



*Azienda Ospedaliera
“SS Antonio e Biagio e C. Arrigo”
Alessandria*

**Citoferesi in Ematologia:
descrizione delle malattie,
indicazioni e piani di
trattamento**

Roberto Guaschino
e
Franco M. Dallavalle

SidEM
Società Italiana
di Emaferesi e
Manipolazione
Cellulare

17^o Corso Nazionale
di Aggiornamento
SidEM

Palermo
18/20 Ottobre
MONDELLO PALACE HOTEL

2012

Citoferesi

- **E' una tecnica aferetica** che appartiene al campo più vasto dell'aferesi terapeutica.
- Essa consiste nella **sottrazione**, dal circolo sanguigno, di una quota cellulare eccedente, sia normale che patologica, la cui presenza potrebbe essere causa di complicanze anche gravi nell'ambito della patologia ematologica responsabile dell'incremento cellulare.

Citoaferesi

- **Fotoaferesi:** è una particolare procedura di citoaferesi. I linfomonociti vengono separati e sensibilizzati ex vivo con 8 metoxipsoralene (8-MOP).
- Successivamente, dopo esposizione a raggi UVA, le cellule vengono reinfuse.
- L'aspettativa è un meccanismo di apoptosi di circa il 15% della componente linfomonocitica che attiva le cellule dendritiche

Dal 1966.....



IBM 2990 Blood Cell Separator



IBM 2997 Blood Cell Separator

Patologie neurologiche	<ol style="list-style-type: none"> 1. S. di Guillain-Barré 2. Poliradicoloneurite cronica demielinizzante 3. Crisi miastenica grave 4. Pretimectomia in crisi miastenica grave
Patologie ematologiche	<ol style="list-style-type: none"> 1. Porpora trombotica trombocitopenica 2. S. da iperviscosità in corso di mieloma multiplo 3. Inibitori dei fattori della coagulazione

Patologie ematologiche

1. Porpora trombotica trombocitopenica
2. S. da iperviscosità in corso di mieloma multiplo
3. Inibitori dei fattori della coagulazione
4. Porpora trombocitopenica idiopatica resistente alle prime linee di trattamento
5. GvHD acuta e cronica post-trapianto
6. Linfoma cutaneo (S. di Sezary, micosi fungoide)
7. Policitemia Vera
8. Emocromatosi
9. Poliglobulia
10. Iperleucocitosi in corso di leucemie acute
11. Trombocitemia essenziale

Nuove indicazioni	<ol style="list-style-type: none"> 1. Piede diabetico 2. Cardiomiopatia dilatativa congestizia 3. Degenerazione maculare retinica 4. Improvvisa perdita dell'udito 5. Rettocolite ulcerosa 6. Morbo di Crohn

la citoaferesi terapeutica comprende le seguenti procedure:

- **Leucaferesi terapeutica (linfocitoaferesi, granulocitoaferesi, monocitoaferesi e staminoaferesi)**
- **Piastrinoaferesi terapeutica**
- **Eritroaferesi terapeutica**
- **Eritroexchange**
- **Fotoaferesi terapeutica**

Lymphocytoplastmapheresis in multiple sclerosis: preliminary laboratory findings

Ghezzi A., Zaffaroni M., Caputo D., Guaschino R.*, Gasco P.**  C.L.

Centro Studi Sclerosi Multipla, Università di Milano, Ospedale di

**Servizio di Immunoematologia, Ospedale di Casale Monferrato*

***Servizio di Rieducazione e Riabilitazione Funzionale, Ospedale*

****Divisione di Neurologia, Ospedale di Gallarate*

Short-term treatment with lymphocytoplastmapheresis was evaluated in 6 multiple sclerosis patients with special reference to the electrophysiological and immunological findings. Visual, somatosensory, brainstem auditory evoked potentials, flicker fusion test, helper/suppressor blood lymphocyte ratio, serum immunocomplexes and immunoglobulins and Kurtzke scores were evaluated in each patient before and after treatment. No statistically significant results were obtained.

**Come ogni trattamento, anche la
citoaferesi terapeutica deve
rispettare i criteri di medicina
basata sulle evidenze (EBM).**

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**

**Il documento utilizza il criterio di suddivisione per categorie
utili per la valutazione dell'efficacia**

categoria	descrizione
I	Malattie per le quali l'aferesi è accettata quale terapia di prima linea, sia da sola che in associazione con altri trattamenti
II	Malattie per le quali l'aferesi è accettata quale terapia di seconda linea sia da sola che in associazione con altri trattamenti
III	Il ruolo ottimale dell'aferesi non è consolidato. Il processo decisionale va individualizzato.
IV	Malattie in cui le evidenze scientifiche ne dimostrano l'inefficacia ed il rischio. E' consigliabile l'approvazione di un protocollo di ricerca clinica.

Tabella indicazioni alla citoaferesi terapeutica, classi e gradi di raccomandazione

nome patologia	condizioni particolari	trattamento	categoria	Gradi di raccomandazione
Anemia a cellule falciformi	acute stroke	eritroexchange	I	1C
	Sindrome toracica acuta	eritroexchange	II	1C
	profilassi	eritroexchange	II	1C
	MOF multi organ failure	eritroexchange	III	2C
Babesiosi	severa	eritroexchange	I	1B
	in popolazione ad alto rischio	eritroexchange	II	2C
Malaria		eritroexchange	II	1B
Iperleucocitosi	Leucostasi	leucocitoafèresi	I	1B
	profilassi	leucocitoafèresi	III	2C
colite ulcerosa		granulocitoafèresi	II	2B
Emocromatosi ereditaria		eritrocitoafèresi	III	2B
Policitemia vera ed eritrocitosi	Policitemia vera	eritrocitoafèresi	III	2C
	eritrocitosi secondaria	eritrocitoafèresi	III	2B
Trombocitosi	sintomatica	trombocitoafèresi	II	2C
	profilassi	trombocitoafèresi	III	2C
Rigetto di trapianto cardiaco	profilassi	fotoafèresi	I	1B
	Trattamento del rigetto	fotoafèresi	II	2C
Rigetto di trapianto di polmone		fotoafèresi	II	1C
Graft versus host disease	cutanea (cronica)	fotoafèresi	II	1B
	cutanea (acuta)	fotoafèresi	II	2C
	non cutanea (acuta/cronica)	fotoafèresi	III	2C
Linfoma T cutaneo; micosi fungoide; sindrome di Sezary	Eritrodermico	fotoafèresi	I	1B
	non eritrodermico	fotoafèresi	III	2C
Fibrosi sistemica nefrogenica		fotoafèresi	III	2C
Pemfigo volgare		fotoafèresi	III	2C
Sclerodermia (sclerosi sistemica progressiva)		fotoafèresi	IV	1A

Anemia a cellule falciformi

- E' una malattia genetica, **autosomica recessiva**, classificata tra le anemie da difetto di sintesi dell'emoglobina.
- E' caratterizzata dalla presenza di **emoglobina S** [HbS, $\beta(A3)6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$] che per le sue caratteristiche chimiche, tende a precipitare e a conferire ai globuli rossi la tipica forma a falce.
- E' la piu diffusa variante emoglobinica nel mondo e la prima ad essere stata descritta.

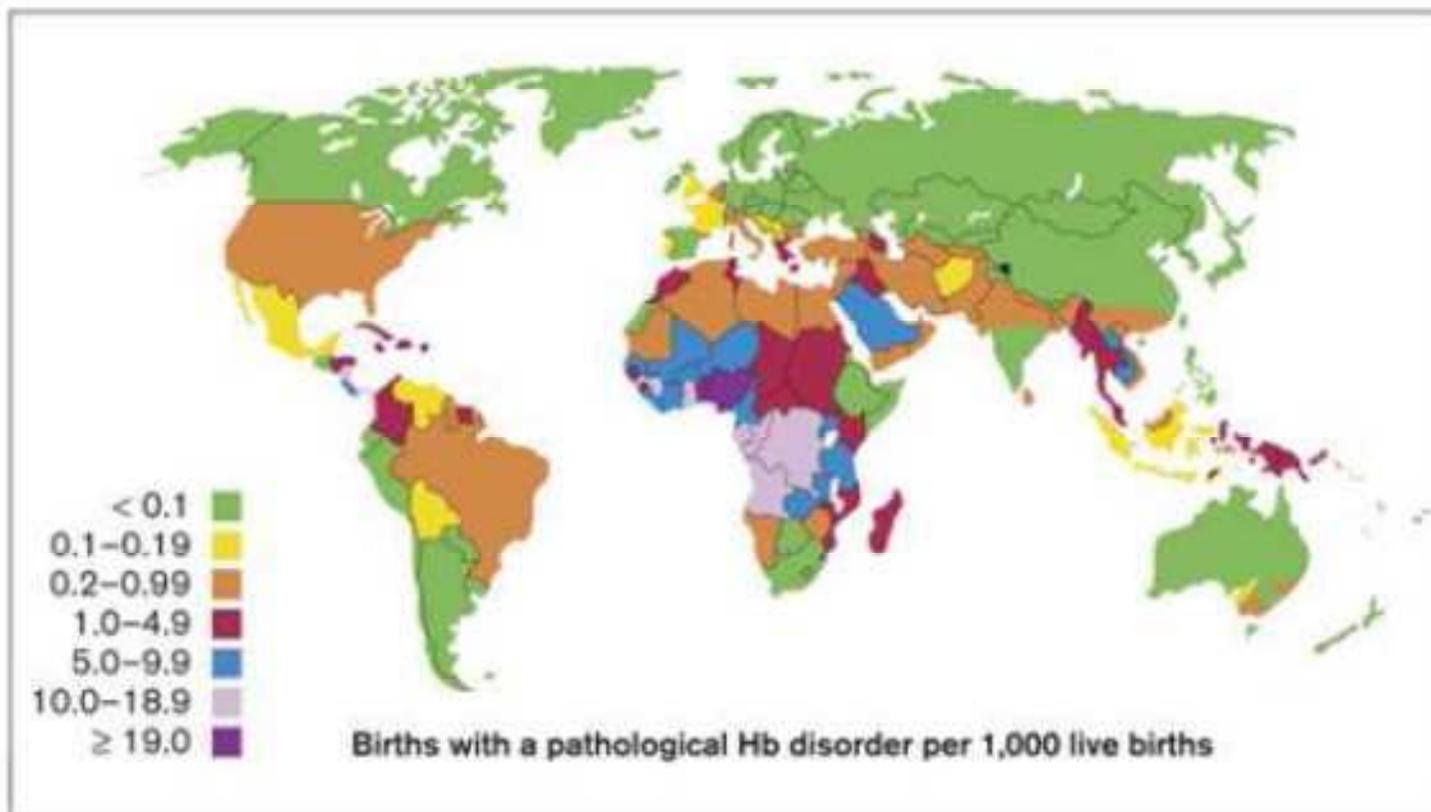


Figure. Global distribution of pathological Hb disorders, 1996.⁴

In these regions, the HbS gene frequency is 10-30%¹. In Africa, about 200,000 new cases of sickle cell disease (SCD) occur each year.² The incidence of SCD in other parts of the world is increasing due to population migration.

In the USA, SCD affects > 70,000 African-Americans and 1 in 375 newborns.⁵ In the UK, it affects 1 in 2,400 live births across ethnic groups, and > 12,000 individuals are living with SCD. This makes SCD the most common and fastest-growing genetic disorder in the UK.¹

Table. Genotypes and phenotypes associated with the HbS mutation

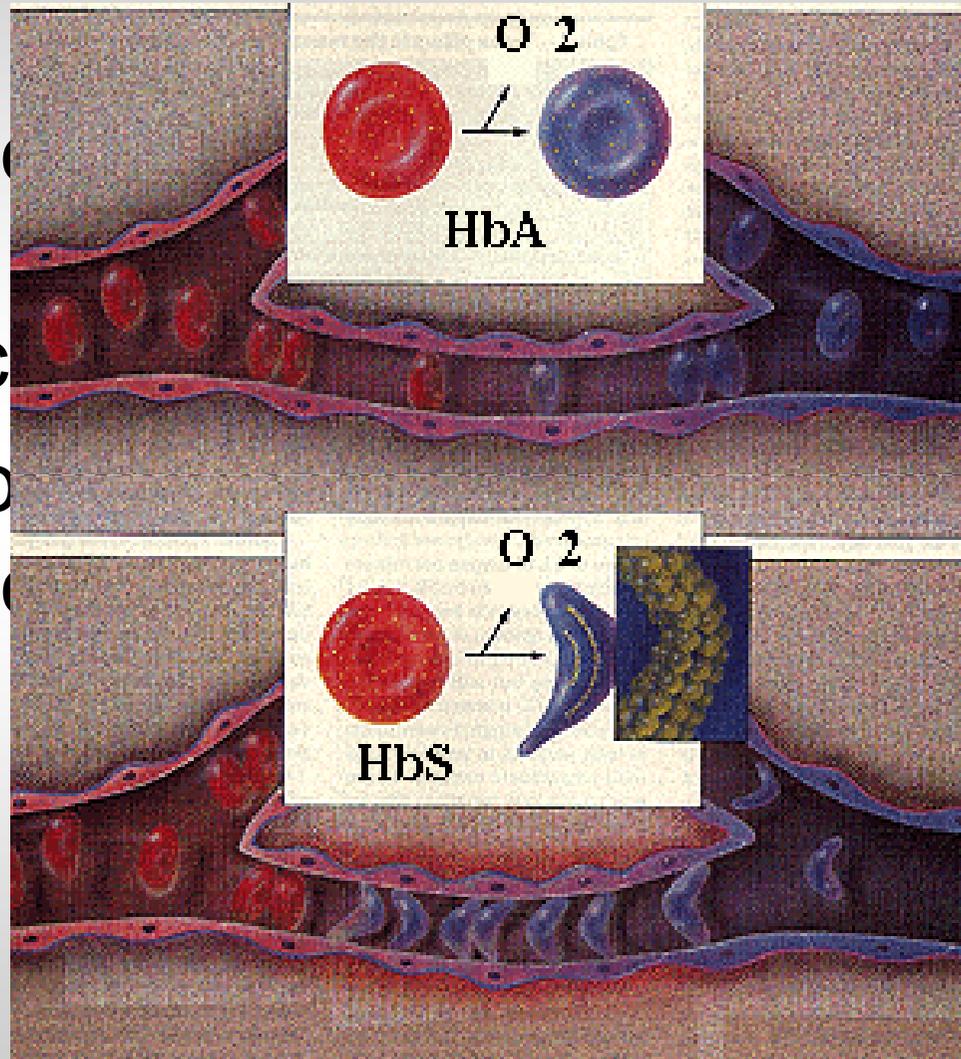
Disease name	β genotype	Hb electrophoresis	Phenotype
Sickle cell trait (HbAS)	$\beta A/\beta S$	HbS ~ 40% HbA2 Normal Rest HbA	Heterozygous "sickle cell trait" Clinically asymptomatic
SCD (HbSS)	$\beta S/\beta S$	HbS ~ 80-98% HbF 0-20% HbA None HbA2 Normal	Homozygous condition Most severe genotype
SCD (HbSC)	$\beta S/\beta C$	HbS 50% HbC 50% Minimal HbA2	Heterozygous for HbS and HbC with intermediate phenotypical severity Less severe than HbSS but retinopathy more common
SCD (S/ β^0 -thalassemia)	$\beta S/\beta^0$	HbA None HbA2 4-6% Rest HbS 0-25%	Heterozygous for HbS and thalassemia As severe as HbSS
SCD ($\beta S/\beta^+$ -thalassemia)	$\beta S/\beta^+$	HbA $\leq 35\%$ HbA2 4-6% HbF 0-20% Rest HbS $\geq 50\%$	Mild-to-moderate phenotype

HbA = adult hemoglobin; HbA2 = hemoglobin A2; HbAS = heterozygous HbS mutation; HbC = hemoglobin C; HbF = fetal hemoglobin; HbS = sickle hemoglobin; HbSC = sickle hemoglobin C; HbSS = homozygous HbS mutation; SCD = sickle cell disease.



Anemia a cellule falciformi

- il sangue è più viscoso e si coagula più facilmente perifericamente.
- Ciò causa un'obstruzione dei vasi per la mancanza di ossigeno e la presenza di globuli rossi falciformi.



Il sangue è più viscoso e si coagula più facilmente perifericamente.

Ciò causa un'obstruzione dei vasi per la mancanza di ossigeno e la presenza di globuli rossi falciformi.

Anemia a cellule falciformi

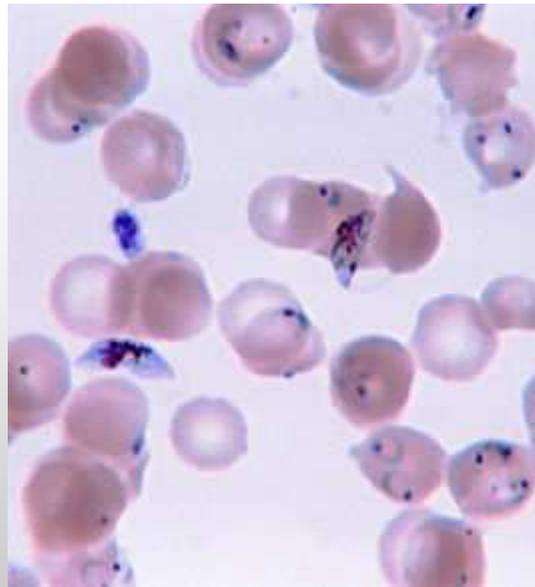
- **L'eritroexchange** ha lo scopo di sostituire le emazie falcemiche con emazie normali di donatore per riportare il valore di **HbS al di sotto del 30%**. E' un trattamento di prima linea nelle complicanze acute e croniche (sindromi vaso occlusive, sindrome toracica acuta, MOF multiorgan failure e stroke).

Anemia a cellule falciformi

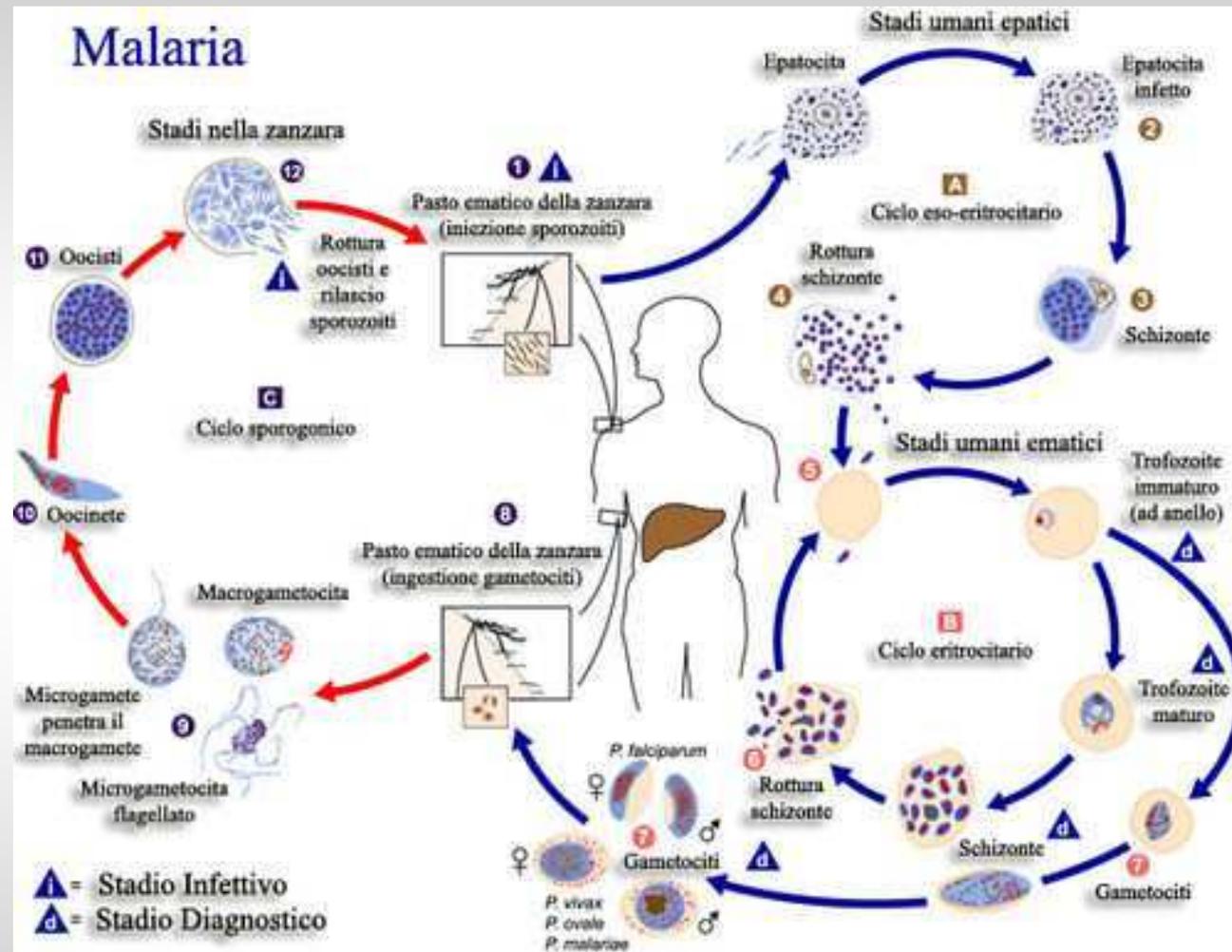
Un ciclo di sei procedure in 2 – 3 settimane può costituire un trattamento soddisfacente anche se nella nostra esperienza è stata sufficiente 1 procedura con scambio di 1, 1.2 litri di GRC per portare la quota di **HbS < 30%** ; difatti, mancando lo stimolo alla falcizzazione, si riduce anche la sintomatologia.

Malaria

La malaria è una malattia infettiva dovuta ad un protozoo, un microrganismo parassita del genere *Plasmodium*, che si trasmette all'uomo attraverso la puntura di zanzare del genere *Anopheles*

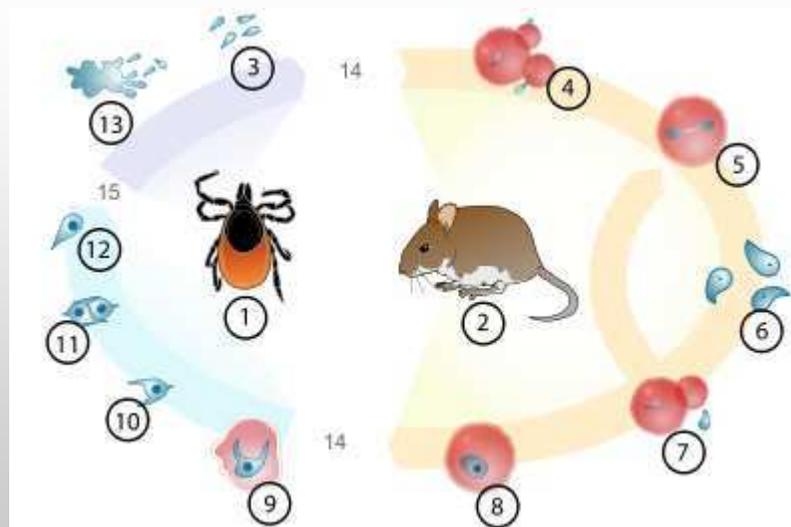


Malaria



Babesiosi

La **babesiosi** (o **piroplasmosi**) è una malattia infettiva causata da un protozoo del genere Babesia, capace di parassitare gli eritrociti di mammiferi ed uccelli, tra cui quelli umani. Viene trasmessa dalle zecche. Attualmente sono stati riportati, in letteratura, numerosi casi di babesiosi umana localizzati prevalentemente nel nord-est degli Stati Uniti d'America. In Europa la malattia è assai rara.

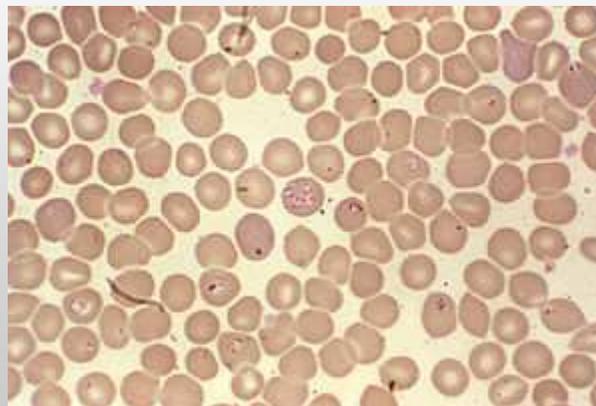


Babesiosi

inizia a svilupparsi a distanza di 1-6 settimane dalla puntura della zecca e può essere altamente variabile.

Nei casi più seri la malattia ha un decorso assai rapido e simile ad una malaria fulminante, con comparsa di febbre elevata (40 °C), malessere, spossatezza ed anemia, mialgia. In alcuni casi si è avuta comparsa di nausea, vomito, sudorazione notturna, ematuria e calo ponderale, eventi ritenuti associati ad una più elevata parassitemia. Può anche essere presente epatosplenomegalia.

L'anemia emolitica può durare da qualche giorno ad alcuni mesi nei casi più gravi, che tendono a verificarsi più frequentemente negli anziani e negli splenectomizzati.



Malaria e Babesiosi

L'eritroexchange trova il proprio razionale terapeutico nella **rimozione e nella sostituzione delle emazie infettate dai protozoi.**

I separatori cellulari automatici sono in grado di calcolare la quota di scambio necessaria per raggiungere l'ematocrito post trattamento desiderato
Un singolo trattamento (2 vol) può ridurre la frazione cellulare residua di circa il 10 – 15%.

Iperleucocitosi

Convenzionalmente definita per leucociti circolanti o blasti leucemici **> 100.000/mmc** e responsabile di sindrome da iperviscosità con leucostasi polmonare, cerebrovascolare e tromboembolismo

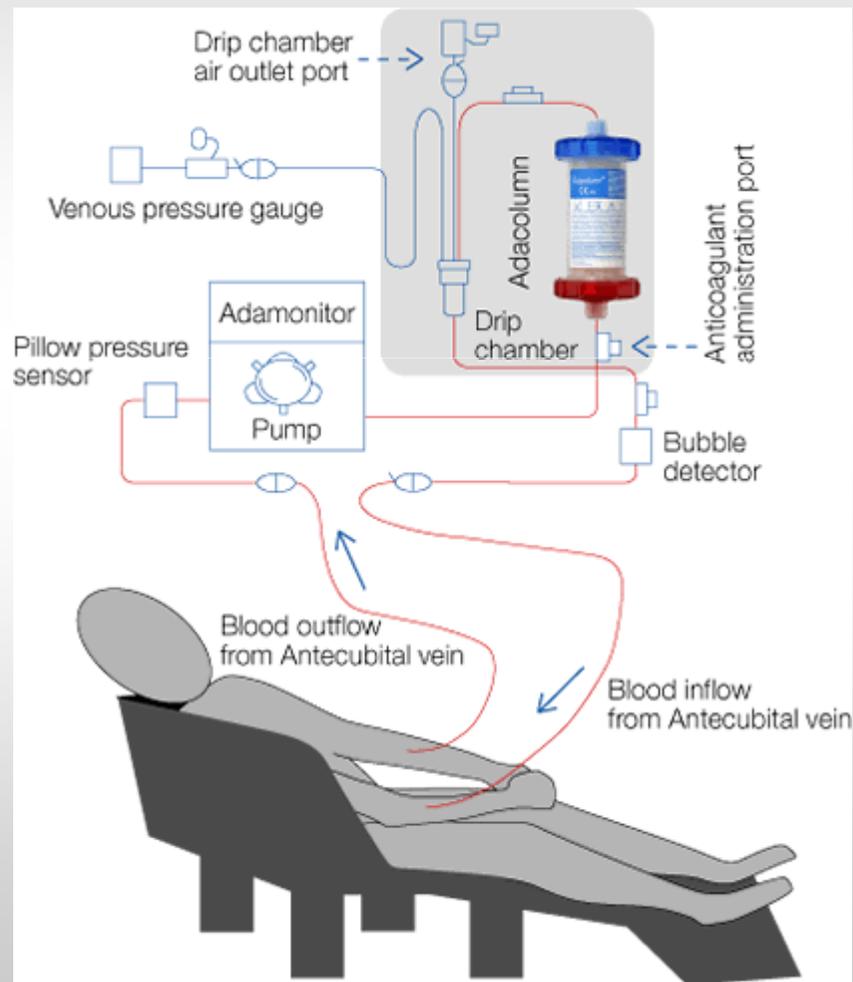
Iperleucocitosi

- Il razionale del trattamento di leucoaferesi è nella **riduzione rapida della quota cellulare** per limitare la sintomatologia e prevenire eventuali complicanze.
- **La frequenza del trattamento è giornaliera** ed anche due volte al giorno per trattamenti salvavita fino al raggiungimento di valori di sicurezza di leucociti e tali da permettere l'introduzione della chemioterapia.

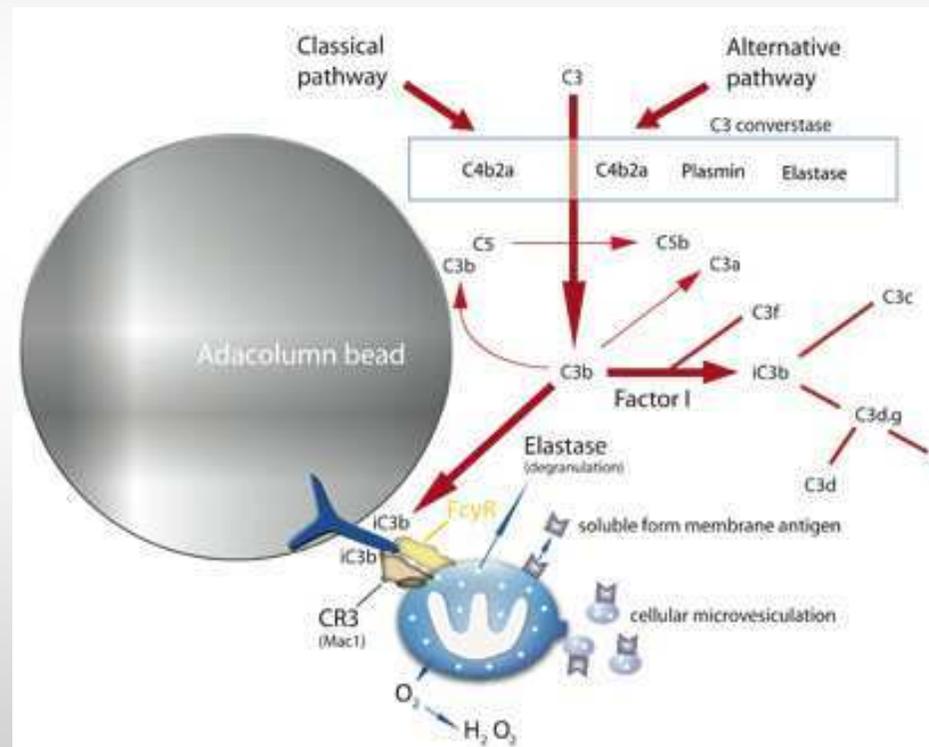
Malattie infiammatorie croniche del tratto gastrointestinale

- La colite ulcerosa ed il morbo di Crohn sono patologie croniche infiammatorie intestinali che beneficiano di trattamento citoaferetico mediante assorbimento su colonne di acetato (Adacolumn®) o colonne di fibre di poliestere (Cellsorba®). **Il razionale risiede nella rimozione di granulociti/monociti attivati, riducendo la produzione di citochine proinfiammatorie.**
- **Il trattamento consiste in una seduta aferetica alla settimana per cinque settimane.**

Malattie infiammatorie croniche del tratto gastrointestinale



L'adesione dei leucociti alle sfere di acetato di cellulosa di Adacolumn® è mediata dal recettore di Fcy, per cui l'adsorbimento è specifico per le cellule che trasportano recettori Fcy, p.es. monociti e granulociti attivati, e con l'adsorbimento dei leucociti attivati, Adacolumn® riduce la produzione di TNF- α nella circolazione sanguigna.



Emocromatosi ereditaria

- La forma ereditaria è responsabile dei depositi di ferro nel fegato, nel cuore, nel pancreas ed in altri organi con comparsa di patologie correlate quali insufficienza epatica, diabete, cardiomiopatia ecc. La rimozione periodica di eritrociti riduce significativamente il rischio di comparsa di tali patologie da accumulo di ferro.

Emocromatosi ereditaria

- Il trattamento con **eritrocitoaferesi** può comportare la sottrazione da 300 a 800 ml di concentrato eritrocitario ogni 2 – 3 settimane e con il mantenimento dei valori di HcT > 30%. L'obiettivo in questi casi è ridurre la ferritinemia a livelli accettabili, (solitamente > 1000 ng/ml all'inizio del trattamento) e cioè fino a valori intorno a 200-300 ng/ml.

Policitemia vera ed eritrocitosi

- E' caratterizzata dall'aumento della quota eritrocitaria di almeno il 25% rispetto ai valori normali sesso-specifici.
- Valori di ematocrito $> 60\%$ nell'uomo e $> 56\%$ nella donna sono spesso indicativi per eritrocitosi assoluta.
- Il volume rimosso si basa sul calcolo del volume totale e sul target di **ematocrito da raggiungere (di norma dal 42 al 45%)**. La frequenza del trattamento si basa sulla sintomatologia da iperviscosità e sui valori target da raggiungere.

Trombocitosi

- Il trattamento di **Piastrinoaferesi terapeutica** è indicato in pazienti affetti da sindromi mieloproliferative con elevati valori di piastrine, (di norma $> 1.000.000$ mmc. oppure > 600.000 se in presenza di complicanze tromboemboliche o $> 1.500.000$ se associati con forma acquisita di Von Willebrand e fenomeni emorragici)
- E' indicato **un trattamento giornaliero** (1,5 – 2 di volume ematico totale). Ciascun trattamento può portare alla riduzione della conta piastrinica dal 30 al 60%.

Graft Versus Host Disease

- E' conseguente al trapianto di cellule staminali allogeniche. La fotoaferesi extracorporea è indicata nel trattamento delle forme cutanee sia acute che croniche e con minor grado di raccomandazione, anche nelle forme non cutanee sia acute che croniche.
- Sono indicate **2 sedute in giorni consecutivi** ogni 1-2 settimane con risposta terapeutica dopo 2 – 6 mesi dall'inizio del trattamento.

Linfoma T cutaneo; micosi fungoide; sindrome di Sezary

La micosi fungoide e la sua variante leucemica, sindrome di Sezary, sono i tipi più comuni di Linfoma Non Hodgkin a cellule T Cutaneo.

La sua incidenza totale, comprese le sue varianti, è di 4 persone colpite ogni 1.000.000 di persone, per quanto riguarda l'età si mostra maggiormente fra i 40 e i 60 anni, predilige il sesso maschile

Linfoma T cutaneo; micosi fungoide; sindrome di Sezary

- L'interessamento cutaneo, **sempre presente**, si manifesta in genere sotto forma di chiazze eritematose, successivamente di placche infiltrate e poi di masse tumorali vere e proprie.



Linfoma T cutaneo; micosi fungoide; sindrome di Sezary

Terapia:

- Radioterapia
- Fototerapia
- **Fotochemioterapia con 8 MOP**
- Retinoidi (Vit A)
- Immunoterapia

Linfoma T cutaneo; micosi fungoide; sindrome di Sezary

- La fotoaferesi extracorporea è indicata per il trattamento della forma eritrodermica della Micosi Fungoide e, con un minore grado di raccomandazione, nella forma non eritrodermica.
- Sono indicate **2 sedute in giorni consecutivi ogni 2-4 settimane** con risposta terapeutica dopo 6 – 8 mesi dall'inizio del trattamento.

Conclusioni

- Il ruolo della citoaferesi terapeutica, negli ultimi anni è stato oggetto di consistenti e continue rivalutazioni in termini di appropriatezza e ricerca della maggior efficacia clinica nell'ottica della medicina basata sulle evidenze.
- Ciò anche in considerazione della valutazione rischio-beneficio e costo-beneficio di procedure ad elevata complessità, spesso attuate su pazienti critici.
L'applicazione rigorosa delle linee guida dell'ASFA appare quindi un efficace strumento di confronto clinico e di controllo sull'appropriatezza delle prestazioni nell'interesse, prima di tutto, dei pazienti che ne beneficiano.

grazie