



a cura di:
Antonella Tufano e Antonio Coppola

IPERCOAGULABILITÀ, IPERTENSIONE POLMONARE E β -TALASSEMIA:
UN'ASSOCIAZIONE NON SEMPRE RICONOSCIUTA

IPERCOAGULABILITÀ, IPERTENSIONE POLMONARE E BETA-TALASSEMIA: UN'ASSOCIAZIONE NON SEMPRE RICONOSCIUTA

a cura di Antonella Tufano¹ e Antonio Coppola²

¹*Centro di Riferimento Regionale per le
Emocoagulopatie, AOU Federico II, Napoli;*

²*SSD Centro Hub Emofilia e Malattie Emorragiche
Congenite, Azienda Ospedaliero-Universitaria di
Parma*

Della talassemia, la malattia congenita causata da difetto di sintesi della catena α o β dell'emoglobina, ricordiamo certamente la classificazione nelle diverse forme in relazione alla gravità dell'anemia, dalla talassemia minor, a quella intermedia (TI), in cui i livelli di emoglobina in genere compresi tra 8 e 10 g/dL, alla talassemia major (TM), trasfusione-dipendente, così come i tre principali meccanismi che ne determinano la presentazione clinica: eritropoiesi inefficace, emolisi cronica e sovraccarico di ferro, dovuto sia a trasfusioni multiple che ad aumento dell'assorbimento intestinale. Probabilmente meno sottolineata e ricordata è l'evidenza che in pazienti adulti affetti in particolare da TI sono descritti episodi di tromboembolismo venoso (TEV), sia embolia polmonare (EP) che trombosi venosa profonda (TVP), nonché trombosi venose portali e che, di fatto, è stato dimostrato uno stato di ipercoagulabilità a genesi multifattoriale, con diversi meccanismi, tra cui: 1) rilevante attività pro-coagulante dei globuli rossi

danneggiati in circolo; 2) alti livelli di microparticelle pro-coagulanti; 3) attivazione piastrinica; 4) riduzione dei livelli di proteina C e proteina S anticoagulanti; 5) danno/attivazione endoteliale.

Lo stato di ipercoagulabilità risulta ancora più spiccato nei pazienti con TI sottoposti a splenectomia, intervento effettuato frequentemente soprattutto nei decenni scorsi, allo scopo di prevenire un elevato fabbisogno trasfusionale ed evitare le possibili conseguenze dell'ipersplenismo. In pazienti con TI splenectomizzati il rischio di episodi trombotici è risultato fino a 4 volte maggiore rispetto a soggetti con TM.

È stato inoltre dimostrato un incremento del rischio di sviluppare ipertensione polmonare (PH), sia nella TM che nella TI. La PH, riscontrata all'ecocardiografia nel 10-75% e 25-50% dei pazienti con β TM e β TI, rispettivamente, rappresenta una importante causa di morbilità e mortalità nei soggetti affetti da emoglobinopatie e da anemie emolitiche croniche (incluse talassemia, anemia falciforme, emoglobinuria parossistica notturna e sferocitosi ereditaria).

Vi sono pochi dati in letteratura sulla gestione del rischio tromboembolico e, in particolare, della PH associata a talassemia, sia in relazione al trattamento antitrombotico ottimale (in termini di dose e tipo di farmaco), nonché all'uso dei farmaci vasodilatatori, che sono stati valutati sinora solo in piccoli studi o descritti in pochi case reports. Vi sottoponiamo pertanto un caso clinico utile per una serie di riflessioni a riguardo.

Il caso

Si tratta di un uomo di 54 anni, ricoverato nell'ottobre 2016 a causa di dispnea ingravescente, presente infine anche a riposo, insorta da alcune settimane. Affetto da β TI, aveva subito splenectomia all'età di 20 anni. Ex fumatore, nel 1999, all'età di 37 anni, aveva presentato un episodio di TVP femoro-poplitea sinistra, complicata da EP, apparentemente idiopatico. La ricerca di condizioni di trombofilia congenita/acquisita

(polimorfismi del FV Leiden e G20210A del gene della protrombina, test per anticorpi antifosfolipidi, antitrombina, proteina C e proteina S, omocisteina) era risultata negativa, così come indagini di laboratorio e strumentali facevano escludere altre malattie sistemiche concomitanti. L'emocromo mostrava lieve anemia (11,0 g/dL), leucocitosi (14.000/mmc) e trombocitosi (491.000/mmc), verosimilmente correlate alla talassemia e alla precedente splenectomia. Da allora al paziente era stata prescritta terapia anticoagulante orale con warfarin (INR target 2.0-3.0), a lungo termine a causa della natura idiopatica dell'episodio tromboembolico. Si erano tuttavia manifestati due episodi di trombosi venosa superficiale (TVS) degli arti inferiori a quattro e sei anni dal primo evento di TEV, nonostante una ottimale anticoagulazione, testimoniata da un elevato TTR. Il successivo follow-up clinico è stato negativo per ulteriori eventi trombotici, ma il paziente ha sviluppato insufficienza venosa cronica e sindrome post-trombotica, con comparsa di ulcerazioni a carico di entrambi gli arti inferiori. Durante il ricovero di ottobre 2016, in corso di anticoagulazione ottimale, una angio-TAC ha evidenziato EP segmentaria del lobo superiore destro e all'ecocardiogramma transtoracico con color-Doppler si è rilevata una grave ipertensione polmonare (rigurgito severo della valvola tricuspide con gradiente retrogrado 88 mmHg, pressione sistolica arteriosa polmonare stimata [PAPs] 93 mmHg, area della cavità del ventricolo destro (RV) aumentata con la tipica configurazione a D). Il trattamento con VKA è stato interrotto e, dopo 7 giorni di enoxaparina a dosi terapeutiche, è stato introdotto apixaban (5 mg x2/die). Tuttavia, due mesi dopo, il paziente è stato ricoverato nuovamente per il peggioramento della dispnea. All'ecocardio si rilevava ulteriore aumento della PAPs (144 mmHg) mentre la TC polmonare mostrava multiple aree di opacizzazione con trombosi arteriosa bilaterale segmentaria e sub-segmentaria. Si escludevano ancora una volta condizioni concomitanti

associate ad uno stato trombofilico acquisito, come patologie autoimmunitarie sistemiche, cancro e malattie mieloproliferative, così come l'emoglobinuria parossistica notturna. Il paziente è stato sottoposto a cateterismo destro (RHC), che ha permesso di identificare una ipertensione polmonare pre-capillare, compatibile con una diagnosi di ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH). Si procedeva a posizionare un filtro cavale e a valutare intervento di endo-arteriectomia polmonare, considerato poi non effettuabile per la localizzazione distale dei trombi. Veniva intanto ripristinata TAO con warfarin, incrementando l'INR target (3.0-3.5), combinata ad acido acetilsalicilico (ASA, 100 mg), oltre a diuretici e riociguat (2.5 mg x3). Dopo 6 mesi, a causa della persistenza di dispnea e di PH, è stato aggiunto l'ambrisentan (10 mg/die). Nel successivo follow-up si osservava un significativo miglioramento clinico e dei parametri ecocardiografici, confermato poi anche da un RHC di controllo, in assenza di eventi avversi significativi con la terapia in atto. Ad oggi il paziente continua il trattamento ed effettua periodico follow-up clinico-strumentale, senza evidenza di recidive tromboemboliche.

Uno sguardo alla letteratura

La presenza di uno stato di ipercoagulabilità in pazienti con talassemia è ampiamente dimostrata e descritta in letteratura [1-3]. Come accennato, gli eventi tromboembolici sono più frequenti nei pazienti con TI splenectomizzati, rispetto ai pazienti con TM; in particolare, nella TI si verificano più eventi venosi mentre nella TM si verificano per lo più eventi arteriosi [4]. Lo stato di ipercoagulabilità nei pazienti con TI è stato attribuito a diversi fattori. È documentata una attivazione piastrinica cronica con incremento dell'aggregazione piastrinica e, di conseguenza, sopravvivenza piastrinica ridotta, come evidenziano markers di attivazione piastrinica in vivo quali l'aumento dell'espressione di CD62P (P selectina) e CD63, dell'escrezione dei metaboliti urinari della

prostaciclina (PGI₂) e del trombossano A₂ (TXA₂) e del potenziale di generazione di trombina [5,6]. I globuli rossi danneggiati e deformati dei pazienti talassemici possono esercitare a loro volta un effetto procoagulante, dovuto alla incrementata espressione di fosfolipidi con carica negativa, in particolare fosfatidilserina (PS), ad attività pro-coagulante sulla superficie esterna della membrana e al rilascio di vescicole extracellulari ad elevato contenuto di PS, con conseguente incrementata attivazione coagulativa e generazione di trombina. Gli eritrociti dei pazienti con TI sono inoltre caratterizzati da una spiccata capacità di adesione alle cellule endoteliali, dovuta anch'essa alla esposizione di PS da parte della membrana cellulare [7]. Anche il danno/attivazione endoteliale nonché elevati livelli di microparticelle pro-coagulanti (derivanti non solo dai globuli rossi danneggiati ma anche dai leucociti o di origine endoteliale) hanno un ruolo nel determinismo dello stato di ipercoagulabilità dei pazienti talassemici, cui possono contribuire, ancora, la presenza di cardiopatia cronica, disfunzione epatica o endocrina, determinate da grave sovraccarico di ferro [2,3]. La splenectomia finisce per amplificare l'aumentata suscettibilità al tromboembolismo: nei pazienti talassemici splenectomizzati si verifica un incremento della conta piastrinica e del numero di globuli rossi deformati/danneggiati, non più rimossi dal circolo. L'assenza della milza riduce anche la clearance delle microparticelle di origine piastrinica o eritrocitaria ad elevato potere pro-infiammatorio e pro-coagulante, che restano in circolo, soprattutto se i pazienti non sono regolarmente trasfusi, quindi in maggior misura nei casi di TI rispetto ai pazienti con TM, in cui ci sono eritrociti normali provenienti dalle trasfusioni [8,9]. Si evidenzia infatti che nel paziente talassemico splenectomizzato l'espressione di Tissue Factor, l'iperaggregabilità piastrinica e il potenziale di generazione di trombina si riducono dopo trasfusione [6].

Anche la patogenesi della PH nei pazienti con TI e TM è multifattoriale [10,11]. I meccanismi patogenetici includono: 1) l'emolisi cronica, che determina ridotta disponibilità di ossido nitrico, che viene inattivato dall'emoglobina liberata in circolo, con conseguente disfunzione endoteliale, insieme ad attivazione piastrinica e maggiore espressione di molecole di adesione e aumento dell'endotelina-1; 2) il sovraccarico di ferro, con conseguente fibrosi da deposito di ferro nel miocardio, con disfunzione cardiaca, e nell'interstizio polmonare con incremento delle resistenze vascolari polmonari; 3) l'iper-coagulabilità con l'aumento dell'incidenza di TEV; 4) la splenectomia con le conseguenze a carico delle cellule circolanti. A questi meccanismi si aggiungono altri fattori come l'età avanzata o la presenza di anemia significativa. La più elevata incidenza di PH in pazienti splenectomizzati che sviluppano TEV, in particolare, suggerisce un ruolo importante della splenectomia come fattore di rischio comune per il TEV e la PH [11].

La PH è classificata in cinque gruppi principali che riflettono la presentazione clinica e strategie terapeutiche [12]: 1) ipertensione arteriosa polmonare (PAH), che comprende PAH idiopatica, PAH ereditaria, indotta da farmaci o tossine, associata a connettiviti, HIV, ipertensione portale, cardiopatie congenite, schistosomiasi; 2) PH da disfunzione cardiaca sinistra; 3) PH da malattie polmonari e/o ipossia; 4) Ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH), da embolia e altre ostruzioni dell'arteria polmonare, inclusa trombosi in situ; 5) PH da meccanismi non chiariti o multifattoriale, che comprende le forme associate a disordini ematologici (quali anemia emolitica cronica, malattie mieloproliferative e splenectomia), sarcoidosi, patologia tiroidea, malattia di Gaucher.

La PH da anemia emolitica cronica, inizialmente classificata nel gruppo 1, è poi stata riclassificata nel

gruppo 5, a causa dei meccanismi multifattoriali alla base [11,12].

L'ecocardiografia può identificare pazienti talassemici a rischio di sviluppare PH, attraverso la valutazione del rigurgito tricuspide, che infatti consente di stimare la pressione sistolica del ventricolo destro e rappresenta un test di screening molto utile. Tuttavia, il RHC viene considerato il gold standard per la corretta diagnosi di ipertensione polmonare e la sua adeguata classificazione [13,14]. L'anemia cronica nel paziente talassemico o con altre patologie ematologiche emolitiche può associarsi ad una condizione di circolo iperdinamico con incremento della gittata cardiaca e in questi casi l'ecocardiogramma può fornire, pertanto, false positività per la diagnosi di PH. Nel caso descritto il RHC ha permesso di definire la diagnosi di CTEPH con l'evidenza di un quadro di ipertensione polmonare pre-capillare. Per la valutazione globale ed il follow-up dei pazienti si sono rilevate utili altre indagini, come il test del cammino dei 6 minuti o il dosaggio dei livelli di pro-BNP, importante quale marker prognostico.

Le attuali linee guida per il trattamento della PH non forniscono specifiche raccomandazioni per questi pazienti [13] e in letteratura, come accennato, non vi sono evidenze adeguate sul ruolo specifico dei vasodilatatori, degli anticoagulanti e degli antiaggreganti nella gestione della PH nella talassemia. La terapia trasfusionale cronica, in effetti, associata alla ferro-chelazione, si ritiene che possa prevenire e migliorare la PH in questi pazienti [11,15,16].

Per quanto riguarda i vasodilatatori polmonari, i pochi dati disponibili non consentono di supportarne l'uso di routine in questi pazienti [11]. Alcuni studi hanno valutato il sildenafil, inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5), o gli antagonisti del recettore dell'endotelina (ERAs), in particolare il bosentan, in pazienti con PH da anemia falciforme, con risultati non conclusivi [11]. In pazienti con PAH e CTEPH studi randomizzati, controllati con placebo hanno dimostrato

miglioramenti nella classificazione funzionale WHO, del test del cammino e dell'emodinamica polmonare invasiva, con l'uso del riociguat, farmaco in grado di stimolare la guanilato-ciclastasi solubile (sGC) [17], enzima che converte il guanosin trifosfato (GTP) in cGMP, determinando vasodilatazione. Questi studi tuttavia, non includevano pazienti con PH associata ad anemia emolitica cronica. In questo ambito specifico sono riportati miglioramenti della classe funzionale e dell'emodinamica invasiva valutata con RHC in pazienti con talassemia e PH trattati con epoprostenolo, una prostaciclina sintetica [18].

Sulla base del fatto che l'attivazione piastrinica rappresenta uno dei principali meccanismi patogenetici dell'ipercoagulabilità e della PH in pazienti con TI [19,20], alcuni dati in letteratura suggeriscono che l'ASA possa ridurre il rischio di recidiva in pazienti con TEV e con tale presupposto è stato associato alla TAO anche nel paziente descritto; in uno studio retrospettivo su 63 pazienti talassemici con PH, la pressione sistolica polmonare è rimasta invariata dopo 1 anno di trattamento con ASA a basse dosi [19].

In conclusione, l'ipercoagulabilità ed il conseguente rischio tromboembolico del paziente talassemico non vanno trascurati, in particolare nei pazienti con forme intermedie e splenectomizzati, potendo verificarsi, come nel caso riportato, episodi trombotici recidivanti, nonostante anticoagulazione ben condotta, sia con dicumarolici che con anticoagulanti diretti. La PH nei pazienti con talassemia è una condizione complessa e multifattoriale e i dati disponibili in letteratura non consentono ancora di definire approcci standardizzati per la gestione di questi pazienti [21]. Sono necessari ulteriori studi per determinare il trattamento ottimale per questa grave condizione, potenzialmente letale, in particolare per chiarire il ruolo dell'ASA e dei diversi agenti vasodilatatori.

BIBLIOGRAFIA

1. Succar J, Musallam KM, Taher AT (2011) Thalassemia and venous thromboembolism. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 3: e2011025.
2. Cappellini MD, Musallam KM, Poggiali E, Taher AT (2012) Hypercoagulability in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 1: S20-23.
3. Cappellini MD, Poggiali E, Taher AT, Musallam KM (2012) Hypercoagulability in β -thalassemia: a status quo. *Expert Rev Hematol* 5: 505-512.
4. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, et al. (2006) Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 96: 488-491.
5. Eldor A, Lellouche F, Goldfarb A, Rachmilewitz EA, Maclouf J (1991) In vivo platelet activation in beta-thalassemia major reflected by increased platelet thromboxane urinary metabolites. *Blood* 77: 1749-1753.
6. Trincherò A, Marchetti M, Giaccherini C, Tartari JC, Russo L, Falanga A. (2017) Platelet hemostatic properties in beta-thalassaemia: the effect of blood transfusion. *Blood Transfusion* 15:413-421.
7. Ruf A, Pick M, Deutsch V, Patscheke H, Goldfarb A, et al. (1997) In-vivo platelet activation correlates with red cell anionic phospholipid exposure in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 98: 51-56.
8. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, et al. (2010) Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost* 8: 2152-2158.
9. Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, Bignamini D, Fiorelli G (2005) Coagulation and splenectomy: an overview. *Ann N Y AcadSci* 1054: 317-324.
10. Karimi M, Musallam MK, Cappellini MD, Daar S, El-Beshlawy A, et al. (2011) Risk factors for pulmonary hypertension in patients with β thalassemia intermedia. *Eur J Intern Med* 22: 607-610.
11. Fraidenburg DR, Machado RF (2016) Pulmonary hypertension associated with thalassemia syndromes. *Ann NY AcadSci* 1368:127-139.
12. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, et al. (2013) Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62: D42-D50.
13. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, et al. (2016) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and

Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 37: 67-119.

14. Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, Piga A, et al. (2014) Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of β -thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation* 129: 338-345.

15. Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A, Fragodimitri C, Karabatsos F, et al. (2004) Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major. *Eur J Haematol* 73: 359-366.

16. Atichartakarn V, Chuncharunee S, Chandanamattha P, Likittanasombat K, Aryurachai K (2016) Correction of hypercoagulability and amelioration of pulmonary arterial hypertension by chronic blood transfusion in an a splenich hemoglobin E/beta-thalassemia patient. *Blood* 103: 2844-2846.

17. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. (2013)

Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 369: 319-329.

18. Ussavarungsi K, Burger CD (2014) Pulmonary arterial hypertension in a patients with thalassemia intermedia and reversal with infusion epoprostenol then transition to oral calcium blocker therapy: review of the literature. *Pulm Circ* 4: 520-526.

19. Chueamuangphan N, Wongtheptian W, Patumanond J, Sukonthasarn A, Chuncharunee S, et al. (2014) Effect of acetylsalicylic acid on thalassemia with pulmonary arterial hypertension. *Int J Gen Med* 7: 525-529.

20. Mannucci PM (2010) Red cells playing as activated platelets in thalassemia intermedia. *ed cells J Thromb Haemost* 8 (10): 2149-51.

21. Haw A, Palevsky HI (2018) Pulmonary hypertension in chronic hemolytic anemias: Pathophysiology and treatment. *Respir Med* 137:191-200.