

***LINEE D'INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO AFERETICO DELLE MICROANGIOPATIE
TROMBOTICHE***

CONTESTO DI RIFERIMENTO

La porpora trombotica trombocitopenica (TTP) rappresenta il prototipo delle microangiopatie trombotiche (MT) ed è una forma morbosa che si manifesta prevalentemente nell'età adulta, essendo caratterizzata da trombocitopenia, anemia emolitica e disturbi neurologici, alterazioni della funzionalità renale e febbre. L'incidenza della TTP nella sua forma idiopatica è di circa 3,7 casi all'anno per milione di individui. La mortalità conseguente a TTP in assenza di trattamento specifico è di circa il 90%. La terapia con scambio plasmatico (plasma exchange, PEX) ha ridotto la mortalità della TTP idiopatica al 20%. Sebbene una quota rilevante di TTP siano di origine idiopatica, alcune MT assimilabili alla TTP si manifestano in associazione con la gravidanza, con malattie autoimmuni, infezioni, assunzione di farmaci o successivamente al trapianto allogenico di cellule staminali.

Condizioni associate a MT

Tabella 1

Gravidanza	Preeclampsia, HELLP syndrome
Farmaci	Ciclosporina A, tacrolimus, chemioterapici, cocaina, pentastatina, statine, ticlopidina, clopidogrel, eparina
Trapianti	Trapianto emopoietico allogenico, trapianto d'organo
Neoplasie	Neoplasie metastatiche
DIC	Consumo del fibrinogeno e degli altri fattori della coagulazione
Malattie trombotiche	Emoglobinuria parossistica notturna, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi
Interventi cardiovascolari recenti	Cateterismo cardiaco, angioplastica, interventi di bypass vascolare
Malattie vascolari	Lupus, artrite reumatoide, sclerodermia, crioglobulinemia
Malattie infettive	Febbre delle montagne rocciose, carbonchio
Strutture protesiche	Protesi valvolari cardiache
Ipertensione grave	>200/120 mmHg

L'eterogeneità delle forme riconducibili a MT ha posto e pone tutt'ora serie difficoltà al processo di definizione dei momenti patogenetici sottostanti tali forme morbose e conseguentemente alla scelta della terapia appropriata.

CRITERI PER LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA TTP IDIOPATICA ED ALTRE MT, COMPRESA LA SINDROME EMOLITICO-UREMICA (HUS)

Alcuni criteri aiutano all'identificazione di una TTP idiopatica rispetto a forme patogeneticamente affini:

Schema 1

- a) Presenza di trombocitopenia ed emolisi microangiopatica
- b) Assenza delle circostanze descritte nella Tabella 1
- c) Assenza di manifestazioni che suggeriscono una possibile diagnosi di HUS e cioè:
 - diarrea
 - oliguria o anuria
 - ipertensione (>140/90 mmHg)
 - creatinina > 3,5 mg/dl
 - necessità di trattamento dialitico
 - infiltrati polmonari o distress respiratorio
- d) Età superiore ai 10 anni

TTP IDIOPATICA

In una quota rilevante di pazienti con TTP idiopatica l'alterazione di base consiste in un deficit di ADAMTS 13, una metalloproteasi appartenente alla famiglia ADAMTS (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs, ADAMTS). ADAMTS 13 agisce clivando il legame tra la Tirosina 1605 e la Metionina 1606 nella sub-unità A2 del fattore von Willebrand (VWF), prevenendo l'accumulo di multimeri di grandi dimensioni dotati di forte adesività, potenzialmente responsabili di fenomeni di aggregazione piastrinica e trombosi microvascolare. La deficienza congenita di ADAMTS 13 è un'evenienza rara generalmente associata a mutazioni del gene codificante l'ADAMTS 13. La deficienza acquisita di ADAMTS 13 rappresenta una condizione più frequente ed è spesso riconducibile alla presenza di un inibitore di natura anticorpale di tipo IgG. L'efficacia della plasma infusione o del PEX terapeutico in tali condizioni dipende probabilmente dalla capacità di tali misure di ricostituire livelli attivi di ADAMTS 13 e di rimuovere l'inibitore IgG. Nei pazienti con TTP idiopatica i livelli di attività di ADAMTS 13 sono frequentemente al di sotto del 5% dell'attività fisiologica della metalloproteasi e la presenza di un inibitore identificabile ad alto titolo (> 5 unità/ml) sembra associata ad una prognosi peggiore o a una forte probabilità di recidiva. La mortalità delle forme idiopatiche di TTP è di circa il 15% (in

tali forme la deficienza grave di attivita' ADAMTS 13 < 5% ricorre nell'80% dei casi). Alcuni casi di TTP idiopatica (e pertanto identificabili nel rispetto dello schema 1) possono insorgere nel I° semestre di gravidanza (media delle settimane di gestazione alla diagnosi= 23,5 settimane).

In tali pazienti il trattamento con PEX rappresenta una categoria terapeutica di categoria I (AABB) ovvero di comprovata efficacia come verificato in studi controllati

ALTRE FORME DI MT TTP-simili

Altre forme di MT TTP-simili sono quelle che si manifestano con trombocitopenia, anemia micrangiopatica e disturbi neurologici e che d'altra parte non rispondono ai requisiti definiti dallo Schema 1 e possono essere associate alle condizioni cliniche descritte nella Tabella 1 o in pazienti con infezione da HIV. In tali condizioni la maggiorparte dei pazienti non presenta una riduzione di attivita' di ADAMTS 13 rilevante e la mortalita' di queste forme e' di circa il 60% nonostante l'attuazione del PEX. Dal punto di vista teorico tali forme sembrerebbero meno suscettibili di controllo e induzione della remissione da parte del PEX a causa di un momento patogenetico non ancora chiarito e probabilmente eterogeneo.

In tali pazienti il trattamento con PEX pur non rappresentando un trattamento di alta efficacia rimane una scelta terapeutica pressoché obbligatoria ed assimilabile alla categoria I (AABB) soprattutto a causa della indisponibilita' di altre scelte terapeutiche oltre la terapia della condizione clinica sottostante (vedi Tabella 1) ove cio' sia possibile. In particolare, nelle forme associate a gravidanza (preeclampsia, HELLP syndrome) il parto dovrebbe essere espletato in tutti i casi in cui cio' sia realizzabile ed il PEX riservato ai casi in cui o il parto non e' possibile o la sintomatologia ematologica o il danno d'organo si mostrino ingravescenti a distanza di 24-36 ore dal parto. Infine, le MT associate a DIC non rappresentano in alcun caso una specifica indicazione al trattamento con PEX.

HUS

L'HUS nella definizione piu' tipica della malattia e' caratterizzata da una MT che si manifesta prevalentemente in eta' pediatrica con insufficienza renale acuta, successivamente ad una diarrea emorragica tipicamente causata da infezione da *shigella dysenteriae* sierotipo 1 o *escherichia coli* O157:H7. La mortalita' e la gravita' della HUS da *coli* e' eta-dipendente essendo la mortalita' circa il 10% nei giovani pazienti in presenza di trattamento adeguato e di circa il 90% nei soggetti anziani. D'altra parte, esistono forme di HUS (HUS atipiche) indistinguibili dalla forma sostenuta da infezione da *coli* che non sono ne precedute da diarrea ne sostenute da infezione batterica; il quadro sintomatologico di tali forme puo' essere ulteriormente confuso dalla presenza di alterazioni della funzionalita' renale moderate e di sintomi neurologici (in tal caso la forma morbosa somiglierebbe ad una TTP). Nei casi che possono essere definiti come HUS o HUS atipiche i livelli di attivita' di ADAMTS 13 sono normali o moderatamente ridotti. Alcune forme di HUS atipica insorgono nel post-partum.

In tali pazienti il trattamento con PEX rappresenta una categoria terapeutica di categoria III (AABB) ovvero di non comprovata efficacia a causa della mancanza di dati conclusivi e della presenza di risultati conflittuali delle diverse esperienze terapeutiche pubblicate. Alcuni autori ritengono che il trattamento della HUS con steroidi e farmaci anti-ipertensivi, associati o meno alla dialisi, rappresenti un approccio appropriato nel contesto del quale il PEX non trova specifica indicazione.

TEMPISTICA E METODOLOGIA DEL PEX

Il PEX puo' essere considerato e attuato nelle MT in base alle indicazioni sopra definite ed in presenza di anemia emolitica Coombs-negativa, trombocitopenia grave, incremento delle LDH sieriche, assenza di coagulopatia da consumo (PT_r < 1.5, PTT_r < 1.5 e fibrinogeno > 100 mg/dl) e sintomatologia neurologica +/- alterazioni della funzionalita' renale.

Lo "score" proposto da M. Rose permette di definire la necessita' d'istituire immediatamente il trattamento con PEX o di optare per l'immediata plasma infusione (15 ml/kg) seguita dal PEX previa organizzazione e pianificazione dell'impegno terapeutico nell'ambito dell'unita' di trattamento.

Tabella 2

	Hb	Plt	Neuro	Rene
0	>12 g/dl	> 100.000/ul	No	CrS normale
1	>9<12g/dl	>20<100.000/ul	§Segni minori	CrS>1<2.5mg/dl
2	<9g/dl	<20.000/ul	#Segni maggiori	CrS>2.5mg/dl

§ Parestesie, cefalea

Deficit focali, cambio comportamentale, stupore, coma

Score ≥ 5 istituzione immediata del PEX

Score < 5 plasma infusione 15ml/kg e si pianifica il programma con PEX

Prima dell'istituzione del PEX e' augurabile che vengano effettuati prelievi dedicabili alla valutazione dell'attivit  ADAMTS 13 e alla quantificazione di un eventuale inibitore. I prelievi dedicabili a tale attivita' dovrebbero essere nuovamente effettuati al completamento della fase d'induzione o reinduzione (vedi avanti) ed al momento della definizione dello stato di remissione completa (vedi avanti). Le modalita' relative alla raccolta dei prelievi, alla loro conservazione e la tipologia delle informazioni di accompagnamento dei prelievi medesimi sono descritte in dettaglio nel questionario allegato al presente documento (QuestionarioTTP). Il questionario allegato rappresenta uno strumento operativo proposto dal Dott. Raimondo De Cristofaro del Servizio di

Malattie Emorragiche e Trombotiche dell'Universita' Cattolica S. Cuore/Pol. A. Gemelli di Roma presso il quale, previ accordi telefonici (06/30154438), e' possibile inviare i campioni per le valutazioni laboratoristiche suggerite nel presente documento e dettagliate nel questionario allegato.

Il plasma di sostituzione sia in caso di PEX che di plasma infusione dovra' avere le caratteristiche del plasma fresco congelato omogruppo (in caso di emergenza anche di gruppo AB) sottoposto a procedimenti d'inattivazione virale con solventi detergenti o blu' di metilene o sottoposto a quarantena. L'uso del plasma fresco congelato di grado farmaceutico ottenuto da pool e sottoposto ad inattivazione virale su scala industriale rappresenta una possibile misura di protezione del paziente dalla rara ma temibile insorgenza di "Transfusion Related Acute Lung Injury" (TRALI). Solo in caso d'indisponibilita' assoluta di plasma virus-inattivato o quarantenato appare ragionevole l'uso di plasma fresco congelato non sottoposto a processi d'inattivazione o quarantena.

I pazienti arruolati al trattamento con PEX saranno sottoposti ad uno scambio plasmatico per seduta di 50 ml/kg se presenteranno un Hb > 10g/dl o di 60 ml/kg se avranno un Hb < 10 g/dl (in alternativa potra' essere adottato un criterio di scambio di 1,5 volumi plasmatici) con un numero di sedute complessive non inferiore a 7 nei 10 giorni successivi alla diagnosi definitiva di MT (fase induttiva; in tale fase e' raccomandabile il mantenimento di una cadenza giornaliera del trattamento con PEX per massimizzare la continuita' della terapia). Qualora il programma di PEX venisse attuato in gravidanza l'entita' dello scambio plasmatico potrebbe essere ridotta a 30 ml/kg nelle prime fasi di trattamento e a 15/20 ml/kg nel momento in cui venga ottenuto un significativo controllo della malattia, attuando cosi' un trattamento conservativo e di massima tutela del circolo feto-placentare.

Le conoscenze attuali e gli studi disponibili sul trattamento delle MT con PEX non evidenziano alcun vantaggio significativo dell'uso del plasma criosurnatante nei pazienti con malattia responsiva o non responsiva. D'altra parte potrebbe essere considerata la scelta del plasma criosurnatante (eventualmente sottoposto ad inattivazione virale) in pazienti con "TTP idiopatica" non responsivi alle prime 7 procedure di PEX (fase induttiva) o in pazienti con "MT TTP-simile" non responsivi all'induzione+reinduzione con PEX e nei quali la rivalutazione collegiale del singolo caso clinico abbia suggerito un prolungamento ulteriore (ovvero oltre le 22 procedure) del trattamento con PEX (vedi avanti).

Attenzione. 1. Qualora la procedura di PEX non sia rapidamente disponibile per i pazienti in cui sia stata posta l'indicazione a tale trattamento, e' possibile istituire nei medesimi (temporaneamente e ove le condizioni cardiocircolatorie lo permettano) plasma infusione con 30ml/kg al giorno in attesa di un programma definito di PEX.

Attenzione. 2. Nei pazienti in trattamento contemporaneo con terapia farmacologica dovra' essere valutata e puntualmente riferita ai colleghi dell'unita' clinica la dose di steroidi eventualmente somministrata in corso di PEX e non finalizzata al trattamento primario della malattia ma alla gestione di un eventuale evento avverso. Inoltre, i colleghi dell'unita' clinica dovranno essere messi

a conoscenza del fatto che i farmaci incorporati nel trattamento primario e somministrati per via endovenosa nelle ore immediatamente precedenti al PEX saranno rimossi nella misura approssimativa del 50% dal PEX stesso.

Attenzione. 3. L'esperienza clinica disponibile evidenzia l'inutilità o la controindicazione alla trasfusione con concentrati piastrinici in corso di MT.

In base alla risposta clinica al trattamento complessivo (risultato atteso: Plt > 100.000/ul da almeno due giorni in assenza di eventuale sintomatologia neurologica o insufficienza renale ingravescente) i pazienti, effettuate le prime sette sedute di PEX, verranno avviati al consolidamento con 5, massimo 7, ulteriori procedure di PEX nelle 2 settimane successive (fase di consolidamento) o, in caso di mancata responsività, ad ulteriori 10+3-5 procedure di PEX nelle 4 settimane successive (fase di reinduzione, 10 PEX nelle prime 2 settimane, 3 o 5 PEX nella 2^a e 4^a settimana; la terapia farmacologica sarà in tal caso rimodulata a discrezione del curante clinico; un'opzione di trattamento farmacologico di II^a linea potrebbe prevedere l'associazione steroidi+vincristina+defibrotide). Al termine dei diversi cicli di trattamento (consolidamento o reinduzione) verrà rivalutato lo stato del paziente per la definizione dello stato di remissione "temporanea" che dovrà prevedere l'ottenimento dei seguenti parametri per almeno 5 giorni consecutivi in assenza di trattamento con PEX:

- 1) normali valori di LDH
- 2) piastrine \geq 150.000/ul
- 3) assenza di nuovi sintomi neurologici o renali con miglioramento della sintomatologia precedente

Lo stato di remissione "completa" sarà invece definibile come il perdurare delle circostanze clinico-ematochimiche sopra descritte per almeno 30 giorni dall'ultimo PEX.

I pazienti che avranno raggiunto lo stato di remissione "completa" saranno definitivamente "svezzati" dal trattamento con PEX mentre i pazienti che mostreranno una recidiva precoce inizieranno un nuovo ciclo di PEX come quello descritto per la fase di reinduzione, eventualmente associato ad un trattamento farmacologico di 2^a linea.

I pazienti che dopo 22 sedute di PEX non avranno comunque mostrato una risposta al trattamento dovranno essere oggetto di una rivalutazione clinica collegiale per la definizione di una strategia terapeutica alternativa.

CENNI SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO/CHIRURGICO DI ASSOCIAZIONE

I farmaci associati al PEX nel trattamento specifico delle MT nelle esperienze cliniche pubblicate nella recente letteratura sono i seguenti:

Steroidi : nessuno studio dimostra inequivocabilmente la loro efficacia ma l'uso di tale categoria di farmaci e' di frequentissimo riscontro nella letteratura disponibile.

Antiaggreganti : vale cio' che e' stato appena detto per gli steroidi anche se il loro uso solleva critiche e perplessita' in alcuni esperti della materia a causa del fatto che l'iperattivazione piastrinica in corso di MT potrebbe seguire vie alternative a quelle specificamente inibibili dalla maggior parte degli antiaggreganti disponibili (vWF→GP1b/IX; ASA→cicloossigenasi/TxA2; clopidogrel/ticlopidina →GPIIb/IIIa); va usata cautela nel loro uso in pazienti con piastrinopenia grave.

Vincristina : dall'analisi della letteratura disponibile emergono evidenze sull'efficacia di tale farmaco sia in 1^a che 2^a linea di trattamento, somministrato come monoterapia farmacologica associata al PEX.

Defibrotide : tale farmaco ha mostrato un interessante attivita' nelle MT associate a trapianto di cellule staminali allogeniche in assenza di effetti tossici di rilievo

La **splenectomia** rappresenta una misura di sicura efficacia. D'altra parte non e' attuabile all'esordio della malattia o nelle fasi di acuzie e dovrebbe essere riservata a casi selezionati a seguito del fallimento delle misure terapeutiche a base di PEX e trattamento farmacologico associato.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) TSAI H-M, J Am Soc Nephrol 14: 1072-1081, 2003.
- 2) COPPO P et al. Medicine 82: 27-38, 2003.
- 3) ZHENG XL et al. Blood 103: 4043-4049, 2004.
- 4) EZRA Y, ROSE M, ELDOR A. Am J Hematol 51:1-6, 1996.
- 5) CORTI P et al. Bone Marrow Transplant 29: 542-543, 2002.
- 6) ROSOVE MH, HO WG, GOLDFINGER D. Ann Intern Med 96: 27-33, 1982.
- 7) CUTTNER J. Blood 56: 302-306, 1980.
- 8) ZIMAN A et al. Transfusion 45: 41-49, 2005.
- 9) SMITH JW et al for the AABB Hemapheresis Committee. Transfusion 43: 820-822, 2003.
- 10) GRUPPO ITALIANO PTT, Studio Clinico sulla Terapia della Porpora Trombotica Trombocitopenica " Primitiva"