

# Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT) o Sindrome di Moschcowitz

## APPROCCIO TERAPEUTICO NEL PAZIENTE ACUTO

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

### PTT – Approccio terapeutico nel paziente acuto

La PTT, soprattutto all'esordio , è da considerarsi **un'emergenza medica**

La diagnosi iniziale è prettamente clinica

Si instaura la terapia anche solo per il sospetto clinico

Il dosaggio dell'ADAMTS13 conferma la diagnosi ma non preclude l'inizio del trattamento

Criteria diagnostici essenziali

- Trombocitopenia
- Anemia emolitica microangiopatica
- I due precedenti non correlabili ad altre patologie

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

## PTT – Approccio terapeutico nel paziente acuto

### Test di laboratorio di routine

Emocromo  
Striscio di sangue periferico  
Reticolociti  
Aptoglobina  
Latticodeidrogenasi (LDH)  
Bilirubina frazionata  
Screening coagulazione  
Test di Coombs Diretto

### Risultati attesi

Anemia, trombocitopenia  
Schistocitosi  
Aumentati  
Diminuita  
Aumentata  
Aumentata frazione indiretta  
Normale  
Negativo

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

## PTT – Approccio terapeutico nel paziente acuto

In presenza dei criteri diagnostici essenziali e del risultato degli esami di routine si inizia terapia con:

**Plasmaexchange (PE)** con sostituzione di **plasma fresco congelato**

Vista l'alta mortalità nelle prime 48 ore dalla diagnosi la PE dovrebbe essere iniziata **entro 4-6 ore**

Se non è possibile, procedere a semplice **infusione di plasma fresco** fino a quando non sia possibile eseguire Plasmaexchange

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**

attraverso i centri emostasi e trombotici

Torino, 12-13 novembre 2021

## Plasmaexchange nella PTT



Il plasma-exchange (sostituzione plasmatica) Consiste nel **prelievo di grandi quantità di plasma e contemporanea infusione di plasma fresco (Nella PTT)**

Utilizzando separatori cellulari come quello a lato è possibile scambiare 2-4 litri di plasma in circa 1 - 2 ore

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

## Plasmaexchange nella TTP

### Volume di scambio plasmatico

- Il volume plasmatico è calcolato in base al peso e all'ematocrito del Paziente
- 1 volume plasmatico corrisponde a circa 40-50 mL/Kg (2-4 litri)
- Per i primi 3 giorni si scambiano 1,5 volumi plasmatici del p.te. Poi 1 volume

Wt (kg)	BV (L)	15	20	25	30	35	40	45	50	55
30	1.95	1.66	1.56	1.46	1.37	1.27	1.17	1.07	0.98	0.88
35	2.28	1.94	1.82	1.71	1.6	1.48	1.37	1.25	1.14	1.03
40	2.6	2.21	2.08	1.95	1.82	1.69	1.56	1.43	1.3	1.17
45	2.9	2.47	2.32	2.18	2.03	1.89	1.74	1.6	1.45	1.31
50	3.25	2.76	2.6	2.44	2.28	2.11	1.95	1.79	1.63	1.46
55	3.58	3.04	2.86	2.69	2.51	2.33	2.15	1.97	1.79	1.61
60	3.9	3.32	3.12	2.93	2.73	2.54	2.34	2.15	1.95	1.76
65	4.23	3.6	3.38	3.17	2.96	2.75	2.54	2.33	2.12	1.90
70	4.55	3.87	3.64	3.41	3.19	2.96	2.73	2.50	2.28	2.05
75	4.88	4.15	3.9	3.66	3.42	3.17	2.93	2.68	2.44	2.20
80	5.2	4.42	4.16	3.9	3.64	3.38	3.12	2.86	2.6	2.34
85	5.53	4.7	4.42	4.15	3.87	3.59	3.32	3.04	2.77	2.49
90	5.85	4.97	4.68	4.39	4.10	3.8	3.51	3.22	2.93	2.63
95	6.18	5.25	4.94	4.64	4.33	4.02	3.71	3.40	3.09	2.78
100	6.5	5.53	5.2	4.88	4.55	4.23	3.9	3.58	3.25	2.93
105	6.83	5.81	5.46	5.12	4.78	4.44	4.10	3.76	3.42	3.07
110	7.15	6.08	5.72	5.36	5.01	4.65	4.29	3.93	3.58	3.22
115	7.48	6.36	5.98	5.61	5.24	4.86	4.49	4.11	3.74	3.37
120	7.8	6.63	6.24	5.85	5.46	5.07	4.68	4.29	3.9	3.51
125	8.13	6.91	6.5	6.10	5.69	5.28	4.88	4.47	4.07	3.66
130	8.45	7.18	6.76	6.34	5.92	5.49	5.07	4.65	4.23	3.80
135	8.78	7.46	7.02	6.59	6.15	5.71	5.27	4.83	4.39	3.95
140	9.1	7.74	7.28	6.83	6.37	5.92	5.46	5.01	4.55	4.10

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**  
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

## Plasma-exchange nella PTT

### Frequenza delle Aferesi

- ▶ La **frequenza è quotidiana**
- ▶ Si sospendono le aferesi due giorni dopo la normalizzazione del conteggio piastrinico ( $150 \times 10^9/L$ ) e dell'LDH
- ▶ In caso di aggravamento della sintomatologia, soprattutto neurologica, è possibile eseguire **2 aferesi al giorno** (oppure raddoppiare il volume di scambio)

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

*Solo nel 1998 con la scoperta dell'ADAMTS 13 fu definito il razionale del Plasma-exchange e del plasma nella PTT*

***Apporto di nuovo enzima ADAMTS13***

***Rimozione anticorpi anti ADAMTS13 (su questo aspetto non sono d'accordo tutti gli autori)***

**Ma la terapia basata su emocomponenti contenenti plasma nella PTT viene eseguita da più di 60 anni**

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**

attraverso i centri emostasi e trombotici

Torino, 12-13 novembre 2021

## THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA: REPORT OF 16 CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE<sup>1, 2</sup>

### I. INTRODUCTION

Two hundred seventy-one cases of thrombotic thrombocytopenic purpura have been recorded in the medical literature since the initial description by Moschcowitz in 1925.<sup>3</sup>

varied. In addition to blood transfusion, one case was treated with heparin and adrenocortical steroids (17); four cases with large doses of steroids alone (30, 31, 170, Case XVI); two cases with testosterone and adrenal steroids (31, 173); one case with exchange transfusion (173); and six cases with adrenal steroids combined with splenectomy (64, 99, 154, 171, 180).

Some have proposed that large doses of adrenocortical steroids, alone (31) or combined with splenectomy (99, 204), are effective in the management of this disease. Forty-six cases

No evidence of consistently effective therapy was found

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

## UNUSUAL REMISSION IN A CASE OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA SYNDROME FOLLOWING FRESH BLOOD EXCHANGE TRANSFUSIONS \*

\* Received for publication April 27, 1959.

On March 6 the patient received her first blood exchange transfusion—2,000 c.c. of fresh whole blood, from four to 12 hours after it was taken from donors. The

On March 12 a second exchange transfusion, more nearly complete than the first one, was given; 3,000 c.c. of whole blood, six hours old and stored in siliconized containers, were used. A dramatic improvement, both clinical and hematologic, was seen after this procedure (figure 1). The reticulocyte count fell and at the same

### DISCUSSION

This case is reported because of the unusual therapeutic response to exchange transfusions with fresh blood, a hitherto unreported procedure in thrombotic thrombocytopenic purpura.

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

## TREATMENT OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA WITH PLASMA

tiplatelet agents to control the disease, the patient consistently, even if transiently, responded to whole-blood exchange transfusions.

The proposed rationale for exchange transfusions was to remove a toxic substance. However, an exchange transfusion can also be an effective method of replacing a deficient plasma factor. To examine this possibility, exchange transfusion No. 9 was performed with washed red blood cells and albumin instead of whole blood. If the remission had been sus-

After the exchange of washed red blood cells and plasma protein fraction not only was the remission not sustained but fulminant relapse ensued. Immediate

effective component of exchange transfusions was a plasma constituent. Subsequently, an ongoing requirement for plasma was established. The use of "outdated plasma" was effective as well, implying that the factor lacking in the patient, and present in normal plasma, is relatively stable. The factor is also present in the supernate after cryoprecipitate is removed from plasma. Preliminary observation suggests that the factor is an inhibitor of platelet aggregation.<sup>12</sup>

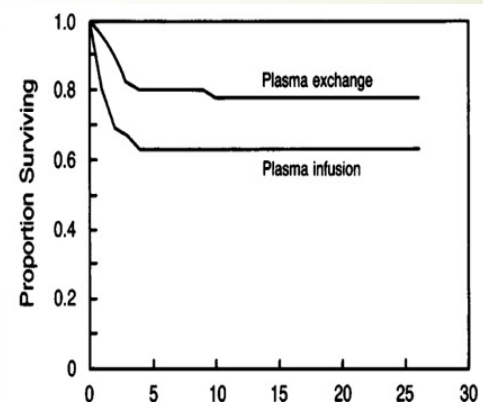
We believe that our discovery that thrombotic thrombocytopenic purpura can be controlled with plasma may pertain to many patients for the follow-

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

### COMPARISON OF PLASMA EXCHANGE WITH PLASMA INFUSION IN THE TREATMENT OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

GAIL A. ROCK, PH.D., M.D., KENNETH H. SHUMAK, M.D., NOEL A. BUSKARD, M.D., VICTOR S. BLANCHETTE, M.D., JOHN G. KELTON, M.D., RAMA C. NAIR, PH.D., ROBERT A. SPASOFF, M.D., AND THE CANADIAN APHERESIS STUDY GROUP\*

**Conclusions.** Plasma exchange is more effective than plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. (N Engl J Med 1991; 325:393-7.)



Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

## NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

## COMPARISON OF PLASMA EXCHANGE WITH PLASMA INFUSION IN THE TREATMENT OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

GAIL A. ROCK, PH.D., M.D., KENNETH H. SHUMAK, M.D., NOEL A. BUSKARD, M.D.,  
VICTOR S. BLANCHETTE, M.D., JOHN G. KELTON, M.D., RAMA C. NAIR, PH.D., ROBERT A. SPASOFF, M.D.,  
AND THE CANADIAN APHERESIS STUDY GROUP\*

Unfortunately, the results of the above-mentioned trial do not answer the question of whether plasma exchange is more beneficial than plasma infusion alone, because the plasma exchange group received three times more plasma than the infusion group. Keeping

Andre A. Kaplan

14. Ruggenti P, Galbusera M, Cornejo RP, Bellavita P, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura: evidence that infusion rather than removal of plasma induces remission of the disease. Am J Kidney Dis 1993;21:314–318.

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

## Scelta del Plasma

### Plasma fresco congelato

- E' il plasma tradizionale.
- E' prelevato da donatore singolo e congelato dopo poche ore dal prelievo.
- Contiene tutti i fattori della coagulazione conosciuti
- Attualmente è sottoposto a quarantena per diminuire trasmissione di malattie infettive

### Plasma trattato con solvente detergente( SSD Plasma)

- Deriva da pools di centinaia di unità di plasma da donatore
- Trattato con solventi organici e detergenti per inattivare virus con rivestimento lipidico
- Visto il tipo di preparazione è un prodotto standardizzato, equiparabile ad un farmaco
- **Rispetto al PFC è relativamente carente di proteina C ed S coagulativa**

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

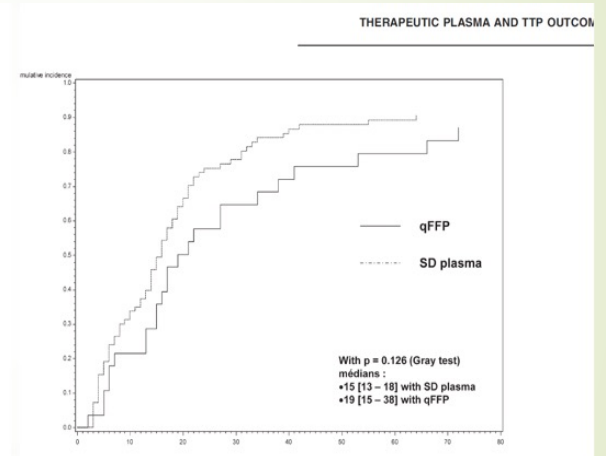
**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

## PFC vs SSD Plasma

- ▶ Studio retrospettivo multicentrico francese
- ▶ L'efficacia del SD plasma e del PFC nella PTT è sovrapponibile
- ▶ Entrambe le preparazioni possono essere trasfuse con sicurezza



M.Toussaint.Hacquard. Transfusion 2015

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

## PFC vs SSD Plasma

- ▶ Stesso studio francese
- ▶ Durante il PE reazioni avverse si presentarono meno frequentemente nell'SD plasma (8,6%) che nel PFC (29,6%)

**TABLE 2. Intensity of initial treatment and adverse reactions for 108 initial episodes of acquired idiopathic TTP according to the plasma preparation used for PE\***

Variable	qFFP (n = 27)	S/D plasma (n = 81)	p value
Days from admission to first PE	7.0 (±11.3)	4.0 (±8.5)	0.15
Duration of PE treatment (days)†	18 (±12)	14 (±10.5)	0.12
Total infused plasma volume (L)	53.5 (±39.5)	60.4 (±50.1)	0.51
Total infused plasma volume (mL/kg)	795 (±613)	849 (±668)	0.71
Corticosteroid‡	22 (81.5)	60 (74.1)	0.43
Rituximab	14 (51.9)	36 (44.4)	0.50
Adverse reactions during plasma exchange	8 (29.6%)§	7 (8.6%)	0.006

\* Continuous variables are expressed as mean (±standard deviation) and qualitative variables are expressed as number (%).

† Data obtained for n = 26/27 in the qFFP group and for n = 68/81 in the S/D plasma group.

‡ Treatment added at the beginning of PE.

§ Toxidermia (1), hypothermia/pain/shiver (1), immunoallergic episode with fever (1), and undefined (5).

|| Allergic reaction/vasovagal syncope (1), vomit (1), convulsions (1), transfusion-related acute lung injury suspicion (1), pulmonary edema (1), and undefined (2).

M.Toussaint.Hacquard – Transfusion 2015

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**  
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021



## PFC vs SSD Plasma

- Paragone reazioni avverse tra SD plasma (137028 unità) e PFC (209681 unità) in base a dati emovigilanza Olandese
- SD plasma con minori reazioni allergiche, minori reaz. anafilattiche e minori reazioni non allergiche

**Table 2:** Comparison of number of transfusion reactions and transfusion reaction risk for fresh frozen plasma and solvent/detergent plasma using national hemovigilance data.

transfusion reaction	FFP (209,681 units)	SD plasma (137,028 units)	Risk Ratio (95% CI) risk <sub>SD</sub> /risk <sub>FFP</sub>	significance
allergic (other) reaction	114	14	0.19 [0.11 to 0.33]	p<0.01
allergic (anaphylactic) reaction	37	9	0.37 [0.18 to 0.77]	p<0.01
non-hemolytic transfusion reaction	9	1	0.17 [0.02 to 1.34]	p=0.10
febrile non-hemolytic transfusion reaction	8	1	0.19 [0.02 to 1.53]	p=0.10
transfusion associated circulatory overload	2	2	1.53 [0.22 to 10.86]	p=0.65
transfusion related acute lung injury	1	1*	1.53 [0.10 to 24.46]	p=0.71
other	24	5	0.32 [0.12 to 0.84]	p=0.01

\* Upon review, the expert panel tasked with evaluating debatable cases could not rule out TACO  
Abbreviations: FFP (fresh frozen plasma); SD plasma (solvent/detergent treated pooled plasma)

N.H. Saadah Hematologica 2019

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

## Trattamento in urgenza PTT Sommaro

- Iniziare Plasmaexchange entro 4-6 ore dalla diagnosi o anche solo dal sospetto diagnostico con scambio di 1,5 volumi plasmatici per 3 giorni, poi 1 volume plasmatico al giorno con **infusione di S/D Plasma se disponibile**, altrimenti PFC
- Subito dopo plasmaexchange iniziare **terapia steroidea** con metilprednisolone 10 mg/kg/die per tre giorni, poi 2,5 mg/ kg/ die
- E' possibile trasfondere unità di **emazie concentrate** per correggere l'anemia
- Sono controindicate **trasfusioni di concentrati piastrinici** a meno che non vi siano emorragie critiche
- Quando le piastrine raggiungono 50x10E9/L somministrare **eparina a basso peso molecolare** e antiaggreganti piastrinici

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**  
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021



Fine

Torino, 12-13 novembre 2021 - Valter Tassi

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**  
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021