



Milano, 08 aprile 2009

Il ruolo della aferesi terapeutica nelle urgenze mediche

R Cairolì

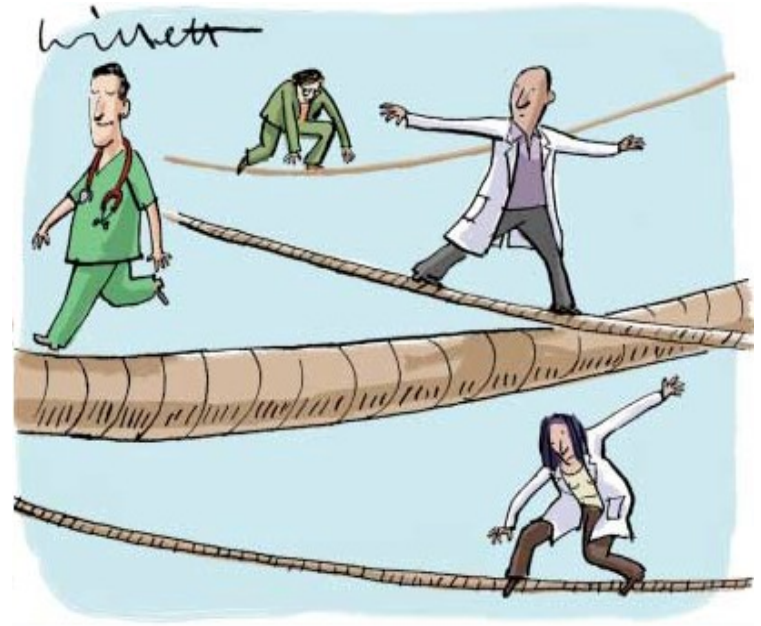
Direttore S.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, A.O. Niguarda-Milano

Grading quality of evidence and strength of recommendations

GRADE Working Group

Clinical guidelines are only as good as the evidence and judgments they are based on

- Selected bibliography
- Treatments compared
- Primary Outcome



Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis

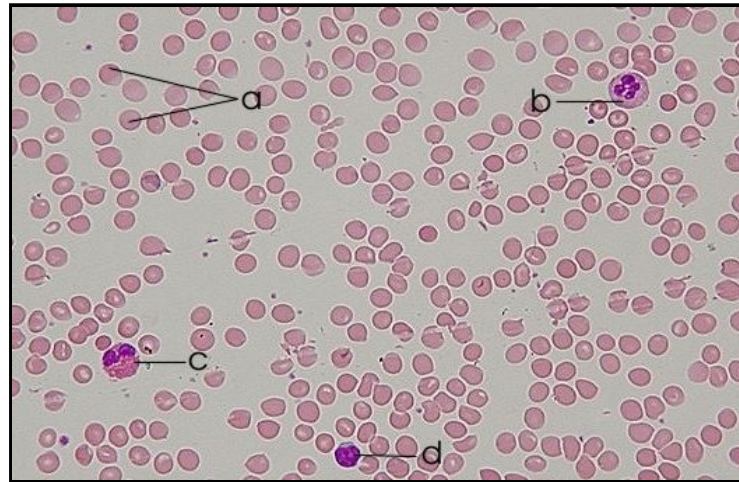
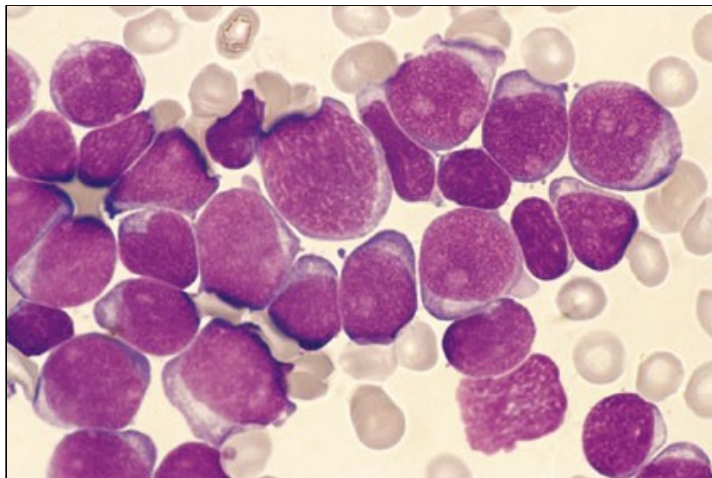
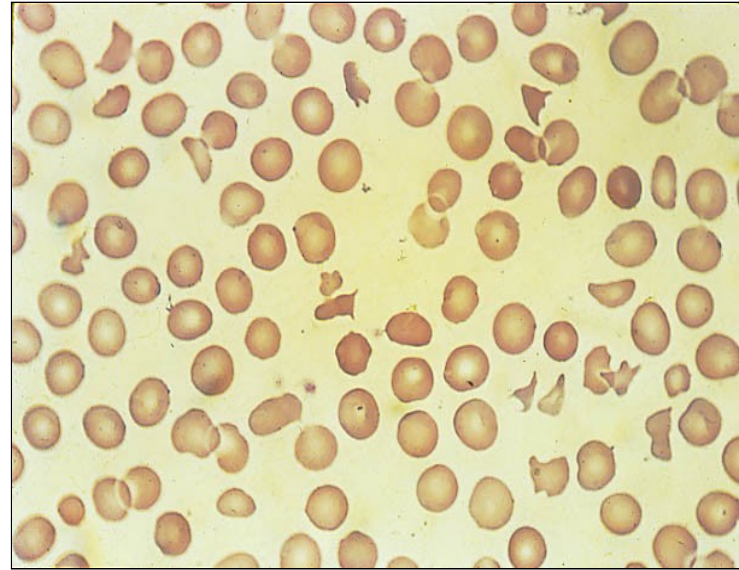
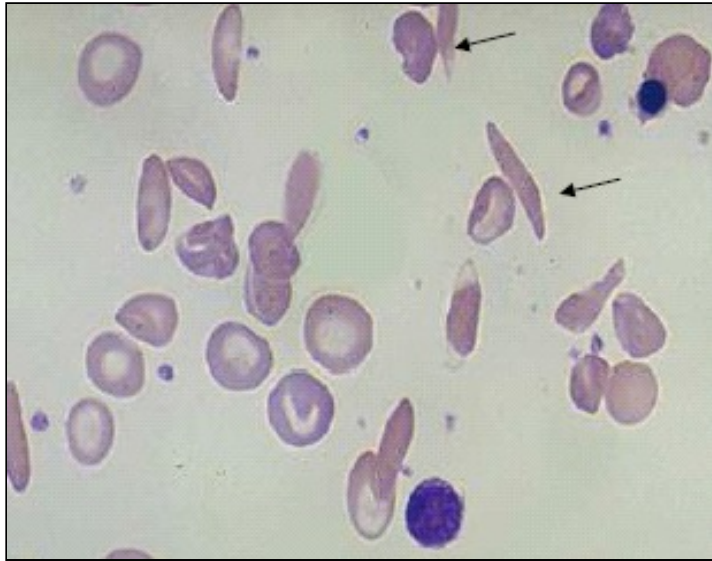
Disease	ASFA 2007	ASFA 2000
Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)	I	I
Sickle cell disease (life and organ threatening complications)	I	I
Hyperleukocytosis (leukostasis)	I	I
Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy	I	I

Hb 7: GRC, Plasma, Pst, Aferesi?



Cines DB & Blanchette VS. **N Engl J Med**, 2002;346:995-1008

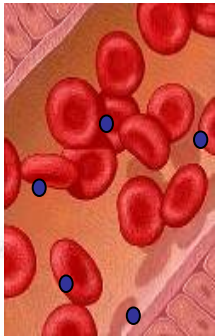
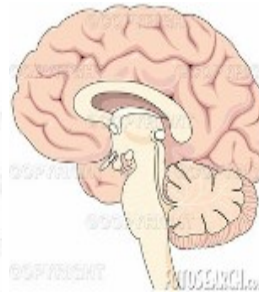
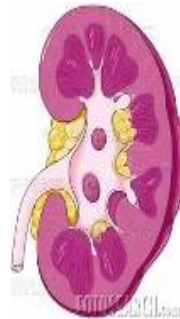
Hb 7: GRC, Plasma, Pst, Aferesi?



TTP: una diagnosi clinica

Classica *pentade*, presente nel 40% dei casi

- Trombocitopenia severa - Sindrome emorragica
- Anemia emolitica microangiopatica
- Segni neurologici fluttuanti
- Febbre
- Danno renale



TTP: Esami di laboratorio

Piastrinopenia e anemia

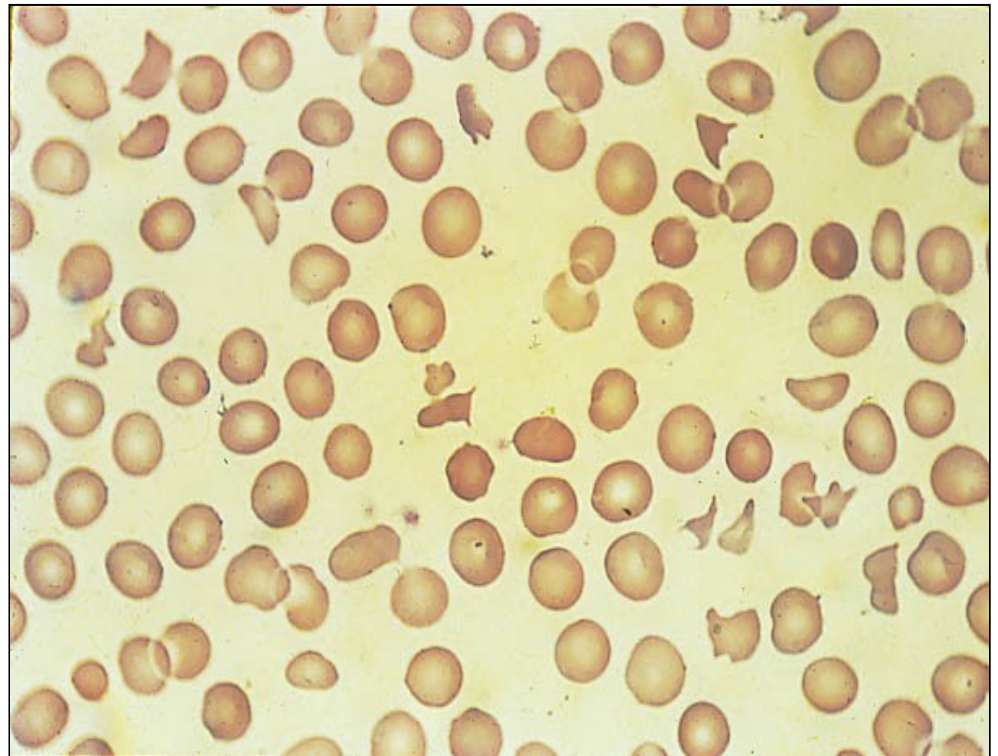
Schistociti nel s.p.

LDH↑

Creatinina↑

(Adamts-13)

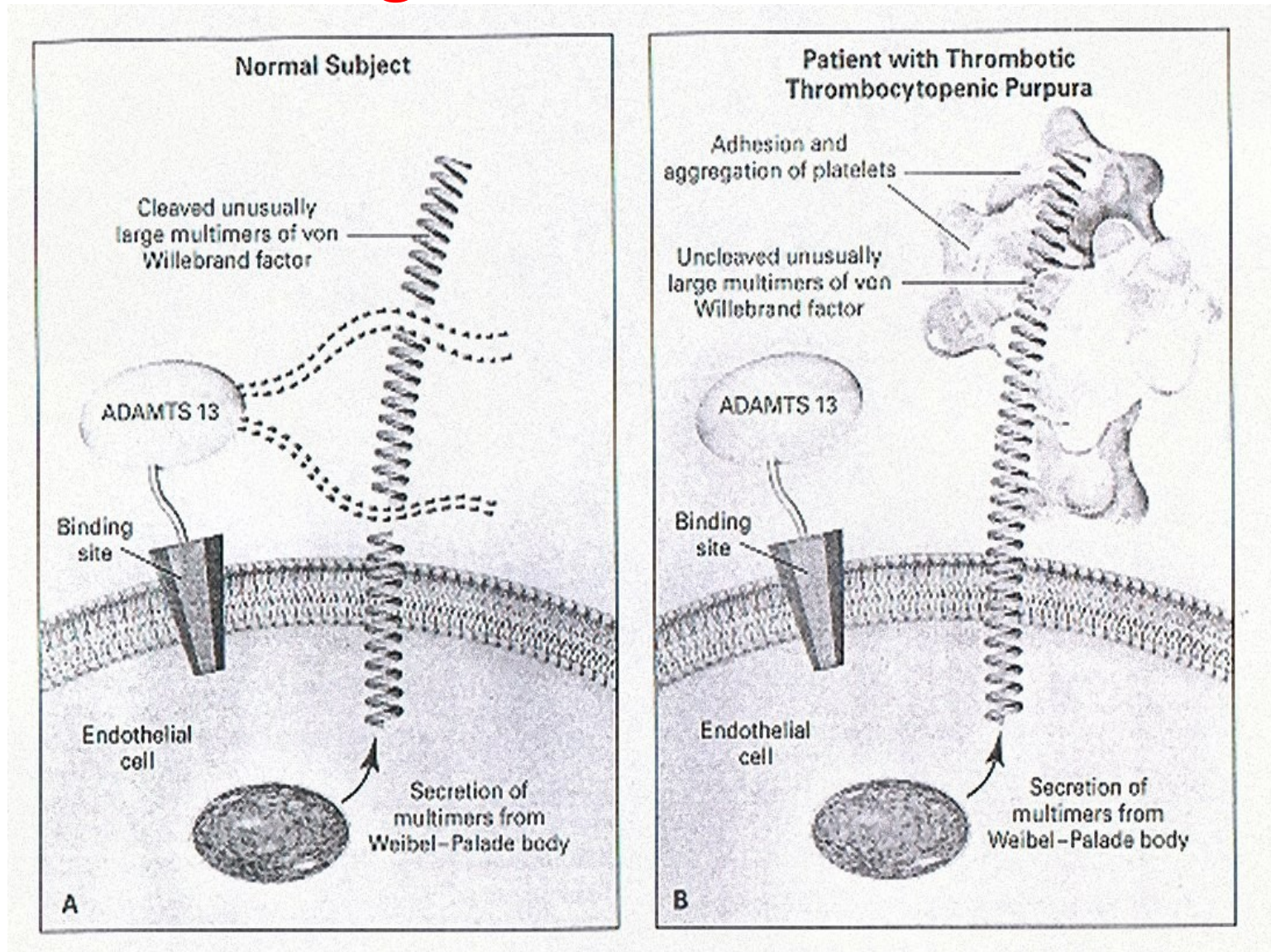
(Anti-Adamts 13)



TTP: Patogenesi

- **Multimeri di vWF al altissimo peso molecolare (ULvWF).** Sono presenti nella TTP: attivano l'aggregazione piastrinica (**Moake**, J Clin Invest, 1986)
- **ADAMTS-13.** Metalloproteasi capace di degradare gli ULvWF, prevenendone l'entrata in circolo (**Furlan**, NEJM, 1998 e **Tsai**, NEJM, 1998)
- **Anticorpi neutralizzanti anti-ADAMTS 13.** Sono presenti nella TTP idiopatica: riducono la attività della metalloproteasi (<5%)

TTP: Patogenesisi



Relazione tra riduzione dell'attività di ADAMTS 13 e TTP

Difetto	Presentazione clinica
Attività ADAMTS 13 < 5%	
Mutazione gene per ADAMTS 13 Malattia infantile Malattia in età adulta	TTP familiare, cronica, recidivante
Presenza di anticorpi anti ADAMTS 13 Transitoria Ricorrente Associata alla Ticlopidina	TTP idiopatica acquisita Episodio singolo Ricorrente-intermittente TTP Ticlopidina associata

TTP Terapia

Forme acquisite (anti-ADAMTS 13).

Lo scambio plasmatico (TPE)

- Rimuove gli anticorpi anti-ADAMTS 13
- Fornisce l'enzima carente (ADAMTS 13)
- Riduce la mortalità a meno del 10%

TTP Terapia

- **Start treatment.** Microangiopathic hemolytic anaemia and thrombocytopenia in the absence of any other cause. Ideally within **24** hours from presentation...
- **Steroids and folate.** For all patients
- **Platelet transfusions.** Not recommended
- **TPE not immediately available.** Plasma infusion (30 mL/Kg) with care not to induce volume overload

British Society for Haematology, 2006. **ASFA**, J Clinical Apheresis, 2007. George JN, **NEJM**, 2006.

Cryoprecipitate Poor Plasma Does Not Improve Early Response in Primary Adult Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

The North American TTP Group: Z.R. Zeigler,¹ R.K. Shadduck,¹ Jeffrey F. Gryn,¹ Peter B. Rintels,² James N. George,³ Emmanuel C. Besa,⁴ David Bodensteiner,⁵ Bernard Silver,⁶ and Robert E. Kramer⁷

TABLE I. Severity Scoring System for TTP*

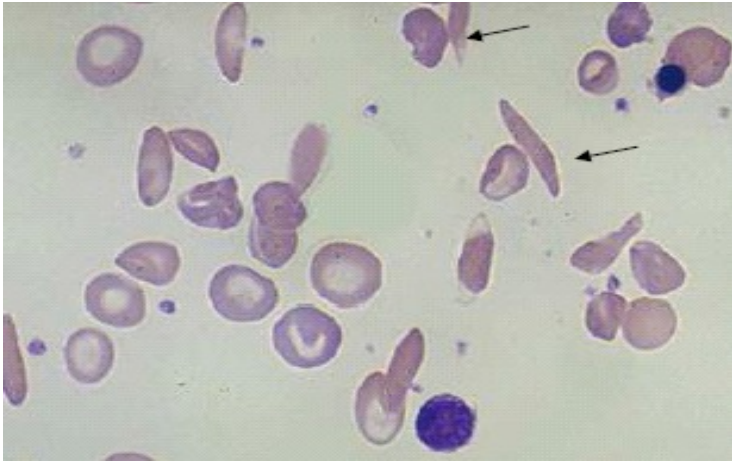
Score	0	1	2
Neurologic	None	Confusion, lethargy, behavior changes	Focal neurologic defects seizures, stupor, coma
Creatinine (mg/dl)	None	1.5 to 2.5	>2.5
Platelets (K/ μ l)	>150	20 to 149	<20
Hemoglobin (g/dl)	>12	9–12	<9

*Severity score = Sum unless death from TTP, then score = 9

Anemia Drepanocitica

- **Disordine ereditario.** Il genotipo più comune, HbSS, è associato alla più alta mortalità e morbidità rispetto alle altre varianti
- **Incidenza** per 100.000/anno:
289 (Afro-americani), 90 (Ispano-caraibici)
- **Patogenesi.** In condizioni di bassa tensione di O_2 HbS polimerizza, le emazie diventano rigide, deformate, con una ridotta emivita
- **Manifestazioni cliniche.** Emolisi, occlusioni del microcircolo condizionanti infarti e ipossia tissutale

Anemia Drepanocitica



Crisi emolitiche/aplastiche **Crisi vaso-occlusive:**

- Infarto splenico
- Ischemia - infarto cerebrale
- Dolori ossei
- Interessamento polmonare
- Ulcere cutanee
- Priapismo
- Retinopatia

Anemia Drepanocitica

- **Terapia di supporto.** Profilassi antibiotica, supplementazione con folati, vaccinazione, analgesici (O_2 , idratazione, broncodilatatori)
- **Idrossiurea.** Riduce la frequenza e l'entità della sindrome toracica acuta
- **Eritrocitoferesi.** Riduce rapidamente e rimpiazza le emazie HbS con emazie HbA. Non aumenta la viscosità ed il volume ematico. E' indicata nella urgenza



An Evidence-Based Approach to the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease

Richard Lottenberg and Kathryn L. Hassell

Methods	Simple Transfusion	Chronic Simple Transfusion	Exchange Transfusion
Conventional Indications	Symptomatic anemia Acute neurologic event Acute chest syndrome Acute multiorgan failure Preparation for major surgery Acute splenic or hepatic sequestration Sepsis and meningitis	Prevention of recurrent stroke Recurrent acute chest syndrome or multiorgan failure Symptomatic anemia with renal failure unresponsive to erythropoietin Pulmonary hypertension or chronic hypoxia Chronic heart failure	Acute neurologic event Severe acute chest syndrome Acute multiorgan failure Preparation for major surgery Chronic use, as for simple transfusion, to avoid/reduce iron loading
Controversial Indications	Before use of contrast media Severe ophthalmological complications	Recurrent debilitating pain events Non-healing leg ulcers Recurrent priapism	Acute priapism

Education Program, ASH, 2006

Leucemia Mieloide Acuta (LMA) Iperleucocitotica con leucostasi

WBC nel sangue periferico $\geq 100 \times 10^9/L$

La leucostasi è più frequente con:

$\geq 100 \times 10^9/L$ (LMA)

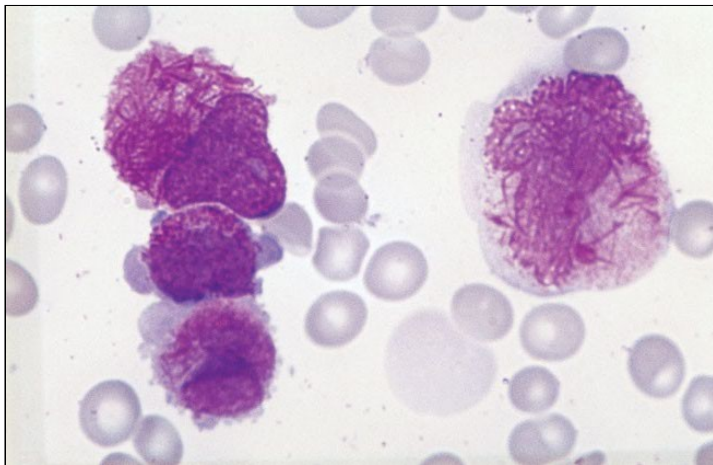
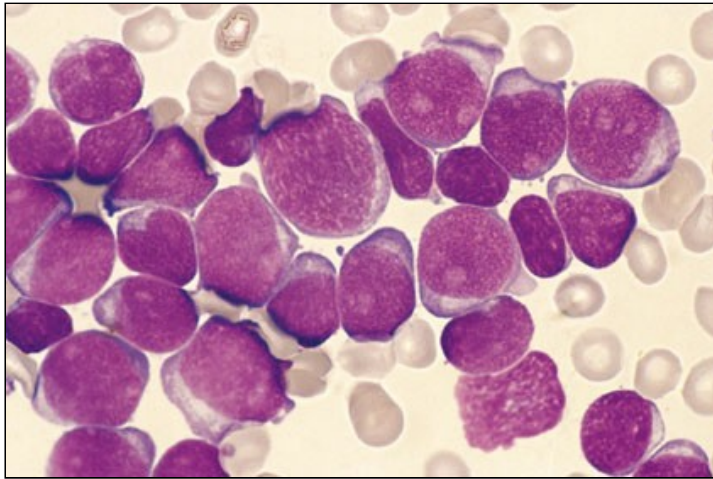
$\geq 400 \times 10^9/L$ (LLA)

Sintomi a carico di:

- **SNC.** Alterazioni dello stato di coscienza fino al coma, alterazioni del visus, deficit neurologici focali
- **Apparato respiratorio.** Ipossiemia, dispnea con tachipnea, infiltrati polmonari

Leucemia Mieloide Acuta

Iperleucocitotica con leucostasi



La mortalità precoce è correlata alla leucostasi, attraverso fenomeni di tipo meccanico :

- dimensioni e rigidità dei blasti leucemici mieloidi
- impilamento nel microcircolo
- ipossiemia
- danno endoteliale
- emorragie

Leucemia Mieloide Acuta (LMA) Iperleucocitotica con leucostasi

- **Iperidratazione.** Alcalinizzazione delle urine e uso di agenti antiuricemici
- **Chemioterapia.** Non deve essere procrastinata, deve essere concomitante (Idrossiurea: 50 mg/Kg die)
- **Leucaferesi.** Riduce rapidamente le manifestazioni a carico di SNC e apparato respiratorio. Riduce la mortalità precoce. Non migliora la overall survival

Sindrome di Guillain-Barrè (AIPD)

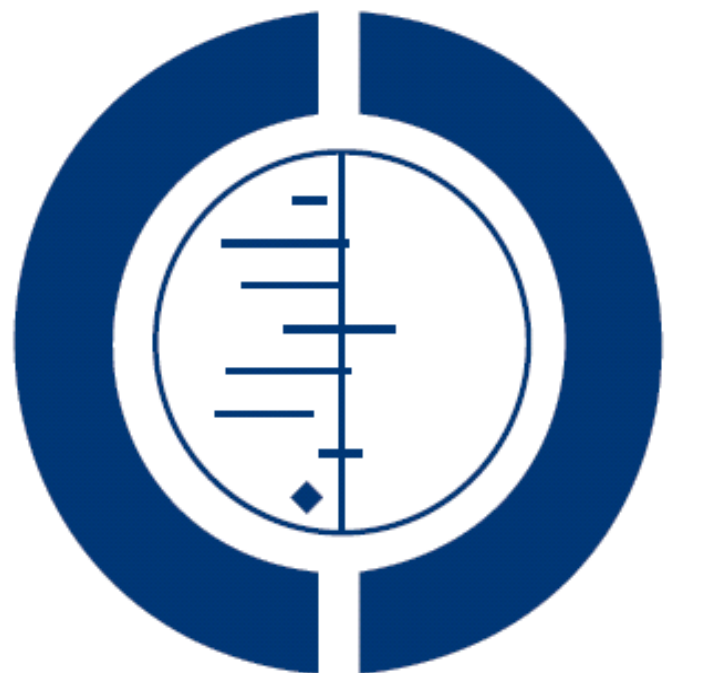
Polineuropatia Infiammatoria Demielinizzante Acuta

- **Clinica.** Interessamento sensitivo-motorio del SN periferico. Progressione simmetrica distale -> prossimale. Nei casi severi coinvolgimento della muscolatura respiratoria ed orofaringea
- **Outcome.** Ventilazione meccanica nel 25% dei casi. Mortalità 5%

Sindrome di Guillain-Barrè (AIPD)

- **Patogenesi autoimmune.** Sono presenti anticorpi anti-mielina (GM1) nella maggioranza dei pazienti e nel modello animale. Possibile generazione di anticorpi cross reattivi: anamnesi di recente episodio infettivo, implicato il *Campilobacter j.*
- **Scambio plasmatico vs terapia di supporto.** La sostituzione del plasma con albumina riduce i giorni di ventilazione meccanica, riduce i giorni di deambulazione assistita, favorisce il recupero motorio
- **Massima efficacia della TPE.** Entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi

Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome (Review)



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2008, Issue 3

Sindrome di Guillain-Barrè (AIPD)

Studi randomizzati : TPE vs Immunoglobuline ev

- Superiorità delle IGEV non definitivamente confermata
- TPE efficace nei casi resistenti/ricaduti dopo IGEV
- Nella AIDP con coinvolgimento assonale risultati migliori con lo scambio plasmatico (**Dada et al, Ther Apher Dial, 2004**)
- IGEV frequentemente usate in prima linea di terapia, considerate equivalenti al TPE (**American Academy of Neurology, Neurology, 2003**)

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis

<u>Rationale</u>	Published studies/patient-specific risks
Technical issues	Vascular access, replacement fluid, volume processed, type of anticoagulant
Therapeutic plan	Total number and/or frequency of therapeutic procedures
<u>End points</u>	Clinical or laboratory parameters Criteria for discontinuation
Timing	Routine, emergency, urgent
Location	ICU, Medical unit, operating room, outpatient

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis

Disease	Modality	<u>Replacement fluid</u>
Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)	TPE	plasma
Sickle cell disease (life and organ threatening complications)	Erythrocytaferesis	RBC filtered
Hyperleukocytosis (leukostasis)	Leukocytaferesis	albumin
Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy	TPE	albumin

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis

Disease	Volume treated	Frequency
Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)	1-1.5 TP Vol	Daily
Sickle cell disease (life and organ threatening complications)	1-2 RBC Vol	One
Hyperleukocytosis (leukostasis)	1.5-2 TB Vol	Daily
Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy	1-1.5 TP Vol	Every other day

H S.C. Immunoematologia e
Medicina Trasfusionale

Grazie per
l'attenzione



Milano, 08 aprile 2009