

Delegazione del Lazio

LINEE D'INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO CON CITOAFERESI DEPLETIVA

Definizione

Per iperleucocitosi si intende una conta di globuli bianchi $>100 \times 10^9/l$. L'incidenza della iperleucocitosi nelle leucemie varia dal 4-13% delle LA dell'adulto, 12-25% nel bambino. Sono stati identificati alcuni fattori significativamente associati all'esordio con iperleucocitosi (età < 1 anno, sottotipo FAB M3, M4, M5, alterazioni cromosomiche 11q23, inv (16) nelle LMA, sesso maschile, fenotipo T, Ph+ nelle LLA).

L'iperleucocitosi diventa emergenza clinica quando provoca leucostasi e squilibrio metabolico.

Le conte leucocitarie molto elevate determinano leucostasi con ridotto apporto ematico a livello dei tessuti. Ciò comporta l'insorgenza di disturbi soprattutto a carico del sistema nervoso e dell'apparato respiratorio: dispnea, confusione mentale, cefalea, perdita di coscienza, alterazioni del sensorio, emorragie intracraniche, disturbi visivi, uditivi e priapismo.

Il catabolismo delle cellule leucemiche induce uno squilibrio metabolico che può ulteriormente peggiorare la sindrome da lisi tumorale indotta dall'inizio della terapia citolitica (iperuricemia, iperfosfatemia, iperpotassiemia e ipocalcemia, insufficienza renale).

L'incidenza dei sintomi spesso si correla con l'entità della leucocitosi, anche se non c'è accordo sul valore soglia, ed è maggiore nelle leucemie mieloidi che in quelle linfoidi. Secondo diversi autori le complicanze sono associate a conte leucocitarie superiori a $100 \times 10^9/l$, oppure a conte di blasti superiori a $50 \times 10^9/l$.

Oltre alla numerosità, altri fattori concorrono ad aumentare o ridurre il rischio di complicanze. Tra questi, è importante il tipo di blasti e la loro velocità di proliferazione.

La leucostasi è più frequente nelle LAM (M4, M4eos e M5, M3v) a causa delle maggiori dimensioni, della ridotta deformabilità e della maggiore adesività dei blasti. L'iperleucocitosi è frequente nella LAL, ma raramente è associata a leucostasi per le caratteristiche dei blasti.

Rara è la leucostasi associata all'iperleucocitosi della LMC, LLC e LMMC.

Indicazioni

La iperleucocitosi leucemica rappresenta un'indicazione di categoria A per la citoferesi secondo le linee guida dell'America Society For Apheresis (Grima, 2000).

In termini generali, si può ritenere che la leucaferesi terapeutica sia indicata nei pazienti con leucemia acuta che presentino una conta leucocitaria superiore a $100 \times 10^9/l$, soprattutto se in presenza di sintomi neurologici, polmonari o di altro tipo di leucostasi o con turbe metaboliche che potrebbero essere aggravate dalla chemioterapia. Nelle leucemie linfoblastiche acute, considerate le diverse caratteristiche dei blasti, il valore soglia della conta leucocitaria può essere ragionevolmente innalzato a $300 \times 10^9/l$.

In casi selezionati, la procedura può essere usata come alternativa alla chemioterapia (con efficacia a breve termine) nel trattamento delle leucemie croniche in corso di gravidanza.

Aspetti tecnici

La procedura deve essere iniziata tempestivamente anche se la disponibilità del personale e delle strutture attrezzate da una parte, la mancanza di accessi vascolari idonei (necessità di apposizione di catetere venoso centrale) dall'altra, possono significativamente ritardare l'inizio della leucaferesi.

La procedura aferetica più efficace è quella a flusso continuo con trattamento di grandi volumi (2 volemie). Diversi autori raccomandano l'aggiunta di un agente eritrosedimentante (HES 6%) utile soprattutto per i granulociti maturi, meno per i blasti. È consigliabile mantenere un flusso di prelievo moderato (30-40 ml/min) per consentire una buona separazione in modo da poter raccogliere un concentrato leucaferetico di almeno 0,5-1,0 litri. La velocità di raccolta del concentrato può essere aumentata (anche di molto 5-8 ml/min) in rapporto alla conta leucocitaria del paziente e al rischio di deplezione piastrinica. La proporzione sangue prelevato ACD deve essere regolata in rapporto alla conta piastrinica. Durante la procedura può essere utile infondere soluzione fisiologica o elettrolitica (raramente albumina) per rimpiazzare il volume rimosso.

In questo modo è possibile realizzare una rapida riduzione della conta leucocitaria a valori pari al 30-60% della conta di partenza: la resa si correla con la conta leucocitaria di partenza e con il volume ematico trattato; una riduzione della conta inferiore all'atteso può dipendere dall'effetto variabile dalla mobilizzazione tissutale. In casi di conte leucocitarie postafèresi largamente superiori ai $100 \times 10^9/l$ (spesso nei pazienti con conte all'esordio $>300 \times 10^9/l$) o in caso di persistenza dei segni di leucostasi, può essere utile ripetere la procedura dopo 24 ore. L'opportunità di procedere ad una 3^a procedura di citafèresi nell'arco delle prime 48 ore dovrà essere valutata in ogni singolo caso clinico ed in base alle condizioni clinico-ematologiche del paziente con un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e tenendo sempre presente che, dopo tale intervallo di tempo dall'esordio leucemico, il controllo dell'ipercitemia dovrebbe essere delegato alla già istituita chemioterapia.

Limiti

All'esordio il paziente è spesso anemico e piastrinopenico. In presenza di anemia (grave $Hb < 6-7$ g/dl) è preferibile utilizzare emazie concentrate omologhe per il priming del circuito ed evitare di trasfondere il paziente per non aumentare la viscosità ematica. In caso di piastrinopenia grave ($plt < 10 \times 10^3/\mu l$) può essere indicata la trasfusione piastrinica. L'idoneità della procedura è comunque subordinata alle condizioni generali cardio-respiratorie e agli accessi vascolari del paziente.

La riuscita tecnica può essere invece compromessa da flusso di prelievo incostante o valori di ematocrito tali da impedire una corretta separazione.

L'incidenza di complicanze dovute alla procedura è bassa e nelle varie casistiche oscilla intorno al 5%.

Il beneficio della leucaferesi è tuttavia transitorio, quindi è necessario iniziare la chemioterapia al più presto.

Bibliografia

Ali', *Jpn J Clin Oncol* 2004;34: 215-217

Ali', *Ann Hematol* 2004; 83: 61-63

Grima, *Journal of Clinical Apheresis* 2000;15: 28-52

Norda, *Transfusion and Apheresis Science* 2001; 25: 33-41

Porcu, *Therapeutic Apheresis* 2002; 6: 15-23

Seftel, *Eur J Haematol* 2002; 69: 193-199

La piastrinoafèresi terapeutica

La rimozione mediante citofèresi di grandi quantità di piastrine dal circolo è di solito presa in considerazione a fronte di conte piastriniche estremamente elevate che si possono osservare nella trombocitemia essenziale o, più di rado, nelle altre sindromi mieloproliferative. Il valore soglia per l'intervento trombodepletivo è di solito posto a conte piastriniche maggiori di $1000 \times 10^9/l$. Il livello della conta piastrinica spesso non è correlato con l'insorgenza delle complicanze cliniche, di tipo trombotico o emorragico, causate dalle alterazioni funzionali delle piastrine patologiche.

Il trattamento aferetico non è indicato nei pazienti asintomatici, mentre trova applicazione soprattutto nei pazienti con conte molto elevate in presenza di manifestazioni trombotiche o emorragiche, di età avanzata e con malattie cardiovascolari. Esso rappresenta comunque un'indicazione di categoria A secondo le linee guida dell'America Society For Apheresis (Grimaldi, 2000). D'altra parte nell'istituzione del trattamento citoferetico si dovrà comunque tener conto delle condizioni cardio-respiratorie del paziente, soprattutto in caso di soggetti anziani ove una scrupolosa valutazione del rapporto rischio/beneficio dovrà sempre confortare la definizione dell'eleggibilità al trattamento.

In linea generale, si può prevedere che il trattamento di un volume ematico possa determinare un dimezzamento della conte piastrinica. Se non si associa la chemioterapia la risalita è peraltro invariabilmente rapida. I risultati, dello stesso ordine di quelli ottenibili con la leucafèresi depletiva, sono quindi brevi e transitori e rappresentano solo una premessa all'istituzione di una corretta chemioterapia. Nelle iperpiastrinosi che conseguono transitoriamente a splenectomia la citofèresi depletiva non è abitualmente indicata, a meno che non vengano raggiunte conte piastriniche di livello estremo.

Nei pazienti con trombocitemia essenziale che presentano importanti fenomeni emorragici dovuti alle anomalie funzionali piastriniche può essere necessario associare alla piastrinoafèresi la trasfusione di concentrati piastrinici normali.

Un'indicazione elettiva alla piastrinoafèresi profilattica si può porre nelle grandi piastrinosi in gravidanza, per evitare il rischio di trombosi placentare e di morte fetale.