www.medicalsystems.it
http://medicalsystems.editoria.com
ISSN 0394 3291

Caleidoscopio Italiano

Gabriella Giannini Maria Carla De Luigi
Alessandra Bo Mauro Valbonesi

TTP e sindromi correlate:
nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

146

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n°146 -Ottobre 2000 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

Caleidoscopio
Italiano

Gabriella Giannini Maria Carla De Luigi
Alessandra Bo Mauro Valbonesi

Servzio di Immunoematologia e Trasxfusionale -
Azienda Ospedaliera Ospedale San Martino -Genova

TTP e sindromi correlate:
nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

146

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

Testo. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

Bibliografia. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

Tabelle e figure. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

Unità di misura. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

Abbreviazioni. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

La porpora trombotica trombocitopenica (TTP) e le sindromi che possono correlarsi ad essa hanno quale aspetto patogenetico centrale la formazione di aggregati di piastrine e fibrina che formano dei trombi, probabilmente per un danno delle cellule endoteliali, che si verifica attraverso diversi meccanismo, che occludono le arteriole ed i capillari.

Sebbene queste condizioni siano poco frequenti perché la TTP, come sottolineato in questa monografia, ha una incidenza di un caso per milione per anno, i drammatici risultati che si possono ottenere con una diagnosi precoce e corretta impongono una perfetta conoscenza. Infatti se sino a pochi anni fa veniva considetata in tutto il mondo come una sindrome frustrante dal punto di vista terapeutico perché evolveva generalmente con il decesso del paziente oggi il 74-95% dei malati sopravvive se inquadrato tempestivamente in relazione al quadro clinico ed al particolare coinvolgimento degli organi.

Nonostante questi brillanti risultati, rimangono aperti numerosi problemi su varie modalità terapeutiche. Benché il plasma exchange (PE) costituisca il cardine del trattamento deve essere stabilito il ruolo dei farmaci che in genere vengono associati al PE: anti-aggreganti piastrinici, steroidi e vincristina. Sotto questo punto di vista, questa monografia, oltre ad avere il notevolissimo pregio di riassumere in maniera chiarissima tutti gli aspetti clinici di questa sindrome, descritta nel lontano 1924, apre anche una finestra sulle sperimentazioni attuamente in corso da parte del Gruppo Italiano PTT su queste problematiche. Infatti solo studi multi-centrici co-operativi, su una grande numero di pazienti, potranno definire meglio il corretto approccio terapeutico.

Per illustrare questo tema abbiamo la fortuna di ospitare la Scuola del Prof. Mauro Valbonesi. Il professor Valbonesi ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia e quindi la specializzazione in Medicina occupazionale ed in ematologia. Assistente e poi vice-direttore nella banca del sangue nell'Istituto G. Gaslini, è passato a dirigere la banca del sangue dell'Ospedale Rho-Milano, dell'Ospedale S. Corona di Milano, dell'Ospedale Generale di Saronno. Attualmente è Direttore dei Servizi di Immunoematolgia, Banca del sangue, Centro dell'emofilia dell'Ospedale S. Martino di Genova. Autore di 5

libri è stato Presidente della Società Europea di emaferesi e della Società Italiana per emaferesi. E' attualmente Presidente dell'Associazione Mondiale di Aferesi. Il Prof. Valbonesi fa parte, degli "Editors" del *Journal of Clinical Apheresis* e dell'*International Journal of Artificial Organs*. Fa inoltre parte del Bord della rivista *Scienze Trasfusionali* e della *Rivista Argentina della Tra - sfusione*. Ha pubblicato inoltre più di 500 articoli ed editoriali in giornali internazionali. E' stato relatore in meeting Scientifici nazionali e internazionali. I suoi contributi molto importanti ed innovativi sulla medicina trasfusionale riguardano l'ascitoferesi, la filtrazioni a cascata, la sequestrazione di globuli rossi e piastrine autologhe, la raccolta di multicomponenti, la doppia piastrinoaferesi.

La dottoressa Giannini Gabriella ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Genova e quindi la specializzazione in Ematologia generale. Successivamente ha conseguito il diploma di specializzazione europeo in Medicina Trasfusionale presso l'Università Louis Pasteur di Strasburgo. Attualmente è dirigente I livello fascia A presso il Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale dell'Azienda Ospedaliera Ospedale San Martino di Genova.

La dottoressa Maria Carla De Luigi ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Genova, quindi il diploma di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva con orientamento di Laboratorio e quindi quella in Microbiologia e Virologia presso l'Università degli Studi di Genova,. Ha prestato la Sua opera presso il Presidio Multizonale di Prevenzione, Laboratorio Biotossicologico, in qualità di dirigente Medico di I livello. Attualmente lavora presso il Servizio di Immunoematologia Trasfusionale dell'Ospedale S. Martino di Genova come Dirigente Medico di I livello.

La dottoressa Alessandra Bo ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Genova, quindi il Diploma di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva presso la stessa Università. Dopo aver lavorato come Assistente Medico di I livello presso il Laboratorio Analisi dell'Ospedale di Albenga e nel Presidio Multinazionale di Prevenzione di Genova è passata all Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale dell'Azienda Ospedaliera S. Martino di Genova.

Sergio Rassu

Introduzione

La porpora trombotica trombocitopenica (TTP) è una sindrome, descritta per la prima volta da Moschcowitz nel 1924 (1), caratterizzata da una pentade di sintomi considerata patognonomica: anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia, febbre, anormalità neurologiche e danno renale. Nel 1924 e fino al 1977 un sesto fattore sembrava poter caratterizzare la sindrome e cioé la quasi inevitabile conclusione con la morte del paziente: infatti alla fine degli anni 60 meno del 3 % dei pazienti sopravviveva (2). Fortunatamente dopo meno di un decennio quella che era considerata una condizione fulminante e fatale è diventata una malattia che può essere curata e giunge a guarigione in oltre il 90% dei casi. A questo risultato si è pervenuti non tanto per la progressiva introduzione nell'armamentario terapeutico degli steroidi, degli agenti immunosoppressivi, degli antiaggreganti piastrinici, della dialisi, dell'exanguino-trasfusione o della splenectomia, quanto per l'introduzione nella pratica clinica dello scambio plasmatico (3) o della più semplice infusione di plasma (4). In qualche modo la storia dei successi nella terapia della S. di Moschcowitz scorre parallela a quella del successo dello scambio plasmatico che, introdotto come sistema riduttivo dell'iperproteinemia nel mieloma di Waldenström o citoriduttivo nel trattamento delle leucosi, iniziava un percorso pieno di successi terapeutici di inestimabile importanza clinica, come riassunto nella tabella seguente:

	Malattia	**Bibliografia**
1975	Sindrome di Goodpasture	Lockwood (5)
1976	Miastenia grave	Pinching (6)
1977	Avvelenamento da amanita falloide	Mercuriali (7) Valbonesi
	TTP	Bukowski (3)
	Nefrite fulminante da immunocomplessi	Lockwood (8)
1978	S. di Guillain Barré acuta	Valbonesi Levy (9)
1979	Polineuropatie croniche disimmuni	Brettle (10)
	Sclerosi multipla	Schauff (11)
1980	Tempesta tiroidea	Ashkar (12)
	Filtrazione a cascata	Agishi (13) Valbonesi
	Crioglobulinemia	Berkman (14)

Tabella 1. Evoluzione tecnologica e principali applicazioni della plasmaferesi/scambio plasmatico dal 1975 al 1980.

Classificazione, varianti della TTP e sindromi correlate

La TTP, la Sindrome Emolitica-Uremica dell'adulto (HUS), quella infantile classica nota come Sindrome di Gasser, e le sue varianti atipiche senza colite emorragica e la pre-Eclampsia / HELLP (*Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) sono considerate attualmente come facenti parte del più ampio capitolo delle anemie emolitiche microangiopatiche. Nella figura 1 viene rappresentato lo spettro dell'espressione clinica e degli organi bersaglio preferenziali per le diverse ma embricate sindromi che riconoscono in un danno endoteliale micro-vascolare la causa primaria dell'anemia emolitica / piastrinopenica (15).

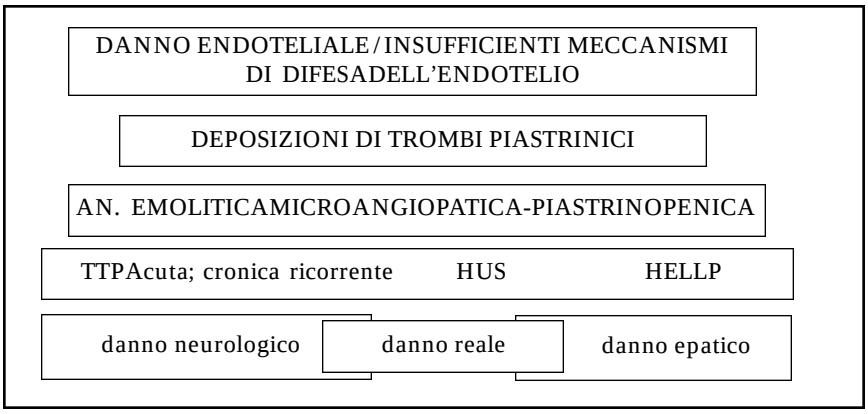

Figura 1. Lo spettro delle anemie emolitiche microangiopatiche.

In termini classificativi, attualmente, tutte le forme di TTP-HUS-HELLP, con esclusione della HUS epidemica infantile che segue una colite emorragica secondaria ad infezione più spesso da E. Coli 0157:47, vengono pragmaticamente classificate come riportato in tabella 2.

TTP-HUS primitive	86 pazienti
TTP-HUS secondarie	62
Gravidanza	16
Trapianto di midollo	16
Autoimmuni	15
Chinina	7
Eritromicina	7
Ciclosporina	1
Pentostatina	1
Ticlopidina	1

Tabella 2. Classificazione delle TTP-HUS (16) e casistica dell'Oklahoma Blood Institute (1989-1998).

Nelle forme classiche di TTP/HUS secondarie la sindrome sembra una complicazione e la patogenesi delle lesioni microtrombotiche è spesso caratterizzata da una vasculite con deposito di immunoglobuline nei vasi interessati. Comunque, che si tratti di forme secondarie o primitive, il fattore unificante è quello del danno endoteliale cui segue la formazione di microtrombi piastrinici e l'anemia emolitica microangiopatica.

Spesso i meccanismi patogenetici sono diversi e convergenti, come nel caso delle forme secondarie ad allotrapianto midollare o renale in cui il danno endoteliale è secondario a numerose condizioni quali l'azione dei farmaci citotossici, ciclosporina *in primis*, il rigetto acuto, la formazione di immunocomplessi o la presenza di infezioni. In caso di HUS secondaria a trapianti renali la rimozione del rene trapiantato sembra indurre la remissione. La situazione è più complessa in caso di forme secondarie a trapianto midollare allogenico specie di tipo *unrelated*, e la prognosi non è sempre favorevole. I primi 5 pazienti descritti (17-18) sono deceduti ma, se questanon è la regola, i casi di risposta favorevole sono piuttosto infrequenti.

Comunque le procedure di trapianto midollare sono procedure complesse, che determinano disfunzioni di vari organi e sistemi per il convergere di meccanismi patogenetici diversi come quelli determinati dalla somministrazione della chemioterapia, da radiazioni ionizzanti, da comparsa di riattivazioni virali o trasmissione di virus, da infezioni secondarie e soprattutto dagli effetti del trapianto stesso come responsabile di *graft versus host disease* (GVHD) e della tempesta citochinica che ne consegue certamente in causa nel determinare la MOF/SIRS (*Multi organ Failure/Systemic Inflammatory Response Syndrome*). Di conseguenza, anche se la sintomatologia di queste forme è caratterizzata dall'anemia emolitica-microangiopatica, dalla piastrinopenia, dal coinvolgimento renale e nervoso centrale, potrebbe essere più utile un inquadramento *a latere*, ed impiegare nella loro tassonomia il termine di *TTP-*

like syndromes che, restando prevalentemente descrittivo, non implica la necessità di meccanismi patogenetici identici tanto più che sindromi simili si riscontrano anche in patologia tumorale (carcinomi dello stomaco, polmone, fegato, linfomi, ecc.) indipendentemente dal trapianto o dalla chemioterapia.

Certamente sono meglio inquadrabili nell'ambito della TTP-HUS le forme di HELLP e non solo per le analogie cliniche. Già nel 1975 l'associazione della pre-eclampsia con anemia emolitica microangiopatica era stata segnalata e nel 1982 la pre-eclampsia era stata considerata, almeno da alcuni, una sorta di ponte tra la HELLP e la HUS del *post-partum* (19), anche in considerazione dell'efficacia del trattamento con scambio plasmatico (20-21). In realtà nel 1987 uno studio retrospettivo aveva già segnalato che la mortalità, che era del 68% in 65 gravide con TTP-HELLP non trattate con scambio plasmatico, scendeva allo 0% in caso di trattamento aferetico (22). Analogamente, in caso di HUS del *post-partum*, in 52 pazienti la mortalità passava dal 58% allo 0% dopo trattamento aferetico (23). Un passo successivo avvenne quando fu riconosciuto che gravide con TTP-HUS non traevano giovamento dall'induzione del parto mentre rispondevano adeguatamente allo scambio plasmatico (24). In caso di HUS *post-partum* la recidiva è o assente o non segnalata (25). La sindrome è spesso associata a patologie infettive batteriche, virali o rickettsiali (26-27).

Al di fuori della gravidanza, forme di anemia emolitica microangiopatica (TM) con danno renale e coinvolgimento del sistema nervoso centrale sono spesso secondarie a fattori infettivi o vaccinazioni. In particolare è frequente l'associazione di una TM con infezioni da E. Coli O157:H7 o Shigella dysenteriae che producono una tossina, la verotossina, che determina aggregazione piastrinica indiretta agendo su fattori plasmatici a loro volta attivanti i recettori IIb e IIIa della membrana piastrinica (28).

Anche altri batteri sono responsabili della comparsa di TM e tra questi il Campylobacter jejuni, la Yersinia enterocolitica, lo Streptococco pneumoniae e la Legionella pneumophila. Tra i virus oltre a quello influenzale, agli herpes-virus, al virus di Epstein Barr, le associazioni più frequenti sono quelle con l'HTLV-I (29) e l'HIV che sembrano indurre specificatamente l'apoptosi delle cellule endoteliali microvascolari (30). Anche il virus HCV è spesso associato alle TM ed è talora indicato come responsabile di forme ricorrenti (31).

Associazioni tra la TTP-HUS con vaccinazioni e con malattie mediate da immunocomplessi come il Lupus Eritematoso Sistemico, la Poliarterite nodosa, la Polimiosite, l'Endocardite batterica subacuta, l'Artrite reumatoide e la Sindrome di Sjögren sono state ripetutamente descritte (32 - 33 -34). Talora la TTP precede il Lupus Eritematoso Sistemico come in un caso descritto da Di Pietro (35). Isolate segnalazioni hanno associato la TTP-HUS a procedure chirurgiche come interventi di aneurismi arteriosi cerebrali (36), by-pass femoro-poplitei (37), isterectomia e colecistectomia (38). Queste asso-

ciazioni, come quella con un intervento per sarcoma cardiaco (39), restano episodiche e non sembrano rimarcare una vera associazione chirurgia / TTP-HUS. Un'associazione che invece sembra proporsi come entità clinica a sè è quella tra la TTP ed il by-pass coronarico (40).

Tre dei cinque casi descritti sono sopravvissuti a seguito di terapia con scambio plasmatico. Attualmente l'associazione è stata riportata in una cinquantina di casi che rispondono appropriatamente allo scambio plasmatico. L'incidenza calcolata è stata dello 0,5% tra i pazienti sottoposti a by-pass coronarico, contro una media dello 0,002% su tutte le ospedalizzazioni dello stesso periodo (40). Egualmente stabilita è una seconda associazione in ambito cardiochirurgico-cardiologico, quella cioè ticlopidina - TTP che spesso si verifica entro 3 settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco (41-42) ed ha decorso fulminante nonostante un'adeguata terapia aferetica (43). Quest'associazione è sorprendente anche se la ticlopidina non è più considerata farmaco di prima scelta nel trattamento della TTP-HUS, come indirettamente deducibile dal suo mancato inserimento nel *trial* recentemente importato dal gruppo italiano per la PTT (44).

Patofisiologia

Caratteristica della TTP-HUS è la presenza di trombi fibrino-piastrinici intravascolari e più precisamente nei capillari e nelle arteriole precapillari. E' per lo più accettato che la sindrome sia correlata a fattori che regolano l'interazione piastrine-endotelio, anche se non è del tutto chiaro se il difetto basale sia primitivamente endoteliale, piastrinico o plasmatico. Molte ipotesi patogenetiche sono state proposte nel corso degli anni, come riassunto nella tabella 3 dove vengono anche riportati schematicamente gli interventi terapeutici conseguenti.

Come si può dedurre dalla tabella 3 i meccanismi patogenetici chiamati in causa nella TTP-HUS sono numerosi e dimostrativi della scarsità di certezze che continuano a caratterizzare questa sindrome. Non è nota una causa precipitante singola anche se tutti i casi sembrano secondari, in qualche modo, ad un evento scatenante, più spesso immunologico o infettivo, ma anche disormonale, tossico, tumorale. La sindrome potrebbe rappresentare una via comune di malattia, simile a quello che si verifica nello shock. A molte cause o concause seguirebbe una risposta patofisiologica comune. L'esistenza di cause scatenanti diverse potrebbe anche spiegare la variabilità della risposta ai diversi tipi di terapia.

Pur nella incertezza dominante esiste almeno un punto fermo: la sindrome è la conseguenza di un'attivazione piastrinica-endoteliale che determina da una parte, la liberazione di quantità anomale di fattore di von Willebrand che a sua volta determina una aggregazione piastrinica e, dall'altra, l'insufficienza dei meccanismi di compenso. Per lungo tempo è stato ritenuto che la TTP-HUS fosse causata dalla presenza in circolo di qualche fattore aggregante le piastrine (PAF-*platelet aggregating factor*) e che non fosse necessario altro fattore concausale a livello endoteliale.

La dimostrazione dell'attendibilità di questa ipotesi si è dimostrata con gli studi morfologici di Harkness (60) e di Asada et al (61) che hanno evidenziato da una parte, l'assenza di danno endoteliale nei vasi cerebrali di pazienti affetti da TTP, di infiammazione peri-vascolare e di fibrinogeno in trombi piastrinici e, dall'altra, la presenza di fattore di von Willebrand nei trombi piastrinici, pure in assenza di fibrinogeno.

Venne così dimostrato il ruolo del fattore di von Willebrand (vWF) come agente responsabile dell'aggregazione piastrinica intravascolare. Il vWF è una macromolecola costituita da numerosi monomeri di peso molecolare di circa 280.000 dalton. I monomeri sono collegati da ponti disolfuro a formare multimeri di vario peso molecolare nel *range* di milioni di dalton (62). Il vWF multimero è prodotto dalle cellule endoteliali e dai megacariociti ed ha come

Anno	Possibile Meccanismo patogenetico	Proposta terapeutica	Bibliografia
1977	Assenza di un inibitore dell'aggregazione piastrinica	Inibitori funz. piastrine, PEX	Byrnes(4)
	Anticorpi antiendotelio	steroidi, PEX, vincristina, splenectomia	Wall (45)
	Vasculite da immunocomplessi		Bayer (46)
1978	Assenza di stimolo alla sintesi PGI_2	PEX	Remuzzi (47)
1979	Assenza dell'inibitore del PAF	PEX	Lian (48)
	Diminuita attività plasmatica delle cellule endoteliali	PEX	Kwaan (49)
1981	Assenza di un fattore stabilizzante la Prostaglandina (PGI_2 *stabilizing factor*)	PEX	Chen (50)
1982	Difetto nella sintesi / scissione di multimeri di vWF	PEX	Moake (51)
1984	Immunosoppressione anti-idiotipica	IgG e.v.	Lian (52)
1985	Eccesso di multimeri di vWF	Crio-supernatante plasmatico come sostituzione per PEX	Moake (53)
	Auto-anticorpi anti-endotelio	Immunoassorbimento con proteina Stafilococcica A.	Watson (54)
1994	Eccesso di multimeri di vWF	Filtrazione a cascata	Valbonesi (55)
	" "	PEX con plasma trattato con solvente / detergente	Moake (56)
1997	Deficit congenito metalloproteinasi	PEX	Furlan (57)
	Auto anticorpi Anti Metalloproteinasi	PEX	Tsai (58)
1998	Auto anticorpi-disimmunità	Autotrapianto di PBSC	Musso (59)

Tabella 3. Meccanismi patogenetici ritenuti responsabili della sindrome TTP-HUS.

luogo di deposito sia le piastrine a livello degli a granuli sia le cellule endoteliali a livello dei corpuscoli di Weibel-Palade. Il vWF viene prodotto dai megacariociti e dalle cellule endoteliali in multimeri di dimensioni superiori a quelle dei multimeri presenti nel plasma normale.

Questi multimeri sono definiti "*unusually large multimers*" ed hanno una elevata capacità di legarsi alla membrana delle piastrine attraverso i recettori GPIba e GPIb-IX-V ed i complessi GP IIb-IIIa (a IIb b_3) determinandone l'aggregazione in condizione di elevato *shear stress* (63-64). La presenza di multimeri di vWF di dimensioni abnormemente grandi (*unusually large* vWF *multimers* / UL $vWFm_S$) nel plasma di pazienti con TTP-HUS sembra correlare con l'episodio acuto o recidivato (8) ed addirittura la quantità di vWF adesa alle singole piastrine è aumentata significatamente durante l'acuzie della sindrome senza correlazione con l'attivazione piastrinica indicata dall'aumento della P-selectina (CD-62) che pure è contenuta come il vWF negli a granuli piastrinici (65).

In condizioni normali gli $ULvFm_S$ in circolo sono scissi reversibilmemte da una reduttasi dei ponti disolfuro (66-67), ed il processo è reso irreversibile dall'azione di un'altro enzima proteolitico, la vWF metalloproteinasi, che è presente anche nel criosopranatante del plasma normale. Lo studio di questo processo ha permesso recentemente di individuare altri 2 meccanismi possibilmente implicati nella patogenesi della TTP-HUS e segnatamente il deficit familiare di metalloproteinasi (57) e quello acquisito da inibitore circolante, presumibilmente di tipo autoanticorpale IgG (58).

La causa della formazione transitoria o intermittente dell'autoanticorpo anti-metalloproteinasi è sconosciuta ma ne è significativa l'associazione con altre malattie disimmuni, LES *in primis*. La TTP familiare descritta da Furlan (57), da ridotta o assente attività metalloproteinasica fornisce anche una spiegazione alle varianti cronico-intermittenti di TTP-HUS ad esordio durante l'infanzia con episodi ravvicinati a 3-4 settimane di intervallo.

In questi casi si verificherebbe l'accumulo in circolo di $ULvFm_S$ perchè la metalloproteinasi sarebbe prodotta in quota inadeguata (o avrebbe ridotta stabilità o attività) determinando quindi l'insufficienza relativa dell'enzima rispetto al substrato (56). Successivamente Furlan, Tsai e Lian (57-58) riportarono dati relativi ai loro studi eseguiti su pazienti adulti con episodi iniziali o intermittenti di TTP. Essi trovarono che 40 dei 42 pazienti studiati avevano un deficit dell'attività della metalloproteinasi durante, ma non dopo, l'episodio acuto di TTP. In 28 dei 32 pazienti ulteriormente studiati, fu riscontrato un'inibitore della metalloproteinasi. L'inibizione della metalloproteinasi è risultata essere sempre mediata da un autoanticorpo IgG.

Il deficit della metalloproteinasi sembra essere specifico della TTP, non essendo stato rilevato in pazienti con trombocitopenia, trombosi od emolisi. In uno studio retrospettivo del 1998 (57), Furlan conferma l'associazione tra

il deficit della metalloproteinasi ed il manifestarsi della TTP. Secondo Furlan, il deficit può essere ereditario, in caso di TTP familiare o acquisito, in seguito ad un meccanismo autoimmune, in caso di TTP non familiare. Al contrario dimostra che nè un'anomalia strutturale del fattore di von Willebrand, che ne aumenti la resistenza alla metalloproteinasi, nè un deficit della metalloproteinasi stessa, sono coinvolti nella patogenesi della sindrome emolitico-uremica acquisita o familiare.

Il deficit della proteasi clivante il fattore di von Willebrand in pazienti con TTPe la normale attività della proteinasi clivante il fattore di von Willebrand in pazienti con sindrome emolitico-uremica potrebbe, secondo Furlan, essere discriminante tra queste due sindromi fino ad oggi difficili da distinguere. Riguardo alla presenza degli schistociti in pazienti affetti da TTPsi è in primo tempo ipotizzato che essi fossero il risultato di un danno a carico dei globuli rossi costretti a passare attraverso vasi del microcircolo parzialmente occlusi dagli aggregati piastrinici. E' stato recentemente scoperto che gli eritrociti giovani hanno sulla loro superficie recettori capaci di legare i multimeri ULvWF.

E' pertanto possibile che i reticolociti, che entrano in circolo in risposta all'emolisi durante l'episodio di TTP, si leghino ai multimeri ULvWF secreti dalle cellule endoteliali e che poi vengano distrutti nel microcircolo.

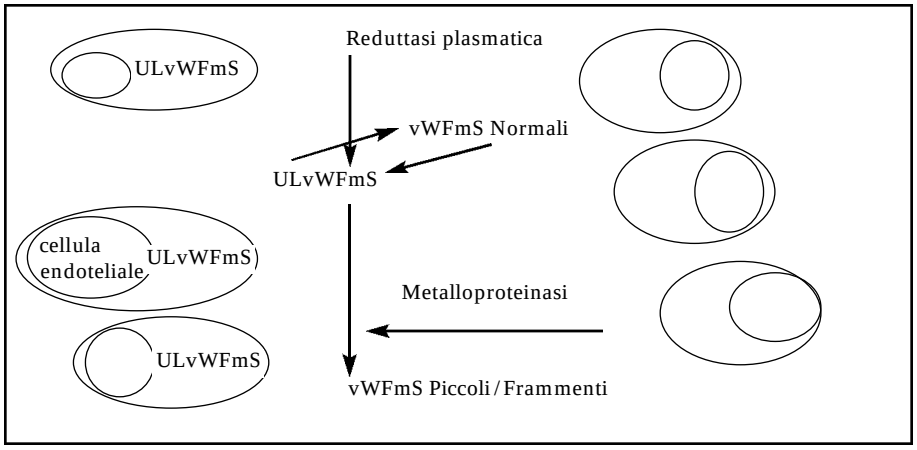

Figura 2. Rappresentazione schematica delle attività enzimatiche coinvolte nello "smaltimento degli ULvWFmS". Un'alterazione del processo per scarsità di reduttasi e/o metalloproteinasi o per inibizione auto-anticorporale di questi enzimi determinerebbe l'accumulo di ULvWFmS che aggregherebbero in circolo le piastrine causando la TTP-HUS. Anche un danno endoteliale diffuso, liberando ULvWFmS in quantità eccessiva rispetto alle potenzialità degli enzimi, potrebbe essere causa della sindrome di TTP-HUS

Il ruolo patogenetico degli ULvWFm$_S$ nel determinare l'aggregazione piastrinica in condizione di elevato *shear stress* è dimostrato dal fatto che per iniziare il fenomeno è necessaria una modestissima quantità di vWF adeso alla membrana piastrinica (56- 68-69) e che la quota è ridotta se si tratta di ULvWFm$_{S,}$ poichè questi sono capaci di legarsi ai complessi GP IIb-IIIa di piastrine attivate dall'ADP. E' stato anche dimostrato che gli ULvWFm$_S$ rilasciati dalle cellule endoteliali in corso di TTPsono estremamente attivi nel mediare l'aggregazione piastrinica indotta da *shear stress.* Gli aggreganti piastrinici depositati nei microvasi generano un ulteriore aumento delle forze implicate nello *shear stress* generando un circolo vizioso che induce una sempre maggiore deposizione di trombi piastrinici con riduzione progressiva del lume microvascolare fino alla sua quasi completa occlusione (70). Il successivo passaggio attraverso questi vasi di eritrociti ne determina la frammentazione per fenomeni meccanici. L'anemia emolitica microangiopatica susseguente è caratterizzata sia dalla presenza di fenomeni di frammentazione eritrocitaria (schistocitosi) che dalla comparsa in circolo di enzimi normalmente contenuti nella membrana eritrocitaria, quali: LDH, ALT, AST, ADP / ATPed emoglobina che sono i parametri di laboratorio indicativi dell'emolisi. In corso di TTP-HUS queste sostanze non sono di esclusiva provenienza eritrocitaria, ma, come dimostrato da Cohen et al (71), hanno anche origine muscolare. Il danno muscolare, a sua volta, sarebbe secondario alle turbe da aggregazione piastrinica microvascolare (71). L'emolisi microangiopatica, a sua volta, è responsabile almeno in parte dell'aumento del livello sierico di alcuni enzimi intra-eritrocitari quali la latticodeidrogenasi (LDH) ed, in termini generali, la schistocitosi e l'aumento della LDH hanno lo stesso andamento nel corso dell'episodio di TTP-HUS. Alla schistocitosi corrisponde l'aumento delle LDH che può raggiungere livelli estremamente elevati, fino alle 10.000 U / mL. Egualmente sembra esistere una correlazione inversa tra la trombocitopenia ed il livello della LDH. In termini reali, mentre la correlazione trombocitopenia / LDH è sostanziata da fatti clinici ed anatomopatologici, già lo stesso non è sostenibile per il rapporto danno eritrocitario / aumento della LDH. Questo assunto che trova ampia accettazione non è sostenibile sulla base dello studio degli isoenzimi della LDH (71). In caso di TTP gli isoenzimi LDH1 e LDH2 tipicamente intraeritrocitari non sono molto elevati, LDH3 è normale come sostanzialmente normale è la LDH4, mentre la maggior quota isoenzimatica è costituita da LDH5 di derivazione epatica e muscolare a dimostrazione del fatto che l'aumento delle LDH è indice, più che di emolisi, di danno ischemico tessutale diffuso. Nella tabella seguente viene riportata, adattata, l'esperienza originale di Cohen et al (71) su 10 casi studiati in termini di isoenzimi.

Paziente	Hb / dL	Bilirubina mg / dL	Conta piastrine x 10^9 / L	LDH Tot. U / L n.108-215	LDH1 % n. 12-33	LDH2 % n.28-40	LDH3 n 13-30	LDH4 n. 6-16	LDH5 n. 2-13
1	9	3.1217	18	1.595	22	38	20	8	13
2	8.5	3.1	17	1914	21	27	18	13	21
3	8.8	-	21	2423	18	23	18	16	25
4	8	0.4	4	627	28	30	15	10	16
5	6.9	1.3	18	1.315	20	35	22	9	14
6	9.9	1.6	37	2347	27	29	17	12	15
7	9	1.6	20	1322	22	42	14	4	17
8	8.5	1.2	26	2035	22	25	19	11	23
9	8	2.8	21	2777	18	24	18	17	23
10	8.1	2.9	21	4265	19	24	18	15	23
Media	8.5	2.0	22	2063	21.7	32.1	17.9	11.5	19.0

Tabella 4. Gli isoenzimi della LDH in 10 casi di TTP classica/primitiva.

In termini grafici la distribuzione degli isoenzimi della LDH è riportata nella fig n. 3 tratta dal lavoro originale di Cohen et al (71).

Isoenzimi autoptici in casi di pazienti deceduti in corso di TTP (72-73). Ciò non toglie l'utilità della valutazione seriata dei livelli di LDH per la valutazione dell'efficacia della terapia ed indirettamente anche del grado dell'emolisi.

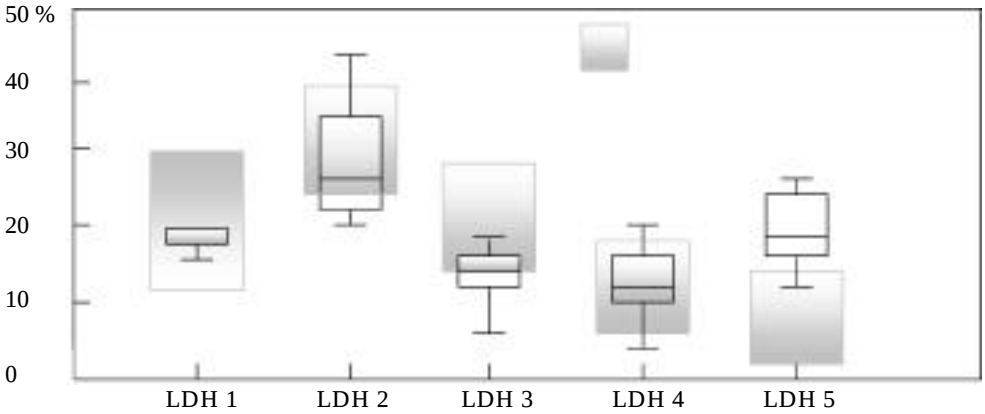

Figura 3. Distribuzione degli isoenzimi della LDH nei 10 casi di TTP classica/primitiva. Le aree ombreggiate rappresentano la percentuale normale degli isoenzimi.

Anatomia patologica

La TTP è caratterizzata dalla presenza di trombi ialini nelle arteriole e nei capillari particolarmente del cuore, del cervello, del rene, del pancreas e dei surreni. I trombi ialini generalmente occupano a tutto spessore la cavità dei piccoli vasi, essi non sono veri e propri trombi, in quanto non si producono per un processo coagulativo. Tali trombi intravascolari sono dapprima composti da aggregati lassi di piastrine che si consolidano in coaguli costituiti da materiale acidofilo, PAS positivo, che all'indagine elettromicroscopica risulta formato da fibrina, aggregati piastrinici e occasionali eritrociti e leucociti.

Le lesioni endoteliali sono rappresentate da proliferazione endoteliale e dalla deposizione subendoteliale di materiale costituito da fibrina, gammaglobuline e talvolta frazioni del complemento. Manca l'infiltrazione perivascolare come invece si osserva nelle vasculiti immuni. Le biopsie che possono più frequentemente documentare tali lesioni sono quella gengivale ed osteomidollare. Come già detto, le differenze tra TTP e HUS risiedono nella differente localizzazione d'organo. Nella HUS è il rene il principale organo colpito, anche se sono evidenziabili lesioni trombotiche a livello di fegato, intestino e cervello. Nella TTP risultano invece più frequenti le lesioni a carico del cervello, anche se sono documentabili lesioni a livello renale. Levy ha proposto nel 1980 (74) una classificazione delle lesioni renali in corso di HUS:

a) Necrosi corticale: in questi pazienti la prognosi dipende dall'estensione del danno necrotico corticale renale. I valori di creatininemia durante la fase accessuale non sono predittivi dell'evoluzione della malattia.

b) Lesione glomerulare: si trova quasi esclusivamente nei bambini di età inferiore ai due anni; la prognosi è solitamente buona e solo nel 10% dei pazienti reliqua un certo grado di insufficienza renale.

c) Lesione arteriose ed arteriolari: in tali pazienti la prognosi risulta infausta; infatti è dimostrata una tendenza evolutiva verso l'insufficienza renale cronica molto spesso con rapido decorso verso l'*end stage renal failure.*

Diagnosi di laboratorio

L'anemia microangiopatica è spesso marcata e determina un'alterazione degli indici di emolisi: anemizzazione progressiva, elevata conta reticolocitaria, presenza di schistociti ed eritroblasti nel sangue periferico, aumento delle latticodeidrogenasi (LDH) e della bilirubina indiretta e diminuzione dei livelli dell'aptoglobina. Il livello sierico dell'LDH, enzima responsabile della conversione del piruvato in lattato, è in genere molto elevato (600-10.000 U/L) all'esordio della malattia e tende a decrescere dopo trattamento con PEX (75). Come per altre anemie emolitiche, l'aumento dell'LDH nella TTP è stato attribuito al rilascio dell'enzima da parte degli eritrociti distrutti dall'emolisi intravascolare (76). L'analisi degli isoenzimi dell'LDH non ha però confermato tale ipotesi. Studi recenti (71) hanno dimostrato che l'LDH1 e l'LDH2, di derivazione eritrocitaria, sono normali o inferiori alla norma, che l'LDH3 e l'LDH4, di origine polmonare, pancreatica o splenica, rimangono nel *range* della normalità, mentre risulta decisamente aumentata l'LDH5 di origine epatica e muscolare. Questi dati suggeriscono che l'aumento dell'LDH nei pazienti affetti da TTPsia dovuto non solo all'emolisi ma anche alla compromissione del sistema microvascolare con conseguente ischemia tessutale secondaria all'occlusione di capillari ed arteriole da parte dei trombi piastrinici. Il test di Coombs diretto è in genere negativo. La presenza di una severa anemia emolitica Coombs negativa, accompagnata da piastrinopenia, contribuiscono a confermare il sospetto di TTP. La trombocitopenia è generalmente severa. Spesso il numero delle piastrine è < 10.000 /mL e la loro vita media è ridotta a poche ore. In più della metà dei pazienti gli indici di funzionalità renale possono essere alterati, in modo comunque raramente severo. Il danno renale, quando presente, è caratterizzato dall'aumento della creatinina (> 1.5 mg/dL) e dell'azotemia (> 20 mg/dL); possono inoltre presentarsi proteinuria, ematuria, cilindruria. Le prove di coagulazione, quali il tempo di protrombina, il tempo parziale di tromboplastina, il dosaggio del fibrinogeno e il tasso dei prodotti di degradazione del fibrinogeno sono, contrariamente a quanto avviene nella DIC, solitamente normali o solo leggermente alterati. Se il quadro coagulativo depone per una coagulazione intravascolare disseminata, la diagnosi di TTP va rimessa in discussione. Fondamentale per la diagnosi di TTP è l'attenta osservazione dello striscio del sangue periferico che mostra una marcata frammentazione delle emazie (schistocitosi, emazie ad elmetto ed a goccia). Studi recenti hanno dimostrato che i frammenti eritrocitari possono essere visualizzati e quantificati usando la citometria a flusso come supporto alla valutazione visiva degli schistociti sullo striscio periferico (77). La mielobiopsia evidenzia una notevole iperplasia della megacariocitopoiesi. La biopsia gengivale è positiva nel 30-40% dei casi. Alla luce dei recentissimi dati pubblicati da Moake e Furlan (57), sarebbe auspicabile la possibilità di dosare gli ULvWF e la metalloproteinasi nei pazienti presumibilmente affetti da TTP.

Diagnosi differenziale

L'importanza di fare una diagnosi precoce di TTP è legata all'efficacia del trattamento con PEX. Molte patologie che danno trombocitopenia acuta possono presentare uno o più sintomi tipici della TTP anche in assenza delle caratteristiche lesioni trombotiche. La TTP, a sua volta, può coesistere con la trombocitopenia dovuta ad infiltrazione midollare da parte di cellule neoplastiche, a farmaci che agiscono sulla megacariocitopoiesi (estrogeni ed agenti antineoplastici), all'infezione da HIV che agisce sia sulla produzione di piastrine che sul loro consumo. Altre infezioni (sepsi da gram + o -, endocardite subacuta, rickettsiosi) possono indurre trombocitopenia aumentando la distruzione delle piastrine in seguito ad un danno vascolare, scatenando l'aggregazione piastrinica o la coagulazione intravascolare disseminata. In alcuni casi si può manifestare una TTP tipica, in altri le manifestazioni cliniche possono simulare la TTP. La differenziazione di queste due condizioni è di grande importanza: la TTP-like è reversibile in seguito ad un'appropriata terapia antibiotica che non avrebbe alcun beneficio in caso di TTP vera.

Sindromi caratterizzate da anemia emolitica microangiopatica possono anche presentare uno o più sintomi tipici di TTP in assenza o in associazione con una vera TTP. La trombocitopenia e l'anemia emolitica sono presenti in pazienti affetti da sindrome di Evans (porpora trombocitopenica idiopatica in associazione con anemia emolitica autoimmune) e da emoglobinuria parossistica notturna (PNH), tuttavia in tali patologie nel sangue periferico sono presenti solo pochi frammenti eritrocitari. La trombocitopenia e l'anemia emolitica microangiopatica sono caratteristiche comuni nelle neoplasie associate a DIC, in questi casi però le alterazioni dei test della coagulazione, in accordo alla diagnosi di coagulopatia da consumo, ci permette di escludere una classica TTP. Oltre a ciò, la TTP e la HUS possono essere un effetto diretto della chemioterapia in caso di adenocarcinoma e di leucemia mieloblastica acuta. Media o severa trombocitopenia è frequente in patologie con interessamento neurologico simile a quello caratteristico della TTP, tra queste le patologie del connettivo su base autoimmune, la pre-eclampsia e l'eclampsia, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APA), le infezioni acute, l'AIDS, le neoplasie e le patologie epatiche. In alcuni di questi casi può essere presente una TTP-HUS tipica.

Epidemiologia e caratteristiche cliniche

La TTPè una malattia poco comune, si presume infatti che la sua frequenza sia di un caso per milione per anno. Colpisce prevalentemente soggetti tra i 10 e i 40 anni con lieve preferenza per il sesso femminile (60% dei casi). E' idiopatica nella maggior parte dei casi. L'apparente stagionalità della malattia potrebbe essere legata alle infezioni che, come già detto, sono spesso associate all'anemia emolitica microangiopatica. La malattia spesso si presenta in *clusters* ed è esperienza comune, da noi condivisa, l'osservazione, in un periodo ravvicinato, di numerosi pazienti seguita da periodi più o meno lunghi in cui non si incontra casistica della forma cosiddetta primitiva. Nel 1925 Moschcowitz affermò che per porre diagnosi di TTP dovevano coesistere: febbre, anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia, alterazioni renali e neurologiche. Questi cinque criteri enunciati da Moschcowitz sono però tutti presenti in meno del 50% dei pazienti affetti da TTP. Quindi le manifestazioni neurologiche, presenti nel 95% dei casi, associate ad anemia microangiopatica ed a piastrinopenia sono oggi considerati come i maggiori criteri diagnostici di TTP. Il quadro clinico è pertanto caratterizzato dai segni e sintomi relativi all'anemia: pallore della cute e delle mucose, tachicardia, aumento della pressione arteriosa, tachipnea, dispnea da sforzo ed astenia, da piastrinopenia spesso severa con conseguente sindrome emorragica: petecchie ed ecchimosi diffuse, gengivorragia, epistassi, emorragie gastrointestinali e, nelle giovani donne, menometrorragia e da disturbi neurologici la cui estrema variabilità ha riportato alla formulazione di uno *score* neurologico.

Score neurologico per i pazienti affetti da TTP secondo Dones:
0 Nessun segno neurologico
1 Segni e sintomi di temporanea insufficienza cerebrovascolare (cefalea)
2 Transitori disordini neurologici
3 Segni e sintomi di lesioni focali minime a carico del cervello, cervelletto e/o midollo spinale
4 Segni e sintomi di lesioni multiple ischemiche od emorragiche (emiparesi-aplasia)
5 Segni e sintomi
6 Coma
7 Morte

I deficit neurologici focali interessano prevalentemente l'emisfero sinistro con emiparesi destre ed afasia; questi episodi, che sono costantemente associati a disturbi della coscienza, non sono necessariamente dovuti ad even-

ti trombotici od emorragici. La sintomatologia, per quanto drammatica, può regredire completamente con *restitutio ad integrum* anche in casi apparentemente disperati. A completare il quadro clinico, sono spesso presenti febbre ed insufficienza renale anche se raramente severa. La maggior parte dei pazienti si presenta all'osservazione per la comparsa dei segni dell'anemia ed il riscontro della piastrinopenia mentre l'elevazione degli enzimi LDH, AST, è in genere secondario. La durata dell'anemia e quindi della sindrome è di difficile determinazione e spesso non è posta nemmeno la diagnosi di sospetto di una forma di anemia emolitica microangiopatica. L'anemia è spesso modesta, con livelli di emoglobina intorno agli 8-9g / dL, è accompagnata da reticolocitosi, anisopoichilocitosi e schistocitosi spesso misconosciute perchè non correttamente interpretati sugli istogrammi rilasciati dai moderni contaglobuli automatici. Il Coombs diretto è negativo e l'emolisi è accompagnata da diminuzione dell'aptoglobina ed aumento modesto della bilirubina, per lo più di tipo indiretto. L'anemia può essere sintomatica, in termini di pallore, dispnea da sforzo, tachicardia, facile stancabilità, malessere generale ed irritabilità, ma spesso la sintomatologia è sfumata nelle forme secondarie. La piastrinopenia può essere di riscontro occasionale o dar segno di sè in termini di facilità alle ecchimosi, petecchie, porpora emorragica ed emorragie. Sono stati descritti casi di emorragia gastrointestinale responsabile di shock e morte del paziente, di emorragia intracranica che più spesso è evento preterminale. La piastrinopenia può essere sintomatica anche in termini di ischemia secondaria a fenomeni microtrombotici, con prevalente ma non esclusivo coinvolgimento del sistema nervoso centrale e del rene. Comunque la presenza diffusa di microtrombi può determinare sintomatologia contemporanea o prevalente a carico di diversi organi quali la cute, il fegato, il pancreas, la retina (78-79), più rari sono i fenomeni ischemici cardiaci, polmonari e mesenterici. Recentemente è stato descritto un caso caratterizzato da inizio acuto con compromissione polmonare (ARDS), ischemia mesenterica transitoria, confusione mentale fino al come di grado 3 con sintomatologia rapidamente responsiva alla terapia di scambio plasmatico (80) come altri casi di prevalente presentazione come ARDS (81-82) o ischemica mesenterica non vaso-occlusiva isolata (83). Occasionalmente fenomeni ischemici non vaso-occlusivi si verificano anche durante la terapia aferetica, come osservato in 2 occasioni dal nostro gruppo. Nel primo caso si è trattato di un episodio acuto cerebrale durante il 4° PEX con immediata perdita della coscienza, dei riflessi, comparsa di Babinski bilaterale e paraparesi spastica regrediti completamente dopo altre 8 sedute aferetiche. Nel secondo caso si è trattato di una crisi stenocardica con dimostrazione elettrocardiografica in una paziente di 23 anni, "guarita" senza reliquati e mai più recidivata. La piastrinopenia può essere anche sintomatica in termini di meno-metrorragia che in qualche caso è il primo segno della TTP-HUS.

La HUS è attualmente considerata una variante clinica della TTP nella quale è prevalente l'interessamento renale. La forma tipica è la forma più comune durante l'infanzia (tra i sei mesi e quattro anni), con un massimo di incidenza in Sud America ed in India. Di solito è preceduta da prodromi gastroenterici della durata di alcuni giorni, cui segue un periodo asintomatico e quindi dalle manifestazioni della malattia: astenia, pallore, oligoanuria. Possono essere presenti ipertensione arteriosa (50% dei casi) e, nelle fasi più avanzate, sintomi neurologici, conseguenti alla localizzazione cerebrale delle lesioni trombotiche: cefalea, convulsioni, deficit transitori a carico dei nervi cranici e periferici. La ripresa della funzionalità renale tende a manifestarsi dopo 2-3 settimane, con un lento miglioramento che può durare fino ad un anno. La mortalità risulta ridotta rispetto a 30 anni fa, essendo passata dal 60% al 6%. La HUS atipica presenta una stessa incidenza nei due sessi con un massimo intorno ai 40 anni di età. Rispetto alla HUS tipica, la fase prodromica è molto spesso assente, mentre la sintomatologia neurologica è più importante. La mortalità si aggira intorno al 40% (Tab. 5).

	Età	Prodromi	Segni SNC	Mortalità
HUS tipica	< 4 aa	si	sfumati	6%
HUS atipica	40 aa	no	evidenti	40%

Tabella 5. Differenze tra la HUS tipica ed atipica.

A livello pediatrico la TTP-HUS assume aspetti clinici particolari. Più spesso la sindrome si presenta come HUS, caratterizzata da anemia emolitica microangiopatica a decorso acuto con schistocitosi e trombocitopenia e danno renale acuto più spesso a seguito di una malattia prodromica mal definita, frequentemente di tipo gastroenterico. La febbre è poco frequente come la compromissione del SNC, ciò orienta verso una delle varianti infantili della TTP. La lesione anatomo-patologica tipica è quella di una microtrombosi più o meno disseminata, prevalente a livello renale nella variante di tipo HUS. La forma descritta da Gasser nel 1955 (84) è considerata la più frequente causa di insufficienza renale acuta in età pediatrica. Clinicamente i segni dell'insufficienza renale possono essere predominanti, con oligoanuria, iperazotemia, ipertensione arteriosa grave, sovraccarico idrico con edema, ed insufficienza cardiaca spesso secondaria a terapia inadeguata. Il quadro clinico può essere dominato dai segni neurologici che comprendono turbe della coscienza, coma, convulsioni. In alcuni casi dominano i segni addominali che possono indurre alla diagnostica differenziale con la Schonlein-Henoch e la

colite ulcerosa (85). Sono anche stati descritti casi neonatali (86-87-88) talora associati a forme infettive delle basse vie urinarie da E- Coli (89). Da quanto riportato in merito alla sintomatologia ed al coinvolgimento della micro-circolazione dei vari organi ed apparati è chiaro che la diagnosi differenziale della TTP-HUS non è sempre facile. La presenza di trombi ialini nella biopsia dei tessuti cutanei, sottocutanei, del midollo osseo e della mucosa gengivale è di supporto alla diagnosi di TTP anche se queste lesioni microvascolari non sono sempre caratteristiche di TTP. Per tale ragione è importante la ricerca di marcatori tipici di TTP e la dimostrazione degli effetti benefici della PEX per confermare la diagnosi di TTP. Alcuni aspetti utili nella diagnostica differenziale sono riportati nella tabella 6.

	Piastrine	Bilirubina non-coniugata	Frammentazione eritrocitaria	Segni neurologici	Febbre	Alterazioni Renali
TTP	↓↓	↑↑	+++	+++	+++	++−
HUS	↓↓	↑↑	+++	+−−	+/−	+++
DIC	↓↓	−↑	+/−	+/−	+/−	+/−
PNH	↓↓	↑↑↑	+−−	++−	−−−	++−
S.Evans	↓↓	↑↑	±−−	−−−	+−−	−−−
Neoplasie	↓	−↑	++−	+/−	−−−	+/−
Infezioni	↓↓	−↑	+−−	++−	+++	++−
Valvulopatie	↓	−↑	++−	−/+	−−−	−−−
APA	↓	−↑	−−−	+/−	−−−	−−−
Epatopatie	↓↓	↑	−−−	++−	+−−	++−

↓= diminuzione; ↑= aumento; += presenza; -= assenza

Tabella 6. Diagnosi differenziale.

Deve comunque essere sottolineato che la diagnosi di TTP-HUS può essere difficile specie in corso di recidiva, quando l'unico sintomo presente è la trombocitopenia, dal momento che la schistocitosi può essere assente ed i segni di danno vascolare diffuso non ancora presenti. A complicare la diagnostica contribuisce la rarità della sindrome per dare un'idea della quale si rimanda alla già citata esperienza dell'Oklahoma Blood Institute (16) che ha raccolto 155 casi in10 anni, a quella del Long Island Jewish Medical Center (90) relativa a 15 pazienti trattati in 7 anni, a quella del nostro gruppo di 63 casi di TTP-HUS, 8 casi di HELLP e 37 casi di TTP-like secondaria a trapianto di midollo allogenico diagnosticati e trattati dal 1980 all'ottobre 1999 e dell'analisi retrospettiva del Gruppo di Studio Americano sulla TTP, relativa a 115 casi trattati in 20 centri medici di rilievo (91). L'analisi dei dati di

Ramanan (90) riportati nella tabella in originale (Tabella 7), nonostante l'esiguità della casistica, consente alcune osservazioni di un certo interesse generalizzabili alle casistiche più ampie. In particolare è rappresentativa dell'esperienza generale l'entità della sopravvivenza globale dell'87%, con mortalità limitata a 2 pazienti trattati tardivamente rispettivamente 9 e 12 giorni

Casi	Sesso	età	Grado	TTP H/O	Giorni dal ricovero*	Condizioni coesistenti	IR	PV/# TPE	Risultato
AL	F	4	M	+	6	Inf. Catetere HCV positivo	-	6/8(G)	V
BB	F	53	S	-	13	Ca polmonare Inf. Catetere	+	11/15(G)	V
BK	F	35	S	-	4	Post partum 1 settimana	-	5/6(G)	V
BM	F	15	M	-	10	-	-	6/8(G)	V
GB	F	52	M	+	4	-	-	4/7(G)	V
GM	M	17	M	+	32	Inf.HCV Splenectomia	+	18/23(G)	V
HJ	M	56	S	-	0	-	-	5/7(I)	D
HP	F	51	M	+	30	Inf. Catetere	+	8/11 (I)	V
KHE	F	43	S	-	16	-	+	18/20 (G)	V
PL	F	86	S	-	6	-	-	6/7 (G)	V
PM	F	44	S	-	0	Colite ulcerosa	-	1/1 (G)	D
RJ	M	46	S	-	16	Inf. Catetere	+	14/20 (G)	V
SD	F	39	M	+		-	-	6/7 (G)	V
SJ	M	16	S	-	19	Inf. Catetere	-	25/21 (G)	V
WS	M	5	S	+	12	Asma	+	18/17 (G)	V

G, Giornalmente; I, Intermittente; V, Viventi; D, Deceduti; PV, volume plasmatico; #/TPE numero di scambi plasmatici terapeutici; IR, Ricaduta immediata; *, Giorni dal ricovero con stabile conta piastrinica > 150000

Tabella 7. 15 casi di TTP: decorso clinico, trattamenti e risultati.

dopo la comparsa dei primi sintomi. Per i pazienti trattati adeguatamente la risposta positiva si osserva dopo 4-32 giornate di trattamento, in dipendenza dalla comparsa di recidive immediate durante il trattamento. In particolare per ottenere la remissione sono necessari da 4 a 19 sedute nei pazienti senza recidiva durante il trattamento, contro le 12-32 per i casi con recidiva. Recidivano più facilmente o hanno ritardo nella risposta i pazienti con infezione del catetere, come riassunto nella tabella 8.

	IR (n = 6)	Non ricaduti (n = 7)
Precedente TTP	3 (50%)	3 (43%)
Presentazione severa	4 (67%)	3 (43%)
Femmine / Maschi	3F:3M (1:1)	6F:1M(6:1)
Infezioni coesistenti	4 (67%)	2 (29%)
Giornaliera: intermittente TPE	5: 1	7: 0

IR: ricadute immediate

Tabella 8. Cause di ricadute immediate in pazienti con TTP.

Questa osservazione trova conferma nelle osservazioni di Craeger et al (92) come in quella del nostro gruppo su cui ritorneremo nel dettaglio. Le recidive sono anche correlate col tempo necessario per ottenere una risposta iniziale, il tipo di interruzione della terapia aferetica, il liquido di reinfusione, ed il volume di plasma scambiato per singola procedura, come descritto nelle tabelle successive tratte dal lavoro di Bandarenko e Brecher a nome dell'ASG for TTP (90).

	#Pts	NR	X	Rc	R	%R
No scalare	63	38	19	6	25	40
Scalare	40	27	6	7	13	33
P=test di Fisher			0,13	0,37	0,600	

Tabella 9. Distribuzione dei pazienti trattati con PEX interrotta bruscamen - te o scalarmente: Nessuna Ricaduta (NR), Ricaduti (R) e percentuale (% R).

Le ricadute sono suddivise in esacerbazioni (X) e ricadute tardive (Rc). Non sono evidenziabili differenze statistiche.

	n°	Media[a]	Mediana[a]	Range[a]
Pazienti	103	10.5	8	2-34
PFC	77	9.8	8	2-29
5%Alb / PL	11	8.9	7	2-17
CPP>50%	15	16.8	17	5-34
CPP>75%	6	14.1	13	7-25

[a]Numero di giorni.

Tabella 10. Tempi di risposta utilizzando differenti fluidi di rimpiazzo.

	Plasma	PFC	CPP >50%	5% Albumina / plasma
N	103	85	18	12
Mortalità	10.7%	9.4%	16.7%	8.3%
Ricadute	41%	44%	27%	0%
P valore*	0.009	0.006	0.18	-

♣La colonna "plasma" rappresenta la combinazione dei sottogruppi PFC e CPP>50%. I risultati ottenuti con l'uso di albumina / plasma al 5%, come fluido di rimpiazzo, differiscono da quelli ottenuti con l'uso di plasma o di PFC. Non ci sono invece differenze tra i pazienti trattati con albumina / plasma al 5% ed i pazienti trattati con CCP>50%.
*Ricadute in ciascun gruppo paragonato al gruppo trattato con albumina / plasma al 5%.

Tabella 11. Tasso di mortalità e recidive in pazienti affetti da TTP trattati con PEX utilizzando differenti fluidi di sostituzione. ♣

	PV 1.0-1.3 (n = 76)	PV 1.5-2.0 (n = 49)
% Mortalità	10.5% (8)	8.0% (4)
% Recidive	32% (22)	36% (16)
% Remissioni	68% (46)	64% (29)

Tabella 12. Percentuali di mortalità, recidive e remissioni ottenute paragonando il volume di plasma scambiato per ogni procedura di plasmaexchange nel trattamento di TTP.

Le recidive, invece non sembrano correlare col livello piastrinico raggiunto al momento della "discontinuazione" della terapia.

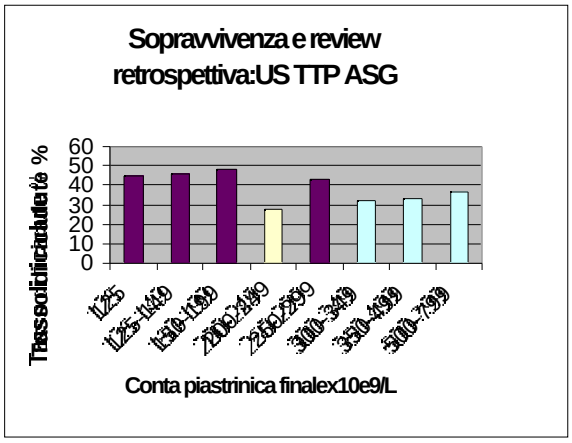

Figura 4. La comparazione tra l'incremento della conta piastrinica finale e il tasso di ricadute rivela che non c'è nessuna correlazione statistica che possa suggerire una dipendenza delle ricadute dalla conta finale piastrinica (P = 1.00).

Forme di TTP-HUS secondarie

Come si è già accennato, la TTP è più frequente nel sesso femminile. Il rapporto è di 2.5 casi femminili contro uno maschile. Che esista un qualche rapporto ormoni femminili / TTP-HUS-HELLP sembra dimostrato sia per la maggior frequenza della sindrome nel sesso femminile, con un rapporto di circa 2 a 1 rispetto al sesso maschile, sia per l'associazione della sindrome con l'assunzione di estro-progestinici, sia per l'elevata frequenza in rapporto alla gravidanza-parto e non solo in termini di HELLP. Per quest'ultima sindrome la sintomatologia prevalente è quella d'organo, con interessamento prevalentemente epatico e renale. La HELLP compare approssimativamente nel 10% delle gravide con malattia pre-eclamptica e potrebbe sovrapporsi con la epatosteatosi acuta della gravidanza (*acute fatty liver of pregnancy - AFLP*), come suggerito da Dawson (15). Nella HELLP i sintomi sono correlati alla piastrinopenia, con emorragia del *post-partum*, anemia emolitica microangiopatica ed elevati livelli di enzimi come le LDH, ALT e AST. Il danno renale non è costante. Peraltro, il primo caso descritto è stato caratterizzato da insufficienza renale con lesioni glomerulari irreversibili da danno trombotico vascolare (16). L'esame microscopico dimostrava proliferazione endoteliale in assenza di trombocitopenia. Il secondo caso (19), anch'esso del *post-partum*, era caratterizzato da emolisi microangiopatica ed i casi successivi da trombosi glomerulari (20). E' da sottolineare che i primi casi erano stati inquadrati come HUS con prognosi grave (19). Nella quasi totalità (97%) era presente anemia con schistocitosi ed iperazotemia tali da caratterizzare la HUS. Era anche presente ipertensione arteriosa correlata all'eclampsia e non all'insufficienza renale da HUS. La mortalità era del 60% entro un anno. Il danno renale risultava irreversibile nel 75% dei sopravvissuti. Con l'iniziale inquadramento della preeclampsia / eclampsia / ipertensione / HELLP / HUS-TTP (22), con la HELLP come malattia ponte tra le sindromi eclamptiche e la TTP, hanno trovato spiegazione i sintomi specifici della sindrome quali ipertensione, proteinuria, oliguria, iperazotemia, turbe visive o cerebrali, edema polmonare o cianosi, anemia emolitica microangiopatica, iperbilirubinemia, trombocitopenia ed aumento del livello di enzimi-cellulari che stranamente non veniva preso in considerazione in un report di 95 casi (23). Da un punto di vista fisiopatologico la HELLP è caratterizzata da un'alterazione della produzione di prostacicline da parte dell'endotelio che causa un aumento del trombossano con conseguente vasocostrizione sistemica (93). Alla HELLP si associa costantemente una coagulopatia da consumo con aumento dell'attivazione e del consumo di piastrine, una riduzione dell'ATIII ed un aumento del rapporto vWF / VIIIC. Il ruolo della DIC rimane ancor oggi controverso. Una delle teorie più accettata è che la HELLP rappresenti una DIC cronica localizzata prin-

cipalmente nel fegato, mentre Van Dam afferma che la DIC sia una costante caratteristica della HELLP (94). Infine, tipico dell'ipertensione gravidica è un aumento della fibronectina nel plasma che viene considerato marker del danno endoteliale. Il danno endoteliale potrebbe essere indotto da una tossina circolante o da un anticorpo diretto contro l'endotelio (95-96). Il principale organo bersaglio è il fegato il cui esame istologico mostra la presenza di trombi di fibrina nella microcircolazione, spesso associata a necrosi focale ed emorragia sottocapsulare che può evolvere in ematoma. La HELLP si può manifestare durante la gravidanza o più frequentemente nel *post-partum*. L'insorgenza avviene generalmente nelle 24-48 ore dopo il parto e nella maggior parte dei casi il quadro clinico si risolve spontaneamente in 72 ore. Sintomo precoce è la comparsa di dolore epigastrico o al quadrante superiore destro dell'addome dovuto alla distensione epatica causata dall'ostruzione dei sinusoidi. Da un punto di vista laboratoristico si ha aumento delle transaminasi, sia della glutammico-ossalacetica (GOT) che della piruvico-glutammico (GPT) cui segue l'aumento della latticodeidrogenasi (LDH) e della fosfatasi alcalina. Il livello di emoglobina e la conta piastrinica diminuiscono. La normalizzazione di quest'ultima (> 100000/ m^3) viene considerata il più adeguato indice di remissione della malattia. I parametri coagulativi, in genere, si presentano nella norma anche se l'ATIII è pressochè costantemente depleta a causa del consumo nel microcircolo, per l'insufficienza epatica e per la concomitante nefropatia proteinurica. La terapia radicale è costituita dall'asportazione terapeutica di tutto il tessuto gestazionale dall'utero. A causa della gravità della sindrome, è consigliabile indurre il parto ed eseguire il taglio cesareo, indipendentemente dalla maturità fetale. Il tentativo di procrastinare il parto a causa dell'immaturità fetale mediante PEX e ATIII non ha dato risultati soddisfacenti ed è gravato da serie complicanze (97). La terapia con PEX con rimpiazzo con PFC viene raccomandato in quei casi che non si risolvono spontaneamente entro le 72 ore dal parto, o che al contrario dimostrano un rapido aggravamento acquisendo un quadro clinico da "TTP in gravidanza" (98). Tra i sintomi caratteristici della TTP-HUS-HELLP la febbre è senz'altro quello meno caratteristico e nelle varie casistiche è presente solo nel 40-50% dei casi. L'aumento della temperatura non è di solito superiore ai 37° a meno che non sia presente o concomitante un episodio infettivo. La febbre è in realtà un criterio diagnostico di cui si può fare a meno anche perchè non correlato con la prognosi.

L'aumento della temperatura è pressochè costante nelle forme secondarie a trapianto di midollo, per motivazioni tipiche del trapianto e non dipendenti dalla sindrome TTP-like. La TTP-like è caratterizzata fondamentalmente da schistocitosi (99), aumento della LDH, della bilirubinemia e della creatininemia e dall'assenza di dati di laboratorio suggestivi di una coagulopatia da consumo. E' più spesso associata a trapianti allogenici da donatore non correlato, *mismatched*, ma è anche stata riscontrata in trapianti da donatore identico o a seguito di autotrapianto. Non esiste correlazione con la patologia tu-

morale originaria se non per quanto relativo alla somministrazione di ciclosporina A per la prevenzione della GVHD. La gravità della sindrome sembra correlare con l'elevazione della LDH e della schistocitosi, come suggerito da Dua et al (99) da cui viene tratta la tabella riportata di seguito.

Nella stessa pubblicazione (99) vengono riportate le caratteristiche della popolazione sottoposta a trattamento aferetico (Tabella 14).

		LDH	% Schistociti	Gravità Clinica
Grado	0	Normale	≤ 1.2%	0
	1	Normale	≥1.3%	Subclinica
	2		1.3- 4.8%	Lieve
	3	Aumentata	4.9-9.6%	Modesta
	4		> 9.7%	Grave

Tabella 13. Gravità della TTP-like post trapianto di midollo.

Età / sesso	Giorno dal trapianto	Tipo di trapianto	Patologia	Trattamento
I. Responders				
1 21 / M	37	Allo-NI	ALL	C_4T
2 42 / M	40	Allo-I	AML	BC
3 46 / F	17	MUD	CML	C_4T
4 28 / M	26	Allo-I	HD	C_4T
5 42 / M	37	MUD	CML	C_2T
6 43 / F	120	AllO-I	CML	BC
7 29 / M	458	Allo-I	CML	C_4T
8 46 / M	24	MUD	CML	C_2T
Media	37			
Range	17-458	II		
Non-Responders				
9 28 / M	61	Allo-NI	CML	C_4T
10 22 / M	19	Allo-NI	AML	C_4T
11 36 / M	34	Allo-NI	AML	C_4T
12 28 / F	18	Allo-NI	NHL	C_4T
13 19 / F	24	MUD	ALL	C_4T
14 36 / F	11	Allo-I	MM	C_2T
15 43 / F	45	MUD	AML	C_2T
16 67 / F	11	PBSCT	NHL	CBV
Media	22			
Range	11-61			

M= maschio; F= femmina; Allo-NI= allo-non identico; MUD= *matched unrelated donor*; Allo-I= allo-identico; ALL=leucemia linfoblastica acuta; AML= leucemia mieloblastica acuta; CML= leucemia mieloide cronica; HD= linfoma di Hodgkin; NHD= linfoma non Hodgkin; C= ciclofosfamide; B= busulfano; T= irradiazione *total body*; $_4$ e $_2$ giorni di trattamento con ciclofosfamide; CBV= ciclofosfamide, carmustine, etoposide.

Tabella 14. Caratteritiche cliniche dei pazienti con BMT-TM di 4° grado.

Pz	Procedure aferetiche	% Schistociti range= 0-1.2%		LDH (U/L) range=100-185		Bilirubina (mg/dL) Range=0.1-0.9		Creatinina (mg/dL) Range=0.5-1.1	
				I. Responders					
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1.	PFCx5, Cx6, PAIx5	16.5	6.0	2380	460	2.0	0.7	3.5	2.0
2.	PAIx6, Cx5	16.4	5.8	525	242	0.9	0.6	2.1	1.8
3:	C/PAIx14	19.2	5.0	1260	274	14.1	1.8	2.6	1.7
4.	C/PAIx14	15.0	6.4	900	186	2.7	0.5	1.6	0.5
5.	C/PAIx14	12.4	1.2	780	301	2.1	0.7	1.6	0.9
6.	C/PAIx14	9.8	6.4	1002	467	2.3	1.0	1.4	1.0
7.	C/PAIx14	15.4	5.9	1089	420	12.0	10.3	2.3	1.8
8.	C/PAIx14	9.8	4.6	408	194	14.0	2.3	1.9	1.1
	Mediana	15.2	5.9	951	288	2.5	0.9	2.0	1.4
	Quartile	10.5	4.7	589	206	2.0	0.6	1.6	0.9
		16.5	6.	1217	450	13.5	2.2	2.5	1.8
				II. Non-Responders					
9.	PFCx5,Cx1	14.0	10.0	1110	2265	0.7	2.0	1.4	2.0
10.	PFCx4,Cx2	10.0	10.0	1275	1430	3.1	4.1	2.0	4.1
11.	Cx7,PAIx6	14.0	12.6	712	2515	24.5	39.4	1.3	3.0
12.	C/PAIx9	10.0	10.0	1740	1465	11.1	12.5	1.5	1.5
13.	C/PAIx14	10.7	10.8	925	765	2.6	2.6	1.7	2.0
14.	C/PAIx14	10.0	16.0	347	1445	2.8	4.2	1.4	1.9
15.	Cx4,C/PAIx4,Cx7	10.4	10.1	876	514	1.0	10.2	1.1	2.0
16.	C/PAIx7	5.6	10.4	905	3170	2.8	4.2	1.4	1.9
	Mediana	10.2	10.3**	915	1455**	2.8	4.2*	1.4*	2.0*
	Quartile	10.0	10.0	753	931	1.4	3.0	1.3	1.9
		13.2	12.2	1234	2452	9.1	11.9	1.7	2.8

PFC= plasma fresco congelato; C= plasma exchange con plasma privo di crioprecipitato; PAI= immunoassorbimento con proteina A; x= tempo; Pre= pre- terapia; Post= post-terapia
*P<0.03
**P<0.001 responders vs. non-responders

Tabella 15. Parametri di laboratorio (pre- post aferesi).

TTP-HUS sono state anche descritte in occasione di trapianto renale (100-101) e di fegato (102). In questi casi la diagnosi può essere difficile perchè il rigetto, gli effetti tossici degli immunosoppressori, i fattori infettivi, o la presenza di immunocomplessi possono essere responsabili del danno endoteliale e di una patologia da consumo che potrebbero spiegare la microtrombosi vascolare, la schistocitosi e la trombocitopenia. Esempio tipico a questo riguardo è il caso descritto dal nostro Gruppo di TTP secondaria a trapianto di fegato il cui andamento è descritto nella tabella 16.

Giorni dal trapianto	-1	+1	+3	+5	+5	+8	+25
Ematocrito (%)	36	30	28	20	31	36	36
Fragilità osmotica (v.n.:42-68%)	51	58	64	93	61	54	45
LDH (v.n.: <280 IU)	481	685	1230	4100	640	453	462
GPT (v.n.: <53 IU)	650	4100	1600	304	286	267	180
Piastrine x 10^3 / µL	320	112	93	28	105	185	226
Antitrombina III(%)	65	58	58	58	62	65	58
FDP (v.n.:<10µg / ml)	10	256	32	64	16	10	10
Bilirubina totale (mg / dl)	11.7	6.5	5.5	45.1	13	8	9
Creatinina (v.n.:<1.4 mg / dl)	0.8	1.6	1.7	3.9	1.5	0.6	0.6
TTP-score	-	-	1	7	2	0	0

Tabella 16. Dati di laboratorio nell'immediato periodo pre e post- operato - rio e variazioni indotte dalla terapia con PEX nell'evoluzione della microangiopatia trombotica secondaria.

Nel caso specifico l'iperbilirubinemia, comparsa dopo il trapianto, era stata interpretata come inversione del polo biliare ed aveva indotto alla richiesta di una rivalutazione immunoematologica per un ritrapianto di fegato. Nel caso specifico, trattandosi di una forma di anemia emolitica microangiopatica secondaria, il quadro clinico era tipico di una TTP, danno neurologico incluso. Nelle forme secondarie a trapianto renale il quadro clinico è più spesso di tipo HUS. La sindrome può anche comparire come recidiva di una vecchia TTP-HUS, in remissione al momento del trapianto renale (100-101). Tra le forme di TTP-HUS secondarie a patologie tumorale più frequente è la forma di tipo HUS più spesso associata alla somministrazione di farmaci citotossici come la Mitomicina C o la Ciclosporina A ma, talora, a comparsa acuta come primo segno del tumore scatenante ed in questo caso con sintomatologia più di tipo TTP. I sintomi più comuni sono quelli collegati all'anemia emolitica-schistocitosi-iperbilirubinemia, ma non mancano quelli correlati al danno tessutale come febbre, aumento degli enzimi da citolisi e compromissione del sistema nervoso centrale, più spesso rappresentata da cefalea, obnubilamento, parestesie e paresi. Anche in questi casi la piastrinopenia può essere responsabile di emorragie interne e / o intracraniche. Frequentemente l'anemia emolitica microangiopatica è di difficile interpretazione perchè compare dopo la dimostrazione del tumore e la sintomatologia è mascherata dai segni del tumore stesso. Il quadro è ulteriormente complicato perchè frequentemente sono presenti segni di laboratorio suggestivi di una coagulopatia da consumo anche se compensata. A questo proposito è interessante la teoria di Balduini (103) secondo cui la risposta DIC / TTP rispecchia due aspetti dello stesso fenomeno di attivazione piastrinica combinata con danno endoteliale. Se l'evento patogenetico o la risposta del paziente attiva la coa-

gulazione si manifesta la DIC, se invece viene inibita la fibrinolisi si manifesta la TTP, come rappresentato nel grafico seguente.

ATTIVAZIONE ENDOTELIALE PIASTRINICA	DANNO ENDOTELIALE	PLT ATTIVAZIONE + ATTIVAZIONE DELLA COAGULAZIONE	+	DANNO + INIBIZIONE DELLA FIBRINOLISI
↑	↑	↑		↑
pseudo vWd vWd di tipo IIb S. Montreal	omocistinemia radiazioni ionizzanti tabagismo	DIC		TTP
↓	↓	↓		↓
EMORRAGIA	ATEROSCLEROSI		EMORRAGIA	
			LESIONI MICROTROMBOTICHE	

Figura 5. Differenze patogenetiche tra DIC e TTP

Anemia e trombocitemia sono complicanze comuni dei tumori e del loro trattamento. Esse possono derivare o dall'infiltrazione midollare o dal trattamento con radiazioni e farmaci antineoplastici mielosoppressivi. Occasionalmente, nei pazienti neoplastici, può manifestarsi un'anemia emolitica microangiopatica (MAHA) simile a quella osservata in casi di TTPe HUS (104). Alcuni tumori vascolari come l'emangioma gigante e l'emangioendotelioma possono causare MAHA, in genere associata a coagulazione intravascolare locale (105-106). La MAHApuò anche manifestarsi in caso di DIC in presenza di sepsi o di alcune neoplasie come la leucemia promielocitica acuta, il tumore della prostata o del pancreas (107). La microangiopatia trombotica sembra essere il principale evento nello sviluppo di altre due sindromi associate al tumore. Entrambe sono caratterizzate da una severa MAHA e da trombocitopenia. La prima inizialmente descritta da Brain et al (104) nel 1962 e conosciuta come MAHA associata a tumore, si manifesta in genere in pazienti con numerose metastasi da tumore primitivo localizzato a livello gastrico, polmonare o mammario. L'altra sindrome è considerata una complicanza della chemioterapia, assomiglia alla HUS e si presenta in genere in pazienti in remissione. Questa sindrome correlata alla chemioterapia si associa in genere all'uso della Mitomicina C (MMC), ma è stata descritta anche in seguito all'uso di altri agenti anti-neoplastici (108).

La presenza di un elevato numero di schistociti nel sangue periferico di

pazienti con neoplasia metastatizzata è indicativa di MAHA (109). Uno studio prospettico di Lohrmann ha determinato che questa complicanza può manifestarsi nel 5.7% dei pazienti affetti da carcinoma metastatico e che la comparsa di MAHA in un paziente affetto da neoplasia suggerisce la disseminazione della malattia (109). L'età media dei pazienti affetti da MAHA è tra i 40 ei 70 anni con una leggera prevalenza per il sesso maschile. La MAHA si presenta preferenzialmente in pazienti affetti da carcinoma gastrico (52%), più raramente in pazienti affetti da carcinoma polmonare e mammario (13% e 10% rispettivamente).

La MAHA si associa preferibilmente ad adenocarcinomi produttori di mucina (109-110) anche se tale complicanza è stata riscontrata in caso di carcinomi a cellule squamose dell'ano (111), di tumori epidermoidi scarsamente differenziati del polmone (112) e di carcinomi metastatici indifferenziati (113). La maggior parte dei pazienti affetti da questa sindrome presenta anemia emolitica e piastrinopenia. I sintomi più comuni sono associati all'anemia: affaticamento, tachicardia, dispnea, vertigine e pallore ed alla piastrinopenia: emorragia, porpora, ematuria e sanguinamento gastrointestinale. Quest'ultimo può risultare in shock e morte (114). Frequente è anche l'emorragia cerebrale che in genere ha esito letale (109-115).

L'ipertermia si manifesta raramente (116-117), la tachicardia è in genere legata all'anemia e solo raramente si può avere ipertensione (116-118-119). Almeno un terzo dei pazienti presenta ittero che può essere dovuto al processo emolitico o alle eventuali metastasi epatiche od ostruzioni biliari extraepatiche. La dispnea può essere dovuta o all'anemia o a metastasi intratoraciche. Altri sintomi cardiopolmonari sono in genere rari. Generalmente si ha epatomegalia che in genere è però dovuta all'infiltrazione metastatica (110-113-114-117-119-120). La splenomegalia è molto meno frequente. Abbastanza frequentemente questi pazienti hanno sintomatologia neurologica: cefalea (114-120-121-122), confusione mentale (110-123), obnubilamento (113-120), emiparesi (109-124), coma (120-125).

Le alterazioni neurologiche in genere sono indicative di sanguinamento intracranico, subdurale o subaracnoideo, è stata però anche suggerita la possibilità che tale sintomatologia sia dovuta alla MAHA (126). Da un punto di vista laboratoristico si rileva emolisi microangiopatica con o senza coagulopatia intravascolare. L'anemia è in genere grave (Hb < 8g / dL) e lo striscio periferico mostra la presenza di schistociti, cellule ad elmetto ed a goccia. Sono frequenti poichilocitosi e policromia. Frequente è anche il riscontro di reticolociti e di eritroblasti. Il numero delle piastrine è in genere al di sotto delle 50000 / mL con un'abbreviata sopravvivenza media. La maggior parte dei pazienti ha leucocitosi con presenza in circolo di mielociti e metamielociti. L'aspirato midollare mostra generalmente una iperplasia della serie eritroide ed un normale o aumentato numero di megacariociti. Nel 60% dei

pazienti il midollo è invaso da cellule tumorali pertanto, in questi casi, i precursori ematopoietici possono essere diminuti (117-121). L'emolisi determina un aumento della bilirubina indiretta e un aumento della latticodeidrogenasi, l'aptoglobina sierica è ridotta o assente e l'emoglobina libera nel plasma è generalmente aumentata. Il test di Coombs diretto è negativo. Le urine possono essere positive per emoglobina, alcuni pazienti possono avere ematuria macroscopica e proteinuria (110-122-127).

Il danno renale non è comunque caratteristico di MAHA associata a tumore. L'aumento dell'azotemia, presente in alcuni pazienti, può essere dovuto all'emorragia gastrointestinale o ad altre complicanza della neoplasia quale l'ostruzione ureterale (125). I test della coagulazione sono di difficile interpretazione. Spesso il tempo di protrombina è allungato, ma è difficile stabilire se tale alterazione sia dovuta ad eventuali alterazioni epatiche o alla coagulopatia. I prodotti di degradazione del fibrinogeno sono in genere elevati (110-115-116-117-118) ed i test per la ricerca dei monomeri di fibrina possono essere positivi nei casi in cui è evidente una coagulopatia intravascolare (115-126). L'esame necroscopico conferma quasi sempre la presenza di metastasi che coinvolgono in genere il fegato, i linfonodi, il polmone, le ossa ed il midollo osseo. Caratteristica è la presenza di esteso coinvolgimento dei vasi sanguigni e linfatici. Alterazioni microvascolari si possono dimostrare nel 90% dei pazienti. Nei piccoli vasi si osservano frequentemente emboli neoplastici, spesso associati a microtrombi di fibrina che contengono cellule neoplastiche, globuli rossi e globuli bianchi, ma mai piastrine (128).

I trombi di fibrina sono probabilmente responsabili della frammentazione eritrocitaria e si trovano più frequentemente a livello polmonare, miocardico, renale e cerebrale (128-129). Un 'altra lesione caratteristica è l'iperplasia dell'intima delle piccole arterie e delle arteriole polmonari, che può essere associata agli emboli neoplastici ed ai trombi di fibrina. L'iperplasia dell'intima può associarsi agli emboli tumorali ed ai trombi di fibrina e spesso nel tessuto iperplastico si riscontrano cellule neoplastiche.

La patogenesi della MAHA associata a carcinoma non è nota, tuttavia, molto probabilmente, sono coinvolti alcuni tra i fattori derivati dalla cellule neoplastiche. Le alterazioni che avvengono a carico dei globuli rossi non sono distinguibili da quelle viste in caso di TTP o HUS o di altre patologie che a volte sono causa di MAHA come l'ipertensione maligna, la necrosi renale corticale, la poliarterite nodosa e la DIC (104). In ciascuna di queste situazioni la frammentazione eritrocitaria deriva dal diretto contatto tra i globuli rossi circolanti e le arteriole o i capillari danneggiati. La trombocitopenia associata può essere causata dalla rimozione delle piastrine dalla circolazione a livello dei vasi danneggiati (104). Una parte dei globuli rossi danneggiati e delle piastrine è rimossa dal sistema reticoloendoteliale (109). Sia gli emboli neoplastici che i trombi di fibrina giocano un ruolo importante nella patogenesi

di questa sindrome. Gli aggregati intravascolari di cellule neoplastiche sono probabilmente responsabili della formazione dei trombi di fibrina; la frammentazione eritrocitaria è dovuta al passaggio dei globuli rossi attraverso le arteriole contenenti i trombi di fibrina (128-129). Il fatto che trombi di fibrina non siano stati identificati in tutti i pazienti affetti da tale sindrome suggerisce che la frammentazione eritrocitaria potrebbe essere dovuta anche ad altri meccanismi (110).

I globuli rossi potrebbero essere danneggiati anche dal diretto contatto con gli aggregati di cellule neoplastiche, ma questo meccanismo da solo non è verosimilmente responsabile della severa emolisi che in genere si manifesta. E' anche possibile che i microtrombi che si formano nella MAHA associata a carcinoma siano estremamente sensibili alla fibrinolisi e che l'assenza dei trombi di fibrina in alcuni casi sia dovuta alla rapida fibrinolisi che avviene tra il momento della morte e l'esecuzione dell'autopsia (118-128). Oltre ai microtrombi ed agli emboli neoplastici, sono state descritte altre alterazioni microvascolari che potrebbero contribuire alla frammentazione eritrocitaria. Antman et al. (110) hanno riscontrato una pronunciata proliferazione dell'intima dei piccoli vasi vascolari polmonari in associazione con gli emboli neoplastici che determinano una occlusione del lume e formazioni vascolari angiomatoidi in tre dei quattro pazienti valutati. La proliferazione dell'intima potrebbe essere causata dal danno subito dalle cellule endoteliali e provocato dagli emboli neoplastici e dai microtrombi (130-131). Molto probabilmente il sistema vascolare polmonare è il più colpito da queste alterazioni perché il polmone è, rispetto ad altri organi, la sede più comune di embolizzazione neoplastica e perché i carcinomi associati generalmente a MAHA sono quelli che più frequentemente risultano in embolizzazione neoplastica polmonare (132-133). Sebbene ciò fornisca l'evidenza che l'embolia polmonare giochi un ruolo importante nella patogenesi delle lesioni vascolari e nell'emolisi, altri fattori devono essere sicuramente coinvolti in quanto la presenza di emboli neoplastici è molto più frequente del manifestarsi di MAHA (132-133).

Probabilmente la coagulazione intravascolare locale media l'interazione tra le cellule neoplastiche e l'endotelio vascolare. L'adesione delle cellule neoplastiche alla parete dei vasi è indispensabile per la conversione di un embolo a metastasi e, molto probabilmente, perché tale adesione abbia luogo è necessaria l'interazione delle cellule neoplastiche con il sistema coagulativo, con le piastrine e con le cellule infiammatorie (134-135-136-137). Il fattore di von Willebrand può legare direttamente alcuni tipi di cellule neoplastiche e fungere da ponte tra le cellule neoplastiche, le piastrine ed il tessuto subendoteliale (138). Gli emboli tumorali possono causare la formazione di microtrombi locali in molti modi. Le cellule neoplastiche possono avere effetti sulle piastrine e sul sistema coagulativo (134-137). Le cellule tumorali pro-

ducono procoagulanti e fattori attivanti le piastrine che possono iniziare la formazione di trombi di fibrina locali (139). Il fatto che la maggior parte di tumori associati a MAHA produca mucina è di grande significato patogenetico perché la mucina ha proprietà procoagulanti (140). Sono stati eseguiti esperimenti su animali che simulano la MAHA carcinoma associata. L'inoculazione di 256 cellule tumorali di carcinosarcoma di Walker nel topo determina l'insorgenza di emolisi intravascolare (141).

Nelle arteriole e nei capillari polmonari di questi animali si possono trovare emboli neoplastici associati a fibrina e piastrine che simulano ciò che si riscontra all'autopsia di pazienti affetti da MAHA carcinoma associata (128). Nel sangue di questi animali una diminuzione delle piastrine e la comparsa di monomeri di fibrina accompagna l'emolisi e sebbene ci possa essere solo un leggero decremento del fibrinogeno plasmatico, il fibrinogeno marcato con ^{125}I si accumula nel polmone e diminuisce nel plasma. Questi risultati indicano che le cellule neoplastiche sono in grado di iniziare la coagulazione intravascolare nel loro sito di deposito. Il fatto che l'eparina possa alleviare l'emolisi supporta il ruolo importante della coagulazione intravascolare locale e della formazione di fibrina nel processo emolitico (141). Similmente il ritmo catabolico del fibrinogeno nei pazienti neoplastici con MAHAè circa due o tre volte maggiore rispetto a quello dei pazienti con carcinoma metastatico ma senza MAHA(118). Ciò suggerisce che i trombi di fibrina prodotti dalla coagulazione locale intravascolare sono responsabili della MAHA associata a carcinoma.

Sebbene la coagulazione intravascolare probabilmente giochi un ruolo importante nel mediare il formarsi di modificazioni microvascolari nella MAHA associata a carcinoma, ci sono numerosi motivi per cui la DIC non può essere considerata l'evento che dà il via al processo patologico. Per prima cosa, sebbene la DIC sia una complicanza relativamente comune dei carcinomi metastatici, in genere non è accompagnata da una MAHA così grave (107-142-143). Inoltre, nel carcinoma metastatico, non sembra esserci correlazione tra la presenza o l'assenza di frammentazione eritrocitaria ed il grado di ipofibrinogenemia o di piastrinopenia, né della coagulopatia (142). Tuttavia potrebbe esserci una associazione tra il danno microangiopatico e l'occlusione mediata dalla fibrina nei piccoli vasi di questi pazienti (142).

Ancora c'è una discrepanza tra il tipo di tumore che frequentemente causa DIC con quelli che in genere sono associati a MAHA. Il carcinoma più comunemente associato a DIC è il carcinoma pancreatico (44%), seguito dal carcinoma polmonare (36%), prostatico (23%), gastrico (21%) e dalla leucemia (17%). Il carcinoma gastrico è invece la più comune neoplasia associata a MAHA, causando circa il 52% dei casi, mentre i tumori pancreatici e prostatici sono responsabili di MAHA solo nel 3-4% dei casi. Infine, la DIC si manifesta solo nel 50% dei pazienti affetti da MAHAcarcinoma associato e spes-

so il decorso della DIC e della MAHAnon sono paralleli (110). L'attività della fibrinolisi probabilmente gioca un ruolo importante nel determinare il grado per il quale la fibrina circolante o i trombi di fibrina formatisi localmente scappano alla fibrinolisi e rimangono nelle arteriole e nei capillari. Certamente esiste una serie di fattori che possono modulare la fibrinolisi locale. Gli emboli neoplastici potrebbero derivare da un danno delle cellule endoteliali che causa una diminuzione dell'attivatore tissutale del plasminogeno e diminuiti livelli di proteina C, in più, le cellule neoplastiche potrebbero produrre direttamente dei fattori che inibiscono la fibrinolisi (144).

Un'altra possibile causa di danno vascolare e di coagulazione locale intravascolare è la presenza di immunocomplessi circolanti, anche se non esiste ancora una chiara dimostrazione che gli immunocomplessi giochino un ruolo nella patogenesi della MAHA associata a carcinoma. La sopravvivenza di questi pazienti è estremamente limitata. La maggior parte dei pazienti decede poche settimane dopo la diagnosi nonostante le terapie spesso aggressive (110). Il fabbisogno di concentrati eritrocitari in questi pazienti è in genere alto e spesso sono necessarie trasfusioni giornaliere per mantenere un adeguato livello di emoglobina (109).

Diversamente ai pazienti affetti da HUS chemioterapia-correlata, i pazienti affetti da MAHAcarcinoma correlata non hanno complicanze in seguito a trasfusione di sangue. La trasfusione di plasma e l'eparinizzazione possono determinare un transitorio miglioramento dei parametri coagulativi, della conta piastrinica e della diatesi emorragica e, in alcuni pazienti, una stabilizzazione dei livelli di emoglobina (112-115-124-126). Sebbene in molti casi il trattamento con eparina non sembra modificare il processo emolitico, la terapia con eparina dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con evidenza laboratoristica di coagulazione intravascolare. Il trattamento con acido epsilon aminocaproico (EACA) non sembra efficace (112-119), e non dovrebbe essere mai intrappreso perché studi su animali suggeriscono che potrebbe esacerbare il processo emolitico (141).

Non sono stati studiati gli effetti degli agenti fibrinolitici, quali l'attivatore tissutale del plasminogeno e l'urokinasi, nei pazienti con MAHA carcinoma associata. Il trattamento con steroidi in genere non porta benefici (109-111-112-114-123-127), ma deve essere preso in considerazione per i pazienti affetti da carcinoma sensibile allo steroide. L'aspirina non sembra essere di beneficio, anche se gli studi sul suo uso sono decisamente limitati (127). I pazienti con danno renale spesso richiedono l'emodialisi.

Tutti gli sforzi possibili devono essere orientati a ridurre la massa neoplastica perché questo è il solo mezzo efficace per eliminare il processo emolitico. Raramente si può intervenire chirurgicamente (122-145) perché la maggior parte dei pazienti ha numerose metastasi. E' necessario pertanto iniziare il più presto possibile una terapia sistemica. I pazienti con neoplasia

ormone-sensibile, possono rispondere alla somministrazione di ormoni o alla manipolazione ormonale con miglioramento del tempo di sopravvivenza dei globuli rossi e delle piastrine e con la riduzione delle masse neoplastiche. Tale terapia è particolarmente indicata in pazienti affette da carcinoma mammario metastatizzato che hanno recettori tumorale ormone-sensibili. Un miglioramento ematologico è stato riscontrato in molti pazienti con carcinomi rispondenti alla chemioterapia. La risposta agli agenti anti-neoplastici può non essere immediata, devono essere pertanto presi in considerazione *trials* terapeutici di supporto che comprendano lo scambio plasmatico, la somministrazione di vincristina, le immunoglobuline ed ogni altro approccio terapeutico che si sia rivelato utile nel trattamento di altre condizioni patologiche che causino MAHA, TTP, ed HUS.

Una sindrome somigliante alla HUS è stata descritta dopo trattamento con farmaci antineoplastici. La Mitomicina C (MMC) è il più comune agente antineoplastico che causa HUS. Sebbene sia spesso somministrata in combinazione con altri agenti antineoplastici come il 5-fluorouracile e la doxorubicina la MMC è considerata la maggior responsabile in quanto gli altri farmaci usati da soli o con altre combinazioni non hanno mai determinato HUS. La HUS può manifestarsi anche in pazienti che abbiano ricevuto MMC in combinazione con altri citotossici (146-147-148) ed ormoni (149-150).

Studi randomizzati su pazienti con stessa neoplasia allo stesso stadio, hanno dimostrato che la HUS si manifesta nei pazienti che avevano ricevuto MMC, ma non in quelli non trattati con MMC o trattati con placebo (151-152). La HUS associata alla chemioterapia si manifesta in genere in pazienti affetti da tumori gastrici, colonrettali e mammari. L'età media è di 52 anni con un *range* tra 21 e 86 anni. L'incidenza della HUS da MMC varia da < 2% al 10% e sembra essere dose dipendente; raramente si manifesta in pazienti che abbiano ricevuto dosi inferiori a 30 mg/m^2 di MMC (153-154). L'incidenza della HUS associata alla chemioterapia può anche dipendere da particolari protocolli terapeutici: protocolli che prevedono la somministrazione di una dose di MMC somministrata in uguali frazioni giornaliere per 4 giorni consecutivi, vengono in genere interrotti per la comparsa di HUS (155).

Una microangiopatia trombotica simile alla HUS ed alla TTPsi può manifestare anche con protocolli che prevedono l'uso di associazione di agenti chemioterapici quali il cisplatino, la bleomicina, la daunorubicina e la citosina arabinoside (156). La diagnosi si effettua in seguito alla comparsa di MAHA, piastrinopenia ed insufficienza renale in pazienti trattati con MMC od altri agenti chemioterapici che inducono HUS. La HUS si manifesta, in genere, 4-8 settimane dopo l'ultima somministrazione del chemioterapico, occasionalmente il tempo di latenza può essere più lungo (tra i 4 e i 9 mesi) (148-157-158).

La maggior parte di pazienti che manifestano HUS si trovano in remis-

sione da malattia ed in molti pazienti la chemioterapia è utilizzata come terapia adiuvante dopo la resezione chirurgica del tumore (151). Molto meno comune è la comparsa di HUS in pazienti con segni clinici di progressione della malattia. Clinicamente tale sindrome è caratterizzata dalla triade: MAHA, trombocitopenia ed insufficienza renale. Molti pazienti hanno ipertensione sistemica e possono manifestare edema polmonare ripetute volte durante il decorso della malattia. Le alterazioni neurologiche sono rare come pure l'ipertermia. Caratteristica di questa sindrome è l'aggravamento del processo emolitico in seguito a trasfusione di sangue.

La sindrome che si può manifestare con agenti chemioterapici diversi dalla MMC è, in genere, molto simile ma, occasionalmente, il quadro clinico può assomigliare più alla TTP che alla HUS ed alcuni pazienti con microangiopatia trombotica da bleomicina possono soffrire del fenomeno di Raynaud (158-159). I sintomi iniziali di HUS-chemioterapia correlata possono essere vari ma in genere sono dovuti alla severa anemia: dispnea, stanchezza, affaticamento. La presenza di anemia emolitica, piastrinopenia ed aumento dell'azotemia sono di supporto alla diagnosi. Sebbene la piastrinopenia possa essere severa, raramente sono presenti i sintomi della trombocitopenia. Quasi sempre c'è oliguria che raramente evolve in anuria (160). La severità dell'insufficienza renale è variabile, ma in genere progressiva e circa un terzo dei pazienti affetti da HUS-chemioterapia correlata deve essere sottoposto ad emodialisi (147).

Le alterazioni cardiopolmonari sono abbastanza frequenti, l'ipertensione arteriosa sistemica è quasi sempre presente all'esordio (161-162), un ulteriore aumento della pressione sanguigna si può inoltre manifestare durante il decorso della malattia in particolar modo dopo una trasfusione od in seguito ad un peggioramento della situazione renale (147-148). In alcuni pazienti si possono presentare aritmie atriali, murmuri sistolici, ritmo di galoppo, cardiomegalia, congestione cardiaca, effusioni pericardiche ed edema (147-160). Le complicanze polmonari sono abbastanza frequenti, specialmente l'edema polmonare. In seguito a trasfusione possono comparire dispnea severa ed ipossiemia (147-163). L'esame obiettivo è positivo per rantoli su tutto l'ambito polmonare e la radiografia del torace mette in evidenza la presenza di infiltrati interstiziali bilaterali (147-149-164). La natura dell'insufficienza polmonare in questi pazienti non è chiara e spesso non può essere messa in relazione con la congestione cardiaca. L'edema polmonare non cardiogeno è considerato una caratteristica della HUS-chemioterapia correlata (147-164).

Il grado di coinvolgimento del SNC rimane poco chiaro. Sintomi frequenti sono cefalea, confusione mentale e nausea (147-160) che possono però essere messi in relazione all'anemia, all'ipertensione ed all'insufficienza renale piuttosto che ad una reale alterazione del SNC. Anche la sintomatologia neurologica è esacerbata dalla trasfusione di globuli rossi; convulsioni e transitoria

cecità corticale possono manifestarsi in caso di aggravamento dell'ipertensione (147). Da un punto di vista laboratoristico si riscontra sempre anemia spesso severa (Hb< 7g/L). Lo studio dello striscio periferico mette sempre in evidenza la presenza di globuli rossi frammentati e di schistociti. L'emolisi intravascolare è quasi sempre confermata dalla presenza di reticolociti, diminuzione dell'aptoglobina plasmatica ed aumento dell'LDH. La bilirubina sierica può essere normale o leggermente aumentata, il test di Coombs diretto è sempre negativo. Il numero dei globuli bianchi è in genere normale o lievemente ridotto con una formula leucocitaria nella norma, forme immature della serie rossa circolanti sono inusuali (156-160). Quasi tutti i pazienti hanno una diminuzione della conta piastrinica. L'agoaspirato midollare mostra generalmente una iperplasia della serie rossa ed un normale o aumentato numero di megacariociti senza infiltrazione neoplastica. Solo occasionalmente la cellularità midollare può essere ridotta forse in seguito alla chemioterapia (150-162).

Diversamente dai pazienti con MAHA-carcinoma associata, i pazienti con HUS-chemioterapia correlata non hanno segni laboratoristici di coagulazione intravascolare. Il tempo di protrombina, il tempo di tromboplastina parziale ed il fibrinogeno sono normali. I prodotti di degradazione del fibrinogeno sono in genere normali o lievemente aumentati. I livelli di antitrombina III sono normali (155) e la ricerca dei monomeri di fibrina è in genere negativa (155-160). La creatinina sierica è sempre aumentata all'esordio ed i livelli della renina possono essere estremamente aumentati. L'esame delle urine mostra ematuria e proteinuria. In alcuni casi l'alterazione dell'esame urine precede il manifestarsi di HUS.

La ricerca sierologica degli anticorpi antinucleo e del fattore reumatoide è negativa, ed i livelli sierici del complemento sono normali o ai limiti inferiori della norma (165-166). La ricerca degli anticorpi antipiastrine IgG può essere positiva (150-152). Nella maggior parte dei casi sono presenti immunocomplessi circolanti (147-152). La biopsia gengivale non è di aiuto alla diagnosi in quanto risulta sempre normale, mentre non è ancora ben chiaro il ruolo della biopsia cutanea: il solo caso in cui questo test è riportato è risultato positivo per fibrina all'immunofluorescenza (167).

Sono state eseguite biopsie renali sulla maggior parte di pazienti affetti da HUS chemioterapia-correlata associata a MMC. Le alterazioni istologiche osservate nei campioni autoptici sono simili a quelle osservate nel materiale ottenuto per via percutanea (147-155). Le alterazioni caratteristiche di microangiopatia trombotica sono presenti in tutti i casi e sono simili a quelle viste in caso di HUS dovute ad altre cause. Le stesse alterazioni sono presenti anche in casi di HUS chemioterapia-correlata dovuta a farmaci diversi dalla MMC (156-167). Al microscopio è possibile osservare la presenza di microtrombi che occludono i capillari glomerulari e le arteriole afferenti.

Questi trombi sono citochimicamente reattivi con speciali coloranti per la fibrina (168) e riducono il lume dei capillari, delle piccole arterie e delle arteriole glomerulari. Gli zaffi glomerulari possono essere ipocellulari ed ipoirrorati e presentare zone infartuate. Spesso sono presenti atipie delle cellule endoteliali e mesangiali, molto comuni sono anche l'iperplasia dell'intima e la necrosi fibrinoide delle arteriole. Il grado di coinvolgimento glomerulare e microvascolare è variabile. In alcuni pazienti le caratteristiche principali sono la fibrosi interstiziale, l'arteriosclerosi e la glomerulosclerosi (158). I tubuli possono contenere materiale proteinaceo ed essere dilatati o atrofici. Le alterazioni tubulointerstiziali spesso sono in associazione con un marcato coinvolgimento vascolare. All'immunofluorescenza si osservano spesso depositi di fibrina/fibrinogeno sulle pareti, nel lume e nello spazio di Bowman dei vasi danneggiati. La più importante alterazione osservata al microscopio elettronico è il marcato ispessimento della membrana basale della lamina interna (spazio subendoteliale) (158-168).

Spesso si osservano depositi di fibrina elettrondensi nello spazio subendoteliale adiacente alla lamina densa, nello spazio subendoteliale e nel lume di arteriole e capillari si possono a volte osservare aggregati di piastrine, di neutrofili, di RBC frammentati ed altri prodotti di degradazione cellulare (147-158). L'esame autoptico è in genere negativo per neoplasia residua, solo in alcuni casi è possibile osservare il tumore necrotizzato (158).

Il più frequente riscontro autoptico è la congestione polmonare; la congestione epatica e l'edema cerebrale sono invece poco comuni. Macroscopicamente i reni risultano normali anche se raramente possono essere simmetricamente più piccoli (169), le anomalie microvascolari coinvolgono invece principalmente i reni e, solo in alcuni casi, possono essere coinvolti altri organi quali il polmone e il cervello. In pochissimi casi il coinvolgimento extrarenale è diffuso e severo, con microinfarti ed emorragie associate ai microtrombi (156-158).

La patogenesi della HUS chemioterapia-correlata non è chiara. Essa si può distinguere dalla MAHA carcinoma-associata, perché non presenta microtrombi neoplastici e perché la maggior parte dei pazienti con HUS chemioterapia-associata ha segni minimi o assenti di neoplasia residua. Anche la sindrome chemioterapia-correlata è caratterizzata da distinte e differenti caratteristiche cliniche come l'insufficienza renale, l'edema polmonare e l'intolleranza alla trasfusione di sangue. Il meccanismo tramite il quale la trasfusione di sangue esacerba la sindrome non è chiaro; tuttavia la coagulazione intravascolare, che gioca un ruolo importante nella patogenesi delle lesione microvascolari (153), potrebbe essere scatenata dalla trasfusione di sangue. La DIC non essendo evidente nella maggior parte di questi pazienti, probabilmente non è l'evento precipitante.

E' possibile che gli agenti chemioterapici stessi possano dare origine al

danno delle cellule endoteliali dei vasi renali e, quindi alla microangiopatia trombotica. Come abbiamo già detto, l'uso di MMC è la maggior causa scatenante la sindrome, ma anche altri agenti terapeutici mostrano uno stesso meccanismo patogenetico.

L'MMC è un agente alchilante con azione contro tumori gastrointestinali, tumori polmonari a grosse cellule, carcinomi mammari e molti tipi di tumori a cellule squamose (170). La tossicità di questo farmaco include la mielosoppressione, la polmonite interstiziale e il danno renale. La polmonite interstiziale non è comune nei pazienti affetti da HUS chemioterapia-correlata. La natura dell'edema polmonare non cardiogeno, frequente in questi pazienti, non è chiara; tuttavia è probabile che la tossicità del farmaco e la locale formazione di fibrina contribuiscano a danneggiare le cellule endoteliali dei vasi polmonari, determinando l'edema (131).

L'incidenza di nefrotossicità da MMC varia dall'8 al 10 % e sembra essere dose dipendente, circa il 50% dei pazienti con tossicità renale svilupperà la HUS (171). Il ruolo eziologico della MMC è supportato da indagini sugli animali nei quali l'infusione del farmaco in un rene risulta in lesioni simili a quelle della microangiopatia trombotica da HUS (172). Pertanto la MMC potrebbe avere un effetto diretto sulla funzionalità delle cellule renali. Il trattamento in vitro delle cellule endoteliali di cordone ombelicale umano con dosi non letali di MMC fa diminuire la sintesi della prostaciclina trombina indotta (173).

La diminuzione della produzione di prostaciclcina potrebbe avere un ruolo importante nella patogenesi della microangiopatia trombotica promuovendo l'aggregazione piastrinica e la coagulazione intravascolare locale (174). Altri aspetti del metabolismo della prostaciclina così come la sua capacità di legarsi ai componenti plasmatici sono ancora oggetto di studio (175). Teoricamente, il danno alle cellule endoteliali dovuto alla MMC può causare un decremento dell'attivatore tissutale del fibrinogeno o un aumento dell'inibizione dell'attivatore del plasminogeno, determinando una fibrinolisi difettosa e favorendo la deposizione locale di fibrina. Il riscontro di elevati livelli dell'antigene del fattore di von Willebrand nel plasma di pazienti che abbiano ricevuto agenti antineoplastici che potenzialmente inducono HUS è un'altra dimostrazione che questi farmaci possono alterare le cellule endoteliali (176). Se le alterazioni a carico del fattore di von Willebrand giochino un ruolo nell'attivare l'aggregazione piastrinica e nella patogenesi di questa sindrome è ancor oggi oggetto di studio.

Il trattamento del carcinoma mammario con protocolli terapeutici comprendenti ciclofosfamide, metotrexate e 5-fluorouracile determina una diminuzione dei livelli plasmatici di proteina C, ciò potrebbe spiegare l'aumentata incidenza di trombosi osservata in queste pazienti (177). Non è noto se una diminuzione dei livelli plasmatici della proteina C avvenga anche in

corso di trattamento con altri agenti chemioterapici e con la MMC. La MMC ed altri chemioterapici associati a HUS, come la bleomicina può causare alterazioni vascolari renali senza evidenza di MAHA (108-159-178). Ciò suggerisce che altri fattori oltre al danno diretto indotto dal farmaco sono coinvolti nella patogenesi della HUS chemioterapia-correlata. Questi fattori non sono conosciuti, ma potrebbero essere di tipo immunologico. I livelli plasmatici degli immunocomplessi in pazienti affetti da HUS chemioterapia-correlata possono essere più alti rispetto a quelli dei pazienti con carcinoma non complicato da HUS (147).

La formazione degli immunocomplessi probabilmente precede la sindrome e presumibilmente il loro livello aumenta quando gli antigeni tumorali diminuiscono cioè dopo un intervento chirurgico o in seguito alla chemioterapia (179). Gli immunocomplessi sono costituiti da IgG, complemento e glicoproteine. Gli anticorpi eluiti da questi immunocomplessi non si legano alla MMC, reagiscono specificatamente con le cellule neoplastiche, ma non con cellule sane (147-179). Gli immunocomplessi ottenuti da pazienti con HUS chemioterapia correlata, ma non da pazienti con adenocarcinoma senza HUS, causano aggregazione piastrinica in vitro (147-166).

Gli immunocomplessi possono determinare in vivo aggregazione piastrinica e partecipare al danno endoteliale ed alla formazione di trombosi microvascolari. Inoltre, il danno delle cellule endoteliali, determinato dagli immunocomplessi, può diminuire l'attivatore tissutale del plasminogeno e stimolare l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno, alterando il processo di fibrinolisi e favorendo la formazione di locali microtrombi (180).

Il 50% dei pazienti affetti da HUS chemioterapia correlata muore entro 2 mesi dalla diagnosi, il 75% entro 4 mesi (181). I decessi precoci sono in genere dovute alle complicanze della sindrome, specialmente all'insufficienza renale e polmonare (147-149-155-163). Il manifestarsi di edema polmonare rende la prognosi infausta (181). La sepsi può essere responsabile di decesso in alcuni pazienti. Molti dei pazienti che decedono precocemente non hanno segni di neoplasia residua. Alcuni dei pazienti che vivono più a lungo possono avere un parziale o completo miglioramento del processo emolitico e della trombocitopenia, ma non dell'insufficienza renale che deve essere trattata con l'emodialisi (148-157-162).

Alcuni dei pazienti che sopravvivono a lungo termine possono presentare, in un secondo tempo, manifestazioni cliniche di progressione del carcinoma da cui erano affetti, e decedere per la metastatizzazione dello stesso (148-157). Poiché la prognosi dei pazienti con HUS chemioterapia-correlata è migliore quando la sindrome è diagnosticata precocemente (148), i pazienti sottoposti a terapia con MMC o con altri agenti potenzialmente associati con la HUS dovrebbero essere monitorati per quanto riguarda la funzionalità renale e lo striscio periferico, che dovrebbe essere valutato frequente-

mente per evidenziare l'eventuale presenza di schistociti. Alla comparsa dei primi segnali di HUS l'agente chemioterapico responsabile dovrebbe essere subito sospeso. I pazienti affetti da HUS chemioterapia-correlata non dovrebbero essere sottoposti a trasfusione con globuli rossi concentrati, in quanto essi non determinano un rialzo dell'ematocrito, ma in genere producono un aggravamento della sindrome.

Nei casi in cui la trasfusione fosse veramente necessaria, essa dovrebbe essere eseguita molto lentamente con un attento monitoraggio del paziente. E' stato suggerito l'uso di basse dosi di eparina per la prevenzione delle complicanze associate alla trasfusione di sangue; la sua utilità è ancora totalmente da confermare (153), sembra comunque inutile l'uso dell'eparina nel trattamento della sindrome (155). Date le conoscenze attuali sulla patogenesi della HUS chemioterapia-correlata, dovrebbe essere evitata la trasfusione di piastrine. I farmaci anti-ipertensivi sono necessari nei casi con ipertensione ingravescente (147), diuretici e farmaci inotropi dovrebbero essere utilizzati in caso di edema polmonare (164). Il captoprile, un inibitore dell'enzima attivatore dell'angiotensina, dovrebbe essere efficace nel trattamento dei pazienti con severa insufficienza renale determinando un miglioramento dell'ipertensione, in particolar modo nei casi in cui il livello della renina nel sangue sia molto alto (182).

Un protocollo terapeutico per il trattamento della HUS chemioterapia-associata non è mai stato stilato e spesso si utilizzano, a livello empirico, trattamenti usati per la HUS determinata da altre cause o per la TTP. La maggior parte di questi trattamenti ha dato scarsi risultati E' importante però sottilineare che è difficile considerare l'efficacia dei singoli trattamenti per diverse ragioni: il numero dei pazienti trattati con uno specifico approccio terapeutico è troppo piccolo per eseguire degli studi randomizzati, la maggior parte dei pazienti è trattata con associazioni di farmaci per cui non è possibile valutare l'efficacia di un singolo agente terapeutico ed infine i diversi trattamenti sono stati somministrati in stadi differenti della sindrome.

L'uso degli steroidi in genere non è efficace (164-167-168-182), tuttavia i pazienti trattati con steroidi durante il trattamento con MMC hanno un rischio ridotto di sviluppare la HUS (183); se lo steroide abbia un effetto protettivo o no deve comunque essere ancora dimostrato. Il ruolo degli immunomodulatori nel trattamento della HUS chemioterapia-associata non è chiaro; l'azatioprina e la ciclofosfamide a basse dosi sono benefici in alcuni pazienti (179-184), mentre la vincristina sembra essere utile in quasi tutti i pazienti, ma il suo meccanismo d'azione rimane poco conosciuto (157).

Il trattamento con anti-aggreganti piastrinici quali l'acido acetilsalicilico, il sulfinpirazone e il dipiridamolo ha poco successo se non associati ad altri farmaci (147-148).

Attualmente uno degli approcci terapeutici più promettenti sembra

essere lo scambio plasmatico. Il suo scopo dovrebbe essere quello di rimuovere gli immunocomplessi circolanti che sembrano avere un ruolo importante nella patogenesi della sindrome. Lo scambio plasmatico determina un rapido aumento delle piastrine e la stabilizzazione dell'emoglobina che spesso però non è accompagnata dalla riduzione degli schistociti nello striscio periferico (147-162-185), mentre ha pochi effetti sull'insufficienza renale in particolar modo in quei casi in cui il trattamento aferetico venga intrappreso dopo che si sono sviluppati danni renali irreversibili.

L'insufficienza renale severa viene comunque sempre trattata con emodialisi. Veramente efficace per la rimozione degli immunocomplessi è l'immunoperfusione tramite la quale il plasma autologo viene filtrato attraverso un filtro contenente la proteina A stafilococcica e quindi reinfuso al paziente (166). Korec et al. (166) hanno riportato i risultati di questo trattamento eseguito su 11 pazienti con HUS chemioterapia correlata. Essi osservarono la scomparsa degli immunocomplessi circolanti in 8 pazienti, un significativo aumento delle piastrine e dei globuli rossi in 9 degli 11 pazienti e la stabilizzazione dell'insufficienza renale in 6; una risposta a lungo termine fu osservata in 7 pazienti. I pazienti privi di evidenza clinica di neoplasia residua rispondevano meglio dei pazienti con neoplasia clinicamente evidenziabile.

I risultati di Korec ottenuti con l'immunoperfusione sembrano pertanto

Caratteristiche	MAHAK-associata	HUS chemio-associata
K più comuni	Gastrico, mammario, polmonare	gastrico, intestinale, mammario
Stadio	Metastatizzato	Remissione clinica
Maschi: Femmine	1.2: 1	1: 1.9
Sito principale di lesioni microvascolari	Polmone	Rene
Insufficienza renale	Rara	Frequente
Ipertensione severa	Rara	Frequente
Edema polmonare	Raro	Frequente
Reazione alla trasfusione di emazie concentrate	Non descritte	Frequente
Leucoeritroblasti	Frequente	Rari
Coagulazione intravascolare	Frequente	in genere assente
Probabile fattore scatenante	Fattori derivati dagli emboli neoplastici	Chemioterapia tossicità +immunocomplessi circolanti
Trattamento	Terapia anti-neoplastica specifica	Immunoperfusione o PEX ±agenti anti-piastrinici

Tabella 17. Microangiopatia trombotica nei pazienti neoplastici.

Batteri	
	Shigella dysenteriae
	Escherichia coli
	Salmonella typhi
	Campylobacter jejuni
	Yersinia pseudotuberculosis
	Streptococcus pneumoniae
	Legionella pneumophila
Rickettsie	
	Febbre delle montagne rocciose
	Microtababiosi
Virus	
	HIV
	Coxsackia B
	Echovirus
	Influenza
	Epstein-Barr
	Herpes simplex
	Mycoplasma
Funghi	
	Aspergillus fumigatus
Post-vaccinazione	
	Influenza
	Tifo e paratifo
	Anti-polio

Tabella 18. Microangiopatia trombotica associata a infezioni o post-vacci - nazione.

essere migliori di quelli ottenuti con il plasmaexchange tradizionale; se ciò rifletta una reale superiorità dell'immunoperfusione rispetto allo scambio plasmatico o se i risultati ottenuti con l'immunoperfusione derivino da una diagnosi precoce dei pazienti affetti da HUS chemioterapia-correlata non è ben chiaro e necessita pertanto di studi randomizzati con un più grande numero di pazienti. Riguardo allo scambio plasmatico convenzionale si può comunque affermare che la risposta e la sopravvivenza dei pazienti può essere migliore se la terapia aferetica è intrappresa precocemente se viene effettuata per un tempo abbastanza lungo ed in associazione ad altri approcci terapeutici (148).

Appare comunque chiaro che le nostre conoscenze riguardo alla HUS chemioterapia-correlata sono limitate per lo scarso numero di pazienti studiati. A tale riguardo è stato istituito un registro destinato a raccogliere dati concernenti questa sindrome in modo da far chiarezza sulla sua patogenesi e

per definire un protocollo terapeutico efficace per questa troppo spesso fatale complicanza del trattamento delle patologie neoplastiche (186).

La microangiopatia trombotica si può manifestare come complicanza di molte malattie infettive (Tabella 18).

La diagnosi di microangiopatia trombotica si fa dopo una valutazione del quadro clinico che in genere presenta una anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia, danno renale e, spesso, manifestazioni neurologiche. L'esame istologico, eseguito in genere su biopsie renali, mette in evidenza la presenza di microtrombi nelle arteriole e nei capillari glomerulari.

La severità della microangiopatia trombotica varia da forme limitate solo a livello renale a forme generalizzate con grave sintomatologia neurologica. Importante è la diagnosi differenziale con la DIC, complicanza molto più frequente della microangiopatia trombotica in caso di grave sepsi, che si effettua tramite la valutazione dei test della coagulazione, alterati in caso di DIC e normali in caso di microangiopatia trombotica. Per quanto riguarda l'eziologia è noto da molto tempo che le endotossine possono provocare un danno endoteliale (187) che può risultare in una reazione generalizzata di Schwartzman, in una DIC o in una microangiopatia selettiva con microangiopatia trombotica (188).

Una endotossina citotossica, una verotossina, è prodotta da molti ceppi dell'Escherichia coli, tra questi è stata isolata l'E coli 0157:H7 in pazienti con colite emorragica e microangiopatia trombotica (189) Questa endotossina causa aggregazione piastrinica (190) attivando un fattore plasmatico che agi-

Agenti chemioterapici	
	Mitomicina
	Cisplatino e bleomicina
	Daunorubicina
	Citosina arabinoside
	Metil CCNU
Farmaci	
	Ciclosporina
	Penicillina
	Contraccettivi orali
	Ticlopidina
Tossine	
	Diossido di carbonio
	Arsenico
	Sulfonamide
	Iodio

Tabella 19. Microangiopatia trombotica associata a farmaci e tossine.

sce sui recettori di membrana piastrinici della glicoproteina IIb e IIIa. Gli agenti antiaggreganti come l'aspirina, il dipiridamolo e il sulfinpirazone non hanno effetti sull'aggregazione piastrinica prodotta dalla verotossina. La verotossina prodotta dall'E. coli sembra essere identica alla tossina prodotta dalla Shigella dysenteriae (191). La neuraminidasi prodotta da microrganismi isolati nei pazienti con HUS ha proprietà di aggregazione piastrinica anche mediante la deacilazione del fattore VIII: AG nel plasma (192).

Si sono inoltre notate alterazioni della membrana eritrocitaria in caso di HUS (193). Infatti in pazienti con HUS sono stati riscontrati dei cambimenti della perossidasi con deplezione della fosfatidil-etanolamina associata ad una diminuzione dei livelli sierici di tocoferolo. Tali alterazioni possono avere un effetto aggiuntivo sull'aggregazione piastrinica e sul danno endoteliale prodotto dalle endotossine. Sebbene la microangiopatia trombotica possa aggravare la situazione clinica del paziente la prognosi dei casi riportati è generalmente buona. La maggior parte dei casi di HUS associata alla sepsi in età pediatrica si risolve spontaneamente. Dei 40 pazienti con infezione da E. coli osservati da Karmali et al (189) l'85% guarì senza nessun coinvolgimento renale residuo e solo due (5%) morirono.

Nel 1955, Symmers descrisse una microangiopatia trombotica diffusa in un paziente che aveva ipersensibilità alla oxophenarsina, usata per il trattamento della sifilide primaria (194). Egli ipotizzò una possibile connessione tra la oxophenarsina e la microangiopatia. Da allora, molti farmaci e tossine sono stati considerati causa di microangiopatia (Tabella 19).

I farmaci maggiormente responsabili di microangiopatia trombotica sono i chemioterapici: tra questi la mitomicina ha un'alta incidenza di microangiopatia trombotica renale. Recentemente sono stati descritti due casi di TTP in pazienti sottoposti a terapia con ticlopidina dopo by-pass aorto-coronarici. Quarantott'ore dopo l'inizio della somministrazione di ticlopidina, si ebbe in entrambi i pazienti un calo delle piastrine e dell'emoglobina con la comparsa di schistociti nello striscio periferico. Il decorso fu fulminante in entrambi i pazienti, nonostante che uno di loro fosse stato prontamente sottoposto a PEX (195).

Molto rari sono i casi di TTP associata ad interventi chirurgici quali il clampaggio di aneurisma cerebrale (196), la resezione di sarcoma del miocardio (39), i bypass femoro-poplitei (39), l'isterectomia (197) e la colecistectomia (197). In questi casi, l'associazione tra TTPed intervento chirurgico non è mai stata ben documentata e spesso è stata attribuita alla somministrazione di farmaci quali la ciclosporina e la difenilidantoina. Modestamente più frequenti sono i casi di TTP associata a bypass coronarici (CABG) (198). La prima associazione di TTP con bypass coronarici fu riportata da Chang et al. in uno studio retrospettivo eseguito in tre ospedali dell'Ohio (39). In questo studio furono identificati 5 casi di TTPassociata ad interventi di CABG (39). Tut-

ti i 5 pazienti furono trattati con plasmaexchange, 3 raggiunsero la guarigione completa mentre 2 morirono. Nel 1997 Pavlovsky riportò 4 casi di TTP associata a CABG. I pazienti presentarono segni di TTP in media 5 giorni dopo l'intervento chirurgico. La diagnosi di TTPfu fatta con un ritardo in media di 4 giorni, dovuto alla complessità clinica dei pazienti sottoposti a CABG ed al basso indice di TTP post-chirurgica. Chang attribuì la morte dei suoi 2 pazienti al ritardo con cui fu fatta diagnosi di TTP, che risultò in una progressione dei deficit neurologici fino alla morte (39).

E' difficile affermare se quei pazienti sarebbero sopravvissuti se si fosse iniziato il trattamento più precocemente. A tal proposito Pavlovsky descrive il caso di un paziente in cui fu fatta diagnosi di TTP quando si trovava già in stato comatoso e che non sopravvisse nonostante avesse raggiunto la remissione completa da TTP in risposta allo scambio plasmatico. Molto probabilmente lo stato comatoso è un fattore prognostico infausto in caso di TTPassociata a CABG o post-chirurgica in generale. Infatti tutti i pazienti dei due studi riportati, nei quali fu fatta diagnosi di TTP quando si trovavano già in stato comatoso, morirono.

I pazienti descritti da Pavlovsky presentavano tutti coinvolgimento neurologico, moderato o severo danno renale e 3 ipertermia. Diversamente, i pazienti descritti dal *Canadian Apheresis Study Group,* avevano un lieve danno renale, solo il 63 % presentava coinvolgimento neurologico, e solo il 24 % aveva febbre (199). I pazienti di Pavlovsky che presentavano una sintomatologia più severa rispetto ai pazienti dello studio del *Canadian Group* risposero meglio e più rapidamente al plasmaexchange, raggiungendo la remissione completa (198-199). Da un punto di vista patogenetico è probabile che l'aprotinina, utilizzata per ridurre le perdite ematiche in interventi chirurgici di CABG (200), sia responsabile del manifestarsi di TTP. L'aprotinina disattiva le piastrine nella circolazione extracorporea (201), inibisce l'incremento nel plasma del *tumor necrosis factor* e dell'ossido di azoto che si può manifestare in corso di CABG (202).

Probabilmente l'inibizione della produzione di questi mediatori è implicata nella patogenesi della TTP (203). In ogni caso è molto difficile attribuire agli inibitori della proteasi la responsabilità di determinare l'insorgenza della TTP ; i casi finora riportati sono decisamente pochi e molti studi dovranno essere ancora fatti per comprendere appieno il meccanismo patogenetico che determina lo scatenarsi della TTP in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici di CABG.

Terapia

Per quanto le più recenti acquisizioni non chiariscano completamente l'eziopatogenesi della PTT-HUS-HELLP, forniscono almeno un adeguato razionale terapeutico. Poichè da una parte è comprensibile il ruolo patogenetico del danno endoteliale con rilascio di ULvWFm$_s$ che non sono smaltiti per l'inadeguata prestazione della reduttasi / metalloproteinasi su base congenita o acquisita autoimmune, dall'altra è compreso il ruolo della controparte piastrinica nel determinare i danni tessutali per trombosi microvascolare, e si comprendono i meccanismi d'azione dei farmaci e delle misure terapeutiche fino a poco tempo fa impiegate empiricamente.

Steroidi: sono stati impiegati sulla base di un unico *report* non controllato, come monoterapia alla dose di 200 mg / die di prednisone, con risultati favorevoli nel 50% dei casi di entità lieve. L'impiego ha trovato motivazione sull'ipotesi auto-anticorpale o disimmune della TTP-HUS-HELLP a seguito delle varie "dimostrazioni" della presenza nel siero dei pazienti di autoanticorpi anti-endotelio, anti-piastrine, di immunocomplessi e soprattutto su base omologa rispetto alla ITP.

Non vi sono studi randomizzati dimostrativi dell'efficacia della terapia steroidea nè usata come monoterapia, nè associata allo scambio o infusione plasmatica. Gli steroidi sono usati sistematicamente nel trattamento della TTP, ma non si può dire se essi siano veramente necessari. A tal proposito esistono diverse scuole di pensiero: secondo alcuni gli steroidi sono decisivi per la guarigione dei pazienti (204), secondo altri gli steroidi sono di dubbia efficacia, in particolar modo se si tiene conto dei possibili effetti collaterali associati al loro uso (205). La ricerca di un razionale per l'uso degli steroidi deve tener conto dell'eziopatogenesi della TTP che dovrebbe essere di tipo immunologico, quindi l'uso dello steroide sarebbe basato sui seguenti principi:

1) Inibizione di ipotetico fenomeno generalizzato di tipo Sanarelli-Schwartzman
2) Stabilizzazione delle membrane piastriniche ed endoteliali
3) Inibizione dell'attività macrofagica e riduzione della rimozione delle piastrine IgG sensibilizzate
4) Aumento dell'attività dei linfociti T suppressor e inibizione della produzione di anticorpi.

E' chiaro che il valore generale di questo approccio terapeutico può essere confermato solo da un'adeguata verifica clinica. Un'analisi dei dati raccolti dal Gruppo Cooperativo Italiano per lo studio della TTPnon sembra confermare la validità dello steroide. Infatti da tale studio si evince che solo i pazienti non trattati con steroide durante la fase di induzione raggiunsero la re-

missione completa senza subire successive ricadute, mentre tutti i pazienti trattati con steroide durante l'induzione e dopo aver raggiunto la remissione completa ricaddero. In alcuni pazienti è stato proposto ed impiegato lo steroide megaterapia immunosoppressiva a dosaggi di più grammi per/bolo. Anche in questo caso i risultati sono stati deludenti anche in casi che, per l'esperienza personale, erano destinati a rispondere adeguatamente al trattamento aferetico.

Splenectomia: sulla base delle teorie patogenetiche che proponevano un meccanismo autoimmune come *primum movens* della TTP e, in analogia con quanto si verifica per il trattamento della ITP, si pensò di utilizzare la splenectomia nella terapia della TTP. La splenectomia permette di raggiungere la remissione nel 50-70% dei pazienti (206) affetti da TTP. E' però una procedura a rischio, con un alto grado di mortalità e viene pertanto utilizzata solo nelle TTP resistenti alla plasmaferesi. Agli inizi degli anni '70 furono introdotti, nella terapia della TTP, gli anti-aggreganti piastrinici in associazione con corticosteroidi, immunosoppressori, splenectomia ed altri trattamenti.

Vincristina: anche per questo farmaco non sono disponibili studi clinici randomizzati che ne dimostrino l'efficacia come terapia aggiuntiva al plasma exchange. Sono però state eseguite analisi retrospettive che evidenziano come i malati trattati con vincristina in aggiunta a vari altri provvedimenti terapeutici abbiano avuto un andamento clinico più favorevole rispetto a quelli che non hanno ricevuto il farmaco (8). Piccole casistiche dimostrano inoltre come questo farmaco sia in grado di ottenere la remissione in pazienti che non rispondono al solo plasma exchange (207). Un razionale per l'uso della vincristina potrebbe essere identificato sia nella sua azione immunosoppressiva che nella capacità di destabilizzare i microtubuli piastrinici inibendone la funzione.

Ciclosporina A: nel 1993 è stato descritto il primo caso di successo terapeutico con ciclosporina in un paziente con TTP refrattario alla plasmaferesi (208). Da allora il farmaco è stato usato prevalentemente nel trattamento della PTT-like post-trapianto (100) con apparente successo. Questo fatto sembra in contrasto con la conoscenza che la ciclosporina può essere causa di TTP-like per danno endoteliale diretto (209). Peraltro l'utilità della ciclosporina potrebbe essere secondaria all'incremento dell'attività dell'ossido nitrico a livello endoteliale ed alla sua capacità di inibire l'aggregazione piastrinica (209) e di agire da immunosoppressore quando la TTP-like sia secondaria alla deposizione di immunocomplessi o all'azione di autoanticorpi-antiendotelio (209).

Ciclofosfomide: questo farmaco, da solo (210) o associato in polichemioterapia con adriamicina, vincristina e prednisone (CHOP) sembra in grado di indurre remissioni stabili nelle TTP recidivanti, ed è stato proposto anche allo scopo di evitare di sottoporre i pazienti ai rischi della splenectomia.

Antiaggreganti piastrinici: dal momento che le piastrine partecipano attivamente alla formazione dei trombi ialini responsabili delle manifestazioni cliniche della malattia, gli antiaggreganti piastrinici giocano, ancor oggi, un ruolo importante nel trattamento della TTP. Tra questi il più utilizzato è l'acido acetilsalicilico (ASA) che inibisce irreversibilmente la cicloossigenasi piastrinica acetilando un residuo serinico dell'enzima.

La somministrazione prolungata di dosi superiori ai 2 gr/die diminuisce la sintesi dei fattori K-dipendenti (II, VII, IX, X) e prolunga il tempo di protrombina. Tuttavia i salicilati derivati dall'idrolisi dell'ASA possono aumentare l'attività fibrinolitica plasmatica. Alte dosi di ASA potrebbero inibire non solo il trombossano A_2 (TxA_2) ma anche la sintesi della prostaciclina, avendo così un potenziale effetto trombotico; tuttavia una tendenza trombotica non è mai stata descritta dopo tali dosaggi. Non è certo se esista la dose ottimale di ASA capace di inibire la sintesi di TxA_2 senza interferire sulla PGI_2 per cui la dose suggerita rimane ancora oggi di 300 mg/die che permette una diminuzione dell'aggregazione piastrinica con il minimo di effetti collaterali.

Tra gli antiaggreganti piastrinici utilizzati nel trattamento della TTPvi è il dipiridamolo che ha un'attività antiaggregante in quanto inibisce la fosfodiesterasi ed aumenta la concentrazione di cAMP, stimola la sintesi e il rilascio della prostaciclina ed aumenta i livelli plasmatici di adenosina diminuendone la *clearance* e inducendo una maggiore produzione di cAMP da parte delle piastrine. Il destrano, oligosaccaride capace di ridurre la viscosità del sangue prevenendo il *clumping* eritrocitario e riducendo l'adesività e l'aggregazione piastrinica, interagisce con la superficie piastrinica e probabilmente interferisce con il legame vWF-GPIb.

Recentemente è stata introdotta nella pratica clinica la ticlopidina che inibisce l'aggregazione piastrinica e prolunga il tempo di sanguinamento. Il suo meccanismo d'azione non è ancora chiaro, diversamente dall'ASA non inibisce la sintesi del trombossano o la sintesi della prostaciclina, inoltre modifica appena la concentrazione di cAMP e non stimola l'adenilciclasi piastrinica. La prostaciclina è un metabolita dell'acido arachidonico sintetizzato dall'endotelio e capace di inibire l'aggregazione piastrinica mediante il legame a specifici recettori della membrana piastrinica stessa, stimola l'adenilciclasi e quindi aumenta il cAMP intrapiastrinico. E' il naturale antagonista del TxA_2.

Remuzzi nel 1978 (211) dimostrò la diminuita sintesi della prostaciclina da parte dei pazienti affetti da TTP-HUS, però il trattamento con prostaciclina (4-12 mg/Kg/min in infusione endovena continua) ha dato esiti incerti. Un solo studio clinico randomizzato è stato sin qui indirizzato alla valutazione dell'efficacia degli antiaggreganti piastrinici nella PTT (7). Nella fase acuta, l'associazione di aspirina e dipiridamolo al plasma exchange ha con-

sentito di ottenere una remissione completa nel 91% dei casi contro il 75% di successi ottenuti con il solo plasma exchange (nei primi 15 giorni: 2,8% di mortalità con gli antiaggreganti in associazione al plasma exchange, 13% di mortalità con il solo plasma exchange). Le differenze non raggiungono la significatività statistica, ma il *trend* è favorevole all'uso degli antiaggreganti, tenuto anche conto del fatto che questi non hanno provocato effetti collaterali di rilievo, in particolare eventi emorragici. Un effetto favorevole statisticamente significativo è stato invece ottenuto dagli antiaggreganti (ticlopidina) nella fase di mantenimento della remissione: 21,4% di recidive nei controlli, 6,2% nei trattati. Nonostante la mancanza di chiare evidenze cliniche a supporto dell'utilità degli antiaggreganti come terapia aggiuntiva al plasma exchange, l'impiego di questi farmaci trova un razionale nell'importante coinvolgimento delle piastrine nel determinismo degli eventi trombotici in corso di TTP.

Defibrotide: è il più recente dei farmaci proposti per la terapia della PTT. L'esperienza clinica è ancora scarsa, ma alcune evidenze iniziali sembrano promettenti. Il defibrotide, da solo o in associazioni al altri trattamenti, è infatti stato usato con successo in un singolo paziente con PTT primitiva all'esordio (212), in 8 malati con PTT/HUS caratterizzati da importante interessamento neurologico e renale (213) ed in pazienti con PTT insorta dopo trapianto di midollo osseo (214).

Il farmaco è inoltre risultato efficace anche nella malattia venocclusiva epatica post-trapianto di midollo osseo, una patologia caratterizzata da importante danno delle cellule endoteliali dei sinusoidi epatici (215). Il razionale dell'impiego del defibrotide deriva dal suo ampio spettro di effetti sul processo emostatico (216): modulazione dell'attività piastrinica, stimolazione della fibrinolisi con aumento della funzione del t-PA e riduzione dell'attività del PAI, aumento della produzione di prostaciclina. A fronte di queste azioni potenzialmente favorevoli, non sono stati sin qui descritti effetti collaterali significativi. Il defibrotide, gli steroidi e lo scambio plasmatico sono attualmente oggetto di rivalutazione complessiva e fanno parte di uno studio prospettico randomizzato proposto da Ascari per il Gruppo Italiano per la TTP nel 1999 (43).

Gruppo Italiano PTT

Studio clinico sulla terapia della porpora trombotica trombocitopenica "primitiva"

Scopi della ricerca

A) Nei pazienti all'esordio: confrontare l'efficacia terapeutica di due diversi dosaggi di 6-metilprednisone quale trattamento aggiuntivo al plasma exchange e all'acido acetilsalicilico.

B) Nei pazienti non prontamente responsivi al trattamento iniziale e nei pazienti incorsi in recidiva: controllare l'efficacia terapeutica del defibrotide con quello dell'acido acetilsalicilico quale trattamento aggiuntivo al plasma exchange, al prednisone ed alla vincristina.

Descrizione dello studio

Disegno dello studio

Studio multicentrico, prospettico e randomizzato.

Lo studio comprende due momenti distinti:

A) pazienti all'esordio: saranno trattati con plasma exchange + acido acetilsalicilico e verranno randomizzati a ricevere in aggiunta 6-metilprednisolone a dosaggio standard o ad alto dosaggio. Il risultato atteso è che lo steroide al alto dosaggio acceleri il raggiungimento della remissione.

B) pazienti non prontamente responsivi alla terapia di induzione della remissione e pazienti recidivati: saranno trattati con plasma exchange + vincristina e verranno randomizzati a ricevere, quale trattamento aggiuntivo, defibrotide o acido acetilsalicilico. Il risultato atteso è che il defibrotide consenta ad una percentuale maggiore di pazienti di raggiungere e mantenere la remissione.

Arruolamento dei pazienti

Criteri di inclusione: pazienti con PTT primitiva, non familiare, dell'adulto (età superiore a 15 anni), di prima diagnosi o con recidiva della malattia.

- Per la diagnosi di PTT sono richiesti i seguenti requisiti minimi:
1) numero di piastrine < 100 x 10^9/ L
2) anemia emolitica microangiopatica documentata da:
- valori di LDH elevati
- presenza di schistociti nel sangue periferico
3) assenza di cause identificabili per 1) e 2), in particolare non coagulopatia da consumo (PTr < 1,5, PTT_r < 1,5, fibrinogeno > 100 mg/dl).
4) valori di creatininemia < 2 mg/dl
(NB. la presenza di febbre, sintomi neurologici, coinvolgimento renale supporta ulteriormente la diagnosi; l'assenza di questi sintomi tuttavia non la esclude).

- Per gli scopi di questo studio, vengono classificati come in recidiva tutti i pazienti che, una volta raggiunta la remissione completa e sospese le procedure di plasma exchange per almeno un mese, tornano a presentare i requisiti minimi richiesti per la diagnosi di TTP.

Criteri di esclusione: sono esclusi dallo studio i pazienti con ulcera peptica attiva o con patologie che rappresentino una controindicazione assoluta all'uso degli steroidi. Sono esclusi i soggetti sottoposti a trapianto di midollo osseo-cellule staminali emopoietiche o di organi solidi, quelli affetti da neoplasie, le donne in gravidanza.

Articolazioni dello studio del gruppo italiano per la PTT riportato integralmente dal protocollo originale

Pazienti all'esordio (algoritmo terapeutico A)

Terapia di induzione

- plasma exchange: 7 procedure di plasma exchange in non più di 9 giorni, di cui le prime due con scambio di 1,5 volumi, le successive con scambio di 1 volume. Durante il primo plasma exchange verrà reinfuso plasma fresco congelato; nei successivi plasma fresco congelato privato della frazione crioprecipitabile (criosurnatante). La prima seduta di plasma exchange deve essere effettuata entro 24 ore dalla diagnosi.
- acido acetilsalicilico: 5 mg/Kg/die e.v. Tale terapia andrà iniziata alla diagnosi se i valori di piastrine sono superiori a 20 x 10^9/l. In caso contrario, la somministrazione del farmaco verrà rimandata al momento in cui il conteggio piastrinico giornaliero indichi il raggiungimento di questi valori.

- 6-metil-prednisolone: **randomizzazione**

braccio a, 6-metil-prednisolone a dosaggio standard: 1 mg/Kg/die e.v. suddiviso in due somministrazioni giornaliere.

braccio b, 6-metil-prednisolone a dosaggio elevato: 10 mg/Kg/die e.v. (suddivisi in 2 infusioni giornaliere) per 3 giorni; successivamente 2,5 mg/Kg/die e.v. (in due somministrazioni giornaliere).

NB: i dosaggi di cortisonico riportati devono intendersi come dose giornaliera globale, includenti quindi le quantità di farmaco eventualmente somministrate durante le sedute di plasmaexchange. E' quindi indispensabile uno stretto contatto con il centro di aferesi, in modo da ridurre o abolire la somministrazione in reparto del farmaco in funzione di quanto eventualmente iniettato durante l'exchange. Ai fini pratici, è accettabile l'approssimazione per la quale il 50% di una dose 6- metil-prednisolone somministrata e. v. immediatamente prima della procedura di aferesi venga rimossa durante la seduta stessa.

NB: dal momento che nella PTT il rischio di morte è molto elevato nelle primissime fasi della malattia, la necessità di randomizzare il malato non deve costituire motivo di ritardo nell'iniziare il trattamento. Per questo motivo, lo studio prevede che la randomizzazione possa avvenire in ogni momento con procedura telematica automatizzata. Qualora ciò non fosse possibile per qualsiasi ragione, tutti i pazienti che soddisfino i criteri di arruolamento sopradescritti inizieranno immediatamente la terapia di induzione secondo lo schema che prevede l'impiego di 6-metil-prednisolone a dosaggio standard. Una volta avvenuta la randomizzazione, i malati verranno indirizzati o al proseguimento del trattamento già iniziato (6-metil-prednisone a dose standard) o alla introduzione di 6-metil-prednisone ad alto dosaggio.

Rivalutazione dopo 7 plasma exchange

Il mattino successivo alla 7a seduta di plasma exchange i pazienti vengono sottoposti a rivalutazione e vengono attribuiti ad una delle tre categorie sottoelencate.

Paziente responsivo: numero di piastrine > 100 x 10^9/l da almeno due giorni: non aggravamento della eventuale sintomatologia neurologica (vedi sotto: pazienti non responsivi).

Paziente parzialmente responsivo: paziente non classificabile nè come "responsivo" nè come "non responsivo".

Paziente non responsivo: piastrine < 50 x 10^9/l o comprese tra 50 e 100 x 10^9/l ma con incremento inferiore al 100% rispetto ai valori precedenti l'ini-

zio della terapia o peggioramento della sintomatologia neurologica definito come peggioramento del livello di coscienza o sviluppo di nuovi segni neurologici focali della durata di almeno 24 ore e insorti nelle 40 ore precedenti la rivalutazione iniziale. I pazienti con aggravamento di durata inferiore alle 24 ore sono da classificarsi come "pazienti parzialmente responsivi".

Terapia di consolidamento

In funzione dei risultati della rivalutazione, i pazienti classificati come "responsivi" o "parzialmente responsivi" proseguono secondo l'algoritmo terapeutico A, quelli classificati come "non responsivi" proseguono secondo l'algoritmo terapeutico B.

Pazienti responsivi

-plasma exchange: 3 procedure di plasma exchange in 1 settimana con scambio di 1.0 volume plasmatico/seduta seguite da 2 procedure di plasma exchange in 1 settimana con scambio di 1,0 volume plasmatico/seduta. Per il plasma exchange verrà utilizzato criosurnatante.

-acido acetilsalicilico:5 mg/Kg die e.v.

-6 metil-prednisolone: per 1 settimana prosegue la somministrazione al dosaggio assegnato dalla randomizzazione iniziale (braccio a: 1 mg/Kg/die e.v. suddiviso in 2 somministrazioni giornaliere -braccio b: 2,5 mg/Kg/die e.v. suddiviso in 2 somministrazioni giornaliere). Successivamente il farmaco potrà essere somministrato p.o. e la sua posologia verrà ridotta del 50% ogni settimana sino alla sospensione da raggiungersi nell'arco di un mese dall'inizio della terapia di consolidamento.

NB: anche in questa fase si raccomanda di tener conto del cortisonico eventualmente somministrato durante la procedura di plasma exchange.

Pazienti parzialmente responsivi

-plasma exchange: 5 procedure di plasma exchange in 1 settimana con scambio di 1,0 volume plasmatico/seduta. Per il plasma exchange verrà utilizzato plasma fresco congelato privato della frazione crioprecipitabile.

-acido acetilsalicilico: 5 mg/Kg/die e.v.

-6-metil-prednisolone: prosegue la somministrazione al dosaggio assegnato dalla randomizzazione iniziale (braccio a: 1 mg/Kg/die e.v. suddiviso in 2 somministrazioni giornaliere - braccio b: 2,5 mg/Kg/die e.v. suddiviso in 2 somministrazioni giornaliere).

NB: anche in questa fase si raccomanda di tener conto del cortisonico eventualmente somministrato durante la procedura di plasma exchange.

Il mattino successivo all'ultimo plasma exchange i pazienti in precedenza classificati come "parzialmente responsivi" vengono rivalutati: se sono ora classificati come "responsivi" proseguono come sopra indicato per i soggetti "responsivi", altrimenti (pazienti classificati come "parzialmente responsivi" o "non responsivi") vengono assegnati all'algoritmo terapeutico B. Per la diagnosi di **remissione completa** sono richiesti i seguenti requisiti:

-normalizzazione dei valori di LDH

-piastrine superiori a 150 x 10^9/l

-Hb > 12 gr/l

-assenza di nuovi segni neurologici nell'ultima settimana; eventualmente sintomatologia neurologica insorta in precedenza in via di miglioramento.

I pazienti che non hanno raggiunto la remissione completa vengono assegnati all'algoritmo terapeutico B, quelli che l'hanno raggiunta iniziano la terapia di mantenimento con:

-acido acetilsalicilico 100 mg/die p.o. per 1 anno.

Pazienti non responsivi o in recidiva (algoritmo terapeutico B).

Terapia di induzione

-plasma exchange: 5 procedure di plasma exchange/settimana con scambio di 1 volume plasmatico/seduta. Per il plasma exchange viene utilizzato criosurnatante.

-6-metil-prednisolone: 1 mg/Kg/die e. v. suddiviso in 2 somministrazioni giornaliere

-vincristina: 0,002 mg/Kg e.v. i giorni 1°, 5°, 9° e 13°

defibrotide o acido acetilsalicilico: **randomizzazione**

braccio a: defibrotide da 10 a 60 mg/Kg/die

Il farmaco sarà somministrato per via infusionale endovenosa, utilizzando come veicolo di infusione soluzione salina allo 0.9%. Il farmaco deve essere diluito con un minimo di 100 ml di soluzione salina fino ad una concentrazione massima di 400 mg/dl. La terapia sarà somministrata frazionata in 4 dosi, ciascuna delle quali in infusione di circa 2 ore, con un dosaggio iniziale di defibrotide pari a 10 mg/Kg/die (il dosaggio viene approssimato per eccesso o per difetto ai 100 mg più vicini).

La dose giornaliera di defibrotide verrà incrementata di 10 mg/Kg ogni 48 ore fino alla dose massima di 60 mg/kg/die.

braccio b: acido acetilsalicilico 5 mg/Kg/die e. v.

Rivalutazione dopo 10 plasma exchange

Il mattino successivo alla decima seduta di plasma exchange i pazienti vengono sottoposti a rivalutazione e vengono attribuiti ad una delle tre categorie sottoelencate.

Paziente responsivo: numero di piastrine > 100 x 10^9/l da almeno due giorni; non aggravamento della eventuale sintomatologia neurologica (vedi sotto: pazienti non responsivi).

Paziente parzialmente responsivo: paziente non classificabile nè come "responsivo" nè come "non responsivo".

Paziente non responsivo: piastrine < 50 x 10^9/l o comprese tra 50 e 100 x 10^9/l ma con incremento inferiore al 100% rispetto ai valori precedenti l'inizio della terapia o peggioramento della sintomatologia neurologica definito come peggioramento del livello di coscienza o sviluppo di nuovi segni neurologici focali della durata di almeno 24 ore e insorti nelle 40 ore precedenti la rivalutazione iniziale. I pazienti con aggravamento di durata inferiore alle 24 ore sono da classificarsi come "pazienti parzialmente responsivi".

Terapia di consolidamento

Pazienti responsivi

-plasma exchange: 3 procedure di plasma exchange con scambio di 1 volume plasmatico/seduta in una settimana, poi 2 procedure di plasma exchange in una settimana. Per il plasma exchange viene utilizzato criosurnatante.

-prosegue la terapia con defibrotide o acido acetilsalicilico secondo la precedente randomizzazione. I farmaci vengono però somministrati p.o. con le seguenti modalità:

defibrotide: 800 mg/die p.o. suddivisi in due assunzioni

acido acetilsalicilico: 100 mg p.o in unica somministrazione

-6-metil-prednisolone: 1 mg/Kg/die e.v. suddiviso in 2 somministrazioni giornaliere per una settimana. Successivamente il farmaco viene somministrato p.o e la sua posologia viene ridotta del 50% ogni settimana sino alla sospensione da raggiungersi nell'arco di un mese.

Pazienti parzialmente responsivi o non responsivi

Terapia libera.

Terapia di mantenimento

Il mattino successivo all'ultimo plasma exchange previsto dalla terapia di consolidamento, i pazienti vengono valutati per accertare il raggiungimento della remissione. I pazienti che raggiungono la remissione completa (normalizzazione dei valori di LDH; piastrine superiori a 150 x 10^9/l; Hb > 12 gr/dl; assenza di nuovi segni neurologici nell'ultima settimana; eventuale sintomatologia neurologica insorta in precedenza in via di miglioramento) assumono per un anno defibrotide o acido acetilsalicilico secondo la precedente randomizzazione:

-defibrotide: 800 mg/die p.o. suddivisi in due assunzioni

oppure

-acido acetilsalicilico: 100 mg p.o. in unica somministrazione

Trattamenti aggiuntivi (algoritmo terapeutico A e B)

Terapia gastroprotettiva. Dal momento che i pazienti ricevono farmaci potenzialmente gastrolesivi (cortisonici e acido acetilsalicilico), è indicata una terapia profilattica con:
-misoprostol: cpr 4/die p.o
Se il farmaco non è tollerato o risulta inefficace, può essere sostituito con omeoprazolo o ranitidina; quest'ultimo farmaco somministrato per via e.v. verrà impiegato nei pazienti incapaci di assumere medicamenti p.o.

Trasfusione di emazie. Di norma i pazienti riceveranno trasfusioni di globuli rossi concentrati e filtrati in misura tale da mantenere i livelli di emoglobina al di sopra di 8 gr/dL. I livelli di emoblobina più elevati potranno essere richiesti, a discrezione del curante, in casi particolari (ad es. insufficienza coronarica).

Trasfusioni piastriniche. Le trasfusioni piastriniche sono controindicate anche in presenza di trombocitopenia molto grave, in quanto si ritiene possano favorire eventi trombotici letali, soprattutto a livello del sistema nervoso centrale. In presenza di emorragie che mettano a rischio la vita del paziente e piastrinopenia grave, il curante potrà tuttavia decidere di trasfondere concentrati piastrinici.

Immunoglobuline: Il loro uso come monoterapia (217) o in associazione agli antiaggreganti piastrinici (218), al plasma fresco congelato (218) e allo scambio plasmatico (218) è stato riportato come efficace a partire dal 1980. Il suggerimento generale è quello dell'impiego prevalente nelle forme TTP-like successive al trapianto di midollo, in associazione allo scambio plasmatico per gli effetti combinati di:

- neutralizzazione idiotipo-specifica degli auto-anticorpi anti-endotelio associata all'azione rimotiva dell'aferesi
- riduzione degli immunocomplessi e dei fattori attivati del complemento
- riduzione di superantigeni
- modulazione della produzione di citochine
- prevenzione di sovra-infezioni batteriche e/o virali causa di recrudescenza o recidive della TTP.

Exanguino-trasfusione ed aferesi: Nel 1959, Rubinstein riportò i benefici effetti dell'exanguino trasfusione nella TTP acuta (219). Egli trattò una ragazzina di 11 anni, che inizialmente fu curata con testosterone e glicocorticoidi senza beneficio, ma che successivamente rispose all'exanguino-trasfusione di due unità di sangue intero. Da allora molti autori hanno confermato il valore terapeutico di tale trattamento per la TTP (220-221). Il suo razionale si pensò fosse la rimozione di una sostanza tossica o di un immunocomplesso. L'uso dell'exanguino-trasfusione si rilevò essere il primo successo nella terapia della TTP in quanto, con tale trattamento, circa il 50% dei pazienti affetti da TTP raggiunse la remissione. Il supposto meccanismo d'azione dell'exanguino-trasfusione portò all'uso empirico dello scambio plasmatico con plasma fresco e nel 1977 Bukowski descrisse i casi di due pazienti affetti da TTP giunti a guarigione dopo intensivi scambi plasmatici (3).

L'introduzione della PEX nel 1977 ha drammaticamente cambiato la prognosi della TTP: oggi circa il 75% dei pazienti raggiunge la remissione completa. Il miglioramento prognostico ha però sollevato nuovi problemi clinici quali l'alta incidenza di ricadute (~31%) e la presenza di deficit neurologici permanenti. Il trattamento con PEX dei pazienti affetti da TTP deve essere intrappreso subito dopo la diagnosi e deve essere eseguito giornalmente fino a che i valori di LDH e la conta piastrinica non si siano normalizzati e tutti i problemi neurologici si siano risolti. La PEX si può eseguire con separatore cellulare a flusso discontinuo (DFC) o a flusso continuo (CFC). Il volume di plasma scambiato dipende dal peso del paziente e comunque varia da un minimo di 2,5 L ad un massimo di 4 L.

Il numero totale di procedure di plasmaferesi dipende dalla risposta del paziente alla terapia; generalmente sono necessarie da 7 a 9 procedure aferetiche consecutive per ottenere una remissione, in alcuni casi invece è necessario sottoporre il paziente ad un maggior numero di plasmaferesi per ottenere dei risultati soddisfacenti. Come liquido di sostituzione si usa plasma

fresco congelato (FFP). Recentemente è stato proposto l'uso di plasma da cui sia stato rimosso il crioprecipitato in quanto privo di ULvWF e capace di bloccare la secrezione di ULvWF da parte delle cellule endoteliali (66).

Una recente procedura applicata a pazienti con TTP refrattaria è l'infusione di plasma autologo filtrato attraverso un filtro contenente proteina A stafilococcica che lega non specificatamente la porzione Fc delle IgG. La prima esperienza fu descritta da Korec (166) ed i risultati sembrano migliori di quelli ottenuti con la sola plasmaferesi (222).

L'ipotesi che il plasma dei pazienti con TTP abbia un deficit che determina una vasculopatia o un'aumentata aggregazione piastrinica ha suggerito che l'infusione di solo plasma potesse essere terapeutica. A tal proposito Byrnes e Khurana hanno descritto la guarigione di una giovane donna affetta da TTP grazie all'infusione di PFC. La paziente era stata precedentemente sottoposta ad exanguino-trasfusione associata a corticosteroidi ed anti-aggreganti piastrinici senza beneficio. L'infusione di 12 unità di PFC in 18 ore portò invece ad un beneficio quasi immediato con un aumento della conta piastrinica e con la risoluzione dell'emolisi. La paziente fu quindi trattata con 3 unità di PFC al giorno e raggiunse la guarigione completa in circa due mesi (223). Al contrario Ansell descrisse il caso di un paziente affetto da TTP che rispose alla exanguino-trasfusione ed alla plasmaferesi ma non all'infusione di PFC (224). Nonostante il PEX venga oggi considerato la terapia d'elezione per i pazienti affetti da TTP, il trattamento di tali pazienti con il solo PEX ha dato esiti incerti (225). Inoltre molti dei pazienti rispondenti alla monoterapia con PEX hanno una più alta percentuale di ricadute rispetto ai pazienti trattati con PEX associato ad altri trattamenti.

Recentemente è stato proposto l'uso di agenti immunosoppressori in associazione al PEX con però scarsi risultati (226). Solamente l'uso della vincristina ad una dose iniziale di 1-4 mg/m^2 e.v., seguita da 1 mg/m^2 ogni 4-7 giorni fino alla remissione completa ha dato risultati soddisfacenti in pazienti refrattari alla plasmaferesi o in recidiva di TTP (227). La vincristina fino ad oggi è stata utilizzata solo in pazienti inizialmente rispondenti al PEX ma divenuti refrattari ad ogni tipo di terapia in caso di ricaduta, o in pazienti rispondenti alla PEX ma ricaduti numerose volte. Mancano però studi che validino l'uso precoce della vincristina. Si può comunque asserire che, visti i minimi rischi di tossicità, sarebbe importante prendere in considerazione l'uso precoce della vincristina come approccio terapeutico adiuvante il PEX (228). Un'altra terapia utilizzata per i pazienti affetti da TTP è l'uso di gammaglobuline ad alte dosi.

Il razionale dell'uso delle immunoglobuline dipende dal fatto che esse probabilmente inibiscono una proteina agglutinante le piastrine (p37) con peso molecolare di 37000 (229). Alcuni studi riportano l'efficacia della somministrazione di immunoglobuline endovena in pazienti refrattari al

altri trattamenti quali il PEX, i corticosteroidei e gli antiaggreganti piastrinici (230-231). L'assenza di trasmissione di malattie infettive quali l'AIDS e l'epatite rende affascinante la possibilità di utilizzare le immunoglobuline nel trattamento della TTP. Anche in questo caso, però mancano *trials* clinici che confermino la loro efficacia e che diano indicazioni sul dosaggio e sul protocollo da utilizzare per la loro somministrazione.

Da quanto precedentemente esposto risulta chiaro che è possibile tracciare delle linee guida, ma non delle indicazioni categoriche per la terapia della TTP. Un approccio terapeutico che sembra efficace per alcuni pazienti si rivela un fallimento per altri. La mancanza di *trials* clinici randomizzati, peraltro di difficile attuazione visto il decorso fulminante della malattia, e il fatto che i pazienti affetti da TTP vengono trattati con diverse associazioni terapeutiche rendono difficile comparare l'efficacia dei diversi approcci terapeutici via via proposti. E però possibile affermare, sulla base della letteratura, che il PEX è la terapia che dà i migliori risultati a breve e a lungo termine. Inoltre il PEX, rispetto all'infusione di PFC, permette di controllare il bilancio idrico del paziente. Il gran numero di unità di PFC necessarie per trattare pazienti affetti da TTP con la sola plasma infusione espone il paziente al rischio di sovraccarico del sistema cardiocircolatorio e di trasmissione di malattie infettive. Per questi motivi è preferibile l'uso del PEX in quanto si tratta di un semplice approccio terapeutico e non richiede grandi quantità di PFC o di sangue intero come la plasma infusione o l'exanguino-trasfusione.

Tuttavia, se non è possibile effettuare il PEX, sia l'exanguino- trasfusione che la plasma infusione rimangono delle valide alternative terapeutiche. I recenti studi pubblicati da Moake (77) e Furlan (57) ci permettono di comprendere il razionale dell'uso del PEX nei pazienti affetti da TTP e le motivazioni della sua efficacia. D'altra parte, ci permettono di capire perchè, per alcuni pazienti, la sola plasma-infusione può essere benefica. Si era ipotizzato che il PEX potesse agire rimuovendo un fattore agglutinante le piastrine (immunocomplessi o autoanticorpi) o reintregrando un inibitore dell'aggregazione piastrinca presente nel plasma di soggetti normali.

Moake e Furlan confermano tali ipotesi dando però un nome a ciò che il PEX rimuove e reintegra. In un episodio acuto di TTP acquisita, autoanticorpi IgG interferiscono con la funzione della proteasi clivante il fattore di von Willebrand, richiedendo pertanto l'infusione di grandi quantità di prodotti plasmatici contenenti la proteasi, d'altra parte la plasmaferesi è quasi sempre necessaria per rimuovere gli autoanticorpi e gli ULvWF. In particolar modo per i pazienti con alto titolo di anticorpi che necessitano di un gran numero di procedure aferetiche dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di associare al PEX altri presidi terapeutici quali gli agenti immunosoppressori, l'immunoabsorbimento con filtri contenenti la proteina stafilococcica A o la splenectomia, mentre in pazienti con basso titolo di autoanticorpi

dovrebbe essere sufficiente la semplice plasma-infusione per raggiungere la remissione. D'altra parte i pazienti con TTPfamiliare, i quali hanno un deficit della metalloproteinasi, in assenza di uno specifico inibitore, dovrebbero rispondere prontamente, anche se temporaneamente, all'infusione di plasma che avrebbe il compito di integrare la proteasi mancante.

Moake (56) ha inoltre studiato l'efficacia del plasma trattato con solventi/detergenti (S/D) in pazienti sottoposti alla sola plasma-infusione. Egli ha riscontrato che l'infusione di plasma trattato con S/D determina un rialzo della conta piastrinica in media in una settimana, che in un'ora si ha diminuzione o scomparsa dei multimeri di vWF e che la riduzione dello *shear-stress* avviene in 1-4 ore. Conclude pertanto che un componente presente nel plasma di soggetti normali, resistente al trattamento con S/D, è capace di prevenire la trombocitopenia e gli episodi di TTP e di controllare l'eccessivo *shear-stress* di questi pazienti. Ipotizza infine che se il plasma trattato con S/D è efficace nella terapia della TTP cronica, verosimilmente può essere usato in corso di plasmaexchange nel trattamento di pazienti con episodio acuto di TTP. Una conclusione generale è che la TTP, anche dopo l'introduzione del PEX nel suo trattamento, continua ad essere responsabile di una non indifferente mortalità che in diverse casistiche può essere del 12-20%.

Anche la mortalità secondaria all'uso del plasma sia come liquido di sostituzione del PEX sia come monoterapia, resta elevata in termini di trasmissione di patologia epatica virale a meno che non si ricorra a trattamenti di immunoassorbimento con proteina Stafilococcica A o all'uso di plasma inattivato che peraltro non elimina i rischi di reazioni allergiche quali: *Acute respiratory distress syndrome* o *Transfusion related acute lung injury* (232).

E' comunque egualmente vero che la mole di evidenze cliniche a favore dello scambio plasmatico è tale da far passare in seconda linea le ombre che ancora rimangono. L'aferesi è efficace nelle forme di TTP-HUS-HELLP: in circa l'80% dei casi la plasmaferesi senza infusione di plasma (sostituzione albuminica) è meno efficace dell'infusione di plasma che a sua volta è meno efficace dello scambio plasmatico come confermato da un trial canadese (233) già dal 1991. Il plasma privo di crioprecipitato è più efficace del plasma e l'inattivazione virale non ne riduce l'efficacia (53-56).

Poichè la crioprecipitazione riduce il contenuto plasmatico di $vWFm_S$, fibrinogeno, fibronectina ed immunocomplessi crioprecipitabili le osservazioni di Moake sul ruolo patogenetico dei $vWFm_S$ trovano conferma nei risultati terapeutici. Questo può aprire la strada a nuove tecniche terapeutiche quali la filtrazione a cascata, che siano in grado di eliminare dal plasma le stesse macroproteine patofisiologicamente rilevanti che la crioprecipitazione è in grado di rimuovere. Poichè la filtrazione a cascata (CF) è una tecnica aferetica simile al PEX in cui il liquido di sostituzione è il plasma autologo privato di macroproteine con peso molecolare superiore a 300.000 dalton, se ne fosse

possibile l'impiego clinico nella TTP-HUS-HELLP, non solo si avrebbe conferma delle interpretazioni patogenetiche ma si avrebbero anche i vantaggi clinici delle tecniche autologhe sia in termini virali che immunologici.

La filtrazione a cascata (CF): la CF è una tecnica descritta da Agishi (13) e da allora applicata dal nostro gruppo in diverse condizioni cliniche mediate da componenti plasmatici ad alto peso molecolare come IgM, LDL, VLDL, immunocomplessi crioprecipitabili o meno. Il principio della CF è semplice: il plasma viene separato dalle componenti cellulari ematiche mediante un separatore cellulare ed inviato ad un sistema filtrante secondario per il setacciamento molecolare. Il sistema filtrante è costituito da fibre cave sulle cui pareti sono presenti porosità a diametro calcolato di circa 0,1-0,2 m. Il plasma sotto la spinta di una pompa peristaltica percorre le fibre con una pressione transmembrana che tende a far fuoriuscire attraverso i pori le molecole più piccole, che potranno essere reinfuse al paziente, mentre le più grandi percorreranno tutta la fibra per essere eliminate come scarto.

Poichè il diametro dei pori è calcolato per consentire il passaggio di molecole fino a 250-300.000 dalton il filtrato conterrà in prevalenza acqua, sali, albumina, ATIII, IgG, frazioni del complemento, mentre lo scarto risulterà arricchito di macromolecole come IgM, LDL, VLDL, immunocomplessi, fibrinogeno, fibronectina e vWF e, nel corso della TTP e sindromi correlate, a maggior ragione, di ULvWFm$_{S,}$ che hanno peso molecolare nell'ordine di milioni di dalton (fig. 6).

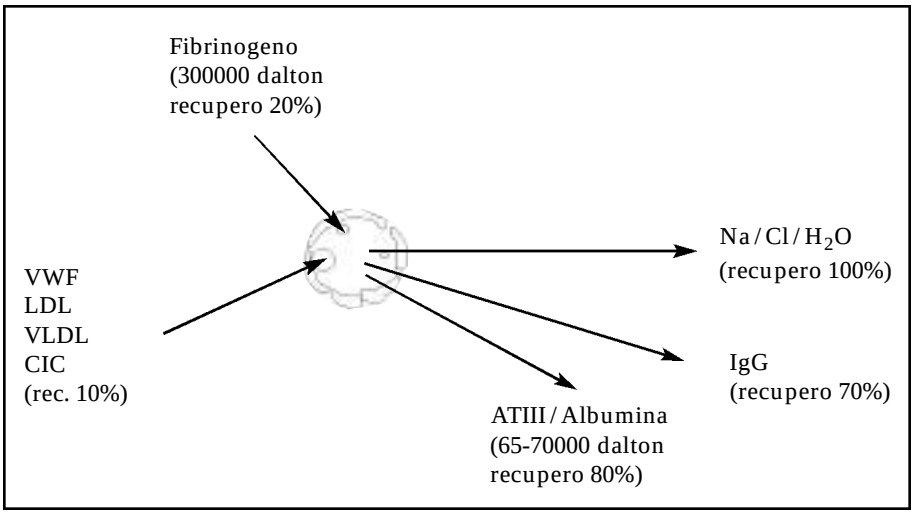

Figura 6. Rappresentazione schematica del funzionamento della filtrazione a cascata.

MALATTIA	ENTITA' DELLACASISTICADAL1980
LES	11/39
Waldenström	20/87
Crioglobulinemia	26/178
Crioagglutininemia	3/8
Ipercolesterolemia familiare	6/490
Ipertrigliceridemia da Ciclosporina A	11/27
Guillain Barrè acuta	68/215
Polineuropatie disimmuni croniche	81/210
Vasculiti da immunocomplessi	28/102
M. di Wegener	3/18
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	3/31
Ascitoaferesi	38/91
Psoriasi/Artrop. Psoriasica	6/20
TTP	16/151

Tabella 20. Esperienza del gruppo di Genova relativa alla filtrazione a ca - scata per le patologie più frequenti.

La fibra è rappresentata in sezione trasversale. Solo le molecole di dimensione inferiore al cut-off escono dai pori. Le macromolecole percorrono la fibra e sono concentrate e scartate. Le applicazioni cliniche della CF sono riassumibili nella tabella seguente.

L'esperienza genovese in ambito TTP/HUS/HELLP

Dal 1980 all'ottobre 1999 sono stati trattati per TTP/HUS/HELLPrispettivamente 63, 8 e 7 pazienti. Per quanto relativo ai pazienti affetti da TTP sono inclusi nella nostra casistica solo quelli tipici. Diagnosi di TTPè stata fatta solo in presenza di piastrinopenia, anemia emolitica microangiopatica e aumento della LDH, febbre, petecchie e segni di compromissione renale e/o neurologica. I pazienti sono stati inviati alla nostra attenzione per l'effettuazione della terapia aferetica ed il nostro coinvolgimento è sempre stato limitato alla conferma diagnostica, al trattamento e al follow-up. Alla presentazione la totalità dei pazienti aveva ricevuto e/o riceveva terapia farmacologica. In 45 casi la terapia comprendeva steroidi (in 2 casi erano stati somministrati boli steroidei), in 20 antiaggreganti piastrinici, e 15 pazienti avevano ricevuto trattamento con vincristina. Solo 3 pazienti erano stati trattati con

scambio plasmatico prima del trasferimento alla nostra struttura. Due di questi pazienti avevano avuto una recidiva di TTP a 1 e 5 anni di distanza dal primo episodio cui avevano risposto favorevolmente allo scambio plasmatico. Solo 2 pazienti avevano ricevuto terapia trasfusionale costituita in ambedue i casi da 2U di eritrociti concentrati ed 1U di piastrine da aferesi. In ambedue i casi l'unico risultato apprezzabile della terapia era costituito dall'aumento dell'emoglobina e delle latticodeidrogenasi plasmatiche e della percentuale di schistociti circolanti. In nessuno dei 2 casi, peraltro, si è osservato un peggioramento della trombocitopenia o delle condizioni cliniche. 47 pazienti sono stati sottoposti a scambio plasmatico convenzionale, con sostituzione mediante plasma fresco congelato, 9 pazienti sono stati trattati esclusivamente mediante filtrazione a cascata e 7 con una combinazione di PEX e CF.

Per l'aferesi, nel corso degli anni, sono stati usati separatori cellulari diversi, di tipo a flusso discontinuo (Progress-Dideco / HV30-HV50-MCS Hemonetics) e continuo (Vivacell-Excel.Excelpro Dideco), impiegando comunque solo le vene antecubitali come accesso venoso. Come filtro secondario per la rimozione delle macromolecole ne sono stati usati diversi tipi, più spesso Albusave-Dideco, ma anche Cascade flo. Asahi, EVALFLUX-Kawasumi, e più recentemente Fractoper-Dideco, tutti con cut-off calcolato tra 250 e 300.000 dalton.

Come sostituzione nello scambio plasmatico convenzionale è stato usato il plasma prodotto dal nostro servizio, ottenuto da donatori volontari non remunerati. Il plasma è stato testato solo per l'HB_S Ag fino al 1985, per l'anti HIV dal maggio 1985, per l'anti HCV dal 1989. Dal marzo 1999 il plasma è anche testato in PCR per la presenza di virus HIV e HCV. Il plasma usato per la sostituzione in corso di TTP è stato prevalentemente ottenuto da donatori di sesso maschile per ridurre i rischi di reazione dovuti alla infusione nel ricevente di anticorpi anti leucocitari e piastrinici di frequente riscontro nel

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo C
Numero di PEX prima della CF (range)	3	Nessun PEX	Nessuna CF
Volume di plasma Trattato	1	1	1
Rimpiazzo plasmatico	PEX 100% CF 80% + plasma 20%	CF 80% + plasma 20%	PEX 100%
Terapia associata	ASA1500 mg Dipiridamolo 100 mg	ASA Dipiridamolo	ASA Dipiridamolo

Tabella 21. Protocolli di trattamento della TTP dal 1980 al 1999 presso l'unità di emaferesi dell'Ospedale San Martino.

plasma delle donatrici dopo la gravidanza. Dal 1980 al 1994, 47 pazienti sono stati trattati per TTP usando la tecnica aferetica convenzionale. Dal 1994 il PEX è stato affiancato o sostituito dalla CF. I diversi protocolli sono riportati nella tabella successiva.

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo C
Sesso M/F	2/5	3/6	17/30
Età	33 (21 - 61)	28(18-63)	41(15-72)
Errore diagnostico	1 paziente	2 pazienti	18 pazienti
Conta piastrinica x10^3 / µL	18(3 - 28)	23(5-33)	23(3-47)
Emoglobina (g/dL)	7.1 (6.3 - 8.7)	7.5(7.1-8.8)	7.4(5.3-8.8)
LDH (I.U.n<460)	2130 (1730-2790)	1930(1430-2520)	1570(850-3300)
Creatinina (mg/dL)	1.4 (0.6 - 3.3)	1.7(0.5-4.3)	1.7(0.5-3.9)
Danno neurologico (score)	2 (0 - 3)	2.3(0-3)	2.1(0-4)
Pazienti in PTT recidivata	1 caso	1 caso	6 casi
Febbre al ricovero	3	5	36
Trattamento con steroidi	4	5	36
Trattamento con antiaggreganti. Piastrinici	3	3	14
Trattamento con IgGs	2	3	4
Precedente somministrazione di Vincristina	2	2	11
Esacerbazione della TTP durante il trattamento	1 (infezione)	1 (infezione)	5 meccanismo ignoto
Severe reazioni allergiche	1 Moderata gravità	-	4
Accidenti neurologici durante l'aferesi	1	-	3

Tabella 22. Caratteristiche dei pazienti sottoposti a PEX e/o CF presso l'unità di emaferesi.

Nella tabella 22 sono riportate le caratteristiche dei nostri pazienti al momento della prima osservazione. Dalla tabella risulta il dato significativo di un miglioramento diagnostico nel corso degli anni, con diagnosi errate in 18 casi su 47 nel periodo 1980-1994 e 3 su 16 nel periodo successivo.

Dalla tabella è possibile anche trarre altre informazioni di un certo interesse. Da un punto di vista clinico sia la febbre che il danno renale sono modesti (e presenti in meno del 60% dei casi). La maggior parte dei pazienti che giunge ad un centro di referenza è già stato pretrattato, più spesso con steroidi ed antiaggreganti piastrinici, a volte con IgG ad alto dosaggio ma anche con vincristina. L'inefficacia di queste terapie è implicitamente dimostrata dal fatto

che i pazienti vengono poi proposti per terapia aferetica. Nessuno dei casi da noi trattato è stato sottoposto a splenectomia e nemmeno ha necessitato di terapie eroiche come il trapianto autologo di cellule staminali.

In almeno 2 casi su 16 trattati con CF, si è verificata una esacerbazione della piastrinopenia/incremento delle LDH riconducibile ad un'infezione batterica intercorrente. Nel primo caso si trattava di un'infezione stafilococcica cutanea ad un accesso venoso, con caduta della conta piastrinica del 28%. Nel secondo caso l'infezione era paradentale e la caduta piastrinica del 42%. In ambedue i casi, riconosciuta e trattata l'infezione, si è avuta la ripresa piastrinica a livelli adeguati. Per quanto relativo al gruppo C, pur essendosi presentati esacerbazioni durante il trattamento non ne sono note le cause, soprattutto perchè non sospettate e non cercate essendo casi trattati dal 1980 al 1987. Nondimeno per la casistica del gruppo C 3 dei 6 pazienti recidivati avevano presentato infezioni dentali in 2 casi e colecistica in un terzo.

Queste nostre osservazioni hanno trovato recentemente conferma nel report di Craeger et al (92) e confermano le nostre analoghe esperienze nel trattamento di pazienti affetti da Miastenia grave o Sindrome di Guillain-Barrè acuta che già da oltre un decennio ci hanno indotto ad abbandonare l'uso di cateteri venosi centrali. Ed ancora Ramanan et al (31) hanno osservato che, nella loro casistica di 15 pazienti con TTP, 5 hanno presentato complicazioni infettive correlate all'uso dei cateteri anche se non hanno riportato un rapporto diretto con le esacerbazioni della malattia. Un'ulteriore conferma del ruolo dei cateteri nel determinare e mantenere infezioni viene da quanto segnalato da Sniecesiski per il trattamento della GVHD mediante fotoaferesi. La Sniecesiski ha riportato che su 1079 procedure effettuate dal 1991 al 1997 ha osservato in 52 pazienti 7 episodi di sepsi correlata all'uso di cateteri centrali.

Ancora più rilevante del problema delle infezioni batteriche è quello della trasmissione di malattie virali nel PEX. Il nostro gruppo ha osservato, tra il 1980 ed il 1986, 2 casi di epatite C ed 1 di epatite B tra i pazienti trattati con plasma come liquido di sostituzione. Il problema è ancora oggi aperto attualmente anche se l'introduzione delle tecniche ELISA e *Polymerase Chain Reaction* ne ha ridotto l'entità. L'impiego della CF riduce questo rischio a termini minimali, perchè diminuisce l'esposizione al plasma, come si evince dalla successiva tabella. Per una sessione di CF (gruppo B) sono necessarie in media 1,4 di U di plasma contro le 10.8 necessarie per il PEX convenzionale (gruppo C). Poichè per ottenere la stabilizzazione clinica sono necessarie in media 11-14 sessioni, l'esposizione trasfusionale è di 15 U di plasma per il trattamento CF, contro le 150 U circa per il trattamento con PEX.

Alla minore esposizione al plasma corrisponde anche un minore rischio di reazioni allergiche molto frequenti con l'uso del plasma e praticamente assenti in corso di CF. L'unica reazione allergica osservata in un paziente del gruppo A, nella realtà è stata osservata durante uno scambio plasmatico. Nel

Gruppo	A	B	C
N° di pazienti	7	9	47
Hct alla dimissione %	37.5(37-39)	38.1(36-41)	38(36-44)
N° medio di CF / plasma	3.5(2-5)	-	14±13(6-37)
	7(5-11)	11.3(7-16)	-
N° medio di Unità di plasma impiegata / sessione	** 4.4±2.3	**1.4±1.2	10.8±4.6
LDH alla dimissione	326±44	340±32	317±48
Conta piastrinica alla dimissione (x 10^3)	217(188-296)	208(157-321)	251(213-340)
Trasmissione di malattie virali:			
HIV	-	-	-
HCV	-	-	2
HBV			1
Risultati sopravvivenza / decessi	7 / 0	9 / 0	42 / 5
Ricadute TTP	0	0	6

** in genere utilizzate per la procedura aferetica.

Tabella 23. Riepilogo del numero di aferesi, decorso clinico, trattamento, ricadute, guarigioni a 6 mesi in un gruppo di pazienti affetti da TTP, trattati presso l'unità di emaferesi dell'Ospedale San Martino.

gruppo B non si sono avute reazioni, mentre nel gruppo C oltre a banali reazioni di tipo orticarioide, sono state osservate 4 reazioni di una certa gravità, tali da costringere a sospendere la procedura. In un caso la reazione è stata di tipo anafilattico ed ha richiesto il trattamento rianimatorio.

In 3 pazienti del gruppo C durante il trattamento aferetico, efficace in termini di incremento piastrinico e decremento del livello della LDH, sono state osservate complicazioni neurologiche. In 2 casi si è trattato di un lento e progressivo deterioramento del sensorio fino al coma, nel terzo di un episodio acuto con perdita della coscienza e segni di lesione cerebellare. Nessuno di questi pazienti ha avuto lesioni permanenti. Nonostante gli incidenti, la terapia aferetica giornaliera è stata continuata in rianimazione. Il quarto paziente (gruppo A) ha avuto disturbi della coscienza, anche se non gravi, durante una sessione di CF, tanto da indurre alla sospensione della CF e alla sua sostituzione con PEX per 2 sedute prima di ritornare al trattamento mediante CF. La gravità del quadro clinico non sembra aver avuto effetto diretto sull'esito della terapia.

Dei 5 pazienti deceduti della nostra casistica uno è deceduto dopo solo un trattamento effettuato presso la nostra unità di emaferesi, dopo altri 5 effettuati presso altro ospedale in modo discontinuo ed inadeguato. Due pazien-

ti sono deceduti dopo 6 e 8 aferesi con una sintomatologia sia clinica che di laboratorio progressivamente ingravescente: in un caso si trattava di TTP indotta da ciclosporina A in trapianto di fegato. Un paziente è deceduto per carcinoma gastrico dopo una serie di recidive che hanno trovato giustificazione solo dopo che è stato diagnosticato il carcinoma. Un altro paziente è deceduto senza nessuna apparente motivazione se non la mancata risposta allo scambio plasmatico.

Tutti questi 5 pazienti erano del gruppo C. Allo stesso gruppo appartevano anche i 6 pazienti recidivati. Questo, anche se suggestivo, non permette di affermare la superiorità della CF sul PEX. Dei 63 pazienti trattati, come si è detto, solo 5 sono deceduti, con una percentuale del 13%, molto simile a quella attesa sulla base dell'esperienza di altri gruppi (38-75-91). La mortalità sembra assente nei pazienti trattati con CF ma ancora non è possibile trarre conclusioni al riguardo, anche in considerazione del fatto che per ottenere una casistica di 16 pazienti sono stati necessari 7 anni (e qualche disparità di trattamento). Questi risultati, comunque, permettono di confermare che esiste una quota di pazienti affetti da TTPin cui la rimozione dal plasma di una o più macromolecole (pm > 300.000 dalton) è misura adeguata e sufficiente a determinare il miglioramento clinico seguito dalla guarigione. Per certo tra queste macromolecole il vWF gioca un ruolo preponderante essendo eliminato in quota superiore al 95%. In alternativa, la rimozione di autoanticorpi IgM anti-metalloproteinasi e/o anti-endotelio o anticorpi IgG coinvolti nella formazione di immunocomplessi responsabili di danno endoteliale con liberazione secondaria di $vWFm_S$ sembrano giocare un ruolo patogenetico di rilievo.

La nostra esperienza conferma l'utilità dell'associazione aferesi-antiaggreganti piastrinici ed il ruolo delle infezioni batteriche nel determinare e sostenere le esacerbazioni se non le recidive della TTP. Per ottenere risultati favorevoli non sembra necessario l'uso del plasma come fonte di magici "missing factors" e probabilmente nemmeno come fonte di metallo-proteinasi. Dobbiamo comunque sottolineare che la nostra esperienza è limitata alla patologia dell'adulto e non può essere esteso ai casi familiari quali quelli di Furlan et al (57) da deficit congenito di metalloproteinasi.

L'esperienza genovese in campo di HUS è limitata. Dal 1985 ad oggi sono stati trattati solo 8 casi di cui 2 solo dal 1995 in poi. Non ci è stato quindi possibile mostrare un'esperienza adeguata e sufficiente a tentare approcci terapeutici meno che convenzionali. In questi casi il trattamento è stato farmacologico ed aferetico contemporaneamente. I dati relativi ai nostri pazienti sono delineati nella tabella 24.

Gli scambi plasmatici sono stati effettuati con separatore cellulare a flusso continuo, usando plasma fresco congelato come liquido di sostituzione. La terapia farmacologica associata è stata con aspirina/dipiridamolo/steroidi. Il

	caso 1	2	3	4	5	6	7	8
M / F	F	F	M	F	M	F	F	M
Alterazioni Neurologiche	-	-	±	±	-	-	-	-
Febbre	+	-	-	-	+	-	+	-
Piastrine ($x10^3$ / µL)	54	30	20					
Hb (g / dL)	7,8	8,2	6,6	7,2	7,6	7,5	7,1	8,2
Reticolociti %	3	5	7	5	6	8	5	5
Schistociti %	3	6	4	5	2	3	5	4
LDH (IU / L)	1.284	942	847	2.784	953	1.236	79	
Azotemia mg / dL								
Creatinina mg / dL	1.5	2.2	7.6	5.5	5.9	13.2	3.1	3.9
Reazioni allergiche	-	-	-	+	-	-	+	-
N° sessioni aferetiche	8	7	15	14	5	8	8	7
Dialisi	-	-	+	+	+	+	+	+

Tabella 24. Dati all'ingresso.

miglioramento del quadro clinico si è presentato in media dopo 4 sessioni aferetiche con consolidamento dopo 14-52 giorni di terapia. Le sessioni aferetiche sono state effettuate a giorni alterni, quando i pazienti non venivano sottoposti a dialisi. Nonostante si sia ottenuta, in tutti i casi, una remissione clinica completa non abbiamo maturato la certezza della reale utilità dell'aferesi nella HUS. Il nostro comportamento, quindi, resta di tipo passivo, con effettuazione della terapia aferetica su richiesta del nefrologo cui viene anche lasciata la decisione dell'intervento farmacologico.

Più favorevole è l'esperienza, per quanto limitata, relativa alla HELLP. Anche in questo caso è stata praticata una terapia aferetica e farmacologica convenzionale con miglioramento clinico dopo 3-4 sessioni e guarigione clinica dopo 7-11 procedure. In nessun caso erano presenti segni di compromissione neurologica. Era invece sempre presente elevazione della temperatura cutanea, almeno in parte imputabile al parto recente. In 4 casi la sintomatologia tipica della sindrome si è presentata 48 ore dopo il parto, in 2 casi la sindrome si è presentata a seguito di morte intrauterina del feto. Il quadro clinico era determinato dall'emolisi e dai suoi segni di laboratorio come la schistocitosi e l'anemia. La piastrinopenia era modesta e spontaneamente sintomatica a livello cutaneo solo in 3 casi. In tutti i casi meno uno esistevano segni di compromissione renale almeno in termini di oliguria, iperazotemia ed aumento del livello ematico della creatinina. In tutti i casi il livello dell'antitrombina III era marcatamente ridotto con range tra il 20 ed il 37%. I dati relativi a questi pazienti sono riassunti nella tabella 25.

Se l'esperienza genovese in campo di TTP-HUS è assolutamente favorevole non è lo stesso per quanto relativo al trattamento della TTP-like se-

Caso n.	1	2	3	4	5	6
AST IU / L	579	927	1034	856	1037	657
LDH IU / L	689	1024	2326	1583	1281	939
Hb g / dL	7.2	6.5	6.8	7.3	8.1	7.9
PLT ($x10^3$ / mL)	30	42	18	22	31	27
AT III	20	33	25	35	37	28
Azotemia (mg / dL)	67	52	93	63	101	68
Creatininemia (mg / dL)	3	2.7	6.3	3.1	3	2.8
Sessioni aferetiche	7	9	8	1	8	7

Tabella 25. Dati di laboratorio alla presentazione di 6 pazienti affette da HELLP.

Diagnosi	LMC 15	LMA 7	LLA 3	LNH 6
Sesso M / F	10 / 5	6 / 1	3 / 0	
Peso	61±14	57±9	64±11	
65±13				
Midollo identico	5	5	3	3
PBSC	2	1	-	2
Midollo aploid.	3	-	-	-
Midollo UR	5	1	-	1

Tabella 26. TTP-like secondaria a trapianto allogenico midollare: carat - teristiche dei pazienti.

condaria a trapianto di midollo allogenico. Anche in questo campo l'esperienza maturata è adeguata per proporre valutazioni e conclusioni. La casistica complessiva è di 31 pazienti, come descritti nella tabella 26.

Alla presentazione, nella maggior parte dei casi la sintomatologia dominante era quella di una GVHD di grado II-IV, con prevalente interessamento d'organo. L'anemia e la piastrinopenia non erano significative rispetto ad una popolazione comparabile per diagnosi e terapia. Peraltro sia l'anemia che la piastrinopenia erano di considerevole durata dopo il trapianto ed erano accompagnate da schistocitosi ed aumento della LDH. In solo 3 casi era presente un incremento massivo della bilirubinemia con valori rispettivamente di 18, 21 e 37 mg / dL. In questi tre casi l'interessamento d'organo era epatico e configurava il quadro di una VOD (veno-occlusive disease). In altri 4 casi l'aumento della bilirubina era modesto e correlabile all'entità dell'emolisi. Ulteriore elemento di caratterizzazione clinico era la presenza di febbre accompagnata da sintomi generali in 11 casi. Due pazienti hanno presentato

sintomatologia permanente a carico dell'apparato respiratorio: in un caso si è trattato di una ARDS tipica. In due pazienti la sintomatologia intestinale era predominante. Segni di interessamento mucoso-cutaneo erano presenti nella quasi totalità dei casi. La sintomatologia di questi pazienti, all'inizio del trattamento, è riassunto nella tabella 27. In tutti i pazienti l'aferesi è stata terapia aggiuntiva a quella del periodo post-trapianto/GVHD.

	LMC	LAM	LLA	LNH
Febbre	12	7	3	4
Schistocitosi (%) Range	5.3 (2-10)	3.1 (2-4)	5.6 (3-15)	4.3 (3-6)
Hb g/dL	7.3 (range 6.1-9.4)	7.1 (6.5-8.7)	7.1 (6.9-7.2)	7.6 (7-8.3)
Bilirubina tot. Mg/dL	5.3 (range 0.7-3.2)	3.7 (1.1-11.2)	5.1 (1.3-1.8)	5.1 (1.3-20)
ALT Range	117 (80-120)	87 (58-117)	85 (56-111)	171 (85-375)
LDH	895 (range 245-2319)	712 (338-1935)	898 (530-1280)	2150 (759-5180)
Piastrinemia/μL (x 10^3) Range	27 (6-65)	23 (6-36)	38 (27-53)	21 (16-27)
Casi con sintomi neurol. Gravi	2	-	-	-
Casi con sintomi intestinali gravi	1	1	-	-
Casi con sintomi polmonari	1 (ARDS)	1 (ARDS)	1 (polmonite)	-
Ipertrigliceridemia sintomatica	3	1	-	-
Sessione PEX	11.3±8.7	-	-	-
Esito infausto entro 3 settimane	5	3	2	2
Aumento significativo della piastrinemia (>50%)	4	3	-	-

Tabella 27. Quadro clinico dei pazienti affetti da TTP-like sottoposti a trattamento aferetico.

Bibliografia

1. Moschcowitz E: Hjaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. A hitherto undescribed disease. Proc NY Pathol Soc 1924; 24: 21-24.
2. Amorosi EL, Ultmann JE: Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. Medicine 1966; 45: 139-153.
3. Bukowski RM, King JW, Hewlett JS: Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 1977; 50: 413-417.
4. Byrnes JJ, Kurama M: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. N Engl J Med 1977; 297: 1386-1389.
5. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Jowenthal RM: Recovery from Good Pasture's syndrome after immunosoppressive treatment and plasmapheresis. Brit Med J 1975; 2: 252-254.
6. Pinching AM, Lockwood CM: Comunicazione personale (1976).
7. Mercuriali F, Sirchia G: Plasmaexchange for mushroom poisoning. Transfusion 1977; 17: 644-646.
8. Lockwood CM, Rees AJ, Pinching AM: Plasma exchange and immunosuppression in the treatment of fulminant immunecomplex nephritis. Lancet 1977; 1: 63-68.
9. Levy RL, Newkirk R, Ochoa J: Treatment of chronic relapsing Guillain Barrè syndrome by plasma exchange. Lancet 1979; 2: 741.
10. Brettle RP, Gross M, Legg NJ, Lockwood CM, Pallis C: Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. Lancet 1978; 2: 1100.
11. Schauff CL, Stefoshi DA, Davis FA, McLeod BC: Concerning the application of plasmapheresis to multiple sclerosis. Plas Ther 1979; 1: 33-39.
12. Ashkar FS, Katims RB, Smiak WM, Gilson AJ: Thyroid storm treatment with blood exchange and plasmapheresis. Jama 1979; 214: 1275-79.
13. Agishi T, Kaneko I, Masuo Y: Double filtration plasmapheresis with no or minimal amount of blood derivative for substitution. In Sicberth (ed) Plasma Exchange pp.53-54 (Schattaur-Verlag Stuttgart-New York 1980).
14. Berkman EM, Orlin JR: Use of plasmapheresis and partial plasma exchange in the management of patients with cryoglobulinemia. Transfusion 1980; 20: 171-178.
15. Mahalati K, Dawson RB, Collins JO, Bell WR, McCrae KR, Martin JN: Persistent Pre-eclamsia Post- partum with elevated liver enzymes and Hemolytic Uremic Syndrome. J Clin Apheresis 1999; 14: 69-78.
16. George JN, Gilcher RO, Smith JW, Chandler L, Duvall D, Ellis C: Thrombotic thrombocytopenic purpura-Hemolytic Uremic Syndrome: Diagnosis and management. J Clin Apheresis 1998; 13: 120-125.

17. Shulman H, Striker G, Deeg H: Nephrotoxicity of cyclosporin A after allogeneic marrow transplantation. N Engl J Med 1981; 305: 1392-1395.
18. Atkinson K, Bigg JC, Haye J: Cyclosporin A associated Nephrotoxicity in the first 100 days after allogenic bone marrow transplantation, three distinct syndromes. Brit J Haematol 1983; 54: 59-62.
19. Killam AP, Dillard SM, Patton RC: Pregnancy induced hypertension complicated by acute liver disease and disseminated intravascular coagulation. Am J Obstet Gynecol 1974; 123: 823-829.
20. Weinstein L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 42: 159-168.
21. Martin JN, Files JC, Blake PG: Plasma Exchange for pre-eclampsia. I. Post-partum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 126-137.
22. McRae KR, Samals P, Schriber AD: Pregnancy associated thrombocytopenia: Pathogenesis and management. Blood 1992; 80: 2697-2714.
23. Goodlin RC, Cotton DB, Heasslein HC: Severe edema-proteinuria hypertension gestosis. Am J Obstet Gynecol 1978; 132: 295.
24. De Swiet M: Some rare complications of pregnancy. Brit Med J 1985; 290: 2-3.
25. Weiner CP: Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the post-partum period. Sem Hematol 1987; 24: 119-129.
26. Austin TW, Roy CG: Coxacke virus group B infection and the Hemolitic Uremic Syndrome. J Infect Dis 1973; 127: 698.
27. Bollaert IE, Bauer P, Judlin P: Hemorrhagic colitis with streptococcus pyogens preceding Hemolitic Uremic Syndrome during early pregnancy. Nephron 1989; 52: 103-104.
28. Rose PZ, Armon JA, Williams CE: Verotoxin and neuraminidase induced platelet aggregating activity in plasma: their possible role in the pathogenesis of the Hemolytic Uremic Syndrome. J Clin Pathol 1985; 30: 438-441.
29. Ucar A, Fernandez HF, Byrnes JT: Thrombotic microangiopathy and retroviral infections: a 13 years experience. Am J Hematol 1994; 45: 304-309.
30. Lawrence J, Mitra D, Stainer M: Plasma from patients with idiopathic and Human Immune Deficiency Virus associated thrombotic purpura induces apoptosis in microvascular endothelial cells. Blood 1996; 87: 3245-3254.
31. Ramanan AS, Thirumola S, Chandrasekaran V: Thrombotic thrombocytopenic purpura: a single institution experience. J Clin Apheresis 1999; 14: 9-14.
32. Gatenby PA, Smith H, Kirwan P, Lauer CS: Systemic Lupus Erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and a review of relationship. J Rheumatol 1981; 8: 504-508.

33. Devinsky O, Petito C, Alonso D: Clinical and neuropathological findings in Systemic Lupus Erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli and thrombotic thrombocytopenic purpura. Am Neurol 1988; 23: 380-384.
34. Hess D, Sethi K, Award E: Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic Lupus Erythematosus and antiphospholipid antibodies: effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. J Remathol 1992; 19: 1474-1478.
35. Di Pietro G, Menicucci A, Venturino S, Avanzi G: A case of thrombotic thrombocytopenic purpura preceding onset of Systemic Lupus Erythematosus. J Clin Apheresis 1996; 14: 51-52 (Letter).
36. Hirsh LF: Vasculitis, thrombotic thrombocytopenic purpura and stroke after aneurism surgery. Surg Neurol 1982; 17: 426-428 / postoperative.
37. Chang JC, Shipstone A, Llenado-Lee MA: Thrombotic thrombocytopenic purpura following cardiovascular surgery. Am J Hematol 1996; 53: 11-17.
38. Cuttner J: Thrombotic thrombocytopenic purpura: a ten-year experience. Blood 1980; 56: 302-306.
39. Chang JC, Shipstone A, Llenado-Lee MA: Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura following cardiovascular surgeries. Am J Hematol 1996; 53: 11-17.
40. Pavlovsky M, Weinstein R: Thrombotic thrombocytopenic purpura following coronary artery by-pass graft surgery: prospective observations of an emerging syndrome. J Clin Apheresis 1997; 12: 159-164.
41. Page Y, Tardy B, Zui F: Thrombotic thrombocytopenic purpura related to Ticlopidine. Lancet 1991; 337: 774-776.
42. Kovacs MJ, Soong PY, Chin-Yee IH: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with Ticlopidine. Am Pharmacother 1993; 27: 1060-1061.
43. Kupper Y, Tessler S: Ticlopidine and thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1998; 337: 1245.
44. Ascari E (per il gruppo italiano). Linee guida per lo studio della TTP 1999.
45. Wall RT, Harket LA, Striker G et al: Human endothelial cell injury mechanisms in vitro. Throm Hemostas 1997; 38: 228.
46. Bayer AS; Theofilopoulos AN, Eisenberg R et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndrome associated with infective endocarditis. Yama 1977; 238: 408.
47. Remuzzi G, Misiani R, Mecca G et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura a deficiency of plasma factors regulating platelet-vessel wall interaction? N Engl J Med 1978; 299: 311.
48. Lian E C-Y, Harkness DR, Byrnes JJ et al: The presence of a platelet aggregating factor in the plasma of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: and its inhibition by normal plasma. Blood 1979; 53: 333.

49. Kwaan HC: Pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Thromb Hemostas 1979; 5: 184.
50. Chen Y, Hall ER, McLeod B et al: Accelerated prostacyclin degradation in thrombotic thrombocytopenic purpura. Lancet 1981; 2: 276.
51. Moake JL, Rudy CK, Troll JH: Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1982; 397: 1432-1435.
52. Lian E C-Y, Mui PTK, Siddigui FA et al: Inhibition of platelet-aggregating activity in thrombotic thrombocytopenic purpura plasma by normal adult immunoglobulin. J Clin Invest 1984; 73: 548.
53. Moake JL, Byrnes JJ, Troll JH: Effects of fresh-frozen plasma and its cryosupernatant on von Willebrand factor multimeric forms in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 1985; 65: 1232-1236.
54. Watson PR, Guthric TH, Caruana RJ: Cis-Platinum associated Hemolytic-Uremic Syndrome. Successful treatment with a Staphylococcal protein A column. Concern 1989; 64: 1400-1403.
55. Valbonesi M, Florio G, Frisoni R et al: Cascade filtration (CF) in the management of TTP. March 9 1994 Houston,5th WAA Congress Abstract Book, WAA ed 1994 p 63.
56. Moake J, Chintagumpala M, Turner N, et al: Solvent / detergent treated plasma suppresses shear-induced platelet aggregation and prevents episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 1994; 84: 490-497.
57. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al: von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolyticuremic syndrome. N Engl J Med 1998; 339: 1578-1584.
58. Tsai HM, Lian EC-Y: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1998; 339: 1585-1594.
59. Musso M, Porretto F, Creseimauno A: Trapianto autologo di cellule staminali periferiche nel trattamento delle malattie autoimmuni. IX Congr. SIdE, Cagliari, 2-28 Maggio 1999- Abstract Book.
60. Harkness DR, Byrnes JJ, Lian EC-Y: Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. Jama 1981; 246: 1931-1933.
61. Asada Y, Sumiyoshi A, Hayaschi T: Immunochemistry of vascular lesions in related antigen. Thomb Res 1985; 38: 469-479.
62. Wagner DD, Ginsburg D: Structure, biology and genetic of von Willebrand factor. In Hoffman et al: “Hematology: Basic principles and practice”. New York Churchill Livingstone: 1995, pag 1717-1725.
63. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco L, Hellums JD: Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWf) multimers and unusually large vWf forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. J Clin Invest 1986; 78: 1456-1461.

64. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco L, Hellums JD: Shear-induced platelet aggregation can be mediated by vWf released from platelets, as well as by exogenous large or unusually large multimers, requires adenosine diphosphate, and is resistant to aspirin. Blood 1988; 71: 366-1374.
65. Chow TW, Turner NA, Chintagumpala M, McPherson PD, Nolasco LH, Moake JL: Increased von Willebrand factor binding to platelet in single episode and recurrent types of thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 1998; 57: 293-302.
66. Frangos JA, Moake JL, Nolasco L, Phillips MD, McIntire LV: Cryosupernatant regulates accumulation of unusually large vWf multimers from endothelial cells. Am J Physiol 1989; 256: H1635-1644.
67. Phillips MD, Moake JL, Nolasco L, Garcia R: Plasma von Willebrand factor processing activity functions like a disulfide bond reductase: Reversible decrease of multimer size. Thromb Haemost 1993; 69: 2342 (abstr.).
68. McCrary JK, Nolasco LJ, Hellums JD, Turner NA, Moake JL: Direct demonstration of radiolabeled von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib and IIb-IIIa in the presence of shear stress. Ann Biomed Eng 1995; 23: 787-793.
69. Konstantopolous K, Chow TW, Turner NA, Hellums JD, Moake JL: Shear stress-induced binding of von Willebrand factor to platelet. Biorheology 1997; 34: 57-72.
70. Chow TW, Hellums JD, Moake JL, Kroll MH: Shear stress-induced von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib initiates calcium influx associated with aggregation. Blood 1992; 80: 113-120.
71. Cohen JA, Brecher ME, Bandarenco N: Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apheresis 1998; 13: 16-19.
72. Jandl JH: Disordes of platelets. In Jandl JH (ed.) “Blood” – Boston, Little, Brown, 1996, pag 1327-1331.
73. Neidl GM: Hemolitic-Uremic syndrome in practice. Lancet 1994; 343: 398-401.
74. Levy M, Gagandoux MF, Habib R: Pathology of hemolytic-uremic syndrome in children. In: Hemostasis, prostaglandins and renal disease. Remuzzi G, Mecca G, De Gaetano G Eds, Raven Press, New York, USA, 1980.
75. Bukowski RM: Thrombotic thrombocytopenic purpura: A review. Prog Hemost Thromb 1982; 6: 287-337.
76. Bell W: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Jama 1991; 265: 91-93.
77. Moake JL, Chow TW: Increased von Willebrand factor (vWf) binding to platelets associated with impaired vWf breakdown in thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apheresis 1998; 13: 126-132.
78. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD: Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. Blood 1992; 80: 2697-2714.

79. Luttgens WF: Thrombotic thrombocytopenic purpura with extensive hemorrhagic gangrene of the skin and subcutaneous tissue. Ann Intern Med 1957; 46: 1207-1213.
80. Chang JC, Gupta S: Acute respiratory distress syndrome and non-occlusive mesenteric ischemia as major clinical manifestations of thrombotic thrombocytopenic purpura: complete remission following exchange plasmapheresis. J of Clin Apheresis 1998; 13: 190-192.
81. Bone RC, Henry JE, Petterson J, Amare M: Respiratory dysfunction in thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Med 1978; 65: 262-270.
82. Howard TP: Fulminant respiratory failure: a manifestation of thrombotic thrombocytopenic purpura. JAMA 1979; 242: 350-351.
83. Benjamin E, Oropello JM, Iberti TJ: Acute mesenteric ischemia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Dis Month 1993; 39: 131-210.
84. Von Gasser C, Gautier E, Steck A, et al: Hamolytic uraemische syndrome: bilaterale nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen anamien. Schweiz Med Wochenschr 1955; 85: 905.
85. Berman W: The hemolytic-uremic syndrome: Initial clinical presentation mimicking ulcerative colitis. J Pediatr 1972; 81: 275-278.
86. Loirat C, Sonsino E, Moreno AV, et al: Hemolytic-uremic syndrome: an analysis of the natural history and prognostic features. Acta Paediatr Scand 1984; 73: 505-514.
87. MacWhinney JB, Packer JT, Miller G, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. Blood 1962; 19: 181-199.
88. McCoy RC, Abramowsky CR, Krueger R: The hemolytic uremic syndrome, with positive immunofluorescence studies. J Pediatr 1974; 85: 170-174.
89. Rao SP,Sutton AL, Falter ML, et al: Chronic microangiopathic hemolytic anemia. Association with Escherichia coli infections. NY State J Med 1979; 79: 1763-1765.
90. Ramanan AS, Thirumala S, Chandrasekara N: Thrombotic thrombocytopenic purpura: a single Institution experience. J of Clin Apheresis 1999; 14: 9-13.
91. Bandarenko N, Brecher ME and Members of the US TTP Apheresis Study Group: United States Thrombotic thrombocytopenic purpura-Apheresis Study Group (US TTP ASG): Multicenter Survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. J of Clin Apheresis 1998; 13: 133-141.
92. Creager AJ, Brecher ME, Bandarenko N: Thrombotic thrombocytopenic purpura that is refractory to therapeutic plasma exchange in two patients with occult infection. Transfusion 1998; 38: 419-423.
93. Minuz P, et al: Altered excretion of prostaglandin and thromboxane metabolites in pregnancy-induced hypertension. Hypertension 11: 550,1988.

94. Van Dam, et al: Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis. Elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia. Obstet Gynecol 73: 96, 1989.
95. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM: Pre-eclampsia is associated with a serum factor to human endothelial cells. Am J Obstet Gynecol 159: 908-914, 1988.
96. Rappaport VJ, Hirata G, Yap HK, Jordan SC: Anti-vascular endothelial cell antibodies in severe pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 162: 138-146, 1990.
97. Martin JN, Perry KG, et al: Plasma exchange for pre-eclampsia: II. Unsuccessful antepartum utilization for severe preeclampsia with or without HELLP syndrome. J of Clin Apheresis 9: 155-161, 1994.
98. Martin syndrome. JN, Perry, et al: Plasma exchange for preeclampsia: III. Immediate peripartal utilization for selected patients with HELLP syndrome. J of Clin Apheresis 9: 162-165, 1994.
99. Dua A, Zeigler ZR, Shadduck RK, Nath R, Andrews III DF, Agha M: Apheresis in grade 4 bone marrow transplant associated thrombotic microangiopathy: a case series. J of Clin Apheresis 1996; 11: 176-184.
100. Bonsib SM, Ercolpani L, Ngheim D, et al: Recurrent thrombotic microangiopathy in a renal allograft. Am J Med 1979; 79: 520-529.
101. Hebert D, Sibley RK, Mauer BM: Recurrence of hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients. Kidney Int 1986; 30: S51-S58.
102. Valbonesi M, Valente V, Pellicci R, et al: Thrombotic microangiopathy of the miscellaneous secondary type responding to plasma exchange in a liver transplant recipient. Int J Artif Organs 1988; 11: 131-3.
103. Balduini CL: An introduction to thrombotic thrombocytopenic purpura. Trans Sci 1992; 13: 5-12.
104. Brain MC, Dacie JV, Hourhaine DO'B: Microangiopathic hemolytic anemia: The possible role of vascular lesions in pathogenesis. Br J Haematol 1962; 8: 358-374.
105. Alpert LI, Benisch B: Hemangioendothelioma of the liver associated with microangiophatic hemolytic anemia: Report of four cases. Am J Med 1970; 48: 624-628.
106. Inceman S, Tangun Y: Chronic defibrination syndrome due to a giant hemangioma associated with microangiopathic hemolytic anemia. Am J Med 1969; 46: 997-1002.
107. Sack GH, Levin J, Bell WR: Trousseau's syndrome and other manifestation of chronic disseminated coagulopathy in patient with neoplasms: Clinical, pathophysiologic and therapeutic features. Medicine 1977; 56: 1-37.
108. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW: Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. J Clin Oncol 1986; 4: 1405-1417.
109. Lohrmann HP, Adam W, Heymer B, et al: Microangiophatic hemolytic

anemia in metastatic carcinoma: Report of eight cases. Ann Intern Med 1973; 79: 368-375.
110. Antman KH, Skarin AT, Mayor RJ, et al: Microangiophatic hemolytic anemia and cancer:A review. Medicine 1979; 58: 377-384.
111. Tapp E, Ralston A: Thrombotic microangiopathy associated with squamous carcinoma. Br Med J 1969; 4: 209-210.
112. Miller SP, Davison T: Defibrination syndrome in cancer: Treatment with heparin. NY State J Med 1967; 67: 452-458.
113. Clinicopathologic Conference: Congenital hemolytic jaundice corrected by splenectomy followed twenty-six years later by bleeding tendency, hepatomegaly and sudden death. Am J Med 1965; 38: 257-267.
114. Joseph RR, Day HJ, Sherwin RM, et al: Microangiopathic haemolytic anaemia associated with consumption coagulopathy in a patient with disseminated carcinoma. Scand J Haematol 1967; 4: 271-282.
115. Takeuchi R, Kuto M, Katayama N, et al: A case of carcinomatosis associated with microangiophatic hemolytic anemia (MAHA) and disseminated intravascular coagulation (DIC) occuring after 12 years of operation for gastric cancer. Rinsho Ketsueki 1983; 24: 1423-1429.
116. Clinicopathologic Conference: Microangiopathic anemia and disseminated intravascular coagulation in an elderly woman. Am J Med 1983; 74: 1052-1060.
117. Ballas SK, Rubin RN: Case report: Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia with disseminated cancer. Postgrad Med 1976; 60: 180-181.
118. Brain MC, Azzopardi JG, Baker LRI, et al: Microangiopathic haemolytic anemia and mucin-forming adenocarcinoma. Br J Haematol 1970; 18: 183-193.
119. Seligsohn U, Weber H, Yoran C, et al: Microangiopathic hemolytic anemia and defibrination syndrome in metastatic carcinoma of the stomach. Israel J Med 1968; 4: 69-75.
120. Cohan M, Pittman G, Hoffman GC: Hemolytic anemia, tumor cell emboli, and intravascular coagulation. Arch Pathol 1972; 93: 305-307.
121. Lynch EC, Bakker CL, Casey TH, et al: Microangiopathic hemolytic anemia in carcinoma of the stomach. Gastroenterology 1967; 52: 88-93.
122. Marcos OO, Escuin E, Miguel JL, et al: Hemolytic syndrome in a patient with gastric adenocarcinoma: Partial recovery of renal function after gastrectomy. Clin Nephrol 1985; 24: 265-268.
123. Stratford EC, Tanaka KR: Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. Arch Intern Med 1965; 116: 346-350.
124. Rodriguez JM, Stevenson TD: Chronic intravascular coagulation and microangiopathic hemolytic anemia in a patient with carcinoma of lung. Ohio State Med J 1969; 65: 1010-1016.

125. Landow SA: Hemolytic anemia as a complication of carcinoma: Case report and review of the literature. J Mount Sinai Hosp 1964; 31: 167-178.
126. Goodnight SH: Bleeding and intravascular clotting in malignancy: A review. Ann NYAcad Sci 1974; 230: 271-288.
127. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 26-1984). N Engl J Med 1984; 310: 1728-1736.
128. Bull BS, Kuhn IN: The production of schistocytes by fibrin strands (a scanning electron microscope study). Blood 1970; 35: 104-111.
129. Bull BS, Rubenberg ML, Dacie JV, et al: Microangiopathic haemilytic anemia: Mechanisms of red-cell fragmentation: In vitro studies. Br J Haematol 1968; 14: 643-652.
130. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 43-1980). N Engl J Med 1980; 303: 1049-1056.
131. Malik AB: Thrombin-induced endothelial injury. Semin Thromb Hemost 1986; 12: 184-196.
132. Gonzalez- Vitale JC, Garcia-Bunuel R: Pulmonary tumor emboli and cor pulmonary in primary carcinoma of the lung. Cancer 1976; 38: 2105-2110.
133. Winterbauer RH, Elfenbein IB, Ball WC. Incidence and clinical significance of tumor embolization to the lungs. Am J Med 1968; 45: 271-290.
134. Gasic GJ, Gasic TB, Galanti N, et al: Platelet-tumor cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. Int J Cancer 1973; 11: 704-718.
135. Ketchman AS, Sugarbaker EV, Ryan JJ, et al: Clotting factors and metastasis. Am J Roentgenol Radiol Ther Nucl Med 1971; 3: 42-47.
136. Warren BA, Vales O: The adhesion of thromboplasti tumour emboli to vessel walls in vivo. Br J Exp Pathol 1972; 53: 301-313.
137. Zacharski LR, Memoli VA, Rousseau SM: Coagulation-cancer interaction in situ in renal cell carcinoma. Blood 1986; 68: 394-399.
138. Floyd CM, Irani K, Kessler CM: Von Willebrand factor protein (vWF) interacts specifically with human tumor cells (TCs). Blood 1986; 68: 346a.
139. Rickles FR, Edwards RL: Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. Blood 1983; 62: 14-31.
140. Pineo GF, Brain MC, Gallus AS, et al: Tumors, mucus production, and hypercoagulability. Ann NY Acad Sci 1974; 230: 262-270.
141. Hilgard P, Gordon-Smith EC: Microangiopathic haemolytic anaemia and experimental tumour-cell emboli. Br J Haematol 1974; 26: 651-659.
142. Jacobson RJ, Jackson DP: Erythrocyte fragmentation in defibrination syndrome. Ann Intern Med 1974; 81: 207-209.
143. Sun NCJ,Bowie EJW, Kazmire FJ, et al: Blood coagulation studies in patients with cancer. Mayo Clin Proc 1974; 49: 636-641.
144. Yuen P, Kwaan HC: Fibrinolytic activity in human tumor tissues. Cancer Invest 1983; 1: 369-378.

145. Rauch AE, Tartaglia AP, Kaufman B, et al: RBC fragmentation and thymoma. Arch Intern Med 1984; 144: 1280-1282.
146. Bayle F, Vialtel P, Bastrenta F, et al: Microangiopathie thrombotique et insuffisance chronique par la mitomycine C chez 4 femmes traitees pour cancer du sein. Nouv Presse Med 1982; 11: 2300-2301.
147. Cantrell JE, Philips TM, Schein PS: Carcinoma-associated hemolytic-uremic syndrome: A complication of mitomycin-C chemotherapy. J Clin Oncol 1985; 3: 723-734.
148. Chow S, Roscoe J, Cattran DC: Plasmapheresis and antiplatelet agents in the treatment of hemolytic uremic syndrome secondary to mitomycin. Am J Kidney Dis 1986; 7: 407-412.
149. Loprinzi CL: Mitomycin C-induced pulmonary and renal toxicities. Wis Med J 1984; 83; 16-17.
150. Rabaldi SJ, Khandekar JD, Miller HJ: Mitomycin-induced hemolytic uremic syndrome: Case presentation and review of the literature. Cancer Treat Rep 1982; 66: 1244-1247.
151. Fielding JWL, Fagg SL, Jones BG, et al: An interim report of a prospective, randomized, controlled study of adjiuvant chemotherapy in operable gastric cancer: British stomach cancer group. World J Surg 1983; 7: 390-399.
152. Harden E, Lucas VS, Proia A, et al: Hemolytic uremic syndrome during therapy with mitomycin-C (MMC) plus 5-fluorouracil (5-FU). Proc Am Soc Clin Oncol 1982; 1: 93.
153. Agnelli G, Greseli P, Nenci GG: Clotting activation after blood transfusion in patients receiving 5-fluorouracil and mitomycin-C treatment. Cancer Chemother Pharmacol 1981; 5: 205-206.
154. Khojasteh A, Reynolds RD, Garcia AR, et al: Hemolytic uremic-like syndrome following a single dose of mitomycin-C. Proc Am Soc Clin Oncol 1984; 3: 4.
155. Jolivet J, Giroux L, Laurin S, et al: Cancer Treat Rep 1983; 67: 429-434.
156. Byrnes JJ, Baquerizo H: Thrombotic thrombocitopenic purpura subsequent to acute myelogenous leukemia chemotherapy. Am J Hematol 1986; 21: 299-304.
157. Grem JL, Merrit JA, Carbone PP: Treatment of mitomycin-associated microangiopathic hemolytic anemia with vincristine. Arch Intern Med 1986; 146: 566-568.
158. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, et al: Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. Ann Intern Med 1984; 101: 41-44.
159. Harrell RM, Sibley R, Vogelzang NJ: Renal vascular lesions after chemotherapy with vinblastine, bleomycin and cisplatin. Am J Med 1982; 73: 429-433.

160. Boven E, Pinedo HM: Mitomycin-C: Interstitial pneumonitis and haemolytic-uremic syndrome: A report of two cases and review of the literature. Neth J Med 1983; 26: 153-155.
161. Karlin DA, Stroehlein JR: Rash, nephritis, hypertension and haemolysis in patient on 5-fluorouracil, doxorubucin and mitomycin-C. Lancet 1980; 2: 534-535.
162. Price TM, Murgo AJ, Keveney JJ, et al: Renal failure and hemolytic anemia associated with mitomycin C. Cancer 1985; 55: 51-56.
163. Chang-Poon VY-H, Hwang WS, Wong A, et al: Pulmonary angiomatoid vascular changes in mitomycin C-associated hemolytic-uremic syndrome. Arch Patol Lab Med 1985; 109: 877-878.
164. Claycomb CL, Berkovic M: Microangiopathic hemolytic anemia, noncardiac pulmonary edema, and renal failure after treatment of metastatic adenocarcinoma of the colon with 5-fluorouracil and mitomycin-C: Report of a case. J Am Osteopath Assoc 1986; 86: 499-503.
165. Desablens B, Fievet P, Pruna A, et al: Hemolytic-uremic syndrome after cancer chemotherapy without mitomycin C. Nephron 1986; 42: 343-344.
166. Korec S, Schein PS, Smith FP, et al: Treatment of cancer-associated hemolytic syndrome with staphylococcal protein A immunoperfusion. J Clin Oncol 1986; 4: 210-215.
167. Jones BG, Fielding JW, Newman CE, et al: Intravascular haemolysis and renal impairment after blood transfusion in two patients on long-term 5-fluorouracil and mitomycin-C. Lancet 1980; 1: 1225-1226.
168. Hamner RW, Verani R, Weinman EJ: Mitomycin-associated renal failure: Case report and review. Arch Intern Med 1983; 143: 803-807.
169. Crocker J, Jones EL: Haemolytic-uraemic syndrome complication long-term mitomycin C and 5-fluorouracil therapy for gastric carcinoma. J Clin Pathol 1983; 36: 24-29.
170. Doll DC, Weiss RB, Issell BF: Mitomycin: Ten years after approval for marketing. J Clin Oncol 1985; 3: 276-286.
171. Valavaara R, Nordman E: Renal complications of mitomycin C therapy with special reference to the total dose. Cancer 1985; 55: 47-50.
172. Cattell V: Mitomycin-induced hemolytic uremic kidney: An experimental model in the rat. Am J Pathol 1985; 121: 88-95.
173. Duperray A, Tranqui L, Alix JL, et al: The effect of mitomycin C on the biosynthesis of prostacyclin by primary cultures of human-umbelical cord vein endothelial cells. IX International Congress of Nephrology, Los Angeles 1984; 448.
174. Remuzzi G, Marchesi D, Mecca G, et al: Haemolytic-uraemic syndrome: Deficiency of plasma factor(s) regulating prostacyclin activity ? Lancet 1978; 2: 871-872.
175. Siegler RL, Smith JB, Linch MB, et al: In vitro prostacyclin production in the hemilytic-uremic syndrome. West J Med 1986; 144: 165-168.

176. Licciardello JTW, Moake JL, Rudy CK, et al: Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemoterapy. Oncology 1985; 42: 296-300.
177. Rogers JS, Murgo A, Fontana J, et al: Effect of chemotherapy on protein C in women with breast cancer. Blood 1986; 68: 339a.
178. Mazzucco G, Fornari G, Monga G: Severe glomerular mesangiolysis in a patient with rectal adenocarcinoma treated with cytotoxic drugs. Virch Arch (Pathol Anat) 1982; 398: 197-203.
179. Zimmerman SE, Smith FP, Phillips TM, et al: Gastric carcinoma and thrombotic thrombocytopenic purpura: Association with plasma immune complex concentrations. Br Med J 1982; 284: 1432-1434.
180. Tannerbauer SH, Barnathan E, Vanderkeyl H, et al: Aggregated IgG stimulates the fibrinolyitc inhibitory activity of human endothelial cells. Blood 1986; 68: 119a.
181. Sheldon R, Slaughter D: A syndrome of microangiopathic hemolyitc anemia, renal impairment, and pulmonary edema in chemotherapy-treated patients with adenocarcinoma. Cancer 1986; 58: 1428-1436.
182. Verwey J, Boven E, van der Meulen J, et al: Recovery from mitomycin C-induced hemolytic uremic syndrome: A case report. Cancer 1984; 54: 2878-2881.
183. Blanco R, Griffin J, Radice P: Mitomycin-C pulmonary toxicity protective measures. Proc Am Soc Clin Oncol 1986; 5: 48.
184. Hug V, Burgess A, Blumenshein G, et al: Effect of cyclophosphamide on the mitomycin-induced syndrome of thrombotic thrombocytopenic purpura. Cancer Treat Rep 1985; 69: 565-566.
185. Gulati SC, Sordillo P, Kempin S, et al: Microangiopathic hemolytic anemia observed after treatment of epidermoid carcinoma with mitomycin C and 5-fluorouracil. Cancer 1980; 45: 2252-2257.
186. Keller JH, Weinstein IN: Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome. J Clin Oncol 1985; 3: 1439.
187. Kaplan BS, Drummond KN: The hemolytic-uremic syndrome is a syndrome. N Engl J Med 1978; 298: 964-966.
188. Raghupathy P, Date A, Shastry JCM, et al: Haemolytic-uraemic syndrome complicating shigella dysentery in South Indian children. Br Med J 1978; 1: 1518-1521.
189. Karmali MA, Petric M, Lim C, et al: The association between idiophatic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing Escherichia coli. J Infect Dis 1985; 151: 775-782.
190. Rose PE, Armour JA, Williams CE, et al: Verotoxin and neuraminidase induced platelet aggregating activity in plasma: their possible role in the pathogenesis of the heamolytic uraemic syndrome. J Clin Pathol 1985; 38: 438-441.

191. Drummond KN: Hemolytic uremic syndrome-then and now. N Engl J Med 1985; 312: 116-118.
192. de Marco L, Shapiro SS: Properties of human asialo-factor VIII a restocetin indipendent platelet aggregating agent. J Clin Invest 1981; 68: 321-328.
193. O' Regan S, Chesney RW, Kaplan BS, et al: Red cell membrane phospholipid abnormalities in the hemolytic uremic syndrome. Clin Nephrol 1980; 15: 14-17
194. Symmers WC: Thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura) associated with acute haemorrhagic leucoencephalitis and sensitivity to oxophenarsine. Brain 1956; 79: 511-521.
195. Kupfer Y, Tessler S: Ticlopidine and thrombotic thrombocytopenic purpura.N J Engl 1997; 337; 1245.
196. Hirsh LF: Vasculitis, thrombotic thrombocytopenic purpura, and stroke after aneurysm surgery. Surg Neurol 1982; 17: 426-428.
197. Cuttner J: Thrombotic thrombocytopenic purpura: a ten year experience. Blood 1980; 56: 302-306.
198. Pavlovsky M, Weinstein R: Thrombotic thrombocytopenic purpura following coronary artery bypass graft surgery: prospective observations of an emerging syndrome. J Clin Apheresis 1997; 12: 159-164.
199. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA and the Canadian Apheresis Study Group: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N engl J Med 1991; 325: 393-397.
200. Royston D: Aprotinin in patients having coronary artery bypass graft surgery. Curr Opin Cardiol 1995; 10: 591-596.
201. Primack C, Walenga JM, Koza MJ, Shankey TV, Pifarrè R: Aprotinin modulation of platelet activation in patients undergoing cardiopulmonary bypass operations. Ann Thoracic Surg 1996; 61: 1188-1193.
202. Hill GE, Springall DR, Robbins RA: Aprotinin is associated with a derease in nitric oxide production during cardiopulmonary bypass. Surgery 1997; 121: 449-455.
203. Wada H, Kaneko T, et al: Plasma cytokine levels in thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 1992; 40: 167-170.
204. Pillani MV, Tucker HS, Sharp DE: Early plasma exchange and high dose corticosteroids. Decisive factors in successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 1983; 62: 5.
205. Amorosi EL, Ultmann JE: Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of literature. Medicine 1986; 45: 139.
206. Cuttner J: Thrombotic thrombocytopenic purpura: a ten year experience. Blood 1980; 56: 302.
207. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Centurioni R, et al: Vincristine sulfate for

the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma exchange. Eur J Haematol 1994; 52: 222-226.
208. Kierdorf H, Maurin N, Heintz B: Cyclosporine for thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann Int Med 1993; 118 (12): 987-988.
209. Holler E, Kolb HJ, Hiller E, et al: Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who develop acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. Blood 1989; 73: 2018-2024.
210. Udvardy M,Rak K: Cyclophosphamide for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Lancet 1990; 336 (8729): 1508-1509.
211. Remuzzi G et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura: a deficiency of plasma factor regulating platelet-vessel wall interaction. N Engl J Med 1978; 299: 311.
212. Bayik MM, Akoglu T, Tuglular TF, et al: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with defibrotide. Am J of Hemat 1993; 43: 74-75.
213. Bonomini V, et al: Effect of a new antithrombotic agent (Defibrotide) in acute renal failure due to thrombotic microangiopathy. Nephron 1985; 40: 195-200.
214. Hamblin M, Powles R, Treleaven J, et al: Defibrotide for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura after bone marrow transplantation. Blood 1996; 88 (10 suppl): 2966.
215. Richardson PG, Elias AD, Krishnam A, et al: Treatment of severe veno-occlusive disease with Defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. Blood 1998; 92: 737-744:
216. Palmer KJ, Goa KL: Defibrotide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in vascular disorders. Drugs 1993; 45: 259-294.
217. Kolodziej M: Case report: high-dose intravenous immunoglobulin as therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Med 1993; 305: 101-102.
218. Myers JJ, Waken TJ, Ball ED: Thrombotic thrombocytopenic purpura combined treatment with plasmapheresis and platelet agents. Ann Int Med 1980; 92: 149-155.
219. Rubinstein MA, Kagan BM, MacGillviray MH, et al: Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood exchange transfusion. Ann Inter Med 1959; 51: 1409.
220. Bukowski RM, Hewlett JS, Harris JW, et al: Exchange transfusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 1976; 13: 219.
221. Pisciotta AV, Garthwaite T, Darin J, et al: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura by exchange transfusion. Am J Hematol 1977; 3: 73.
222. Gaddis TG, Guthrie TH, Drew MJ, et al: Treatment of plasma refractory

thrombotic thrombocytopenic purpura with Protein A Immunoabsorption. Am J Hematol 1997; 55: 55-58.
223. Byrnes JJ, Khurana M: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. N Engl J Med 1977; 297: 1386-1389.
224. Ansell J, Beaser RS, Bechet L: Thrombotic thrombocytopenic purpura fails to respond to fresh frozen plasma infusion. Ann Int Med 1978; 89: 647-648.
225. Thompson CE, Damon LE, Ries CA, Linker CA: Thrombotic microangiophaties in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. Blood 1992; 80: 1890-1895.
226. Bukowski RM, Hewlett JS, Reimer RR, et al: Therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura: an overview. Semin Thromb Hemostas 1981; 7: 1.
227. O'Connor NT, Bruce-Jones P, Hill F: Vincristine therapy for TTP. Am J Hematol 1992; 39(3): 234-236.
228. Mazzei C, Pepkowitz S, Klapper E, Goldfinger D: Treatment of thrombotic thombocytopenic purpura: a role for early vincristine administration. J Clin Apher 1998; 13: 20-22.
229. Lian ECY, Siddiqui FA, et al: Platelet agglutinating /aggregating proteins form the plasma of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. In Kaplan BS, Moake JL eds: HUS and TTP; 103, 1333-1338, Marcel Dekker, New York, 1992.
230. Wong P, Itho K, Yoshida S: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with intravenous gamma globulin. N Engl J Med 1986; 31: 385.
231. Finn NG, Wang JC, Hong KS: High-dose intravenous gamma globulin infusion in treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med 1987; 147: 2165.
232. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Ebeling SH: Case records of the Masschusetts General Hospital. N Engl J Med 1998; 339: 2005-2012.
233. Rock G, Shumak K, et al: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1991; 325: 393-397.

Indice

Editoriale .....pag 3

Introduzione.....» 5

Classificazione, varianti della TTP e sindromi correlate.....» 6

Patofisiologia .....» 10

Anatomia Patologica.....» 16

Diagnosi di laboratorio.....» 17

Diagnosi differenziale.....» 18

Epidemiologia e caratteristiche cliniche.....» 19

Forme di TTP-HUS secondarie .....» 26

Terapia.....» 49

Gruppo Italiano PTT - Studio clinico sulla terapia

della porpora trombotica trombocitopenica "primitiva" .....» 53

Scopi della ricerca.....» 53

L'esperienza genovese in ambito TTP / HUS / HELLP.....» 65

Bibliografia .....» 74

Indice.....» 89

Caleidoscopio Italian

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

1. **Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia.* Gennaio '83**
2. **Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino.* Giugno '83**
3. **Rassu S.: *L'ipofisi.* Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.: *La prolattina.* Aprile '84**
5. **Rassu S.: *Il pancreas endocrino.* Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).* Luglio '84.**
7. **Rassu S.: *L'obesita'.* Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio.* Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.* Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.* Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.* Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH.* Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β-endorfina plasmatica e liquorale.* Agosto '85.**
15. **Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1).* Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.* Dicembre '85.**
17. **Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.* Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.* Marzo '86.**
19. **Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.* Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica.* Luglio '86.**
21. **Limone P.: *Il feocromocitoma.* Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.**
23. **Bolcato A.: *Allergia.* Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.* Febbraio '87.**
25. **Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche.* Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina.* Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea.* Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale.* Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche.* Settembre '87.**
30. **Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica.* Novembre '87.**

31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. **Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:** ***Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
34. **Guastella G., Cefalù E., Carmina M.:** ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**
35. **Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.:** ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**
36. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
37. **Piantino P., Pecchio F.:** ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
38. **Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.:** ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
39. **Sommariva D., Branchi A.:** ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. **Butturini U., Butturini A.:** ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. **Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.:** ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. **Palleschi G.:** ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. **Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.:** ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. **Fanetti G.:** ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. **Contu L., Arras M..:** ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. **Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.:** ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
47. **Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E. :** ***Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. **Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.:** ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
49. **Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.:** ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
50. **Cappi F.:** ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio.*** **Aprile '90.**
51. **Tortoli E., Simonetti M.T.:** ***I micobatteri.*** **Maggio '90.**
52. **Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.:** ***Anticorpi antinucleo.*** **Giugno '90.**
53. **Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.:** ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
54. **Goracci E., Goracci G.:** ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
55. **Rizzetto M.:** ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
56. **Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.:** ***Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
57. **La Vecchia C.** ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
58. **La Vecchia C.** ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
59. **Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.:** ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. **Bedarida G., Lizioli A.:** ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. **Romano L.:** ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. **Dondero F. e Lenzi A.:** ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
63. **Bologna M. Biordi L. Martinotti S.:** ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
64. **Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.:** ***Infezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
65. **Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.:** ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. **Gentilomi G.A.:** ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
67. **Santini G.F. , Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.:** ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**

68. **Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico.* Febbraio '92.**
69. **Rizzetto M.: *L'epatite Delta.* Marzo '92.**
70. **Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali.* Aprile '92.**
71. **Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.* Luglio '92.**
72. **Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita.* Agosto '92.**
73. **Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I).* Settembre '92.**
74. **Ferrara S.:*Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.**
75. **Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti.* Novembre '92.**
76. **Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.**
77. **Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa.* Febbraio '93.**
78. **Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin.* Marzo '93.**
79. **Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.**
80. **Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.**
81. **Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.**
82. **Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.**
83. **Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.* Novembre '93.**
84. **Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza.* Dicembre '93.**
85. **Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio 94.**
86. **Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I lnfociti B*. Febbraio '94.**
87. **Rossetti R.: *Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).* Marzo '94.**
88. **Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.**
89. **Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.**
90. **Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.**
91. **Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori.* Novembre '94.**
92. **Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.**
93. **Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.**
94. **Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.**
95. **Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.**
96. **Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.**
97. **Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.**
98. **La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.**
99. **Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.**
100. **Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.**
101. **Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.**
102. **Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale.* Maggio '96.**

103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.* Ottobre '96.
106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina.* Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati.* Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi.* Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.
119. Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.
120. National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.* Marzo '98.
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.
122. Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.
123. Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.
124. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (1)*. Luglio '98.
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili*. Settembre '98.
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*. Novembre '98.
127. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (1I)*. Dicembre '98.
128. Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunoistochimica*. Gennaio '99.
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.
130. Castello G., Silvestri I.: *Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.
131. AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata.* Aprile '99.
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche.* Maggio '99.
133. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Eosinofili.* Giugno '99.
134. Fusco A., Somma M.C.: *NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*. Luglio '99.
135. Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: *La menopausa*. Settembre '99.
136. Giglio G., Aprea E., Romano A.: *Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi.* Ottobre '99.
137. Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: *Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati.* Novembre '99.

138. Giovanella L.: ***Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*****. Dicembre '99.**
139. Paladino M., Cerizza Tosoni T.: ***Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*****. Gennaio 2000.**
140. La Vecchia C.: ***Come evitare la malattia*****. Febbraio 2000.**
141. Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Cellule dendritiche*****. Marzo 2000.**
142. Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I)*****. Aprile 2000.**
143. Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II)*****. Maggio 2000.**
144. Croce E., Olmi S.: ***Videolaparoscopia.*** **Giugno 2000.**
145. Martelli M., Ferraguti M.: ***AllergoGest.*** **Settembre 2000.**
146. Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: ***TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici.*** **Ottobre 2000.**

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 18, numero 146

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: sergio.rassu@medicalsystems.it
sergiorassu@libero.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

EDITORE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Carmela Tiberti

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

...il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.
Internet URL:http://medicalsystems.editoria.com e http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato, Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del Laboratorio, Guida Pratica Immulite®, Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Ottobre 2000
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLASTAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano