

ATTUALITA' NEL TRATTAMENTO DELLE MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE

Quintini Gerlando, Bono Roberto.

Cattedra ed U.O. di Ematologia con Trapianto

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P.Giaccone" di Palermo.

Nel 1925, Eli Moschowitz descrisse per la prima volta il caso di una donna di 16 anni morta in seguito ad anemia, porpora, emiparesi e febbre. L'autopsia rivelò la presenza di numerosi trombi ialini soprattutto nelle arteriole terminali e nei capillari del cuore e del rene. Nel 1936 quattro simili casi furono riportati da Baehr il quale ipotizzò che i trombi ialini fossero secondari all'aggregazione piastrinica e nel 1947 Singer propose il termine di porpora trombotica trombocitopenica per descrivere questa malattia. La porpora trombotica trombocitopenica (PTT) è una grave forma di microangiopatia trombotica caratterizzata da aggregazione piastrinica disseminata con ischemia d'organo, severa trombocitopenia (con aumento dei megacariociti midollari) e frammentazione eritrocitaria. La frammentazione eritrocitaria è secondaria al passaggio dei globuli rossi attraverso il microcircolo parzialmente occluso dai trombi piastrinici. Il risultato è la presenza allo striscio periferico di schistociti pari al 1-4% o di più del totale dei globuli rossi e questo è fortemente sospetto per anemia emolitica microangiopatica.^{(1) (2)} I livelli sierici di LDH sono elevati come conseguenza dell'emolisi e della fuoriuscita dell'enzima dalle cellule ischemiche e/o necrotiche. Ischemia secondaria alla formazione di trombi in territori cerebrali e del tratto gastrointestinale sono comuni, può anche presentarsi insufficienza renale ma i cinque segni e sintomi associati alla PTT (la classica pentade: anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia, sintomi neurologici, insufficienza renale e febbre) difficilmente sono congiuntamente presenti. Nella pratica clinica la presenza di schistocitosi, progressivo calo della conta piastrinica, LDH elevata unitamente alla normalità dei test della coagulazione ed alla negatività del test di Coombs induce con forza il sospetto di un'anemia emolitica microangiopatica. Sotto il termine di microangiopatie trombotiche afferiscono numerose condizioni accomunate dalla sintomatologia sopradescritta ma che è possibile distinguere in base al meccanismo patogenetico, popolazione target e pattern di coinvolgimento d'organo. La PTT può essere distinta in primaria e secondaria. A sua volta la primaria può essere ereditaria o idiopatica. La sindrome emolitico-uremica (SEU) può essere classificata in forma ereditaria e acquisita. E' importante sottolineare come nella pratica clinica non è sempre facile distinguere la PTT dalla SEU e per tale motivo è stato coniato il termine comprensivo di PTT-SEU⁽³⁾ In aggiunta esistono le microangiopatie secondarie a: malattie autoimmuni, vasculiti, esposizione a farmaci attraverso un meccanismo di ipersensibilità come chinino, ticlopidina, clopidogrel o correlato alla dose come succede in caso di somministrazione di ciclosporina, tacrolimus o mitomicina C, agli inibitori della proteina fosfatasi 2B (calcineurina) frequentemente utilizzati come immunosoppressori nei trapianti allogenici di midollo osseo, fegato, rene, cuore e polmone; bevacizumab⁽⁴⁾; combinazione di agenti chemioterapici; radioterapia; gravidanza e post-partum; HIV⁽¹⁾

PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA

Patogenesi

IL fattore di Von Willebrand è prevalentemente rilasciato dalle cellule endoteliali dove si trova all'interno dei corpi di Weibel-Palade. Quando stimolate le cellule endoteliali rilasciano i multimeri del fattore di von Willebrand ad alto peso molecolare che rimangono ancorati alla membrana cellulare probabilmente grazie alla presenza di molecole di P-selectina^{(5) (6)} Agiscono stimolando il rilascio da parte delle cellule endoteliali dei multimeri elevate concentrazioni di citochine infiammatorie come IL-1, IL-6, TNF, IL-8, Shiga-tossine, estrogeni, istamina. I multimeri ad alto peso molecolare del fattore di von Willebrand hanno elevata affinità per la glicoproteina Ib α che fa parte del complesso recettoriale Ib/X/V per il VWF presente sulle piastrine. L'iniziale contatto tra i

multimeri ad alto peso molecolare del VWF e le piastrine determina attivazione e conseguente aggregazione piastrinica che coinvolgendo a cascata altre piastrine determina la formazione del trombo. Fisiologicamente nel plasma è presente un'enzima che appartiene alla famiglia delle proteasi zinco e calcio dipendenti il quale degrada i multimeri ad alto peso molecolare del fattore di von Willebrand in subunità monomeriche scindendo i legami peptidici nella posizione 842-843, tra una tirosina e una metionina. Tale enzima prende il nome di ADAMTS 13 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombo Spondin repeats, number 13). Il clivaggio dei multimeri ad alto peso molecolare di VWF impedisce quindi l'attivazione e l'aggregazione piastrinica. Una bassa o nulla attività dell'enzima ADAMTS13 determina una spiccata tendenza alla formazione di trombi nel microcircolo⁽⁷⁾ L'attività plasmatica di ADAMTS13 nei soggetti adulti sani è compresa tra 50 e 180%. Questa attività subisce riduzioni in presenza di malattie epatiche, tumori disseminati, condizioni di flogosi e malattie metaboliche croniche, gravidanza e neonati⁽⁸⁾ ma comunque non raggiunge mai i livelli <5-10% che determinano l'espressività clinica della PTT.

Forma ereditaria

La forma ereditaria di PTT, nota anche con il nome di sindrome di Upsaw-Schulman, è molto rara e deriva da un deficit congenito dell'enzima ADAMTS ed in particolare della proteasi 13 in una famiglia di metalloproteasi che racchiude 19 isoenzimi diversi. Questa proteina risulta codificata da un gene presente sul cromosoma 9q34. Sono state già individuate oltre 70 mutazioni (delezioni, alterazione dello splicing, frameshift, mutazioni missenso) di questo gene che viene trasmesso con carattere autosomico recessivo. L'enzima ADAMTS13 risulta sintetizzato prevalentemente a livello epatico dalle cellule stellate ma anche dalle cellule endoteliali e dai podociti glomerulari renali. In genere la malattia si presenta nella prima decade di vita o nella prima adolescenza. L'ittero neonatale può essere confuso con una incompatibilità materno-fetale. Un evento scatenante quale un'infezione o un'intervento chirurgico possono determinare la comparsa della classica presentazione con anemia emolitica e trombocitopenia. L'attività di ADAMTS13 è spesso compresa tra 5 e 10%. L'ADAMTS13 attivo è contenuto nel plasma fresco congelato, nella frazione povera del crioprecipitato (criosupernatante) e nel plasma trattato con solventi/detergenti: questa è la ragione del loro impiego terapeutico. L'emivita plasmatica dell'ADAMTS13 è circa 2-4 giorni anche se alcune molecole possono continuare la loro azione di clivaggio anche per un periodo più lungo. In futuro si prevede l'utilizzo di ADAMTS13 ricombinante.

Forma acquisita

È in assoluto la forma più frequente. È data dalla presenza di autoanticorpi della classe IgG che legano ADAMTS13 inibendo la sua attività di clivaggio sui multimeri VWF. L'epitopo preferito da questi autoanticorpi è la porzione distale ricca in cisteina di ADAMTS13, fondamentale per l'azione di clivaggio esercitata dall'enzima⁽⁹⁾ Sono stati descritti pochi casi caratterizzati dalla presenza di autoanticorpi non-neutralizzanti che accelerano la clearance dell'ADAMTS13. Questa forma comprende il 40-77% di tutte le forme di anemia microangiopatica trombotica. Gli studi demografici riportano una incidenza più alta nelle donne, con un rapporto 2-3:1, e nella razza nera afro-americana con un rapporto di 9:1 rispetto alla razza bianca caucasica, inoltre ha un picco di incidenza nella quarta decade.

Si presenta più frequentemente in forma acuta, con sintomi prodromici molto variabili da caso a caso come artralgie, dolori pleurici, fenomeno di Raynaud, febbre ed interessamento neurologico fluttuante (alterazioni del comportamento, paresi, afasia, cefalea). In qualche caso si manifesta un infarto cerebrale da embolizzazione, sintomatologia emorragica tipica delle piastrinopenie con petecchie ed emorragie mucose e anemia con pallore ed ittero. Non frequentemente può intervenire un danno renale con relativa insufficienza d'organo. Sono stati distinti due forme di PTT idiopatica o acquisita: acuta (circa i due terzi dei pazienti) e cronica-ricorrente in cui gli episodi di varia gravità si presentano ad intervalli irregolari.

L'attività inibitoria in saggi funzionali è riportata nel 38-95% dei pazienti. Il Test ELISA per la determinazione degli autoanticorpi anti-ADAMTS13 sembra avere una maggiore sensibilità rispetto alla misurazione dell'attività inibitoria. Ad oggi il maggiore valore clinico-prognostico è dato dai saggi di determinazione dell'attività di ADAMTS13 come marker per l'outcome clinico e la percentuale di ricaduta. Mettendo a confronto i pazienti con una deficienza non severa con quelli con deficit severo, questi ultimi raggiungevano percentuali di remissione maggiori (82-88%-20-75%) e una più bassa percentuale di mortalità (8-18%-18-80%)⁽¹⁰⁾. L'apparente incongruenza si spiega forse con il più alto numero di forme secondarie, per esempio la PTT post-trapianto di midollo, nel gruppo con deficit non grave. Nel setting con severa deficienza di ADAMTS13, Coppo et al hanno osservato che i pazienti con anticorpi inibitori anti-ADAMTS13 raggiungevano sostanzialmente una più lunga remissione clinica (21 vs 7 giorni) e richiedevano un volume maggiore di plasma rispetto a pazienti con attività inibitoria non misurabile⁽¹¹⁾. Sia la persistenza del deficit di ADAMTS13 che la presenza di anticorpi inibitori alla remissione clinica assume anche valore predittivo: la percentuale di ricaduta a 18 mesi è del 38,5% in pazienti nei quali l'attività di ADAMTS13 è non misurabile mentre è del 5% in quei pazienti con livelli misurabili.⁽¹²⁾ Queste osservazioni supportano l'idea che gli autoanticorpi anti-ADAMTS13 potrebbero persistere causando un deficit di ADAMTS13 e una conseguente suscettibilità ad un secondo input dato da uno stimolo infiammatorio con il successivo rilascio di multimeri ad alto peso molecolare di VWF e trombosi microvascolare.

La terapia d'elezione è il plasma-exchange (PE) che è in grado di rimuovere i multimeri ad alto peso molecolare di VWF, gli autoanticorpi anti-ADAMTS13 e le citochine che stimolano le cellule endoteliali a produrre i multimeri ad alto peso molecolare di VWF infondendo plasma contenente l'enzima attivo. A causa proprio del suo notevole impatto clinico è raccomandato iniziare la terapia il prima possibile dopo la diagnosi e se questo non fosse possibile è utile l'infusione di plasma fresco congelato (15-20 ml/kg). La terapia deve essere continuata fino alla completa risoluzione di segni e sintomi e alla normalizzazione dei test di laboratorio. L'esatto regime di PE non è stato standardizzato e può variare notevolmente da centro a centro tuttavia c'è ampio consenso su uno scambio di un volume plasmatico al giorno che può essere incrementato a 1,5, o in alcuni casi fino a 2 volumi plasmatici se la risposta non è ottimale. I sintomi neurologici migliorano sensibilmente spesso entro ore o giorni. I livelli di LDH tipicamente diminuiscono anche del 50% entro 3 giorni nei responders, la conta piastrinica tende a correggersi in media entro 5 giorni, mentre la normalizzazione della funzionalità renale è più tardiva. Dopo una iniziale risalita possiamo assistere ad un inaspettato calo della conta piastrinica. Questo fenomeno di "inhibitor rebound" è stato osservato in alcuni pazienti che rispondevano alla plasmateresi dopo 7-10 giorni e può essere messo in relazione con una refrattarietà nei confronti della plasmateresi continua. Sebbene la conta piastrinica rappresenta l'elemento più importante nel valutare la risposta clinica, i livelli di LDH dovrebbero essere monitorati poiché riflettono sia l'entità del tessuto ischemico che dell'emolisi. L'esperienza clinica suggerisce che livelli <1,5xN possono essere considerati un accettabile endpoint per discontinuare la procedura di PE. La schistocitosi periferica non ha valore predittivo nel mantenimento della remissione dopo cessazione del PE. Altri fattori prognostici al momento della diagnosi sono stati valutati quali età >40 anni, emoglobina <9gr/dl, febbre >38,5°C. Il tasso di risposta al PE è > 80%. E' considerata refrattaria la PTT i cui segni e sintomi ricorrono entro 30 gg dalla remissione, ricaduta invece se >30gg. Nel 10-20% dei pazienti che si mostra primariamente refrattario sono state proposte diverse terapie farmacologiche (steroidi, agenti immunosoppressivi ed immunomodulanti) con risposte interessanti. Il ruolo nella PTT della formazione degli autoanticorpi e dell'infiammazione costituiscono il razionale dell'impiego dei corticosteroidi. Tuttavia la loro efficacia rimane ancora non chiara così come la posologia.⁽¹³⁾ In una serie retrospettiva di casi, sette di otto pazienti hanno risposto alla vincristina 1,4 mg/m² al giorno 1 seguita da 1 mg nei giorni 4 e 7⁽¹⁴⁾. L'uso della vincristina si accompagna in genere ad un incremento rapido della conta piastrinica e dei livelli di ADAMTS13. Come meccanismo è stato

proposto l'interferenza con il legame VWF-piastrine. Altre terapie sono state proposte con successo variabile quali ciclofosfamide, azatioprina, immunoglobuline endovena, ciclosporina A e splenectomia. E' stato riportato che la splenectomia può indurre un alto tasso di remissione (50-100%) nei pazienti con PTT refrattaria e/o ricaduta, ma altri autori hanno riportato un'alta percentuale di ricadute soprattutto in quei pazienti dove era presente un severo deficit di ADAMTS13. La ciclosporina è stata paragonata con il prednisone in due diverse coorti di pazienti con PTT clinica⁽¹⁵⁾. La remissione è stata ottenuta in 10/12 (83%) pazienti nel gruppo del prednisone; tuttavia 6/10 (60%) svilupparono un nuovo episodio entro 30 gg. Nel gruppo della ciclosporina 8/8 (100%) raggiunsero la remissione. In nessuno di questi pazienti si è registrato un nuovo episodio. Inoltre si è ridotto notevolmente il numero di sedute di PE da 16 a 7 (p =0,029). Probabilmente il meccanismo risiede nell'indurre un effetto diretto sull'attivazione delle cellule endoteliali o l'apoptosi poiché persiste in questi pazienti un deficit di ADAMTS13 e un'attività inibitoria indotta dagli autoanticorpi.

Evidenze aggiuntive sulla necessità di avere come target il meccanismo immunologico alla base della PTT arrivano anche dalla provata efficacia del rituximab. E' un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CD20 presente sui linfociti B, usato da tempo nei pazienti affetti da linfoma e in quelli con malattie autoimmuni. La sua azione si esplica attraverso la clearance dei linfociti B, i principali produttori di anticorpi, tramite una citotossicità mediata da anticorpo, citotossicità complemento-mediata o inducendo direttamente l'apoptosi. La produzione di autoanticorpi anti-ADAMTS13 fa del rituximab un farmaco ideale nelle PTT, specialmente in quei pazienti che risultano refrattari alla terapia con PE o non eleggibili alla PE per serie complicanze quali nefropatie, pancreatite e ischemie cerebrali che peraltro possono rappresentare sintomi di un episodio acuto di PTT. Sebbene sia altamente promettente, i casi trattati con rituximab hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del farmaco lasciando irrisolte alcune questioni riguardanti la popolazione target, il timing e la durata della terapia e l' utilità della combinazione con il PE. Il rituximab è stato provato essere efficace nei trattamenti di PTT con o senza anticorpi anti ADAMTS13 anche se in questo ultimo caso il meccanismo non è ancora chiaro. Kameda et al hanno proposto che la deplezione de linfociti B indotta dall'anti-CD20 potrebbe ridurre l'eccessiva produzione di citochine e mantenere nel range la concentrazione dei multimeri di VWF. Analogamente, questo meccanismo potrebbe spiegare il successo della PE nei pazienti senza deficit di ADAMTS13 o in quelli con PTT secondaria. Questo farmaco potrebbe, quindi, giocare un ruolo di primaria importanza nei pazienti con PTT ad alto rischio cioè i pazienti che mantengono bassi livelli di ADAMTS13 e caratterizzati da un' alta probabilità di ricaduta ed essere utilizzato sempre in questa categoria di pazienti come mantenimento fino ad una remissione stabile sia clinica che laboratoristica. Sebbene dose e durata del trattamento non sono ancora del tutto codificati la maggior parte dei gruppi di studio utilizza il farmaco al dosaggio convenzionale di 375mg/m² una volta la settimana per quattro settimane. Ovviamente è sempre necessario bilanciare i rischi e i benefici dei differenti trattamenti: la PE è spesso associata a complicanze lievi-moderate connesse all'accesso venoso (infezione, trombosi del catetere) o alla procedura. Il rituximab è usualmente ben tollerato e le reazioni raramente portano a sospendere il trattamento. Comunque sono state riportate in letteratura complicanze a lungo termine come leucoencefalopatia multifocale progressiva, infezioni virali secondarie alla immunomodulazione, eventi cardiovascolari e tossicità renale. Recentemente Caramazza D et al. ha proposto una flow-chart per l'utilizzo del rituximab nella PTT in accordo con le evidenze degli studi pubblicati: in caso di PTT refrattaria al trattamento standard di PE dopo 7-14 giorni o in caso di ricaduta tardiva⁽¹⁶⁾. Una nuova terapia che si sta affacciando è l'infusione di un oligonucleotide disegnato per bloccare l'adesione delle piastrine tramite i recettori GP1b α ai domini A1 delle subunità monometriche del VWF.

SINDROME EMOLITICO-UREMICA

Si tratta di una anemia emolitica microangiopatica in cui l'interessamento renale è predominante nel quadro clinico di esordio. La distinzione clinica tra PTT e SEU non è sempre agevole quindi alcuni

autori hanno proposto il termine unificato di PTT-SEU. Esistono due forme di SEU: la forma primaria o idiopatica o ereditaria o Diarrea-neg e la forma secondaria o Diarrea-pos.

Forma ereditaria (Diarrea-neg)

Rappresenta il 5-10% di tutti i casi ed è dovuta ad un deficit di fattore H una proteina regolatoria del complemento. Questo determina una iperattivazione della frazione C3 del complemento e contestualmente un'attivazione della via alternativa del complemento. Una sindrome clinica molto simile è determinata dal deficit di altre proteine regolatorie del complemento come Fattore I (la sua funzione è quella di clivare il C3b) e il CD46/proteina cofattore di membrana. La trasmissione è autosomica sia recessiva che dominante. Le forme a trasmissione recessiva si caratterizzano per livelli di fattore H tra il 10 ed il 50%, ridotti livelli di C3 ed insorgenza in giovane età. Mentre le forme a trasmissione dominante si associano ad anomalie qualitative di fattore H ma non quantitative, normali livelli di C3 ed insorgenza in età avanzata e suscettibilità a gravidanza ed infezioni. Queste forme si possono giovare del PE o di infusione plasma fresco congelato. Il razionale di questo intervento è rimpiazzare il fattore H ma i livelli di ADAMTS13 sono normali e non è stata rinvenuta presenza di inibitori nella SEU per cui il ruolo del PE rimane ancora controverso. Il 50-75% dei pazienti progredisce verso un quadro di insufficienza renale che richiede trattamento dialitico. L'evoluzione si presenta comunque sfavorevole nel 50% dei casi. E' ancora in fase di sperimentazione l'utilizzo di eculizumab, anticorpo monoclonale anti-C5 che impedisce la formazione del complesso di attacco alla membrana e che potrebbe rivelarsi utile nella SEU ereditaria.

Forma secondaria (Diarrea-pos)

La patogenesi di questa forma è centrata sulla presenza di tossina Shiga, endotossina batterica prodotta da *Shigella dysenteriae*, e dalle tossine Shiga 1 e 2 prodotte da diversi ceppi di *E.coli* enteroemorragici tra cui *E.coli* O157:H7. Queste forme batteriche possono contaminare carne, latte, formaggio ed il bestiame rappresenta il principale serbatoio poiché non sono patogene per gli animali. Compare nel 9-30% dei bambini infetti dopo un episodio di diarrea ematica e rappresenta la forma più comune di SEU. Questo disordine è il risultato dell'ostruzione dei microvasi glomerulari da parte di trombi di piastrine e fibrina. Le tossine Shiga 1 e 2 (Stx1 e Stx2) stimolano le cellule endoteliali ma anche le cellule endoteliali del microcircolo glomerulare a produrre multimeri ad alto peso molecolare di VWF. Le piastrine aderiscono quindi in maniera rapida ai multimeri ad alto peso molecolare di VWF ma il clivaggio da parte dell'ADAMTS13 risulta alterato in presenza delle Stx1 e Stx2 poiché potrebbero interferire con il legame tra VWF e ADAMTS13. Tutto ciò avviene anche a livello dell'endotelio glomerulare determinando occlusione ed insufficienza renale acuta. La grande presenza di citochine in questa forma incrementa questi processi: IL-8, IL-6 e TNF- α stimolano a loro volta le cellule endoteliali alla produzione di multimeri ad alto peso molecolare di VWF. La penetrazione delle tossine all'interno delle cellule endoteliali glomerulari potrebbe causare un danno aggiuntivo e la conseguente esposizione del connettivo sub-endoteliale. Nei pazienti con SEU lieve, con oligo-anuria della durata inferiore alle 24 ore è sufficiente un attento bilancio idro-elettrolitico. Nei restanti casi si ricorre al trattamento dialitico. Il completo recupero è strettamente legato alla rapidità di inizio del procedimento emodialitico e alla durata breve del periodo di anuria. L'outcome clinico sembra essere peggiore nei pazienti con anuria prolungata, elevata conta leucocitaria, elevati livelli dei frammenti di protrombina, dell'attivatore tissutale del plasminogeno e dell'attivatore del plasminogeno 1, l'età avanzata. Hanno prognosi peggiore i pazienti con danno istologico esteso e quelli che presentano proteinuria per più di un anno dopo l'episodio iniziale. In trials randomizzati né l'infusione di plasma né il PE sembrano indurre benefici nei bambini o adulti con SEU Diarrea-pos. Molti esperti ritengono che sia da evitare l'uso di antibiotici poiché incrementa il rischio di progressione grazie alla lisi batterica e al rilascio di altre tossine ma questo non è stato confermato in una recente metanalisi⁽¹⁷⁾.

MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE SECONDARIE

Ciclosporina e tacrolimus

La ciclosporina è un nonapeptide ciclico mentre il tacrolimus è un macrolide ed entrambi agiscono determinando una inibizione della proteina fosfatasi 2B (calcineurina) soprattutto nelle cellule endoteliali e immunitarie. Le cellule endoteliali attivate dalla presenza del farmaco producono una grande quantità di multimeri ad alto peso molecolare di VWF e questo eccede la capacità di clivaggio di ADAMTS13 e quindi diventa più probabile la formazione di trombi nel microcircolo. Rappresenta la forma più comune di microangiopatia trombotica secondaria a farmaci. Si sviluppa nel 1-5% dei pazienti con trapianto renale trattati con CyA. Ha un esordio clinico assolutamente insidioso e sotto forma di una progressiva insufficienza renale non altrimenti spiegata, l'anemia emolitica o la trombocitopenia si sviluppano in circa la metà dei pazienti. Questa forma risponde generalmente ad una riduzione della dose o ad una temporanea sospensione del farmaco. Sebbene la prognosi sia buona, spesso i pazienti sviluppano una insufficienza renale cronica. L'utilizzo del PE è incerto.

Trapianto di midollo osseo

Negli adulti una microangiopatia trombotica che spesso clinicamente raggruppa PTT e SEU può seguire un trapianto di organo solido o di midollo osseo. Questo disordine interviene in circa il 6% dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo, mentre l'incidenza scende a 0,1-1% dei pazienti sottoposti a trapianto autologo. L'incidenza comunque potrebbe essere sottostimata a causa di diagnosi non fatte per effetto della presenza di reperti presenti comunque dopo un trapianto come schistocitosi e trombocitopenia. Le manifestazioni cliniche cominciano dopo circa un mese e la patogenesi è tutta centrata sul danno endoteliale dovuto a numerose cause. I fattori di rischio possono essere i seguenti: donatore mis-matched, irradiazione totale, regime di condizionamento pre-trapianto, utilizzo di Cy-A nel post-trapianto, infezioni da CMV sistemico, età avanzata, sesso femminile e GVHD. Sebbene i pazienti potrebbero avere una buona risposta in fase iniziale, l'efficacia della PE non è ancora stabilita e la mortalità spesso supera il 50% per complicanze infettive di natura opportunistica e GVHD.

Cancro e chemioterapici

L'anemia microangiopatica può rappresentare l'ultima evenienza in pazienti terminali con neoplasie maligne più spesso carcinomi del tratto gastrointestinale, polmoni e mammella. La presentazione clinica è spesso associata ad anemia emolitica con trombocitopenia mentre è meno frequente la presenza di alterazione renale e sintomatologia neurologica rispetto alla forma idiopatica o alla forma secondaria alla chemioterapia ed è prevalentemente dovuta ad alterazioni metaboliche concomitanti, metastasi cerebrali ed emorragie. La patogenesi non è ancora del tutto chiarita. La diagnosi in questi pazienti è molto complessa poichè in una percentuale piuttosto alta (25-80%) ritroviamo segni di coagulopatia disseminata (elevati livelli di prodotti di degradazione del fibrinogeno, elevato turnover del fibrinogeno). Ma la presenza di una microangiopatia trombotica in un paziente con neoplasia maligna disseminata e CID ricorre nel 5% quindi si ipotizza la presenza di fattori aggiuntivi come la proliferazione intimale indotta dalla formazione di emboli tumorali o la formazione di nuovi vasi tumorali non completamente endotelizzati. Il deficit di ADAMTS13 è assolutamente raro e la sopravvivenza si misura in settimane. La terapia è ovviamente rivolta alla riduzione della massa tumorale e si rivela spesso insoddisfacente. Non è stato ancora stabilito il ruolo del PE. Molti chemioterapici sono coinvolti nello sviluppo di una anemia microangiopatica. Molti pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia sviluppano nel tempo una anemia microangiopatica e ciò rende difficoltoso il calcolo del rischio attribuibile alla neoplasia o alla chemioterapia. Sono molti i chemioterapici incriminati: la mitomicina C rappresenta la causa più comune, sebbene siano coinvolti anche altri farmaci (gemcitabina, cisplatino, bleomicina, docetassolo, 5fluorouracile, deossicoformicina, carboplatino, interferone- α). Molti pazienti che hanno sviluppato una anemia microangiopatica secondaria a mitomicina-C hanno assunto una dose

cumulativa in eccesso di 60 mg⁽¹⁸⁾, ma la sindrome si può sviluppare anche con una minima esposizione. Molti casi (circa il 77%) si sviluppano entro 4 mesi dalla somministrazione e sono rari dopo 12 mesi. Si presenta spesso con anemia microangiopatica, piastrinopenia ed insufficienza renale. Circa il 15-20% dei pazienti accusa sintomi neurologici come cefalea, confusione. Si sono verificati molti casi di edema polmonare non cardiogeno (> 50%) e un deterioramento della funzione polmonare può avvenire dopo trasfusioni di concentrati piastrinici e/o di concentrati eritrocitari. La patogenesi è con molta probabilità dovuta ad un danno diretto endoteliale. Conferisce una prognosi grave, < 20% dei pazienti affetti risponde alla PE e terapia corticosteroidica ma >50% muore entro due mesi.⁽¹⁹⁾

Gravidanza

La gravidanza ed il post-partum sono periodi critici per l'insorgenza di malattie autoimmuni ed in particolare per la PTT. La diagnosi differenziale di anemia emolitica autoimmune in gravidanza è particolarmente difficile in quanto sono numerose le cause di anemia emolitica autoimmune: HELLP, preeclampsia, steatosi epatica acuta della gravidanza, lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi. Rappresenta circa il 7% di tutti i casi di PTT. E' più comune nel terzo trimestre o nel post-partum. Se non viene trattato la percentuale di mortalità è intorno al 90%. I livelli di ADAMTS13 fisiologicamente diminuiscono durante la gravidanza ma livelli molto bassi (<5%) sono tipici solo delle donne con PTT. La prognosi è migliorata drammaticamente con l'introduzione del PE e continuare la gravidanza non peggiora la risposta. Molte pazienti terminano con successo la gravidanza sebbene il rischio per il feto rimane elevato. Durante la gravidanza si può verificare anche la SEU, identificata in passato come nefroangiosclerosi maligna o insufficienza renale irreversibile del post-partum o coagulazione intravascolare del post-partum. Questo disordine compare soprattutto nelle primipare con anemia emolitica microangiopatica, piastrinopenia insufficienza renale ed ipertensione. In genere i sintomi ed i segni compaiono dopo 48 ore dal parto di una paziente con una gravidanza normale. La prognosi è severa. Il tasso di mortalità è alto circa il 50% e circa il 10-15% progredisce verso una insufficienza renale cronica⁽²⁰⁾ La risposta al PE e all'infusione di plasma è ancora incerta.

HIV

L'associazione tra infezione di HIV e PTT è stata messa in evidenza fin dal 1984. La patogenesi non è ancora chiara, probabilmente deriva dalle alterazioni endoteliali indotte da: HIV, infezioni opportunistiche, farmaci e citochine plasmatiche. Si verifica con più frequenza nei soggetti con AIDS clinica (alta carica virale e bassa conta dei linfociti CD4+). E' stato riportato un deficit dell'attività di ADAMTS13 in presenza o no di autoanticorpi ed è correlato con livelli alti di D-dimero. In genere risponde al PE e alla terapia antiretrovirale. Un tempo la prognosi era assolutamente infausta con morte entro 1-2 anni ma oggi si ottengono buoni risultati combinando terapia antiretrovirale, PE e terapia di supporto.

REFERENCES

1. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 2002;347:589-600.
2. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al Diagnostic criteria for hematopoietic stem-cell transplant-associated microangiopathy: result of a consensus process by an international Working Group. Hematologica 2007;92:95-100.
3. Amorosi EL, Ultmann JE, Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. Medicine 1966; 45: 139-159.
4. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2008; 358:1129-36.

5. Dong JF, Moake JL, Nolasco L et al. ADAMTS13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood* 2002;100:4003-9.
6. Padilla A, Moake JL, Bernardo A, et al. P-selectin anchors newly released ultralarge von Willebrand factor multimers to the endothelial cell surface. *Blood* 2004;103:2150-6.
7. Turner N, Nolasco L, Dong JF et al. ADAMTS13 cleaves long von Willebrand factor multimeric strings anchored to endothelial cells in the absence of flow, platelets or conformation-altering chemicals. *J Thromb Haemost* 2009;7:229-32
8. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001;98:2730-5.
9. Liu L, Choi H, Bernardo A, et al. Platelet-derived VWF-cleaving metalloprotease ADAMTS-13. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2536
10. Pos W, Luken BM, Hovinga JA et al. VH1-69 germline encoded antibodies directed towards ADAMTS13 in patient with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J thromb Haemost* 2009;7:421-8.
11. Mori Y, Wada H, Gabazza EC; Minami N, Nobori T, Shiku H, et al. Predicting response to plasma exchange in patient with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of VWF-cleaving protease activity. *Transfusion*. 2002;42:572-80.
12. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel S, Malot GA, Millot C, et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haem* 2005;132:66-74.
13. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibody features (Ig, isotype, titer and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS13 activity. *Blood* 2007;109(7):2815-22.
14. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, Quintini G, Iuliano F, Re R, Spedini P, Vianelli N, Zaccaria A, Pogliani EM, Musso R, Bobbio Pallavicini E, Quarta G, Galieni P, Fragasso A, Casella G, Noris P, Ascari E; Italian TTP Study Group. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol*. 2010 Jun;89(6):591-6. Epub 2009 Dec 23
15. Ferrara F, Copia C, Annunziata M, Spasiano A, Di Grazia C, Palmieri S et al. Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Haematol* 1999;78:521-3.
16. Catand SR, Jin M, Ferketich AK, et al. An evaluation of cyclosporine and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1162-4.
17. Caramazza D, Quintini G, Abbene I, Malato A, Saccullo G, Coco LL, Di Trapani R, Palazzolo R, Barone R, Mazzola G, Rizzo S, Ragonese P, Aridon P, Abbadessa V, Siragusa S. Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab. *Transfusion*. 2010 Jun 23.
18. Safdar N, Said A, Gangnon E, et al. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: A meta analysis. *JAMA* 2002; 288:966.
19. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: Analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 1989; 7:781.
20. Li PKT, Lai FM, Tam JSL. Acute renal failure due to postpartum haemolytic uraemic syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1988; 28:228.