monitorata quotidianamente fino a normalizzazione. L'uso di concentrati piastrinici è controindicato. I DTI vanno continuati fino a risalita della conta piastrinica almeno a 100 G/L, quindi può essere intrapresa terapia con anticoagulanti orali (warfarin) embricando i due farmaci fino al raggiungimento di un INR terapeutico (tra 2 e 3). La terapia con anticoagulante orale va continuata per almeno 30

giorni in assenza di trombosi documentata con ecodoppler degli arti inferiori, 3-6 mesi in presenza di trombosi.

Successive esposizioni all'eparina devono essere evitate; se l'uso è ritenuto necessario, non va comunque somministrata finché siano dosabili anticorpi anti-eparina (in genere non prima di 100 giorni dopo l'episodio di HIT) e per il minor tempo possibile⁽²⁴⁾.

ITP. La terapia della ITP è indirizzata a mantenere nel paziente un livello di piastrine di sicurezza (> 30 G/L) in assenza di sintomi emorragici o altri fattori di rischio emorragico o un livello superiore (> 50 G/L) in presenza di fattori di rischio emorragico o particolari necessità di stile di vita. Nella forma cronica, la sintomatologia emorragica spontanea appare scarsa con livelli di piastrine > 50 G/L. Il tasso di emorragia fatale nei pazienti è compreso fra 0,0162 e 0,00389 paziente/anno.

- Valutazione della risposta alla terapia: risposta completa (RC): piastrine > 100 G/L; responsivo (R): piastrine >30 ma <100 G/L; non responsivo (NR): piastrine < 30 G/L.
- Terapia di emergenza. La terapia di emergenza deve essere intrapresa nel caso in cui sia in atto un'emorragia maggiore e prevede la somministrazione di:
 - Immunoglobuline endovena (IVGG) 1 g/Kg per 1-2 giorni;
 - Metilprednisolone 1 g/die ev per 3 giorni;
 - Trasfusione di concentrato piastrinico, 1 U/10 kg o 10 U ripetibile ogni 4-6 ore;
 - Acido tranexamico 1gr x 3 orale o ev;
 - Fattore VIIa ricombinante ev, 80 µg ev in bolo ogni 3 ore ripetibile per 3 volte, se il sanguinamento critico continua.
- Terapia di prima linea. Il trattamento di prima linea resta il prednisone/prednisolone orale 1-2 mg/Kg al giorno, somministrato in dose singola o frazionata per un periodo di almeno 14 gg; la terapia deve poi essere scalata per raggiungere la dose minima efficace a mantenere un livello di piastrine di sicurezza. Un regime alternativo è la somministrazione di desametasone ad alte dosi, 40 mg/die per os per 4 giorni

consecutivi, ripetibile a distanza di 10-15 gg per un totale di 3 cicli. La percentuale di risposta (RC+R) è del 60-80% a breve termine e del 10-20% a lungo termine.

Nei pazienti con sanguinamento in atto, nei pazienti non responsivi alla terapia steroidea o nei soggetti in cui si desidera raggiungere in 1-2 giorni una conta piastrinica di sicurezza, è raccomandata la somministrazione di IVGG: nella pratica clinica la dose standard consigliata è 1 g/Kg al giorno ripetibile il giorno successivo se la conta piastrinica è < 50 G/L. La risposta è rapida entro 24-48 ore nell'80% dei casi, durevole per circa 20 giorni.

In letteratura è riportato l'utilizzo efficace, nei pazienti Rh+, delle immunoglobuline anti-D, 50-75 µg/Kg ev in singola somministrazione; in Italia tuttavia il farmaco è stato ritirato dal commercio perché associato ad elevata incidenza di anemia emolitica nel paziente anziano.

- Terapia di seconda linea. Il trattamento di seconda linea è indicato: a) nei pazienti refrattari alla terapia di prima linea, b) rischio di sanguinamento aumentato in caso di conta piastrinica > 30 G/L e c) richiesta di terapia steroidea continuativa per mantenere le piastrine a livelli di sicurezza con importanti effetti iatrogeni da steroidi.

La principale terapia è costituita dalla splenectomia laparoscopica. Preliminarmente è importante identificare la presenza di milze accessorie, spesso causa di refrattarietà alla procedura e, quando possibile, eseguire la vaccinazione contro batteri capsulati (*S.pneumoniae*, *H.influenzae* B e *N.meningitidis*) almeno due settimane prima o al più tardi entro 3 mesi dalla splenectomia. La percentuale di risposta (RC+R) è dell'80% a breve termine e del 60% a lungo termine.

- Terapia di seconda linea in ITP refrattaria. Il 10-20% circa dei casi di ITP sono refrattari alla splenectomia o recidivano. La definizione di ITP refrattaria prevede: a) NR o recidiva dopo splenectomia + b) necessità di terapia aggiuntiva per il controllo dei sintomi emorragici + c) una diagnosi certa di ITP primaria.

La terapia di queste forme si basa sull'utilizzo di:

- a. Immunosoppressori. Il Rituximab a dosi standard (375 mg/m² ogni 7 giorni fino a 4 dosi) o a dosaggi ridotti (100 mg indipendentemente dalla superficie corporea in singola somministrazione) rappresenta, attualmente, la più efficace terapia immunosoppressiva, anche se il suo utilizzo nelle ITP è ad oggi *off-label*. La RC+R si ottiene nel 60% dei casi dopo 1-8 settimane dalla prima somministrazione. Tale terapia immunosoppressiva viene usata in alcuni centri anche prima della splenectomia. Molti altri farmaci immunosoppressori hanno mostrato una certa efficacia nei pazienti refrattari, tra questi azatioprina, vincristina, ciclofosfamida, ciclosporina A, micofenolato mofetile, IFN-γ2B.
- b. Agonisti recettoriali della Trombopoietina (TPO). Romiplostin ed Eltrombopag sono gli agenti trombopoietici di seconda generazione (analoghi della trombopoietina) che hanno ottenuto l'autorizzazione alla immissione in commercio. Attualmente in Italia è stato registrato il solo Romiplostin, somministrato al dosaggio di 1-10 µg/Kg a settimana sottocute. La risposta RC+R è attesa dopo 1-4 settimane nell'80% dei casi ed è reversibile una volta sospesa la terapia^(8,15,25).

NPH. E' una rara patologia clonale delle cellule staminali emopoietiche (prevalenza in USA pari a 1-2 casi/1.000.000). E' una malattia genetica in gran parte acquisita che deriva da una mutazione del gene X-linked PIGA⁽²⁶⁾. La malattia si presenta con emolisi intravascolare complemento-mediata, distonia muscolare e trombosi. Le manifestazioni cliniche possono essere indolenti e richiedere terapia di supporto con trasfusioni, acido folico e steroidi. La terapia anticoagulante profilattica non si è dimostrata efficace. Nei casi gravi (con anemia aplastica) si deve ricorrere al trapianto allogenico di midollo osseo o alla terapia medica con Eculizumab, un anticorpo monoclonale che inibisce l'attivazione della frazione C₅ del complemento⁽²⁶⁾.

Indicazioni alla Trasfusione di Concentrato Piastrinico

La trasfusione piastrinica può essere impiegata a scopo terapeutico (piastrinopenie o piastrinopatie in corso di sanguinamento) o a scopo profilattico (pazienti a rischio emorragico aumentato).

Il contenuto in piastrine di un'unità di concentrato piastrinico (CP) varia a seconda del tipo di concentrato stesso:

- Unità random (ottenute da frazionamento di sangue intero): $0,5 - 0,7 \times 10^{11}$;
- Unità da singolo donatore (da piastrinoaferesi): $> 3,5 \times 10^{11}$.

Il dosaggio per la somministrazione di concentrato piastrinico è il seguente:

per neonati → 10 ml di CP per Kg di peso corporeo;

per bambini e adulti → 1 CP (unità random) ogni 10 - 15 Kg di peso corporeo.

Le indicazioni alla trasfusione di concentrato piastrinico sono riassunte in Tabella 7⁽¹⁷⁾.

In assenza di sindrome emorragica grave, la trasfusione piastrinica non è indicata in pazienti con: bypass cardiopolmonare, CID acuta e cronica, TTP/HUS, ITP, porpora post-trasfusionale, HIT.

Resa trasfusionale: la resa trasfusionale viene valutata effettuando il conteggio delle piastrine dopo 1 ora e dopo 24 ore dalla trasfusione determinando il Corrected Count Increment (CCI):

$$\frac{\text{N° Piastrine Post - Pre Trasfusione}}{\text{Piastrine totali trasfuse in } 10^{11}} \times \text{superficie corporea mq}$$

Il CCI deve essere > 10 G/L , per 10¹¹ piastrine trasfuse per m² di superficie corporea.

Nei pazienti con alloimmunizzazione (refrattarietà alla terapia piastrinica) ed in assenza di donatori HLA/HPA compatibili, selezionare, quando possibile, parenti di I grado come donatori, irradiando il concentrato piastrinico ottenuto; se la trasfusione è persistentemente inefficace, va sospeso il trattamento profilattico, limitando il trattamento ai pazienti sintomatici ma con dosaggi superiori a quelli abituali.

Tabella 7. Linee guida Ospedale-Università di Padova per la trasfusione piastrinica.

Conta piastrinica	Trasfondere in caso di :
< 10 G/L	Tutti i casi, anche asintomatici
< 20 G/L	Febbre > 38°C Sepsi Terapia antibiotica ev Rischio emorragico da invasione neoplastica locale Sanguinamento minore * Trapianto di midollo osseo Oncoematologia pediatrica
< 30 G/L	Neonati Leucocitosi importante con segni clinici di leucostasi
< 50 G/L	LAM promielocitica M3 (fase iniziale) Prematuri Trasfusioni massive Manovre invasive ° e in caso di interventi chirurgici Sanguinamento maggiore ^ Sanguinamento microvascolare (post-chirurgico)
< 100 G/L	Chirurgia del sistema nervoso centrale e dell'occhio Pazienti sottoposti ad ECMO
*moderata epistassi o gengivorragia, petecchie, lieve ematuria, positività del sangue occulto fecale. °rachicentesi, anestesia epidurale, inserzione di cateteri tunnelizzati, biopsie transbronchiale ed epatica, etc ^severa e continua epistassi o gengivorragia, comparsa acuta di petecchie confluenti, emorragia digestiva, emorragia retinica, ematuria macroscopica, sintomi cerebrali (cefalea severa).	

I Database Amministrativi.

La Scheda di Dimissione Ospedaliera.

La Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) è stata istituita dal Decreto Ministeriale (DM) 28/12/1991 come strumento per la raccolta delle informazioni relative ad ogni paziente dimesso da tutti gli istituti di ricovero pubblici e privati, in tutto il territorio nazionale. Il DM 26/07/1993 ha istituito il flusso informativo delle SDO, definendo le modalità di trasmissione delle informazioni dalle strutture di ricovero alle regioni e province autonome e, da queste, al Ministero della Salute. Il successivo DM 380/2000 ha aggiornato la disciplina del flusso informativo delle schede di dimissione ospedaliera, ridefinendone i contenuti e le modalità di raccolta e trasmissione dei dati. Tale decreto stabilisce anche le modalità di compilazione, di codifica e di trasmissione delle informazioni contenute nelle SDO.

La Scheda di Dimissione Ospedaliera contiene una serie di informazioni desunte dalla cartella clinica del paziente, sia di tipo anagrafico (ad esempio sesso, età, etc.), sia clinico (ad esempio diagnosi, procedure diagnostiche, informazioni sul ricovero e la dimissione), nonché informazioni relative alla struttura dove è stato effettuato il ricovero ospedaliero.

La SDO contiene sei codici di diagnosi. Di questi uno è definito "diagnosi principale", mentre gli altri prendono il nome di "diagnosi secondarie o concomitanti". In genere esistono due criteri per stabilire quale sia la diagnosi principale. Il primo è di natura prettamente clinica e considera come diagnosi principale la patologia che ha causato il ricovero ospedaliero; il secondo criterio è di natura economica e considera come diagnosi principale la patologia che ha comportato il maggior consumo di risorse durante il ricovero e che non necessariamente coincide con la causa del ricovero. Quest'ultimo criterio è quello correntemente utilizzato in Italia.

Le diagnosi secondarie o concomitanti, se presenti, specificano ulteriori patologie presenti e contribuiscono a fornire un quadro clinico più completo; alcune diagnosi secondarie si qualificano come diagnosi complicanti, cioè specifiche patologie che, insieme alla diagnosi

principale, comportano un maggiore aggravio del carico assistenziale. Nelle SDO le diagnosi vengono codificate utilizzando la classificazione ICD9-CM.

La SDO inoltre contiene sei codici di procedure. Di queste uno è definito "intervento principale", mentre gli altri prendono il nome di "interventi secondari". L'intervento principale è quello che comporta il maggior consumo di risorse durante il ricovero.

Nella SDO anche gli interventi vengono codificati utilizzando la classificazione ICD9-CM. Questi codici possono riferirsi a veri e propri interventi di sala operatoria o a più semplici procedure diagnostico-terapeutiche (ad esempio somministrazione di sangue o farmaci)
(27).

International Classification of Disease

La Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD) è finalizzata a tradurre in codici alfa numerici i termini medici in cui sono espressi le diagnosi di malattia, gli altri problemi di salute e le procedure diagnostiche e terapeutiche⁽²⁸⁾. La ICD è un sistema di classificazione che organizza le malattie e i traumatismi in gruppi sulla base di criteri definiti. Nel 1893, la Conferenza dell'Istituto Internazionale di Statistica, che ebbe luogo a Chicago, approvò la Classificazione Internazionale delle cause di morte, e l'Italia avviò l'adozione di tale classificazione a partire dal 1924. La Classificazione internazionale, sottoposta a periodiche revisioni, fu adottata anche per la rilevazione delle cause di morbosità oltre che di mortalità dalla 6° revisione (1948). Nel 1975, a Ginevra, nel corso della 29° Assemblea della Organizzazione Mondiale della Sanità è stata approvata la 9° revisione della Classificazione (ICD9). Dal 1979, negli Stati Uniti, un comitato (in cui sono rappresentati sia le associazioni professionali ed accademiche dei medici, sia le associazioni degli ospedali, sia l'ufficio regionale della Organizzazione Mondiale della Sanità, sia l'amministrazione pubblica (HCFA)) ha sviluppato e provvede ad aggiornare annualmente una versione modificata ed ampliata del sistema di classificazione, l'ICD9-CM (International Classification of Diseases, 9th revision, Clinical Modification) che prevede l'introduzione degli interventi e delle procedure diagnostiche e terapeutiche.

Il termine "clinical" è stato utilizzato per sottolineare le modificazioni introdotte: rispetto alla ICD9, che è fortemente caratterizzata da un orientamento finalizzato alla classificazione delle cause di mortalità, l'ICD9-CM è soprattutto orientata a classificare i dati di morbosità. Infatti, le principali modificazioni introdotte sono finalizzate a consentire sia una classificazione più precisa ed analitica delle diagnosi, sia l'introduzione della classificazione delle procedure.

La Classificazione ICD9 nella traduzione italiana predisposta e pubblicata a cura dell'ISTAT⁽²⁹⁾ è stata utilizzata, ai sensi del DM 26/07/1993, per la codifica delle informazioni cliniche rilevate attraverso la scheda di dimissione ospedaliera. Con il DM 380 del 20/10/2000 la codifica delle informazioni sanitarie della SDO viene effettuata con la classificazione ICD9-CM versione 1997 e successivamente da gennaio 2009 è stata adottata la versione 2007.

SCOPO DELLA TESI

Dato l'elevato contenuto informativo, la SDO consente di compiere importanti analisi statistiche di natura clinico-epidemiologica e di avere informazioni amministrative che consentono la valutazione della qualità e dell'efficacia dell'assistenza erogata, nonché di effettuare interventi di programmazione sanitaria⁽²⁷⁾.

Quindi l'introduzione di sistemi informatici ed il loro successivo utilizzo nell'ambito della gestione interna degli ospedali ha dato la possibilità di poter utilizzare i database amministrativi sanitari per stimare prevalenza e incidenza di una patologia nella popolazione o per valutare la distribuzione delle risorse.

In letteratura si trovano numerosi studi che hanno valutato l'epidemiologia di patologie ematologiche non maligne mediante l'utilizzo di database amministrativi (per esempio studi sulla neutropenia farmaco indotta, sulla neutropenia febbrile nei pazienti pediatrici, etc.)^(30,31).

L'epidemiologia della trombocitopenia immune (ITP), invece, non è stata ancora completamente descritta. Negli Stati Uniti, Segal *et al*, utilizzando il database amministrativo dei ricoveri ospedalieri, hanno fornito una stima della prevalenza di questa patologia⁽³⁰⁾.

Anche in Gran Bretagna⁽³²⁾ e in Danimarca⁽³³⁾ sono stati condotti studi per stimare l'epidemiologia dell'ITP nella popolazione generale utilizzando database nazionali.

Come denominatore comune, tutti gli studi hanno utilizzato i codici identificativi dell'ITP presenti, per gli studi condotti in ambito ospedaliero, nella classificazione ICD9-CM e, per gli studi condotti nell'ambito della *General Practice*, nel General Practice Research Database, il più grosso database disponibile per la ricerca nell'assistenza primaria nel Regno Unito.

Alcuni autori, invece, hanno valutato la qualità e l'accuratezza dei dati contenuti nei database amministrativi mediante confronto con i dati clinici desunti dalle cartelle cliniche, in quanto le informazioni contenute nei database potrebbero non sempre essere

accurate^(34,35,36,37). A questo proposito bisogna ricordare che la diagnosi primaria indicata nella SDO ha come scopo principale il rimborso economico e non presenta finalità cliniche. Dall'analisi della letteratura è emerso che in Italia non esistono studi di questo tipo che analizzano l'epidemiologia delle trombocitopenie e in particolare dell'ITP.

Questo studio pertanto si prefigge lo scopo di descrivere l'epidemiologia delle trombocitopenie e dell'ITP mediante l'analisi retrospettiva di una coorte di pazienti dimessi da ricovero ospedaliero utilizzando il database amministrativo in uso presso l'Ospedale-Università di Padova. Per individuare i casi di trombocitopenia sono state estratte dal database le Schede di Dimissione Ospedaliera che riportavano i codici ICD9-CM indicanti una condizione di trombocitopenia.

L'analisi è stata articolata in tre fasi:

1. Prima fase: si è proceduto all'analisi delle SDO relative al periodo 2004-2008 con lo scopo di individuare i casi di trombocitopenia attraverso i codici specifici delle SDO (287.0, 287.1, 287.3, 287.4, 287.5), stimare l'incidenza di tutte le trombocitopenie nei pazienti dimessi da ricovero ordinario, di descrivere la relazione tra trombocitopenia ed età e sesso dei pazienti, la mortalità, i casi di emorragia e gli interventi terapeutici effettuati e di confrontare tali dati con quelli presenti nella letteratura internazionale.
2. Seconda fase: sono state analizzate le SDO relative all'anno 2009 (anno di entrata in vigore della classificazione ICD9-CM versione 2007) con lo scopo di stimare con maggior precisione l'incidenza della sola piastrinopenia immunologica (ITP) meglio individuata nella classificazione ICD9-CM versione 2007 con i codici 287.31 e 287.32. Confrontare tale dato con il quinquennio precedente.
3. Terza fase: verificare l'accuratezza del database mediante il confronto delle informazioni contenute nelle SDO con i dati presenti nelle cartelle cliniche dei pazienti dimessi nel 2009 con i codici relativi ad una diagnosi di piastrinopenia. Derivare dalle cartelle cliniche alcune informazioni quantitative relative all'entità

della piastrinopenia, la presenza di sintomi emorragici e la relativa terapia specifica.

MATERIALI E METODI

Il Database gestionale.

Il programma gestionale Qlik, in dotazione presso l'Ospedale-Università di Padova, nella sezione sanitaria raccoglie i dati relativi ai ricoveri ospedalieri, alle SDO, ai dati demografici, ai dati diagnostici procedurali, agli importi e al peso dei DRG (Diagnosis Related Group). L'estrazione di tali dati è stata possibile, previa autorizzazione della Direzione Sanitaria, grazie alla collaborazione del Controllo di Gestione.

La popolazione oggetto dello studio.

Periodo 2004-2008

Dal programma gestionale Qlik sono state estratte tutte le schede di dimissione ospedaliera, relative ai ricoveri in regime ordinario, che nel periodo 2004-2008 presentavano come diagnosi alla dimissione primaria o secondaria un codice ICD9-CM, versione 1997, indicante una condizione di trombocitopenia (287.0, 287.1, 287.3, 287.4 e 287.5) (Tabella 8).

Tabella 8. Codici ICD9-CM nel periodo 2004-2008.

Codice ICD9-CM	Definizione
287.0	Porpora allergica Peliosis reumatica Porpora: anafilattoide autoimmune di Henoch emorragica idiopatica non trombocitopenica reumatica Vascolare di Schoenlein-Henoch Vasculite allergica
287.1	Difetti qualitativi delle piastrine Tromboastenia (emorragica) (ereditaria) Trombocitastenia Trombocitopatia (distrofica) Trombocitopatia (Bernard-Soulier)
287.3 *	Trombocitopenia primaria Disgenesia delle piastrine di Tidal <u>Megacariocitica:</u> ipoplasia porpora: congenita ereditaria idiopatica trombocitopenica trombocitopenia: congenita ereditaria primaria <u>Sindrome di Evans</u>
287.4	Trombocitopenia secondaria Porpora post-trasfusionale Trombocitopenia (dovuta a): alloimmunizzazione delle piastrine <u>circolazione ematica extracorporea</u> diluizione <u>farmaci</u> <u>trasfusione massiva di sangue</u>
287.5	Trombocitopenia, non specificata

*** Trombocitopenia immunologica (ITP)**

Sono state analizzate:

1. Le aree di dimissione raggruppate secondo la tabella seguente:

Tabella 9. Aree di dimissione raggruppate.

Area di dimissione raggruppata	Unità Operative
Area Cardiovascolare	Scienze cardiologiche, toraciche, vascolari e Terapia intensiva
Area Chirurgia Generale	Dipartimento chirurgia generale e trapianti d'organo e Chirurgia generale
Area Oncoematologica	Ematologia e Oncoematologia pediatrica
Area Medica	Medicine generali e Dipartimento pronto soccorso
Area delle Specialità Mediche	Specialità mediche e Nefrologia e dialisi
Pediatria	
Area delle Specialità Chirurgiche	Specialità chirurgiche e Ostetricia e ginecologia

- 2 Le diagnosi associate;
- 3 Gli interventi terapeutici correlati alla trombocitopenia (splenectomia, trasfusione di sangue o piastrine e somministrazione di immunoglobine endovena);
- 4 La mortalità;
- 5 Gli eventi emorragici. Per individuare i casi di emorragia sono stati selezionati dalle SDO i seguenti codici ICD9-CM concomitanti che potevano indicare presenza di emorragia:
 - 280.0 - Anemia da carenza di ferro secondaria a perdita ematica (cronica)
 - 286.5 - Disturbo emorragico da anticoagulanti circolanti
 - 284.9 - Anemia aplastica, non specificata
 - 285.8 - Altre anemie specificate
 - 430 - Emorragia subaracnoidea
 - 431 - Emorragia cerebrale
 - 372.72 - Emorragia congiuntivale
 - 569.3 - Emorragia del retto e dell'ano
 - 578.1 - Melena e rettorragia
 - 578.9 - Emorragia del tratto gastrointestinale, non specificata
 - 599.7 - Ematuria
 - 530.82 - Emorragia esofagea
 - 784.7 - Epistassi
 - 964.2 - Avvelenamento da anticoagulanti

Anno 2009

Relativamente all'anno 2009, vista l'entrata in vigore della codifica ICD9-CM basata sulla versione del 2007, sono state estratte le SDO che presentavano nella diagnosi primaria o secondaria un codice ICD9-CM indicante una condizione di trombocitopenia (287.0, 287.1, 287.4, 287.5, 287.30, 287.31, 287.33 e 287.39) (Tabella 10).

Tabella 10. Codici ICD9-CM modificati nella versione in vigore dal 2009 basata sulla versione del 2007.

Codice ICD9-CM	definizione
287.30	Trombocitopenia primaria non specificata
287.31 *	Porpora trombocitopenica immune
287.32 *	Sindrome di Evans
287.33	Porpora trombocitopenica congenita ed ereditaria
287.39	Altre trombocitopenie primarie

*** Trombocitopenia immunologica (ITP)**

In seguito sono state visionate le cartelle cliniche disponibili nelle Unità Operative al fine di valutare l'accuratezza della compilazione delle SDO.

In particolare è stata valutata:

1. La conta piastrinica all'ingresso;
2. La presenza di emorragia all'ingresso e la sua gravità secondo la scala dell'OMS descritta in Tabella 11;

Tabella 11. Classificazione delle emorragie dell'OMS.

GRADO DI EMORRAGIA	OMS
0	Assenza di emorragia
1	Emorragie minori Petecchie, ecchimosi, porpora, sanguinamento mucoso, emorragie retiniche senza alterazioni della vista
2	Emorragie intermedie Sanguinamento profuso (melena, ematemesi, ematuria emottisi) non richiedenti trasfusioni di emazie
3	Emorragie maggiori Sanguinamento spontaneo richiedente trasfusione di emazie
4	Emorragie maggiori Sanguinamento spontaneo con importante morbidity (emorragie retiniche con alterazioni del visus, emorragie cerebrale, emorragia che provochi la morte del paziente)

3. La terapia somministrata durante il ricovero (somministrazione di concentrati piastrinici, corticosteroidi, immunoglobuline aspecifiche);
4. La registrazione della terapia somministrata, intesa come intervento terapeutico, nella scheda di dimissione ospedaliera.

Infine, dall'insieme di questi dati, congiuntamente alla visione delle lettere di dimissione, è stato possibile verificare la concordanza tra quanto indicato nelle SDO e la diagnosi indicata nelle lettere di dimissione.

Incidenza.

Per calcolare l'incidenza di trombocitopenia è stato utilizzato il tasso medio di ospedalizzazione della Regione Veneto nel periodo 2004-2008 ottenuto dalla media dei tassi di ospedalizzazione per ogni anno considerato (tasso medio calcolato 137,22/1000 abitanti) e il numero di pazienti (339.880) dimessi da ricovero ordinario. L'incidenza dell'ITP è stata calcolata utilizzando il codice 287.3.

Per l'anno 2009 l'incidenza dell'ITP (codici 287.31 e 287.32) è stata calcolata utilizzando il tasso di ospedalizzazione della Regione Veneto (121,1/1000 abitanti) e il numero totale di pazienti dimessi da ricovero ordinario (65.146) nell'anno 2009⁽³⁸⁾.

RISULTATI

Periodo 2004-2008

Nel periodo 2004-2008 sono stati dimessi da ricovero ordinario 339.880 pazienti. Le schede contenenti uno dei codici ICD9-CM presi in considerazione sono state 475 (324 nella diagnosi primaria e 151 nella diagnosi secondaria, rispettivamente 68% e 32%), pari allo 0,14% di tutte le dimissioni. Ogni anno sono stati ricoverati in media 95 pazienti per trombocitopenia.

Frequenza e distribuzione dei codici di diagnosi considerata

La frequenza e la distribuzione dei codici delle diagnosi considerate sono riassunti della Tabella 12 e nella Figura 3.

Tabella 12. Distribuzione di frequenza delle diagnosi 287.0, 287.1, 287.3, 287.4 e 287.5 per anno e per diagnosi di dimissione.

	287.0		287.1		287.3		287.4		287.5		Tot
	Diagnosi 1aria	Diagnosi 2aria	Diagnosi 1aria	Diagnosi 2aria	Diagnosi 1aria	Diagnosi 2aria	Diagnosi 1aria	Diagnosi 2aria	Diagnosi 1aria	Diagnosi 2aria	
2004	20	4	/	1	40	3	10	13	6	8	105
2005	18	3	1	1	29	7	9	10	6	16	100
2006	16	3	/	1	30	6	8	7	7	8	86
2007	18	4	1	1	32	7	13	9	9	8	102
2008	17	4	/	/	9	5	20	17	5	5	82
Tot	89	18	2	4	140	28	60	56	33	45	475
Tot per ICD	107		6		168		116		78		
287.0 - porpora allergica 287.3 - trombocitopenia primaria 287.4 - trombocitopenia secondaria 287.5 - trombocitopenia non specificata											

Come si può notare il codice più rappresentato è stato il 287.3 che identifica la trombocitopenia primaria.

La distribuzione totale è stata la seguente: codice 287.0 dimessi 107 (46 maschi e 61 femmine, 23% del totale), 287.1 dimessi 6 (3 maschi e 3 femmine, 1% del totale), 287.3 dimessi 168 (66 maschi e 102 femmine, 36% del totale), 287.4 dimessi 116 (61 maschi e 55 femmine, 24% del totale), 287.5 dimessi 78 (37 maschi e 41 femmine, 16% del totale) ed è rappresentata nella Figura 4.

Figura 3. Distribuzione degli ICD 287.0, 287.1, 287.3, 287.4 e 297.5 per anno.

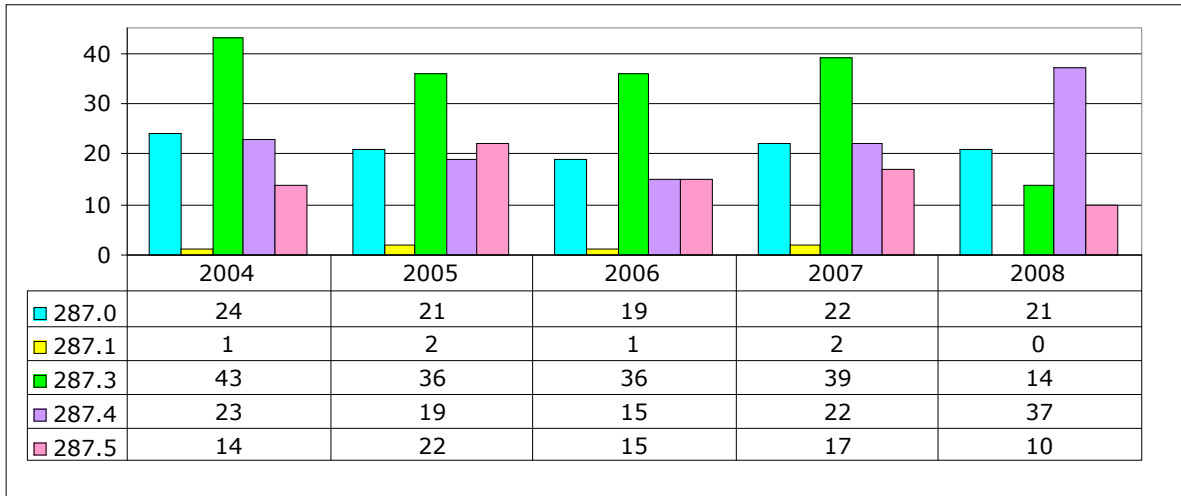
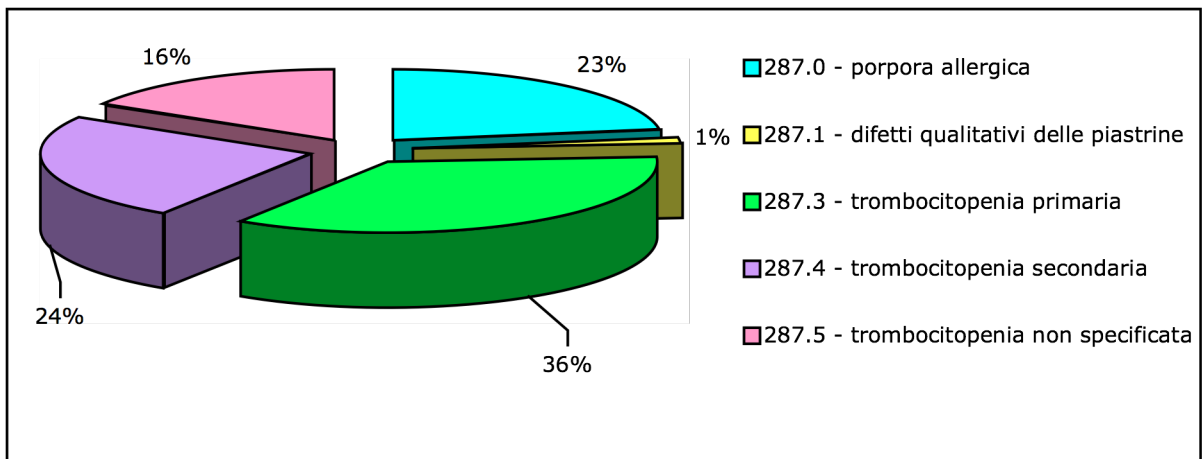


Figura 4. Distribuzione di frequenza delle diagnosi 287.0, 287.1, 287.3, 287.4 e 287.5.



Distribuzione per genere e per età

Dei 475 dimessi, 262 erano femmine (55%) e 213 maschi (45%) con rapporto maschi /femmine pari a 0,81 (Tabella 13).

Tabella 13. I codici nosologici ICD 9-CM considerati ordinati per numerosità di casi e media giorni di degenza nel periodo 2004-2008.

Codice ICD9-CM	Maschi	Femmine	Media giorni di degenza	Tot dimessi
287.0	46	61	5	107
287.1	3	3	6	6
287.3	66	102	5	168
287.4	61	55	6	116
287.5	37	41	7	78
Totale	213	262	5,8	475
287.0 - porpora allergica 287.3 - trombocitopenia primaria 287.4 - trombocitopenia secondaria 287.5 - trombocitopenia non specificata				

Degenza media

Nella Tabella 13 è riportato che la degenza media calcolata è stata di 5,8 giorni (i giorni di degenza media negli anni sono diminuiti a seguito delle diverse politiche di razionalizzazione della spesa; infatti nel 2005 la degenza media per l'Ospedale-Università di Padova era di 8,3 giorni. Fonte: Ministero della Salute).

Incidenza delle piastrinopenie

Per valutare la frequenza di piastrinopenia nelle diverse fasce d'età è stato considerato il periodo 2004 - 2007 in quanto dal 2008 nel programma gestionale Qlik la suddivisione in fasce d'età è stata modificata e tale nuova versione non si adattava bene al nostro studio. La stratificazione per fasce d'età, nel periodo 2004-2007, ha evidenziato che 106 pazienti avevano un'età compresa tra 0 e 18 anni, 73 avevano un'età compresa tra 19 e 39 anni, 64 avevano un'età compresa tra 40 e 59 anni e 150 avevano un'età maggiore di 60 anni (Figura 5 e 6). Come si può notare le trombocitopenie sembrano avere un primo picco d'incidenza in età pediatrica (0-18 anni) e un secondo picco dopo i 60 anni.

L'incidenza di piastrinopenia calcolata sulla base del tasso medio di ospedalizzazione della Regione Veneto nel periodo 2004-2008 è stata pari a 19,1 casi/100.000 abitanti/anno. L'incidenza calcolata della ITP invece è stata di 6,8 casi/100.000 abitanti/anno.

Figura 5. Numero di casi di piastrinopenia suddivisi per classi di età e sesso nel periodo 2004-2007.

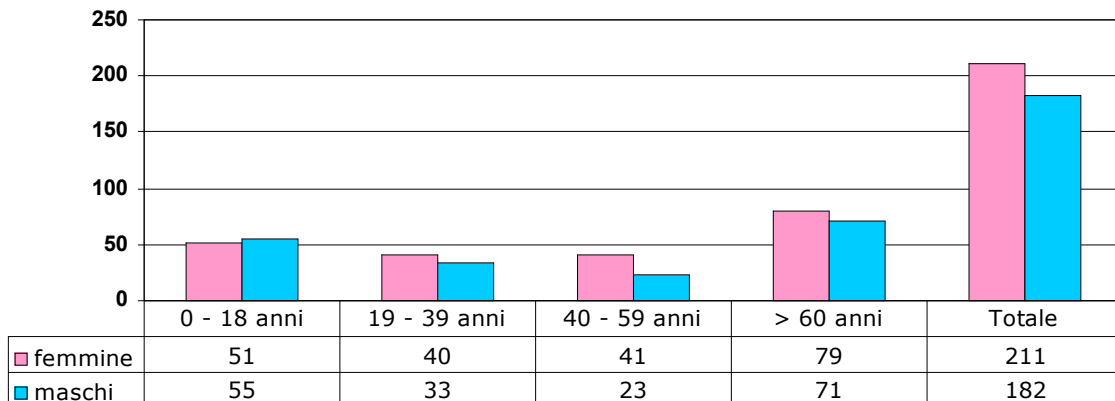
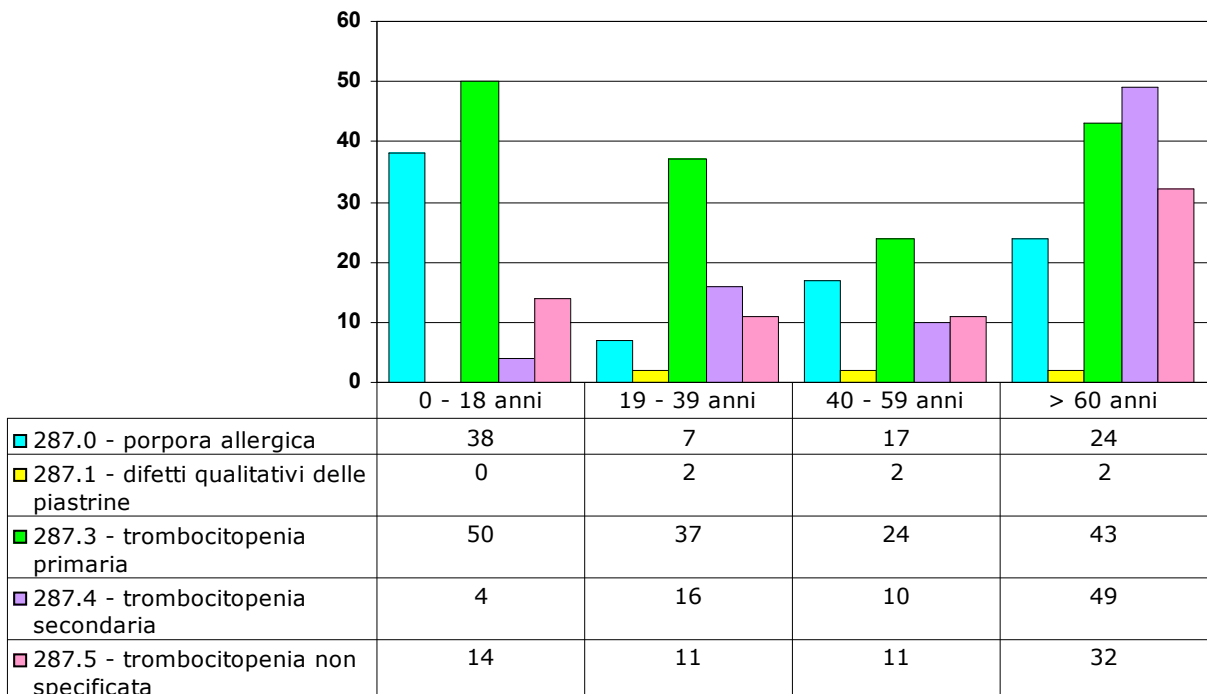


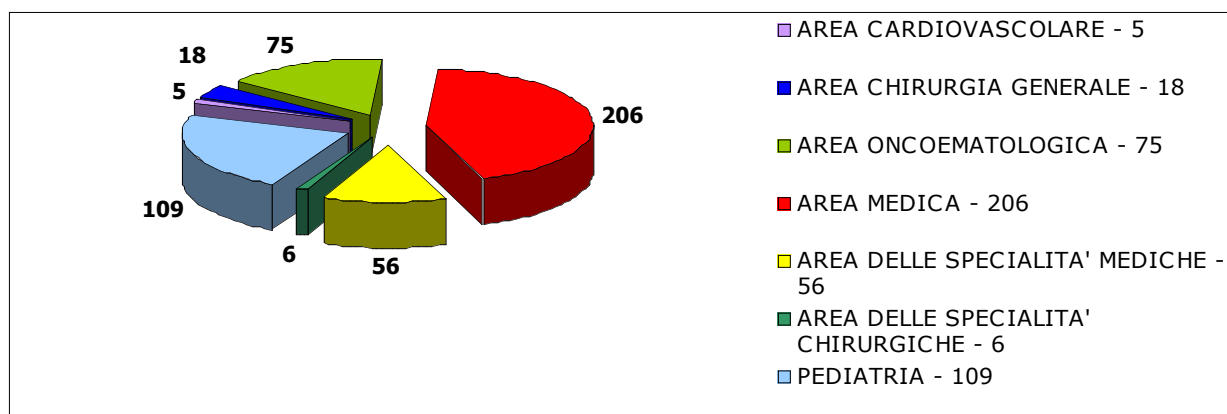
Figura 6. Stratificazione per ogni ICD9-CM secondo classi d'età nel periodo 2004-2007.



Are Funzionali di Dimissione

Dall'analisi delle SDO è stato possibile risalire alle aree funzionali di dimissione. Le aree di dimissione sono rappresentate nella Figura 7:

Figura 7. Aree funzionali di dimissione.



In tabella 15 sono state indicate le aree funzionali di dimissione per ogni singolo codice.

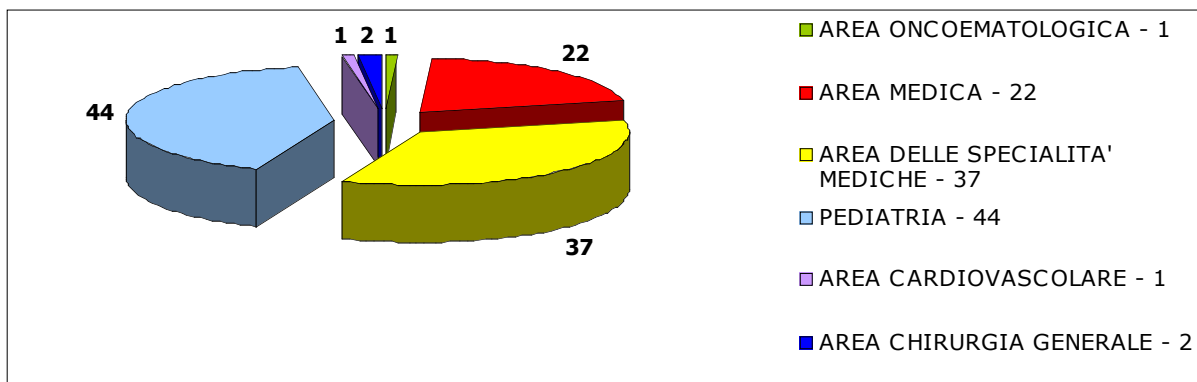
Tabella 15. Numero di dimessi per Area Funzionale in funzione del codice di dimissione.

Area funzionale di dimissione	287.0	287.1	287.3	287.4	287.5	Totale
Area Cardiovascolare	1		2	2		5
Area Chirurgia Generale	2		9	2	5	18
Area Oncoematologica	1		16	35	23	75
Area Medica	22	3	88	65	28	206
Area delle Specialità Mediche	37		7	4	8	56
Pediatria	44		45	7	13	109
Area delle Specialità Chirurgiche		3	1	1	1	6
Totale	107	6	168	116	78	475

287.0 - porpora allergica;
 287.3 - trombocitopenia primaria;
 287.4 - trombocitopenia secondaria;
 287.5 - trombocitopenia non specificata

Il codice ICD9-CM 287.0 è stato utilizzato alla dimissione per 44 pazienti della Pediatria, 37 pazienti dell'Area Specialità Mediche, 22 pazienti dell'Area Medica, 1 paziente dell'Area Oncoematologica, 2 pazienti dell'Area Chirurgia Generale e 1 paziente dell'Area Cardiovascolare (Figura 8).

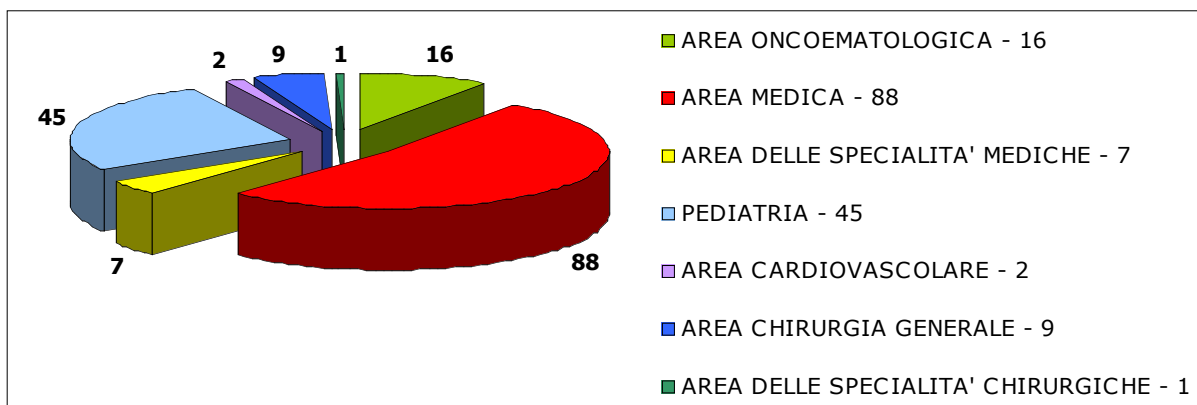
Figura 8. Area funzionale di dimissione con codice ICD 287.0 - Porpora Allergica.



Il codice ICD9-CM 287.1 è stato utilizzato per 3 pazienti dimessi dall'Area Medica e per 3 pazienti dimessi dall'Area delle Specialità Chirurgiche.

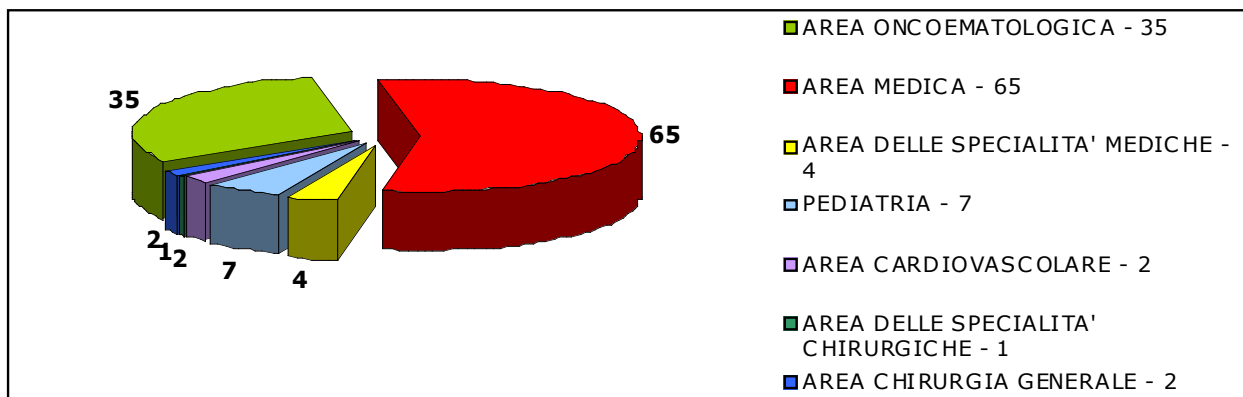
Il codice ICD9-CM 287.3 è stato utilizzato alla dimissione per 88 pazienti dell'Area Medica, 45 pazienti della Pediatria, 16 pazienti dell'Area Oncoematologica, 9 pazienti dell'Area Chirurgia Generale, 7 pazienti dell'Area delle Specialità Mediche, 2 pazienti dell'Area Cardiovascolare, 1 paziente dell'Area delle Specialità Chirurgiche (Figura 9).

Figura 9. Area funzionale di dimissione con codice ICD 287.3 - trombocitopenia primaria.



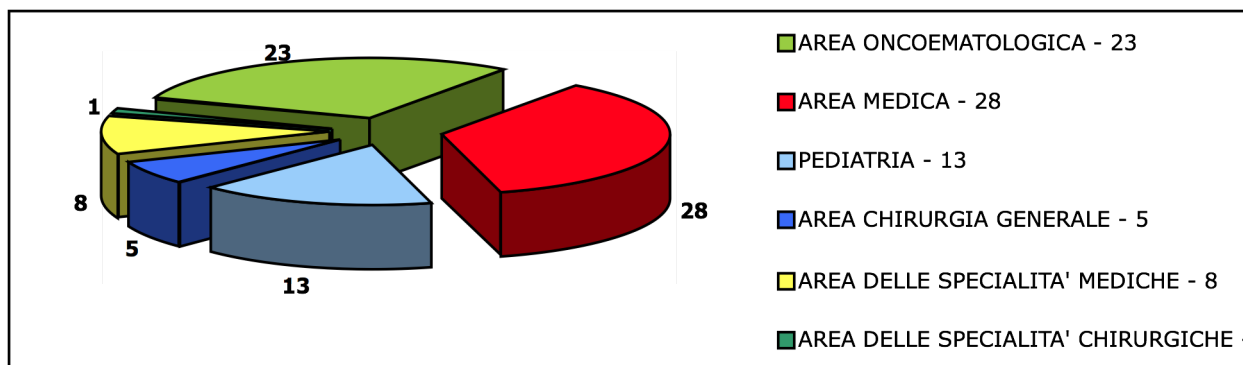
Il codice ICD9-CM 287.4 è stato utilizzato per 65 pazienti dell'Area Medica, 35 pazienti dell'Area Oncoematologica, 7 pazienti della Pediatria, 4 pazienti dell'Area delle Specialità Mediche, 2 pazienti dell'Area Cardiovascolare, 2 pazienti dell'Area Chirurgia Generale, 1 paziente dell'Area delle Specialità Chirurgiche (Figura 10).

Figura 10. Area funzionale di dimissione con codice ICD 287.4- trombocitopenia secondaria.



Il codice ICD9-CM 287.5 è stato utilizzato per 28 pazienti dell'Area Medica, 23 pazienti dell'Area Oncoematologica, 13 pazienti della Pediatria, 8 pazienti dell'Area delle Specialità Mediche, 5 pazienti dell'Area Chirurgia Generale, 1 pazienti dell'Area delle Specialità Chirurgiche (Figura 11).

Figura 11. Area funzionale di dimissione con codice ICD 287.5- trombocitopenia, non specificata.



Diagnosi Associate

Come già descritto nell'introduzione, le diagnosi concomitanti, se presenti, specificano ulteriori patologie e contribuiscono a fornire un quadro clinico più completo. Vengono codificate utilizzando sempre la classificazione ICD9-CM.

L'analisi delle diagnosi associate nel periodo considerato ha dimostrato un'estrema eterogeneità (Tabella 16 e Figura 12).

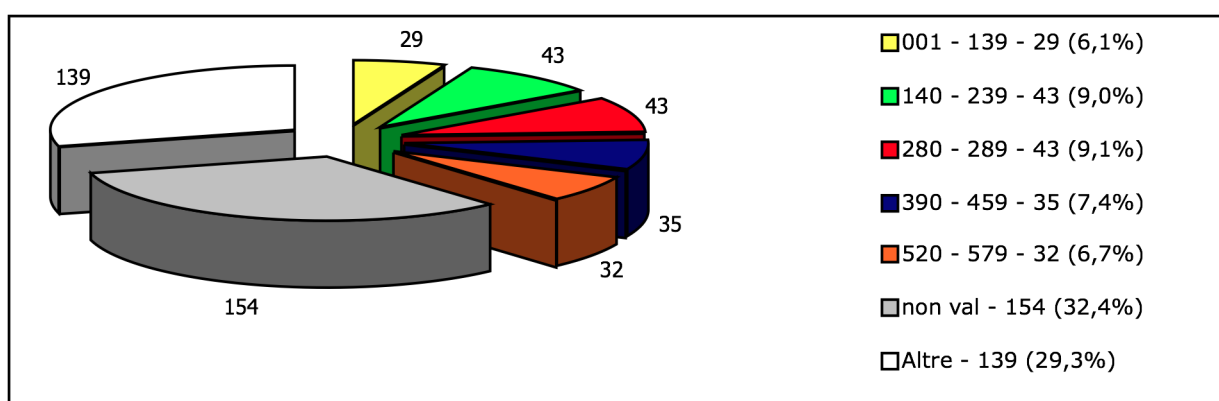
Tabella 16. ICD9-CM delle patologie associate individuate come diagnosi associate.

ICD RAGGRUPPATE	287.0	287.1	287.3	287.4	287.5	TOT
001 - 139 malattie infettive e parassitarie	5		15	4	5	29 (6,1%)
140 - 239 tumori	2		5	28	8	43 (9,0%)
280 - 289 malattie del sangue degli organi ematopoietici	2		5	22	14	43 (9,1%)
390 - 459 malattie del sistema circolatorio	7	1	13	10	4	35 (7,4%)
520 - 579 malattie dell'apparato digerente	4	1	7	10	10	32 (6,7%)
non valorizzato	48		79	12	15	154 (32,4%)
Altre (*)	39	4	44	30	22	139 (29,3%)
Totale complessivo	107	6	168	116	78	475

(*) con "Altre" vengono raggruppati i seguenti codici: 240 - 279: malattie endocrine, nutrizionali, metaboliche e disturbi immunitari 290 - 319: disturbi psichici 320 - 389: malattie del sistema nervoso e degli organi di senso 460 - 519: malattie dell'apparato respiratorio 580 - 629: malattie del sistema genitourinario 630 - 679: complicazioni della gravidanza e del puerperio 680 - 709: malattie della cute e del tessuto sottocutaneo 710 - 739: malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo 780 - 799: sintomi segni e stati morbosi mal definiti 800 - 999: traumatismi ed avvelenamenti V01 - V83: classificazione supplementare dei fattori che influenzano lo stato di salute e il ricorso ai servizi sanitari

287.0 - porpora allergica;
 287.3 - trombocitopenia primaria
 287.4 - trombocitopenia secondaria
 287.5 - trombocitopenia non specificata

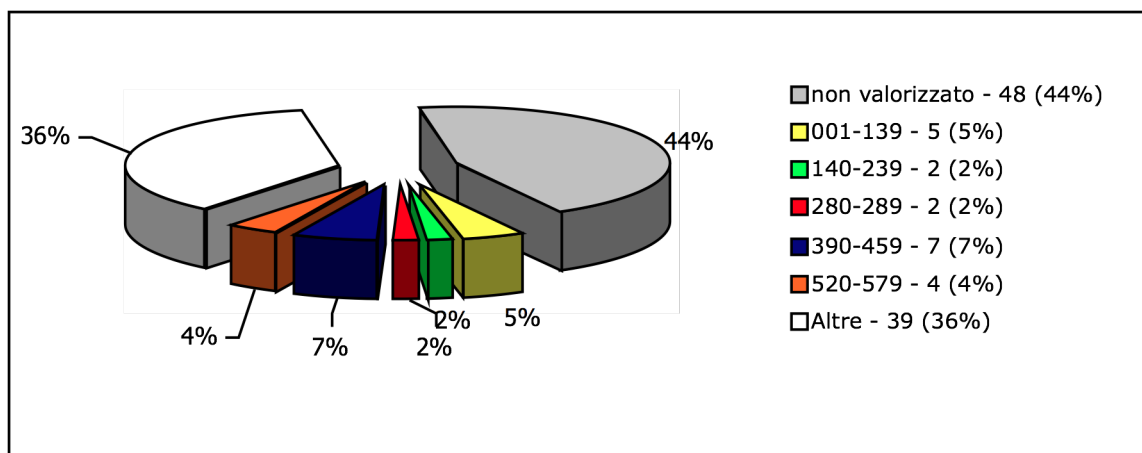
Figura 12. Riepilogo patologie associate.



Nel dettaglio per ogni singolo codice ICD9-CM:

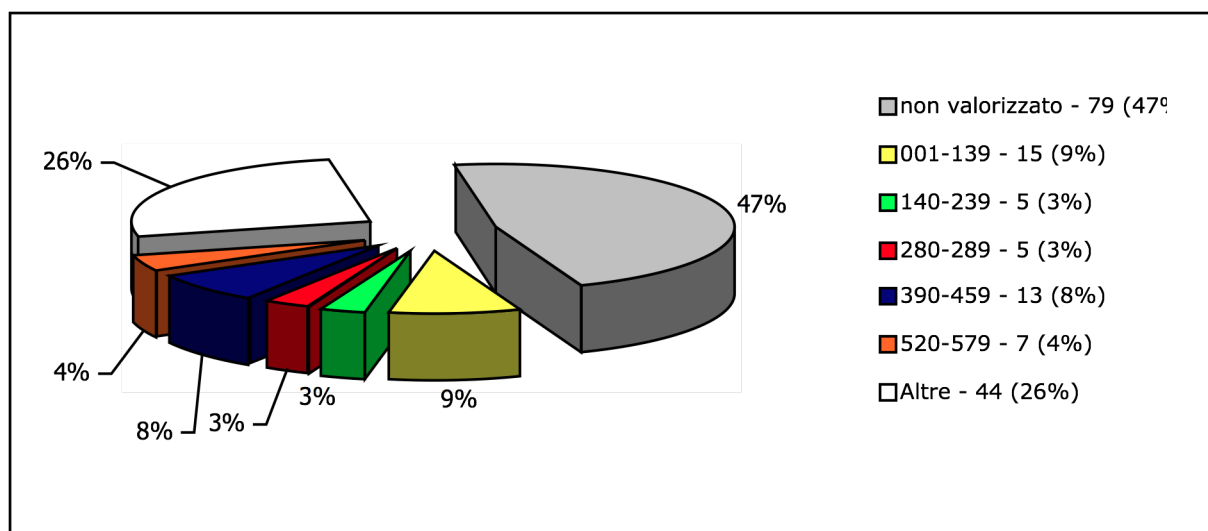
Codice 287.0 (Figura 13):

Figura 13. ICD 287.0 - porpora allergica e patologie associate come diagnosi secondarie.



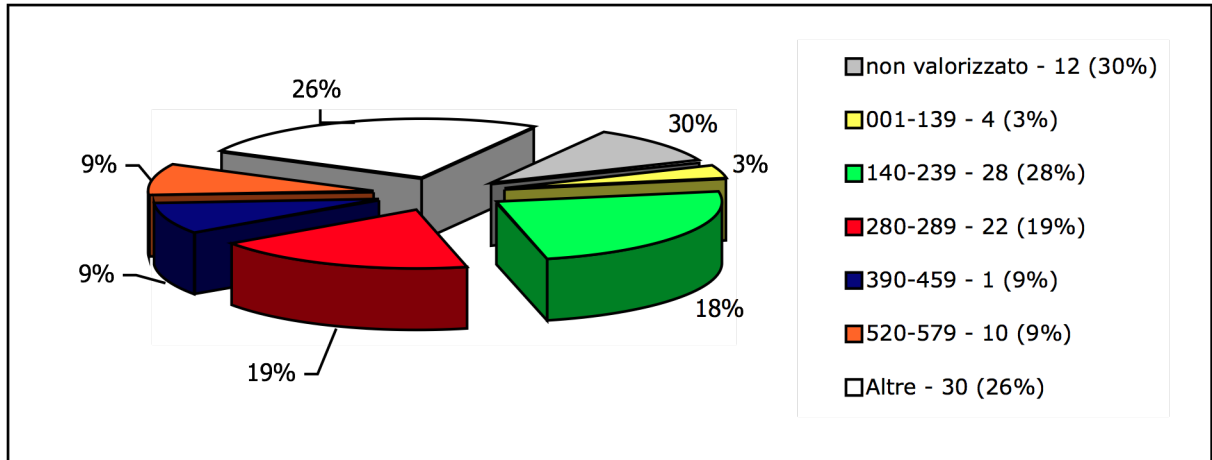
Codice 287.3 (Figura 14):

Figura 14. ICD 287.3- trombocitopenia primaria e patologie associate come diagnosi secondarie.



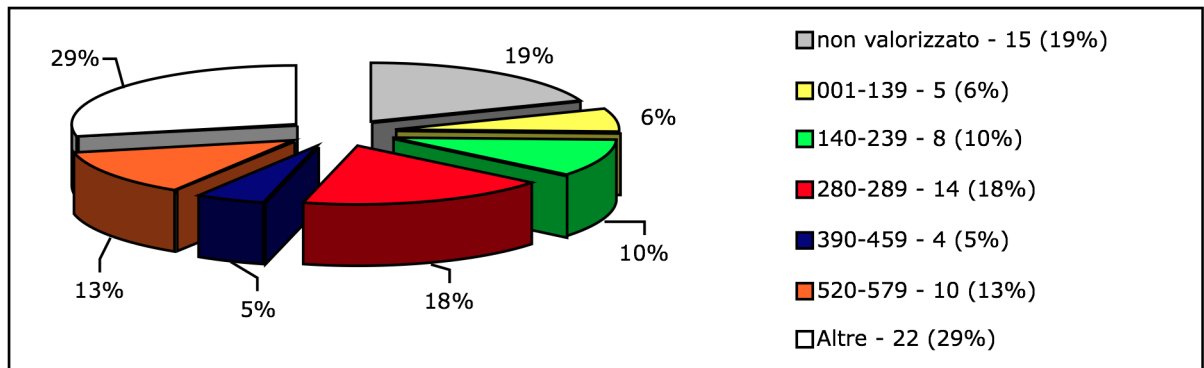
Codice 287.4 (Figura 15):

Figura 15. ICD 287.4 - trombocitopenia secondaria e patologie associate come diagnosi secondarie.



Codice 287.5 (Figura 16):

Figura 16. ICD 287.5 - trombocitopenia non specificata e patologie associate come diagnosi secondarie.



Interventi Terapeutici

Analizzando il tipo di intervento cui sono stati sottoposti i pazienti durante il ricovero è stato rilevato che 12 (18,5%) sono stati sottoposti a splenectomia totale (codice intervento 415), 31 (47,7%) hanno ricevuto trasfusione di sangue intero (codice intervento 99.03) o trasfusione di concentrato cellulare (codice intervento 99.04) o trasfusione di piastrine (codice intervento 99.05), 18 (27,7%) hanno ricevuto iniezioni di gamma globuline (codice intervento 99.14), 4 (6,1%) sono stati sottoposti a plasmaferesi terapeutica (codice intervento 99.71) o piastrinoafesi terapeutica (codice intervento 99.74).

Tabella 17. Interventi terapeutici.

Intervento	287.0	287.3	287.4	287.5	Totale
415 Splenectomia totale	1	10	/	1	12 (18,5%)
99.03 altra trasfusione sangue intero 99.04 trasfusione di concentrato cellulare 99.05 trasfusione di piastrine	1	11	12	7	31 (47,7%)
99.14 iniezione di gamma globuline 9914 Iniezione di gamma globuline Iniezione di sieri im	2	13	3	/	18 (27,7%)
9971 Plasmaferesi terapeutica 9974 Piastrinoafesi terapeutica	/	4	/	/	4 (6,1%)
Totale	4	38	15	8	65 (13,7%)
287.0 - porpora allergica 287.3 - trombocitopenia primaria 287.4 - trombocitopenia secondaria 287.5 - trombocitopenia non specificata					

Casi di Emorragia

Grazie al database, per il periodo 2004 - 2007 è stato possibile risalire anche ai casi di emorragia. Sono stati selezionati i codici ICD9-CM concomitanti che potevano indicare la presenza di emorragia. I casi nei quali la diagnosi primaria o secondaria associata ha evidenziato un'emorragia sono stati in totale 29 (7,3% delle schede di dimissione considerate nel periodo 2004 - 2007), così distribuiti: 19 (65,0%) casi di emorragia come diagnosi primaria e 10 (35,0%) come diagnosi secondaria (Tabella 18).

Gli eventi emorragici, in generale, erano distribuiti in maniera uniforme in ambo i sessi (rapporto maschi/femmine pari a 1,23). Da notare però che gli eventi emorragici correlati

al codice ICD9-CM 287.3 (trombocitopenia primaria) sono stati più frequenti nel sesso femminile, mentre gli eventi emorragici correlati al codice 287.4 (trombocitopenia secondaria) sono stati più frequenti nel sesso maschile (Figura 17).

Stratificando per l'età è stato osservato che i casi di emorragia associata a trombocitopenia hanno riguardato 7 pazienti di età inferiore a 40 anni (4 femmine e 3 maschi), 2 pazienti di età compresa tra 40 e 60 anni (2 maschi) e 20 pazienti di età superiore a 60 anni (9 femmine e 11 maschi) (Figura 18).

Tabella 18. Casi di emorragia correlata con i codici 287.0, 287.1, 287.3, 287.4, 287.5.

	287.0	287.1	287.3	287.4	287.5
280.0-Anemia da carenza di ferro secondaria a perdita <i>ematica</i> (cronica)				1 caso	2 casi
284.8-Altre anemie aplastiche specificate				4 casi	1 caso
284.9-Anemia aplastica, non specificata			1 caso		1 caso
285.8-Altre anemie specificate					1 caso
285.9-Anemia, non specificata					2 casi
286.5-Disturbo emorragico da anticoagulanti circolanti			1 caso		
372.72-Emorragia congiuntivale			1 caso		
430-Emorragia subaracnoidea			1 caso		
431-Emorragia cerebrale					1 caso
530.82-Emorragia esofagea				1 caso	
569.3-Emorragia del retto e dell'ano			1 caso	1 caso	
578.1-Melena e rettorragia					3 casi
578.9-Emorragia del tratto gastrointestinale, non specificata					1 caso
599.7-Ematuria	1 caso				
784.7-Epistassi		1 caso	1 caso		1 caso
964.2-Avvelenamento da anticoagulanti				1 caso	
Totale	1 caso	1 caso	6 casi	8 casi	13 casi
287.0 - porpora allergica 287.3 - trombocitopenia primaria 287.4 - trombocitopenia secondaria 287.5 - trombocitopenia non specificata					

Figura 17. Eventi emorragici in base al sesso.

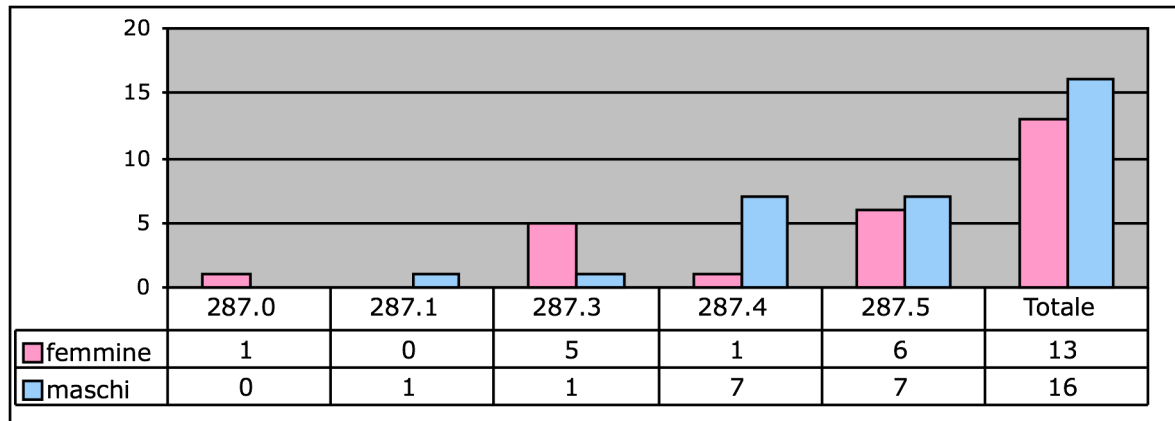
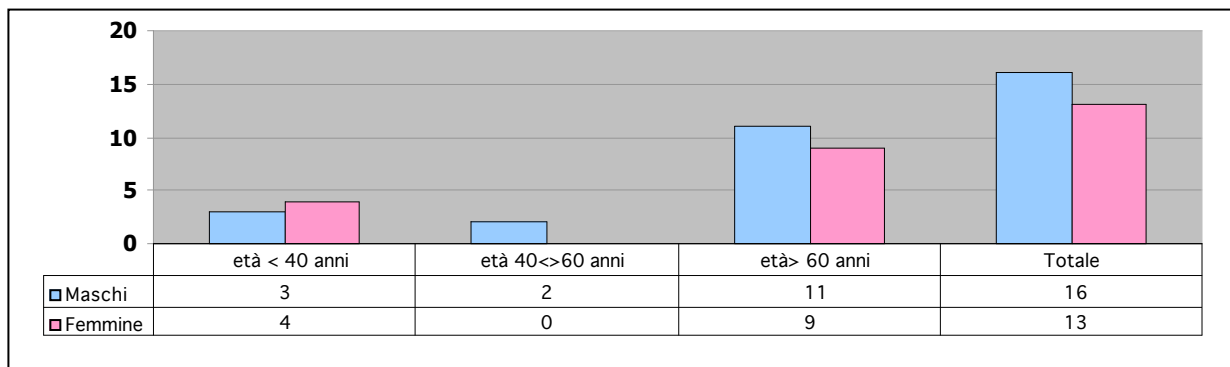


Figura 18. Distribuzione dei casi di emorragia in base all'età e al sesso.

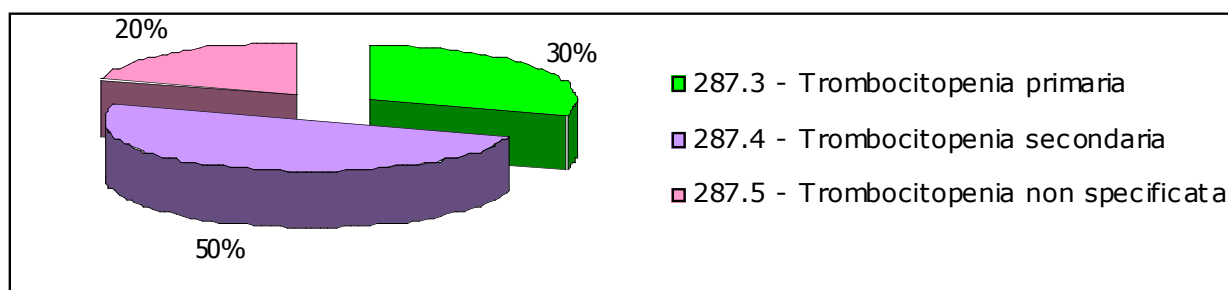


Mortalità

Nella nostra casistica i decessi sono stati 10, 9 femmine e 1 maschio, e hanno rappresentato il 2,1% del totale dei dimessi con codice ICD9-CM 287.0, 287.1, 287.3, 287.4, 287.5 (2 come diagnosi primaria e 8 come diagnosi secondaria) nei cinque anni considerati (0,42% per anno) (Figura 19).

Da notare che in nessuna scheda di dimissione ospedaliera è stato riscontrato un codice diagnostico riferibile ad un evento emorragico.

Figura 19. Mortalità per ogni singolo codice ICD9-CM.



Risultati anno 2009

Come già descritto nella sezione "Materiali e Metodi", nel 2009 in Italia è entrata in vigore la versione aggiornata ICD9-CM 2007. In tale versione il codice 287.3 è stato sostituito dai seguenti codici per una migliore definizione della trombocitopenia immune:

- 287.30 trombocitopenia primaria non specificata,
- 287.31 porpora trombocitopenica immune,
- 287.32 sindrome di Evans,
- 287.33 porpora trombocitopenica congenita ed ereditaria,
- 287.39 altre trombocitopenie primarie.

Nel 2009 sono stati dimessi da ricovero ordinario 65.146 pazienti. In totale 66 (0,10%) pazienti sono stati dimessi con uno dei codici considerati; in particolare 19 (15 in diagnosi primaria e 4 in diagnosi secondaria) sono stati dimessi con il codice 287.0 (porpora allergica), 14 (6 in diagnosi primaria e 8 in diagnosi secondaria) con il codice 287.4 (trombocitopenia secondaria), 10 (3 in diagnosi primaria e 7 in diagnosi secondaria) con il codice 287.5 (trombocitopenia non specificata), 9 (6 in diagnosi primaria e 3 in diagnosi secondaria) sono stati dimessi con il codice 287.30 (trombocitopenia primaria non specificata), 14 (tutti in diagnosi primaria) con il codice 287.31 (porpora trombocitopenica immune) (Figura 20). L'incidenza calcolata di piastrinopenia nel 2009 è stata di 12,2 casi/100.000/anno rispetto a 19,1 casi/100.000/anno calcolata nel periodo 2004-2008.

Delle 66 Schede di Dimissione Ospedaliera, 23 (35%) presentavano uno dei nuovi codici ICD9-CM versione 2007.

Questi 23 casi erano così caratterizzati: 9 dimessi (5 maschi e 4 femmine, 39% del totale) con codice 287.30 e 14 dimessi (6 maschi e 8 femmine, 61% del totale) con codice 287.31. L'età media era di 35 anni (38 anni per le femmine e 31 per i maschi).

Il codice 287.30 è stato utilizzato per 7 pazienti della Pediatria, 1 paziente dell'Area Medica e 1 dell'Area Cardiovascolare.

Il codice 287.31 è stato utilizzato per 10 pazienti dell'Area Medica e 4 pazienti della Pediatria.

Figura 20. Percentuali di distribuzione di ogni singolo codice ICD9-CM.

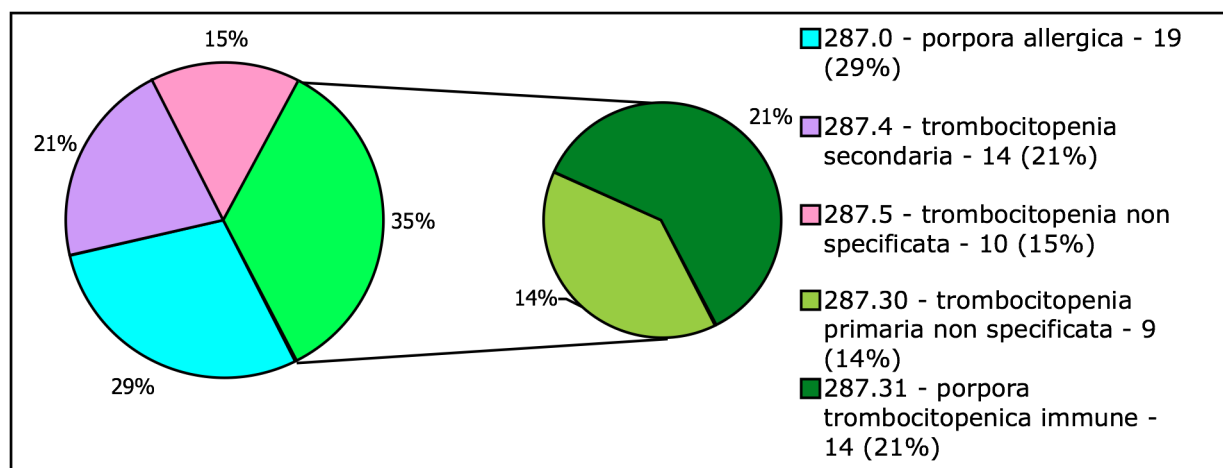


Tabella 19. Numero di dimessi per Area Funzionale di Dimissione.

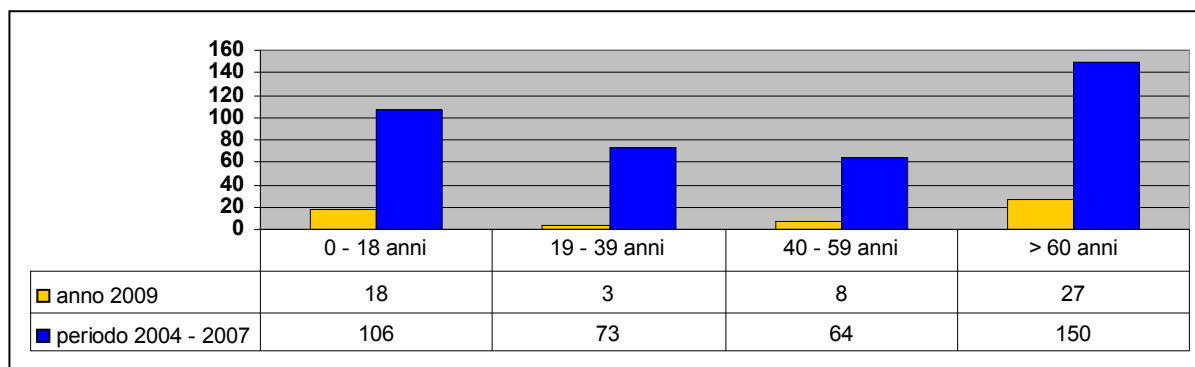
Area Funzionale di Dimissione	287.30	287.31	Totale
Area Medica	1	10	11
Area Cardiovascolare	1	/	1
Pediatria	7	4	7
Totale	9	14	23

287.30 – trombocitopenia primaria non specificata
 287.31 – porpora trombotocitopenica immune

Confronto con i dati del periodo 2004-2008

Dei 66 dimessi nel 2009, 39 (59%) erano femmine e 27 (41%) maschi. Il rapporto maschi/femmine era 0,69, più basso rispetto al periodo 2004-2008 (0,81), confermando che la frequenza di trombocitopenia è più elevata nel sesso femminile. La distribuzione per età ha confermato che le trombocitopenie sembrano esibire un primo picco in età pediatrica (0-18 anni) e un secondo picco dopo i 60 anni (Figura 21).

Figura 21. Casi di piastrinopenia suddivisi per classi di età anno 2009 e periodo 2004-2007.



Le cartelle cliniche: validazione del database amministrativo

Sono state esaminate 56 delle 66 cartelle cliniche relative ai pazienti dimessi nell'anno 2009. In particolare, 16 cartelle riguardavano il codice 287.0 (porpora allergica), 14 cartelle il codice 287.4 (trombocitopenia secondaria), 4 cartelle il codice 287.5 (trombocitopenia non specificata), 8 cartelle il codice 287.30 (trombocitopenia primaria non specificata) e 14 cartelle il codice 287.31 (porpora trombocitopenica immune).

32 (57%) cartelle interessavano pazienti di sesso femminile con un'età media di 50±31 anni e 24 (43%) riguardavano pazienti di sesso maschile con un'età media pari a 41±30 anni (Tabella 20).

Tabella 20. Distribuzione per genere, età, conta piastrinica media e giorni medi di degenza.

Codice ICD9-CM	Maschi	Femmine	Età media	Conta piastrinica media G/L	Media giorni di degenza	Totale Cartelle (%)
287.0	5	11	43±32	324,19	7	16 (28,6%)
287.30	4	4	26±31	47,88	17	8 (14,3%)
287.31	6	8	41±31	15,50	10	14 (25%)
287.4	7	7	62±25	40,93	10	14 (25%)
287.5	2	2	60±17	27	7	4 (7,1%)
Totale	24	32	46±31	115,5	10	56
287.0- porpora allergica 287.30 - trombocitopenia primaria non specificata 287.31 - porpora trombocitopenica immune 287.4 - trombocitopenia secondaria 287.5 - trombocitopenia non specificata						

La conta piastrinica media ha evidenziato che i pazienti dimessi con il codice 287.0 non erano piastrinopenici. L'incidenza di piastrinopenia è stata quindi nuovamente calcolata eliminando i pazienti dimessi con questo codice. Il valore ottenuto è stato di 8,5 casi/100.000/anno.

Per valutare il grado di emorragia è stata utilizzata la classificazione dell'OMS come riportato nella sezione "Materiali e Metodi".

La conta piastrinica, nel primo giorno di ricovero, è risultata normale (piastrinemia > 150 G/L) in 16 casi. Nonostante ciò, 2 di questi casi presentavano un'emorragia di grado minore secondo la classificazione dell'OMS. In 8 di questi casi è stata instaurata una terapia steroidea.

In 6 casi la conta piastrinica all'ingresso era compresa tra 50 e 100 G/L, uno dei quali presentava un'emorragia minore. 4 di questi soggetti, compreso il singolo caso sintomatico per emorragia, sono stati trattati con terapia steroidea.

2 pazienti presentavano all'ingresso una piastrinemia compresa tra 30 e 50 G/L, nessuno dei quali ha manifestato emorragie. Uno di questi casi è stato sottoposto ad infusione di concentrato piastrinico e immunoglobuline per via endovenosa.

17 casi presentavano una conta piastrinica al momento del ricovero compresa tra 10 e 30 G/L. Di questi, 11 presentavano un'emorragia minore e 1 un'emorragia intermedia. Tra quelli con emorragia minore, 3 sono stati trattati con corticosteroidi, 1 con trasfusione di piastrine, 4 con immunoglobuline endovena, 1 con corticosteroidi e trasfusione di piastrine, 1 con corticosteroidi e immunoglobuline endovena, 1 con corticosteroidi, immunoglobuline endovena e trasfusione di piastrine. Il singolo caso di emorragia intermedia è stato trattato con corticosteroidi.

15 pazienti presentavano una conta piastrinica all'ingresso inferiore 10 G/L. 11 di questi casi presentavano un'emorragia di grado minore mentre 2 un'emorragia di grado intermedio. Tra quelli con emorragia minore, 1 caso non è stato sottoposto a nessun intervento terapeutico, 1 è stato sottoposto a trasfusione di piastrine, 3 sono stati trattati con immunoglobuline endovena, 3 con corticosteroidi e immunoglobuline endovena, 1 con immunoglobuline endovena e trasfusione di piastrine e 2 con corticosteroidi, immunoglobuline endovena e trasfusione di piastrine. Tra quelli con emorragia di grado intermedio, 1 è stato trattato con corticosteroidi e immunoglobuline endovena e 1 con corticosteroidi, immunoglobuline endovena e trasfusione di piastrine (Tabella 21).

Tabella 21. Conta piastrinica all'ingresso e grado di emorragia.

Conta Piastrinica G/L	Grado di emorragia 0	Grado di emorragia 1	Grado di emorragia 2	Grado di emorragia non noto	Terapia	Totale
> 150	14	2	/	/	S(8)	16
50-100	5	1	/	/	S(4)	6
30-50	2	/	/	/	S+IVGG (1)	2
10-30	4	11	1	1	S(4), CP(1), IVGG(4), S+CP(1), S+IVGG(1), S+CP+IVGG(1)	17
<10	2	11	2	/	CP(1), IVGG(3) S+IVGG(4), IVGG+CP(1), S+CP+IVGG(3)	15
Totale	27	25	3	1		56

S terapia steroidea
CP concentrato piastrinico
IVGG immunoglobuline endovena

Dall'analisi del database è emerso che solo nel 14,3% dei casi è stato registrato almeno un intervento terapeutico nella SDO rispetto al 53,6% degli interventi indicati nelle cartelle cliniche.

Per ogni codice ICD9-CM di dimissione è stata eseguita un'analisi approfondita:

Codice 287.0 (porpora allergica).

Delle 16 cartelle cliniche con questo codice solo in un caso la diagnosi indicata nella lettera di dimissione non era coerente con quella riportata nella SDO. Di questi 16 casi, 5 erano stati dimessi dall'Area delle Specialità Mediche, 5 dall'Area Medica e 6 dalla Pediatria. Il singolo caso di incoerenza tra SDO e lettera di dimissione proveniva dall'Area Medica.

Codice 287.30 (trombocitopenia primaria non specificata).

Delle 8 cartelle cliniche visionate con questo codice, in 2 casi la diagnosi presente nella lettera di dimissione non era coerente con il codice utilizzato nella SDO. In entrambi i casi si trattava di trombocitopenia secondaria a farmaci. Di questi 8 casi, 6 pazienti erano stati dimessi dalla Pediatria, 1 dall'Area Medica e 1 dalle Specialità Chirurgiche. I 2 casi "non coerenti" provenivano dall'Area Medica e dall'Area delle Specialità Chirurgiche.

Codice 287.31 (porpora trombocitopenica immune).

Delle 14 cartelle cliniche visionate con questo codice, in 2 casi non vi era concordanza tra la diagnosi indicata nella lettera di dimissione e il codice nosologico dichiarato nella SDO (un caso di morbo di Moschowitz e un caso di Trombocitopenia post-virale). Questi 2 casi erano stati dimessi dall'Area Medica e dalla Pediatria. Dei rimanenti 12 casi, 9 erano stati dimessi dall'Area Medica, 2 dalla Pediatria e 1 dall'Area Oncoematologica.

Codice 287.4 (trombocitopenia secondaria).

Delle 14 cartelle cliniche visionate con questo codice, 2 non erano coerenti e in entrambi i casi si trattava di porpora trombocitopenica immune (codice 287.31); questi 2 casi provenivano dall'Area Chirurgica e dall'Area Medica. Dei rimanenti 12, 8 pazienti erano stati dimessi dall'Area Medica, 1 dalla Pediatria, 1 dall'Area Oncoematologica ed 2 dall'Area Specialità Mediche.

Codice 287.5 (trombocitopenia non specificata).

Delle 4 cartelle cliniche visionate, in 1 caso (proveniente dall'Area Medica) non vi era coerenza tra SDO e lettera di dimissione. 3 pazienti erano stati dimessi dall'Area Medica e 1 dall'Area Specialità Mediche.

Riassumendo, delle 56 cartelle cliniche visionate, la diagnosi di piastrinopenia è stata confermata in 48 casi (86%) mentre nei rimanenti 8 casi (14%) non è stata osservata una concordanza tra il codice nosografico indicato nella SDO e la diagnosi riportata nella lettera di dimissione. Di questi 8 casi, 5 provenivano dall'Area Medica, 1 dall'Area Chirurgia Generale, 1 dall'Area delle Specialità Chirurgiche ed infine 1 dalla Pediatria.

È da precisare che il codice ICD9-CM utilizzato in questi 8 casi non era errato ma piuttosto impreciso in quanto, nell'ambito della stessa patologia, era disponibile un codice più corretto.

Gli 8 casi sono stati ricollocati nel codice ICD9-CM corretto come illustrato in tabella 22.

Tabella 22. Casi con codice ICD9-CM attribuito nella SDO e attribuzione del codice corretto.

Codice ICD9-CM attribuito nella SDO	Diagnosi indicata in lettera di dimissione	Codice ICD9-CM corretto
287.31	TTP	446.6
287.0	ITP	287.31
287.31	PIASTRINOPENIA POST-VIRALE	287.4
287.30	MIELODISPLASIA	238.72
287.4	ITP	287.31
287.5	ITP	287.31
287.4	ITP	287.31
287.30	HIT	287.4

Dopo tale correzione, le SDO riportanti il codice 287.31, identificativo della porpora trombocitopenica immune, sono state in totale 17. L'incidenza calcolata dell'ITP nell'anno 2009 quindi è risultata pari a 3,1 casi/100.000/anno.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dato l'elevato contenuto informativo, la Scheda di Dimissione Ospedaliera consente di compiere importanti analisi statistiche di natura clinico-epidemiologica⁽²⁷⁾ in particolare di poter utilizzare i database amministrativi sanitari per stimare prevalenza e incidenza di una patologia nella popolazione.

In letteratura si trovano numerosi studi che hanno valutato l'epidemiologia di patologie ematologiche non maligne mediante l'utilizzo di database amministrativi (per esempio studi sulla neutropenia farmaco indotta, sulla neutropenia febbrile nei pazienti pediatrici, etc.)^(30,31).

L'epidemiologia della trombocitopenia immune (ITP), invece, non è stata ancora completamente descritta. Negli Stati Uniti, Segal *et al*, utilizzando il database amministrativo dei ricoveri ospedalieri, hanno fornito una stima della prevalenza di questa patologia⁽³⁰⁾.

Anche in Gran Bretagna⁽³²⁾ e in Danimarca⁽³³⁾ sono stati condotti studi per stimare l'epidemiologia dell'ITP nella popolazione generale utilizzando database nazionali.

Come denominatore comune, tutti gli studi hanno utilizzato i codici identificativi dell'ITP presenti, per gli studi condotti in ambito ospedaliero, nella classificazione ICD9-CM e, per gli studi condotti nell'ambito della *General Practice*, nel General Practice Research Database, il più grosso database disponibile per la ricerca nell'assistenza primaria nel Regno Unito.

Alcuni autori, invece, hanno valutato la qualità e l'accuratezza dei dati contenuti nei database amministrativi mediante confronto con i dati clinici desunti dalle cartelle cliniche, in quanto le informazioni contenute nei database potrebbero non sempre essere accurate^(34,35,36,37). A questo proposito bisogna ricordare che la diagnosi primaria indicata nella SDO ha come scopo principale il rimborso economico e non presenta finalità cliniche.

Il nostro studio è il primo in Italia ad analizzare l'epidemiologia delle trombocitopenie e in particolare dell'ITP mediante l'analisi retrospettiva di una coorte di pazienti dimessi da ricovero ospedaliero utilizzando il database amministrativo in uso presso l'Ospedale-

Università di Padova. Per individuare i casi di trombocitopenia sono state estratte dal database le schede di dimissione ospedaliera che riportavano i codici ICD9-CM indicanti una condizione di trombocitopenia.

Nel nostro studio si è proceduto all'analisi delle SDO relative al periodo 2004-2008 con lo scopo di individuare i casi di trombocitopenia attraverso i codici specifici, stimare l'incidenza di tutte le trombocitopenie nei pazienti dimessi da ricovero ordinario, descrivere la relazione tra trombocitopenia ed età e sesso dei pazienti, la mortalità, i casi di emorragia e gli interventi terapeutici effettuati e di confrontare tali dati con quelli presenti nella letteratura internazionale. In un secondo tempo sono state analizzate le SDO relative al solo 2009 (anno di entrata in vigore della classificazione ICD9-CM versione 2007) con lo scopo di stimare con maggior precisione l'incidenza della sola piastrinopenia immunologica (ITP) meglio individuata nella classificazione ICD9-CM versione 2007 con i codici 287.31 "porpora trombocitopenica immune" (ove rientrano le forme di ITP primaria) e 287.32 "ITP associata ad anemia emolitica". L'accuratezza del database amministrativo è stata validata dall'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti dimessi nel 2009 con i codici relativi ad una diagnosi di piastrinopenia prendendo poi in considerazione alcune informazioni quantitative relative all'entità della piastrinopenia, alla presenza di sintomi emorragici e alla relativa terapia specifica.

La Porpora Trombocitopenica Immune, altresì denominata Porpora Piastrinopenica Idiopatica o Porpora Piastrinopenica Immune o Autoimmune, definisce un'entità clinica rara caratterizzata da piastrinopenia isolata senza causa apparente (codice 287.31) accompagnata o meno da sintomi emorragici. La nuova denominazione (Immune Thrombocytopenia, ITP) distingue forme primarie e secondarie. La ITP primaria rimane una diagnosi di esclusione, posta in assenza di altre patologie che possono causare piastrinopenia (infettive, neoplastiche, infiammatorie) e richiede una conta piastrinica inferiore a 100 G/L. Le forme secondarie possono essere associate ad infezioni, altre malattie autoimmuni, neoplasie ematologiche e non, malattie alloimmuni dopo trasfusioni o trapianti. Come fattore patogenetico viene dimostrata la presenza di autoanticorpi piastrino-specifici in circa il 50% dei casi. L'incidenza stimata varia tra 2 e 4

casi/100.000/anno. Si assiste ad un picco di incidenza nella prima età pediatrica cui segue un costante incremento ad iniziare dall'età adulta. Il rapporto maschi/femmine, dapprima a favore delle femmine, si avvicina all'unità con l'avanzare dell'età. Questa patologia pertanto interessa anche una significativa proporzione di donne in età fertile. In tutte le forme, l'intervento terapeutico è generalmente indicato in caso di sintomi emorragici o in presenza di un livello piastrinico inferiore a 20-30 G/L. Lo scopo fondamentale della terapia non consiste nel normalizzare la conta piastrinica bensì nel limitare o prevenire i sintomi emorragici e nel mantenere una qualità di vita accettabile; a tal fine è in genere sufficiente raggiungere e mantenere un livello piastrinico compreso fra 30 e 50 G/L. Circa il 50% dei pazienti con ITP può presentare manifestazioni emorragiche anche gravi. Nei casi adeguatamente trattati e responsivi alla terapia la mortalità globale è inferiore all'1%. Tuttavia, nei casi cronici refrattari e non responsivi alle terapie disponibili (5-10% delle ITP dell'adulto), la mortalità sale al 10-20% e la malattia si configura come gravemente invalidante^(8,14,15).

L'analisi dei dati presenti nelle SDO del periodo 2004-2008 ha rilevato che i casi di piastrinopenia rappresentano lo 0,14% di tutte le diagnosi di dimissione. La diagnosi più rappresentata è risultata essere la piastrinopenia primaria (codice 287.3) che identifica usualmente le forme di ITP⁽³²⁾ con una prevalenza dello 0,05%. La correlazione, riportata in letteratura^(9,17), fra trombocitopenia, età avanzata e sesso femminile è stata confermata dalla nostra analisi. Infatti i codici considerati mostrano un picco di incidenza tra 0-18 anni (porpora allergica e trombocitopenia primaria) e dopo i 60 anni (tutte le forme di piastrinopenia); nella fascia di età intermedia (19-59 anni) prevale la trombocitopenia primaria (codice 287.3) che identifica le forme di ITP con un rapporto maschi/femmine di 0,81 tipico di questa patologia immune. L'area di dimissione dei casi classificati come piastrinopenia indica che il 43% dei pazienti viene ricoverato in area medica ed il 23% in area pediatrica; la stessa proporzione è presente se consideriamo il codice 287.3 che identifica la ITP. Questi dati sono coerenti con la classificazione della ITP in primaria e secondaria ed in acuta e cronica.

Un aspetto importante della ITP è l'appropriatezza del ricovero. Le linee guida dell' American Society of Hematology indicano come appropriato il ricovero in caso di emorragia grave o in caso di emorragia minore ma con numero di piastrine inferiore a 20 G/L. Considerando la diagnosi di ITP, solo nel 26% dei casi abbiamo trovato indicazione nella SDO di emorragie od interventi terapeutici riconducibili a sintomi emorragici o interventi terapeutici riconducibili a severa piastrinopenia quali la splenectomia, trasfusione di concentrato cellulare o infusione di immunoglobuline. Se consideriamo tutti i codici tale percentuale è simile. Appare inoltre interessante il dato della degenza media di 5,8 giorni che appare decisamente più breve della degenza media generale per il periodo considerato.

In accordo con il dato di Cohen *et al*⁽³⁹⁾ il tasso di emorragia è stato più elevato nei pazienti con età maggiore di 60 anni, mentre, per quanto riguarda la distribuzione tra i sessi, è stata notata una maggiore incidenza di emorragia nei maschi. E' stato registrato un solo caso di emorragia cerebrale.

I pazienti sottoposti ad intervento di splenectomia e dimessi con il codice ICD9-CM relativo ad ITP nel periodo 2004-2008 sono stati il 6%. Questo dato è analogo a quello trovato da Schoonen *et al* (6,1%)⁽³²⁾ e minore di quanto riportato da Neylon *et al* (12%)⁽⁴⁰⁾. Il valore riscontrato è molto probabilmente sottostimato in quanto pazienti con piastrinopenia persistente potrebbero essere stati sottoposti ad intervento di splenectomia ed essere stati dimessi con un codice ICD9-CM specifico per l'intervento chirurgico senza che venisse valorizzata la concomitante piastrinopenia. Inoltre gli interventi terapeutici sono stati riportati solo nel 14% delle SDO. Tuttavia il nostro dato conferma un cambiamento di opinione sulla splenectomia che appare legato ad un trattamento più attendista del medico rispetto al passato⁽³²⁾.

La mancata valorizzazione di questi dati potrebbe essere dovuta o ad un'assenza di patologie concomitanti e di interventi terapeutici oppure ad una mancata registrazione, da parte del medico, delle diagnosi secondarie e delle terapie effettuate per i motivi più

disparati, quali scarsa attenzione rivolta alla compilazione della SDO in quanto erroneamente ritenuto un compito di pertinenza amministrativa, scarsità di tempo, ecc.

La mortalità totale è stata del 2,1% ed è stata nettamente più frequente nel sesso femminile in accordo con quanto riportato da Portielje *et al*⁽⁴¹⁾. In nessuno dei pazienti deceduti è stata trovata una diagnosi concomitante riconducibile ad un evento emorragico. Per quanto riguarda la ITP (ICD9-CM 287.3) la mortalità è stata del 1,7% pari a 0,35%/anno. Le comorbidità che vanno a costituire le diagnosi associate hanno dimostrato un'estrema variabilità; da notare che nel 32,4% dei casi il dato non è stato valorizzato. La prevalenza delle patologie associate riguarda le malattie ematologiche, le neoplasie, le malattie cardiovascolari e dell'apparato digerente.

Per confermare la validità dell'analisi del Database abbiamo esaminato i dati clinici cartacei dei pazienti dimessi nel 2009 con diagnosi correlate alla piastrinopenia. Inoltre da gennaio 2009 è entrata in vigore la nuova versione della classificazione ICD9-CM che permette di individuare specificatamente la ITP con il codice 287.31.

Sono state esaminate 56 delle 66 cartelle cliniche relative ai pazienti dimessi nell'anno 2009.

L'analisi quantitativa dell'entità della piastrinopenia all'ingresso in ospedale ha evidenziato che solo il 12% dei casi compresi nella diagnosi di porpora allergica codice 287.0 è piastrinopenico. L'incidenza quindi di piastrinopenia sui dati del 2009 è stata ricalcolata escludendo questo codice ottenendo un valore di 8,5 casi/100.000/anno di piastrinopenia. Per gli altri codici di diagnosi, l'entità della piastrinopenia è stata mediamente inferiore a 50 G/L a conferma della appropriatezza del ricovero.

La validazione dei dati amministrativi, ottenuta confrontando i dati registrati nella Scheda di Dimissione Ospedaliera con l'analisi delle cartelle cliniche, ha indicato un elevato valore predittivo positivo in quanto nell'86% delle cartelle cliniche visionate vi è stata coerenza diagnostica tra SDO e lettera di dimissione.

Approssimativamente, quindi, si può affermare che in quasi 9 casi su 10 è possibile identificare i casi di piastrinopenia utilizzando la scheda di dimissione ospedaliera. Gli 8

casi di incoerenza tra diagnosi clinica e codice ICD9-CM sono stati ricollocati per il calcolo preciso dell'incidenza di ITP.

Dall'analisi è emerso che solo nel 14% dei casi è stato registrato nella SDO almeno un intervento terapeutico rispetto al 53% dei provvedimenti elencati nella cartella clinica. Ciò conferma l'inutilità dell'uso delle SDO ai fini epidemiologici terapeutici.

Sulla base dell'analisi delle cartelle cliniche del 2009 è stata quindi rimodulata l'incidenza della ITP utilizzando i codici ICD9-CM 287.3 dal 2004 al 2008 e 287.31 nel 2009. L'incidenza di ITP è risultata essere di 3,1/100.000 casi/anno. Tale dato è sovrapponibile al valore descritto da Frederiksen *et al*⁽⁴³⁾ (3,3/100.000 casi/anno) e in linea con il range di incidenza indicato in letteratura⁽⁴²⁾. Neylon *et al*⁽⁴⁰⁾ invece, riportano un'incidenza inferiore, pari a 1,6/100.000 casi/anno. Tale differenza può essere spiegata con il fatto che questi autori hanno considerato solo i pazienti con una conta piastrinica inferiore a 50 G/L per calcolare l'incidenza di trombocitopenia. La maggior incidenza da noi riscontrata può essere dovuta anche ad una maggiore consapevolezza della malattia tra i medici oppure ad un aumento inspiegabile di esposizione a fattori di rischio per trombocitopenia. I dati riportati però nel nostro studio non consentono di distinguere tra queste due possibilità.

Concludendo si può affermare che è possibile utilizzare i database di tipo amministrativo per identificare l'epidemiologia della trombocitopenia e verosimilmente di altre patologie, ma che si rende necessaria una compilazione puntuale e completa della Scheda di Dimissione Ospedaliera da parte dei medici per evitare di incorrere in inferenze errate.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res* 2007;100:1673-1685.
- (2) Sekhon SS, Roy V. Thrombocytopenia in adults: a practical approach to evaluation and management. *South Med J* 2006;99: 491-498.
- (3) Crowther MA, Cook DJ, et al. Thrombocytopenia in medica-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care* 2005;20: 348-53.
- (4) Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in critically ill patients. Part 1: platelet disorders. *Chest* 2009;136: 1622-1630.
- (5) Vanderschueren S, De Weerd A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000;28: 1871-1876.
- (6) Elting LS, Rubenstein EB, et al. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2001;19: 1137-1146.
- (7) Rodeghiero F, Stasi R, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113: 2386-2393.
- (8) <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> CTCAE v3.0; Ultimo accesso 07/01/2011.
- (9) Marques MB. Thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia: two unique causes of life-threatening thrombocytopenia. *Clin Lab Med* 2009;29: 321-338.
- (10) Scully MA, Machin SJ. Berend Houwen Memorial Lecture: ISLH Las Vegas May 2009: the pathogenesis and management of thrombotic microangiopathies. *Int J Lab Haematol* 2009;31: 268-276.
- (11) Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007;35: 2191-2195.
- (12) Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357: 580-587.
- (13) Fabris F, Luzzatto G, et al. Risk factors for thrombosis in patients with immune mediated heparin-induced thrombocytopenia. *J Intern Med* 2002;252: 149-154.
- (14) Cines DB, Bussel JB et al. The ITP syndrome: pathogenetic and clinical diversity. *Blood* 2009;113: 6511-6521.
- (15) Provan D, Stasi R, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115: 168-186.
- (16) Andreu G, Vasse J, et al. [Platelet transfusion: products, indications, dose, threshold and efficacy]. *Transfus Clin Biol* 2009;16: 118-133.
- (17) La trasfusione di sangue. Emocomponenti ed emoderivati. Linee guida aziendali, 3ª edizione, Dicembre 2008.

- (18) Bick RL. Disseminated intravascular coagulation current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:149-176.
- (19) Levi M, Toh CH, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145: 24-33.
- (20) Allford SL, Hunt BJ, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003;120: 556-573.
- (21) Levine JS, Branch DW, et al. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752-763.
- (22) Marson P, Bagatella P, et al. Plasma exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: importance of the type of fluid replacement. *J Intern Med* 2008;264: 201-203.
- (23) Warkentin TE, Greinacher A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133: 340S-80S.
- (24) Stasi R, Evangelista ML, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008;99: 4-13.
- (25) Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003;121:535-555.
- (26) Brodsky RA. Narrative review: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 2008;148:587-595.
- (27) <http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedaliери/paginaInternaRicoveriOspedaliери.jsp> Ultimo accesso 02/12/2009.
- (28) <http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedaliери/paginaMenuRicoveriOspedaliери.jsp> Ultimo accesso 04/11/2010.
- (29) Classificazioni delle malattie, traumatismi e cause di morte", 9° revisione, 1975, Coll. Metodi e Norme, serie C, n.10, Voll.1-2.
- (30) Segal JB, Powe NR. Accuracy of Identification of Patients With Immune Thrombocytopenic Purpura Through Administrative Records: A Data Validation Study. *Am J Hematology* 2004;75: 12-17.
- (31) Segal JB and Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J.Thrombosis and Haemostasis* 2006;4: 2377-2383.
- (32) Schoonen WM, Kucera G, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *BJH* 2009;145:253-244.
- (33) Heden KE, Ostergaard Jensen A. Validity of a procedure to identify patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in the danish national registry of patients. *Clin Epidemiology* 2009;1:7-10.

- (34) Holt G, Feurer ID, et al. An analysis of concordance among hospital databases and physician records. *Ann. Surg Oncol* 1998;5(6):553-556.
- (35) Campbell SE, Campbell MK, et al. A systematic review of discharge coding accuracy. *J Public Health Med* 2001;23(3):205-211.
- (36) Fisher ES, Whaley FS, et al. The accuracy of medicare's hospital claims data: progress has been made, but problems remain. *Am J Public Health* 1992;82:243-248.
- (37) Jick SS, Kaye JA, et al. Validity of the general practice research database. *Pharmacotherapy* 2003;23(5):686-689.
- (38) Libro Bianco del Servizio Socio Sanitario della Regione Veneto 2000-2009. http://www.regione.veneto.it/Servizi+alla+Persona/Sanita/Libro+Bianco+2000_2009.html. Ultimo accesso 10/01/2011.
- (39) Cohen YC, Djulbegovic B, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Int Med* 2000;160:1630-1638.
- (40) Neylon AJ, Saunders PWG et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population -based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122:966-974.
- (41) Portielje JE, Westendorp RG, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-2554.
- (42) Abrahamson PE, Hall S, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83:83-89.
- (43) Frederiksen H and Smith K. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. *Blood* 1999; 94:909-913.