# Ematologia Oncologicato

**Emergenze** in ematologia

Organo Ufficiale della Fondazione Matarelli - Milano

dynamicom edizioni

Con il supporto non condizionato di



# **Ematologia Oncologicati**

www.ematologiaoncologica.it

# Emergenze in ematologia

Emergenze emorragiche	
Sergio Siragusa, Mariasanta Napolitano	7
Emergenze trombotiche	
Anna Falanga, Viola Milesi, Laura Russo	17
Emergenze infettive	
Corrado Girmenia, Federico Vozella, Luigi Petrucci	31
Emergenze nel trapianto allogenico	
Alberto Bosi, Stefano Guidi	41
Emergenze da masse tumorali	
Gianpaolo Nadali, Giovanni Pizzolo	53

#### Ematologia Oncologica.it Vol 1 - n.2 - 2014

#### Direttore Responsabile

Giorgio Maggiani

#### **Direttore Scientifico**

Giorgio Lambertenghi Deliliers Fondazione Matarelli, Milano

#### Comitato Editoriale

Sergio Amadori

Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Mario Boccadoro

Università degli Studi, Torino

Alberto Bosi

Università degli Studi, Firenze

Michele Cavo

Università degli Studi, Bologna

Antonio Cuneo

Università degli Studi, Ferrara

Marco Gobbi

Università degli Studi, Genova

Cristina Mecucci

Università degli Studi, Perugia

Fabrizio Pane

Università degli Studi, Napoli

Francesco Passamonti

Università degli Studi, Varese

Gianni Pizzolo

Università degli Studi, Verona

Giorgina Specchia

Università degli Studi, Bari

#### Ematologia Oncologica.it

è una rivista quadrimestrale monotematica, di aggiornamento in lingua italiana, che ha essenzialmente lo scopo educativo di rendere disponibili le informazioni più aggiornate su argomenti pertinenti le malattie del sangue, in particolare quelle neoplastiche. Per raggiungere questo obiettivo la rivista desidera coinvolgere gli specialisti italiani più qualificati e informare il lettore sui più recenti progressi nel campo della ricerca di base, della clinica e della terapia.

La rivista si attiene alle raccomandazioni indicate dal World Association of Medical Editors (WAME) riguardante l'etica delle pubblicazioni in ambito sanitario.

#### Registrazione Tribunale di Milano

n. 348 del 19/11/2013

#### Progetto grafico

Dynamicom srl

#### Sito Internet

www.ematologiaoncologica.it

#### Coordinamento editoriale

Dynamicom - Milano

Tel. (+39)0289693750 - Fax (+39)02201176

#### **Editore**

Dynamicom Edizioni

#### Periodicità

Quadrimestrale

#### Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

#### Norme per gli Autori

- L'accettazione dei testi inviati è comunque subordinata al parere del Comitato Editoriale che deve verificare la loro compatibilità con le norme redazionali.
- Gli Autori dei testi sono gli unici responsabili del loro contenuto, e della riproduzione delle immagini allegate.
- Il primo Autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora utilizzi figure e/o tabelle già pubblicate altrove.
- La proprietà dell'articolo, una volta pubblicato, appartiene alla Fondazione Matarelli che ha depositato il nome della rivista presso il Tribunale di Milano in data 19/11/2013
- Il manoscritto deve essere inviato a Dynamicom Edizioni (segreteria@ematologiaoncologica.it) che, dopo averlo controllato ed impaginato, lo invierà al Direttore Scientifico (giorgio.lambertenghi@unimi.it) per la revisione e il controllo della stesura secondo le norme redazionali. Le bozze di stampa verranno quindi rinviate all'Autore per le opportune correzioni, che dovrà provvedere entro cinque giorni lavorativi a rinviarle a: segreteria@ematologiaoncologica.it

#### Norme redazionali

Il contenuto dell'articolo, redatto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh, non deve superare le 30-35 cartelle dattiloscritte (2000 battute cad.) compresa la bibliografia, e corredato delle illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario, in file ad alta risoluzione (salvate in formato. pdf,. jpg o. eps).

Lo stile del manoscritto, le citazioni bibliografiche e il loro riferimento nel testo nel manoscritto devono seguire le raccomandazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Per le relative informazioni, gli Autori sono pregati di consultare il sito http://www.icmje.org.

#### L'articolo deve essere così strutturato:

- Titolo conciso e pertinente con il tema della rivista;
- Prima pagina con nome e cognome degli Autori, istituzione di appartenenza, foto tessera a colori del primo Autore;
- Introduzione iniziale che esponga in maniera chiara lo scopo dell'articolo;
- Corpo del testo suddiviso in sottocapitoli a contenuto omogeneo;

#### Pagina finale:

- nome e cognome del primo autore, con telefono, fax, e-mail al quale andrà indirizzata la corrispondenza;
- 2) eventuali ringraziamenti a persone e/o associazioni;
- 3) 3-5 parole chiave.

#### Bibliografia

Per lo stile nella stesura seguire le seguenti indicazioni o consultare il sito "International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements far Manuscripts Submitted to Biomedical Journals Sample References". Le voci bibliografiche non devono superare il numero massimo di 150, numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo, citate tra parentesi con il testo in apice e con i numeri arabi, tenendo presente gli esempi sottostanti.

#### Articoli con 1-6 autori

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

Bianchi AG, Rossi M, Patruno S, Miliani E. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

#### Articoli con più di 6 autori

Bianchi AG, Rossi M, Patruno S, Miliani E, De Giglio I, Baldoni A, et al. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

#### Abstract e Congressi

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. ASH Annual Meeting Abstracts. 2000;100(10):1000.

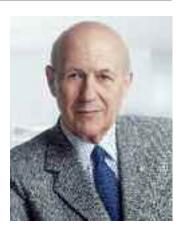
#### Capitoli di libri

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. In: Spagnoletti M. ed. The Hemoglobin, Vol 10. London: Raven Livingstone. 1980:10-15.

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. Hematology Am Soc Program 1980:10-15.

# **Editoriale**

**Giorgio Lambertenghi Deliliers** Fondazione Matarelli - Milano



La gestione del malato affetto da neoplasie del sistema emolinfopoietico è oggi sempre più complessa, anche per le numerose complicanze correlate alla malattia di base e/o secondarie alla terapia, che richiedono spesso interventi in regime di emergenza. A queste particolari situazioni cliniche *Ematologia Oncologica.it* dedica una rassegna nella convinzione che la loro prevenzione si basa anzitutto sulla preparazione culturale dello specialista che, intervenendo con tempestività, evita il verificarsi di sindromi che potrebbero mettere a rischio la vita del paziente.

In oncoematologia le emergenze emorragiche e trombotiche sono frequenti e influenzano significativamente la mortalità e la morbilità. I meccanismi fisiopatologici sono complessi e includono molteplici fattori di rischio individuali o dovuti a meccanismi biologici intrinseci alla cellula neoplastica o a farmaci assunti anche per indicazioni non strettamente ematologiche. In particolare, sono frequenti i sanguinamenti correlati ai diversi antiaggreganti piastrinici, alle eparine somministrate per via parenterale e agli anticoagulanti orali, soprattutto quelli nuovi dove la gestione dell'emergenza emorragica è più complessa. Anche la profilassi e la terapia delle trombosi venose, che in diverse emopatie maligne condizionano una riduzione della sopravvivenza, richiedono una gestione differente da quella raccomandata per i pazienti non oncologici.

Le infezioni che storicamente sono una delle complicanze più frequenti nel paziente oncoematologico, possono diventare una vera emergenza per i recenti cambiamenti epidemiologici che hanno condotto alla comparsa di nuovi agenti patogeni ed a nuove sindromi infettive che richiedono immediate risposte di ordine diagnostico e terapeutico.

Uno dei problemi più drammatici è l'aumentata incidenza di infezioni da microorganismi multiresistenti, soprattutto gram-

negativi, che spesso rendono indispensabile il ricovero del paziente in reparti di terapia intensiva per la ventilazione assistita. Ne consegue che gli schemi di terapia antibiotica empirica utilizzati in caso di neutropenia febbrile rischiano di selezionare germi resistenti, e necessitano quindi di approcci diagnostici e terapeutici alternativi ai canoni tradizionali definiti da linee guida internazionali.

Uno dei fattori responsabili dell'emergenza infettiva è la crescente aggressività dei regimi terapeutici, come quelli utilizzati nel condizionamento al trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. In questo contesto, il significativo impatto delle infezioni fungine o virali sulla letalità e qualità di vita del paziente impone strategie di prevenzione e di algoritmi diagnostici finalizzati ad una terapia il meno empirica possibile. Tali infezioni possono essere di ostacolo alla gestione della GvHD che è tra le cause più frequenti di mortalità trapianto correlata, insieme ad altre complicanze acute come la malattia veno-occlusiva, la cistite emorragica e la polmonite interstiziale. Si tratta di quadri clinici a volte estremamente gravi che impongono interventi in emergenza e soprattutto una stretta collaborazione tra medici trapiantologi e specialisti di specifiche patologie d'organo.

Infine un capitolo è dedicato alle emergenze da grandi masse tumorali, evenienze che possono verificarsi in ogni momento della storia naturale di una determinata emopatia maligna. La necrosi spontanea o provocata dal trattamento citolitico può infatti causare una varietà notevole di squilibri metabolici in grado di condizionare pesantemente l'aspettativa di vita dei pazienti. L'emergenza è anche legata alle dimensioni delle masse che, quando notevoli, infiltrano e comprimono gli organi e i tessuti sani circostanti, causando sindromi ostruttive che richiedono interventi d'urgenza sia farmacologici che chirurgici.

# Emergenze emorragiche



Sergio Siragusa, Mariasanta Napolitano

Cattedra ed U.O. di Ematologia con Trapianto Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS) Università degli Studi di Palermo

#### **Introduzione**

Nell'ambito delle patologie oncoematologiche e non, può accadere di trovarsi a fronteggiare situazioni cliniche direttamente o indirettamente correlate alla malattia di base ma, in alcune circostanze, ben più pericolose per la vita rispetto alla malattia stessa e quindi connotabili come emergenze/urgenze ematologiche. In particolare, nel caso di deficit emocoagulativi acquisiti o congeniti con conseguente rischio di emorragie fatali, è essenziale un atteggiamento di definizione del problema tramite accurato esame clinico e mirati test di laboratorio accessibili sempre, ciò al fine di impostare repentinamente un trattamento specifico per salvare la vita del paziente o comunque evitare importanti morbilità (1). Definire le dimensioni del problema emergenza emorragica è impresa alquanto ardua, essendo il rischio emorragico variabile, in termini d'incidenza e prevalenza, in base al contesto clinico, alla malattia di base e ad innumerevoli cofattori. Pazienti in trattamento antiaggregante e/o anticoagulante o affetti da malattie emorragiche congenite, piastrinopenie e piastrinopatie, sono infatti per definizione a più alto rischio di sanguinamento rispetto alla popolazione generale; tale rischio tende ad aumentare in relazione alla durata dell'assunzione di farmaci capaci di interferire a vari livelli sul normale processo emostatico nonché in presenza di condizioni di rischio aggiuntive (traumi, interventi chirurgici, insufficienza epatica o renale). Diversi stati patologici, ematologici e non, diagnosticati o silenti, possono inoltre complicarsi con quadri di coagulopatie (iperfibrinolisi, ipofibrinogenemie, coagulazione intravascolare disseminata) potenzialmente fatali. In oncoematologia, le leucemie acute sono frequentemente complicate da sindromi tromboemorragiche con frequenza di sanguinamenti fino al 7% nelle coorti esaminate (2). Emorragie intracraniche possono manifestarsi in tutti i pazienti piastrinopenici ma sono particolarmente frequenti nei pazienti affetti da leucemia acuta a promielociti, leucemia monocitica e leucemia linfoblastica, con incidenza fino a 6,1% nelle leucemie mieloidi acute refrattarie/recidivate (3). Obiettivo della presente trattazione è una disamina delle varie condizioni correlate al rischio di emergenze emorragiche; verranno pertanto considerate le condizioni congenite (deficit di fattori della coagulazione, piastrinopenie e piastrinopatie) che potenzialmente determinino emorragie fatali, nonché condizioni acquisite (porpora trombocitopenica immune, coagulazione intravascolare disseminata) o iatrogene (assunzione di antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti) che generino un incremento di tale rischio.

# Piastrinopenie congenite

Il riscontro di piastrinopenia isolata in un soggetto non ospedalizzato presenta importanti implicazioni prognostiche. Uno studio di Stasi et al. ha valutato prospetticamente, per 10 anni, 217 pazienti con conta piastrinica compresa tra 100.000 e 150.000 × 10<sup>9</sup>/l <sup>(4)</sup>; la probabilità di sviluppare una porpora trombocitopenica immune (PTI) o altra patologia autoimmune è stata riscontrata nel 7 e 12% dei casi, rispettivamente. Nel 2% dei casi, tutti in pazienti più anziani, è stata diagnosticata una sindrome mielodisplastica. Le piastrinopenie congenite rappresentano una percentuale molto bassa di piastrinopenie valutate in ambito ematologico. Escludendo piastrinopenie secondarie a cause infettive o chemioterapia, circa il 95% delle piastrinopenie di bambini e adulti sono indotte da farmaci o riconducibili a PTI. Tra le macrotrombocitopenie congenite (sindrome di Alport, Bernard-Soulier, Wiskott-Aldrich, anemia di Fanconi, pseudo-von Willebrand) la forma amegacariocitica (CAMT) si manifesta caratteristicamente nei primissimi giorni di vita, spesso confusa con forme alloimmuni, e risponde esclusivamente a trasfusioni piastriniche (5). Le forme MYH9-relate sono le più comuni (6); queste condizioni, trasmesse con modalità autosomica dominante, causate da una mutazione nel gene MYH9 sono caratterizzate da grandi piastrine e piastrinopenia di grado variabile che determina un incremento del rischio di emorragie maggiori. Pazienti affetti da questa condizione possono anche presentare sordità neurosensoriale, cataratta presenile e disfunzioni renali (6). Nel trattamento delle piastrinopenie congenite, la somministrazione di piastrine leucodeplete ha ridotto l'alloimmunizzazione e lo sviluppo di refrattarietà alle trasfusioni, ma dovrebbe essere riservata ai casi di reale necessità, essendo indispensabile in caso di traumi, chirurgia ed emorragie maggiori. Agenti disponibili nel trattamento del sanguinamento da piastrinopenie congenite comprendono desmopressina (DDAVP), acido epsilon-amminocaproico, terapia ormonale nei casi di menorragia, trapianto di cellule staminali nei casi più gravi (7). L'infusione di fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) è una opzione consolidata nel controllo del sanguinamento in pazienti affetti da trombastenia di Glanzmann (8,9). Nella tabella 1, viene schematizzata la diagnosi delle più frequenti forme di piastrinopenie/patie.

## Malattie emorragiche congenite

Di recente sono state pubblicate le raccomandazioni della United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation relativamente alla gestione del paziente con malattie emorragiche congenite (malattia di von Willebrand, emofilia A e B, carenza di fattore VII della coagulazione, altri deficit rari) in emergenza, con riscontro di un non adeguato raggiungimento degli standard of care previsti per questi soggetti, sia rispetto all'inquadramento clinico/strumentale del paziente che alla somministrazione di trattamento emostatico (10). La malattia di von Willebrand è la più frequente tra le malattie emorragiche congenite, legata al deficit quantitativo e/o qualitativo di fattore di von Willebrand (vWF); si stima si verifichi nell'1-2% della popolazione generale, è a trasmissione autosomica dominante o recessiva e classificata in tre tipi (1, 2 e 3) di cui nel 2 esistono quattro sottotipi in base a specifiche caratteristiche cliniche e di laboratorio. La malattia di von Willebrand di tipo 3 è la forma più grave caratterizzata da livelli di vWF e fattore VIII della coagulazione quasi indosabili (11). L'emofilia A è la più comune forma di emofilia, legata a deficit di fattore VIII della coagulazione, a trasmissione diaginica; si calcola ne siano affetti un maschio su 5000 negli Stati Uniti. In circa il 30% dei casi non vi è una storia familiare positiva, verificandosi una mutazione spontanea. Il pattern di sanguinamento del paziente emofilico riguarda prevalentemente le articolazioni, con un elevato rischio di emorragie cerebrali o da cordone ombelicale nei pazienti con emofilia grave (12). L'incidenza di sanguinamenti maggiori nei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite è particolarmente elevata nei pazienti con deficit gravi durante i primi mesi di vita, con rischio di emorragie cerebrali che tende ad aumentare in presenza di condizioni predisponenti quali il pregresso sanguinamento nella stessa sede, la presenza di inibitori, anomalie anatomiche, traumi, età inferiore a 5 anni o superiore a 51 anni (13). La gestione di tali sanguinamenti si fonda su tre principi essenziali: i) infusione di una quantità di fattore della coagulazione carente tale da garantire un'attività coagulante iniziale pari ad almeno 100%; ii) frequenza delle infusioni, tale da garantire livelli di attività stabilmente superiori a 50%; iii) frequente monitoraggio laboratoristico del trattamento.

PIASTRINOPATIE	DIAGNOSI
Piastrinopatia Congenita (rarissima)	
	Sintomi clinici: Sanguinamenti muco cutanei quali easy bruising, porpora, gengivorragia ed epistassi durante l'infanzia. Sanguinamenti spontanei fatali (i.p.cerebrali) rari. Attenzione a menorragia e emorragia post-partum nella donna. Diagnosi: Esame morfologico dello striscio di sangue periferico (diagnosi di Gray Platelet Syndrome o piastrinopatie da anomalie MYH9), PT, aPTT (di solito nella norma). PFA-100® (utile in diagnosi di malattia di Glanzman e Bernard Soulier). Test di aggregazione piastrinica con varie concentrazioni dei più comuni agonisti (ADP, collagene, epinefrina) gold standard. Studio citofluorimetrico dei recettori di membrana piastrinica.
Piastrinopatia Acquisita (frequente)	
Da aspirina	Sintomi clinici: Sanguinamenti cutanei e/o mucosi. Diagnosi: Conta piastrinica (automatica e al microscopio ottico). Valutazione funzionalità epatica e renale, test di coagulazione (PT e aPTT) normali, test di aggregazione piastrinica con acido arachidonico; VerifyNow ASA cartridge (gli ultimi due proposti i.p. nel monitoraggio del trattamento, non adottato di routine); TEG.
Da clopidogrel	Sintomi clinici: Sanguinamenti cutanei e/o mucosi. Diagnosi: Conta piastrinica (automatica e al microscopio ottico). Valutazione funzionalità epatica e renale, test di coagulazione (PT e aPTT) di solito normali, test di aggregazione piastrinica con ADP; VerifyNow P2Y12Test, VASP test al citofluorimetro (gli ultimi tre proposti nel monitoraggio del trattamento, non adottato di routine); TEG.
Da nuovi antiaggreganti	Sintomi clinici: Sanguinamenti cutanei e/o mucosi. Diagnosi: Conta piastrinica (automatica e al microscopio ottico). Valutazione funzionalità epatica e renale, test di coagulazione (PT e aPTT) di solito normali, test di aggregazione piastrinica; VerifyNow P2Y12Test (non standardizzati), TEG.
Da neoplasie mieloproliferative	Sintomi clinici: Sanguinamenti prevalentemente mucosi (epistassi, <i>easy bruising</i> , gengivorragia).  Diagnosi: Emocromo con conta piastrinica. Se PLT> 1.000.000/mmc, alto rischio di malattia di von Willebrand acquisita; PT, aPTT, vWF:Ag, vWF:Rco,FVIII:c.

Tabella 1 – Classificazione e diagnosi delle principali piastrinopenie e piastrinopatie congenite ed acquisite.

Il trattamento delle malattie emorragiche congenite in acuto coinvolge quindi l'area di emergenza pediatrica, pur potendo verificarsi anche nell'adulto emofilico, soprattutto in seguito a traumi, emorragie interne ed estesi ematomi con rischio di sindromi compartimentali (14). In pazienti emofilici con inibitore ad alto titolo, il trattamento dell'emorragia si basa in prima istanza sulla somministrazione di agenti bypassanti quali fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) e complesso protrombinico attivato (aPCC). Il trattamento delle emergenze emorragiche in pazienti affetti da emofilia A, B o malattia di von Willebrand prevede quindi la somministrazione di terapia sostitutiva secondo schemi di trattamento correlati al livello plasmatico di fattore da ottenere (80-100% in corso di emorragie maggiori), al tipo di prodotto utilizzato e all'entità del sanguinamento. Anche nei pazienti con malattia di von Willebrand, in caso di emorragie maggiori, la somministrazione di concentrati di fattore VIII ad alto contenuto di fattore di von Willebrand è indispensabile.

Malattie emorragiche congenite rare, quali ad esempio il deficit di fattore VII della coagulazione, che è il più frequente tra i disordini rari, vanno sospettate clinicamente in caso di sintomatologia emorragica e parametri di laboratorio suggestivi (allungamento isolato di tempo di protrombina, normali tempo di tromboplastina parziale attivato, fibrinogeno e livelli di piastrine) e trattati con terapia sostitutiva specifica, ove possibile, o con aPCC e plasma fresco congelato (FFP) (15). Nella Tabella 2 viene schematizzata la diagnosi e la terapia delle più frequenti forme di malattie emorragiche congenite.

# Trombocitopenia immune

La porpora trombocitopenica immune (PTI) è una patologia autoimmune rara con una incidenza di 4 per 100.000 individui. Solitamente nei bambini la patologia è autolimitantesi e per lo più secondaria a infezioni virali (PTI acuta). La distribuzione per età mostra due picchi, il primo negli adulti di età compresa tra i 18 e 40 anni, con una prevalenza nel sesso femminile, ed un secondo picco in età superiore a 60 anni, con prevalenza sovrapponibile tra uomini e donne. Nuovi progressi nella patogenesi della PTI sono stati di recente compiuti rivelando un ruolo patogenetico importante svolto dalla ridotta megacariocitopoiesi e dell'efficacia degli agenti trombopoietici (16). In corso di PTI, la comparsa di emorragie intracraniche spontanee o post-traumatiche o altre emorragie maggiori è poco frequente ma comunque riportata, generalmente per conta piastrinica compresa fra 10.000 e 20.000 × 109/l e, in particolare, se inferiore a  $10.000 \times 10^9/l^{(17)}$ . In una metanalisi di 17 studi, il rischio di emorragia fatale per conta piastrinica persistentemente inferiore a  $30.000 \times 10^9$ /l è stata stimata essere pari a 0,4%, 1,2%, e 13% per paziente/anno per età inferiore a 40 anni, compresa tra 40 e 60 anni e superiore a 60 anni, rispettivamente, con tasso di mortalità predetta a 5 anni fino a 47,8% (18). Tassi di

mortalità sovrapponibili sono stati riportati anche in altri studi con follow-up di durata variabile (17,19); da qui l'osservazione della opportunità di trattare pazienti con conta piastrinica inferiore a 20.000 × 109/l. Pazienti con importanti sanguinamenti muco-cutanei o emorragie interne necessitano di ricovero ospedaliero e terapia d'urgenza volta a ottenere controllo del sanguinamento e incremento della conta piastrinica a valori superiori a  $30.000 \times 10^9$ /l. Accanto alle generali misure di supporto e monitoraggio delle funzioni vitali del paziente, il gold standard attuale nel trattamento di emergenza della PTI è rappresentato dalla somministrazione di metilprednisolone (1,0 g/d per 1-3 giorni consecutivi) con immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) (20). In pazienti Rh+ sono state usate IVIG e/o immunoglobuline anti-D capaci di agire su diversi recettori IgG-Fcγ (21), con vincristina e metilprednisolone (22). Le trasfusioni piastriniche sono consentite comunque in caso di sanguinamenti pericolosi per la vita o in seguito a trauma (23, 24); in questo caso è necessario valutare se la trasfusione sia efficace (resa piastrinica) a distanza di un'ora dopo la trasfusione stessa (valutare aumento atteso a 10.000-20.000 mmc se trasfuse 6 unità di piastrine random o 1 sacca da aferesi). L'assenza dell'aumento atteso controindica ulteriori trasfusioni (25).

La somministrazione di fattore VII attivato ricombinante potrebbe essere considerata in pazienti non responsivi ad altri trattamenti, in particolare in caso di emorragie intracraniche <sup>(26)</sup>. I sanguinamenti mucosi possono giovarsi di trattamento aggiuntivo con acido tranexamico (controindicato in caso di ematuria) €-aminocaproico, utili inoltre misure locali (colla di fibrina, trombina topica) e progestinici nel controllo di menorragia <sup>(20, 27)</sup>.

# Emofilia acquisita

L'emofilia acquisita (AH) è una malattia rara caratterizzata dall'insorgenza improvvisa di sanguinamenti gravi e potenzialmente fatali per il paziente (28). Ha un'incidenza di 1,48 per 1.000.000/anno nella popolazione generale. Essa esprime un'incapacità dei meccanismi di immunotolleranza che normalmente regolano la risposta immunologica al fattore VIII della coagulazione. Ci sono importanti differenze nel *pattern* di sanguinamento tra emofilia congenita e acquisita. Manifestazioni emorragiche mucose, sottocutanee e muscolari estese sono manifestazioni comuni nell'AH, mentre gli emartri si verificano più di frequente nelle forme congenite (29). Il tasso di mortalità per emorragia nei pazienti con AH è alto (varia dal 7 al 22%), mentre rimane persistentemente più basso negli emofilici congeniti che sviluppano alloanticorpi (30).

Il controllo del sanguinamento rappresenta il principale obiettivo nel trattamento dell'AH, seguito dal tentativo di eradicare l'inibitore e correggere le patologie di base potenzialmente implicate nell'insorgenza dell'AH. Il trattamento prevede la somministrazione di uno dei seguenti agenti: desmopressina (DDAVP), fattore VIII umano o porcino, aPCC, rFVIIa (31).

COAGULOPATIA CONGENITA	DIAGNOSI	TRATTAMENTO
Emofilia A e B Grave	Sintomi clinici: Emorragie spontanee frequenti, i.p. articolari e muscolari, sanguinamenti anomali, che originano a seguito di lievi traumi Diagnosi di laboratorio: Allungamento di aPTT, con normale tempo di emorragia, tempo di protrombina e conta delle piastrine. Diagnosi di certezza tramite dosaggio di FVIII:c (Emofilia A) e FIX:c (Emofilia B) <1%. Utile indagine genetica.	Somministrazione di terapia sostitutiva specifica (preferibilmente secondo piano terapeutico, se farmaco disponibile) immediatamente o comunque entro due ore in caso di emartro o ematoma muscolare. Una sospetta emorragia interna (cerebrale, polmonare, gastrointestinale) deve essere considerata una emergenza e trattata subito ancora prima di avviare work-up diagnostico. Monitorare i livelli di FVIII:c o FIX:c e contattare il Centro Emofilia per posologia e durata somministrazioni.
Emofilia A e B Moderata	Sintomi clinici: Sanguinamenti di solito secondari a piccoli traumi, interventi chirurgici o ad un'estrazione dentale, talvolta spontanei Diagnosi di laboratorio: Dosaggio di FVIII:c (Emofilia A) e FIX:c (Emofilia B): 1-5%. Allungamento di aPTT, con normale tempo di emor- ragia, tempo di protrombina e conta delle piastrine.	Somministrazione di terapia sostitutiva specifica (preferibilmente del prodotto indicato in piano terapeutico, se disponibile). Valutare anche somministrazione di DDAVP per via endovenosa o sotto-cutanea. Monitorare i livelli di FVIII:c o FIX:c e contattare il Centro Emofilia per posologia e durata somministrazioni.
Emofilia A e B Lieve	Sintomi clinici: Sanguinamenti prevalentemente secondari a interventi chirurgici o traumi.  Diagnosi di laboratorio: Allungamento di aPTT, con normale tempo di emorragia, tempo di protrombina e conta delle piastrine. Dosaggio di FVIII:c (Emofilia A) e FIX:c (Emofilia B): >5%.	Somministrare terapia sostitutiva specifica in base alla sede ed estensione del sanguinamento. Utile anche somministrazione di DDAVP per via endovenosa o sotto-cutanea. Monitorare i livelli di FVIII:c o FIX:c e contattare il Centro Emofilia per posologia e durata somministrazioni.
Malattie di von Willebrand tipo 1	Sintomi clinici: Sanguinamenti muco-cutanei Determinazione BS. Diagnosi di laboratorio: Ridotti livelli di vWF:Ag, normale vWF:RCo). Importante considerare il gruppo sanguigno del paziente (gruppo 0, livelli inferiori di circa il 25% rispetto ad altri gruppi). Binding di vWF a Gpla piastrinico.	Determinare i livelli di vWF e FVIII:c. Trattamento immediato di sanguinamenti gravi con concentrato di FVIII ad alto contenuto di vWF (preferibilmente secondo piano terapeutico). In caso di sanguinamenti mucosi (epistassi, gengivorragie) valutare somministrazione di DDAVP e acido tranexamico. Contattare il Centro Emofilia per posologia e durata somministrazioni.
Malattie di von Willebrand tipo 2	Sintomi clinici: BS: Punteggio intermedio.  Diagnosi di laboratorio: Emocromo; Dosaggio di vWF:Ag, vWF:RCo. Dosaggio multimeri ad alto peso molecolare/ Test di collagen binding per differenziare i vari sottotipi di vWD di tipo 2 (2A,2B,2M,2N). Utile analisi genetica.	Determinare i livelli di vWF e FVIII:c. Trattamento immediato di sanguinamenti gravi con concentrato di FVIII ad alto contenuto di vWF (preferibilmente secondo piano terapeutico).
Malattie di von Willebrand tipo 3	Sintomi clinici: Sanguinamenti spontanei muscolo-scheletrici e mucosi ricorrenti BS: Punteggio alto. Diagnosi di laboratorio: Livelli indosabili di vWF:Ag,vWF:RCo, livelli molto bassi (<10%) di FVIII:c. Utile analisi genetica.	Determinare i livelli di vWF e FVIII:c. Trattamento immediato di sanguinamenti gravi con concentrato di FVIII ad alto contenuto di vWF (preferibilmente secondo piano terapeutico).

Tabella 2 – Diagnosi e trattamento delle più frequenti patologie emorragiche congenite.

Il trattamento antiemorragico di prima linea consiste nella somministrazione di rFVIIa e aPCC; non vi sono al momento robuste evidenze rispetto alla superiorità dell'uno sull'altro trattamento in termini di efficacia emostatica <sup>(32)</sup>. Il fattore VIII plasma-derivato o ricombinante potrebbe essere somministrato per trattare sanguinamenti imponenti in pazienti con inibitore a basso titolo <sup>(33)</sup>.

Nel più ampio studio ad oggi disponibile nel trattamento della emofilia acquisita, il registro EACH2 <sup>(34)</sup>, il 18% dei pazienti è stato trattato con FVIII alla dose di 50 U/kg come terapia di prima linea con un tasso di successo del 71%.

Il 91% dei pazienti trattati con agenti bypassanti ha ottenuto il controllo del sanguinamento, con una differenza statisticamente significativa rispetto all'uso di DDAVP/FVIII (OR: 0,25, 95% CI: 0,12- 0,53; p=0,004).

# Piastrinopatie e malattia di von Willebrand (vW) acquisite

L'assunzione di farmaci antiaggreganti piastrinici, le cui indicazioni oggi sono sempre più ampie nella profilassi primaria e secondaria delle patologie cardio e cerebrovascolari, determina nel paziente in trattamento cronico un incremento del rischio di sanguinamento. La somministrazione di trattamento antiaggregante in combinazione ad anticoagulante genera un incremento ancora più importante del rischio di emorragie maggiori.

Da una meta-analisi sul rischio emorragico correlato ai diversi antiaggreganti piastrinici è emerso che la somministrazione di aspirina e dipiridamolo a basse dosi è correlato al più basso rischio emorragico (3,6% e 6,7%, rispettivamente), mentre il più alto tasso di complicanze emorragiche (44,6%) è associato ad inibitori GPIIa/IIIb (35).

Nell'ambito dei test diagnostici disponibili per la diagnosi di piastrinopatia da antiaggreganti, oltre agli standard di conta piastrinica, PT e aPTT si stanno usando il: i) *Verify Now ASA cartridge* e test di aggregazione da acido arachidonico per il monitoraggio nella assunzione di acido acetilsalicilico; ii) il *VerifyNow P2Y12 Test* per clopdiogrel e nuovi antiaggreganti; iii) VASP (*Vasodilator-stimulated phosphoprotein*) test al citofluorimetro per clopidogrel <sup>(36)</sup>. I suddetti test non sono adottati di routine.

Anche nel corso di neoplasie mieloproliferative croniche, si può sviluppare una piastrinopatia acquisita, in particolare nel caso di piastrine superiori a 1.500.000/mmc; in questo caso si può connotare il quadro clinico della malattia di vW acquisita con elevato rischio emorragico (37, 38).

L'inquadramento della malattia richiede innanzitutto il sospetto clinico e successivamente la esecuzione di test di I e II livello (compreso dosaggio di alloanticorpi, se disponibile). Il trattamento si avvale di diversi strumenti terapeutici che comprendono desmopressina, concentrati ad alto contenuto di vWF, immunoglobuline

per via endovenosa (IVIG), plasmaferesi o fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) (39). Nel caso di neoplasie mieloproliferative, la somministrazione di trattamento citoriduttivo si è dimostrata efficace nel controllo del sanguinamento (40); il rFVIIa viene riservato alle emorragie refrattarie ad altri trattamenti (39).

# Anticoagulanti

#### **Eparine per via parenterale**

La valutazione del rischio emorragico, associato a trattamento anticoagulante, prevede innanzitutto la corretta valutazione e definizione di emorragia maggiore. Un'emorragia è definita grave se presente un sanguinamento clinico rilevante con una delle seguenti complicanze: i) sanguinamento in sede critica (intracranico, spinale, intraperitoneale, intraoculare, surrenale o gastrointestinale); ii) necessità di trasfusione di 2 o più Unità di emazie concentrate o sangue intero; iii) riduzione dei livelli di Hgb>2g/dl (41). In corso di emorragie maggiori da eparina non frazionata (ENF), è essenziale l'immediata (contestuale alla sospensione di ENF) somministrazione di solfato di protamina (alla dose di 1mg ogni 100 U di ENF, infusa in 10 min per evitare ipotensione). È importante il monitoraggio dell'aPTT per valutare efficacia della terapia e la gestione del sanguinamento maggiore tramite misure emostatiche chirurgiche o locali. La somministrazione di eparina a basso peso molecolare (EBPM) per via sotto-cutanea è attualmente di ampio uso nel trattamento del tromboembolismo venoso presentando numerosi vantaggi rispetto alla eparina non frazionata tra cui: una risposta anticoagulante più predicibile rispetto a ENF, rapporto più favorevole tra rischio emorragico ed efficacia antitrombotica, in particolare ridotta incidenza di emorragie maggiori, anche se in misura statisticamente non significativa (42). Il trattamento con solfato di protamina in pazienti con sanguinamento maggiore da EBPM può essere tentato, anche se con probabilità di successo piuttosto basse e necessità di più frequenti somministrazioni tenendo in considerazione la più lunga emivita di EBPM rispetto a Unfractionated Heparin, UFH (43). Nel caso di sanguinamento grave da pentasaccaride, accanto alla immediata sospensione del trattamento, appare utile considerare la opportunità di somministrazione di rFVIIa (dose di 90 mcg/kg), aPCC (protamina inefficace nel reversal) nonché determinare emocromo, PT, aPTT, creatinina e ripeterli nel tempo se anomali (40). Nelle tabella 3 viene schematizzata la terapia delle emorragie maggiori da eparine.

#### Anticoagulanti per via orale

Le misure terapeutiche da adottare in caso di emorragie gravi da dicumarolici consistono nella somministrazione di vitamina K al dosaggio di 5-10 mg per via endovenosa lenta (rischio di shock anafilattico), somministrazione di aPCC (50 IU/kg) e, se aPCC non disponibile, FFP (15 ml/kg) (40). Nei trials clinici sui nuovi anticoagualanti orali (NAO), i tassi di emorragie maggiori sono

PROBLEMA CLINICO	SOLUZIONI	COMPORTAMENTI PRATICI
Emorragia grave da eparina non frazionata (ENF)	Interruzione immediata della somministrazione di ENF	Immediata (contestuale alla sospensione di ENF) somministrazione di solfato di protamina (alla dose di 1mg ogni 100 U di ENF, infusa in 10 min per evitare ipotensione). Monitorare aPTT per valutare efficacia della terapia. Gestione del sanguinamento maggiore (misure emostatiche chirurgiche o locali).
Emorragia grave da pentasaccaride	Immediata sospensione del trattamento	Gestione del sanguinamento maggiore (misure emostatiche chirurgiche o locali); Considerare opportunità di somministrazione di rFVIIa (dose di 90 mcg/kg) aPCC (protamina inefficace nel <i>reversal</i> ); Determinare emocromo, PT, aPTT, creatinina e ripeterli nel tempo se anomali.

Tabella 3 – Gestione delle emorragie gravi da eparine.

generalmente bassi e sovrapponibili a (o più bassi di) quelli secondari a somministrazione di EBPM o warfarina. Le differenze tra i vari studi registrativi, in termini di caratteristiche generali dei pazienti, indicazioni, dose di farmaco ecc, sono le potenziali cause della variabilità riportata. Nello studio ROCKET AF (rivaroxaban), (44) vi è, per esempio, un più elevato rischio per eventi tromboembolici se comparati con il RE-LY (dabigatran), el'ARISTOTELE (apixaban) (46). La contemporanea somministrazione di dabigatran a dosi standard e acido acetilsalicilico non appare associata ad incrementato rischio emorragico rispetto al solo dabigatran (47), anche se con il limite di un numero di pazienti piut-

tosto ridotto, lo studio RELY ha invece dimostrato un incremento del rischio di emorragie cerebrali <sup>(48)</sup>. Nel caso di emorragie gravi in corso di trattamento con i NAO (dabigatran, rivaroxaban e apixaban), se il farmaco è stato ingerito entro 2 ore, utile somministrare carbone attivo, considerare la somministrazione di aPCC (80 U/kg) ed eventuale dialisi per rimozione del farmaco i.p. in caso di insufficienza renale. Monitorare nel corso del trattamento, PT e aPTT (per rivaroxaban e apixaban) e tempo di trombina con plasma diluito (per dabigatran), se anomali <sup>(49)</sup>. Nella tabella 4 viene schematizzata la diagnosi e la terapia delle emorragie gravi da NAO (Tabella 4).

PROBLEMA CLINICO	SOLUZIONI	COMPORTAMENTI PRATICI
Emorragia grave da warfarina/acenocumarolo	Interrompere terapia	Somministrare vit K 5-10 mg per via e.v. lenta (rischio <i>shock</i> anafilattico); Somministrare aPCC (50 IU/kg); Somministrare FFP (150–300 ml); Se aPCC non disponibile, somministrare FFP (15 ml/kg).
Emorragia grave da dabigatran	Interrompere terapia	Se ingerito entro 2 ore, somministrare carbone attivo. Considerare la somministrazione di aPCC (80 U/kg), eventuale dialisi per rimozione di dabigatran i.p. in caso di insufficienza renale. Monitorare aPTT e tempo di trombina con plasma diluito se anomali.*
Emorragia grave da rivaroxaban	Interrompere terapia	Se ingerito entro 2 ore, somministrare carbone attivo; Considerare somministrazione di 4-PCC (50 U/kg-max 5000 U); Monitorare PT e aPTT se anomali.*
Emorragia grave da apixaban	Interrompere terapia	Se ingerito entro 2 ore, somministrare carbone attivo. Considerare somministrazione di 4-PCC (50 U/kg- max 5000 U). Monitorare PT e aPTT se anomali.

U= Unità; EC= Emazie Concentrate; aPTT: Tempo di Tromboplastina Parziale Attivato; aPCC= Complesso Protrombinico Attivato; 4-PCC= Concentrato di Complesso Protrombinico a 4 Fattori; FFP= Plasma Fresco Congelato; PT= Tempo di Protrombina; TT= Tempo di Trombina \*Correlazione tra accorciamento dei due parametri e rischio emorragico poco nota.

Tabella 4 – Gestione delle emorragie gravi da anticoagulanti orali.

# Coagulazione intravascolare disseminata

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) viene definita, secondo criteri stabiliti dalla International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH), come una sindrome acquisita caratterizzata dalla attivazione intravascolare della coagulazione con perdita di localizzazione derivante da molteplici cause (45). Tale quadro interessa prevalentemente il microcircolo e può determinare un danno tale da generare disfunzione d'organo. La CID può essere diagnosticata tramite uno score approvato dall'ISTH che tiene conto della presenza di una patologia potenzialmente associabile a CID, dei livelli di piastrine e fibrinogeno, del grado di incremento dei prodotti di degradazione della fibrina e del prolungamento del tempo di protrombina (PT). Uno score pari o superiore a 5 conferma la diagnosi di CID e pone indicazione alla ripetizione quotidiana dello score (50) (Tabella 5). La CID di solito si manifesta con emorragie; solo nel 10% dei casi la sintomatologia è trombotica. La preponderanza di sintomi emorragici o trombotici è correlata alla patologia sottostante e alla risposta dell'organismo. Una frequente causa di CID è la sepsi che determina l'attivazione di una com-

DETERMINAZIONE DEL RISCHIO	PRESENZA DI UNA CONDIZIONE PREDISPONENTE INDISPENSABILE	
Parametri di laboratorio	PT, PLT, D-dimero, fibrinogeno	
Score	PLT >100.000/mmc (0), <100.000 (1), <50.000 (2)	
	D-dimero <1mcg/ml (0),1-5 (2), >5 (3)	
	Prolungamento PT: <3 sec (0), 3-6 sec (1), >6 sec (2)	
	Fibrinogeno: >1g/I (0), <1g/I (1)	
Interpretazione	CID sospetta per <i>score</i> > 5	
PT= Tempo di Protrombina, PLT=Piastrine		

Tabella 5 – Score ISTH per sospetta CID.

#### Bibliografia

- 1. Huber AR. Emergencies in hematology. Ther Umsch. 2004;61(2):65-8.
- Rickles FR, Falanga A, Montesinos P, Sanz MA, Brenner B, Barbui T. Bleeding and thrombosis in acute leukemia: what does the future of therapy look like? Thromb Res. 2007;120(2):S99-S106.
- 3. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thrombo-

plessa serie di meccanismi molecolari patogeno-dipendenti capaci di innescare e amplificare la risposta infiammatoria dell'ospite. Il consumo di fattori della coagulazione e piastrine determina una tendenza al sanguinamento con riduzione dei livelli di piastrine, prolungamento del tempo di protrombina (PT) e del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) ed incremento dei prodotti di degradazione della fibrina (D-dimeri). Nel corso della CID, si verificano inoltre anomalie a carico degli anticoagulanti circolanti che hanno condotto alla somministrazione sperimentale dapprima nell'animale e successivamente nell'uomo di proteina C attivata, antitrombina e inibitori del pathway del tissue factor (TFPI) in corso di shock settico (51, 52, 53). Tali studi, tuttavia non hanno registrato alcuna riduzione del tasso di mortalità da CID ma un incremento degli episodi di sanguinamento (54). Nella CID fulminante, il consumo e la diminuita disponibilità di piastrine e proteine della coagulazione determina stravaso ematico dalle sedi di accesso vascolare e dalle ferite, occasionalmente profusi sanguinamenti. La gestione della CID prevede il trattamento della patologia responsabile del'innesco del processo.

Ulteriori provvedimenti potrebbero non essere necessari laddove le anomalie della coagulazione siano lievi e in assenza di sanguinamenti. Le linee guida per il trattamento della CID sono fondate su pareri di esperti e prevedono la somministrazione di plasma e piastrine nel paziente che sanguina. È raccomandato trasfondere piastrine per mantenerne i livelli a valori superiori a 50.000/mmc, e somministrare plasma fresco congelato per mantenere PT e aPTT a valori non superiori a 1,5 volte il controllo normale (55).

Gli antifibrinolitici sono controindicati, dato che la fibrinolisi è necessaria per garantire la dissoluzione della fibrina ampiamente prodotta.

Controversa rimane la raccomandazione della somministrazione di eparina, in particolare nel caso di fenotipo trombotico, per il rischio emorragico e la difficoltà nel monitorare il trattamento in un paziente che ha già un aPTT prolungato (55).

#### Conclusioni

La presente trattazione ha valutato le condizioni di emergenza emorragica, congenita o acquisita, più comunemente riscontrate nella pratica clinica; è indispensabile una accurata raccolta dei dati clinici e una tempestiva esecuzione delle indagini, tale da fornire rapide risposte e indirizzare verso il trattamento più opportuno.

- embolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. Blood. 2009;113(17):3911-3917.
- Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. PLoS Med. 2006;3(3):e24.

- Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004:390-406.
- Savoia A, Balduini CL. MYH9-Related Disorders. 2008 Nov 20 [Updated 2011 Apr 5]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. Seattle (WA).
- Seligsohn U. Treatment of inherited platelet disorders. Haemophilia. 2012;18(4):161-5.
- Borhany M, Fatima H, Naz A, Patel H, Shamsi T. Pattern of bleeding and response to therapy in Glanzmann thrombasthenia. Haemophilia. 2012;18(6):e423-5.
- Diz-Küçükkaya R. Inherited platelet disorders including Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;268-75.
- Fowler H, Lacey R, Keaney J, Kay-Jones C, Martlew V, Thachil J. Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders. Haemophilia. 2012;18(3):e126-31.
- Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. Blood. 2013;122(23):3735-40.
- Schramm W. The history of haemophilia a short review. Thromb Res. 2014;pii: S0049-3848(13)00490-8.
- Nuss R, Soucie JM, Evatt B, and the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Changes in the Occurrence of and Risk Factors for Hemophilia-Associated Intracranial Hemorrhage. Am J Hematol. 2001;68(1):37-42.
- Hoots WK, Emergency care issues in haemophilia. World Federation of Hemophilia. 2007; 43.
- Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII - a critical appraisal. Haemophilia. 2006;12(1):19-27.
- Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. Semin Thromb Hemost. 2012;38(5):454-62.
- Lee MS, Kim WC. Intracranial hemorrhage associated with idiopathic thrombocytopenic purpura: report of seven patients and a meta-analysis. Neurology. 1998;50(4):1160-1163.
- **18.** Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. Arch Intern Med. 2000;160(11):1630-1638.
- **19.** McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic PTI after splenectomy failure. Blood. 2004;104(4):956-960.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117(16):4190-207.
- **21.** Song S, Crow AR, Siragam V, Freedman J, Lazarus AH. Monoclonal antibodies that mimic the action of anti-D in the amelioration of murine PTI act by a mechanism distinct from that of IVIg. Blood. 2005;105(4):1546-1548.
- Gururangan S, Bussel JB. Combination immunotherapy for patients with refractory PTI or Evan's syndrome (ES). Blood. 1998;92(1):3345.
- Baumann MA, Menitove JE, Aster RH, Anderson T. Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion. Ann Intern Med. 1986;104(6):808-809.
- 24. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. Thromb Haemost. 2008;100(5):762-5.
- Thiagarajan P, Afshar-Kharghan V. Platelet transfusion therapy. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(3):629-43.
- Culic S. Recombinant Factor VIIa for refractory haemorrhage in autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2003;120(5):909-910.
- Bartholomew JR, Salgia R, Bell WR. Control of bleeding in patients with immune and nonimmune thrombocytopenia with aminocaproic acid. Arch Intern Med 1989;149(9):1959-1961.
- 28. Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. Ballieres Clin J Haematol. 1996;9(2):331-354.
- Delgado J, Jmenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. Br J Haematol. 2003;121(1):21-35.
- **30.** Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. Br J Haem 2010;148(2):183-194.

- Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. Thromb Haemost. 1997;78(6):1463-7.
- **32.** Giufirida AC, Genesini S, Franchini M, De Gironcoli M, Aprili G, Gandini, G. Inhibitors in mild/moderate haemophilia A: two case reports and a literature review. Blood Transfus 2008;6(3):163-8.
- Sallah S, Aledort L. Treatment of patients with acquired inhibitors. Thromb Haem 2005;3(3):595-7.
- **34.** Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Lèvesque H, Marco P, Nemes L et al. Management of bleeding in acquired haemophilia A: results from the European Acquired (EACH2) Registry. Blood 2012;102(1):39-46.
- Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. Am J Hematol. 2004;75(1):40-7.
- 36. Gachet C, Boris A. Testing antiplatelet therapy. Eur Heart J. (2008);10:A28-A34.
- 37. Michiels JJ., Berneman Z, Schroyens W, Finazzi G., Budde U, van Vliet H.H. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Semin. Thromb. Hemost. 2006;32(6):589-604.
- Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I tread the acquired von Willebrand syndrome. Blood. 2011;117(25):6777-85.
- Mohri H, Motomura S, Kanamori H, Matsuzaki M, Watanabe S, Maruta A et al. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. Blood. 1998;91(10):3623-3629.
- 40. Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. Leukemia. 2012;26(4):716-9.
- Levine, MN, Raskob, G et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 2001;119(1):108S-121S.
- **42.** Tran HA1, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. Med J 2013;198(4):198–9.
- 43. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT): Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Lancet, 1996;348 (9025):423-8.
- **44.** Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, nKearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3):287S-310S.
- Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. Blood. 2008;15;111(10):4871-9.
- 46. Deloughery TG. Management of acute hemorrhage. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, editors. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice. ed 5. Philadelphia, PA: Lippincott; 2006. 1159-1171.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke WG, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-891.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992.
- 50. Friedman RJ, Kurth A, Clemens A, Noack H, Eriksson BI, Caprini JA. Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetyl-salicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: no increased risk of bleeding. Thromb Haemost 2012;108(1):183-90.
- **51.** Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY Trial. Stroke 2012;43(6):1511-1517.
- **52.** Siegall DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. Eur Heart J. 2013;34(7):489-498.

- 53. Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. J Thromb Haemost. 2007;5(3):604-606.
- **54.** Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. N Engl J Med. 2012;366(22):2055-2064.
- **55.** Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moller AM. Antithrombin III for critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2008;16(3):CD005370.
- 56. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290(2):238-247.
- 57. Collins PW1, Macchiavello LI, Lewis SJ, Macartney NJ, Saayman AG, Luddington Ret al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. Br J Haematol. 2006;135(2):220-227.
- 58. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol. 2009;145(1):24-33.

#### Parole Chiave

Emofilia, piastrinopatie, CID, emorragia, piastrinopenie

#### Indirizzi per la corrispondenza

Sergio Siragusa

Cattedra ed U.O. di Ematologia con trapianto Centro di Riferimento Regionale per le coagulopatie rare

nel bambino e nell'adulto

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS)

Università degli Studi di Palermo

Via del Vespro 127, I - 90127 Palermo

Tel. (+39) 091 6554401 (diretto), (+39) 091 6554403 (segreteria)

Fax (+39) 091 6554402

E-mail: sergio.siragusa@unipa.it

# Emergenze trombotiche



Anna Falanga, Viola Milesi, Laura Russo

Dipartimento di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo

#### **Introduzione**

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nei paesi sviluppati. L'alta prevalenza delle malattie cardiovascolari, intrinsecamente connesse alla patologia dell'emostasi, riveste implicazioni critiche nella programmazione sanitaria nazionale a molteplici livelli d'intervento. Questi ultimi spaziano dallo screening dei fattori di rischio alla prevenzione primaria nella popolazione generale, alla formulazione diagnostica alla prevenzione secondaria e alla terapia degli episodi emorragici e trombotici. Le occlusioni trombotiche possono coinvolgere sia il versante arterioso (ictus, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica) che il versante venoso (trombosi venosa profonda [TVP] ed embolia polmonare [EP]). Mentre la diagnosi e la terapia della trombosi arteriosa sono materia di pertinenza degli specialisti d'organo, al contrario, le trombosi venose coinvolgono direttamente la competenza dell'ematologo sia per l'eziologia, che per la diagnosi e il trattamento. La TVP evolve in EP nel 50% dei casi, la quale può essere fatale nel 10% dei casi. Il tromboembolismo venoso (TEV), termine che comprende sia la TVP che l'EP, costituisce quindi un'emergenza clinica importante che va adeguatamente trattata e, se possibile, va prevenuta mediante l'istituzione di un'adeguata profilassi in tutte le situazioni a rischio. Scopo di questo capitolo è di descrivere le principali caratteristiche del TEV e di riassumere le emergenze trombotiche che si riscontrano in ematologia. In particolare si vuole dare enfasi alle trombosi venose in sedi atipiche e all'incidenza e al management delle complicanze trombotiche nei pazienti con neoplasie ematologiche (es. linfomi, leucemie, mielomi e malattie mieloproliferative), fino alle complicanze trombotiche indotte dalla stessa terapia anticoagulante con eparina.

### Il tromboembolismo venoso

#### **Epidemiologia**

Il TEV è una patologia ad eziologia multifattoriale, a cui contribuiscono sia fattori di rischio clinici che fattori genetici e ambientali. Il TEV costituisce una delle cause più frequenti di morbilità e mortalità. La sua incidenza annua va da 1 a 3 eventi per ogni 1.000 persone al

mondo. In particolare, l'incidenza annuale di TEV in Europa varia da 104 a 180 per 100.000 abitanti/anno (1). L'incidenza è simile o maggiore negli afroamericani e più bassa negli asiatici. L'incidenza annuale di EP è stimata tra 0,5 e 1 ogni 1.000 individui negli Stati Uniti, ed è responsabile di 50.000 fino a 100.000 decessi/anno, pertanto costituisce una vera emergenza clinica. È da sottolineare che oltre il 90% dei decessi dovuti ad EP si verificano entro la prima ora. Il TEV è un disordine predominante dell'età anziana: in assenza di trombofilia o di un catetere venoso centrale (CVC) è raro che si presenti nell'adolescenza. L'incidenza aumenta con l'età in entrambi i sessi e, se aggiustata per l'età, l'incidenza è maggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile (ratio maschi:femmine = 1,2:1). L'incidenza nelle donne aumenta nel periodo fertile, mentre dopo i 45 anni è generalmente più alta nell'uomo. Il rischio di morte precoce tra i pazienti che presentano EP è 18 volte più alto rispetto ai pazienti con sola TVP. L'EP è un fattore predittivo indipendente della riduzione della sopravvivenza nei primi 3 mesi dall'insorgenza. Per almeno un quarto dei pazienti con EP il sintomo di esordio è la morte stessa. Altri fattori predittivi di una ridotta sopravvivenza subito dopo un episodio di TEV sono: l'età avanzata, il sesso maschile, un indice di massa corporea basso, l'ospedalizzazione o l'allettamento al momento dell'esordio, lo scompenso cardiaco, la malattia polmonare cronica, la presenza di malattia neurologica severa, la presenza di una neoplasia attiva (2). Altri fattori negativi sono l'esordio con sincope e ipotensione arteriosa. Il TEV recidiva frequentemente, infatti circa il 30% dei pazienti sviluppa una ricaduta nei successivi 10 anni. Il rischio di recidiva varia con il tempo ed è massimo nei primi 6-12 mesi, ma non scende mai a zero. Lo scopo e la durata della terapia anticoagulante sono di prevenire l'estensione della TVP e l'embolizzazione. La durata del trattamento acuto generalmente varia da 3 a 6 mesi, ma alla sospensione il rischio di recidiva si ripresenta, suggerendo che il TEV è una malattia cronica con episodi ricorrenti (3). Fattori di rischio per la recidiva includono l'età avanzata, l'obesità, le malattie neurologiche con paresi delle gambe, e il cancro attivo (4). Ulteriori fattori predittivi di TEV ricorrente sono: il TEV idiopa-

tico, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, il deficit degli inibitori della coagulazione (antitrombina, proteina C, proteina S), l'iperomocisteinemia, le malattie infiammatorie intestinali. Per aumentare la sopravvivenza, evitare le recidive, prevenire le complicanze e ridurre i costi delle cure sanitarie, i casi di TEV dovrebbero essere ridotti. Tuttavia l'incidenza di TEV è rimasta virtualmente immodificata dal 1981. La trombosi venosa ha sede tipicamente negli arti inferiori e, in minor misura, in quelli superiori. Occasionalmente coinvolge sedi atipiche, come i seni venosi cerebrali o il sistema venoso splancnico. In uno studio epidemiologico nazionale, i casi di trombosi venose rare (definite come tromboflebiti migranti, trombosi venose addominali e cerebrali, trombosi della vena renale) rappresentavano il 4% dei pazienti ricoverati per trombosi venosa (5). La relativa rarità di eventi trombotici in queste sedi, rispetto alla TVP delle estremità inferiori, è da attribuire ad una stasi venosa meno profonda. Pertanto, la trombosi venosa in sedi atipiche si sviluppa principalmente a causa di stati di ipercoagulabilità o di lesioni della parete vasale. Esempi sono la predominanza di trombosi dei seni venosi cerebrali nel sesso femminile in associazione con l'uso di contraccettivi orali, o la trombosi della vena succlavia conseguente all'inserimento di un CVC. La rarità di queste manifestazioni trombotiche è il limite principale per la stima accurata della loro incidenza nella popolazione generale, e quindi per la scelta del trattamento più efficace.

FATTORI DI RISCHIO CLINICI INDIPENDENTI PER TVP O EP			
Caratteristiche di base	Odds Ratio	95% IC	
Indice di massa corporea (kg/m²)	1,08	1,05-1,11	
Chirurgia maggiore	18,95	9,22-38,97	
Ospedalizzazione per patologia acuta	5,07	3,12-8,23	
Allettamento	4,63	2,77-7,74	
Trauma/Frattura	4,56	2,46-8,46	
Cancro attivo	14,64	7,73-27,73	
Malattia neurologica con paresi alle gambe	6,10	1,97-18,89	
Gravidanza o Post partum	4,24	1,30-13,84	
Contraccettivi orali	4,03	1,83-8,89	
Estrogeni	1,81	1,06-3,09	
Terapia ormonale	2,53	2,53-4,63	

Tabella 1 – Fattori di rischio clinici di TEV.

#### Fattori di rischio

I principali fattori di rischio clinici di TEV sono riassunti nella Tabella 1 <sup>(5)</sup>. Altri fattori di rischio sono la presenza di CVC o di *pace*maker trans-venoso, la trombosi venosa superficiale, le vene varicose, le infezioni del tratto urinario e una storia familiare di TEV. Inoltre negli ultimi 30 anni sono stati identificati una serie di fattori di rischio ematologici ereditari o acquisiti, che incrementano il rischio trombotico nel singolo individuo nella popolazione generale <sup>(6)</sup>. Tali fattori contribuiscono ad una parte significativa delle trombosi che avvengono in età giovanile. I fattori ereditari sicuramente associati ad un aumentato rischio di trombosi (soprattutto venose) sono elencati nella Tabella 2 e comprendono: i deficit degli inibitori della coagulazione (antitrombina, proteina C e proteina S), la mutazione genica G1691A del fattore V della coagulazione (cosiddetto FV Leiden), che rende questo fattore meno sensibile alla degradazione da parte della proteina C attivata (PCa), determinando un incremento dei livelli di fattore V circolante, e la mutazione G20210A della protrombina, che determina elevati livelli plasmatici di protrombina. I fattori ematologici acquisiti comprendono: la presenza degli anticorpi antifosfolipidi (lupus anticoagulant [LAC], anticorpi anti-cardiolipina e anticorpi antibeta 2-glicoproteina1), che predispongono alle trombosi sia arteriose che venose, l'iperomocisteinemia lievemoderata, un fattore di rischio per trombosi soprattutto arteriose, l'aumento dei livelli plasmatici del fattore VIII, la resistenza alla proteina C attivata acquisita.

	Mutazione fattore V (fattore V Leiden)	
EREDITARI	Mutazione della protrombina	
	Deficit proteina C	
	Deficit proteina S	
	Deficit antitrombina	
	Anticorpi anti-fosfolipidi ( <i>lupus anticoagulant</i> , anticorpi anticardiolipina, anticorpi	
	antiglicoproteina beta 2)	
ACQUISITI	Iperomocisteinemia	
	Elevati livelli di fattore VIII	
	Resistenza alla proteina C attivata acquisita	

Tabella 2 – Fattori di rischio ematologici.

#### **Terapia**

La terapia anticoagulante è il trattamento di elezione per il TEV acuto. Per decenni, l'eparina non frazionata (ENF) somministrata per via endovenosa, seguita dalla terapia anticoagulante orale con i farmaci dicumarolici, antagonisti della vitamina K (AVK), hanno rappresentato gli unici farmaci disponibili. Successivamente l'introduzione delle eparine a basso peso molecolare (EBPM), somministrate sottocute, ha largamente rimpiazzato la ENF come terapia iniziale del TEV. Più di recente lo sviluppo di nuovi farmaci antitrombotici orali, che agiscono come inibitori specifici diretti della trombina o del fattore X della coagulazione, ha aperto nuove alternative sia per la fase iniziale che per la fase prolungata della terapia anticoagulante del TEV.

Per la terapia iniziale del TEV l'uso della ENF sodica e.v. (5000 U.I. in bolo, seguiti dall'infusione endovenosa continua di dosi variabili, aggiustate in modo da ottenere, e mantenere, un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) pari a 1,5-2,5 volte il valore basale) è stato rimpiazzato dall'uso delle EBPM somministrate sottocute a dosi fisse aggiustate al peso corporeo (100 U.I./Kg x 2/die). Esse hanno la stessa efficacia e sicurezza dell'ENF nel trattamento iniziale del TEV (7). Per la terapia prolungata (almeno 3-6 mesi) l'uso degli anticoagulanti orali AVK rappresenta ancora la terapia più ampiamente utilizzata al mondo. Entro 24 ore dall'inizio della terapia eparinica viene iniziata l'embricatura con l'AVK, la cui attività viene misurata con il tempo di protrombina (PT) espresso come INR (International Normalized Ratio), i cui risultati determinano gli aggiustamenti della dose del farmaco. Per una efficace terapia anticoagulante del TEV è necessario raggiungere e mantenere un range di PT INR fra 2 e 3. Pertanto, al raggiungimento del range terapeutico di anticoagulazione (INR 2-3) per almeno 2 giorni consecutivi, l'eparina viene sospesa e si continua solo con l'anticoagulante orale. Più di recente ampi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che i nuovi farmaci anticoagulanti, che agiscono come inibitori diretti della trombina (dabigatran) o del fattore X attivato (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban), sono tanto efficaci quanto gli AVK per il trattamento della TVP e/o dell'EP (8).

La durata ottimale della terapia anticoagulante orale dopo un episodio di TEV è un argomento controverso che è stato affrontato con modalità diverse e da numerosi studi clinici randomizzati. Nella pratica corrente il trattamento anticoagulante per un primo episodio di TEV e/o EP idiopatica va continuato per almeno 3-6 mesi. In caso di difetti trombofilici gravi o multipli o trombofilia ereditaria in forma omozigote si raccomanda un trattamento di almeno un anno. La prosecuzione a tempo indeterminato va presa in considerazione, caso per caso, a seconda della gravità dello stato trombofilico e della compliance del paziente. Nei pazienti con recidive di TVP e/o EP idiopatiche o fattori di rischio persistenti si raccomanda la terapia anticoagulante a tempo indefinito (7).

# Trombosi venose in sedi atipiche

# Trombosi dei seni cerebrali e delle vene cerebrali profonde (CSVT)

#### **Epidemiologia**

L'incidenza della CSVT è incerta, a causa della scarsità di dati epidemiologici. A differenza dell'ictus arterioso, la CSVT colpisce prevalentemente i giovani adulti e i bambini, con un'incidenza annuale stimata di 3-4 casi per 1 milione di adulti e di 7 casi per 1 milione di neonati e bambini (9). Le sedi più frequenti di trombosi sono il seno sagittale superiore (nel 62% dei pazienti) e il seno trasversale (40-45%), ma in circa due terzi dei casi sono coinvolti più di un seno cerebrale. I sintomi sono molteplici e dipendono dalla struttura venosa coinvolta (9). Quando la trombosi coinvolge le vene corticali, si sviluppa di solito un edema localizzato ed un infarto parenchimale. La presenza di grandi infarti intracranici o di emorragie porta a torpore o coma nel 15% dei pazienti con CSVT. In generale, l'emorragia intracranica complica il 14-39% delle CSVT (10). I sintomi e segni più comuni sono la cefalea e il papilledema conseguenti all'ipertensione endocranica, le convulsioni, i deficit neurologici focali e l'alterazione della coscienza. Nel 40% dei pazienti possono svilupparsi convulsioni focali o generalizzate, nonché deficit motori, mentre sintomi come la disartria e l'afasia sono rari (10). Tipicamente l'insorgenza dei sintomi è subacuta, comparendo dopo 2 giorni-1 mese nella maggior parte dei casi, o ancora più tardi nei pazienti con ipertensione endocranica isolata. Raramente i sintomi simulano quelli di un ictus arterioso, poiché uno sviluppo più lento, una tendenza a fluttuare, la presenza di ipertensione endocranica e le convulsioni costituiscono importanti differenze cliniche. La prognosi delle CSVT è favorevole in oltre l'80% dei casi. Gli esiti neurologici si verificano nel 7-20% dei casi e le recidive nel 2,2 % dei pazienti. La morte è principalmente dovuta alla formazione di un'ernia cerebrale nella fase acuta o all'insorgenza di malattie sottostanti, come il cancro, durante il follow-up. I tassi di mortalità, fino al 50% in studi precedenti, sono stati stimati di recente pari al 4,3-13% durante il primo mese e al 7,7-17,7% dopo 6 mesi (11).

#### Diagnosi

A causa del vasto spettro di manifestazioni cliniche e della velocità variabile di insorgenza dei sintomi, la diagnosi della CSVT è spesso trascurata o ritardata, tuttavia la diagnosi precoce e il trattamento sono essenziali per ridurre la morbilità e migliorare la sopravvivenza (12). Il primo esame consigliato è la tomografia assiale computerizzata (TAC), utile principalmente per escludere masse cerebrali (10). L'esame ultrasonografico (doppler transcranico o l'eco-color-doppler attraverso la finestra acustica dell'osso temporale) presenta grandi vantaggi di non invasività, costo-efficacia e ampia disponibilità della tecnica. Tuttavia, la sua accuratezza è limitata e attualmente l'ecografia può essere raccomandata solo come complementare ad altre tecniche di imaging (12).

#### Fattori di rischio

Nei bambini e nei neonati, i principali fattori di rischio per l'insorgenza di una CSVT sono le complicanze gestazionali o perinatali (24% dei casi), la disidratazione (25%), le infezioni (18%) e la trombofilia (32%). Negli adulti, fino alla metà degli anni '70, l'incidenza era simile in entrambi i sessi, mentre negli ultimi decenni è emerso che la CSVT è prevalente nelle donne in età fertile (9). La principale causa di questa disparità è il crescente uso di contraccettivi orali, come riportato da vari studi caso-controllo. Una recente meta-analisi ha mostrato che il rischio di CSVT è aumentato di quasi sei volte in chi utilizza contraccettivi orali (13). Anche la trombofilia ereditaria è un fattore di rischio accertato per CSVT, poiché il rischio relativo aumenta di circa quattro volte in presenza della mutazione del fattore V Leiden, e di dieci volte in presenza della mutazione G20210A della protrombina (13). Un altro fattore di rischio per CSVT, esclusivo delle donne, è il puerperio (14), soprattutto nelle prime 3 settimane dopo il parto, a causa del persistente stato di ipercoagulabilità indotto dalla gravidanza. La CSVT è anche tipicamente associata alle neoplasie mieloproliferative (MPN) e può essere la prima manifestazione clinica di queste malattie. In una coorte di pazienti con MPN, la CSVT è stata riportata nell'1% dei casi; al contrario, in una coorte di 152 pazienti con CSVT, il 4% aveva una MPN palese e il 2% sviluppava la malattia entro un periodo di 8 anni di follow-up (15).

## Trombosi venose splancniche (SVT)

#### Epidemiologia

La SVT comprende la sindrome di Budd-Chiari (BCS), la trombosi portale (PVT) e la trombosi venosa mesenterica (MVT). La SVT, data la presentazione clinica eterogenea e la percentuale non trascurabile di diagnosi accidentali, è probabilmente sotto-diagnosticata. I dati di un registro ospedaliero indicano un'incidenza di meno di 4 casi per milione di persone, ma rappresenta chiaramente una sottostima (16). Infatti un ampio studio basato su autopsie descrive una prevalenza di SVT dell'1% nella popolazione generale (17).

La BCS è definita come l'ostruzione del sistema venoso sovraepatico a qualsiasi livello, estendendosi fino alla vena cava inferiore e all'atrio destro. La frequenza annuale della BCS è inferiore a 1 per milione di persone. Si distingue una forma primaria quando l'occlusione è dovuta ad una trombosi, e una forma secondaria quando l'ostruzione è conseguente alla presenza di tumore o massa parassitaria intraparenchimale o alla compressione estrinseca (ascessi, cisti, tumori) (18). La sintomatologia della BCS dipende dal grado di ostruzione del flusso venoso epatico, nonché dal grado di decompressione del fegato tramite circoli collaterali. Di conseguenza, la presentazione può essere fulminante, acuta, subacuta o cronica (19). La forma fulminante è rara (5% dei casi) ed è associata ad una rapida insorgenza, a necrosi epatocellulare ed encefalopatia epatica, mentre la forma acuta rappresenta il 20% dei casi, con un rapido sviluppo dell'ascite e necrosi epatica e con una scarsa formazione di circoli collaterali. Le forme

subacute o croniche sono le più comuni e si verificano nel 60% dei pazienti. Il restante 15% sono forme asintomatiche, tuttavia in una recente indagine la prevalenza di queste ultime è considerevolmente inferiore (3%) (20). La mortalità a 6 mesi dalla diagnosi è del 10%. Dopo 10 anni di follow-up, la sopravvivenza dei pazienti con BCS è del 57-62%, e la prognosi è peggiore nei casi con concomitante PVT (18). La PVT è la manifestazione più frequente della SVT ed è definita come l'ostruzione del tronco portale principale in regione extra-epatica, eventualmente estesa distalmente ai rami portali intraepatici principali e segmentali o, prossimamente, alla vena splenica e/o mesenterica superiore e inferiore. Si distinguono una forma acuta, caratterizzata da dolori addominali, febbre e diarrea, con nessuna evidenza di ipertensione portale, ed una forma secondaria associata a cavernoma portale, ipertensione portale con splenomegalia e alto rischio di emorragie da varici esofagee (12% pazienti-anno) (21). La sopravvivenza globale dei pazienti con trombosi portale è del 54% dopo 10 anni, ma in assenza di cancro, cirrosi o trombosi della vena mesenterica, è dell'81%, con un'incidenza di mortalità ad un anno del 5%. Infine, la prevalenza annuale di MVT è di 2,7 ogni 100.000 individui, e la sua presentazione può essere acuta, subacuta o cronica. La trombosi acuta è associata ad un rischio di infarto intestinale e di resezione chirurgica nel 23-33% dei pazienti, con un tasso di mortalità precoce del 20-30%. Il rischio di recidiva di trombosi è del 9,1%, in assenza di terapia anticoagulante (22).

#### Diagnosi

La SVT è una condizione potenzialmente letale, le presentazioni cliniche sono variabili e, non di rado, può esserci la concomitante presenza di estese trombosi ed emorragie gastrointestinali, che rappresentano una sfida clinica per il trattamento anticoagulante. Il dolore addominale è il sintomo più frequentemente riportato, con una frequenza che varia dal 40%, in pazienti con PVT, a più del 60% in pazienti con MVT  $^{(23)}$ .

La MVT acuta si associa ad infarto intestinale in quasi un terzo dei pazienti e ha una mortalità di circa il 20% a 30 giorni <sup>(24)</sup>. Altre manifestazioni cliniche comuni sono il sanguinamento gastrointestinale e l'ascite, presenti in un quarto dei pazienti ed innescati dall'ipertensione portale <sup>(23)</sup>. In un'ampia coorte di 832 pazienti con diagnosi di SVT nel corso di un periodo di 20 anni, il 18% erano asintomatici <sup>(23)</sup>.

Per la diagnosi della SVT, l'ecografia ha una sensibilità alta, di circa l'89% nelle PVT e prossima al 100% nella BCS, mentre ha una sensibilità molto più bassa nella MVT, in quanto la qualità del test è spesso limitata dal gas intestinale sovrastante <sup>(25)</sup>.

In questo caso, la TAC e la risonanza magnetica (RM) sono le tecniche di prima scelta e, in caso di risultato incerto, sono giustificate la venografia epatica e la biopsia epatica. La venografia consente di misurare la pressione, mentre la biopsia epatica aiuta ad escludere altre malattie del fegato (18).

#### Fattori di rischio

I fattori di rischio per la SVT sono sia locali che sistemici. Fattori di rischio multipli sono presenti nel 10-46% dei pazienti con la BCS e nel 10-64% di quelli con la PVT. Fattori di rischio locali, soprattutto cirrosi epatica, epatocarcinoma o altri tumori addominali, malattie infiammatorie croniche e chirurgia addominale, sono raramente presenti nei pazienti con BCS, ma si trovano nel 21-60% di quelli con PVT. La PVT si sviluppa nel 5-8% dei pazienti dopo splenectomia, specialmente nei soggetti con una MPN sottostante o con anemia emolitica. Le MPN sono la principale causa di SVT e sono riscontrate in metà dei pazienti con BCS e in un terzo di quelli con PVT. Inoltre la SVT è associata anche alle trombofilie ereditarie, che sono spesso di difficile dimostrazione, poiché, ad esempio, la diagnosi di deficit degli inibitori della coagulazione (antitrombina, proteina C e proteina S) è difficile in pazienti con insufficienza epatica. Un'alta prevalenza della mutazione G20210A della protrombina è stata costantemente segnalata in pazienti con PVT, mentre il fattore V Leiden è più comune nei pazienti con BCS. Studi caso-controllo indicano un incremento del rischio di PVT di 8 volte in associazione alla mutazione della protrombina e di 11 volte del rischio di BCS in associazione al fattore V Leiden (26). Una recente meta-analisi ha dimostrato un rischio di PVT di 4 volte maggiore in presenza della mutazione G20210A della protrombina e di 3 volte maggiore in presenza del fattore V Leiden (27). La BCS è la complicanza trombotica più frequente nell'emoglobinuria parossistica notturna (41% degli eventi occlusivi) e nella malattia di Behçet (26% degli eventi occlusivi). Altri fattori di rischio per la BCS sono la gravidanza, il puerperio e l'uso di contraccettivi orali. In uno studio caso-controllo i contraccettivi orali erano associati con un aumento del rischio di BCS di 2,4 volte, ma ulteriori stime sono necessarie (28).

### Terapia delle trombosi venose in sedi atipiche

Il trattamento della trombosi venose in sede atipica non differisce da quello della TVP degli arti inferiori e dell'EP ed è basato sulla terapia eparinica nella fase iniziale, seguita da embricatura e poi terapia a lungo termine con gli anticoagulanti orali AVK. Non vi sono dati con i nuovi farmaci anticoagulanti orali diretti. Nei pazienti con CSVT la presenza di un'emorragia intracranica concomitante non controindica il trattamento con eparina, tuttavia grande cautela deve essere usata in quei pazienti che si presentano con ampi infarti emorragici (29).

# Trombosi nelle neoplasie ematologiche

Il TEV è una complicanza frequente nei pazienti oncologici, con un rischio 5 volte più elevato rispetto a quello della popolazione generale, e rappresenta la seconda causa di morbilità e mortalità in questi pazienti. L'associazione tra malattia neoplastica e trombosi è nota da oltre un secolo e, fin dall'inizio, essa è apparsa avere un duplice significato. Infatti, non solo gli eventi trombotici possono essere una

complicanza frequente nelle neoplasie, come riportato per la prima volta da Armand Trousseau nel 1865, ma i meccanismi di attivazione della coagulazione possono anche interferire con la crescita e la metastatizzazione del tumore, come postulato da Billroth fin dal 1878. Generalmente, i pazienti con tumore e TEV differiscono dai pazienti con solo TEV, per vari motivi, fra cui la diversa patogenesi della trombosi, la maggiore frequenza delle recidive, la gestione clinica più complessa. Inoltre, tali pazienti, se sottoposti ad interventi chirurgici, presentano un maggior rischio di trombosi post-operatorie rispetto ai pazienti non-oncologici, così come l'assunzione di chemio- e ormono-terapia e la presenza di CVC influenzano significativamente il rischio di trombosi. Infine, i soggetti con cancro e TEV differiscono da quelli con solo TEV, in quanto, durante il trattamento anticoagulante, hanno un rischio maggiore di avere sia recidive trombotiche che complicanze emorragiche. Il rischio di TEV varia notevolmente, con un range che va dall'1% al 30% (30), ed è influenzato da un ampio numero di fattori, inclusi fattori generali (es. immobilità, età, precedente storia di trombosi, stasi venosa, infezioni), e fattori legati al tumore stesso.

Nei pazienti con neoplasie ematologiche (es. linfomi, leucemie, mieloma multiplo) le complicanze trombotiche sono frequenti e influenzano significativamente la mortalità e la morbilità. Nei pazienti con MPN Ph-, come la trombocitemia essenziale (TE) e la policitemia vera (PV), l'incidenza di trombosi può essere maggiore del 40%. I meccanismi fisiopatologici alla base dell'attivazione della coagulazione e della diatesi trombotica nei pazienti con cancro sono complessi e includono molteplici fattori, sia clinici che biologici. I fattori clinici sono compresi in tre categorie principali (Tabella 3): 1) fattori individuali del paziente; 2) fattori correlati al cancro; 3) fattori correlati al trattamento del tumore (31-37). Oltre ai fattori clinici, diversi meccanismi biologici giocano un ruolo importante nella patogenesi delle alterazioni emostatiche nelle neoplasie.

Le cellule tumorali possono attivare il sistema emostatico attraverso l'espressione di fosfolipidi procoagulanti, l'esposizione di *Tissue Factor* e proteine procoagulanti, il rilascio di citochine infiammatorie e di microparticelle (MP), e attraverso l'adesione diretta alle cellule vascolari dell'ospite <sup>(29)</sup> (Figura 1).

Il rischio di TEV, nei pazienti con neoplasie ematologiche, è paragonabile a quello riscontrato nei pazienti con tumori solidi ad alto rischio di trombosi (es. tumore del pancreas, tumore dell'ovaio e tumore del cervello).

#### Linfomi

L'incidenza di complicanze trombotiche è molto variabile, con un range che varia dall'1,5% al 59,5% (36,38-46). Tra i differenti tipi di linfomi, la più alta incidenza di TEV è stata osservata nei pazienti con linfoma primitivo del sistema nervoso centrale (38), seguito dal linfoma a cellule B del mediastino (39-40). In una recente meta-analisi che includeva 18.018 pazienti con linfoma, provenienti da 29 diffe-

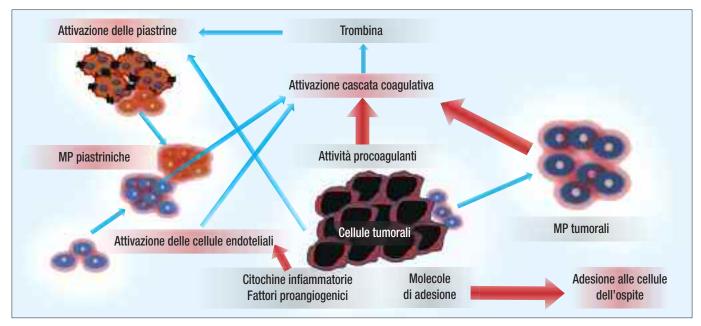


Figura 1 – Interazioni tumore e sistema emostatico. Le cellule tumorali attivano il sistema emostatico in diversi modi. Esse esprimono attività procoagulanti come il Tissue Factor e il Cancer Procoagulant, o rilasciano le microparticelle (MP), che attivano direttamente la cascata coagulativa, oppure possono attivare le cellule vascolari dell'ospite (cellule endoteliali, piastrine, e leucociti) mediante il rilascio di fattori solubili (citochine) o attraverso il contatto diretto cellula-cellula mediante i recettori di adesione.

renti coorti, la frequenza di TEV era del 6,4%, con un'incidenza significativamente più alta nei pazienti con linfoma non-Hodgkin (NHL, 6,5%) rispetto a quelli con linfoma di Hodgkin (HL, 4,7%) (41). L'incidenza di TEV nel linfoma può aumentare anche in relazione allo stadio della malattia, infatti un basso rischio di TEV viene descritto nel linfoma a grandi cellule B in stadio I (42). Generalmente, il rischio di TEV è più alto nei pazienti con NHL ad alto grado rispetto a quelli a basso grado (8,3% vs 6,3%) (41). La chemioterapia aumenta ulteriormente il rischio di TEV in questi pazienti, in particolar modo i regimi a base di antracicline e la presenza di un CVC. Uno studio prospettico di coorte su pazienti con nuova diagnosi di linfoma, ha mostrato un'incidenza complessiva di TEV del 7,9% (54/686), in particolare l'8% nei pazienti con NHL e il 6,7% in quelli con HL

(43). Tutti gli eventi di TEV si verificavano solo nel corso dei trattamenti chemioterapici. In questo studio, l'età >60 anni, il coinvolgimento cerebrale e la chemioterapia erano fattori di rischio indipendenti per TEV. Infine, nei pazienti con linfoma, più del 70% degli eventi di TEV sono diagnosticati prima della diagnosi di tumore o entro i primi 3 mesi di chemioterapia (46-47).

#### Mieloma multiplo

Il mieloma multiplo (MM) è una neoplasia delle plasmacellule e rappresenta il 15% delle neoplasie ematologiche. L'introduzione di nuovi schemi di terapia, che includono farmaci immunomodulatori (talidomide e lenalidomide), hanno migliorato la prognosi di questi pazienti (48). Tuttavia, è notevolmente aumentato il rischio

FATTORI INDIVIDUALI DEL PAZIENTE	FATTORI CORRELATI AL CANCRO	FATTORI CORRELATI AL TRATTAMENTO
Età avanzata Pregressa TEV Comorbilità Infezione, obesità, anemia, malattie polmonari o renali Immobilizzazione prolungata Trombofilia Conta piastrinica (>350.000/µl) Conta leucocitaria (>11.000/µl)	Tipo di tumore: cervello, pancreas, rene, stomaco, polmone, vescica, tumori ginecologici ed ematologici Stadio: avanzato, periodo successivo alla diagnosi	Ospedalizzazione Intervento Chemioterapia e ormonoterapia Terapia anti-angiogenica Agenti stimolanti l'eritropoiesi Trasfusioni di sangue

Tabella 3 – Fattori di rischio trombotico nel paziente neoplastico.

di eventi trombotici, in particolare quando gli immunomodulatori sono somministrati in combinazione con desametasone e/o chemioterapia (49-50). Una meta-analisi comprendente 3.332 pazienti con MM evidenzia che la probabilità di avere un evento di TEV è 2,1 volte più alta (p<0,01) in quelli in trattamento con talidomide rispetto a quelli che non assumono talidomide (52). Tale probabilità è aumentata di 3,1 volte nei pazienti che assumono la talidomide insieme al desametasone, ed è ancora ulteriormente maggiore in quelli che assumono la talidomide insieme ad altri agenti chemioterapici. I dati riguardanti l'incidenza di trombosi in pazienti con MM trattati con lenalidomide sono limitati. Gli studi clinici sull'incidenza di TEV in pazienti recidivati/refrattari che assumono la sola lenalidomide hanno evidenziato un tasso di TEV del 3% (53). Tuttavia, la combinazione di lenalidomide con alte dosi di desametasone, in assenza di tromboprofilassi, incrementa il rischio di TEV del 6-75% in pazienti con nuova diagnosi di MM e del 4-15% in pazienti con recidiva di MM (53-56).

Altre terapie concomitanti possono influenzare il rischio trombotico in questi pazienti. L'uso di fattori di crescita eritropoietici in pazienti con MM che ricevono lenalidomide e alte dosi di desametasone incrementa l'incidenza di TEV dal 5% al 23% <sup>(57)</sup>, mentre l'associazione del bortezomib alla lenalidomide riduce l'incidenza di TEV a meno del 2% <sup>(58)</sup>. Si ritiene che il bortezomib possa avere un effetto antitrombotico, poiché promuove la sintesi di ossido nitrico, con conseguente vasodilatazione e ridotta attivazione piastrinica.

Nei pazienti con MM l'incidenza di trombosi è associata ad una sopravvivenza significativamente ridotta, perciò la prevenzione della trombosi è un importante goal nel *management* di questi pazienti <sup>(59)</sup>.

#### Leucemie acute

Nei pazienti con leucemie acute (LA), rispetto alle altre neoplasie ematologiche, vi è un'ampia varietà di manifestazioni cliniche da alterazione dell'emostasi, che variano dalle trombosi venose o arteriose al grave sanguinamento secondario alla coagulazione intravascolare disseminata (CID) con consumo dei fattori della coagulazione e delle piastrine. L'incidenza di queste complicanze varia a seconda del tipo di leucemia, mieloide (LAM) o linfoide (LAL), dal 2,1% al 12,1%  $^{(60\text{-}63)}\!.$  In un ampio studio di coorte su 8.000 pazienti con diagnosi di LA, l'incidenza cumulativa di TEV, riscontrata nei primi due anni era del 5,2% nella LAM e del 4,5% nelle LAL, con la maggior parte degli eventi registrati durante il primo mese dalla diagnosi (64). L'età avanzata, le comorbidità croniche, e la presenza di CVC erano significativamente predittivi di TEV in entrambi i tipi di LA, mentre il sesso femminile era predittivo solo nelle LAM. Lo stesso studio ha evidenziato che l'incidenza di TEV era associata ad un incremento del 40% del rischio di morte entro un anno nei pazienti con LAL, ma non in quelli con LAM.

Una condizione particolare è rappresentata dai pazienti con leucemia acuta promielocitica (LAP), nei quali le manifestazioni trombotiche

ed emorragiche possono avvenire concomitantemente, come parte della stessa sindrome trombo-emorragica (65). Un ruolo importante nell'insorgenza della grave coagulopatia associata alla LAP è attribuito all'aumentata espressione di attività procoagulante da parte delle cellule leucemiche (66). In questi pazienti sono presenti anche alterazioni dei test di routine della coagulazione, come ipofibrinogenemia, aumentati livelli circolanti dei prodotti di degradazione della fibrina, prolungamento dei tempi di protrombina e di trombina (67). L'uso dell'acido trans retinoico (ATRA) per la terapia di induzione della remissione nella LAP ha profondamente modificato la storia clinica di questa malattia (68). Il trattamento con ATRA è in grado di risolvere rapidamente la coagulopatia e di migliorare i parametri emostatici (66). Evidenze recenti mostrano che anche la terapia con arsenico, oltre all'ATRA, ha un benefico effetto sulle complicanze trombo-emorragiche di questi pazienti (69). Tuttavia, le emorragie precoci gravi rimangono la causa più comune di morte durante la terapia di induzione in questi pazienti, con frequenze che variano dal 2,4% al 6,5% (70). L'incidenza di TEV, nell'ambito della coagulopatia della LAP, varia invece dal 5,1 al 16% (61).

Per quanto riguarda la LAL il rischio di TEV è significativamente aumentato sia nelle forme dell'adulto che del bambino (71). L'incidenza fluttua dall'1% al 36% in base ai diversi protocolli di chemioterapia ed anche al tipo di eventi registrati (solo eventi sintomatici oppure eventi rilevati con test diagnostici oggettivi). La maggior parte delle trombosi sintomatiche sono CVC-correlate e colpiscono gli arti superiori. Nei bambini con LAL, l'incidenza di TEV può variare da 1,1% a 36,7%, con una media totale di 3,2%  $^{(60,71\text{-}73)}\mathrm{e},$  nella maggior parte dei casi gli eventi si verificano durante la terapia di induzione con L-Asparaginasi (73). Nei pazienti adulti con LAL viene riportata una incidenza di TEV, durante la terapia di induzione della remissione, del 5,9% (74). Le trombosi del sistema nervoso centrale, in particolare dei seni venosi cerebrali, sono tipicamente associate al trattamento con L-Asparaginasi e si verificano nell'1-3% di questi pazienti (71). Una riduzione del TEV, in adulti con LAL in terapia con L-Asparaginasi, è stata riscontrata nei soggetti che venivano trattati con concentrati di antitrombina (antitrombina vs no antitrombina = 4,5 vs 12,7%, p=0,04) (75).

Come riportato in un recente studio condotto in un gruppo di 84 bambini con nuova diagnosi di LAL, vi sono importanti variazioni, durante chemioterapia, di diversi marcatori emostatici (72). Alla diagnosi, prima dell'inizio della terapia, tutti i bambini con LAL presentano segni di laboratorio di aumentata generazione di trombina, inibizione della fibrinolisi, attivazione endoteliale e segni di infiammazione. Dopo l'inizio della chemioterapia di induzione, i marcatori di generazione di trombina ed i livelli di citochine infiammatorie diminuiscono significativamente, mentre i marcatori di attivazione endoteliale aumentano (in particolare in presenza anche degli steroidi). Tali dati evidenziano l'effetto benefico della riduzione della massa

tumorale sulla trombino-generazione, mentre suggeriscono la persistenza di un danno endoteliale da parte della chemioterapia.

#### Malattie mieloproliferative

Le MPN sono disordini clonali delle cellule staminali ematopoietiche caratterizzati da aumentati livelli di cellule mieloidi differenziate (leucociti, eritrociti, piastrine) nel sangue periferico, secondari alla proliferazione incontrollata clonale delle cellule progenitrici ematopoietiche. Secondo la classificazione WHO, le MPN comprendono le neoplasie Philadelphia negative (Ph-) quali la PV, la TE e la mielofibrosi primitiva (MFP) (76-77). Negli ultimi anni sono state individuate diverse mutazioni coinvolte nella patogenesi delle MPN (78). La TE e la PV, a differenza della MFP, hanno un andamento clinico relativamente favorevole (79), con un'aspettativa di vita ragionevolmente lunga (in particolare la TE), tuttavia l'alta incidenza di complicanze trombotiche e, in misura minore, di emorragie, possono avere un impatto molto forte sull'aspettativa di vita e anche sulla qualità di vita di questi pazienti (80-81). La patogenesi dell'attivazione della coagulazione del sangue in queste malattie è ancora oggetto di studio. Molte anomalie delle cellule vascolari (piastrine, eritrociti, leucociti, e cellule endoteliali) sono coinvolte nei meccanismi di ipercoagulabilità sistemica in questa patologia, così come pure l'aumento della produzione di microparticelle procoagulanti, e la presenza di una resistenza acquisita alla proteina C attivata (Figura 2). In questi pazienti, la presenza di fattori di rischio clinici noti, come una pregressa storia di trombosi e l'età >60 anni, influenzano l'approccio clinico e terapeutico. Secondo lo studio ECLAP (European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia), l'incidenza di complicanze cardiovascolari è maggiore nei pazienti con PV ed età >65 anni (5% pazienti-anno, p<0,006) o con una pregressa trombosi (4,93% paziente-anno, p=0,0017) rispetto a soggetti più giovani senza una storia di trombosi (2,5% pazienti-anno) (83). Più di recente, fattori di rischio come la leucocitosi e la presenza della mutazione JAK2V617F, oltre che la presenza di fattori di rischio cardiovascolari generici (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete e fumo), sono stati presi in considerazione per una più puntuale stratificazione e identificazione del livello di rischio trombotico in questi pazienti (84-85). Tre diverse meta-analisi hanno valutato il ruolo della mutazione JAK2V617F nel rischio di trombosi dei pazienti con TE (86-88). Tutti questi studi suggeriscono che la mutazione JAK2V617F si associa ad un rischio 1,8 volte maggiore di trombosi in questi pazienti. Recentemente, l'associazione tra la mutazione JAK2V617F e la trombosi è stata anche confermata da uno studio coreano multicentrico retrospettivo effettuato su 239 pazienti (89).

Pochi dati sono disponibili circa il ruolo della mutazione nei pazienti con PV. Dal momento che l'utilizzo di farmaci mielosoppressivi (idrossiurea) è efficace nel ridurre l'incidenza di trombosi e di emorragie in questi pazienti, ma può anche aumentare il rischio di trasformazione leucemica, il loro utilizzo deve essere strettamente

guidato dal calcolo del rischio trombotico nel singolo paziente. Le manifestazioni cliniche della trombosi nelle MPN possono variare da disturbi lievi del microcircolo a quadri gravi di trombosi arteriose e venose. L'incidenza di trombosi (arteriosa, venosa e disturbi del microcircolo) alla diagnosi è di circa dell'11-25% nei pazienti con TE e del 12-39% nei pazienti con PV. Le trombosi arteriose, che rappresentano il 60-70% degli eventi trombotici delle MPN, includono l'ictus ischemico, l'infarto del miocardio e l'occlusione arteriosa periferica. Lo studio ECLAP ha mostrato una mortalità cardiovascolare (soprattutto malattia coronarica) del 41% di tutte le morti (1,5 morti per 100 persone/anno). Gli eventi trombotici venosi includono la TVP degli arti inferiori, l'EP, le trombosi addominali (epatica, portale e mesenterica) e cerebrali. Nella PV, le trombosi ve-

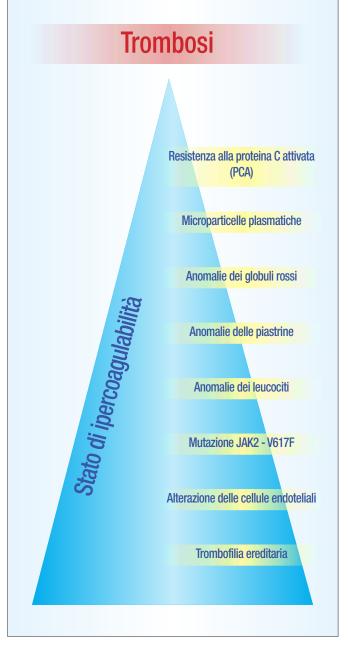


Figura 2 – Possibili meccanismi patogenetici della trombosi in pazienti con MPN. (82)

nose sono relativamente comuni e costituiscono circa un terzo di tutti gli eventi. La prevalenza delle trombosi splancniche e cerebrali è di solito elevata nei pazienti con MPN, e queste manifestazioni sono spesso un sintomo di esordio della malattia, ancora prima della diagnosi (90-91). Infatti le MPN sono la causa più comune di trombosi delle vene splancniche, rappresentando circa il 50% dei casi di BCS e il 25% dei casi di PVT. Le MPN associate alla BCS e alla PVT hanno caratteristiche uniche rispetto alle MPN classiche, come l'insorgenza in giovane età, la predominanza nel sesso femminile nella PV e la presenza di un emocromo normale, che qualche volta rendono la diagnosi della MPN molto impegnativa (92). Tipico della TE è il coinvolgimento del microcircolo, che si manifesta con eritromelalgia, attacco ischemico transitorio cerebrale, difetti transitori della vista e dell'udito, cefalea ricorrente, parestesie periferiche (93). Sintomi focali come la disartria, la cecità transitoria e la paresi transitoria delle estremità sono meno comuni. La frequenza cumulativa di trombosi non-fatali, riportato nello studio ECLAP, era di 3,8 eventi per 100 persone per anno, senza differenze tra trombosi arteriose e venose (83). Recentemente il trial Cytoreductive Therapy in Polycythemia Vera (CYTO-PV) (94) ha mostrato un rischio cumulativo di trombosi di circa la metà rispetto a quello osservato nello studio ECLAP, probabilmente dovuto ad un migliore controllo, negli anni più recenti, dei fattori di rischio cardiovascolari e un più appropriato utilizzo della terapia citoriduttiva con idrossiurea. Inoltre lo studio CYTO-PV dimostra che i pazienti con un ematocrito inferiore al 45% hanno una minore incidenza di morte per eventi cardiovascolari e trombosi rispetto a quelli con un ematocrito tra 45 e 50% (94). Per quanto riguarda gli eventi trombotici nei pazienti con TE, un recente studio, su 891 pazienti, ha mostrato che la percentuale di eventi trombotici fatali e non fatali era pari a 1,9% pazienti-anno (95). In particolare, l'incidenza di eventi arteriosi non fatali (1,2% pazientianno) era più alta rispetto agli eventi venosi (0,6% pazienti-anno). Nei pazienti con MFP, l'incidenza cumulativa di complicanze trombotiche non fatali e di morti per patologie cardiovascolari era di 2,33 eventi per 100 persone-anno. In questi pazienti, il tasso di eventi trombotici relativamente basso potrebbe dipendere da altri eventi concomitanti come la trasformazione in leucemia acuta o altre complicanze maggiori non cardiovascolari compresa la morte precoce (80).

#### Terapia del TEV nelle neoplasie ematologiche

Il trattamento standard del TEV nei pazienti oncologici differisce da quello nei pazienti non oncologici. Infatti, mentre la fase iniziale della terapia (i primi 5-7 giorni), basata sull'uso delle eparine, è invariata (96-97), tuttavia la fase prolungata è differente. Infatti il trattamento anticoagulante a lungo termine con gli AVK si è dimostrato, in questi pazienti, meno efficace nel prevenire le recidive trombotiche e meno sicuro sul versante emorragico rispetto alle BPM. Pertanto nuovi schemi di terapia, basati sull'uso prolungato dell'EBPM nei successivi 3-6 mesi del trattamento, sono stati valutati mediante studi

clinici controllati randomizzati. I risultati di tali studi hanno dimostrato una superiorità della terapia prolungata con le EBPM nel prevenire le recidive trombotiche nei pazienti oncologici, senza incrementare il rischio emorragico. Pertanto tale schema con le EBPM sia nella fase acuta che in quella prolungata costituisce attualmente il trattamento di prima scelta in questi pazienti (98). Non vi sono al momento studi clinici ad hoc sulla terapia del TEV in oncologia con i nuovi anticoagulanti inibitori diretti della trombina o del fattore X. Nei pazienti con neoplasie ematologiche e TEV (99-100), l'uso di alte dosi di chemioterapia e, nelle leucemie acute, anche l'imponente coinvolgimento midollare, determinano profonde piastrinopenie, più o meno prolungate, con significativo incremento del rischio emorragico. Pertanto la terapia del TEV in tali condizioni è particolarmente complessa. In mancanza di studi clinici ad hoc, alcune raccomandazioni per la standardizzazione di regimi di riduzione della dose e/o la sospensione temporanea delle EBPM, in accordo con il grado di piastrinopenia, sono state fornite sulla base di opinioni di esperti (101): una riduzione del 50% è suggerita con una conta piastrinica inferiore a 50x109/l, e una sospensione temporanea delle EBPM è suggerita con una conta piastrinica inferiore a 20x10<sup>9</sup>/l. Un caso particolare è rappresentato dalla coagulopatia associata alla LAP, la cui gestione rimane complessa e incerta. Le raccomandazioni più recenti indicano che, quando si sospetta una LAP, tre azioni devono essere intraprese immediatamente:

- iniziare la terapia differenziante con acido tutto-trans-retinoico (ATRA);
- somministrare la terapia di supporto con trasfusioni di plasma e piastrine;
- confermare la diagnosi di LAP con l'analisi molecolare (65, 102-103). Attualmente, la trasfusione di piastrine a scopo profilattico è parte essenziale della terapia di supporto ed ha l'obiettivo di mantenere la conta piastrinica >20x109/l nei pazienti asintomatici e > 50x109/l nei pazienti con segni di sanguinamento (67, 104). Il ruolo dell'eparina non è definito. Non esistono studi sistematici sull'uso delle EBPM o dei nuovi anticoagulanti (inibitori del fattore Xa e IIa, irudina, fondaparinux) per il trattamento della sindrome tromboemorragica associata alla LAP. Altri regimi terapeutici, come gli agenti antifibrinolitici o gli inibitori delle proteasi (es. l'aprotinina), sono stati considerati, ma non vi sono dati provenienti da studi clinici randomizzati. L'ampio studio spagnolo su pazienti con LAP, denominato PETHEMA, mostra l'inefficacia degli antifibrinolitici sulla mortalità da emorragia in questa leucemia (70).

Altri casi particolari riguardano il trattamento della trombosi nelle MPN, che coinvolge diverse strategie antitrombotiche, applicate in base ai fattori di rischio, al tipo di trombosi e alla presenza di disturbi del microcircolo. In particolare, per la profilassi e la terapia degli eventi trombotici arteriosi, si utilizzano farmaci antiaggreganti piastrinici (aspirina, ticlopidina e clopidogrel), da soli o in combina-

zione con farmaci citoriduttivi, mentre per la profilassi e il trattamento del TEV, si utilizzano farmaci anticoagulanti (EBPM e AVK). La terapia del TEV in pazienti con TE o PV, in assenza di controindicazioni all'anticoagulazione, segue le raccomandazioni standard e consiste nella fase iniziale in cui si somministra ENF o EBPM, seguita dall'anticoagulazione con AVK per un minimo di 3-6 mesi. I farmaci antipiastrinici, in particolare l'aspirina, si sono dimostrati efficaci nel controllare i sintomi dovuti ai disturbi del microcircolo, tipici di queste malattie. Non esistono ad oggi raccomandazioni per il monitoraggio della terapia antiaggregante. Tuttavia nei pazienti con TE e PV è importante controllare il numero delle piastrine, poiché una conta piastrinica elevata, > 1.500.000/µl, si associa ad alto rischio emorragico, e pertanto in questi casi la terapia antiaggregante è controindicata (105).

## Trombocitopenia indotta da eparina

L'ampio utilizzo delle eparine per la profilassi e la terapia del TEV, in particolare nel paziente oncologico, impone l'allerta e la conoscenza della trombocitopenia indotta da eparina (Heparin Indiced Thrombocytopenia, HIT), una complicanza fortunatamente non frequente della terapia eparinica, ma che rappresenta la più importante e comune trombocitopenia da farmaci e può manifestarsi con quadri clinici di trombosi devastanti. La piastrinopenia si manifesta fra 5 e 14 giorni dall'inizio del trattamento eparinico ed è caratterizzata da una riduzione superiore al 50% del numero di piastrine, non attribuibile ad altre cause (106). La diminuzione delle piastrine è in genere più modesta rispetto ad altre trombocitopenie e solo nel 10-15% dei casi il numero delle piastrine scende al di sotto di 20x10<sup>9</sup>/l. Si tratta di un evento avverso su base immunologica in cui la presenza di anticorpi diretti contro il complesso eparina/fattore piastrinico 4 (PF4) determina l'attivazione delle piastrine con conseguente produzione di trombina. Tutto ciò fa sì che una delle principali manifestazioni dell'HIT sia rappresentata dalle trombosi venose e/o arteriose, presenti in almeno il 50% dei casi.

La trombocitopenia rappresenta l'evento più frequente, essendo presente nel 90% circa dei pazienti che sviluppano la produzione di tali anticorpi (107). Si tratta di una condizione in cui è essenziale una diagnosi tempestiva in quanto la pronta interruzione dell'eparina e il ricorso a terapie anticoagulanti alternative consentono di prevenire le complicanze trombotiche, con riduzione dal 23 all'1,1% della mortalità e dal 61 al 7,4% della morbilità (108-109). La trombocitopenia si risolve nell'arco di 5-15 giorni dalla sospensione del trattamento eparinico, mentre gli anticorpi persistono più a lungo, in genere 60-80 giorni. L'aumentato rischio trombotico si mantiene quindi per diversi giorni anche dopo sospensione della terapia con eparina, per cui in caso di HIT non è sufficiente sospendere la somministrazione del farmaco. Per prevenire lo svi-

luppo di nuovi eventi è necessario impostare una terapia anticoagulante alternativa con un farmaco che non venga riconosciuto dagli anticorpi (assenza di cross-reattività con eparina). In mancanza di tale terapia vi è un aumento del rischio di eventi tromboembolici che varia dal 20 al 50% in relazione alla popolazione in esame. La HIT rappresenta una complicanza severa di una terapia estremamente comune: la sua presenza dovrebbe essere sospettata in tutti i pazienti in terapia eparinica che manifestino una riduzione del numero delle piastrine di almeno il 50% rispetto al valore basale o trombosi.

Data l'importanza che ha l'inizio tempestivo del trattamento anticoagulante, è importante ricorrere a un modello di anamnesi strutturata (valutazione della probabilità clinica pre-test) e all'appropriato utilizzo dei test diagnostici disponibili. L'adozione delle raccomandazioni proposte dalle linee guida disponibili si traducono in una riduzione del rischio per i pazienti (110). Come in tutti i casi di sviluppo di una ipersensibilità nei confronti di un farmaco, è necessario sempre evitare una successiva esposizione all'eparina. Anche se la presenza degli anticorpi è transitoria bisogna tenere presente che le conseguenze di una ricaduta di HIT possono essere catastrofiche (trombosi arteriose e venose, embolia massiva, gangrena, ecc) per cui in questi soggetti è necessario ricorrere a un trattamento anticoagulante alternativo. Andrebbero impiegati farmaci a basso rischio di HIT come la lepirudina (non più disponibile in commercio) e l'argatroban. Tuttavia, pochi dati sono presenti in letteratura sull'utilizzo di questi farmaci. Per la profilassi del TEV in pazienti con pregressa HIT, può essere suggerito l'impiego di fondaparinux, eseguendo il monitoraggio della conta piastrinica, oppure degli AVK o del dermatan solfato. Per quanto riguarda, invece, la terapia della HIT, quando il sospetto di questa diagnosi è fondato, sia in presenza che in assenza di fenomeni trombotici, è indispensabile sospendere immediatamente il trattamento con eparina e valutare l'introduzione di un anticoagulante alternativo (111). Gli AVK sono controindicati nella HIT acuta, poiché paradossalmente si associano a peggioramento delle trombosi e ad un maggior rischio di gangrene delle estremità (112). I farmaci anticoagulanti alternativi utilizzabili sono rappresentati dagli inibitori diretti della trombina (come la lepirudina [non più disponibile], la bivalirudina e l'argatroban), e gli eparinoidi, come il danaparoid (non disponibile in Italia). Non ci sono esperienze formali con i nuovi anticoagulanti orali diretti.

## Conclusioni

Il tromboembolismo venoso costituisce una vera e propria emergenza clinica e la sua diagnosi e trattamento devono far parte del bagaglio clinico dell'ematologo. Le manifestazioni trombotiche in sedi atipiche, come le trombosi cerebrali e quelle splancniche, sono una sfida dal punto di vista diagnostico e terapeutico per la

loro rarità, ma si verificano in particolar modo in associazione con malattie ematologiche, come le neoplasie mieloproliferative e l'emoglobinuria parossistica notturna. Inoltre, nei pazienti con neoplasie ematologiche (linfomi, mieloma multiplo, leucemia acuta e malattie mieloproliferative) le complicanze trombotiche sono frequenti e hanno un significativo impatto sulla morbilità e mortalità. Pertanto, in questi pazienti è necessaria una adeguata profilassi antitrombotica. Inoltre, nei pazienti con malattie onco-

ematologiche, che sono ad alto rischio di trombocitopenia e complicanze emorragiche, la tromboprofilassi, primaria e secondaria, può essere complessa. Pertanto, una stima accurata del rischio di TEV nel singolo paziente è clinicamente importante al fine di indirizzare la tromboprofilassi nei soggetti ad alto rischio.

A questo scopo diversi modelli di valutazione del rischio, che incorporano sia i fattori di rischio clinici che marcatori biologici, sono sotto validazione.

#### Bibliografia

- Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost. 2005;3(8):1611-7.
- 2. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2010;363(3):266-74.
- Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2010;153(8):523-31.
- Tan M, Mos IC, Klok FA, Huisman MV. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolim in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. Br J Haematol. 2011;153(2):168-78.
- Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, Leibson CL, Petterson TM, Bailey KR. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. Thromb Res. 2010;126(5):373-8.
- Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. Blood Rev. 2014;18(3):123-33.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:7S-47S.
- Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. J Intern Med. 2014;275(1):1-11.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med. 2005;352(17):1791-8.
- 10. Dentali F, Ageno W. Cerebral vein thrombosis. Intern Emerg Med. 2010;5(1):27-32.
- Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. Blood. 2006;108(4):1129-34.
- Selim M, Caplan LR. Radiological diagnosis of cerebral venous thrombosis. Front Neurol Neurosci. 2008;23:96-111.
- Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. Blood. 2006;107(7):2766-73.
- Treadwell SD, Thanvi B, Robinson TG. Stroke in pregnancy and the puerperium. Postgrad Med J. 2008;84(991):238-45.
- Passamonti SM, Biguzzi E, Cazzola M, Franchi F, Gianniello F, Bucciarelli P, et al. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2012;10(6):998-1003.
- 16. Almdal TP, Sorensen TI. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalization registry data. The Danish Association for the Study of the Liver. Hepatology. 1991;13(4):650-5.
- 17. Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. World J Gastroenterol. 2006;12(13):2115-9.
- **18.** De Stefano V, Martinelli I. Abdominal thromboses of splanchnic, renal and ovarian veins. Best Pract Res Clin Haematol. 2012;25(3):253-64.
- **19.** Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. J Hepatol. 2003;38(3):364-71.
- Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. Ann Intern Med. 2009;151(3):167-75.
- 21. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al.

- Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. Gastroenterology. 2001;120(2):490-7.
- Dentali F, Ageno W, Witt D, Malato A, Clark N, Garcia D, et al. Natural history
  of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a
  multi-centre, retrospective cohort study. Thromb Haemost. 2009;102(3):501-4.
- Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(2):200-5.
- Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. Br J Surg. 2008;95(10):1245-51.
- Brancatelli G, Vilgrain V, Federle MP, Hakime A, Lagalla R, Iannaccone R, et al. Budd-Chiari syndrome: spectrum of imaging findings. AJR Am J Roentgenol. 2007;188(2):W168-76.
- 26. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. Blood. 2000;96(7):2364-8.
- 27. Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis. Thromb Haemost. 2008;99(4):675-82.
- Valla D, Le MG, Poynard T, Zucman N, Rueff B, Benhamou JP. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. Gastroenterology. 1986;90(4):807-11.
- Martinelli I, De Stefano V. Extra-abdominal venous thromboses at unusual sites. Best Pract Res Clin Haematol. 2012;25(3):265-74.
- Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation. 2003;107(23 Suppl 1):I17-21.
- 31. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, òFallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Archives of internal medicine. 2000;160(6):809-15.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2006;24(3):484-90.
- **33.** Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-8.
- 34. Semrad TJ, òDonnell R, Wun T, Chew H, Harvey D, Zhou H, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. J Neurosurg. 2007;106(4):601-8.
- Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol. 2009;22(1):9-23.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer. 2007;110(10):2339-46.
- 37. Falanga A, Marchetti M. Anticancer treatment and thrombosis. Thromb Res. 2012;129(3):353-9.
- Goldschmidt N, Linetsky E, Shalom E, Varon D, Siegal T. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. Cancer. 2003;98(6):1239-42.
- 39. Lekovic D, Miljic P, Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in

- patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. Thromb Res. 2010;126(6):477-80.
- Yokoyama K, Murata M, Ikeda Y, Okamoto S. Incidence and risk factors for developing venous thromboembolism in Japanese with diffuse large B-cell lymphoma. Thromb Res. 2012;130(1):7-11.
- **41.** Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano G, Storti S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. Blood. 2010;115(26):5322-8.
- Komrokji RS, Uppal NP, Khorana AA, Lyman GH, Kaplan KL, Fisher RI, et al. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2006;47(6):1029-33.
- 43. Park LC, Woo SY, Kim S, Jeon H, Ko YH, Kim SJ, et al. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: Results from a prospective cohort study with Asian population. Thromb Res. 2012;130(3):e6-12.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer. 2005;104(12):2822-9.
- **45.** Athale UH, Nagel K, Khan AA, Chan AKC. Thromboembolism in children with lymphoma. Thromb Res. 2008;122(4):459-65.
- 46. Ottinger H, Belka C, Kozole G, Engelhard M, Meusers P, Paar D, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. Eur J Haematol. 1995;54(3):186-94.
- Zhou X, Teegala S, Huen A, Ji Y, Fayad L, Hagemeister FB, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. Am J Med. 2010;123(10):935-41.
- 48. Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A, Terpos E, Delimbassi S, Anagnostopoulos N, et al. Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). Leukemia 2009;23(6):1152-570.
- Kristinsson SY. Thrombosis in multiple myeloma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010(1):437-44.
- **50.** Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2011;9(4):653-63.
- 51. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. Mayo Clinic proceedings. 2005;80(12):1568-74.
- **52.** El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. Thromb Haemost. 2007;97(6):1031-6.
- **53.** Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. Blood. 2006;108(10):3458-64.
- Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M, Falco P, Palumbo A. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. Cancer. 2008;112(7):1522-8.
- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357(21):2123-32.
- 56. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007;357(21):2133-42.
- Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. N Engl J Med. 2006;354(19):2079-80.
- 58. Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11(2):228-36.
- Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, Schulman S, Landgren O. Thrombosis is associated with inferior survival in multiple myeloma. Haematologica.

- 2012;97(10):1603-07.
- **60.** Ziegler S, Sperr WR, Knöbl P, Lehr S, Weltermann A, Jäger U, et al. Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis. Thromb Res. 2005;115(1-2):59-64.
- 61. De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH. 2005;3(9):1985-92.
- 62. Melillo L, Grandone E, Colaizzo D, Cappucci F, Valvano MR, Cascavilla N. Symptomatic venous thromboembolism and thromboephilic status in adult acute leukemia: a single-center experience of 114 patients at diagnosis. Acta Haematol. 2007;117(4):215-20.
- 63. Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, Koenigsmann M, Lutze G, Franke A. Increased risk of venous thromboembolism in patients with acute leukaemia. Br J Cancer. 2006;94(2):200-2.
- **64.** Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. Blood. 2009;113(17):3911-17.
- Falanga A, Russo L, Tartari CJ. Pathogenesis and treatment of thrombohemorrhagic diathesis in acute promyelocytic leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1):e2011068.
- **66.** Falanga A, Iacoviello L, Evangelista V, Belotti D, Consonni R, D'Orazio A, et al. Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia administered all-trans-retinoic acid. Blood. 1995;86(3):1072-81.
- 67. Falanga A, Rickles FR. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in Hematologic Malignancies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:165-71.
- 68. Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, Barbui T, Mandelli F. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. Blood. 1990;75(11):2112-7.
- Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013;369(2):111-21.
- 70. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. Blood. 2008;111(7):3395-402.
- Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2007;138(4):430-45.
- Giordano P, Molinari AC, Del Vecchio GC, Saracco P, Russo G, Altomare M, et al. Prospective study of hemostatic alterations in children with acute lymphoblastic leukemia. Am J Hematol. 2010;85(5):325-30.
- 73. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood. 2006;108(7):2216-22.
- 74. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Donati MB. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukemia: results from a meta-analysis. Thromb Haemost. 2007;5(3):621-3.
- 75. Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, Bulabois C-E, Bologna S, Bernard M, et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. Haematologica. 2008;93(10):1488-94.
- Wadleigh M, Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria. Int J Hematol. 2010;91(2):174-9.
- Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2013;88(6):507-16.
- Them NC, Kralovics R. Genetic Basis of MPN: Beyond JAK2-V617F. Curr Hematol Malig Rep. 2013;8(4):299-306.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the Inter-

- national Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009;113(13):2895-901.
- Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. Blood. 2010;115(4):778-82.
- Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:571-81.
- **82.** Falanga A, Marchetti M. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms. Semin Thromb Hemost. 2014;40(3):348-58.
- Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J Clin Oncol. 2005;23(10):2224-32.
- 84. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011;29(6):761-70.
- 85. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2011;86(3):292-301.
- Ziakas PD. Effect of JAK2 V617F on thrombotic risk in patients with essential thrombocythemia: measuring the uncertain. Haematologica. 2008;93(9):1412-4.
- 87. Dahabreh IJ, Zoi K, Giannouli S, Zoi C, Loukopoulos D, Voulgarelis M. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. Leukemia research. 2009;33(1):67-73.
- **88.** Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Buller HR, Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. Thrombosis research. 2009;124(4):409-17.
- **89.** Lee HS, Park LC, Lee EM, Lee SJ, Shin SH, Im H, et al. Incidence rates and risk factors for vascular events in patients with essential thrombocythemia: a multicenter study from Korea. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012;12(1):70-5.
- Reikvam H, Tiu RV. Venous thromboembolism in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Leukemia. 2012;26(4):563-71.
- Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. Br J Haematol. 2013;162(6):730-47.
- **92.** Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. Blood. 2008;111(10):4922-9.
- Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol. 2005;128(3):275-90.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 2013;368(1):22-33.
- **95.** Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. Blood. 2011;117(22):5857-59.
- **96.** Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol. 2007;25(34):5490-505.

- 97. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-mole-cular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-53.
- 98. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31(17):2189-204.
- 99. Imberti D, Vallisa D, Anselmi E, Moroni CF, Bertè R, Lazzaro A, et al. Safety and efficacy of enoxaparin treatment in venous thromboembolic disease during acute leukemia. Tumori. 90(4):390-3.
- 100. Herishanu Y, Misgav M, Kirgner I, Ben-Tal O, Eldor A, Naparstek E. Enoxaparin can be used safely in patients with severe thrombocytopenia due to intensive chemotherapy regimens. Leuk Lymphoma. 2004;45(7):1407-11.
- 101. Rickles FR, Falanga A, Montesinos P, Sanz MA, Brenner B, Barbui T. Bleeding and thrombosis in acute leukemia: What does the future of therapy look like? Thromb Res. 2007;120 (2):S99-S106.
- 102. Breccia M, Latagliata R, Cannella L, Minotti C, Meloni G, Lo-Coco F. Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyelocytic leukemia: association with high WBC count, late diagnosis and delayed treatment initiation. Haematologica. 2010;95(5):853-4.
- **103.** Falanga A, Marchetti M, Barbui T. All-trans-retinoic acid and bleeding/thrombosis. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33(1):19-21.
- 104. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in hematologic malignancies. In: Khorana AA, Francis CW, eds. Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment. New York: Informa Healthcare, 2008:131-49.
- 105. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Perez-Andreu V, Hernandez-Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. Blood. 2010;116(8):1205-10.
- 106. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med. 2006;355(8):809-17.
- 107. Mattioli AV. [Heparin-induced thrombocytopenia: implications for cardiologist]. G Ital Cardiol (Rome). 2006;7(10):675-83.
- **108.** Shuster TA, Silliman WR, Coats RD, Mureebe L, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia: twenty-nine years later. J Vasc Surg. 2003;38(6):1316-22.
- **109.** Almeida JI, Coats R, Liem TK, Silver D. Reduced morbidity and mortality rates of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome. J Vasc Surg. 1998;27(2):309.
- 110. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e495S-530S.
- **111.** Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. Arch Intern Med. 2004;164(4):361-9.
- **112.** Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson JE, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. Arch Intern Med. 2004;164(1):66-70.

#### **Parole Chiave**

Tromboembolismo venoso, neoplasie ematologiche, trombosi splancnica, malattie mieloproliferative, trombocitopenia indotta da eparina.

#### Indirizzi per la corrispondenza

Anna Falanga A.O. Papa Giovanni XXIII Piazza O.M.S., 1 24127 Bergamo Tel. (+39) 035 2673663 E-mail: annafalanga@yahoo.com

# **Emergenze** infettive



Corrado Girmenia, Federico Vozella, Luigi Petrucci

Dipartimento di Ematologia, Oncologia, Anatomia Patologica e Medicina Rigenerativa, Azienda Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

#### **Introduzione**

Le infezioni rappresentano storicamente una delle principali complicanze che insorgono in pazienti affetti da malattie del sangue, soprattutto emopatie maligne. Nonostante i grandi progressi nella prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni ottenuti a partire dagli anni '70, quando sono stati condotti i primi grandi studi clinici in ambito oncoematologico, esse continuano a rappresentare una emergenza nel contesto della cura della malattia di base in quanto gravate di elevata morbosità e mortalità, con una considerevole influenza sulla qualità di vita dei pazienti e sui costi complessivi (1-7). La crescente aggressività del trattamento delle emopatie maligne si è tradotta nell'adozione di protocolli di chemioterapia antineoplastica più intensivi e tossici e nella estensione delle indicazioni al trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE). Tutto ciò comporta un cambiamento nelle popolazioni a rischio infettivo e nella epidemiologia delle stesse infezioni.

Per alcuni decenni il principale obiettivo del controllo delle infezioni in ematologia era di contrastare la rapida letalità e importanti risultati sono stati raggiunti grazie agli studi clinici che hanno portato alla ottimizzazione delle strategie di profilassi, diagnosi e terapia. La semplice febbre in corso di neutropenia rappresentava una vera emergenza in quanto ad evoluzione frequentemente e rapidamente fatale tanto da imporre l'uso immediato ed empirico di una terapia antimicrobica ad ampio spettro prima ancora di ottenere qualsiasi tipo di documentazione clinica o microbiologica quale guida ad un trattamento mirato. Il principale compito di chi si occupava delle complicanze infettive in oncoematologia era di fronteggiare la rapida letalità con interventi immediati ed intensivi, raramente impiegati in altre categorie di pazienti immunocompromessi.

Nel corso degli anni si è notevolmente modificata la filosofia di approccio alle gravi infezioni che insorgono nei pazienti con malattie del sangue. I progressi nella profilassi, diagnosi e terapia hanno permesso di ridimensionare il significato di emergenza di tali complicanze. La mortalità direttamente e rapidamente correlata alle infezioni si è notevolmente ridotta, pertanto tali complicanze ven-

gono spesso considerate un dilemma diagnostico-terapeutico più che una emergenza clinica da affrontare empiricamente in tempi rapidi. Infatti, le strategie antinfettive oggi non hanno come obiettivo il solo controllo a breve termine della complicanza, ma devono tener conto anche dell'outcome complessivo e a lungo termine del paziente, mirando soprattutto al proseguimento del programma di cura della malattia di base. In sostanza, la cura di una grave infezione in un paziente affetto da una malattia oncoematologica non può essere considerata un evento a se stante ma deve armonizzarsi con gli obiettivi di cura della emopatia stessa. Questo moderno approccio alle infezioni, tuttavia, deve tenere conto dei cambiamenti epidemiologici locali e globali con l'emergenza di nuovi patogeni e nuove sindromi infettive a volte drammatiche e rapidamente evolutive, che comportano la necessità di interventi spesso aggressivi. Oltre a ben note gravi infezioni che continuano a complicare il decorso di cura delle malattie oncoematologiche, ci troviamo a dover fronteggiare emergenze infettive, un tempo sconosciute o poco frequenti, che impongono il continuo adeguamento delle strategie di controllo delle infezioni. L'obiettivo di questo articolo è di trattare le attualità in tema di emergenze infettive nei pazienti oncoematologici alla luce dei recenti fenomeni epidemiologici, ed in funzione delle moderne strategie diagnostiche e terapeutiche di tali complicanze.

# Fattori di rischio ed epidemiologia

La neutropenia, l'alterazione della immunità cellulare, l'ipogammaglobulinemia, la riduzione della funzione splenica e l'interruzione delle barriere mucose e cutanee legate alla malattia di base e agli effetti dei trattamenti chemioterapici e immunosoppressivi, rappresentano i principali fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni batteriche, fungine e virali nei pazienti affetti da malattie del sangue (8-10). Fra questi, la neutropenia, se grave e prolungata, svolge un ruolo fondamentale soprattutto per l'insorgenza delle infezioni batteriche e fungine. Il rischio infettivo correlato alla neutropenia e le conseguenti strategie di prevenzione e terapia antinfettiva sono oggi ben definiti in quanto tale fattore di rischio è quantificabile in relazione al numero dei granulociti neutrofili e alla durata del loro deficit: un paziente si considera a rischio moderato quando il numero di neutrofili è tra 1000 e 500 /mmc, a rischio elevato quando il numero di granulociti neutrofili è inferiore a 500/mmc per una durata superiore ad una settimana o inferiore a 100/mmc per meno di una settimana e a rischio molto elevato quando il numero di granulociti neutrofili è inferiore a 100/mmc per più di due settimane.

Tali livelli di rischio permettono di scegliere strategie di sorveglianza, profilassi e terapia antimicrobica ben codificate. Ovviamente, più la neutropenia è profonda e prolungata, maggiore è il rischio di gravi emergenze infettive soprattutto se sono presenti altre comorbidità o condizioni predisponenti. Diversamente dalla neutropenia, gli altri fattori di rischio infettivo che sono stati menzionati sono più difficili da quantificare, pertanto i conseguenti atteggiamenti clinici sono meno codificati e lasciati spesso alla soggettiva valutazione del clinico per ogni singolo paziente. La valutazione del rischio infettivo è ancor più complessa quando più fattori di rischio sono presenti nello stesso paziente, eventualità molto frequente soprattutto nelle emopatie maligne. La difficile quantificazione del rischio in alcune categorie di pazienti rappresenta un problema in quanto rende complessa la scelta di specifiche misure di prevenzione e controllo delle infezioni che possono quindi rappresentare emergenze cliniche inaspettate, difficili da prevedere e gestite in maniera soggettiva. I batteri sono la più frequente causa di infezione nei pazienti affetti da patologie ematologiche maligne e non. Nel corso degli anni l'eziologia di tali infezioni ha subito delle significative fluttuazioni. Tra la metà degli anni '70 e la metà degli anni '90 si è verificata una considerevole riduzione delle batteriemie da bacilli Gram-negativi che nell'arco di 20 anni sono passate dal 70% al 30% di tutte le batteriemie a favore di una progressiva crescita delle batteriemie da cocchi Gram-positivi, in particolare stafilococchi coagulasi negativi, che dalla metà degli anni '80 sono divenuti gli agenti eziologici predominanti delle batteriemie nei pazienti neutropenici. Tuttavia, i dati epidemiologici di diversi studi condotti negli ultimi 10 anni mostrano una nuova inversione della tendenza con un graduale incremento dei bacilli Gram-negativi come causa di batteriemia ed una proporzionale riduzione dei cocchi Gram-positivi. Attualmente gli stafilococchi coagulasi negativi ed Escherichia coli rappresentano i due patogeni più frequentemente isolati dal sangue (6,7,11).

Numerosi studi epidemiologici dimostrano la crescente incidenza delle infezioni invasive sostenute da lieviti e funghi filamentosi in varie categorie di pazienti affetti da malattie del sangue (12-16). Non solo si osserva un aumento di incidenza delle micosi invasive, ma i pazienti vengono colpiti sempre più precocemente nel corso del trattamento della patologia ematologica. Il cambiamento epidemiologico di tali complicanze rilevato nell'ultimo decennio non deriva solo dal crescente numero di pazienti a rischio ma anche dal miglioramento delle strategie diagnostiche che portano a documentare infezioni fungine un tempo difficilmente identificabili (17). Nonostante

nuove specie fungine si stiano rivelando potenziali patogeni particolarmente nei pazienti affetti da leucemia acuta o sottoposti a trapianto allogenico di CSE, le specie del genere Aspergillus (in particolare A. fumigatus, A. flavus, A. terreus e A. niger) rappresentano di gran lunga i principali patogeni essendo gli agenti eziologici di oltre l'80% delle micosi microbiologicamente documentate con localizzazione prevalentemente respiratoria. Le candidosi invasive (in particolare da C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis e C. glabrata) sono la seconda infezione in ordine di frequenza e vengono solitamente documentate dal sangue (18). La scarsa sensibilità degli esami colturali del sangue e la mancanza, o il difficile impiego, di mezzi diagnostici microbiologici alternativi pongono il sospetto di una sottostima delle infezioni invasive da lieviti in alcune categorie di pazienti ad alto rischio. Infezioni sostenute da altri patogeni come gli zigomiceti, Fusarium species, Trichosporon species, Geotrichum capitatum e Scedosporium species si caratterizzano per una elevata aggressività, una scarsa sensibilità ai trattamenti antimicotici e una prognosi generalmente sfavorevole. Tuttavia, queste infezioni micotiche hanno un impatto epidemiologico contenuto anche se occasionalmente sono responsabili di eventi epidemici locali. Le infezioni virali che insorgono in corso di una malattia del sangue possono essere di tipo primario con manifestazioni cliniche temporalmente correlate al contagio o possono derivare dalla riattivazione di virus silenti già presenti nel paziente indipendentemente dalla malattia del sangue (19-22). Questa differenziazione è importante per comprendere il significato clinico degli esami virologici e la definizione dell'approccio terapeutico. Per i virus herpetici, solitamente presenti nel nostro organismo in fase latente, la documentazione nel sangue di antigeni o DNA virale si definisce infezione virale quando non associata a segni clinici. Al contrario, quando sono evidenti localizzazioni di organo (es. polmonite, enterocolite o cerebrite) si parla di malattia virale. La differenziazione tra infezione e malattia deve essere sempre tenuta in considerazione nella gestione clinica di alcune infezioni virali nei pazienti emopatici e nella definizione del carattere di urgenza degli interventi terapeutici. Le infezioni da citomegalovirus (CMV) rappresentano una frequente complicanza in varie categorie di pazienti ma la maggiore rilevanza clinica si osserva nei soggetti sottoposti a trapianto allogenico di CSE nei quali l'incidenza di infezioni da CMV è direttamente correlata allo stato sierologico nei confronti del virus del ricevente e del donatore (22). La rilevanza clinica delle infezioni da CMV dopo trapianto allogenico di CSE, quindi la necessità di un attento monitoraggio e trattamento, non è solo correlata alla importanza di prevenire la malattia virale, ma deriva soprattutto dal fatto che l'infezione virale può entrare a far parte di un delicato ciclo biologico che coinvolge l'attecchimento del trapianto, la Graft versus Host Disease (GvHD), la terapia steroidea ed il rischio per altre infezioni opportunistiche batteriche e fungine. Una riattivazione citomegalica non adeguatamente controllata può scatenare varie altre complicanze dopo il trapianto con esito anche fatale. Negli ultimi

decenni le infezioni da CMV hanno assunto un ruolo rilevante anche nei pazienti affetti da malattie linfoproliferative croniche, come la leucemia linfatica cronica, soprattutto quando sottoposti a trattamenti intensivi (23). Anche per questi pazienti è richiesto un attento monitoraggio ed eventuale trattamento delle infezioni da CMV al fine di evitare lo sviluppo di malattia citomegalica. Tali infezioni in queste categorie di pazienti raramente determinano quadri clinici rapidamente evolutivi tanto da rappresentare una emergenza infettiva. L'associazione tra infezione da virus di *Epstein Barr* (EBV) e insorgenza di determinate malattie linfoproliferative, come ad esempio il linfoma di Burkitt, è nota da molto tempo, ma più recentemente l'attenzione a questo virus deriva dal possibile suo coinvolgimento nella insorgenza di patologie linfoproliferative dopo trapianto allogenico di organo solido o di CSE (24). Queste forme, che possono presentarsi con vario grado di malignità, sono dette Post Transplant Lymphoprolipherative Diseases (PTLD). Il monitoraggio delle infezioni da EBV viene particolarmente praticato nei pazienti che ricevono il trapianto da donatore incompatibile o non correlato i quali sono ad elevato rischio di sviluppare una PTLD in seguito a riattivazione virale quando non adeguatamente trattata. I virus respiratori (virus influenzali A e B, virus respiratorio sinciziale, virus parainfluenzali 1, 2 e 3, rinovirus e adenovirus) sono individuati con varia frequenza come patogeni nella popolazione generale e possono essere responsabili di gravi malattie di acquisizione sia comunitaria che nosocomiale nei pazienti affetti da malattie del sangue (19-21). Alcuni aspetti peculiari delle infezioni da virus respiratori nei pazienti con emopatie maligne o sottoposti a trapianto di CSE sono la prolungata escrezione virale, la elevata frequenza di acquisizione (la probabilità di sviluppare malattia può raggiungere l'80% degli esposti), l'elevata frequenza di polmonite e di mortalità. In particolare, negli ultimi anni è aumentato il livello di attenzione alla epidemiologia delle infezioni da virus influenzali con indicazione alla vaccinazione annuale in gran parte dei pazienti ematologici. Tuttavia, la reale incidenza delle patologie da virus respiratori è probabilmente sottostimata e l'approccio terapeutico risulta spesso subottimale in quanto pochi centri ematologici sono in grado di implementare specifiche strategie diagnostiche e terapeutiche.

# Il dilemma diagnostico-terapeutico

Le infezioni batteriche, fungine e virali sono complicanze variamente osservate nei pazienti ematologici in relazione alla malattia di base, alla fase di trattamento e ai fattori di rischio concomitanti. Anche la presentazione clinica varia in base a tali fattori, tanto che lo stesso tipo di patogeno può causare infezioni con aspetti clinici e prognostici molto eterogenei. Tutti i tipi di infezione sono complicanze clinicamente rilevanti nel contesto della complessa e lunga terapia della emopatia di base, tuttavia, grazie alla migliore conoscenza dei quadri clinici, ai progressi ottenuti nella diagnosi e nella terapia antimicrobica gran parte delle infezioni non rappresentano più una reale emer-

genza, ma piuttosto un dilemma diagnostico-terapeutico finalizzato ad un trattamento mirato da adattare ad ogni singolo paziente. In sostanza le stesse infezioni che un tempo sembravano imporre un trattamento empirico e precoce anche in assenza di chiara documentazione e basato sul solo fattore di rischio, oggi vengono gestite in maniera più ragionata, con l'intento di evitare inutili trattamenti empirici e con l'obiettivo di somministrare terapie mirate, guidate dalla documentazione diagnostica. Un approccio terapeutico non empirico, basato sulla evidenza diagnostica, viene sempre più frequentemente applicato alle infezioni virali e fungine.

Le strategie di diagnostica virologica sono state standardizzate in particolare per le infezioni da CMV e da EBV nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali (22, 24). La ricerca dell'antigene pp65 e del DNA del CMV nel sangue rappresentano strumenti diagnostici fondamentali per guidare ad un trattamento precoce di tali infezioni ed impedire lo sviluppo di gravi malattie localizzate a livello di organo (22). Un atteggiamento simile viene adottato dopo trapianto allogenico di cellule staminali anche per le infezioni da EBV la cui ricerca del DNA tramite diagnostica molecolare è fondamentale per il trattamento precoce delle riattivazioni e la prevenzione delle PTLD (24). Tale approccio diagnostico terapeutico applicato alle infezioni da CMV e da EBV viene definito pre-emptive. Questa strategia ha sostanzialmente sostituito la terapia antivirale empirica o la profilassi alla luce della dimostrazione che un trattamento mirato in base alla documentazione della infezione virale nei pazienti ad alto rischio permette di prevenire lo sviluppo della temibile malattia virale citomegalica e della PTLD correlata all'EBV. Un approccio simile viene attuato per i pazienti con nota infezione da virus epatitici HBV e HCV nei quali un accorto monitoraggio virologico ed una terapia antivirale soppressiva permettono di prevenire la progressione della patologia epatica durante il trattamento della emopatia di base.

Gran parte della diagnostica di altre infezioni virali esogene, come quelle sostenute dai virus respiratori, si basa in genere su indagini molecolari sia dal sangue che da altri campioni biologici sempre in correlazione con il quadro clinico contestuale (19-21). In questi casi l'approccio clinico, nell'ambito di una diagnostica differenziale, può richiedere un atteggiamento interventistico finalizzato ad una documentazione precoce dell'eziologia infettiva. Purtroppo, in considerazione della variabilità di quadri clinici e della non omogenea disponibilità di risorse e competenze dei laboratori di virologia, le strategie diagnostico-terapeutiche sono meno standardizzate per alcune di queste infezioni virali.

Le infezioni fungine nei pazienti oncoematologici e sottoposti a trapianto di CSE rappresentano una complicanza grave e difficile da controllare. Fino a pochi anni orsono la gestione di tali infezioni era gravata dalla scarsa disponibilità di mezzi diagnostici e dalla mancanza di farmaci antifungini efficaci e con tossicità contenuta. L'elevata letalità associata ad infezioni fungine rapidamente progressive, spesso diagnosticate post-mortem, ha portato all'uso empirico della

terapia antifungina basato sostanzialmente sulla febbre e sulla mancata risposta al trattamento empirico antibatterico (17, 25-28). Tale approccio ha comportato l'uso eccessivo, spesso inutile, di terapie antifungine gravate di tossicità senza ottenere dimostrati vantaggi in termine di qualità di vita e sopravvivenza dei pazienti. Nell'ultimo ventennio, grazie alla definizione di strategie basate su nuovi mezzi diagnostici microbiologici e strumentali e alla disponibilità di nuove molecole antifungine molto efficaci e ben tollerabili, sono state ampiamente riviste le indicazioni alla terapia antifungina empirica basata sulla sola persistenza di febbre in corso di neutropenia a favore di un approccio pre-emptive, o addirittura mirato, con una conseguente riduzione dell'uso improprio di antifungini costosi e potenzialmente tossici (17). Una strategia predefinita e condivisa che tenga conto di tutti i mezzi diagnostici microbiologici e radiologici e adattata alle singole categorie di pazienti a differente rischio infettivo permette oggi di scegliere tra i vari antifungini disponibili e di ottimizzare il trattamento. Grazie alla disponibilità di nuovi farmaci antifungini (varie molecole tra le classi dei polieni, triazoli ed echinocandine) ma soprattutto ai progressi nella diagnostica micologica, la prognosi delle infezioni fungine invasive è sensibilmente migliorata passando da una mortalità per infezione ben superiore al 50% ad un successo terapeutico in oltre l'80% dei casi (14,15,29). Ancora oggi, tuttavia, la prognosi dipende dal tipo di patogeno fungino (la mortalità è ancora elevatissima per infezioni sostenute da alcuni funghi come gli zigomiceti, Fusarium species o Scedosporium species), dai fattori di rischio e dalla fase di malattia ematologica del paziente. Recenti studi su ampie popolazioni di pazienti ematologici ad alto rischio, come quelli affetti da leucemia acuta in trattamento chemioterapico intensivo o sottoposti a trapianto allogenico di CSE, dimostrano chiaramente come le attuali strategie antifungine abbiano ridotto sensibilmente la mortalità correlata all'infezione. Uno studio retrospettivo su 198 pazienti consecutivi affetti da leucemia mieloide acuta sottoposti a chemioterapia intensiva seguiti presso due centri ematologici romani durante il periodo 2007-2010 ha dimostrato una mortalità attribuibile ad infezione fungina provata o probabile inferiore al 15% (15). Tuttavia, l'insorgenza di una infezione fungina durante la chemioterapia di induzione, pur non essendo associata ad un significativo aumento di mortalità a breve termine, rappresentava una variabile indipendente predittiva per una minore sopravvivenza a tre anni dall'insorgenza della malattia ematologica con un hazard ratio pari a 1,86. L'impatto di tali infezioni sulla sopravvivenza a lungo termine si giustificava non solo per la mortalità correlata direttamente all'infezione ma anche per l'influenza di tali complicanze sulla regolare somministrazione della chemioterapia antileucemica e, di conseguenza, sull'ottenimento della remissione completa. Il Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) ha recentemente condotto uno studio prospettico multicentrico, che ha coinvolto 30 centri trapianto, sulla epidemiologia delle infezioni fungine provate e probabili nel trapianto allogenico di CSE, durante il periodo 2008-2011 (14). La mortalità attribuibile alle infezioni si attestava al 20,7%, significativamente inferiore a quanto osservato in altri studi effettuati nel corso del precedenti decenni. Anche in questa esperienza si è osservato come tali complicanze infettive, pur comportando una mortalità a breve termine contenuta tenendo conto della particolare popolazione di pazienti, rappresentassero un fattore prognostico a lungo termine. Le infezioni fungine, infatti, rappresentavano una variabile indipendente di sopravvivenza a un anno dal trapianto con un hazard ratio pari a 2,90. Anche in questo caso l'impatto delle infezioni fungine sulla sopravvivenza si giustificava per la mortalità correlata, ma anche per l'effetto negativo sulla regolare gestione del post-trapianto. Tali infezioni, infatti, possono essere di ostacolo alla gestione della GvHD, delle infezioni da CMV e della eventuale recidiva di malattia. Le recenti evidenze epidemiologiche e cliniche sulle infezioni virali e fungine in ambito oncoematologico e del trapianto di CSE dimostrano come queste complicanze non rappresentino in gran parte dei casi una emergenza clinica che impatta direttamente e rapidamente sulla prognosi dei pazienti e per la quale si richiede un intervento tempestivo. Questi tipi di infezione attualmente vengono approcciate come un dilemma diagnostico-terapeutico che impone una attenta definizione di strategie di prevenzione e di algoritmi diagnostici basati su markers precoci di infezione e finalizzati ad una terapia il meno empirica possibile. Diversa è la problematica epidemiologica e clinica delle infezioni batteriche che, nonostante la disponibilità di numerosi farmaci da poter scegliere per i singoli microrganismi, continuano a rappresentare una vera emergenza clinica in relazione alla significativa letalità precoce direttamente correlata all'infezione. Le infezioni batteriemiche da bacilli Gram-negativi continuano a rappresentare una frequente causa di morbilità e mortalità in ambito oncoematologico soprattutto in corso di grave neutropenia.

Lo shock settico associato a tali infezioni è una evenienza clinica drammatica molto comune nei reparti di ematologia e la prognosi di tali pazienti non sembra essere significativamente migliorata come invece osservato per altri tipi di infezione (30). Un aspetto di grande rilevanza clinica che interessa diffusamente il fenomeno delle infezioni ospedaliere, ma anche comunitarie, è rappresentato dalla emergenza di microrganismi con crescente resistenza agli antimicrobici. In particolare, le infezioni da bacilli Gram-negativi resistenti a più classi di antibiotici rappresentano attualmente una vera "emergenza infettiva" non limitata ai pazienti ematologici, ma estesa a molte altre categorie (11, 31-33). La diffusione di questi patogeni virtualmente in tutti i reparti dei nostri ospedali rende le misure di controllo particolarmente difficili. Emergono infatti nuove problematiche infettive che impongono specifiche misure di sorveglianza epidemiologica e nuovi approcci terapeutici. Recenti evidenze epidemiologiche dimostrano come le sepsi causate da bacilli Gram-negativi, nuovamente costituiscano emergenze infettive che impongono una attenta rivalutazione delle attuali strategie di controllo.

# Infezioni da bacilli Gram-negativi multiresistenti

Il fenomeno della resistenza agli antimicrobici da parte dei patogeni batterici è ben noto fin dalla scoperta della penicillina. Nel corso dei decenni, l'uso di nuovi antibiotici è stato costantemente seguito dalla emergenza di microrganismi che hanno sviluppato nuovi meccanismi di resistenza. La conoscenza di tale fenomeno biologico che condiziona il rapporto tra uomo e patogeni è fondamentale per il corretto uso delle terapie antimicrobiche. Nella Tabella 1 sono sintetizzati i principali meccanismi di resistenza agli antimicrobici che possono interessare i microrganismi isolati nei pazienti con malattie del sangue e il conseguente impatto sulla strategia antinfettiva. Questi principi di terapia antimicrobica sono ovviamente comuni a tutte la categorie di pazienti attualmente colpiti da gravi infezioni batteriche, ma assumono particolare rilevanza clinica nei pazienti ematologici soprattutto per la drammaticità degli eventi. Il supporto da parte degli esperti nell'uso degli antimicrobici è diventato una esigenza nella pratica clinica, tuttavia, la conoscenza dei patogeni emergenti ed il buon uso degli antibiotici deve far parte della cultura propria dell'ematologo e non può essere considerata una problematica da demandare completamente ad altre figure specialistiche.

Le conoscenze riguardo alla reale incidenza, ai fattori di rischio e ai quadri clinici delle infezioni da Gram-negativi multiresistenti nei pazienti ematologici sono scarse e spesso contraddittorie. Solo alcuni centri hanno pubblicato negli ultimi anni importanti casistiche in grado di chiarire alcuni aspetti della epidemiologia di queste complicanze infettive. Uno studio prospettico di sorveglianza delle batteriemie in un centro oncologico spagnolo durante il periodo 2006-2009 mostrava che circa il 50% delle batteriemie era causato da bacilli Gram-negativi ed il 14% di essi presentavano multi resistenza agli antibiotici. Il più frequente meccanismo di resistenza era rappresentato dalla produzione di beta lattamasi a spettro esteso (Extended Spectrum Betalactamases, ESBL) (45%) in genere da parte di ceppi di Escherichia coli, seguito dalla iperproduzione della cefalosporinasi Amp-C (24%). Rispetto ai pazienti che avevano sviluppato infezione da microrganismi sensibili agli antibiotici, i pazienti con infezione da microrganismi multi-resistenti più frequentemente sono stati trattati inizialmente con terapia antibiotica inadeguata (69% vs 9%, p=0,001), hanno richiesto un ricovero in terapia intensiva (14% vs 5%, p=0,023), hanno avuto bisogno di ventilazione assistita (14% vs 3%; p=0,005) e sono deceduti in seguito all'evento infettivo (41% vs 21%; p=0,003) (34).

Il crescente impatto epidemiologico delle infezioni da microrganismi multiresistenti è stato recentemente riportato da vari centri ematologici italiani. Una casistica di 62 episodi di batteriemia da *Escherichia coli* in pazienti affetti da emopatie maligne ha riportato una incidenza della resistenza mediata dalla produzione di ESBL pari al 41,9% degli isolati, con una mortalità complessiva a 30 giorni del

21%. L'analisi multivariata dei fattori prognostici dimostrava che una terapia antibiotica di prima linea inadeguata (OR=14,96, p=0,009), la produzione di ESBL da parte del microrganismo (OR=8,84, p=0,01) ed una prolungata neutropenia (OR=8,10, p=0,02) erano fattori predittivi di aumentata mortalità (35).

Uno studio prospettico condotto in 9 centri ematologici italiani nel 2009 ha dimostrato che il 71% dei ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* causa di infezione in pazienti ematologici presentava fenotipo di multiantibiotico resistenza. In particolare, la resistenza ai carbapenemici (*imipenem e meropenem*) era del 60%, alle cefalosporine di terza (ceftazidime) e quarta (cefepime) generazione era del 42%, all'amikacina del 50% e alla ciprofloxacina del 66%. L'antibiotico più attivo era la piperacillina-tazobactam verso la quale solo il 24% dei ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* era resistente. La mortalità a 30 giorni dalla prima emocoltura positiva è stata del 40% nelle batteriemie da ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* multiresistenti e del 9% nelle batteriemie da ceppi sensibili. In analisi multivariata una adeguata terapia antibiotica iniziale rappresentava una variabile indipendente associata ad una ridotta mortalità (p=0.006) <sup>(36)</sup>.

Un patogeno drammaticamente emergente in varie categorie di pazienti, inclusi quelli affetti da malattie del sangue, è la *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi. Infezioni causate da tale patogeno sono state osservate in maniera rilevante nell'ultimo decennio in vari paesi quali Stati Uniti, Israele, Grecia, Cina, Sud America ed un drammatico incremento del numero di casi è stato riportato a partire dal 2010 anche in Italia dove la carbapenemasi di tipo KPC rappresenta il principale meccanismo di resistenza (37-44). Gran parte dei casi sono stati diagnosticati in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva e sottoposti a trapianto di organo solido (45-50). Anche i pazienti affetti da emopatie maligne e sottoposti a trapianto di CSE sono popolazioni a rischio per tale tipo di infezione (51-53).

Una recente revisione della letteratura riporta 29 casi di infezione da Klebsiella pneumoniae resistente ai carbapenemi osservati in Israele e negli Stati Uniti in pazienti sottoposti a trapianto di CSE o affetti da emopatie maligne. La mortalità attribuibile all'infezione è stata del 65% (53). Il GITMO ha recentemente condotto uno studio retrospettivo sulle infezioni da Klebsiella pneumoniae resistenti ai carbapenemi coinvolgendo ben 52 centri trapianto italiani durante il periodo 2010-2013 (54). Lo studio era rappresentativo del 54% dei trapianti autologi e del 72% dei trapianti allogenici effettuati in Italia in quegli anni. Casi di infezione da Klebsiella pneumoniae produttore di carbapenemasi sono stati osservati nel 57,7% dei centri con una distribuzione omogenea tra i centri delle regioni settentrionali, centrali e del sud Italia. Complessivamente sono stati documentati 25 casi di infezione dopo trapianto autologo e 87 dopo trapianto allogenico. L'incidenza era dello 0,4% nel trapianto autologo e del 2% nel trapianto allogenico con un incremento significativo a partire dal 2011 soprattutto nel trapianto allogenico nel quale l'incidenza nel 2013 è stata del 2,9%. La studio riportava anche i casi di colo-

MICRORGANISMI	PRINCIPALI FENOMENI DI RESISTENZA AGLI ANTIMICROBICI	PRINCIPI DI SCELTA DELLA TERAPIA Antibiotica	COMMENTI
Cocchi Gram-positivi			
Stafilococchi	Resistenza alla meticillina/oxacillina in oltre il 70% dei ceppi coagulasi negativi, e circa il 30-50% dei ceppi di <i>S.aureus</i> . La resistenza agli antibatterici con attività specifica verso i Gram-positivi è rara.	I betalattamici sono di scelta nelle infezioni da ceppi meticillina/oxacillina sensibili. Nessun tipo di beta-lattamico (penicillina, cefalosporina, carbapenem) può essere impiegato in caso di meticillina/oxacillina resistenza. Altri antibatterici come i glicopeptidi, il linezolid, la daptomicina, la tigeciclina, o i fluorochinoloni se attivi in vitro, rappresentano il trattamento di scelta.	La sepsi da stafilococchi coagulasi negativi è raramente un evento talmente drammatico da richiedere un trattamento mirato immediato, pertanto i citati antibiotici con elevata attività verso i Gram-positivi non andrebbero impiegati in maniera empirica ma in base alla documentazione microbiologica. Le sepsi da <i>S. aureus</i> sono poco frequenti e in genere a buona prognosi nel paziente ematologico.
Streptococchi viridanti	Possibile resistenza ai fluorochinoloni	I comuni trattamenti antibiotici empirici sono generalmente efficaci.	Eventuale trattamento con antibatterici anti Gram-positivi in seguito a documentazione microbiologica e indicazione clinica.
Enterococchi	Frequente resistenza ai betalattamici, ai fluorochinoloni, agli aminoglicosidi e ai glicopeptidi	Scelta in base all'antibiogramma. Molto efficaci linezolid e daptomicina.	Spesso le sepsi enterococciche sono transitorie, derivano dalla alterazione della barriera intestinale e non rappresentano un evento drammatico. Spesso l'infezione si risolve anche se la terapia antibiotica impiegata non è ottimale.
Bacilli Gram-negativi			
E. coli	Molti isolati sono resistenti ai fluorochinoloni. Da vari anni emergono ceppi produttori di Beta Lattamasi a Spettro Esteso (ESBL)	Gli antibiotici normalmente impiegati nella terapia empirica della neutropenia febbrile sono attivi. Per i ceppi produttori ESBL può essere necessario l'impiego di un carbapeneme o, in alternativa, di tigeciclina in associazione a piperacillina/tazobactam.	L'esteso impiego dei fluorochinoloni e delle cefalosporine di III generazione ha contribuito alla selezione di ceppi produttori di ESBL. Il conseguente impiego di carbapenemi può favorire l'emergenza di batteri a loro volta resistenti a tale classe di farmaci. Il fenomeno dei ceppi produttori di ESBL è comune sia negli ospedali che in comunità.
P. aeruginosa	Frequente la resistenza a varie classi di antibiotici (Multi Drug Resistance, MDR). I betalattamici (piperacillina/tazobactam e carbapenem) e gli aminoglicosidi mantengono discreta attività.	L'antibiogramma è molto utile per la scelta terapeutica. In genere piperacillina/tazobactam e carbapenemi sono efficaci. Per alcuni ceppi MDR può essere necessario ricorrere ad associazioni che includono vecchi farmaci come colimicina e fosfomicina.	Le sepsi da <i>P. aeruginosa</i> sono attualmente meno frequenti rispetto a quelle sostenute dagli enterobatteri e, spesso, documentate come evento terminale in pazienti con malattia ematologica molto avanzata.
K. pneumoniae	Negli ultimi anni si osservano ceppi produttori di carbapenemasi resistenti a tutti i betalattamici e ai fluorochinoloni.	L'emergenza dei ceppi di <i>K. pneumonia</i> e produttori di carbapenemasi è in rapida diffusione a livello mondiale, particolarmente in Italia. Anche i reparti di ematologia vengono interessati. Spesso l'unica opzione terapeutica si basa sull'impiego della colimicina in associazione con altri farmaci come tigeciclina, gentamicina, fosfomicina e carbapenem ad alti dosaggi.	L'eccessivo uso dei carbapenemici anche in terapia empirica è una delle cause della emergenza dei ceppi di <i>K. pneumoniae</i> produttore di carbapenemasi. Questo batterio tuttavia, si caratterizza per una rapida diffusione intraospedaliera che implica la possibilità di eventi epidemici anche in repart nei quali l'uso dei carbapenemici è contenuto Un paziente con infezione o anche sola colonizzazione da parte di questi microrganismi andrebbe gestito con misure di isolamento ambientale e da contatto. La documentazione di <i>K. pneumoniae</i> produttore di carbapenemasi da un paziente in un reparto ematologico rende necessario l'isolamento del paziente ed il monitoraggio della colonizzazione in tutti gli altri pazienti ricoverati per evidenziare eventuale diffusione.
Enterobacter species Stenotrophomonas maltophilia Acinetobacter species	Frequente la multi-antibiotico resistenza. <i>Enterobacter</i> deve essere sempre considerato resistente alle cefalosporine di III generazione, e <i>S.maltophilia</i> ai carbapenemi.	Spesso è necessario ricorrere ai carbapenemi e/o alla tigeciclina, quando attivi. Nei ceppi MDR può essere necessario l'impiego di associazioni che includano la colimicina.	L'emergenza di questi patogeni è spesso conseguente all'uso inappropriato degli antibiotici. Il loro impatto epidemiologico varia molto nelle diverse istituzioni.

Tabella 1 – Principali batteri che causano infezioni nei pazienti con malattie del sangue, spettro di sensibilità e concetti di buon uso degli antimicrobici in corso di neutropenia.

nizzazione da parte del microrganismo documentata nei tre mesi e nell'anno dopo il trapianto indipendentemente dal successivo sviluppo di una infezione e la probabilità di sviluppare una infezione nei pazienti con colonizzazione da Klebsiella pneumoniae è stata quasi del 28%. Nei pazienti con una infezione documentata prima del trapianto la probabilità di recidiva precoce post-trapianto è stata del 45%. Il dato più rilevante di questo studio è rappresentato dalla elevata mortalità attribuibile osservata nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico (64,4%), mentre nel trapianto autologo la mortalità è stata relativamente bassa (16%). Dei 10 pazienti che hanno sviluppato dopo trapianto allogenico una recidiva di infezione documentata prima del trapianto la mortalità è stata del 90%. L'analisi multivariata dei fattori prognostici dimostrava che una infezione documentata prima del trapianto ed una inadeguata terapia di prima linea (definita come associazione di almeno due tra colimicina, tigeciclina e gentamicina e con almeno una di esse attiva in vitro verso il microrganismo) erano variabili indipendenti di sopravvivenza a tre mesi dall'infezione insorta dopo trapianto allogenico. Queste esperienze dimostrano drammaticamente quanto i bacilli Gram-negativi multiresistenti siano attualmente causa di gravi emergenze infettive che colpiscono i pazienti affetti da malattie ematologiche maligne. La elevata e rapida letalità associata a questi tipi di infezione dimostrano che le attuali strategie di controllo delle infezioni ospedaliere e di terapia antimicrobica potrebbero non essere più adeguate. Si rende pertanto necessaria una rivalutazione dell'approccio alle infezioni alla luce di queste evidenze epidemiologiche.

# Nuove prospettive terapeutiche

La elevata e rapida letalità infettiva che si osservava nei pazienti che sviluppavano febbre in corso di neutropenia, ha indotto sin negli anni '70 all'impiego empirico della terapia antibatterica. La necessità dell'uso empirico di antibiotici ad ampio spettro nei pazienti con neutropenia febbrile derivava dalla elevata letalità che raggiungeva il 30% degli episodi febbrili e superava il 50% se la febbre era sostenuta da una sepsi da bacilli Gram-negativi. La prognosi era particolarmente infausta per le infezioni da Pseudomonas aeruginosa. Il trattamento antibiotico empirico, costituito dalla associazione di un betalattamico anti-Pseudomonas ed un aminoglicoside, doveva essere somministrato precocemente all'insorgenza della febbre subito dopo l'esecuzione delle emocolture. Il trattamento antibiotico poteva successivamente subire modifiche in base alla documentazione eziologica dell'episodio infettivo o ad ulteriori scelte empiriche guidate sempre dalla febbre e dalla obiettività clinica. Tale strategia empirica ha portato in pochi anni all'abbattimento della mortalità a meno del 5% degli episodi di neutropenia febbrile. Nell'ultimo decennio dello scorso secolo gli antibiotici disponibili mantenevano una buona attività nei confronti di gran parte dei patogeni batterici, garantendo quindi una elevata probabilità di efficacia quando somministrati empiricamente in corso di neutropenia. In questi ultimi 10 anni la recrudescenza di infezioni da bacilli Gram-negativi molti dei quali dotati di nuovi meccanismi di resistenza agli antibiotici non è stata seguita dalla scoperta di nuove molecole antimicrobiche attive (55). Ne consegue che gli schemi di terapia antibiotica empirica raccomandati dalle linee guida internazionali potrebbero risultare inefficaci in un significativo numero di casi di neutropenia febbrile, quando sostenuta da una infezione da microrganismi resistenti. Inoltre, la rapida evoluzione di tali infezioni potrebbe rendere inutile una eventuale modifica del trattamento guidata dalla documentazione microbiologica. Recenti raccomandazioni emanate dall'European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) sottolineano la utilità di molecole diverse da quelle solitamente usate nella terapia empirica, quali colimicina, tigeciclina, fosfomicina e carbapenemici ad alto dosaggio, al momento della documentazione di infezioni da microrganismi resistenti a tutti i betalattamici e alle altre classi di antibiotici (33). L'ECIL sottolinea come l'impiego di queste associazioni di antibiotici alternative dovrebbe essere guidato da una opportuna documentazione microbiologica. Purtroppo, le esperienze recentemente pubblicate dimostrano quanto sia importante somministrare precocemente una terapia antibiotica attiva nei pazienti con infezione da bacilli Gram-negativi multiresistenti. Considerando che la documentazione di tali infezioni richiede in genere almeno due o tre giorni dal prelievo delle emocolture, l'adeguamento della terapia in seguito alla evidenza microbiologica potrebbe essere tragicamente tardivo (56). D'altro canto non è ipotizzabile un impiego empirico di tali antibiotici in tutti i pazienti con neutropenia febbrile per il rischio di selezionare resistenze anche nei confronti di queste ultime risorse terapeutiche. Si rende quindi necessario definire nuove strategie per individuare pazienti a rischio per infezioni da germi multiresistenti nei quali impiegare associazioni antibiotiche non convenzionali in prima linea di terapia (57,58). La colonizzazione da parte di bacilli Gram-negativi resistenti, soprattutto del tratto intestinale, è un fattore di rischio altamente predittivo di una successiva infezione ematogena nei pazienti gravemente immunocompromessi. Inoltre, il monitoraggio della colonizzazione tramite coltura del tampone rettale o delle feci in terreni selettivi è un facile e poco costoso mezzo per identificare tali colonizzazioni (57). La colonizzazione da parte di germi resistenti, come i ceppi di Klebsiella pneumoniae produttori di carbapenemasi, può essere un utile indice di rischio infettivo per porre indicazione all'impiego di una associazione antibiotica empirica anche non convenzionale scelta in base alla sensibilità in vitro del germe colonizzante (54). Una stretta sorveglianza epidemiologica in ogni singolo reparto potrebbe guidare a temporanee strategie di profilassi e terapia antibatterica empirica con farmaci alternativi in concomitanza con eventi epidemici (59-63). Anche le linee guida dell'ECIL sull'impiego della terapia antibatterica sottolineano la possibilità di nuove strategie basate sulla epidemiologia locale dei microrganismi resistenti e sul rischio specifico del paziente con l'impiego della cosiddetta de-escalation therapy caratterizzata dall'uso in

prima linea di una associazione massimale di antibiotici eventualmente da modificare (in numero e tipo di farmaci) quando una infezione da germi multiresistenti venga esclusa <sup>(33)</sup>.

#### Conclusioni

Il controllo delle complicanze infettive è parte integrante della complessiva strategia di cura dei pazienti affetti da malattie oncoematologiche o sottoposti a trapianto di CSE. La conoscenza approfondita dei microrganismi patogeni, della loro epidemiologia, delle strategie diagnostiche e terapeutiche dovrebbe far parte della cultura dell'ematologo da condividere con altre figure specialistiche. In concomitanza con l'evoluzione dell'epidemiologia globale e locale delle infezioni, anche le misure di controllo richiedono continui adeguamenti finalizzati ad una dinamica evoluzione dei principi fondamentali di diagnosi e terapia. Infezioni che un tempo rappresentavano una tragica emergenza clinica possono essere oggi gestite in maniera meno

empirica, basata su un opportuno livello di documentazione che permetta trattamenti differibili, mirati e definiti nel tempo. Gran parte delle infezioni vengono quindi approcciate come un dilemma diagnostico-terapeutico che si fonda su strategie definite e condivise in ambito multidisciplinare.

Tuttavia, la continua evoluzione epidemiologica delle infezioni ci pone di fronte a nuovi patogeni opportunisti e nuovi quadri clinici che costituiscono reali emergenze per il controllo delle quali è necessario definire approcci diagnostici e terapeutici alternativi al di fuori dei canoni definiti nelle stesse linee guida internazionali. In questo momento storico le infezioni da bacilli Gram-negativi multiresistenti rappresentano la principale emergenza infettiva che rischia di vanificare i progressi ottenuti nella cura di molti pazienti con malattie del sangue. Le recenti evidenze epidemiologiche e cliniche impongono la necessità di definire nuove strategie di controllo di tali infezioni.

#### Bibliografia

- Schimpff SC, Young VM, Greene WH, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik PH. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia: significance of hospital acquisition of potential pathogens. Ann Intern Med. 1972;77(5):707–15.
- **2.** Maschmeyer G, Haas A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. Int J Antimicrob Agents. 2008;31(3):193-7.
- Neuburger S, Maschmeyer G. Update on management of infections in cancer and stem cell transplant patients. Ann Hematol. 2006;85(6):345-56.
- 4. Viscoli C, Bruzzi P, Castagnola E, Boni L, Calandra T, Gaya H, et al. Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Eur J Cancer. 1994;30A:430-7.
- **5.** Viscoli C; EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). Eur J Cancer. 2002;38(4):S82-S87.
- **6.** Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on Gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis. 1999; 29(3):490–4.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis. 2003;36(9):1103–10.
- **8.** Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2014;90(3):190-99.
- Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:414-22.
- Pagano L, Caira M. Risks for infection in patients with myelodysplasia and acute leukemia. Curr Opin Infect Dis. 2012;25(6):612-8.
- 11. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, Akova M; Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. J Infect. 2014;68(4):321-31.
- 12. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the

- SEIFEM-2004 study. Haematologica. 2006;91(8):1068-75.
- Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. Haematologica. 2010;95(4):644-50.
- 14. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, et al. Incidence and Outcome of Invasive Fungal Diseases after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Prospective Study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(6):872-80.
- 15. Girmenia C, Micozzi A, Piciocchi A, Gentile G, Di Caprio L, Nasso D, et al. Invasive fungal diseases during first induction chemotherapy affect complete remission achievement and long-term survival of patients with acute myeloid leukemia. Leuk Res. 2014;38(4):469-74.
- 16. Nosari AM, Caira M, Pioltelli ML, Fanci R, Bonini A, Cattaneo C, et al. Hema e-Chart registry of invasive fungal infections in haematological patients: improved outcome in recent years in mould infections. Clin Microbiol Infect. 2013;19(8):757-62.
- 17. Girmenia C, Aversa F, Busca A, Candoni A, Cesaro S, Luppi M, et al. A hematology consensus agreement on antifungal strategies for neutropenic patients with hematological malignancies and stem cell transplant recipients. Hematol Oncol. 2013;31(3):117-26.
- **18.** Girmenia C, Finolezzi E, Federico V, Santopietro M, Perrone S. Invasive Candida infections in patients with haematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients: current epidemiology and therapeutic options. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1):e2011013.
- 19. Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. Transpl Infect Dis. 2013;15(3):219-32.
- 20. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C, Ljungman P; Fourth European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). Transpl Infect Dis. 2012;14(6):555-63.
- 21. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. Clin Infect Dis. 2013;56(2):258-66.

- Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. Blood. 2009;113(23):5711-9.
- 23. Melchardt T, Weiss L, Greil R, Egle A. Viral infections and their management in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2013;54(8):1602-13.
- Zimmermann H, Trappe RU. EBV and posttransplantation lymphoproliferative disease: what to do? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:95-102.
- **25.** Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2011;52 (4):e56-93.
- Marti FM, Cullen MH, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical recommendations. Ann Oncol. 2009;20 (Suppl 4):166-69.
- Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frêre P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 Update. Bone Marrow Transplant. 2011;46(5):709-18.
- Girmenia C, Micozzi A, Gentile G, Santilli S, Arleo E, Cardarelli L, et al. Clinically driven diagnostic antifungal approach in neutropenic patients: a prospective feasibility study. J Clin Oncol. 2010;28(4):667-74.
- Maschmeyer G. Invasive fungal disease: better survival through early diagnosis and therapeutic intervention. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9(3):279-81.
- Karvunidis T, Chvojka J, Lysak D, Sykora R, Krouzecky A, Radej J, et al. Septic shock and chemotherapy-induced cytopenia: effects on microcirculation. Intensive Care Med. 2012;38(8):1336-44.
- Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance. Curr Opin Microbiol. 2009;12(5):476-81.
- 32. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Multiresistant Gram-negative bacterial infections: Enterobacteria, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii and other non-fermenting Gram-negative bacilli. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(6):402-9.
- **33.** Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica. 2013;98(12):1826-35.
- 34. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisnal M, Sánchez-Ortega I, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. J Antimicrob Chemother. 2011;66 (3):657-63.
- 35. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, Chiusolo P et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by Escherichia coli in patients with hematological malignancies. J Infect. 2009;58(4):299-307.
- 36. Trecarichi EM, Tumbarello M, Caira M, Candoni A, Cattaneo C, Pastore D, et al. Multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection in adult patients with hematologic malignancies. Haematologica. 2011;96(1):e1-3.
- **37.** Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. Lancet Infect Dis. 2013;13(9):785-96.
- 38. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psichogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev. 2012;25(4):682-707.
- Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect. 2012;18(5):413-31.
- **40.** Giani T, D'Andrea MM, Pecile P, Borgianni L, Nicoletti P, Tonelli F, et al. Emergence in Italy of Klebsiella pneumoniae sequence type 258 producing KPC-3 Carbapenemase. J Clin Microbiol. 2009;47(11):3793-4.
- **41.** Fontana C, Favaro M, Sarmati L, Natoli S, Altieri A, Bossa MC, et al. Emergence of KPC-producing Klebsiella pneumoniae in Italy. BMC Res Notes. 2010;3:40.
- **42.** Gaibani P, Ambretti S, Berlingeri A, Gelsomino F, Bielli A, Landini MP, Sambri V. Rapid increase of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae strains in a

- large Italian hospital: surveillance period 1 March 30 September 2010. Euro Surveill 2011:16(8)
- 43. Giani T, Pini B, Arena F, Conte V, Bracco S, Migliavacca R, et al. Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. Euro Surveill. 2013;18(22):20489.
- **44.** Mammina C, Bonura C, Di Bernardo F, Aleo A, Fasciana T, Sodano C, et al. Ongoing spread of colistin-resistant Klebsiella pneumoniae in different wards of an acute general hospital, Italy, June to December 2011. Euro Surveill. 2012;17(33):20248.
- **45.** Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. Clin Infect Dis. 2012;55(7):943-50.
- 46. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae and impact of appropriate antimicrobial treatment. Clin Microbiol Infect. 2011;17(12):1798-803.
- 47. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, Barbosa V, et al. Infection with Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing K. pneumoniae in solid organ transplantation. Transpl Infect Dis. 2012;14(2):198-205.
- 48. Taglietti F, Di Bella S, Galati V, Topino S, Iappelli M, Petrosillo N. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae-related mortality among solid organ-transplanted patients: do we know enough? Transpl Infect Dis. 2013;15(4):E164-65.
- 49. Kalpoe JS, Sonnenberg E, Factor SH, del Rio Martin J, Schiano T, Patel G, Huprikar S. Mortality associated with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2012;18(4):468-74.
- 50. Clancy CJ, Chen L, Shields RK, Zhao Y, Cheng S, Chavda KD, et al. Epidemiology and molecular characterization of bacteremia due to carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in transplant recipients. Am J Transplant. 2013;13(10):2619-33.
- **51.** Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, Fineman R, Finkelstein R, Rowe JM, Oren I. SCT in patients with carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. Bone Marrow Transplant. 2011;46(9):1226-30.
- 52. Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, Fauntleroy KA, Wilson SJ, Jenkins SG, et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. Leuk Lymphoma. 2013;54(4):799-806.
- 53. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The Global Challenge of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Transplant Recipients and Patients With Hematologic Malignancies. Clin Infect Dis. 2014;58(9):1274-83.
- 54. Girmeni C, Rossolini G, Piciocchi C, Bertaina A, Pisapia G, Pastore D et al. Infections by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in stem cell transplant recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. Bone Marrow Transplantation (Submitted). 2014.
- Crunkhorn S. Antibacterial drugs: New antibiotics on the horizon? Nat Rev Drug Discov. 2013;12(2):99.
- Rosa RG, Goldani LZ. Impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia: a cohort study. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(7):3799-3803.
- 57. Giani T, Tascini C, Arena F, Ciullo I, Conte V, Leonildi A, et al. Rapid detection of intestinal carriage of Klebsiella pneumonia producing KPC carbapenemase during an outbreak. J Hosp Infect. 2012;81(2):119-22.
- 58. Tumbarello M, Trecarichi EM, Caira M, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, et al. Derivation and validation of a scoring system to identify patients with bacteremia and hematological malignancies at higher risk for mortality. PLoS One. 2012;7(12):e51612.
- Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis. 2011;53(1):60-7.
- 60. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing Klebsiella pneumoniae: superiority of combination antimicrobial regimens. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(4):2108-13.
- **61.** Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli ho-

- spitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis. 2011;52(7):848-55.

  62. Landman D, Babu E, Shah N, Kelly P, Olawole O, Backer M, et al. Transmission of carbapenem-resistant pathogens in New York City hospitals: progress and frustration. J Antimicrob Chemother. 2012;67(6):1427-31.
- 63. Tascini C, Sbrana F, Flammini S, Tagliaferri E, Arena F, Leonildi A, et al. Oral gentamicin gut decontamination for prevention of KPC-producing Klebsiella pneumoniae infections: the relevance of concomitant systemic antibiotic therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(4):1972-76.

#### Parole Chiave

Emopatie maligne, emergenze infettive, sepsi, resistenza batterica.

#### Indirizzi per la corrispondenza

Corrado Girmenia

Dipartimento di Ematologia, Oncologia, Anatomia Patologica e Medicina Rigenerativa, Azienda Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma Via Benevento 8, 00161 Roma Fax (+39) 06 44241984

E-mail: girmenia@bce.uniroma1.it

# Emergenze nel trapianto allogenico

Alberto Bosi, Stefano Guidi

Unità di Ricerca di Ematologia e Malattie del Sangue, SODc di Ematologia, Università di Firenze e AOU Careggi, Firenze



#### Introduzione

Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (CSE) è ampiamente usato per il trattamento di numerose malattie ematologiche neoplastiche e non (1). Una recente analisi del Centro per la Ricerca Internazionale sul Trapianto (CIBMTR) mostra come nonostante il crescente uso di donatori non familiari identici, l'impiego di cellule staminali da periferico e da cordone ombelicale, l'aumentata età del ricevente, la sopravvivenza dopo trapianto risulta significativamente aumentata e questo è correlabile con una miglior selezione del donatore mediante la tipizzazione molecolare del sistema maggiore di compatibilità (HLA) e con un miglioramento della terapia di supporto (2). Tuttavia, la mortalità trapianto correlata rimane elevata per le numerose complicazioni che possono insorgere nel decorso post-trapianto ed in particolare nei primi cento giorni. Se non riconosciute e trattate immediatamente, queste complicazioni possono infatti portare a significativa morbidità e mortalità. Lo scopo di questa rassegna è descrivere le principali complicazioni non infettive dopo il trapianto allogenico ad insorgenza acuta e costituenti quindi una emergenza descrivendone il quadro clinico, la patogenesi ed i più recenti approcci terapeutici.

# **Graft-versus-host disease** acuta (aGvHD)

Rimane la causa maggiore di morbidità e mortalità post trapianto anche nei pazienti che ricevono trapianto da fratelli HLA identici <sup>(3-6)</sup>. Tradizionalmente la GvHD viene divisa in acuta e cronica in base al tempo di inizio della sintomatologia: acuta se compare prima dei 100 giorni e cronica dopo. Tuttavia questa distinzione temporale è inadeguata e sono sopratutto i sintomi che fanno la diagnosi.

La aGvHD dovrebbe essere confermata, se possibile, da una biopsia dell'organo affetto; la diagnosi necessita della integrazione di tutti i dati clinici in quanto la sensibilità delle biopsie è approssimativamente solo del 60% (7). Siccome la sopravvivenza è diretta-

mente correlata con la gravità dell'interessamento di cute, fegato ed intestino, per facilitarne lo studio e quindi la prognosi è stato elaborato sia uno *staging* (Tabella 1) che un *grading* clinico (Tabella 2). Lo *score* di gravità varia da 0 al grado IV secondo i criteri Keystone 1994 <sup>(8)</sup> in base all'interessamento d'organo (Tabella 3). Gli stessi criteri sono stati successivamente rivisti dal CIBMTR <sup>(9-11)</sup> dove la aGvHD può essere diagnosticata anche dopo i 100 gg dal trapianto allorchè il paziente manifesti fra i segni clinici anoressia, nausea, vomito con biopsia positiva per interessamento del tratto gastrointestinale alto *(upper gastrointestinal tract acute GvHD)* ed inclusa come grado II aGvHD.

STAGE	CUTE/RASH MACULO-PAPULARE	FEGATO/BILIRUBINA	GI/DIARREA
+	<25% superficie corporea	2-3 mg/dl	>500 ml
++	25-50% superficie corporea	3-6 mg/dl	>1000 ml
+++	Eritroderma generalizzato	6-15 mg/dl	>1500 ml
++++	Eritroderma generalizzato con bolle e desquamazione	>15 mg/dl	

Tabella 1 – Stadiazione per organo.

GRADO DI aGvHD	COINVOLGIMENTO D'ORGANO	
1	Cute: + a ++	
II	Cute: + a +++ Intestino e/o fegato: + Lieve decadimento nel PS (1)	
III	Cute: ++ a +++ Intestino e/o fegato: ++ a +++ Grave decadimento nel PS (2)	
Cute: ++ a ++++  IV Intestino e/o fegato: ++ a ++++ Estremo decadimento nel PS (3)		

Tabella 2 – Grading complessivo.

GRAD0	CUTE	FEGATO	INTESTINO
1	Stadio 1-2	0	0
II	Stadio 3	Stadio 1	Stadio 1
Ш	-	Stadio 2-3	Stadio 2-4
IV	Stadio 4	Stadio 4	-

Tabella 3 – Consensus conference aGvHD grading.

#### Fisiopatologia

Comprende un complesso di tre stadi come proposto da Ferrara e Reddy (12). Lo stadio I comprende il danno tessutale e l'attivazione cellulare indotta dal regime di condizionamento preparatorio al trapianto basato sulla chemioterapia e la radioterapia che determinano la secrezione di citochine infiammatorie quali tumour necrosis factor-α (TNFα), interleuchina-1 (IL-1), IL-6 e interferone-γ (IFN-γ), segnali come la adenosine-5 -triphosphate (ATP) e la nicotine adenine dinucleotide, e proteine di matrice extracellulari come il biglicano che promuove la attivazione e la maturazione delle antigen-presenting cells (APCs) (13-16). La cascata citochinica gioca un ruolo fondamentale nell'insorgenza e gravità della GvHD. Lo stadio II comporta la attivazione dei linfociti T del donatore anche con i linfociti T del donatore in riposo che vengono attivati negli organi linfoidi secondari dalle APCs sia del donatore che del ricevente e dalle citochine infiammatorie, e successivamente si espandono e differenziano in cellule effettrici (17). Nel terzo stadio sono rilasciati fattori cellulari ed infiammatori TNF-α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 che determinano le manifestazioni cliniche e la gravità (18).

#### **Prevenzione**

Dopo l'iniziale impiego del metotrexato (MTX) capace di sopprimere la proliferazione dei linfociti del donatore attraverso la inibizione della diidrofolato reduttasi e la produzione del timidilato e delle purine, è stata quindi impiegata con successo la ciclosporina (CSA), mostrando equivalenza con il MTX in studi clinici prospettici <sup>(19)</sup>. La combinazione di ciclosporina e MTX è la associazione standard per la prevenzione della aGvHD, più efficace dell'agente singolo MTX <sup>(20-21)</sup>. In un recente studio clinico l'uso post-trapianto della ciclofosfamide è apparso molto promettente <sup>(22)</sup>. Tuttavia è bene ricordare come questi agenti possano indurre importanti effetti collaterali quali anoressia, nausea, vomito, disturbi gastrointestinali, iperplasia gengivale, tossicità renale, ritardato attecchimento e ricostituzione immunitaria, microangiopatia trombotica, PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) <sup>(23-25)</sup>.

Questi importanti effetti collaterali hanno portato ad esaminare agenti alternativi come il tacrolimus associato sia al micofenolato mofetil (MMF) sia al sirolimus (26-30). Il MMF inibisce la proliferazione dei linfociti T attraverso il suo metabolita acido micofenolico che è un inibitore selettivo della inosino monofosfato deidrogenasi, un enzima critico nella sintesi *de-novo* del guanosin nucleotide, ed è ora comunemente usato in combinazione con un inibitore della calcineurina per la profilassi della GvHD (31). Numerosi tentativi sono

stati effettuati per la prevenzione della GvHD mediante la deplezione dei linfociti T del donatore con diverse tecniche (centrifugazione su gradiente, globulina anti T linfocitaria, anticorpi monoclonali, selezione positiva CD34+) (32-38).

Questo approccio è associato però a rischio aumentato di rigetto, mancata ricostituzione immunitaria, complicanze infettive, incrementato rischio di ricaduta (39-40). Per facilitare i trapianti da donatori aploidentici per i pazienti privi di donatori HLA-*matched* è stata utilizzata la deplezione parziale dei linfociti (41-42). La T-deplezione in vivo con anticorpi monoclonali o policlonali anti-T effettivamente riduce la aGvHD, ma aumenta il rischio di ricaduta, infezioni e mancato attecchimento. In uno studio randomizzato condotto in pazienti che ricevevano trapianto da donatore non familiare dopo condizionamento mieloablativo i pazienti che ricevevano siero di coniglio (ATG) con CSA e MTX presentavano una riduzione significativa di aGvHD di grado III–IV rispetto a coloro che ricevevano solo CSA e MTX (35).

#### **Terapia**

#### Prima linea

I glucocorticoidi sono il trattamento iniziale standard per la aGvHD di grado II–IV, includendo il metilprednisolone o il prednisone alla dose di 1–2 mg/kg/die con successiva riduzione graduale della dose (1,43,44). La dose dovrebbe essere gradualmente ridotta di 0,2 mg/kg/die ogni 3-5 gg. Dosi più elevate di metilprednisolone (10 mg/kg/die) non prevengono l'evoluzione ai gradi III o IV né migliorano la sopravvivenza. La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti che rispondono agli steroidi è significativamente più alta ma sfortunatamente solo il 60% dei pazienti risponde e molte di queste risposte sono fugaci (43).

In associazione con gli steroidi sono stati usati numerosi altri agenti come gli inibitori della calcineurina, il MMF, la pentostatina, l'etanercept, l'infliximab, gli anticorpi anti IL-2R, ATG di cavallo, farmaci anti-TNF, ma con risultati non soddisfacenti (46-52).

#### Seconda linea

Allorchè la aGvHD risulta refrattaria agli steroidi (progressione entro 3 gg o nessun miglioramento dopo 5-7 gg al trattamento iniziale di 2 mg/kg/die) la prognosi è grave. Pochissimi studi prospettici hanno valutato efficacia e sicurezza dei trattamenti di seconda linea con impiego di numerosi agenti: basse dosi di MTX, MMF, fotoferesi extracorporea, anticorpi anti CD3, CD7, CD25, CD52, CD147, IL-2R, IL-1, (ovvero basiliximab, daclizumab, denileukin, diftitox e alemtuzumab), ATG di cavallo, etanercept, infliximab, sirolimus (53-65). Recentemente numerosi studi hanno rivolto l'attenzione all'uso delle cellule mesenchimali (MSCs) (66-72): tali cellule sarebbero in grado di bloccare la GvHD senza sopprimere l'effetto anti-leucemico della *Graft versus Leukemia* (GvL). Molte sono le problematiche aperte relative alle modalità di somministrazione ed alla efficacia, sull'intestino o su altri organi, nei bambini od anche negli adulti.

# Malattia veno-occlusiva epatica (VOD)/ Sindrome da ostruzione sinusoidale (SOS)

La VOD/SOS è una delle maggiori cause di TRM. Con incidenza variabile è associata ad elevatissima mortalità stimabile all'84% <sup>(73)</sup>. Data la elevata incidenza e mortalità sarebbe opportuno un trattamento profilattico ma è molto controversa sia la modalità che l'efficacia. Anche una volta manifestatasi non c'è consenso sulle modalità terapeutiche.

#### Diagnosi

Clinicamente è caratterizzata da ittero per iperbilirubinemia diretta, epatomegalia perlopiù non dolente, ritenzione idrica con ascite ed incremento di peso. I criteri diagnostici impiegati sono quelli di Seattle (74), di Seattle modificati (75) e di Baltimora o di Jones (76). La gravità della VOD viene espressa in tre gradi: lieve, moderata e grave (75) (Tabella 4).

#### Patogenesi e fattori di rischio

Le manifestazioni cliniche sono causate dalla ostruzione con o senza occlusione delle venule centrali intraepatiche con conseguente disfunzione delle cellule endoteliali sinusoidali (77-78). La causa è multifattoriale ed include la chemio/radioterapia pre-trapianto con conseguente deplezione di glutatione ed ossido nitrico, incremento delle metallo proteinasi di matrice ed attivazione delle citochine pro-infiammatorie

CRITERI SEATTLE MODIFICATI Shulman e Hinterberger 1992	CRITERI BALTIMORA Jones 1987	
2 su 3 criteri clinici entro 20 giorni dal trapianto	Ittero con bilirubina >2 mg/dl entro 21 giorni dal trapianto insieme ad almeno 2 dei sintomi seguenti	
Bilirubina oltre 2 mg/dl	Epatomegalia	
Epatomegalia o dolore all'ipocondrio destro	Ascite	
Aumento di peso oltre il 2% del pretrapianto	Aumento di peso oltre il 5% del pretrapianto	

Tabella 4 – VOD/SOS criteri diagnostici. (74-76)

e della coagulazione, e del fattore di crescita vascolare-endoteliale. Ne consegue la ostruzione trombotica di sinusoidi e venule. I principali fattori di rischio associati al paziente, alla malattia ed al trattamento sono riportati in Tabella 5.

#### **Profilassi**

Numerosi presidi sono stati impiegati con qualche successo come eparina <sup>(79)</sup>, eparina a basso peso molecolare <sup>(80)</sup>, acido ursodeossicolico <sup>(81)</sup>, prostaglandina E1<sup>(82)</sup>, glutamina <sup>(83)</sup>, defibrotide <sup>(84)</sup>. Tuttavia non vi è evidenza da studi clinici randomizzati in supporto della profilassi. Infatti la maggior parte degli studi non è in doppio cieco, la dimensione campionaria è bassa con basso potere statistico.

ATTORI LEGATI AL PAZIENTE	FATTORI LEGATI ALLA TERAPIA
tà < nei pediatrici	Intervallo diagnosi TMO >13 mesi
ità > negli adulti	Allotrapianto
Cattivo performance status	Donatore non familiare
•	Donatore parzialmente compatibile
•	Secondo o ulteriore trapianto
•	Pregressa terapia con gemtuzumab ozogamicin
	Precedente utilizzo di norethisterone
	Precedente radioterapia addominale
	Nutrizione parenterale nei 30 giorni precedenti TMO
	Chemioterapia citoriduttiva di elevata intensità
patite B o C	Condizionamento con busulfano con o senza ciclofosfamide
Storia di pancreatite	Condizionamenti contenenti fludarabina
	Regime di condizionamento contenente melfalan
	Panirradiazione corporea
	Profilassi GvHD con ciclosporina + o - metotrexato
_	Uso del sirolimus
	Uso dell'acido tranexamico
	Utilizzo di piastrine da aferesi da singolo donatore contenenti plasma
•	AB0-incompatibile
Senotipo M1 <i>null Glutathione S-Transferase</i> Allele C282Y per emacromatosi Disfunzione epatica preesistente Doalbuminemia Derbilirubinemia Serritina elevata Sierologia CMV positiva GGF-β plasmatico elevato Epatite B o C	Donatore parzialmente compatibile Secondo o ulteriore trapianto Pregressa terapia con gemtuzumab ozogamicin Precedente utilizzo di norethisterone Precedente radioterapia addominale Nutrizione parenterale nei 30 giorni precedenti TMO Chemioterapia citoriduttiva di elevata intensità Condizionamento con busulfano con o senza ciclofosfamide Condizionamenti contenenti fludarabina Regime di condizionamento contenente melfalan Panirradiazione corporea Profilassi GvHD con ciclosporina + o - metotrexato Uso del sirolimus Uso dell'acido tranexamico Utilizzo di piastrine da aferesi da singolo donatore contenenti plasma

Tabella 5 – Fattori di rischio per VOD.

In particolare circa l'uso dell'acido ursodeossicolico i risultati sono contrastanti e comunque non risulta alcun vantaggio di sopravvivenza nei pazienti riceventi il farmaco. Lo stesso si può dire per gli studi con eparina.

#### Terapia

Restrizione dei liquidi, diuretici e sospensione di farmaci epatotossici sono i presidi della terapia. Opzioni terapeutiche sono rappresentate da uso dell'attivatore del plasminogeno (85), eparina (86), antitrombina III (87), proteina C (88), metilprednisolone (89) e defibrotide (90). Anche per la terapia il livello di evidenza è basso. Infatti vi è un solo studio randomizzato controllato volto a valutare due differenti dosi di defibrotide. È uno studio in aperto, randomizzato, controllato che compara la dose di 25 mg/kg/die con 40 mg/kg/die (96) senza alcuna differenza nella risposta completa, sopravvivenza a 100 gg ed effetti collaterali, ma anche senza alcuna informazione circa la reale utilità del defibrotide in questa condizione clinica.

# **Encefalopatia posteriore reversibile** (PRES)

La PRES, descritta sia nel trapianto d'organo che nel trapianto di CSE, è associata all'uso di inibitori della calcineurina come la ciclosporina ed il tacrolimus che sono i principali responsabili ma è stata descritta anche con sirolimus, everolimus e desametasone <sup>(92-94)</sup>. L'86% degli episodi si manifesta entro i primi 100 giorni dalla procedura <sup>(95)</sup>. Le manifestazioni cliniche sono caratterizzate da convulsioni, alterazioni dello stato mentale e della veglia, deficit cognitivo, cecità, ipertensione, stato epilettico.

La diagnosi è associata a reperti classici in risonanza magnetica (RMN) come aumentata intensità della sostanza bianca nelle immagini T2-pesate, con una incidenza che varia dall'1% al 18%, con livelli elevati o normali di CSA. L'esame elettroencefalografico (EEG) mostra un rallentamento generalizzato con scariche epilettiformi periodiche.

La sindrome è dovuta a disregolazione dei vasi cerebrali con conseguente edema vasogenico che interessa preferibilmente, ma non esclusivamente, le regioni parieto-occipitali. La comparsa di PRES sotto l'uso di un immunosoppressore non ne preclude l'impiego di un altro. La terapia comprende la sospensione dell'inibitore della calcineurina, il passaggio ad altro immunosoppressore e terapia neurologica di supporto.

## Cistite emorragica

La cistite emorragica è caratterizzata da intensa flogosi della mucosa uroteliale. Nelle forme gravi è presente ematuria franca, formazione di coaguli ed ostruzione delle vie urinarie (96), con conseguente deterioramento della qualità di vita, prolungamento della ospedalizzazione e complicanze anche gravi e mortali (97). Inoltre questi pazienti, anche se recuperano, presentano una sopravvivenza complessiva e

libera da malattia inferiore rispetto agli altri <sup>(98)</sup>. L'ematuria segue alla esposizione a chemio/radioterapia e trapianto in assenza di infezioni urinarie batteriche, da funghi e parassiti, in assenza di diatesi emorragica, sanguinamento ginecologico, neoplasia vescicale ed irritazione meccanica. Sono distinguibili due forme, classificabili a seconda del tempo di insorgenza, in precoce (entro 48-72 ore dopo il regime di condizionamento) <sup>(99)</sup> o tardiva, e a seconda del tempo di attecchimento in pre-attecchimento e post-attecchimento <sup>(100)</sup>.

Il sanguinamento può essere in grado di compromettere la vita, e può determinare formazione di coaguli, ostruzione urinaria, insufficienza renale acuta, idronefrosi. L'ecografia è esame fondamentale mentre la cistoscopia poco aggiunge all'ecografia mostrando reperti aspecifici quali edema della mucosa e punteggiature emorragiche e dovrebbe essere limitata solo ai casi nei quali è necessaria la rimozione dei coaguli.

#### Fisiopatologia

La fisiopatologia non è completamente chiara. La forma precoce o in fase pre-attecchimento può essere spiegata con la tossicità da chemio/radioterapia, in particolare correlabile alla ciclofosfamide ed al suo metabolita acroleina con conseguente impiego in profilassi di iperidratazione e MESNA (sodium 2-mercaptoethane sulfonate), mentre una patogenesi multifattoriale appare più appropriata per la forma ad insorgenza tardiva o post-attecchimento. Tra questi fattori numerosi virus quali BK virus (BKV), gli adenovirus, il citomegalovirus (CMV) e fattori immunologici legati ai linfociti del donatore. Di particolare rilievo l'ipotesi formulata da Leung et al. con un modello a tre fasi: nella prima fase avviene il danno ureteliale determinato dal regime di condizionamento che insieme alla immunosoppressione facilita la replicazione virale da BKV (seconda fase) ed infine la terza fase nella quale il danno tessutale è indotto dai linfociti T del donatore che individuano e distruggono le cellule uroepiteliali infettate dal virus (101).

#### Prevenzione e terapia

Il trattamento preventivo con iperidratazione e MESNA ha ridotto l'incidenza della sola cistite ciclofosfamide-correlata. L'iperidratazione, la alcalinizzazione delle urine ed il MESNA costituiscono comunque la base della prevenzione della cistite emorragica indotta da ciclofosfamide. La ciprofloxacina, antibiotico fluorochinolonico si è dimostrata in vitro attiva contro il BKV (102) ma in uno studio randomizzato ha significativamente ridotto il picco di incidenza del virus ma non l'insorgenza della cistite (103). Purtroppo quando la cistite si manifesta non esistono trattamenti standard basati sull'evidenza. Sono stati quindi riportati numerosi trattamenti che però risultano inconclusivi seppure diffusamente impiegati.

Tra questi per via sistemica gli estrogeni, che possono promuovere la riparazione delle ferite, stabilizzare la microcircolazione ed esercitare una attività immunosoppressiva (104), il fattore VII attivato ricombinante (105), la terapia antivirale con cidofovir che in un ampio

studio retrospettivo multicentrico si è rivelato efficace con risposta completa del 67% e parziale del 12% (106); molto promettente appare la terapia iperbarica per la quale sono stati proposti diversi meccanismi quali l'induzione di angiogenesi capillare, induzione della riparazione tessutale, riduzione dell'edema e dell'infiltrazione leucocitaria (107). Numerosi agenti sono stati anche impiegati per via locale mediante instillazione come la prostaglandina (108), lo stesso cidofovir, e colla di fibrina applicata localmente (109). Quando tutti i trattamenti hanno fallito può essere valutata la cistectomia con creazione di una neovescica ma con conseguente danno anatomico permanente ed alterazioni funzionali importanti e tale approccio quindi è riservato solo alle forme emorragiche così gravi da compromettere la vita (110).

# Microangiopatia trombotica (MT)

La microangiopatia trombotica è una condizione caratterizzata da anemia microangiopatica, piastrinopenia, e sintomatologia secondaria a manifestazioni ischemiche nel microcircolo (111). Si distinguono due manifestazioni principali: la porpora trombotica trombocitopenica (TTP) e la sindrome uremico emolitica (HUS). In entrambi i casi il quadro è dominato dalla piastrinopenia da consumo, dalla schistocitosi, dalla elevazione della latticodeidrogenasi (LDH), dalla riduzione della aptoglobina e dall'incremento della bilirubina indiretta.

#### Clinica

La forma classica di TTP si caratterizza per una pentade sintomatologica: piastrinopenia, anemia emolitica microangiopatica, sintomi neurologici, alterazioni della funzione renale e febbre. Nella HUS prevalgono i sintomi renali sulla sintomatologia neurologica. Nella MT l'intera coorte sintomatologica è presente solo nella minoranza dei pazienti. I sintomi guida per la diagnosi sono la piastrinopenia persistente o ingravescente con LDH elevato oltre alla presenza di schistocitosi.

#### **Patogenesi**

La peculiarità della MT sta nella identificazione di fattori specifici che contribuiscono alla patogenesi della sindrome (112): il danno endoteliale provocato dal regime di condizionamento, quello correlato all'uso della ciclosporina, il danno endoteliale in corso di GvHD ed infine l'infezione da CMV.

#### Criteri diagnostici

I criteri diagnostici per la microangiopatia trombotica sono stati recentemente ridefiniti da due gruppi scientifici (Tabella 6).

#### Incidenza

In letteratura l'incidenza della microangiopatia trombotica è molto variabile: incide fra lo 0,5 ed il 63 % dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule emopoietiche; in media il 7,9%. La mortalità è riportata variabile fra lo 0% ed il 100%, mediamente il 61%. I dati del GITMO (115) stimano l'incidenza della forma severa nello 0,5% degli allotrapianti e nello 0,13% degli autotrapianti.

Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) toxicity commitee consensus. Definizione di MT (113)	International Working Group. Definizione di MT <sup>(114)</sup> Tutti i seguenti sono presenti
1) Frammentazione eritrocitaria e ≥2 schistociti per campo ad alto ingrandimento sullo striscio periferico	1) Incremento percentuale (>4%) degli schistociti nel sangue periferico
2) Contemporaneo incremento oltre il valore normale della LDH	2) Piastrinopenia <i>de novo</i> persistente o progressiva (piastrine <5x10 <sup>9</sup> /l) o >50% di decremento della conta piastrinica basale)
3) Contemporaneo danno renale e/o neurologico senza giustifica- zione alternativa	3) Improvviso o persistente incremento della LDH
4) Test di Coombs diretto e indiretto negativi	4) Riduzione della emoglobina o incremento delle necessità di trasfusione di eritrociti
	5) Riduzione della concentrazione sierica della aptoglobina

Tabella 6 – Criteri diagnostici MT. (113-114)

#### Fisiopatologia

La fisiopatologia delle forme idiopatiche di TTP è sostenuta dalla carenza della proteasi ADAMTS 13 (116) che ha il compito di degradare i multimeri di fattore von Willebrand (vWF). In sua carenza vi è un eccesso di aggregazione piastrinica nei microvasi con trombosi degli stessi microvasi. Da questo si determinano i sintomi clinici d'organo e l'anemia microangiopatica. A parte rare forme ereditarie di carenza di ADAMTS 13, questa è quasi sempre sostenuta dalla presenza di autoanticorpi. Trattamenti quali il plasma exchange, il cortisone ad alte dosi, l'utilizzo dell'anticorpo monoclonale anti CD20 e la splenectomia comportano la rimozione o la riduzione di produzione di tali autoanticorpi e l'efficacia della terapia. Le forme secondarie MT riconoscono patogenesi sia immunomediate che non. Le forme immunomediate sono sostenute dalla formazione di autoanticorpi anti ADAMTS 13 (117) mentre le forme non immunomediate dipendono da un danno endoteliale massivo con attivazione dell'endotelio che comporta il rilascio di multimeri di vWF, trombomodulina, attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), proteina S, prostaciclina (PGI2) in quantità tali da rendere insufficiente l'azione della "normale" disponibilità di ADAMTS 13. Questa condizione con normalità della ADAMTS 13 (118) è la principale forma che si osserva nelle forme secondarie a trapianto di cellule emopoietiche. I fattori sospettati di giocare un ruolo patogenetico principale nella MT sono: la chemioterapia ad alte dosi, la panirradiazione corporea (TBI), le infezioni, la GvHD, l'uso degli inibitori della calcineurina, sia la ciclosporina che il tacrolimus ed il MTX. Tra i fattori di rischio principali vi sono i trapianti da donatore non familiare, i trapianti con mismatch donatore ricevente, i condizionamenti comprendenti il busulfano o la TBI.

#### Fattori prognostici

Tra i fattori prognostici negativi vi è l'età adulta, il donatore mismatched o non familiare e la presenza di oltre 5 schistociti per campo. In uno studio Italiano al paziente > 18 anni ed ai donatori alternativi si aggiunge come fattore prognostico la presenza di un alto rapporto LDH/n° di piastrine (119).

#### **Terapia**

Il trattamento si basa sulla immediata eliminazione delle condizioni scatenanti e sul trattamento farmacologico. A tuttoggi non si dispone di trattamenti dimostrati efficaci. Il cardine terapeutico consta proprio sulla interruzione immediata della terapia con ciclosporina, sirolimus o tacrolimus che debbono essere sostituiti con altri immunosoppressori (cortisone, micofenolato mofetile, azathioprina o metotrexate). Nella TTP si intraprende la terapia con plasma exchange, nel caso della MT se si procede con il plasma exchange dopo la sospensione della terapia con CSA nella maggior parte dei casi non vi è risposta significativa (120). La conta piastrinica non può essere utilizzata come indicatore di risposta perché spesso nella MT secondaria al trapianto di CSE le piastrine potrebbero non essere ancora attecchite. Il Rituximab, anticorpo monoclonale anti CD20, viene utilizzato nella terapia della MT per la sua efficacia dimostrata nella TTP primitiva anche se vi sono pochi casi riportati (121) di efficacia nella MT. Il meccanismo di azione ipotizzato è di interferire con la produzione di anticorpi anti Adamts13. Il Daculizumab, anticorpo monoclonale anti CD25, con azione diretta contro il recettore per l'interleuchina 2 (IL2) con emivita di 20 giorni, efficace nella profilassi e terapia della GvHD, si è dimostrato efficace alla dose iniziale di 2mg/kg e poi 1mg/kg settimanale (122).

Il defibrotide, un polidesossiribonucleotide, ha azione antitrombotica, trombolitica ed antinfiammatoria ma è privo di effetti anticoagulanti sistemici. La sua azione si esplica riducendo l'attività del PAI-1 e incrementando l'azione del tPA. Il razionale per l'uso del defibrotide è la dimostrata efficacia e scarsa tossicità nel trattamento della malattia venocclusiva del fegato (VOD), che riconosce una patogenesi similare (123,124). Gli antiaggreganti piastrinici non si sono dimostrati efficaci ed hanno anzi dimostrato un incremento del rischio emorragico.

È stato segnalato che boli di immunoglobuline endovenose siano in grado di rendere più efficace l'azione del plasma exchange <sup>(125)</sup>. Vi sono anche sporadiche segnalazioni di efficacia con vincristina (126), ciclofosfamide, azatioprina, e con l'immunoadsorbimento con proteina A stafilococcica <sup>(127)</sup>. Recente la segnalazione di due casi di MT

severa che hanno risposto al trattamento con rheoferesi. Il meccanismo di azione proposto si basa sulla riduzione della viscosità di sangue e plasma sfruttando un sistema di adsorbimento selettivo del fibrinogeno con impatto positivo sul flusso ematico e sul microcircolo (128).

# Polmonite interstiziale idiopatica (IPS)

La sindrome da IPS è una complicazione severa del trapianto di cellule staminali emopoietiche. Si caratterizza per un quadro clinico con segni e sintomi di polmonite con danno diffuso alveolare ma in assenza di infezioni, con buon compenso cardiologico, buona funzione renale e senza alterazioni iatrogene del bilancio idrico. In molti casi vi è progressione clinica inarrestabile ed è gravata da mortalità molto elevata. I quadri clinici che sottendono la IPS sono molteplici. La IPS può presentarsi con un caleidoscopio di manifestazioni cliniche che risultano da insulti diversi sul parenchima polmonare quale la tossicità del regime di condizionamento, il danno cellulare immunomediato, gli effetti della liberazione di citochine proinfiammatorie o di infezioni occulte (129,130).

La IPS si manifesta nel 3-15 % dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule emopoietiche nei primi 4 mesi post-trapianto ed incide severamente sui risultati del trapianto con regime di condizionamento massimale mentre è meno frequente dopo regimi di condizionamento non mieloablativi (8,4 % vs 2,2%), significando il ruolo patogenetico del condizionamento che risulta cruciale nello sviluppo di questa complicazione <sup>(15)</sup>. La mortalità dell'IPS è molto elevata (60-80%) e raggiunge il 95% se vi sia l'indicazione alla ventilazione meccanica <sup>(129,131, 132)</sup>.

#### Fattori di rischio

Fattori di rischio per IPS nel trapianto allogenico sono il regime di condizionamento mieloablativo, regimi comprendenti la panirradiazione corporea (TBI), la dose di raggi interessante il polmone con minore incidenza in caso di schermatura del polmone, il busulfano e la ciclofosfamide, la presenza di GvHD, l'età avanzata e la diagnosi di mielodisplasia o di leucemia acuta. Nell'ambito dell'autotrapianto l'incidenza di IPS è molto inferiore rispetto al trapianto allogenico, ed ha anche la caratteristica clinica di manifestarsi più tardivamente e di essere molto meglio responsiva alla terapia steroidea rispetto al trapianto allogenico. Si presenta più facilmente in pazienti più anziani, di sesso femminile, con mucosite più severa, trattati con condizionamento comprendente TBI o BCNU e che abbiano avuto una precedente e recente radioterapia sul mediastino (129,132,133).

#### Criteri diagnostici

La diagnosi si basa sulla dimostrazione di un danno alveolare diffuso mediante radiologia convenzionale o TAC del torace, accompagnato da sintomi e segni di polmonite: tosse, tachipnea o dispnea ed auscultazione positiva per rumori umidi. La esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria dimostra restrizione e diminuzione del CTR. Contemporaneamente alla dimostrazione del danno alveolare

è indispensabile dimostrare l'assenza di infezioni e di motivazioni cardiogene o renali che spieghino il quadro clinico, mediante valutazione ecocardiografica e con esami renali normali. Si deve escludere anche che il quadro respiratorio sia la conseguenza di un accumulo di liquidi iatrogeno. È infatti frequente la difficoltà a mantenere in pari il bilancio idrico in questi soggetti trattati con regimi di iperidratazione, con quadri metabolici edemigeni come nei deficit di sintesi proteica e nelle proteino dispersioni enteriche e renali. È necessario che gli esami colturali per germi comuni e funghi, risultino negativi così come la ricerca dello *Pneumocystis Jiroveci* e dei virus con metodica di amplificazione genica da eseguirsi sia su lavaggio broncoalveolare (BAL) che su sangue.

L'istopatologia dell'IPS è raramente di aiuto diagnostico per mancanza di quadri patognomonici, per la rarità di esecuzione, per i rischi connessi a procedere a prelievi bioptici in soggetti così compromessi, per i reperti confondenti per il sovrapporsi dei danni secondari alla ventilazione meccanica con i quadri patologici di base (129,130).

#### Quadri clinici

I quadri clinici che conducono ad un quadro di danno polmonare acuto sono molteplici. Alcuni si riferiscono a danni parenchimali: la polmonite interstiziale acuta, la sindrome da distress respiratorio acuto (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), la polmonite da raggi, la polmonite da BCNU, la polmonite eosinofila. Altri quadri si riferiscono a danni dell'endotelio vascolare polmonare: peri engraftement respiratory distress syndrome, le emorragie alveolari diffuse (DAH), la malattia venocclusiva polmonare, il danno polmonare associato a trasfusioni (TRALI), la tromboembolia polmonare.

Ben diversi si presentano invece i quadri clinici relativi a danni sull'epitelio delle vie respiratorie: la sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) e la polmonite con bronchiolite obliterante organizzata (*Brochiolitis obliterans organizing pneumonia*, BOOP) (130).

La DAH e l'alveolite emorragica si manifestano nel primo periodo post trapianto con tosse, dispnea, ipossiemia con o senza febbre e si caratterizzano per bronco lavaggio emorragico, e sono gravate da elevata mortalità <sup>(134)</sup>. La sindrome da distress respiratorio peri attecchimento (PERDS) insorge entro 5 giorni dall'attecchimento <sup>(135)</sup>. Mentre la *delayed pulmonary toxicity syndrome* (DPTS) insorge tardivamente ed ha prognosi migliore <sup>(136)</sup>.

Fra le complicanze tardive del trapianto che possono condurre all'IPS vi sono la bronchiolite con polmonite interstiziale BOS, raramente sensibile al trattamento, che insorge fra 2 mesi e 10 anni dal trapianto e la BOOP ad insorgenza più precoce, mediamente a 3 mesi dal trapianto (137,138,139).

#### **Patogenesi**

Per quanto attiene alle cause di queste condizioni sono implicati i danni diretti dei farmaci utilizzati nel condizionamento, la possibilità di una infezione non diagnosticata o la liberazione di citochine pro-infiammatorie e fra queste il TNF- $\alpha$ , i lipopolisaccaridi, l'IL-1,IL-12, IL-6, IL-1 $\alpha$  e TGF- $\beta$ . I quadri sopra descritti possono anche manifestarsi preceduti o in associazione a GvHD giustificando una possibile patogenesi immunomediata confermata anche su modelli murini sperimentali. BOS e BOOP mostrano infiltrati linfocitari peribronchiali e di mononucleati perivascolari ed a carico dei setti alveolari (129,132,133,140,141,142).

#### Diagnosi

La diagnosi richiede un approccio multidisciplinare proattivo. È fondamentale che le indagini diagnostiche e l'inquadramento generale si realizzino nei tempi più brevi e che vi sia il coinvolgimento precoce degli intensivisti. Nella maggior parte dei casi vi è progressione in tempi molto brevi. Si deve valutare l'entità del quadro respiratorio determinando la saturazione dell' ${\rm O}_2$ , il numero di atti respiratori, la emogasanalisi, la frequenza cardiaca, il bilancio idrico. Si procede quindi alla radiologia convenzionale con RX del torace e con TAC torace ad alta risoluzione atti a rivelare infiltrati multilobari o quadri interstiziali diffusi, che contribuiscono all'inquadramento clinico ma raramente sono utili a definire la causa del quadro respiratorio  $^{(130)}$ . Quando possibile si procede alla esecuzione del BAL che è il mezzo più efficace per giungere alla diagnosi eziologica.

Il BAL è l'unica procedura diagnostica che consente di identificare in loco e con metodiche di amplificazione genica l'eventuale agente infettivo coinvolto, di dosare l'antigene galattomannano etc. Per quanto riguarda la fattibilità del BAL in soggetti con funzione respiratoria compromessa e sottoposti a trapianto allogenico di cellule emopoietiche ne è dimostrata la fattibilità con bassa incidenza di complicazioni (3,6%) siano esse di sanguinamento 1,7%, di ipossia acuta 1,8% o ipotensione 0,2% con solo il 2% di pazienti che sono stati intubati nelle 48 ore successive (143).

In circa la metà dei pazienti sottoposti a BAL si è avuta una modificazione della terapia in atto in funzione del referto degli esami microbiologici ottenuti.

#### **Terapia**

Le terapie attualmente in uso per l'IPS consistono nella terapia di supporto, nell'uso della terapia infettiva ad ampio spettro, comprensiva di antibiotici anti Gram-positivi e negativi, antivirali, antifungini, e nell'utilizzo degli steroidi. Il dosaggio del metilprednisolone è di 1-2 mg/kg non essendo dimostrata una sopravvivenza migliore per dosaggi superiori (132) nell'IPS. L'utilizzo di dosi superiori di steroidi è giustificato nel caso di diagnosi di emorragie alveolari diffuse in cui è dimostrata riduzione della mortalità per steroidi ad alte dosi (144); vi è anche la segnalazione di un ulteriore miglioramento della prognosi con l'acido aminocaproico (145).

Il ricorso precoce all'emofiltrazione sembra contribuire alla riduzione della mortalità complessiva  $^{(146)}$ . Recente è la valutazione che l'uso di anticorpi monoclonali neutralizzanti il TNF- $\alpha$  si sia dimostrato efficace nel trattamento della IPS. Il trattamento con etanercept 0,4

mg/kg (25 mg s.c.) due volte la settimana per 4 settimane (8 dosi complessive)  $^{(143)}$  in associazione a steroidi ed antinfettivi a largo spettro ha consentito di recuperare 10 di 15 pazienti rendendoli indipendenti dal supporto con  $\rm O_2$ .

#### Supporto vitale

A fronte della estrema gravità di questi quadri clinici caratterizzati da prognosi particolarmente severa, molto è stato fatto nell'arco di questi ultimi anni con attiva collaborazione fra trapiantologi ed intensivisti. Fino a pochi anni or sono il trasferimento in terapia intensiva, spesso tardivo, non consentiva di migliorare significativamente la prognosi di questi soggetti. Il fattore prognostico più importante per il trattamento di questi pazienti si è dimostrato essere l'allertamento precoce del team di intensivisti. In presenza di polmonite radiologicamente documentata esiste un trend radiologico di evoluzione con aumento degli addensamenti cui corrisponde un peggioramento dei parametri clinici fondamentali.

I sintomi di allarme sono l'aumento della necessità di ossigeno espresso in litri/minuto e la diminuzione di almeno il 10% della saturazione di ossigeno. Quando si verificano queste condizioni è questo il momento del contatto con il team di intensivisti (147). Sono poi stati identificati i criteri respiratori di trasferimento del

paziente in terapia intensiva: la frequenza respiratoria > 25 atti al minuto o < 8 atti respiratori al minuto, la saturazione O<sub>2</sub> < 90 % con FiO<sub>2</sub>>50%; l'aumento della CO<sub>2</sub> e l'acidosi respiratoria (148). Nel 2007 è stato sviluppato un sistema di allertamento precoce validato su riceventi di trapianto di CSE (Leeds Early Warning Score: LEWS) basato su semplici parametri vitali che consente l'identificazione dei pazienti da avviare precocemente a supporto vitale con probabilità di sopravvivenza molto più elevate (149) e quindi da trattare appena identificato il problema. La fragilità dei pazienti trapiantati è tale che l'invasività del supporto ventilatorio meccanico si è dimostrata controproducente in molti casi e si è dimostrato che la ventilazione non invasiva consente di recuperare un numero di pazienti superiore a quello con intubazione (150) ed oggi è il supporto respiratorio di scelta nei riceventi di trapianto di CSE. La ventilazione non invasiva iniziata precocemente può essere effettuata, con la collaborazione e la supervisione del team di intensivisti, anche presso i centri trapianto. Tutto ciò offre la possibilità di un supporto ventilatorio efficace in ambiente ematologico dove è possibile sfruttare al meglio le competenze specialistiche per i riceventi di trapianto senza dovere rinunciare al supporto ventilatorio indispensabile nelle sindromi IPS.

#### Bibliografia

- 1. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts) N Engl J Med. 1975; 292 (17):895–902.
- 2. Hahn T, McCarthy PL Jr, Hassebroek A, Bredeson C, Gajewski JL, Hale GA et al. Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. J Clin Oncol 2013;31(19):2437–2449.
- **3.** Deeg HJ, Storb R. Graft-versus-host disease: pathophysiological and clinical aspects. Annu Rev Med. 1984;35(2):11–24.
- Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. N Engl J Med. 1991; 324(10):667–74.
- Gajewski J, Champlin R. Bone marrow transplantation from unrelated donors. Curr Opin Oncol. 1996;8(2):84–8.
- Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. Exp Hematol. 2001;29(3):259–77.
- Weisdorf DJ, Hurd D, Carter S, Howe C, Jensen LA, Wagner J, et al. Prospective grading of graft-versus-host disease after unrelated donor marrow transplantation: a grading algorithm versus blinded expert panel review. Biol Blood Marrow Transplant. 2003;9(8):512–8.
- **8.** Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading. Bone Marrow Transplant. 1995; 15(6):825–8.
- 9. Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. Blood. 2005;106(4):1495–500.
- Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. Br J Haematol. 1997;97(4):855–64.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974;18(4):295–304.

- 12. Ferrara JL, Reddy P. Pathophysiology of graft-versus-host disease. Semin Hematol. 2006;43(1):3–10.
- 13. Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. Blood. 2000;95(9):2754–9.
- Ferrara JL, Cooke KR, Teshima T. The pathophysiology of acute graft-versus-host disease. Int J Hematol. 2003;78(3):181–7.
- Zeiser R, Marks R, Bertz H, Finke J. Immunopathogenesis of acute graft-versushost disease: implications for novel preventive and therapeutic strategies. Ann Hematol. 2004;83(9):551–65.
- **16.** Zeiser R, Penack O, Holler E, Idzko M. Danger signals activating innate immunity in graft-versus-host disease. J Mol Med. 2011;89(9):833–45.
- 17. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, Dueckers G, Handgretinger R, Lang P et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? J Clin Oncol. 2004;22(9):1696–705.
- Hill GR, Crawford JM, Cooke KR, Brinson YS, Pan L, Ferrara JL. Total body irradiation and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. Blood. 1997;90(8):3204–13.
- Storb R, Deeg HJ, Fisher L, Appelbaum F, Buckner CD, Bensinger W, et al. Cyclosporine vs methotrexate for graft-vs-host disease prevention in patients given marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of three controlled trials. Blood. 1988;71(2):293–8.
- 20. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, Doney K, Appelbaum F, Beatty P, et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. Blood. 1986;68(1):119–25.
- Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med. 1986;314(12):729–35.

- **22.** Luznik L, Fuchs EJ. High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Immunol Res. 2010;47(1-3):65–77.
- Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. Blood. 2011;118(6):1452–62.
- Wong R, Beguelin GZ, de Lima M, Giralt SA, Hosing C, Ippoliti C, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2003;122(1):128–34.
- 25. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(5):383–8.
- 26. Perkins J, Field T, Kim J, Kharfan-Dabaja MA, Fernandez H, Ayala E, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(7):937–47.
- 27. Mohty M, de Lavallade H, Faucher C, Bilger K, Vey N, Stoppa AM, et al. Mycophenolate mofetil and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004;34(6):527–30.
- 28. Nash RA, Johnston L, Parker P, McCune JS, Storer B, Slattery JT, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(7):495–505.
- 29. Rodriguez R, Parker P, Nademanee A, Smith D, òDonnell MR, Stein A, et al. Cyclosporine and mycophenolate mofetil prophylaxis with fludarabine and melphalan conditioning for unrelated donor transplantation: a prospective study of 22 patients with hematologic malignancies. Bone Marrow Transplant. 2004;33(11):1123–9.
- 30. Sabry W, Le Blanc R, Labbe AC, Sauvageau G, Couban S, Kiss T,et al. Graft-versus-host disease prophylaxis with tacrolimus and mycophenolate mofetil in HLA-matched nonmyeloablative transplant recipients is associated with very low incidence of GVHD and nonrelapse mortality. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(8):919–29.
- **31.** Storb R, Antin JH, Cutler C. Should methotrexate plus calcineurin inhibitors be considered standard of care for prophylaxis of acute graft-versus-host disease? Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(1 Suppl):S18–27.
- **32.** Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2001;98(12):3192–204.
- **33.** Filipovich AH, Vallera DA, Youle RJ, Quinones RR, Neville DM Jr, Kersey JH. Ex-vivo treatment of donor bone marrow with anti-T-cell immunotoxins for prevention of graft-versus-host disease. Lancet. 1984;1(8375):469–72.
- Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW, et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. Blood. 1991;78(8):2120–30.
- 35. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Oncol. 2009;10(9):855–64.
- **36.** Michallet MC, Preville X, Flacher M, Fournel S, Genestier L, Revillard JP. Functional antibodies to leukocyte adhesion molecules in antithymocyte globulins. Transplantation. 2003;75(5):657–62.
- Genestier L, Fournel S, Flacher M, Assossou O, Revillard JP, Bonnefoy-Berard N. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins. Blood. 1998;91(7):2360–8.
- 38. Kumar A, Mhaskar AR, Reljic T, Mhaskar RS, Kharfan-Dabaja MA, Anasetti C,et al. Antithymocyte globulin for acute-graft-versus-host-disease prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review. Leukemia. 2012;26(4):582–8.
- 39. Papadopoulos EB, Carabasi MH, Castro-Malaspina H, Childs BH, Mackinnon S, Boulad F, et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation as postre-

- mission therapy for acute myelogenous leukemia: freedom from relapse in the absence of graft-versus-host disease. Blood. 1998;91(3):1083–90.
- **40.** Jakubowski AA, Small TN, Young JW, Kernan NA, Castro-Malaspina H, Hsu KC,et al. T cell depleted stem-cell transplantation for adults with hematologic malignancies: sustained engraftment of HLA-matched related donor grafts without the use of antithymocyte globulin. Blood. 2007;110(13):4552–9.
- **41.** Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, Gasparetto C, Sullivan KM, Horwitz M, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. J Clin Oncol. 2007;25(6):690–7.
- **42.** Morris E, Thomson K, Craddock C, Mahendra P, Milligan D, Cook G, et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2004;104(13):3865–71.
- Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2007;137(2):87–98.
- Reddy P, Ferrara JL. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. Blood Rev. 2003;17(4):187–94.
- **46.** Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, Braun T, Choi SW, Hutchinson RJ, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. Blood. 2008;111(4):2470–5.
- 47. Couriel DR, Saliba R, de Lima M, Giralt S, Andersson B, Khouri I et al. A phase III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graftversus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(12):1555–62.
- **48.** Cahn JY, Bordigoni P, Tiberghien P, Milpied N, Brion A, Widjenes J et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with methylprednisolone and cyclosporine with or without an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody. A multicenter phase III study. Transplantation. 1995;60(9):939–42.
- **49.** Lee SJ, Zahrieh D, Agura E, MacMillan ML, Maziarz RT, McCarthy PL Jr, et al. Effect of up-front daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease: results of a randomized trial. Blood. 2004;104(5):1559–64.
- **50.** Cragg L, Blazar BR, Defor T, Kolatker N, Miller W, Kersey J, et al. A randomized trial comparing prednisone with antithymocyte globulin/prednisone as an initial systemic therapy for moderately severe acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6(4A):441–7.
- 51. Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, Bolaños-Meade J, Carter S, Difronzo N, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Blood. 2009;114(3):511–7.
- Pidala J, Kim J, Anasetti C. Sirolimus as primary treatment of acute graft-versushost disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(7):881–5.
- 53. De Lavallade H, Mohty M, Faucher C, Fürst S, El-Cheikh J, Blaise D. Low-dose methotrexate as salvage therapy for refractory graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. Haematologica. 2006;91(10):1438–40.
- **54.** Pidala J, Kim J, Perkins J, Field T, Fernandez H, Perez L, et al. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. Bone Marrow Transplant. 2010;45(8):919–24.
- 55. Perfetti P, Carlier P, Strada P, Gualandi F, Occhini D, Van Lint MT, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory acute GVHD. Bone Marrow Transplant. 2008;42(9):609–17.
- 56. Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, Uharek L, Hopfenmüller W, Thiel E, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2005;130(4):568–74.
- Willenbacher W, Basara N, Blau IW, Fauser AA, Kiehl MG. Treatment of steroid refractory acute and chronic graft-versus-host disease with daclizumab. Br J Haematol. 2001;112(3):820–3.
- 58. Cuthbert RJ, Phillips GL, Barnett MJ, Nantel SH, Reece DE, Shepherd JD, et al. Anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody (BT 563) in the treatment of severe acute GVHD refractory to systemic corticosteroid therapy. Bone Marrow Transplant. 1992;10(5):451–5.
- 59. Ho VT, Zahrieh D, Hochberg E, Micale E, Levin J, Reynolds C, et al. Safety and

- efficacy of denileukin diftitox in patients with steroid-refractory acute graft-versushost disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2004;104(4):1224–6.
- 60. Macmillan ML, Couriel D, Weisdorf DJ, Schwab G, Havrilla N, Fleming TR et al. A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. Blood. 2007;109(6):2657–62.
- 61. Busca A, Locatelli F, Marmont F, Ceretto C, Falda M. et al. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol. 2007;82(1):45–52.
- 62. Wolff D, Roessler V, Steiner B, Wilhelm S, Weirich V, Brenmoehl J, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with daclizumab and etanercept. Bone Marrow Transplant. 2005;35(10):1003–10.
- 63. Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, Kim J, Perkins J, Bookout R, et al. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2010;45(8):1347–51.
- **64.** Schub N, Gunther A, Schrauder A, Claviez A, Ehlert C, Gramatzki M et al. Therapy of steroid-refractory acute GVHD with CD52 antibody alemtuzumab is effective. Bone Marrow Transplant. 2011;46(1):143–7.
- **65.** Couriel D, Saliba R, Hicks K, Ippoliti C, de Lima M, Hosing C,et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. Blood. 2004;104(3):649–54.
- 66. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B Götherström C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. Lancet. 2004;363(9419):1439–41.
- 67. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. Lancet. 2008;371(9624):1579–86.
- Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lönnies H, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. Transplantation. 2006;81(10):1390–7.
- 69. Fang B, Song Y, Liao L, Zhang Y, Zhao RC. Favorable response to human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Transplant Proc. 2007;39(10):3358–62.
- Muller I, Kordowich S, Holzwarth C, Isensee G, Lang P, Neunhoeffer F, et al. Application of multipotent mesenchymal stromal cells in pediatric patients following allogeneic stem cell transplantation. Blood Cells Mol Dis. 2008;40(1):25–32.
- Von Bonin M, Stolzel F, Goedecke A, Richter K, Wuschek N, Hölig K,et al. Treatment of refractory acute GVHD with third-party MSC expanded in platelet lysate-containing medium. Bone Marrow Transplant. 2009;43(3):245–51.
- 72. Kebriaei P, Isola L, Bahceci E, Holland K, Rowley S, McGuirk J, et al. Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(7):804–11.
- 73. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(2):157–168.
- **74.** McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. Hepatology. 1984;4(1):116–122.
- Shulman, H.M. & Hinterberger, W. Hepatic veno-occlusive disease–liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation. 1992; 10(3):197–214.
- 76. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Saral R. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation. 1987;44(6):778–783.
- DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) Semin Liver Dis. 2002; 22(1):27–42.
- Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(1):11–25.
- 79. Batsis I, Yannaki E, Kaloyannidis P, Sakellari I, Smias C, Georgoulis I, et al. Veno-occlusive disease prophylaxis with fresh frozen plasma and heparin in bone marrow

- transplantation. Thromb Res. 2006;118(5):611-618.
- **80.** Forrest DL, Thompson K, Dorcas VG, Couban SH, Pierce R. Low molecular weight heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease (VOD) after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective phase II study. Bone Marrow Transplant. 2003;31(12):1143–1149.
- **81.** Thornley I, Lehmann LE, Sung L, Holmes C, Spear JM, Brennan L, et al. A multiagent strategy to decrease regimen-related toxicity in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2004;10(9):635–644.
- Morio S, Oh H, Kogure K, Ishii H, Ishii A, Nakaseko C, et al [A trial use of prostaglandin E1 for prevention of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow transplantation] Rinsho Ketsueki. 1994;35(9):846–852.
- Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies SV, Giddings J, Whittaker JA, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1998;22(3):281–284.
- 84. Dignan F, Gujral D, Ethell M, Evans S, Treleaven J, Morgan G, et al. Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation: minimal morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease. Bone Marrow Transplant. 2007;40(1):79–82.
- 85. Kulkarni S, Rodriguez M, Lafuente A, Mateos P, Mehta J, Singhal S, et al. Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) for the treatment of hepatic veno-occlusive disease (VOD) Bone Marrow Transplant. 1999;23(8):803–807.
- 86. Bearman SI, Lee JL, Barón AE, McDonald GB. Treatment of hepatic venocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. Blood. 1997;89(5):1501–1506.
- **87.** Peres E, Kintzel P, Dansey R, Baynes R, Abidi M, Klein J, Ibrahim RB, Abella E. Early intervention with antithrombin III therapy to prevent progression of hepatic venoocclusive disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2008(3);19:203–207.
- **88.** Eber SW, Gungor T, Veldman A, Sykora K, Scherer F, Fischer D, et al. Favorable response of pediatric stem cell recipients to human protein C concentrate substitution for veno-occlusive disease. Pediatr Transplant. 2007;11(1):49–57.
- 89. Al Beihany A, Al Omar H, Sahovic E, Chaudhri N, Al Mohareb F, Al Sharif F, et al. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. Bone Marrow Transplant. 2008;41(3):287–291.
- Bulley SR, Strahm B, Doyle J, Dupuis LL. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(7):700–704.
- Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(7):1005–1017.
- **92.** Gocmen R, Ozgen B, Oguz KK. Widening the spectrum of PRES: series from a tertiary care center. Eur J Radiol. 2007;62(3):454–459.
- Bhatt A, Farooq MU, Majid A, Kassab M. Chemotherapy-related posterior reversible leukoencephalopathy syndrome. Nat Clin Pract Neurol. 2009;5(3):163–169.
- Nguyen MT, Virk IY, Chew L, Villano JL. Extended use dexamethasone-associated posterior reversible encephalopathy syndrome with cisplatin-based chemotherapy. J Clin Neurosci. 2009;16(12):1688–1690.
- Siegal D, Keller A, Xu W, Bhuta S, Kim DH, Kuruvilla J, et al. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(11):1369–1379.
- Trotman J, Nivison-Smith I, Dodds A. Haemorrhagic cystitis: Incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. Bone Marrow Transplant 1999;23(8):797–801.
- 97. Cheuk DK, Lee TL, Chiang AK, Ha SY, Lau YL, Czhan GC. Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Int 2007;20(1):73–81.
- 98. Cesaro S, Facchin C, Tridello G, Messina C, Calore E, Biasolo MA, et al. A prospective study of BK-virus-associated haemorrhagic cystitis in paediatric patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2008:41(4);363–370.
- 99. Tsuboi K, Kishi K, Ohmachi K, Yasuda Y, Shimizu T, Inoue H, et al. Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell

- transplantation. Bone Marrow Transplant 2003:32(9);903-907.
- 100. Leung AY, Mak R, Lie AK, Yuen KY, Cheng VC, Liang R, et al. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2002:29(6);509–513.
- 101. Leung AY, Yuen KY, Kwong YL. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: A changing paradigm. Bone Marrow Transplant 2005;36(11):929–937.
- 102. Randhawa PS. Anti-BK virus activity of ciprofloxacin and related antibiotics. Clin Infect Dis 2005;41(9):1366–1367.
- 103. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2005;40(4):528–537.
- 104. Heath JA, Mishra S, Mitchell S, Waters KD, Tiedemann K. Estrogen as treatment of hemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2006;37(5):523–526.
- 105. Karimi M, Zakerinia M, Khojasteh HN, Ramzi M, Ahmad E. Successful treatment of cyclophosphamide induced intractable hemorrhagic cystitis with recombinant FVIIa (NovoSeven) after allogenic bone marrow transplantation. J Thromb Haemost 2004;2(10):1853–1855.
- 106. Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M Owoc-Lempach J, Beltrame A, Tendas A, et al. Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: A retrospective study. Clin Infect Dis 2009;49(2):233–240.
- 107. Neheman A, Nativ O, Moskovitz B, Melamed Y, Stein A. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced haemorrhagic cystitis. BJU Int 2005;96(1):107–109.
- 108. Laszlo D, Bosi A, Guidi S, Saccardi R, Vannucchi AM, Lombardini L, et al. Prostaglandin E2 bladder instillation for the treatment of hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. Haematologica 1995;80(5):421–425.
- 109. Tirindelli MC, Flammia G, Sergi F, Cerretti R, Cudillo L, Picardi A, et al. Fibrin glue for refractory hemorrhagic cystitis after unrelated marrow, cord blood, and haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Transfusion 2009;49(1):170–175.
- 110. Garderet L, Bittencourt H, Sebe P, Kaliski A, Claisse JP, Espérou H, et al. Cystectomy for severe hemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. Transplantation 2000;70(12):1807–1811.
- 111. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 2002;347(8):589-600.
- **112.** Schriber JR, Herzig GP. Transplantation-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. Semin Hematol 1997;34(2):126-33.
- 113. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2005;11(8):571-5.
- 114. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. Haematologica 2007;92(1):95-100.
- 115. Iacopino P, Pucci G, Arcese W, Bosi A, Falda M, Locatelli F, et al. Severe thrombotic microangiopathy: an infrequent complication of bone marrow transplantation. Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Bone Marrow Transplant 1999;24(1):47-51.
- 116. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 1998;339(22):1578-84.
- 117. Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, Herzog A, Gerstenbauer G, Konetschny C, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. Blood 2005;106(4):1262-7.
- 118. Elliott MA, Nichols WL, Jr., Plumhoff EA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gastineau DA, et al. Post transplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. Mayo Clin Proc 2003;78(4):421-30.
- 119. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplantation 2006;82(5):638-44.
- 120. Teruya J, Styler M, Verde S, Topolsky D, Crilley P. Questionable efficacy of plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura after bone marrow transplantation. J Clin Apher 2001;16(4):169-74.

- 121. Au WY, Ma ES, Lee TL, Ha SY, Fung AT, Lie AK, et al. Successful treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab. Br J Haematol 2007;137(5):475-8.
- 122. Wolff D, Wilhelm S, Hahn J, Gentilini C, Hilgendorf I, Steiner B, et al Replacement of calcineurin inhibitors with daclizumab in patients with transplantation associated microangiopathy or renal insufficiency associated with graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 2006;38(6):445-51.
- 123. Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, Della Volpe A, Annaloro C, Tagliaferri E, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2002;29(6):542-3.
- 124. Ho VT. Revta C. Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. Bone Marrow Transplant 2008;41(3):229-237.
- 125. Moore JC, Arnold DM, Leber BF, Clare R, Molnar GJ, Kelton JG. Intravenous immunoglobulin as an adjunct to plasma exchange for the treatment of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura. Vox Sang 2007;93(2):173-5.
- 126. Mazzei C, Pepkowitz S, Klapper E, Goldfinger D. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a role for early vincristine administration. J Clin Apher 1998; 13(1):20-2.
- 127. Kasper S, Neurath MF, Huber C, Theobald M, Scharrer I. Protein A immunoadsorption therapy for refractory, mitomycin C-associated thrombotic microangiopathy. Transfusion 2007;47(7):1263-7.
- **128.** González-Vicent M, Herrero B, Guillén M, Sevilla J, Díaz MA. Using Rheopheresis for stem cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy (MT). Transfus and Apher Sci 2013;49(2):234–237.
- 129. Clark JGHJ, Hertz MI, Parkman R, Jensen L, Peavy HH. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. Am Rev Respir Dis 1993;147(1):1601–1606.
- 130. Shankar G, Cohen DA. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation: the role of pre-transplant radiation conditioning and local cytokine dysregulation in promoting lung inflammation and fibrosis. Int J Exp Pathol 2001;82(2):101–113.
- 131. Panoskaltsis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, Belperio JA, Haddad IH, Folz RJ, et al. on behalf of the American Thoracic Society Committee on Idiopathic Pneumonia Syndrome "An Official American Thoracic Society Research Statement: Noninfectious Lung Injury after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Idiopathic Pneumonia Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(9):1262–1279.
- 132. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB, et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2003;102(8):2777–2785.
- 133. Weiner RS, Bortin MM, Gale RP, Gluckman E, Kay HE, Kolb HJ, et al. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation: assessment of risk factors. Ann Intern Med 1986;104(2):168–175.
- 134. Robbins RA, Linder J, Stahl MG, Thompson AB III, Haire W, Kessinger A, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. Am J Med 1989;87(5):511–518.
- 135. Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE, Gertz MA, Inwards DJ, Litzow MR, et al. Periengraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001;27(12):1299–1303.
- 136. Wilczynski SW, Erasmus JJ, Petros WP, Vredenburgh JJ, Folz RJ. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(2):565–573.
- 137. Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. Biol Blood Marrow Transplant 2003;9(10):657–666.
- 138. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other lateonset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13(7):749–759.
- 139. Patriarca F, Skert C, Sperotto A, Damiani D, Cerno M, Geromin A, et al. Incidence, outcome, and risk factors of late-onset noninfectious pulmonary complications after unrelated donor stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2004;33(7):751–758.

- 140. Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M, Myerson D, Crawford SW. Idiopathic pneumonia syndrome: changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. Transplantation 1997;63(8):1079–1086.
- 141. Yanik G, Hellerstedt B, Custer J, Hutchinson R, Kwon D, Ferrara JL, et al. Etanercept (enbrel) administration for idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2002;8(7):395–400.
- 142. Piguet PF, Grau GE, Collart MA, Vassalli P, Kapanci Y. Pneumopathies of the graftversus-host reaction: alveolitis associated with an increased level of tumor necrosis factor mRNA and chronic interstitial pneumonitis. Lab Invest 1989;61(1):37-45.
- 143. Yanik GA, Ho VT, Levine JE, White ES, Braun T, Antin JH, et al. The impact of soluble tumor necrosis factor receptor etanercept on the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2008;112(8):3073–3081.
- 144. Metcalf JP, Rennard SI, Reed EC, Haire WD, Sisson JH, Walter T, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. University of Nebraska Medical Center bone marrow transplant group. Am J Med 1994;96(4):327–334.
- 145. Wanko SO, Broadwater G, Folz RJ, Chao NJ. Diffuse alveolar hemorrhage: retro-

- spective review of clinical outcome in allogeneic transplant recipients treated with aminocaproic acid. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12(9):949–953.
- 146. DiCarlo JV, Alexander SR, Agarwal R, Schiffman JD. Continuous veno-venous hemofiltration may improve survival from acute respiratory distress syndrome after bone marrow transplantation or chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25(10):801–805.
- 147. Gruson D, Vargas F, Hilbert G, Bui N, Maillot T, Mayet T, Pillet O, Chene G, Gbikpi-Benissan G. Predictive factors of intensive care unit admission in patients with haematological malignancies and pneumonia. Intensive Care Med. 2004;30(5):965-71.
- 148. Smith G, Nielsen M. ABC of intensive care. Criteria for admission. BMJ. 1999;318(7197):1544-7.
- **149.** Von Lilienfeld-Toal M, Midgley K, Lieberbach S, Barnard L, Glasmacher A, Gilleece M, et al. Observation-based early warning scores to detect impending critical illness predict in-hospital and overall survival in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(5):568-76.
- **150.** Pène F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiéry G, Raynard B, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. J Clin Oncol. 2006;24(4):643-9.

#### Parole Chiave

Trapianto Allogenico, aGvHD, VOD, PRES, cistite emorragica

#### Indirizzi per la corrispondenza

Alberto Bosi Ematologia Largo Brambilla, 3 50134 Firenze

E-mail: alberto.bosi@unifi.it

# Emergenze da masse tumorali



## Gianpaolo Nadali, Giovanni Pizzolo

Università degli Studi di Verona, Dipartimento di Medicina, Sezione di Ematologia

#### **Introduzione**

Le emergenze dovute alla presenza di grandi masse tumorali in oncoematologia possono verificarsi in qualsiasi momento della storia naturale delle diverse patologie, dalla presentazione alla fase terminale della malattia. Sebbene non frequentissime, alcune di queste condizioni possono essere correlate alla terapia e pertanto più frequenti alla diagnosi e durante le prime fasi del trattamento.

Nelle fasi avanzate e/o di recidiva, il pronto riconoscimento e precoce trattamento di queste emergenze può consentire un allungamento della sopravvivenza e un miglioramento della qualità di vita anche nell'ambito di patologie avanzate o in fase terminale. Abbiamo deciso di classificare le emergenze in metaboliche, cardiovascolari, neurologiche e da compressione per sottolineare la loro mancanza di specificità istologica e per facilitarne il riconoscimento sulla base della valutazione clinica del paziente.

# **Emergenze metaboliche**

#### Sindrome da lisi tumorale (SLT)

Si tratta di una serie di anormalità metaboliche che derivano dalla distruzione acuta delle cellule neoplastiche con il conseguente rilascio di elettroliti e acidi nucleici nel circolo, spontaneamente o in seguito a trattamento antineoplastico. Si verifica soprattutto in malattie rapidamente proliferative e chemio-sensibili con grande massa tumorale *bulky*, come ad esempio nel linfoma di Burkitt e nella leucemia acuta linfoide con alta conta cellulare. Dal punto di vista fisiopatologico i principali squilibri metabolici possono essere così elencati:

- iperuricemia per aumentato catabolismo di RNA e DNA. Aumentati livelli di urati tendono a precipitare nei tubuli renali distali riducendo la funzionalità renale;
- iperfosfatemia per rilascio di fosfati da parte delle cellule neoplastiche, inizialmente compensata dall'aumentata escrezione renale degli stessi. All'aumentare della concentrazione, i fosfati si combinano con il calcio e precipitano nei tubuli renali e nei tessuti molli con conseguente sviluppo di insufficienza renale e ipocalcemia;

- **ipocalcemia** conseguente all'iperfosfatemia, che clinicamente si può manifestare con agitazione, tetania e dolore osseo;
- iperpotassiemia dovuta al rilascio del potassio in circolo dalle cellule lisate. Rappresenta lo squilibrio metabolico più pericoloso dal punto di vista clinico per la possibile comparsa di aritmie cardiache anche gravi.

L'insufficienza renale acuta rappresenta l'evento più conclamato della SLT e si associa ad elevata morbidità e mortalità. Diversi modelli predittivi del rischio di insorgenza di SLT sono stati sviluppati sia per pazienti adulti che in ambito pediatrico (1,2,3) ma in nessuno studio erano presenti criteri omogenei di standardizzazione per quanto riguarda la diagnosi e la profilassi. I principali fattori di rischio per l'insorgenza della SLT sono pertanto attualmente da considerare elevati valori di acido urico pre-trattamento, inadeguata idratazione, deficit nella funzionalità renale ed elevati valori di LDH. Recentemente è stato proposto un algoritmo, basato su criteri clinici e laboratoristici, che permette di classificare, alla diagnosi, pazienti a rischio pressochè nullo, basso, intermedio e alto e applicare a essi strategie diversificate di profilassi (4) (Figura 1). Attualmente dal punto di vista classificativo (5) la SLT viene distinta in una forma clinica e una laboratoristica (Tabella 1).

La diagnosi di SLT clinica viene posta in presenza di una o più delle seguenti 3 condizioni: insufficienza renale acuta (definita come incremento della creatininemia di 1,5 volte il limite superiore), insorgenza di aritmie cardiache (compresa la morte improvvisa), e convulsioni. Un quadro di insufficienza renale acuta si può manifestare anche con la contrazione della diuresi, alterazione del sensorio secondaria all'uremia o con l'uropatia ostruttiva da cristalli o insorgenza di artralgie da flare gottoso.

La diagnosi di SLT laboratoristica si basa sulla presenza di due o più delle seguenti alterazioni: uricemia ≥8 mg/dl, potassiemia ≥6 mEq/l, fosfatemia ≥ 6,5mg/dl o incremento >25% dei rispettivi valori basali, calcemia ≤7 mg/dl o decremento >25% del valore basale. La severità della SLT è stata definita sulla base di quattro gradi a seconda della gravità delle complicanze (Tabella 2) <sup>(6)</sup>.

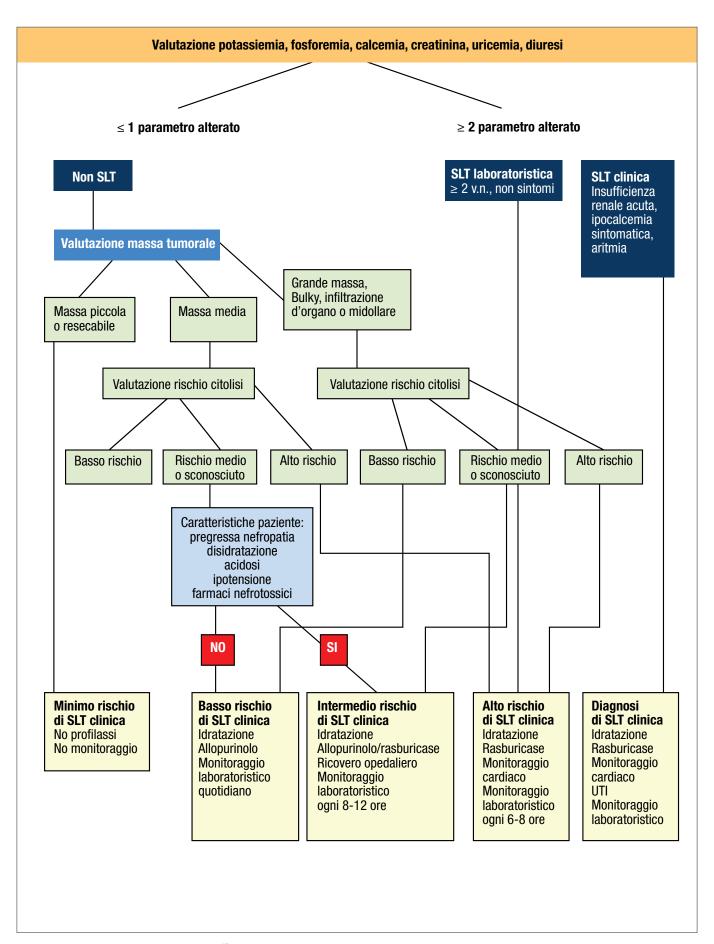


Figura 1 - Algoritmo diagnostico e profilo di rischio (4)

#### **SLT CLINICA**

Incremento della creatininemia di 1,5 volte il limite superiore Insorgenza di aritmie cardiache compresa la morte improvvisa

#### Convulsioni

#### SLT LABORATORISTICA

Uricemia ≥8 mg/dl o incremento >25% del valore basale

Potassiemia ≥6 mEq/l o incremento >25% del valore basale

Fosfatemia ≥ 6,5mg/dl o incremento >25% del valore basale

Calcemia ≤7 mg/dl o decremento >25% del valore basale

Nota: 2 o più criteri laboratoristici devono essere presenti nei 3 gg precedenti il trattamento o entro 7gg dall'inizio del trattamento citoriduttivo

Tabella 1 - Definizioni di SLT secondo la classificazione di Cairo-Bishop. (5)

#### Terapia

Il trattamento profilattico rappresenta l'atteggiamento terapeutico più importante prima dell'inizio della chemioterapia, dopo l'identificazione dei pazienti a rischio di SLT. Nella scelta del trattamento della SLT i pazienti vengono solitamente distinti in base al rischio in:

- a basso rischio: è indicata esclusivamente l'osservazione
- a rischio intermedio: da trattare con idratazione e allopurinolo (rasburicase solo se sviluppo di iperuricemia in corso di trattamento con allopurinolo e idratazione)
- a rischio alto: da trattare *ab initio* con idratazione e rasburicase. Nelle fasi iniziali nei pazienti ad alto rischio è necessario il monitoraggio dei valori biochimici e della pressione arteriosa ogni 4-6 ore e del bilancio idrico e peso corporeo ogni 12 ore.

#### Profilassi

• Allopurinolo (inibitore della xantinossidasi che blocca la trasformazione delle xantine e delle ipoxantine in acido urico). Deve essere somministrato a partire da qualche giorno prima del trattamento citolitico in associazione con un'abbondante idratazione per evitare la formazione a livello tubulare di cristalli di xantina. Riduce la secrezione di chemioterapici (purine) quali la 6-mercaptopurina e l'azatioprina, con la necessità di ridurre il dosaggio di tali farmaci se somministrati in contemporanea. L'allopurinolo deve essere sommi-

nistrato al dosaggio di 100 mg/mq/dose ogni 8 ore o 10 mg/kg/die diviso in tre somministrazioni (massimo 800 mg tot die).

- Idratazione per via endovenosa. Deve essere adeguata (>2000 ml/m²/die con valutazione di flusso urinario corrispondente) per permettere l'escrezione di acido urico e fosfati attraverso l'aumento del volume intravascolare. L'utilizzo dei diuretici può essere necessario per mantenere un'adeguata diuresi, ma il loro uso è controindicato in caso di ipovolemia o di uropatia ostruttiva.
- Alcalinizzazione delle urine (pH 7,0 7,5) con sodio bicarbonato che aumenta la solubilità dell'acido urico e riduce la precipitazione intratubulare di urati. L'alcalinizzazione delle urine non aumenta in modo sostanziale la solubilità delle xantine e delle ipoxantine. Nei casi in cui tali metaboliti siano abbondanti, come dopo terapia con allopurinolo, è possibile che precipitino cristalli di xantina a livello dei tubuli renali, con una conseguente uropatia ostruttiva da xantine. La misura più efficace per prevenire tale complicanza è rappresentata da una abbondante idratazione con aumento del flusso urinario.
- Rasburicase è un urato ossidasi ricombinante in grado di convertire l'acido urico nella più solubile allantoina. Ottiene una più rapida riduzione dell'acido urico rispetto ad allopurinolo e idratazione. Viene solitamente somministrato al dosaggio di 0.2 mg/kg/die una volta al giorno per via endovenosa, appena prima o contemporaneamente all'inizio della chemioterapia. Può indurre l'innalzamento di enzimi epatici.

In caso di insufficienza renale grave con oligo-anuria può essere indicata la terapia dialitica anche per il trattamento dell'iperfosfatemia e dell'iperpotassiemia. Il trattamento dialitico può richiedere un numero variabile di sedute ma l'insufficienza renale può essere temporanea e reversibile.

# Iperleucocitosi e leucostasi

Per iperleucocitosi si intende una conta di globuli bianchi >100.000/mmc. L'incidenza della iperleucocitosi nelle leucemie varia dal 5-13% della leucemia acuta mieloide (LAM) dell'adulto al 10-30% nelle forme pediatriche <sup>(7)</sup>. Sono stati identificati alcuni fattori significativamente

	I	II	III	IV
INSUFFICIENZA RENALE	Creatinina=1,5 UNL o <i>clearance</i> 30-45 ml/min	Creatinina=1,5-3 UNL o <i>clearance</i> 10-30 ml/min	Creatinina=3-6 UNL o <i>clearance</i> 10-20 ml/min	Creatinina >6 UNL o <i>clearance</i> <10 ml/min
ARITMIA	Trattamento non indicato	Trattamento indicato ma non urgente	Trattamento sintomatico e non controllato, necessario <i>device</i> (defibrillatore)	Rischio di vita (sincope, shock, ipotensione ecc.)
CONVULSIONI	nessuna	Episodio singolo breve, controllato farmacologica- mente	Episodi ripetuti, generalizzati scarsamente controllabili farmacologicamente	Episodi prolungati e ripetuti (stato di male epilettico)

Tabella 2 - Gradi di severità della SLT.

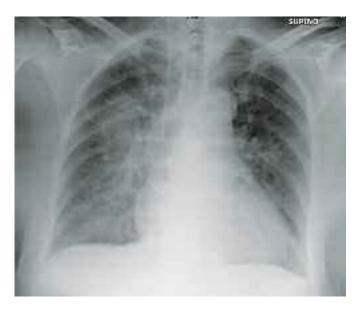


Figura 2 – Evidenza di infiltrati polmonari alla diagnosi in paziente con LAL Ph+con iperleucocitosi.

associati all'esordio con iperlecucocitosi: (sottotipi FAB M3v, M4Eo e M5a (8), sesso maschile, t(4:11), t(9:22) e fenotipo T nella leucemia acuta linfoide (LAL) (9,10). L'iperleucocitosi diventa emergenza clinica quando provoca sindrome da leucostasi e coagulopatia intravascolare disseminata (CID). Il catabolismo delle cellule leucemiche induce uno squilibrio metabolico che può ulteriormente aggravare la SLT indotta dall'inizio della terapia citolitica. L'incidenza dei sintomi spesso si correla con l'entità della leucocitosi, anche se non c'è accordo sul valore soglia, ed è più frequente nelle leucemie mieloidi che in quelle linfoidi. Secondo diversi autori le complicanze sono associate a conte leucocitarie superiori a 100.000/mmc nelle LAM, oppure a conte superiori nelle LAL o nella leucemia linfatica cronica (LLC) (11,12). Oltre alla conta cellulare infatti, altri fattori concorrono ad aumentare o ridurre il rischio di complicanze: tra questi è importante il tipo di cellule e la loro velocità di proliferazione. La leucostasi è più frequente nelle LAM a causa delle maggiori dimensioni dei blasti, della loro ridotta deformabilità e della maggiore adesività. La fisiopatologia della leucostasi non è tuttora chiara. La teoria emoreologica si fonda sulla base del fatto che conte leucocitarie molto elevate determinano ridotto apporto ematico a livello dei tessuti: ciò comporta l'insorgenza di disturbi soprattutto a carico del sistema nervoso e dell'apparato respiratorio. Inoltre l'interazione tra i blasti e l'endotelio è mediata da diverse citochine, in particolare TNF- $\alpha$  e IL1-β, nonchè da specifiche molecole di adesione (i.e. selectine e VCAM-1) che giocano sicuramente un ruolo nella fisiopatogenesi della sindrome da leucostasi. La sintomatologia più frequente è caratterizzata da dispnea, confusione mentale, cefalea, perdita di coscienza, alterazioni del sensorio, emorragie intracraniche, disturbi visivi, uditivi e talora priapismo. La diagnosi è principalmente clinica in presenza della sintomatologia sopra descritta in pazienti iperleucocitosici. Il quadro neurologico va dal modesto obnubilamento al coma. Quello respiratorio può simulare una genesi infettiva con dispnea, da sforzo o a riposo, fino all'insufficienza respiratoria acuta. Può coesistere iperpiressia. All'emogasanalisi arteriosa è presente pseudoipossiemia per consumo di O<sub>2</sub> plasmatico e in questi casi risulta più accurata la determinazione pulsossimetrica. L'RX-torace e la TAC torace spesso evidenziano la presenza di infiltrati interstiziali e/o alveolari bilaterali. L'RM e/o TAC encefalo possono evidenziare l'eventuale presenza di emorragie intracraniche.

#### Terapia

La iperleucocitosi leucemica rappresenta un'indicazione di categoria A per la citoaferesi secondo le linee guida dell'America Society For Apheresis (13). In termini generali, si può ritenere che la leucaferesi terapeutica sia indicata nei pazienti con leucemia acuta che presentino una conta leucocitaria superiore a 100.000/mmc se in presenza di sintomi da leucostasi (neurologici, polmonari o di altro tipo) o con alterazioni metaboliche che potrebbero essere aggravate dalla chemioterapia. Nelle LLA, considerate le diverse caratteristiche dei blasti, il valore soglia della conta leucocitaria può essere ragionevolmente innalzato a 200.000/mmc. In casi selezionati, la leucaferesi può essere usata come alternativa alla chemioterapia (con efficacia a breve termine) nel trattamento delle leucemie croniche in corso di gravidanza. Unica controindicazione alla leucaferesi è la diagnosi di LAM M3v per i rischi connessi con la coagulopatia frequentemente associata a tale sottotipo. La procedura più efficace è quella a flusso continuo con trattamento di grandi volumi (≥2 volemie). È suggerito un flusso di prelievo moderato (30-40 ml/min) per consentire una buona separazione in modo da poter raccogliere un concentrato leucaferetico di almeno 0,5-1,0 litri. La velocità di raccolta del concentrato può essere aumentata (anche di molto 5-8 ml/min) in rapporto alla conta leucocitaria del paziente e al rischio di deplezione piastrinica. Durante la procedura può essere utile infondere soluzione fisiologia o elettrolitica (raramente albumina) per rimpiazzare il volume rimosso. In questo modo è possibile realizzare una rapida riduzione della conta leucocitaria a valori pari al 30-60% della conta di partenza. La resa si correla con la conta leucocitaria di partenza e con il volume ematico trattato; una riduzione della conta inferiore all'atteso può dipendere dall'effetto variabile della mobilizzazione tissutale. In casi di conte leucocitarie postaferesi superiori ai 100.000/mmc (pazienti con conte all'esordio >300.000/mmc) o in caso di persistenza dei segni di leucostasi, può essere utile ripetere la procedura dopo 24 ore. L'opportunità di procedere a ulteriori procedure di leucaferesi nell'arco delle prime 48 ore dovrà essere considerata in ogni singolo caso clinico e in base alle condizioni cliniche del paziente con un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e tenendo sempre presente che il controllo dell'ipercitemia dovrebbe avvenire grazie alla chemioterapia iniziata precocemente. Il beneficio della leucaferesi è tuttavia sempre transitorio.

## **Ipercalcemia**

L'ipercalcemia è una complicanza metabolica comune in corso di malattie neoplastiche che spesso richiede un intervento d'emergenza. Può essere una complicanza di qualsiasi malattia oncologica (carcinoma della mammella, carcinoma del polmone e carcinoma del rene) ma risulta più frequente in corso di malattie ematologiche come il mieloma multiplo e i linfomi. Dal punto di vista fisiopatologico, l'ipercalcemia associata alla presenza di una neoplasia può essere classificata come:

- ipercalcemia osteolitica per aumento del riassorbimento osseo osteoclastico nelle aree circostanti le cellule neoplastiche all'interno dello spazio midollare;
- ipercalcemia umorale associata a neoplasia, causata dalla secrezione sistemica di proteina simil ormone paratiroideo (PTHrP) da parte delle cellule tumorali. La PTHrP causa aumento del riassorbimento osseo e aumentata ritenzione di calcio da parte del rene;
- ipercalcemia umorale causata da secrezione di 1,25 diidrossi-vitamina D (forma attiva della vitamina) da parte delle cellule tumorali che causa aumentato riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti ed aumentato assorbimento di calcio a livello intestinale (più frequente in caso di linfoma o leucemia linfatica cronica);
- ipercalcemia umorale da secrezione ectopica di autentico PTH (raro) La comparsa di ipercalcemia in un paziente affetto da neoplasia assume significato prognostico negativo, con una mortalità di circa il 50% entro 30 gg. La sintomatologia associata a ipercalcemia può essere aspecifica. L'espressione anglosassone bones, stones, moans and groans sintetizza il quadro clinico più frequente caratterizzato da osteolisi, nefrolitiasi, costipazione e disturbi psicologici. A questi possono associarsi astenia, nausea e vomito, poliuria, polidipsia e affaticamento muscolare. I segni clinici più frequenti sono la disidratazione, l'affaticabilità neurologica con iporeflessia e ridotto stato di coscienza. L'aumento rapido dei valori di calcemia, un preesistente disturbo neurologico e cognitivo in pazienti anziani o la concomitante somministrazione di sedativi e narcotici sono elementi che possono rendere più evidenti i sintomi neurologici a parità di valori di calcemia. L'ipercalcemia può causare una progressiva compromissione delle facoltà mentali, fino al coma e insufficienza renale, quadri clinici osservati soprattutto in pazienti terminali.

Tra gli accertamenti per la diagnosi sono da includere:

- calcemia totale nel siero: ipercalcemia modesta tra 10,5 e 11,9 mg per decilitro, ipercalcemia media tra 12 e 13,9 mg per decilitro, ipercalcemia severa al di sopra dei 14 mg per decilitro;
- livelli di calcio ionizzato nel siero: in caso di ipo- o iper-albuminemia. L'aumento o la riduzione dei livelli di albumina sierica possono causare aumenti o riduzioni improprie dei livelli del calcio sierico totale, non indicativi dal punto di vista clinico;
- PTHrP: il dosaggio di questo ormone non è stato dimostrato utile nel modificare l'outcome dei pazienti affetti da ipercalcemia da

PTHrP. Peraltro, i pazienti con livelli superiori a 12 pmol/l possono risultare meno responsivi ai bifosfonati e più tendenti a recidive;

• variazioni nel tracciato ECG: bradicardia, prolungato intervallo PR, accorciato intervallo QT, allargamento delle onde T, aritmie.

#### Terapia

La mortalità dei pazienti oncologici ricoverati con ipercalcemia è stimata intorno al 50% <sup>(14)</sup>. Le diverse modalità di trattamento non hanno comportato un allungamento della sopravvivenza e hanno pertanto finalità eminentemente palliative della sintomatologia correlata all'ipercalcemia. Si basano sui seguenti provvedimenti:

- sospensione di eventuale trattamento con calcio per os o e.v. o con vitamina D:
- sospensione di trattamento con farmaci che inibiscono l'escrezione urinaria di calcio o riducono il flusso sanguigno a livello del rene (diuretici tiazidici, litio, calcitriolo, anti-infiammatori non steroidei).
- sospensione della somministrazione di sedativi che possono peggiorare la sintomatologia neurologica;
- idratazione per via endovenosa per contrastare disidratazione dovuta agli effetti del calcio sul rene (difetto di concentrazione dell'acqua a livello del rene diabete insipido nefrogenico). La disidratazione produce una riduzione del filtrato glomerulare che ulteriormente riduce la capacità del rene di eliminare il calcio sierico. L'idratazione migliora i sintomi da disidratazione e induce l'escrezione renale di calcio. Si impiegano infusioni rapide di soluzione fisiologica (500 ml/h) fino a ricostituire l'euvolemia.
- terapia diuretica con furosemide (20-40 mg e.v. ogni 12-24 ore) che aumenta l'escrezione renale di calcio. La terapia deve essere iniziata esclusivamente dopo avere effettuato una terapia reidratante per non aggravare la mancanza di acqua libera correlata a mancanza di sodio e calcio.
- somministrazione di fosfati per via orale o tramite sondino nasogastrico. Sconsigliato l'impiego per via e.v. per il rischio di calcifilassi quando il prodotto calcio-fosforo risultasse maggiore di 70 mg/dl. L'ipofosfatemia si riscontra facilmente in corso di ipercalcemia (utilizzo di diuretici dell'ansa, effetto fosfaturico del PTHrP, trattamento con la calcitonina e con gli antiacidi). La presenza di ipofosfatemia rende più difficoltoso il trattamento dell'ipercalcemia.
- trattamento con bifosfonati per ottenere una riduzione durevole dei livelli di calcio attraverso l'inibizione dell'attività osteoclastica e la conseguente riduzione del riassorbimento osseo. Il pamidronato viene utilizzato per via endovenosa al dosaggio di 60-90 mg somministrato in due ore con una risposta del 60% dopo la somministrazione di 60 mg e del 100% dopo la somministrazione di 90 mg di farmaco. Il pamidronato ottiene una riduzione della calcemia in circa 12-48 ore e tale effetto perdura per circa 2 settimane. Lo zoledronato ha il vantaggio di una più facile e rapida sommini-

strazione (4 mg in 15 min) e una lieve maggiore efficacia a discapito di un maggior costo.

- glucocorticoidi (prednisone 60 mg/die oppure idrocortisone 100 mg ogni 6 ore) con efficacia nel breve periodo soprattutto in corso di linfoma o mieloma.
- calcitonina (4-8 IU/kg ogni 12 ore) con rapida riduzione dei valori di calcio (entro 12-24 ore), ma con frequenti problemi di reazioni allergiche e di anafilassi. La terapia specifica antineoplastica, con la conseguente riduzione della massa tumorale, costituisce il trattamento di base per il controllo durevole dell'ipercalcemia.

### **Iponatriemia**

Sebbene non si tratti di una complicanza strettamente correlata alla presenza di masse tumorali, tuttavia l'iponatriemia costituisce una frequente complicanza in corso di trattamenti antineoplastici (Tabella 3). Viene definita come un eccesso di acqua rispetto al sodio presente nei fluidi extracellulari, è il più comune disordine elettrolitico nei pazienti ospedalizzati: una iponatriemia lieve (135> Na+>130 mmol/L) è presente nel 15-22% delle persone ospedalizzate ed una iponatriemia moderata (130> Na+>125 mmol/L) nel 7%; una iponatriemia con Na+ <125 mmol/L è presente nel 4% dei pazienti con tumore. L'iponatriemia comporta un alto rischio di mortalità nelle forme acute sintomatiche e un rischio di sindrome da demielinizzazione osmotica (o mielinolisi centrale pontina) da correzione troppo rapida delle forme croniche.

L'iponatriemia può essere:

- iso-osmolare o pseudoiponatriemia (osmol. plasmatica 280-295 mOsm/kg): iperprotidemica o iperlipidemica;
- iper-osmolare (osmol. plasmatica >295 mOsm/kg): iperglicemica, per somministrazione di mannitolo, glicerolo, sorbitolo, immunoglobuline e.v. in soluzione di maltosio al 10%;

IPOVOLEMICA	EUVOLEMICA	IPERVOLEMICA
Perdita renale di sodio e ritenzione di acqua	Deficit glucocorticoidi	Scompenso cardiaco
Nefropatia con perdita di sali	Ipotiroidismo	Cirrosi
Perdita di sali cerebrale <i>(Cere-bral Salt Wasting)</i> : traumi, NCH	SIADH	Insufficienza renale acuta e cronica
Bicarbonaturia, glicosuria	Potomania	Sindrome nefrosica
Deficit mineralcorticoidi	Dieta a ridotto contenuto proteico	
Perdita extrarenale di sodio e ritenzione di acqua	·	
Vomito, diarrea		
Sudorazione profusa		
Perdite terzo spazio (ustioni, occlusione intestinale, ecc.)		

Tabella 3 - Caratteristiche delle diverse forme di iponatriemia.

• ipo-osmolare (osmol.plasmatica <280 mOsm/kg) a sua volta classicamente distinta in: ipovolemica, euvolemica e ipervolemica (Tabella 3). La sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) è la causa più frequente di iponatriemia (30-40%) ed è definita come una condizione nella quale l'organismo sviluppa un eccesso d'acqua e una carenza nella concentrazione del sodio come risultato di impropri segnali di omeostasi dell'organismo, in assenza di una patologia renale o di qualsiasi stimolo non-osmotico a rilasciare ADH. L'organismo mantiene fisiologicamente il controllo tra l'ammontare totale d'acqua e la concentrazione del sodio. L'ormone antidiuretico esercita una funzione molto importante sull'omeostasi sodio/acqua. L'ipofisi rilascia ADH quando i recettori presenti nei diversi organi (reni, cuore, ghiandole surrenali, tiroide) indicano una carenza d'acqua o una troppo elevata concentrazione di sali e induce una ritenzione di acqua libera da parte del rene.

Esistono molteplici cause di SIADH sia neoplastiche (neoplasie cerebrali, microcitoma, mesotelioma, timoma) (15) che infettive o iatrogeniche (cisplatino, ciclofosfamide, ifosfamide, alcaloidi della vinca, imatinib) (16,17). In alcuni casi la SIADH è la conseguenza della produzione e secrezione di ADH da parte del tumore (soprattutto in caso di microcitoma). In alcuni pazienti, le mutazioni del recettore per la vasopressina regolanti i canali dell'acqua causano un'aumentata concentrazione delle urine in assenza di ADH. Non tutti i pazienti hanno aumentati livelli di ADH circolante e pertanto sarebbe più indicato il termine di sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD).

#### Sintomatologia

I sintomi, prevalentemente neurologici, sono correlati all'entità e alla velocità della riduzione della concentrazione plasmatica del sodio e sono espressione della disfunzione indotta dall'edema cerebrale. L'iposodiemia severa (Na<sup>+</sup> <125 mmol/l), se a sviluppo rapido (entro 48 ore), può causare una sintomatologia grave con confusione mentale, allucinazioni, convulsioni, coma, erniazione cerebrale, arresto respiratorio e morte. L'iposodiemia cronica può essere relativamente asintomatica o manifestarsi con sintomi lievi e aspecifici come cefalea, difficoltà di concentrazione, deficit mnemonici, crampi muscolari e astenia, deficit della deambulazione.

#### Diagnosi

Si fonda sui seguenti criteri:

- osmolarità sierica <275 mOsm/kg;
- osmolarità urinaria >100 mOsm/kg in presenza di ipotonicità plasmatica;
- euvolemia clinica: non segni clinici di deplezione del volume dei fluidi extracellulari (ipotensione ortostastica, tachicardia, ridotto trofismo della cute, secchezza delle mucose), non segni clinici di eccessivo volume dei fluidi extracellulari (edemi o ascite);
- sodio urinario > 40 mmol/litro con normale introito di sale con la dieta;

- normale funzione tiroidea e surrenalica;
- non uso recente di diuretici.

#### Terapia

Il trattamento definitivo della SIAD è l'eliminazione della causa sottostante (sospensione del farmaco responsabile, trattamento efficace della neoplasia causale). In caso di iponatriemia acuta (insorta entro 48 ore) o di iponatriemia con presenza di gravi sintomi neurologici, indipendentemente dalla durata che spesso non è nota, il trattamento consiste nell'infusione di soluzione fisiologica ipertonica al 3% alla velocità di 1 o 2 ml per kg di peso corporeo all'ora per ottenere un incremento della sodiemia, rispettivamente, di 1 o 2 mmol/l all'ora; in presenza di coma o convulsioni si può utilizzare una velocità di infusione doppia (2-4 ml per kg/h) per la prime 2-4 ore, mentre nei pazienti con sintomatologia lieve può essere utilizzata una velocità di infusione di 0,5 ml/kg/h.

La sodiemia deve essere controllata ogni 2-3 ore e la velocità di infusione della soluzione salina modificata di conseguenza. Un'alternativa all'infusione continua di soluzione salina ipertonica, nei pazienti gravemente sintomatici, è rappresentata dall'iniezione di un bolo di 100 ml di soluzione fisiologica al 3% ripetibile dopo 10 minuti per un massimo di 3 volte. Alcuni autori raccomandano di associare all'infusione di soluzione salina l'uso di furosemide (20-40 mg e.v.) perché promuove l'escrezione di acqua libera e previene l'espansione del volume extracellulare. Anche in caso di iponatriemia acuta e sintomatica, la correzione della sodiemia non deve essere maggiore di 8-10 mmol/l nelle prime 24 ore e di 18 mmol/l nelle prime 48 ore. Il trattamento in acuto deve essere interrotto una volta raggiunto un livello sicuro e stabile di Na e ottenuta la risoluzione dei sintomi da iponatriemia.

La correzione troppo rapida dell'iponatriemia cronica (insorta ≥ 48 ore) è assolutamente da evitare perché gravata dal rischio di insorgenza della sindrome da demielinizzazione osmotica. Questa complicanza, che può comprendere sia una mielinolisi centrale pontina che una mielinolisi extrapontina, da segno di sè (di solito dopo un iniziale miglioramento dei sintomi da iponatriemia) inizialmente con sintomi quali letargia e cambiamenti dell'affettività e successivamente con disartria, disfagia, quadriparesi spastica, paralisi pseudo bulbare. La prognosi è pessima e il danno neurologico è spesso irreversibile. Nei pazienti con iponatriemia cronica asintomatica la correzione deve essere molto graduale. Il trattamento è in genere rappresentato dalla restrizione dell'introito di fluidi: tutti i fluidi devono essere inclusi nella restrizione; l'entità della restrizione dipende dalla diuresi (generalmente l'introito di liquidi deve essere 500 ml al di sotto della diuresi nelle 24 ore precedenti, di media 800 ml/die). Sono necessari diversi giorni per ottenere un aumento significativo dell'osmolarità plasmatica; il massimo apporto di fluidi tollerato è proporzionale al carico osmotico assunto per via orale, così che un adeguato apporto di proteine e sali con la dieta deve essere incoraggiato. Il limite principale di questo regime è rappresentato dalla scarsa compliance dovuta a un intatto meccanismo della sete. Talora è necessario il trattamento farmacologico con urea (30 g/die), efficace nel trattamento a lungo termine, con effetto protettivo sulla mielinolisi e sul danno cerebrale, ma mal tollerato per la scarsa palatabilità e controindicato nella cirrosi. La demeclociclina (300 - 600 mg due volte al giorno), derivato della tetraciclina, agisce provocando un diabete insipido nefrogenico. L'effetto si manifesta dopo 2-5 giorni dall'inizio della terapia con un profilo tossicologico che comprende fotosensibilità cutanea e nefrotossicità. Sono attualmente disponibili gli antagonisti dei recettori per la vasopressina (vaptani). Il conivaptan è un antagonista dei recettori per la vasopressina V1a e V2. È disponibile solo in preparazione parenterale ed è approvato dalla FDA per la terapia dell'iponatremia euvolemica ed ipervolemica.

Per la sua scarsa selettività (blocco anche dei recettori V1 della vasopressina inducenti vasodilatazione), vi è il rischio di ipotensione. Il tolvaptan è un antagonista del recettore per la vasopressina V2 somministrabile per via orale. È stato approvato per il trattamento della SIADH e in studi controllati ha dimostrato un miglioramento dell'iponatremia sia a breve che a lungo termine con effetti collaterali minimi.

## Emergenze cardiovascolari

# Infiltrazione pericardica e tamponamento cardiaco

Il sacco pericardico può essere distensibile fino ad un volume di circa 2 litri se l'evento avviene lentamente. Delle quattro cavità cardiache, il ventricolo destro ha la parete più sottile e sensibile alla compressione estrinseca. Se la pressione diastolica aumenta, questa compromette la gittata cardiaca riducendo il riempimento ventricolare causando quindi il tamponamento cardiaco (18). I versamenti pericardici di origine neoplastica si sviluppano per coinvolgimento diretto del sacco pericardico. Le neoplasie più frequentemente imputate sono i linfomi mediastinici (Hodgkin e non-Hodgkin) e tra le neoplasie solide, i tumori del polmone e della mammella (19). Le neoplasie primitive del pericardio (mesoteliomi) sono molto rare. I versamenti pericardici possono anche essere asintomatici.

I sintomi da pericardite possono precedere l'insorgenza del tamponamento che si presenta classicamente con la triade di Beck: ipotensione, elevata pressione venosa giugulare, ottusità precordiale (20). È opportuno sottolineare che un tamponamento può svilupparsi anche con volumi modesti di versamento (100 ml) se rapidamente accumulato.

#### Diagnosi

La tachicardia ed il polso paradosso sono quasi sempre presenti.

L'Rx torace evidenzia la cardiomegalia (aspetto "a fiasca"). L'ECG può evidenziare una riduzione dei voltaggi. L'esame ecocardiografico è di elezione per la diagnosi.

#### **Trattamento**

La pericardiocentesi ecoguidata ha contribuito a ridurre di circa 4 volte le complicanze della manovra eseguita alla cieca, che dovrebbe essere limitata alle condizioni di estrema urgenza (21).

#### Sindrome vena cava superiore

La sindrome della vena cava superiore (SVCS) è il risultato di un aumento della pressione venosa centrale nel torace dovuta all'ostruzione della vena cava superiore. Le patologie che più frequentemente causano una SVCS sono i linfomi primitivi del mediastino e i linfomi linfoblastici. La diagnosi differenziale in ambito oncologico va posta con i microcitomi, i carcinomi del polmone non a piccole cellule, i timomi e i tumori germinali (primitivi del mediastino o metastatici). La compressione della vena cava è di solito dovuta allo sviluppo di masse a livello della parte anteriore del mediastino (linfoadenomegalie paratracheali destre o precarenali, tumori che si sviluppano a livello del bronco lobare superiore destro). La severità dei sintomi è correlata al grado di ostruzione e alla possibilità di sviluppare circoli collaterali di compenso nonchè alla rapidità d'insorgenza dell'ostruzione. L'aumento della pressione venosa a livello della vena cava superiore causa infatti la formazione di circoli collaterali a livello delle vene azygos e emiazygos, intercostali, mediastiniche, paravertebrali, mammarie interne e toraciche anteriori.

La sintomatologia è caratterizzata da dispnea, edema del volto, cefalea, tosse, edemi agli arti superiori, dolore toracico, disfagia, paralisi delle corde vocali, sindrome di Bernard-Horner (ptosi palpebrale, enoftalmo, miosi, anidrosi).

#### Diagnosi

La diagnosi si basa sull'esame obiettivo per la verifica dei sintomi che classicamente tendono a peggiorare a paziente supino (soprattutto l'edema del volto e la pletora). La TAC del torace con contrasto permette di valutare la causa, il livello e l'estensione dell'ostruzione nonchè la presenza di circoli collaterali. L'angiografia con Tc99m può essere utile per identificare ostruzioni trombotiche e per pianificare il posizionamento di uno stent venoso ma non fornisce notizie su localizzazione ed estensione delle masse. La RM per lo studio del torace e delle vene mediastiniche trova indicazione in pazienti che non possono essere sottoposti a TAC con contrasto.

#### Terapia

Il trattamento della SVCS dipende dal tipo di neoplasia, dall'estensione della malattia, dalla severità dei sintomi e dalla prognosi del paziente. L'assenza di studi clinici randomizzati, di difficile realizzazione in

questo contesto (22), si traduce nella mancanza di indicazioni di certezza sul migliore trattamento della SVCS. L'approccio terapeutico comprende sia i trattamenti antineoplastici che quelli volti a ridurre i sintomi da ostruzione. Questi ultimi devono essere utilizzati in modo flessibile tanto da permettere il miglioramento delle condizioni generali del paziente e consentire contemporaneamente e/o in un secondo momento il trattamento antineoplastico. Se sono presenti sintomi suggestivi di compromissione delle vie aeree, è necessaria l'intubazione per respirazione assistita. In caso di sintomi da edema cerebrale, possono rendersi necessarie tecniche rianimatorie con utilizzo di iperventilazione, sopraelevazione del capo e diuretici osmotici. Al fine di ridurre la pressione a livello della parte superiore del torace è indicata la riduzione dell'introduzione di fluidi e l'impiego di diuretici (trattamenti d'efficacia peraltro non comprovata). Il posizionamento della testa sollevata rispetto al corpo e il trattamento steroideo (utile soprattutto nei casi di linfoma o timoma) sono efficaci per ridurre l'edema ed i sintomi ad esso associati. Solitamente viene utilizzato il desametasone (4 mg ogni 6 ore). Il trattamento anticoagulante è indicato esclusivamente in presenza di trombosi accertata. Tale evenienza è frequente in caso di presenza di catetere venoso centrale, che deve essere rimosso. L'impiego di trombolitici sistemici può essere gravato da gravi complicanze emorragiche in caso di localizzazioni neoplastiche cerebrali accertate o non escluse. Nei casi di sintomatologia grave, soprattutto in assenza di diagnosi istologica o in presenza di malattia neoplastica chemioresistente oppure in presenza di un trombo ostruente, vi è indicazione al posizionamento di uno stent cavale. Dopo la diagnosi istologica e la valutazione dell'estensione di malattia l'indicazione principale è il trattamento efficace della patologia neoplastica tramite chemioterapia e/o radioterapia.

# Emergenze neurologiche

#### Compressione midollare spinale

La compressione midollare spinale (CMS) è definita come compressione o dislocazione del midollo spinale o della cauda equina dovuta alla pressione diretta di una neoplasia e/o, più raramente, dal crollo o instabilità vertebrale indotte dalla malattia neoplastica. Si tratta di una emergenza piuttosto comune che richiede immediato trattamento per alleviare i sintomi e preservare la funzione neurologica. Sebbene molteplici neoplasie possano causare una CMS, i linfomi non-Hodgkin e i mielomi costituiscono dal 5 al 10% dei casi <sup>(23)</sup>. Nella maggior parte dei casi si tratta di pazienti con una diagnosi già nota mentre in circa il 5-25% dei casi la CMS può essere il primo segno di una neoplasia. Una CMS come primo segno di malattia neoplastica si è verificato nel 20% dei casi con mieloma multiplo osservati presso la Mayo Clinic, e in circa il 75% dei casi con linfomi non Hodgkin <sup>(24)</sup>. Masse emopoietiche ectopiche, con possibili effetti compressivi a carico del midollo spinale, sono frequentemente

riportate in patologie ematologiche non oncologiche come le talassemie e la falcemia. Infatti, tessuto emopoietico extramidollare può svilupparsi in sedi coinvolte nell'ematopoiesi fetale, principalmente milza, fegato, e reni ma anche i tessuti molli paravertebrali. Anche neoplasie costituite da precursori mieloidi (sarcomi granulocitici o cloromi) possono coinvolgere qualsiasi organo o tessuto (osso, tessuti molli, orbite, cute) ed anche il sistema nervoso centrale.

Le LAM con t(8;21) sono le forme nelle quali è stata riportata la maggiore frequenza di cloromi (9,5%) (25). Cloromi isolati o all'esordio di LAM possono raramente causare una CMS (26,27). Anche nell'ambito delle malattie mieloproliferative croniche, in particolare mielofibrosi idiopatica e policitemia vera (28) ma anche più raramente nelle mielodisplasie (29), sono segnalati casi di CMS, più spesso a livello toracico. La compressione midollare può avvenire per estensione posteriore di una massa dal corpo vertebrale oppure per crescita e passaggio attraverso il forame vertebrale. In circa il 15% dei casi avviene per diffusione nel canale vertebrale da parte di masse paravertebrali attraverso il forame intervertebrale; tale evenienza risulta più frequente nei linfomi ma può verificarsi anche in neuroblastomi (30). La localizzazione più comune è a livello dorsale (60%) seguita dalla regione lombosacrale (30%) e cervicale (10%). In circa il 50% dei casi possono essere presenti sedi multiple. Lo stato neurologico all'esordio rappresenta il principale fattore prognostico. In circa il 50% dei casi di CMS alla diagnosi, non è possibile la deambulazione. Di questi casi, circa il 60% non ottengono il recupero funzionale a distanza. Se la deambulazione è possibile all'esordio, questa viene mantenuta anche a distanza di tempo e rappresenta pertanto un fattore prognostico favorevole anche in termini di sopravvivenza.

#### Sintomi

Il dolore dorsale è il sintomo più frequente. Esso può precedere di settimane o anche mesi la comparsa di sintomatologia neurologica. Questa è rappresentata principalmente da sintomatologia motoria (riduzione della forza muscolare) seguita da compromissioni sensitive. La sindrome della cauda equina si verifica per interessamento del plesso lombare. Si presenta generalmente con ipostenia degli arti inferiori e possibile paraplegia, ritenzione urinaria (50-70% dei casi alla presentazione) con successiva incontinenza da vescica neurogena. Possono coesistere incontinenza fecale, disfunzione erettile e analgesia perineale.

#### Diagnosi

La RM della colonna in toto è l'esame principale per la diagnosi e deve essere effettuata precocemente, a meno che non esistano specifiche controindicazioni alla sua esecuzione. L'esame deve essere eseguito entro 48-72 ore in caso di dolore alla colonna sospetto per una causa neoplastica ed entro 24 ore nel caso di dolore alla colonna in presenza di sintomi o segni neurologici suggestivi per compres-





Figura 3 – Immagini RM che evidenziano compressione midollare spinale in paziente con mieloma multiplo e vasta massa paraspinale.

sione midollare <sup>(30)</sup>. Talvolta la RM deve essere effettuata immediatamente se esiste evidenza clinica per un intervento chirurgico d'urgenza (laminectomia decompressiva) nel tentativo di preservare la funzionalità d'organo.

#### Terapia

Il paziente con dolore severo, suggestivo per instabilità della colonna, o con qualsiasi sintomo o segno neurologico suggestivo per compressione midollare, dovrebbe essere precocemente sottoposto a valutazione specialistica neurochirurgica. Il trattamento definitivo (chirurgia, radioterapia, chemioterapia) dipende dal grado di stabilità della colonna e dal grado di compressione e radiosensibilità della neoplasia. Se possibile, in caso di instabilità della colonna e idealmente entro le 24 ore dalla conferma della diagnosi di CMS, è necessario pianificare la chirurgia per massimizzare la possibilità di preservare la funzione neurologica. La terapia steroidea è un componente integrale del trattamento iniziale. Pur non essendovi un con-

senso sul dosaggio ottimale, il desametasone viene generalmente utilizzato a 10-16 mg e.v. in bolo seguito da 4-6 mg ogni 4 ore con successiva progressiva riduzione al completamento del trattamento radiante <sup>(30)</sup>. In caso di gravissime compromissioni neurologiche sono riportati dosaggi di desametasone fino a 96 mg seguiti da 24 mg ogni 6 ore per 3 gg e successiva progressiva riduzione.

La radioterapia svolge un ruolo importante nel trattamento della CMS, inclusi i casi sottoposti ad intervento chirurgico. Uno studio randomizzato del 2005 di confronto tra chirurgia e radioterapia vs sola chirurgia è stato infatti sospeso precocemente per la significativa differenza nella percentuale dei pazienti in grado di deambulare dopo trattamento combinato rispetto a quelli sottoposti alla sola chirurgia (84% vs. 57%) (31). Pertanto, per i pazienti che rientrano nei criteri riportati in Tabella 3, esiste una forte indicazione alla decompressione chirurgica seguita dal trattamento radioterapico. Esiste indicazione al trattamento solo radiante se i sintomi neurologici non sono consolidati e non è praticabile un trattamento chirurgico. L'avvio della radioterapia deve avvenire entro 48 ore dalla segnalazione. Il volume di irradiazione deve generalmente comprendere 1 o 2 corpi vertebrali al di sopra e al di sotto della compressione. La dose di radioterapia più frequentemente utilizzata è di 30 Gy in 10 frazioni. Dosaggi superiori non si sono dimostrati più efficaci. Per i pazienti con prognosi infausta e grave sintomatologia dolorosa può essere utilizzato un trattamento più breve (1 o 2 frazioni Flash di 8 Gy) a scopo palliativo.

#### Incremento pressione intracranica

L'incremento della pressione intracranica (IPI) secondario a neoplasia dell'encefalo può determinare quadri neurologici di estrema gravità. In ambito ematologico i linfomi non Hodgkin ad alto grado possono comportare localizzazioni cerebrali nel 5-10% dei casi. I linfomi cerebrali primitivi, di solito di tipo B a grandi cellule (PCNSL), sono

più rari e possono esordire con caratteristiche cliniche simili alle altre neoplasie primitive dell'encefalo. Altre cause di IPI sono quelle che si riscontrano in pazienti ematologici con malattia in stadio avanzato (leucemie acute in fase di recidiva, pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali con GvHD in politerapia immunosoppressiva): esse comprendono formazioni occupanti spazio di origine batterica (ascessi cerebrali), micotica (aspergillosi, mucormicosi, criptococcosi) o protozoaria (toxoplasmosi).

Altre cause oncologiche di IPI, con le quali deve essere posta una diagnosi differenziale, sono le neoplasie del polmone (20%), mammella (5%), melanomi (7%), carcinomi renali (10%) <sup>(32)</sup>. Nelle forme neoplastiche, le cellule tumorali raggiungono l'encefalo per via ematica. Le sedi più frequenti rispettano il volume di flusso ematico nei diversi distretti e sono, in ordine di frequenza, il cervello seguito dal cervelletto e dal tronco. L'incremento di pressione è determinato dall'effetto massa del tumore ma anche dall'edema circostante le lesioni.

#### Sintomi

La presentazione clinica può variare in base alla sede delle localizzazioni cerebrali e alla velocità di crescita della neoplasia. Il sintomo più comune alla presentazione è la cefalea, decritta più frequentemente come di tipo tensivo (33). La cefalea da IPI tende ad aggravarsi con manovre tipo Valsalva o con il piegamento in avanti ed associata a nausea o vomito: tali caratteristiche consentono di differenziare la cefalea da IPI da quella tensiva benigna. La presentazione classica consiste in una cefalea ad insorgenza mattutina che migliora nel corso della giornata. Episodi convulsivi possono essere presenti in circa il 20% dei casi con lesioni sovratentoriali. Modificazioni cognitive e/o del comportamento possono associarsi ai sintomi precedenti.

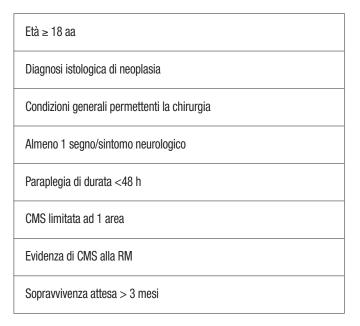


Tabella 3 – Criteri di Patchell et al. (31) per terapia combinata (chirurgia e radioterapia).

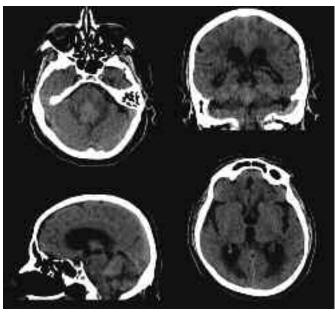


Figura 4 – Immagine TAC di linfoma primitivo cerebrale causante IPI.

#### Diagnosi

L'esame di elezione è la RM cerebrale con contrasto che ha una maggiore sensibilità nel differenziare lesioni neoplastiche da quelle di altra natura (infettiva, ischemica, ecc.). La TAC senza contrasto può essere utile nelle situazioni acute nel sospetto di una genesi emorragica o di idrocefalo. La diagnosi di natura delle lesioni è ovviamente indispensabile per il successivo trattamento. L'approccio, di competenza specialistica neurochirurgica sulla base della topografia delle lesioni, può essere mediante tecnica stereotassica (metodica preferibile per la minore invasività) oppure con intervento di craniotomia.

#### Terapia

Il trattamento sintomatico di scelta iniziale è costituito dai glucocorticoidi finalizzati alla riduzione dell'edema peritumorale e della compressione locale. Un'altra azione svolta dagli steroidi è relativa alla riduzione della permeabilità vascolare che contribuisce alla riduzione dell'edema. L'azione terapeutica si esplica nell'arco di alcune ore con conseguente rapido miglioramento clinico. Non vi è un consenso relativo ai dosaggi utilizzabili: in generale la dose consiste in 10-24 mg e.v. in bolo seguiti da 4 mg ogni 6 ore oppure 8 mg ogni 12 ore. Nei casi più severi vengono utilizzati anche il mannitolo e dopo intubazione orotracheale la iperventilazione. Il mannitolo può essere infuso in bolo oppure tramite infusione continua e.v. L'iperventilazione controllata porta ad una rapida riduzione dell'edema cerebrale. Tutti i provvedimenti sopraelencati portano ad un miglioramento clinico transitorio e non definitivo e devono essere riservati ai pazienti con rapido deterioramento clinico. Un trattamento steroideo prolungato può compromettere la diagnosi istologica nei casi di neoplasie particolarmente sensibili ai corticosteroidi come i linfomi. Pertanto è opportuno procedere quanto più precocemente possibile all'intervento bioptico. Il trattamento della patologia di base può comprendere, oltre alla chemioterapia per le forme chemiosensibili come i linfomi e i tumori germinali, la radioterapia panencefalica, la chirurgia e/o la radiochirurgia stereotassica. L'incidenza dei PCNSL è in aumento negli ultimi anni, soprattutto nei pazienti con deficit immunitario. Essi presentano decorso aggressivo con interessamento delle strutture cerebrali profonde spesso multifocale ma con scarsa tendenza a diffondere al di fuori del SNC. In oltre il 90% dei casi il tipo istologico è B diffuso a grandi cellule. In queste patologie la chemioterapia convenzionale è inefficace in quanto la maggior parte dei farmaci non è in grado di attraversare con sufficienti concentrazioni la barriera ematoencefalica.

Attualmente gli schemi terapeutici più usati nei pazienti immunocompetenti si basano sulla somministrazione ripetuta di alte dosi di metotrexato e di citarabina, in grado di raggiungere concentrazioni terapeutiche nel SNC. La radioterapia sull'encefalo è attiva ma non previene le recidive ed è controverso il suo ruolo come consolidamento dopo chemioterapia. Non è dimostrata l'utilità della chemioterapia intratecale. Il trattamento delle patologie cerebrali occupanti spazio di origine infettiva, una volta ottenuta la diagnosi istologica e/o mcrobiologica, è principalmente di tipo medico (terapia antibiotica o antimicotica sistemica). Queste forme possono più raramente essere causa di IPI, tuttavia per alcune patologie particolarmente resistenti alle terapie antinfettive (per es. mucormicosi), è indispensabile procedere alla bonifica delle lesioni cerebrali mediante debulking chirurgico.

# Emergenze da compressione

#### Ostruzione vie aeree (OVA)

Tutte le neoplasie di origine mediastinica (linfomi di Hodgkin e non Hodgkin ma anche tumori germinali) possono causare sintomatologia ostruttiva. In ambito più generalmente oncologico una OVA può essere causata virtualmente da qualsiasi tipo di neoplasia ma le forme più comuni includono i tumori della lingua, tiroide, trachea e bronchi oltre a quelli localizzati al Waldeyer (linfomi). Dal punto di vista fisiopatologico l'ostruzione può avvenire per compressione esterna da parte della neoplasia o di un linfonodo interessato di strutture quali trachea o bronchi. L'ostruzione può avvenire anche per infiltrazione delle strutture orofaringee con restringimento severo delle vie aeree.

#### Sintomi

La sintomatologia iniziale di OVA può essere aspecifica e simile a molte patologie comuni come la broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'asma bronchiale o quadri di bronchite. I sintomi tendono ad aggravarsi di notte e in posizione supina. L'obiettività è caratterizzata da rumori respiratori secchi (fischi e sibili) con stridore nei casi di interessamento carenale. Dispnea, tosse ed emottisi possono comparire nelle fasi più avanzate.

#### Diagnosi

La diagnosi differenziale avviene generalmente con le patologie di tipo infettivo. L'Rx-torace consente in prima istanza di confermare e/o escludere un interessamento anche polmonare e di documentare indirettamente la presenza di masse che possono determinare deviazioni della trachea o restringimenti bronchiali. L'imaging con TAC è l'esame di scelta in questi casi. La pulsossimetria può determinare il grado di desaturazione. Successivamente gli accertamenti diagnostici includono la broncoscopia che consente la visualizzazione diretta delle masse aggettanti intrabronchiali e la eventuale biopsia a scopo diagnostico. Nei casi con compressioni *ab estrinseco* la diagnosi istologica può essere ottenuta mediante biopsia transbronchiale oppure, nel caso di masse mediastiniche, con procedura miniinvasiva di tipo videotoracoscopico.

#### Terapia

La terapia steroidea (prednisone 1 mg/kg/die per os o equivalente e.v.) può essere rapidamente efficace nelle patologie ematologiche

(linfomi, leucemie) con grandi masse mediastiniche sintomatiche. I trattamenti chemioterapico o radioterapico sono quelli di scelta una volta ottenuta la diagnosi istologica. Rarissimo è il ricorso, nelle compressioni *ab estinseco* di pertinenza oncoematologica, a posizionamenti per via broncoscopica di stent metallici <sup>(34,35)</sup>.

#### Ostruzione delle vie urinarie (OVU)

Può coinvolgere le vie urinarie a qualsiasi livello: dai tubuli collettori all'uretra. L'ostruzione del flusso urinario è responsabile di un'insufficienza renale che può essere sia acuta che cronica. In caso di ostruzione acuta può conseguire anche un'uremia. Se l'ostruzione viene risolta prontamente, l'insufficienza renale è reversibile. In caso di ostruzione cronica essa determina a lungo andare, per l'aumentata pressione che si instaura, una dilatazione a monte con atrofia interstiziale e riduzione del filtrato glomerulare. Le cause di OVU (nel 95% dei casi post-vescicali) sono molteplici e possono essere distinte in:

- ostruzione bilaterale (al di sotto degli ureteri): si verificano rarissimamente in corso di neoplasie ematologiche mentre sono più frequenti in corso di tumori vescicali, uretrali, ipertrofia prostatica, neoplasie pelviche.
- ostruzione unilaterale (ureterale): spesso a livello della giunzione pieloureterale viene non raramente osservata per compressione da masse linfonodali linfomatose retroperitoneali, oltre che nei casi di fibrosi retroperitoneale con i quali può talora entrare in diagnosi differenziale.

#### Quadro clinico

Una OVU è solitamente asintomatica ma può evidenziarsi con nausea, anoressia, dolore ad un fianco (dolore lombare vivo in caso di ostruzione ureterale) o sovrapubico con ritenzione o iscuria paradossa (in caso di ostruzione uretrale).

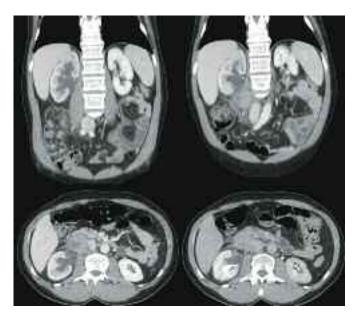


Figura 5 – Immagine TAC di vasta massa retroperitoneale, ventralmente al muscolo ileo-psoas, causante compressione e dilatazione dell'uretere destro.

#### Diagnosi

L'attenta valutazione dell'obiettività e dei sintomi e il ricorso a indagini di *imaging* (ecografia, TAC, RM) indirizzeranno verso il sospetto e la successiva conferma diagnostica. Gli esami ematochimici possono evidenziare progressivamente sia iperazotemia che ipercreatininemia.

#### Terapia

In caso di ostruzione ureterale neoplastica è indicato il posizionamento di stent ureterale tipo doppio "J" tramite cistoscopia o di tubo nefrostomico. Il cateterismo vescicale è necessario in caso di ostruzione uretrale.

#### Ostruzione delle vie biliari (OVB)

La OVB (ittero ostruttivo) indica una sindrome clinico-umorale determinata dalla riduzione del flusso biliare in qualsiasi punto del suo percorso, dall'epatocita alla papilla di Vater. In funzione della sede anatomica dell'alterazione, la colestasi può essere intraepatica se l'ostruzione meccanica risiede nell'epatocita o nei dotti intraepatici ed extraepatica se l'ostruzione interessa i dotti epatici principali. Questa sindrome è caratterizzata dalla presenza di aumento degli indici sierici di colestasi, (bilirubina, gamma glutamiltransferasi e fosfatasi alcalina) con modesto o assente aumento delle transaminasi. Sul piano fisiopatologico essa determina turbe emocoagulative per difetto di assorbimento di vitamina K e assenza di sali biliari nell'intestino con la loro attività. A ciò si aggiunge un'alterazione della risposta immunitaria cellulare e umorale da traslocazione batterica dovuta all'alterazione della barriera mucosa intestinale che predispone alle complicanze settiche. La condizione di colestasi determina quindi alterazioni che se prolungate conducono prima al danno renale e poi a più complesse alterazioni funzionali multiple d'altri organi ed apparati, fino al quadro classico della Multi Organ Failure (MOF).

#### Diagnosi

In caso di profilo bio-umorale di tipo colestatico è indicato lo studio ecografico che è in grado di fornire informazioni sulla presenza di dilatazione delle vie biliari extraepatiche o di dilatazione distrettuale intraepatica per presenza di malattia focale o parenchimale. Quando il quadro clinico-anamnestico e l'imaging orientano verso una colestasi intraepatica, la biopsia epatica permette di definirne la natura. La TAC potrà eventualmente visualizzare delle patologie neoplastiche, talora se pur raramente di natura linfomatosa, in ambito pancreatico o peripancreatico responsabili dell'ittero ostruttivo. La diagnostica differenziale (pancreatite focale autoimmune, tumori neuroendocrini, linfomi, tumori vascolari, metastasi) impone una conferma cito-istologica mediante agoaspirazione con ago sottile (FNA) o core biopsy per una corretta pianificazione della successiva strategia terapeutica. Il linfoma primitivo del pancreas è raro, rappresentando lo 0,5% di tutte le lesioni pancreatiche. I sintomi e i

dati di laboratorio sono aspecifici. Le indagini radiologiche non sono in grado di porre diagnosi differenziale tra malattia linfoproliferativa e adenocarcinoma pancreatico. Alcuni Autori (36), tuttavia, suggeriscono che la moderata o assente dilatazione del Wirsung, in presenza di linfoadenomegalie lomboaortiche, siano suggestivi per linfoma pancreatico. La biopsia pancreatica può essere diagnostica nel 66% dei casi e nel 5% può porre diagnosi di sospetto. Poiché l'opzione terapeutica di scelta del linfoma pancreatico primitivo è, allo stato attuale, quella chemioradioterapica, il chirurgo deve tenere presente la possibilità di trovarsi di fronte a tale patologia per evitare inutili interventi demolitivi (Figura 6).

#### Terapia

Le attuali procedure diagnostiche, consentendo di discriminare nella maggior parte dei casi gli itteri di natura non tumorale da quelli di natura neoplastica, guidano le scelte terapeutiche. In caso di acquisita certezza della natura linfomatosa della neoplasia l'opzione chirurgica non viene di solito considerata. In questi casi l'obiettivo di consentire

un sufficiente drenaggio biliare, pre-requisito per instaurare il trattamento chemioterapico (vengono generalmente ritenuti sufficienti livelli di bilirubinemia <1,5-2 mg/dl per l'impiego della maggior parte dei farmaci ad escrezione biliare) viene più utilmente e conservativamente ottenuto ricorrendo al posizionamento di endoprotesi per via endoscopica (ERCP).

#### Conclusioni

Le emergenze (metaboliche, cardiovascolari, neurologiche e da compressione) riconducibili, direttamente o indirettamente, alla presenza di grandi masse tumorali in ematologia possono condizionare pesantemente l'*outcome* dei pazienti. Il loro riconoscimento impone approcci diagnostici piuttosto semplici e ben definiti che non possono essere ignorati o omessi, pena il verificarsi di sindromi che mettono a rischio la vita del paziente, possono comportare danni funzionali irreversibili, impediscono la corretta somministrazione di trattamenti efficaci per il controllo e, sempre più spesso, per la guarigione della malattia.

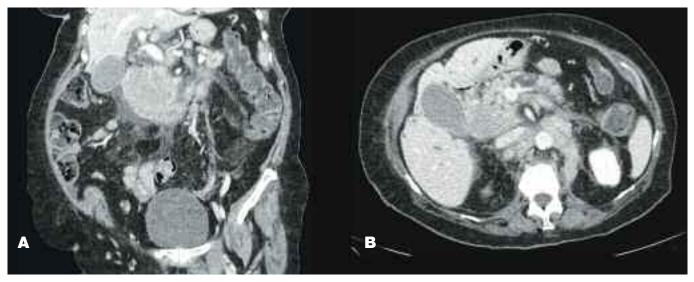


Figura 6 – Immagine TAC coronale (A) e assiale (B) di voluminosa massa linfomatosa della testa del pancreas, causante compressione del dotto biliare comune e modesta dilatazione delle vie biliari intraepatiche.

#### Bibliografia

- Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. Haematologica. 2008;93(1):67-74.
- Truong TH, Beyene J, Hitzler J, Abla O, Maloney AM, Weitzman S, et al. Features
  at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for
  tumor lysis syndrome. Cancer. 2007;15;110(8):1832-9.
- Mato AR, Riccio BE, Qin L, Heitjan DF, Carroll M, Loren A, et al. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. Leuk Lymphoma. 2006;47(5):877-83.
- **4.** Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011;364(19):1844-54.
- 5. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and clas-

- sification. Br J Haematol. 2004;127(1):3-11.
- Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. Haematologica. 2008;93(12):1877-85.
- Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. Leuk Lymphoma. 2000;39(1-2):1-18.
- Cuttner J, Conjalka MS, Reilly M, Goldberg J, Reisman A, Meyer RJ, et al. Association of monocytic leukemia in patients with extreme leukocytosis. Am J Med. 1980;69(4):555-8.
- Johansson B, Moorman AV, Haas OA, Watmore AE, Cheung KL, Swanton S, et al. Hematologic malignancies with t(4;11)(q21;q23)--a cytogenetic, morphologic,

- immunophenotypic and clinical study of 183 cases. European 11q23 Workshop participants. Leukemia. 1998;12(5):779-87.
- Lestingi TM1, Hooberman AL. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 1993;7(1):161-75.
- Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2005;45(1):10-5.
- Cukierman T, Gatt ME, Libster D, Goldschmidt N, Matzner Y. Chronic lymphocytic leukemia presenting with extreme hyperleukocytosis and thrombosis of the common femoral vein. Leuk Lymphoma. 2002;43(9):1865-8.
- Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. J Clin Apher. 2000;15(1-2):28-52.
- Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. Ann Intern Med. 1990;112(7):499-504.
- Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. Support Care Cancer. 2007;15(12):1341-7.
- Hamdi T, Latta S, Jallad B, Kheir F, Alhosaini MN, Patel A. Cisplatin-induced renal salt wasting syndrome. South Med J. 2010;103(8):793-9.
- Liapis K, Apostolidis J, Charitaki E, Panitsas F, Harhalakis N, Nikiforakis E. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with imatinib. Ann Pharmacother. 2008;42(12):1882-6.
- 18. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. N Engl J Med. 2003;349(7):684-90.
- **19.** Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Evaluation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease. Prog Cardiovasc Dis. 2010;53(2):157-63.
- 20. Sternbach G. Claude Beck: cardiac compression triads. J Emerg Med. 1988;6(5):417-9.
- Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Barnes ME, Sinak LJ, Gersh BJ, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. Mayo Clin Proc. 2002;77(5):429-36.
- Wilson P, Bezjak A, Asch M, Barton R, Wong R, Levin W, et al. The difficulties of a randomized study in superior vena caval obstruction. J Thorac Oncol. 2007;2(6):514-9.
- 23. Abrahm JL, Banffy MB, Harris MB. Spinal cord compression in patients with advanced metastatic cancer: "all I care about is walking and living my life". JAMA.

- 2008;299(8):937-46.
- Schiff D, O'Neill BP, Suman VJ. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnostic approach. Neurology. 1997;49(2):452-6.
- **25.** Byrd JC, Weiss RB, Arthur DC, Lawrence D, Baer MR, Davey F, et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. J Clin Oncol. 1997;15(2):466-75.
- Graham A, Hodgson T, Jacubowski J, Norfolk D, Smith C. MRI of perineural extramedullary granulocytic sarcoma. Neuroradiology. 2001;43(6):492-5.
- Mostafavi H, Lennarson PJ, Traynelis VC. Granulocytic sarcoma of the spine. Neurosurgery. 2000;46(1):78-83.
- Scott IC, Poynton CH. Polycythaemia rubra vera and myelofibrosis with spinal cord compression. J Clin Pathol. 2008;61(5):681-3.
- Buccisano F, Maurillo L, Neri B, Masala S, Mauriello A, Del Principe MI, et al.
   Thoracic cord compression caused by epidural extramedullary hematopoiesis during erythroid-stimulating agent therapy in two patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2013;31(11):e189-91.
- Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. Lancet Neurol. 2008;7(5):459-66.
- **31.** Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005;366(9486):643-8.
- Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol. 2004;22(14):2865-72.
- **33.** Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. Neurology. 1993;43(9):1678-83.
- Wood DE, Liu YH, Vallières E, Karmy-Jones R, Mulligan MS. Airway stenting for malignant and benign tracheobronchial stenosis. Ann Thorac Surg. 2003;76(1):167-72.
- Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, La Face B. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. Chest. 1996;110(6):1536-42. Erratum in: Chest. 1997;111(5):1476.
- **36.** Merkle EM, Bender GN, Brambs HJ. Imaging findings in pancreatic lymphoma: differential aspects. AJR Am J Roentgenol. 2000;174(3):671-5.

#### Parole Chiave

Emergenze, neoplasie, compressione, lisi tumorale

#### Indirizzi per la corrispondenza

Gianpaolo Nadali

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona U.O.C. di Ematologia Policlinico GB Rossi Piazzale L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona Tel. (+39) 045 8124420 - Fax (+39) 045 8027488 E-mail: gianpaolo.nadali@univr.it

La rivista è consultabile anche sui siti web:

Società Italiana di Ematologia (SIE) **www.siematologia.it** 

Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) **www.siesonline.it** 

Fondazione Beat Leukemia Dr Alessandro Cevenini www.beat-leukemia.com

Nel prossimo numero

# Diagnosi difficili e rare

Mastocitosi Malattie dei telomeri Emofilia e sindromi di von Willebrand acquisite Sindrome emofagocitica Espansione dei grandi linfociti granulari

Con il supporto non condizionato di

