



a cura di Giovanni, Luca Tiscia

MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE:  
ASPETTI CLINICO-DIAGNOSTICI E DISCUSSIONE DI UN CASO CLINICO

## Microangiopatie trombotiche: Aspetti clinico-diagnostici e discussione di un caso clinico

a cura di Giovanni, Luca Tiscia

**UOS Dipartimentale di Emostasi e Trombosi,  
Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San  
Giovanni Rotondo (FG)**

La microangiopatia trombotica è caratterizzata da anemia emolitica microangiopatica, piastrinopenia, e danno d'organo. Può manifestarsi in una serie numerosa di condizioni patologiche [porpora trombotica trombocitopenica (PTT), sindrome emolitico-uremica atipica, infezioni, tumori] o risultare associata ad una storia di trapianto e all'uso di alcuni farmaci (George JN & Nester CM, *N Engl J Med* 2014). Un quadro di microangiopatia trombotica può pure presentarsi in gravidanza su sindromi tipiche nelle gestanti, quali la *HELLP syndrome* o la preeclampsia.

Le microangiopatie trombotiche richiedono un trattamento tempestivo, soprattutto la PTT, la quale presenta un alto tasso di remissione, se immediatamente trattata con la tecnica del plasma-exchange (PEX) (Winters JL, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017). Quest'ultima non rappresenta una valida strategia nelle altre forme di microangiopatia trombotica, eppure è istituita indistintamente in tutti i pazienti con un quadro di microangiopatia trombotica, in attesa della diagnosi specifica.

Nel contesto delle microangiopatie trombotiche, il test di ADAMTS-13 gioca un ruolo chiave, facilitando la diagnosi differenziale della PTT. Infatti, è noto che la proteasi ADAMTS-13 presenta un marcato deficit funzionale (attività inferiore al 10%) nei pazienti con PTT (Chiasakul T & Cuker A, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018) mentre risulta normale o di poco ridotta l'attività nelle altre microangiopatie trombotiche. Ciononostante, è un test disponibile solo in poche realtà ospedaliere.

PLASMIC score per la predizione dei livelli di attività di ADAMTS13	
Variabili	«Punti»
Conta piastrinica < 30.000/mm <sup>3</sup>	1
Emolisi <sup>‡</sup>	1
Assenza diagnosi di tumore	1
Assenza storia di trapianto	1
Volume corpuscolare medio < 90 fl	1
PT-INR < 1,5	1
Creatinina < 2 mg/dl	1
<sup>‡</sup> Conta reticolociti > 2,5% oppure aptoglobina indosabile oppure bilirubina indiretta > 2 mg/dl	

Tuttavia, l'applicazione di uno score a sette variabili (denominato **PLASMIC score**; cfr. tabella) che in attesa/assenza del test consente di predire un deficit severo di ADAMTS-13, può aiutare nelle prime fasi della malattia, sia nella scelta dei trattamenti più appropriati che per orientarsi su approfondimenti diagnostici più specifici (Bendapudi PK et al., *Lancet Haematology* 2017).

È stato osservato che valori più alti (6 oppure 7) dello score sono predittivi del deficit severo di ADAMTS13.

## Caso clinico

a cura di Elvira Grandone,  
**Responsabile UOS Dipartimentale di Emostasi e  
Trombosi, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della  
Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)**

Donna di 38 anni (gennaio 2018, ultimo follow-up), 3 gravidanze caratterizzate da complicità.

- ✓ Nel 2001, quattro mesi dopo **la prima gravidanza** (parto naturale, 37.a sett., M, 3470 g), diagnosi clinica di PTT (indisponibilità del test di ADAMTS13), trattata con PEX e steroidi.
- ✓ Nel 2004, alla 34.a settimana della **seconda gravidanza** (parto naturale, 34.a sett., M, 2700 g), diagnosi clinica di PTT (indisponibilità del test di ADAMTS13), trattata con PEX, steroidi, plasma ed emazie concentrate.
- ✓ Nel 2014, alla 24.a settimana della **terza gravidanza** (taglio cesareo, 26.a sett., F, 820 g), severa piastrinopenia ed anemia emolitica; sospetta diagnosi di pre-eclampsia ed eclampsia (assenza di fattori di rischio tipici, no obesità, ipertensione, trombofilia) e/o di episodio recidivante di PTT (indisponibilità del test di ADAMTS13); piccole lesioni cerebrali alla risonanza magnetica nucleare ed interessamento cardiaco. Trattamento: PEX, steroidi, plasma ed emazie concentrate. Ha mostrato una positività al test di Coombs diretto dopo la trasfusione.

Gli esami di laboratorio eseguiti in occasione del terzo episodio sospetto di PTT hanno evidenziato la presenza di una marcata piastrinopenia ( $2000/\text{mm}^3$ ) e di anemia emolitica. Sono risultati nella norma il PT-INR, la creatinina e gli enzimi epatici. Il calcolo del PLASMIC score relativo al terzo episodio è risultato pari a 7. Quest'ultimo valore è predittivo di un deficit severo della proteasi. Nel corso di una delle ultime visite di follow-up (gennaio 2018), la paziente ha potuto sottoporsi per la prima volta al test di ADAMTS-13. L'attività è risultata inferiore all'1% in presenza di un titolo di inibitore pari a 0,85 UB/ml e della concentrazione di IgG totali anti-ADAMTS-13 pari a 47 U/ml (v.n. < 20 U/ml), mentre i livelli antigenici sono risultati nei limiti della norma. Non è stata osservata nessuna alterazione in altri test eseguiti, incluso il test di Coombs.

#### Commento finale:

Nel caso clinico riportato, la gravidanza ha favorito l'insorgenza degli episodi di PTT. Inoltre, nel corso

della terza gravidanza, la donna ha presentato il quadro clinico della preeclampsia/eclampsia sovrapposto al terzo episodio di PTT.

La diagnosi differenziale della PTT con la *HELLP syndrome* o la preeclampsia/eclampsia è difficile. Inoltre, è dibattuto se la microangiopatia trombotica e la *HELLP syndrome* o la preeclampsia sono facce della stessa medaglia. Donne con PTT in gravidanza e quadro clinico suggestivo per preeclampsia/eclampsia sono descritte in letteratura. Negli ultimi anni, le strategie diagnostiche della PTT sono migliorate. Nel counseling preconcezionale, quando la gravidanza ha rappresentato il "trigger" di un episodio di PTT, è importante considerare la possibilità di un secondo episodio e, allo stesso tempo, discutere dell'eventuale rischio di sviluppare la preeclampsia sovrapposta alla PTT nella gravidanza successiva.