



MALATTIERARELIGURIA

## MALATTIE RARE E RARISSIME SCHEMA Emergenza-Urgenza

Angelucci E.<sup>1</sup>, Giannoni L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. Ematologia e Centro Trapianti – IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova



Versione del 10.04.2020

# PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA ACQUISITA

La **Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)** è una sindrome acuta di diagnosi non facile ed immediata. La PTT è tutt'ora gravata da una mortalità di circa il 15% se non rapidamente diagnosticata e adeguatamente trattata. La forma acquisita è caratterizzata da un deficit severo della proteasi ADAMTS13 (con attività tipicamente < 10%) secondario alla presenza di un autoanticorpo diretto contro la proteina stessa; in tale situazione si realizza un accumulo di multimeri del fattore di von Willebrand sulla superficie endoteliale che porta alla deposizione di formazioni microtrombotiche con importante sequestro piastrinico.



**In Emergenza Urgenza contattare**  **A disposizione PS Liguri**

### Legenda:

**Nel box verde** indicazioni sulla valutazione del quadro clinico

**Nel box azzurro** indicazioni sul trattamento della patologia o delle sue manifestazioni

**Nel box arancione** i principi di gestione

## Principi generali

La PTT è stata a lungo considerata una patologia rapidamente fatale. Ciò fino all'introduzione negli anni '90 del trattamento con plasma-exchange (PEX) che ha radicalmente cambiato il decorso della patologia. Se il trattamento viene tempestivamente impostato la PTT acquisita va incontro a completa risoluzione in >80% casi. La PTT tende comunque a recidivare, nel tempo anche lungo, nella maggioranza dei pazienti. La recidiva è gravata da una mortalità nettamente inferiore rispetto all'esordio anche grazie alla maggior facilità di giungere a diagnosi precoce poiché il paziente sviluppa la capacità di riconoscere prontamente il corteo sintomatologico tipico.

La PTT è una delle poche vere emergenze (nel significato stretto del termine) ematologiche. Nel sospetto di PTT il triage deve essere urgente (assegnare un codice colore superiore a quello apparentemente dovuto) e in caso positivo avviare lo specifico trattamento. Anche nel caso di una diagnosi solo sospetta il trattamento plasmferetico deve essere avviato nelle 24 ore nei casi non severi e immediatamente nei casi severi.



MALATTIERARELIGURIA

## MALATTIE RARE E RARISSIME SCHEMA Emergenza-Urgenza

Angelucci E.<sup>1</sup>, Giannoni L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. Ematologia e Centro Trapianti – IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova



Versione del 10.04.2020

### Quadro clinico

Il quadro clinico si caratterizza per la presenza di:

- **Anemia emolitica microangiopatica**: anemia emolitica intravascolare di natura non autoimmune legata alla frammentazione meccanica degli eritrociti nel loro passaggio attraverso i micro-trombi a livello capillare. Si può osservare incremento degli indici di emolisi, presenza di schistociti e policromasia all'esame microscopico del sangue periferico, negatività del test di Coombs, emoglobinuria. I valori di Hb sono nella grande maggioranza dei casi <10 g/dl.
- **Trombocitopenia**: generalmente severa, <30000/ml. Un sanguinamento muco-cutaneo minore è osservato in oltre la metà dei pazienti. Emorragie maggiori sono eventi rari.
- **Compromissione neurologica**: i reperti neurologici sono comuni ma estremamente variabili: cefalea, stato confusionale, deficit focali fino a convulsioni, ictus, coma; queste ultime manifestazioni più severe sono osservate globalmente in meno del 20% dei casi.
- **Compromissione renale**: quadri di insufficienza renale acuta e anuria sono possibili ma poco comuni alla diagnosi di PTT e devono in prima istanza orientare verso diagnosi di microangiopatie trombotiche alternative (sindrome uremico emolitica, microangiopatia trombotica farmaco-correlata).
- **Febbre**

Il sospetto diagnostico di TTP deve essere sempre posto, indipendentemente dalla presenza concomitante di febbre o coinvolgimento d'organo (SNC, rene, intestino), in presenza di:

- Anemia emolitica microangiopatica
- Trombocitopenia severa
- Assenza di diagnosi alternative (altre microangiopatie trombotiche, coagulazione intravascolare disseminata, neoplasia metastatica).

La diagnosi deve essere confermata dalla definizione dei livelli di attività di ADAMTS13 <10%

La probabilità di trovarsi di fronte a una diagnosi di TTP può essere valutata tramite il PLASMIC score, che considera i seguenti parametri attribuendo a ciascuno un punteggio pari a 1:

- Piastrinopenia <30.000/microL
- Emolisi (reticolociti >2,5%, aptoglobina non dosabile, bilirubina indiretta > 2 mg/dl)
- Assenza di malattia neoplastica in fase di attività
- Assenza di trapianto d'organo solido o di cellule emopoietiche
- MCV < 90 fl
- INR <1,5
- Creatinina < 2 mg/dl

Uno score ≥6 ha dimostrato di avere una buona predittività di una attività di ADAMTS13 < 10%. Uno score intermedio (5) sostiene una diagnosi presuntiva di TTP.

La diagnosi clinica va affiancata ai test laboratoristici specialistici (determinazione dell'attività di ADAMTS13 e ricerca degli anticorpi anti-ADAMTS13); tuttavia la terapia iniziale con PEX non dovrà mai essere ritardata nell'attesa di questi risultati di fronte a una ragionevole diagnosi presuntiva.

**Diagnosi presuntiva**: anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia senza altre cause apparenti nel setting clinico appropriato.

**Diagnosi confermata**: deficit severo di ADAMTS13 (attività < 10%) + presenza dell'inibitore antiADAMTS13 in contesto clinico laboratoristico di diagnosi presuntiva responsivo al trattamento con PEX



MALATTIERARELIGURIA

## MALATTIE RARE E RARISSIME SCHEMA Emergenza-Urgenza

Angelucci E.<sup>1</sup>, Giannoni L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. Ematologia e Centro Trapianti – IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova



Versione del 10.04.2020

**Una attività di ADAMTS13 >20%** rende improbabile la diagnosi di PTT primitiva (possibile PTT secondaria) e consente la sospensione della plasmateresi.

Per riassumere, il work-up diagnostico iniziale dovrà includere:

- Emocromo completo con reticolociti
- Striscio di sangue periferico (ricerca schistociti)
- Profilo biochimico con creatinina + indici di emolisi (LDH, aptoglobina, bilirubina totale e frazionata)
- PT, PTT, fibrinogeno, D-dimero
- Test di Coombs diretto
- Prelievo per definire l'attività ADAMTS13 + ricerca anticorpi anti-ADAMTS13.

Importante: l'attività di ADAMTS13 deve essere determinata **prima dell'inizio delle sedute di plasmateresi. Prelevare 3 provette in sodio citrato (provette coagulazione) tenere in frigorifero se necessario** e inviarle al laboratorio se disponibile in sede o al laboratorio di riferimento.

Considerare indagini aggiuntive solo in casi selezionati:

- Imaging: può essere considerata in pazienti con severo coinvolgimento neurologico
- Esami microbiologici delle feci: da considerare in pazienti in cui la diarrea sia l'elemento clinico preponderante per ricerca tossina Shiga – microorganismi produttori tossina Shiga

### Trattamento

Il trattamento della PTT è sempre urgente.

La Plasmateresi è la terapia di scelta della PTT primitiva. L'infusione di plasma non è una procedura adeguata se non in attesa di poter effettuare una plasmateresi. In caso di non disponibilità della plasmateresi il paziente deve essere immediatamente trasferito in struttura in grado di effettuare plasmateresi quotidiane (compreso prefestivi e festivi).

La plasmateresi deve essere iniziata nelle 24 ore dalla diagnosi e immediatamente nei casi severi. I casi severi sono usualmente definiti come quelli con sintomi neurologici e/o Plasmic score intermedio o alto e/o severa deficienza di ADAMTS13.

In questi casi è mandatorio l'inizio immediato delle plasmateresi ed è consigliabile il trasferimento presso unità di terapia intensiva indipendentemente dalla apparente stabilità del quadro clinico.

#### Plasma-exchange (PEX) terapeutico

È il cardine del trattamento e deve essere avviata entro le 24 ore in presenza di diagnosi presuntiva di PTT (immediatamente se presenti sintomi neurologici); deve essere proseguita fino a normalizzazione della conta piastrinica per 3 giorni consecutivi (o definita diagnosi alterativa) senza strategia di "tapering".

#### Corticosteroidi

Associare prednisone 1 mg/kg/die per pazienti a rischio standard oppure alte dosi di steroidi in caso di presentazioni ad alto rischio (coinvolgimento neurologico e/o incremento indici di necrosi miocardica). Esempio di protocollo consigliato per pazienti ad alto rischio: metilprednisolone 125 mg 2-4 volte al giorno per tre giorni poi descalato a prednisone 1 mg/kg. Il "tapering" deve essere concluso entro 2.3 settimane.

#### Caplacizumab (Cablivi®)

È un anticorpo monoclonale umanizzato anti vWF, approvato in Italia per il trattamento iniziale della PTT dell'adulto in associazione con PEX ed immunosoppressori. Non è chiaro quale sia la collocazione ottimale del Caplacizumab nella pratica clinica ma alcuni Autori (JG George) suggeriscono il suo utilizzo iniziale nei



MALATTIERARELIGURIA

## MALATTIE RARE E RARISSIME SCHEMA Emergenza-Urgenza

Angelucci E.<sup>1</sup>, Giannoni L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. Ematologia e Centro Trapianti – IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova



Versione del 10.04.2020

casi ad alto rischio (vedi sopra). Bisogna però ricordare che in Italia il farmaco è stato approvato dall' ente regolatorio per il trattamento iniziale di tutti i pazienti e che la PTT ha tutt'ora una mortalità all' esordio del 15% circa. Nei trials registrazionali non si sono registrati decessi nei bracci con il Caplacizumab.

Protocollo di trattamento:

**Prima dose:** 10 mg (1 fiala) EV almeno 15 minuti prima dell'inizio della prima PEX.

**Dosi successive:** 10 mg (1 fiala) SC al termine di ogni seduta quotidiana di PEX per tutta la durata del trattamento aferetico, seguita da una iniezione SC giornaliera di 10 mg nei 30 giorni successivi all'interruzione del trattamento aferetico quotidiano.

Si raccomanda di avere a disposizione presso la farmacia ospedaliera le fiale necessarie ad iniziare il trattamento immediatamente ed effettuarlo per la durata di almeno 5 giorni (tempo necessario per approvvigionamento in caso di week -end con festivo aggiuntivo)

### Rituximab

Anticorpo monoclonale chimerico anti CD20 con effetto immunosoppressivo. In passato utilizzato principalmente per il trattamento della malattia ricaduta/refrattaria. Oggi, prima dell'avvento del Caplacizumab, si stava sviluppando la tendenza ad associare il Rituximab alla prima linea a seguito della dimostrazione della diminuzione del tasso di recidive e dell'allungamento del tempo alla recidiva (non della mortalità in acuto dei casi severi a causa della latenza dell'effetto).

Protocollo di trattamento:

375 mg/m<sup>2</sup> 1 volta / settimana per 4 settimane immediatamente dopo la PEX quotidiana.

## Principi di gestione dopo diagnosi e primo trattamento

Il paziente viene normalmente gestito in centri specialistici. Una volta ottenuta la remissione si ha usualmente una "restitutio ad integrum" ma la PTT tende comunque a recidivare anche a lungo termine. Questo almeno in epoca pre-Caplacizumab; non si hanno al momento dati a lungo termine di pazienti trattati in prima linea con Caplacizumab.

Non esistono schemi di controlli periodici in quanto la recidiva non è prevedibile.

Come sopra specificato normalmente il paziente è in grado di riconoscere l'aurea prodromica e si riesce ad avere una diagnosi immediata.

In caso un paziente si presenti al pronto soccorso dichiarando anamnesi, anche lontana, di PTT e segnalando gli stessi sintomi con o senza sintomatologia petecchiale o anemica deve essere sottoposto al work up già citato e trattato secondo gli stessi criteri descritti.

Esiste anche una forma cronica ma i pazienti sono usualmente già seguiti presso centri specialistici. In caso di acutizzazione di una forma cronica valgono i criteri diagnostici e terapeutici sopra esposti.

### Riferimenti:

- James G George and Adam Cuker. Acquired TTP: Clinical manifestation and diagnosis. UpToDate 2020. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) ( accesso Marzo 2020)
- James G George and Adam Cuker. Acquire TTP: initial treatment. UpToDate 2020. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) ( accesso Marzo 2020)
- Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. Lancet Haematol. 2017 Apr;4(4):e157-e164.
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana anno 161, numero 13. Venerdì 17 gennaio 2020. Pagine 57-58.

### Vedere anche Linee Guida di Emergenza Orphanet:

<https://www.orpha.net/data/patho/Pro/it/UrgenzaEmofilia.pdf>