

AFERESI TERAPEUTICA in GRAVIDANZA



Giustina De Silvestro
Unità di Aferesi Terapeutica
U.O.C. Immunotrasfusionale
Padova

Convegno SIdEM

SEZIONE REGIONALE TRIVENETO 2010

AGGIORNAMENTI DI AFERESI TERAPEUTICA: AL CENTRO LA PERSONA

Padova
14 maggio 2010

D. Minicci - "L'Importanza della..."

Programma

09.00	Presentazione del Convegno G. De Silvestro, C. Scatignano
	<u>AFERESI TERAPEUTICA IN GRAVIDANZA</u>
09.20	Letture Fisiopatologia della gravidanza Relatore: M.T. Gervasi Presenti: G. De Silvestro
	Sessione Le principali applicazioni dell'aferesi terapeutica in gravidanza Moderatori: D. Minicci, M. Soffi
09.40	Sindrome HELLP/porpora trombotica trombocitopenica C. Scatignano
09.55	Sindrome da anticorpi antifosfolipidi T. Tison
10.20	Miastenia gravis G. Mazzi
10.20	Ipercolesterolemia / ipertrigliceridemia G. Ruzzi
10.30	Allotimmizzazione materno-fetale M. Sassi
10.40	Malattie mieloproliferative G. Lodi
10.50	Drepanocitosi A. Vissoneff
11.00	Altre applicazioni M. Bormiari
11.30	Discussione
11.30	PAUSA CAFFÈ
11.50	Tavola rotonda E aferesi terapeutica in gravidanza: l'importanza del team multidisciplinare A. Ruffatti, T. Tison, M.T. Gervasi, L. Chioderri, R. Fonchia, F. Lutero

GRAVIDANZA AD ALTO RISCHIO

- **Richiede lavoro multidisciplinare integrato**

- a) **Clinico di riferimento**
- b) **Specialista in aferesi terapeutica**
- c) **Specialista in ostetricia**
- d) **Specialista in neonatologia**
- e) **Psicologo**
- f) **Infermiere professionale (aferesi terapeutica)**
- g) **.....**

LAVORO MULTIDISCIPLINARE INTEGRATO

- **Scambio di conoscenze**
- **Confronto sulle decisioni terapeutiche**
- **Condivisione del peso della responsabilità**
- **Protezione (anche psicologica) per i curanti**
- **Protezione (anche psicologica) per i curati**

FISIOPATOLOGIA della GRAVIDANZA

Che cosa cambia?

- Sistema cardio-vascolare
- Funzione renale
- Sistema immunitario

FISIOPATOLOGIA della GRAVIDANZA

Sistema immunitario

- > Granulociti e Monociti
- > NK e Lfc T
- < % CD14 (recettore per Lipopolisaccaride)
- < % CD16 (recettore per Fc delle IgG)
- > n° recettori per CD14, CD18, CD64 (MCB)

FISIOPATOLOGIA della GRAVIDANZA

Funzione renale

- **Variazioni della struttura del rene (sistema collettore, dimensioni)**
- **Aumento del flusso renale**
- **Ritenzione sodica → ritenzione idrica**

FISIOPATOLOGIA della GRAVIDANZA

Sistema cardio-vascolare

- > **Volume plasmatico** (max 32 sg, + 40%)
- > **Massa eritrocitaria** (<stimoli ormonali)
- > **Viscosità ematica**
- > **Pressione arteriosa** (dopo la 7° sg)
- **Frequente dispnea**, con l'avanzare della gestazione
- **Risposta ventilatoria eccessiva** (mediata da progesterone)

***LA GRAVIDANZA
NON E'
UNA CONTROINDICAZIONE
ALL' AFERESI TERAPEUTICA
(se necessaria)***

AFERESI TERAPEUTICA in GRAVIDANZA

Journal of Clinical Apheresis 25:83–177 (2010)

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis

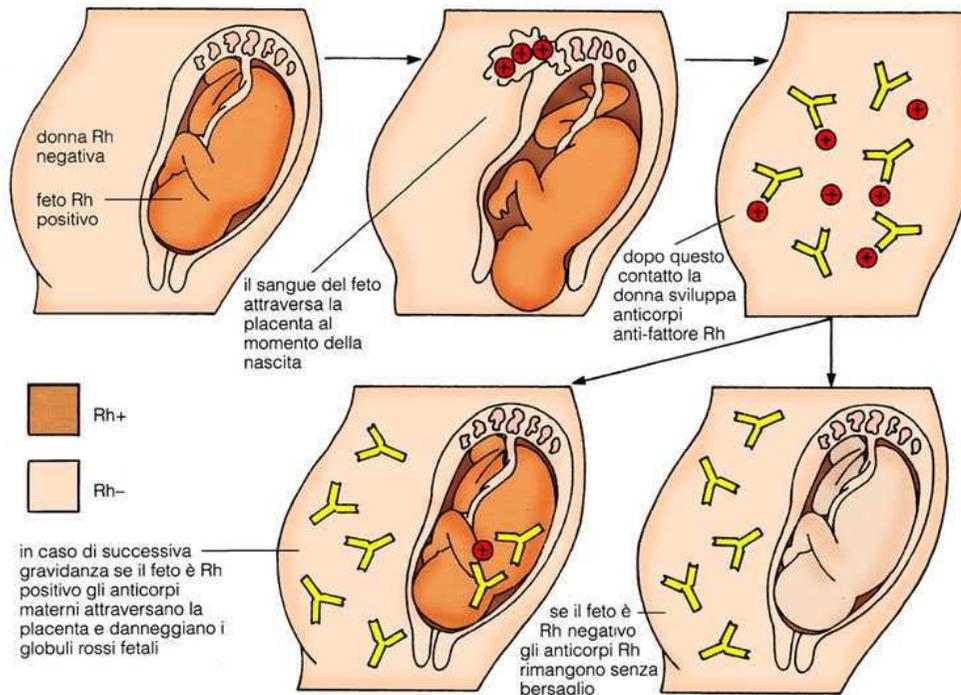
Zbigniew M. Szczepiorkowski,^{1*†} Jeffrey L. Winters,^{2*} Nicholas Bandarenko,^{3*} Haewon C. Kim,^{4*}
Michael L. Linenberger,^{5*} Marisa B. Marques,^{6*} Ravindra Sarode,^{7*} Joseph Schwartz,^{8*}
Robert Weinstein,^{9*} and Beth H. Shaz^{10*}

AFERESI TERAPEUTICA in GRAVIDANZA:

Categorie di intervento

1. L'Aferesi terapeutica è prioritaria e non ha alternativa terapeutica	
PTT	Plasmaexchange
Sickle cell anemia	Eritroexchange
Ipercolesterolemia familiare	LDL-aferesi
2. L'Aferesi terapeutica è indicata ma esistono anche terapie farmacologiche alternative NON controindicate in gravidanza	
PTI	IVIg
Miastenia Gravis (crisi miastenica)	IVIg
Neuropatia acuta/GBS	IVIg
3. L'Aferesi terapeutica come risparmio di farmaci nei non responders o intolleranti a terapie alternative	
Miastenia Gravis	Non responder a IVIg, risparmio di steroide

AFERESI TERAPEUTICA in GRAVIDANZA



[Vox Sang.](#) 1968;15(4):272-7.

Plasmapheresis in severe Rh iso-immunization.

[Bowman JM](#), [Peddle LJ](#), [Anderson C](#).

AFERESI TERAPEUTICA IN GRAVIDANZA

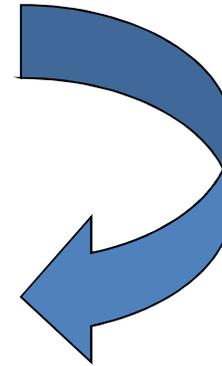
- **Epatite acuta fulminante (Lepore, 1972)**
- **Porpora trombocitopenica idiopatica (Lacey, 1977)**
- **Miastenia gravis (Ota, 1979)**
- **Sclerosi multipla (Khatri, 1990)**
- **Sindrome di Guillain-Barré (Kuller, 1995)**
- **Altre condizioni patologiche (Malattie mieloproliferative tireotossicosi gravidica – malattie bollose cutanee – colestasi – preeclampsia ...)**

AFERESI TERAPEUTICA IN GRAVIDANZA

- **PTT/HELLP Syndrome** (Yang 1979, Schwartz 1987)
- **Dislipidemie severe** (Kroon, 1994)
- **Drepanocitosi** (Key, 1980)
- **Sindrome da anticorpi antifosfolipidi** (Kobayashi 1992, Kniaz 1992)
- ***Blocco cardiaco fetale da anti-SS-A/SS-B***
(Buyon 1987)

Obiettivi dell'Aferesi in Gravidanza

- Outcome della mamma
- Outcome del bambino



HELLP syndrome

(hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)



- **10%** insorge prima della 27a settimana
- **70%** insorge fra la 27a e la 37a settimana
- **20%** insorge dopo la 37a settimana

Età gestazionale	Trattamento
>34 sett.	Parto immediato (terapia di supporto, antiipertensivi, anticonvulsivanti,)
27-34 sett.	terapia steroidea , parto entro 48 h, stretto monitoraggio materno
<27 sett.	Trattamento conservativo per più di 48-72 ore da valutare caso per caso
post partum	Steroidi ad alte dosi Plasmaexchange con FFP

BMC Pregnancy and Childbirth 

Review Open Access

The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review
Kjell Haram¹, Einar Svendsen^{*2} and Ulrich Abildgaard³

Address: ¹Department of Obstetrics and Gynaecology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; ²Department of Pathology, The Oslo Institute, Haukeland University Hospital, University of Bergen, Norway and ³Department of Haematology, Aker University Hospital, N-0514 Oslo, Norway

Email: Kjell Haram - kjell.haram@haukeland.no; Einar Svendsen* - einar.svendsen@akademib.no; Ulrich Abildgaard - ultraha@akademib.no

* Corresponding author

Published: 26 February 2009
BMC Pregnancy and Childbirth 2009, 9:9 doi:10.1186/1471-2333-9-9
The article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2333/9/9>

© 2009 Haram et al; licensee BioMed Central Ltd.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

MICROANGIOPATIE IN GRAVIDANZA

TRATTAMENTO

	TTP	HUS	HELLP	Pre-eclampsia eclampsia
Parto	non necessario	non necessario	immediato	immediato
Effetto del parto sulla patologia	Nessuno	Nessuno	Miglioramento (preceduto da temporaneo aggravamento)	Miglioramento (preceduto da temporaneo aggravamento)
Trattamento medico	steroidi anti-aggreganti	terapia di supporto con dialisi	steroidi, antiipertensivi anticonvulsivanti	antipertensivi anticonvulsivanti
Indicazioni PEX	Imperativa e precoce	??	In caso di persistenza o aggravamento nelle 72 ore dopo il parto	raramente

DISLIPIDEMIE SEVERE IN GRAVIDANZA

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

- danno dei vasi placentari
- variazioni emodinamiche con peggioramento dell'insufficienza coronarica
- controindicazione all'uso di farmaci ipolipemizzanti



LDL-AFERESI

IPERTRIGLICERIDEMIA (frequenza 1:1060)

- rischio di pancreatite



PEx



DREPANOCITOSI IN GRAVIDANZA



- Sempre da considerarsi “a rischio”, per l’aumentata incidenza di infarti placentari, distacco di placenta, aumento delle resistenze delle arterie uterine, insufficienza placentare
- Inizio precoce dell’EEx (1° trimestre)
- Verificare sempre la presenza di segni di distacco di placenta prima di ogni procedura (unica vera controindicazione all’EEx!)
- Mantenere HbS < 35%
- Procedura di EEx ogni 3-4 settimane scambiando 0.7-1.0 volume eritrocitario
- Parto cesareo: da considerarsi “chirurgia maggiore” (profilassi con EEx)

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (APS)



- ❑ E' una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da trombosi (venose e/o arteriose e/o del microcircolo) e e/o complicanze ostetriche. In associazione alle manifestazioni cliniche si ritrovano nel sangue gli anticorpi antifosfolipidi.
- ❑ Può presentarsi sia come malattia isolata che in associazione ad altre patologie e principalmente al lupus eritematoso sistemico.

APS: COMPLICANZE OSTETRICHE

- aborto ricorrente**
- morte fetale intrauterina**
- oligoidramnios**
- distacco intempestivo di placenta**
- preeclampsia**
- chorea gravidarum**
- parto prematuro**
- sindrome sierositica post-partum**

IPOSTESI SUI MECCANISMI PATOGENETICI DEL DANNO OSTETRICO

- ❑ Legame degli aPL al trofoblasto endovascolare con successiva vasculopatia deciduale ed infarto placentare [Chamley et al, 1998]**
- ❑ Adesione degli aPL al trofoblasto e conseguente difetto di placentazione [Di Simone et al, 2000]**
- ❑ Nella perdita fetale da aPL è richiesta l'attivazione del complemento [Holers et al, 2002]**

**“Antiphospholipid syndrome is
one of the few treatable
pregnancy loss”**

[D.W. Branch, M.Z. Khamastha. Obstet Gynecol 2003; 101:1333-44]

Blocco cardiaco fetale in Sindrome di Sjögren

Gli anticorpi anti-SSA/Ro e anti-SSB/La



- diretti verso complessi antigeni ribonucleoproteici a localizzazione in parte nucleare e in parte citoplasmatica
- anti-SSA/Ro e anti-SSB/La hanno un valore “clinico” molto simile, spesso sono presenti in associazione
- sono autoanticorpi caratteristici della sindrome di Sjögren (SS) (50-70%), ma si trovano frequentemente anche nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (20-40%) e nella Malattia Indifferenziata del Connettivo (UCTD) (22%)

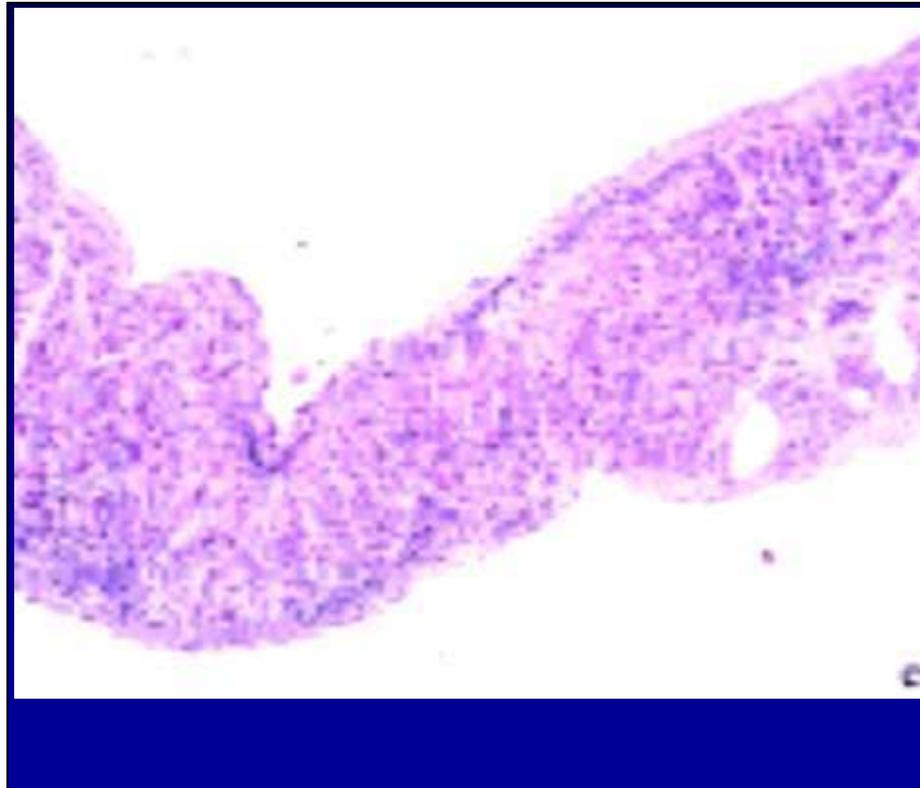
Sono ritenuti responsabili dell'induzione del lupus neonatale:

- 1. tipico rash cutaneo nelle prime settimane dopo la nascita**
- 2. danno epatico transitorio di tipo colestatico**
- 3. disturbi ematologici transitori (anemia, leucopenia, piastrinopenia)**
- 4. blocco cardiaco congenito (BCC)**

Blocco cardiaco congenito

Sezione istologica di miocardio atriale
con massivo infiltrato infiammatorio
(emat. eos. 20X)

(feto ♀ di 24 settimane)



**Il blocco cardiaco congenito può essere di:
I grado, II grado o di III grado (cioè completo)**



da Buyon, 2004

BLOCCO CARDIACO CONGENITO

- **associato a significative mortalità fetale e neonatale (15-43%)**
- **elevata morbilità infantile (>64% dei bambini che sopravvivono necessita di un pacemaker)**

BLOCCO CARDIACO CONGENITO

EPIDEMIOLOGIA

- **L'1-2% delle donne con anti-SSA e anti-SSB, può avere un feto con BCC**
- **Rischio di ricorrenza di BCC dopo una prima gravidanza con figlio affetto: 10-17%**

LA LESIONE CARDIACA

- **si verifica per l'azione diretta degli anti-SSA e/o anti-SSB contro il tessuto di conduzione fetale**
- **in un periodo ben determinato dello sviluppo fetale (18a – 24a SG)**
- **è dovuta al passaggio transplacentare degli anticorpi materni e ad una particolare vulnerabilità del cuore fetale**

BLOCCO CARDIACO CONGENITO

TERAPIA

DESAMETASONE / BETAMETASONE:

- attraversa la placenta senza essere inattivato dagli enzimi
- agisce sul feto inibendo la componente infiammatoria associata all'azione degli anticorpi
- può far regredire blocchi incompleti
- migliora i segni di sofferenza fetale (versamenti pericarditici, pleurici e idrope).
- non sembra far regredire il blocco cardiaco completo (III grado)

BLOCCO CARDIACO CONGENITO

Razionale della terapia aferetica

- **abbassare i livelli degli anticorpi anti-SSA/Ro e/o SSB/La**

Inoltre la sua associazione al desametasone riduce la risposta infiammatoria che può portare alla distruzione del tessuto di conduzione

BLOCCO CARDIACO CONGENITO

Uso di PEx associata a desametasone :

- *Buyon et al. Arthritis Rheum 1987*
- *Barclay et al. Br J Obstet Gynecol 1987*
- *Buyon et al. J Rheumatol 1988*

Il blocco cardiaco AV completo non sembra regredire, sebbene i titoli di anti-SSA/Ro diminuiscano notevolmente

Congenital Fetal Heart Block

A Potential Therapeutic Role for Intravenous Immunoglobulin

Anna L. David, MRCOG, PhD,
Ifat Atallah, MB, MRCOG, Rob Yates, MB, FRCP,
Ian Sullivan, FRACP, Peter Charles, CSI, FIB,
and David Williams, PhD, FRCP

BACKGROUND: Congenital heart block affects 2% of all mothers with anti-Ro/La antibodies, can cause heart failure in utero, and has a 20% mortality rate in the first 3

years of life. Maternal fluorinated steroids to prevent or reverse congenital heart block can cause pregnancy complications. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) has been

congenital heart block, although its efficacy is unproven.

CASE: We report the use of IVIg to prevent progression of 2:1 congenital heart block with intermittent complete heart block. After two maternal infusions of IVIg (0.4 g/kg) at 31 weeks of gestation, the fetal heart rate reverted to long periods of sinus rhythm, which was sustained until postnatal life.

CONCLUSION: Our case supports investigating IVIg in the prevention or treatment of this life-threatening condition.

(Obstet Gynecol 2010;116:543-7)

Boli di IVIg

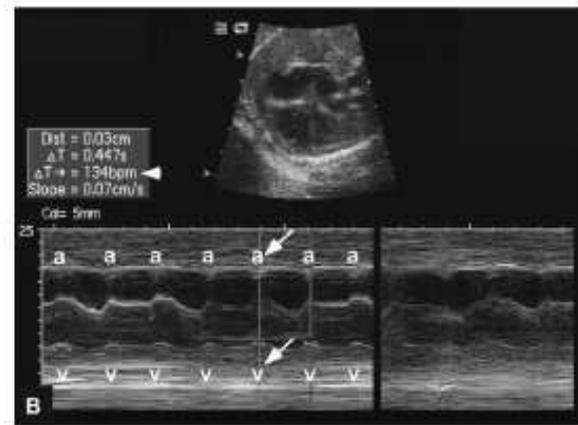
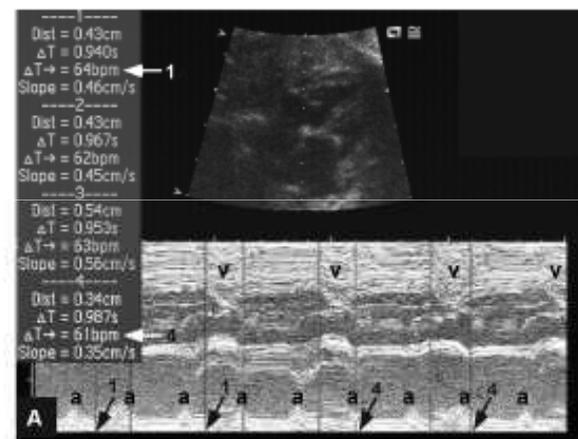
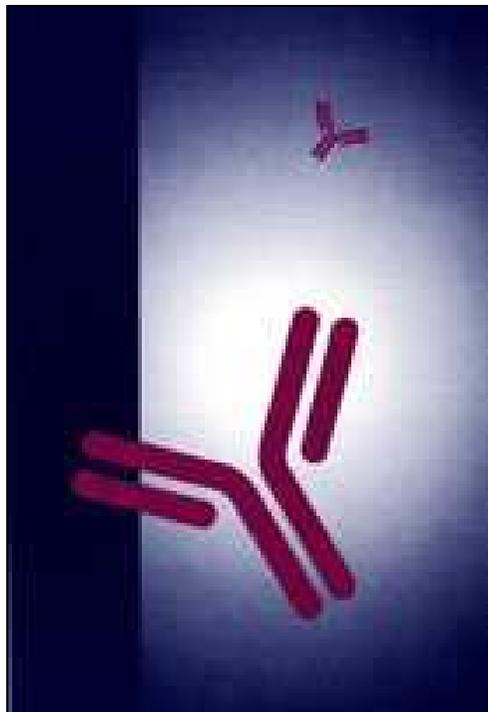


Fig. 1. Ultrasonograms of two-dimensional fetal echocardiography showing M mode recording across the fetal ventricle and atrium using a 5-MHz probe. A. The ventricular rate varies between 61 and 64 beats per minute (bpm) at 28 weeks of gestation (numbered white and black arrows). B. At 32 weeks of gestation and 7 days after maternal intravenous immunoglobulin treatment, the ventricular rate baseline measured between 110 and 135 bpm (straight white arrow) with 1:1 AV conduction (angled white arrows). a, atrial contraction; v, ventricular contraction. David, IVIg for Fetal Heart Block. Obstet Gynecol 2010.

BLOCCO CARDIACO CONGENITO

Boli di IVIg

- I meccanismi di azione sono numerosi e ipotetici, tutti orientati a bloccare l'attività degli ac anti-SSA/SSB
- Sono state usate occasionalmente in associazione con il betametasone e sono risultate inefficaci ad arrestare la progressione del blocco da II° a III° grado
- Quando usate in modo sistematico hanno prodotto una regressione parziale durante la gravidanza con peggioramento dopo la nascita

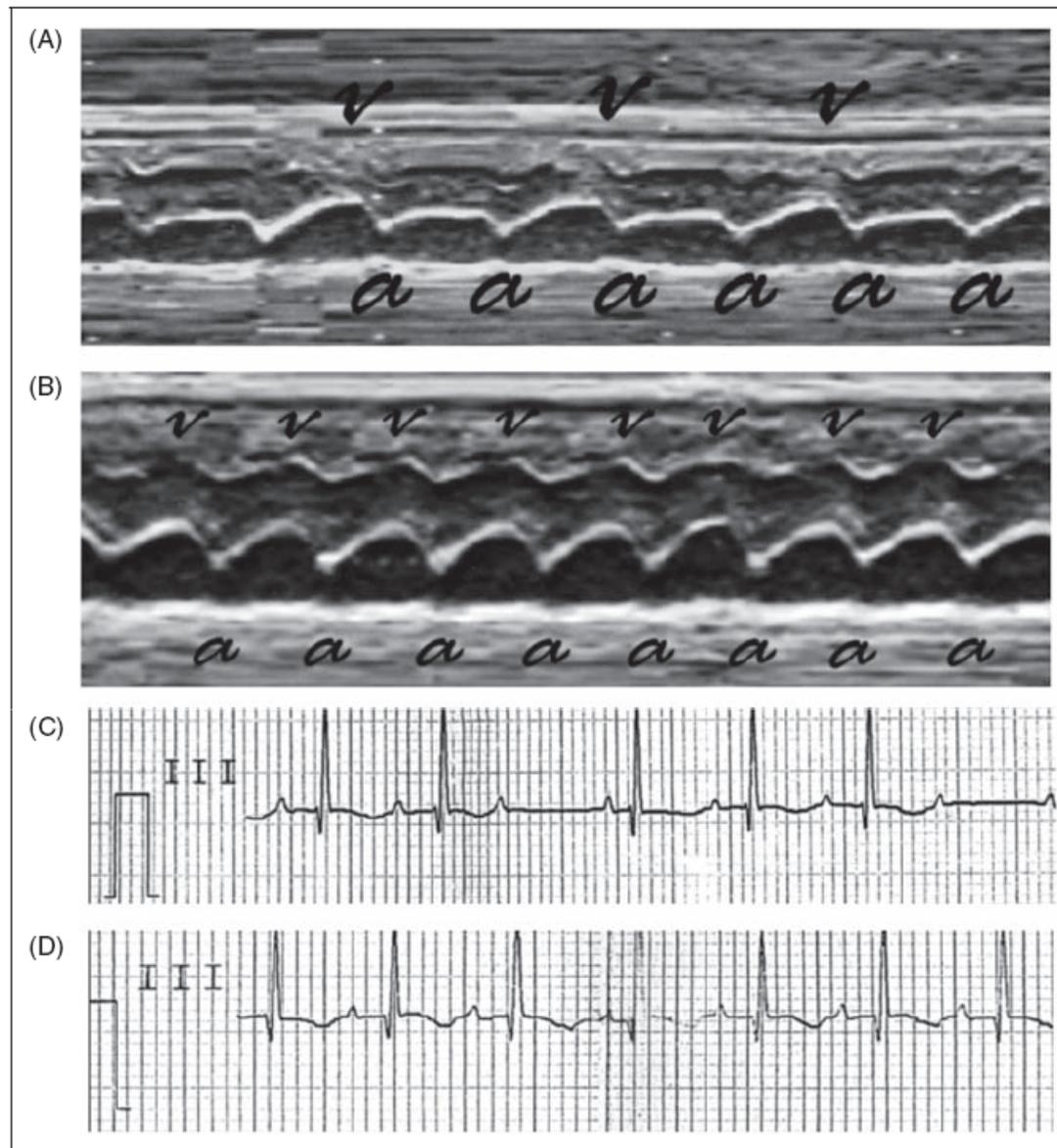
BLOCCO CARDIACO CONGENITO

Protocollo combinato Triplice Terapia

Betametasone 4 mg/die

Plasmaexchange 1/settimana

Ig ev (1h/Kg/die ogni 15 gg)



Ecocardio: 20 sg
 Blocco cardiaco II°

Ritmo sinusale:
 26 sg, dopo
 triplice terapia

Blocco cardiaco
 alla nascita I°

Ritmo sinusale
 dopo IVIg

Figure 1 Case no. 1: ultrasonograms of two-dimensional fetal echocardiography. A. At the 20th week, the finding of an second-degree atrioventricular (AV) block with a mean ventricular rate of 74 beats per minute (bpm) and a mean atrial rate of 142 bpm. B. At the 26th week there was a normal sinus rhythm (mean heart rate 160 bpm, PR interval 0.110–0.113 s) after five weeks of betamethasone, five plasmaphereses, and one intravenous immunoglobulin (IVIg) infusion. a: atrial contraction, v: ventricular contraction. C. An electrocardiogram performed 19 hours after the infant's birth shows a variable Mobitz I AV block. D. An electrocardiogram performed after two IVIg infusions shows a sinus rhythm with a first-degree AV block.

AFERESI TERAPEUTICA in GRAVIDANZA

La nostra esperienza 2000-2011

Diagnosi	N° pazienti	Outcome mamma	Outcome bambino
S. APL	12 (*7)	Positivo	13 bimbi 6 aborti ,1 decesso
S. Sjögren anti-SSA/SSB	8	Positivo	7 bimbi 1 IVG
PTT	1	Positivo	Deceduto
MG	1 (*)	Positivo	2 bimbe sane
Ac. Anti-P	1	Positivo	Aborto

Ruolo dell'infermiere:



