



HIT E VITT

Dott.ssa A.Vaccarino

SSD Ematologia-Ospedale San Giovanni Bosco-ASL Città di Torino

HIT e VITT cosa hanno in comune?

PF4

è una molecola a carica positiva che gioca un ruolo nell'immunità innata legandosi a polianioni (batteri, DNA, RNA, polifosfati, eparina...) si trova circolante e stoccato nei granuli piastrinici

complessi PFA/polianioni → inducono una risposta immunitaria in alcuni pazienti suscettibili

L'interazione DNA/PF4 e eparina /PF4 rappresentano il denominatore comune di VITT e HIT

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

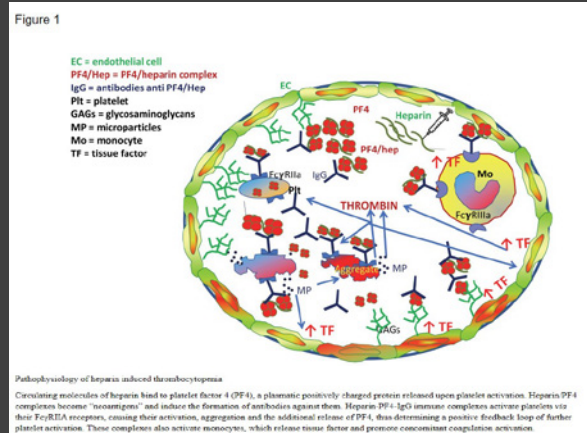
Torino, 12-13 novembre 2021

HIT

La HIT avviene quando specifici anticorpi legano i complessi costituiti dal PF4 legato all'eparina.

Sono i macro complessi definiti ultra large Heparin –PFA (ULICs) che sono riconosciuti come neoantigeni e si legano agli anticorpi.

La lunghezza della catena dell'eparina ha un ruolo fondamentale



Perché piastrinopenia e trombosi?

Gli ULIC legano specifici recettori sulla superficie di piastrine, monociti neutrofili e cellule endoteliali

Il legame ULIC FcγRIIa induce attivazione aggregazione e degranolazione piastrinica

L'aggregazione piastrinica rilascia particelle procoagulanti e porta a una riduzione del numero di piastrine

Il legame ULIC monociti porta alla produzione di TF che innesca la cascata coagulativa

ULIC neutrofili → nettosi

ULIC glicosaminoglicani endoteliali → danno endoteliale

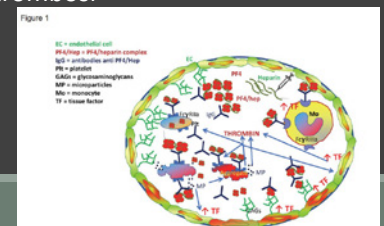
Tutti i meccanismi descritti causano un tempesta protrombotica con elevato rischio di trombosi venose (più frequenti) e arteriose

Incidenza 0,5-1% UFH /0,1-0,5% LMWH

20-60% di HIT hanno trombosi

19-40 % dei casi si sviluppano nuove trombosi nonostante anticoagulante alternativo, morte dal 6-20%

I pazienti con solo piastrinopenia sono comunque a rischio di trombosi



NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

	2 punti	1 punto	0 punti
T hrombocytopenia	50% riduzione o $\geq 20 \times 10^9/L$	30-50% riduzione o $10-20 \times 10^9/L$	< 30% riduzione o < $10 \times 10^9/L$
T iming of onset of platelet fall	5-10 giornata o 1 giorno se eparina nei precedenti 30 giorni	> Giorno 10 o giorno 1 se eparina nei precedenti 30-100 giorni	< 4 giorni (no eparina recente)
T hrombosis or other sequelae	Nuova trombosi, reazione/necrosi cutanea reazione a bolo di UHF	Trombosi non dimostrata, progressione o recidiva	nessuna
O ther causes of platelet fall	Non evidenti	possibili	probabili

massimo score possibile = 8 punti

Alta probabilit = 6-8 punti

Moderata probabilit = 4-5 punti

Bassa probabilit = 0-3 punti

Sospetto clinico + test di laboratorio
L'utilizzo di score clinici validati (es. 4T score) consente di valutare la probabilit clinica di HIT senza effettuare test di laboratorio (valore diagnostico al sospetto clinico)

Lo score 4T andrebbe confermato attraverso uno o pi pi test di laboratorio

Estimating the pretest probability of HIT: the "4 Ts"
(Warkentin et al, Br J Haematol 2000)

Quali tests di laboratorio ?

EIA : tests immunologici (oggi disponibili anche in versione "rapida") che riscontrano la presenza degli Ab anti Hep/PF4

Funzionali : testano l'attivazione piastrinica in presenza di Hep (HIPA)

TUTTI hanno un elevato valore predittivo negativo : da usare come il d-dimero -> se negativo non c'è patologia, se positivo ha scarsa specificità

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Treatment measure	Effects	Risk of thrombosis	Should be done	Considerations
Stop heparin	Contradictory; heparin can both anticoagulate and promote platelet activation	+/-	☑	-aHIT is often recognized after heparin has already been stopped -Most complications of aHIT occur after heparin is stopped
IVC filters or central venous catheters	HIT promotes artificial surface thrombosis	↑	☒	-Artificial surfaces promote thrombus formation; alternative anticoagulants used in HIT do not inhibit contact factor activation
VKAs	Fail to inhibit HIT hypercoagulability; lower protein C levels	↑	☒	-Reverse VKAs (if given) with vitamin K -Avoid VKAs prior to resolution of aHIT (do not give VKAs until a platelet count of at least $150 \times 10^9 L^{-1}$ is achieved)
Alternative (non-heparin) anticoagulation	Reduces thrombin generation	↓	☑	-Requires anticoagulation in the upper therapeutic range -Duration of anticoagulation depends on: <ul style="list-style-type: none"> • platelet count recovery • thrombotic event(s) (3-6 months) • whether platelet count decreases again after anticoagulant dose reduction, in which case resume higher dosing
Intravenous argatroban/bivalirudin	Reduce thrombin generation	↓		-APTT confounding (risk of underdosing) -Monitor by the use of dTT or ECA (if available)
Intravenous danaparoid	Reduces thrombin generation; disrupts HIT antigens	↓		-Follow with serial D-dimer and fibrinogen levels -Reduce dose by 30% in cases of severe renal insufficiency -Monitoring aFXa ($0.6-1.2 \text{ aFXa U mL}^{-1}$); higher doses might be needed in severe aHIT -Long half-life poses difficulty with bleeding -Potential for danaparoid cross-reactivity -Renal function dependency -Monitoring aFXa (see text) -Potential for fondaparinux cross-reactivity (diagnosis requires serial dilutions with platelet activation assay)
Subcutaneous fondaparinux	Reduces thrombin generation	↓		-Anecdotal reports exist of successful outcomes of aHIT treated with rivaroxaban
Oral rivaroxaban Oral apixaban Oral edoxaban Oral dabigatran	Reduce thrombin generation	↓		-Anecdotal reports do not comment on whether patients had aHIT or not
High-dose IVIg	Inhibits platelet Fc receptors; potentially, downregulation of B cells	↓	? Second-line therapy	-1 g kg ⁻¹ on two consecutive days -Additional anticoagulation is required -Recurrence of thrombocytopenia can occur
Therapeutic plasma exchange	Reduces HIT antibody levels	?	? Third-line therapy	-Additional anticoagulation is required -aHIT antibodies redistribute from interstitial compartment, so more than one treatment is usually needed -Does not inhibit ongoing antibody synthesis

REVIEW ARTICLE
Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia
 A. GREINACHER, *K. SELLENG* and T. E. WARKENTIN†

Vaccine Induced Thrombosis with Thrombocytopenia (VITT)

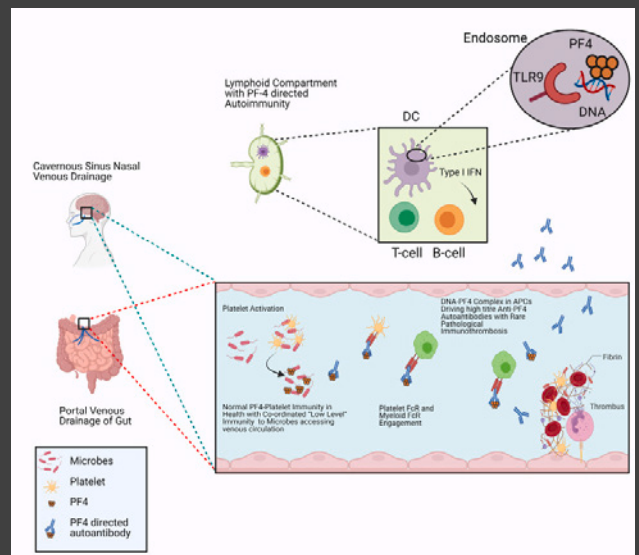
PF4 è stato recentemente associato a vaccine induced thrombosis with thrombocytopenia (VITT) con in vaccini a vettore virale con ChAdOx1 (AZ) a Ad26.COV2.S (J&J)

formazione di complessi PF4/polianioni sono alla base del fenomeno

Ipotesi: Host cell protein (HCP) proteasomi e impurità proteiche dell'adenovirus /DNA si complessano con PF4 → TLR.

I complessi PF4 DNA vengono internalizzati da APC che stimolano la produzione di Ab anti complessi PF4 DNA amplificando il fenomeno. Il fenomeno di attivazione di piastrine e leucociti e danno endoteliale è simile a HIT

La trombosi associata alla VITT è prevalentemente venosa e coinvolge la circolazione portale gastrointestinale e la circolazione del seno venoso cerebrale cavernoso. Questi territori venosi drenano il seno nasale e l'intestino, consentendo così l'accesso di microbioti, prodotti virali ..., alle reti endoteliali dei vasi di rivestimento. La presenza di autoanticorpi ad alto titolo contro PF4 in questi siti può portare a una risposta immunitaria esagerata (vedi meccanismo HIT)



Mechanisms of Immunothrombosis in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection

Dennis McGonagle^{1,2}, Gabriele De Marco¹, Charles Bridgewood^{1,2}

¹ Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine (LIRMM), University of Leeds, Leeds, UK

² National Institute for Health Research (NIHR) Leeds Biomedical Research Centre (BRC), Leeds Teaching Hospitals, Leeds, UK

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
 attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination

Andreas Greinacher, M.D., Thomas Thiele, M.D., Theodore E. Warkentin, M.D., Karin Weissner, Ph.D., Paul A. Kyle, M.D., and Sabine Eichinger, M.D.

Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH

Johannes Oldenburg¹ Robert Klamroth² Florian Langer³ Manuela Albiseti⁴ Charis von Auer⁵ Cihan Ay⁶ Wolfgang Korte⁷ Rüdiger E. Scharf⁸ Bernd Pötzsch¹ Andreas Greinacher⁹

Research
JAMA | Original Investigation
US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021
Riazuelo, MD, PhD, MPH; Allison-Lik, MD, MPH; Emily Jane Hill, MD, MPH; Alvarado-Gutiérrez, MD, MPH; Tom T. Shmoolnik, MD, MPH; Michael B. Stewart, MD; Agren K. Aaga, MD; Alkhorayji, MD, PhD; Sauer F. Stevens, MD; Arora P. Dhillon, MD; Kathryn Edwards, MD; Elaine Miller, PhD, MPH; Theresa A. Harrington, MD, MPH; Adarsha Mha Jagan, MD, MPH; Narayan Nair, MD; George T. Nagengast, MD; Kawan R. Khan, MD; Victor C. Linakis, MD; Shrawan C. Haker, MD, C; Brady Covich, MD; Thomas A. Clark, MD, MPH; Frank DeGroot, MD, MPH; Karen R. Brodie, MD

Prime segnalazioni 2/2021 (UK, Austria , Germania , Norvegia) per AZ e 4/2021 (USA) per J&J

massima incidenza 1:100000, 80% donne tra 20 e 55 anni

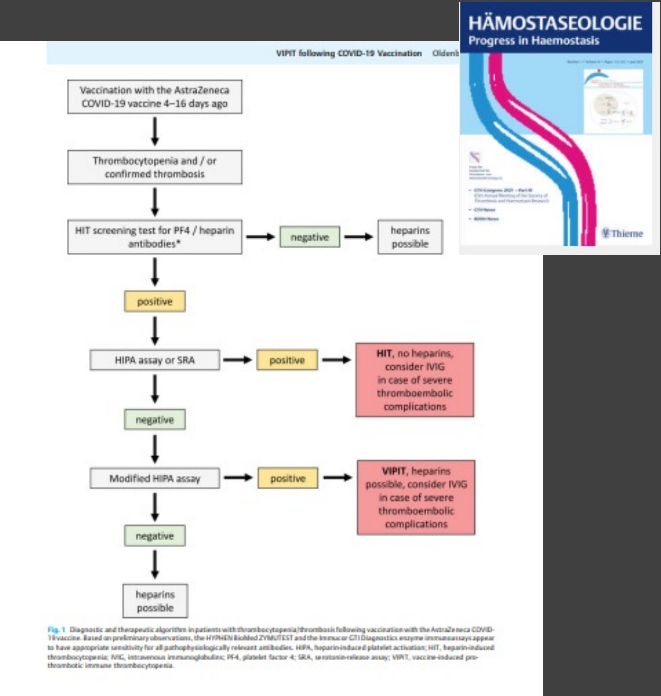
Insorgenza tra 6 e 13 giorni dopo il vaccino
Nonostante la tromboprofilassi nei paz con COVID l'incidenza di eventi trombotici
- 8% nei paz ospedalizzati in ricovero ordinario
- fino al 30% in terapia intensiva

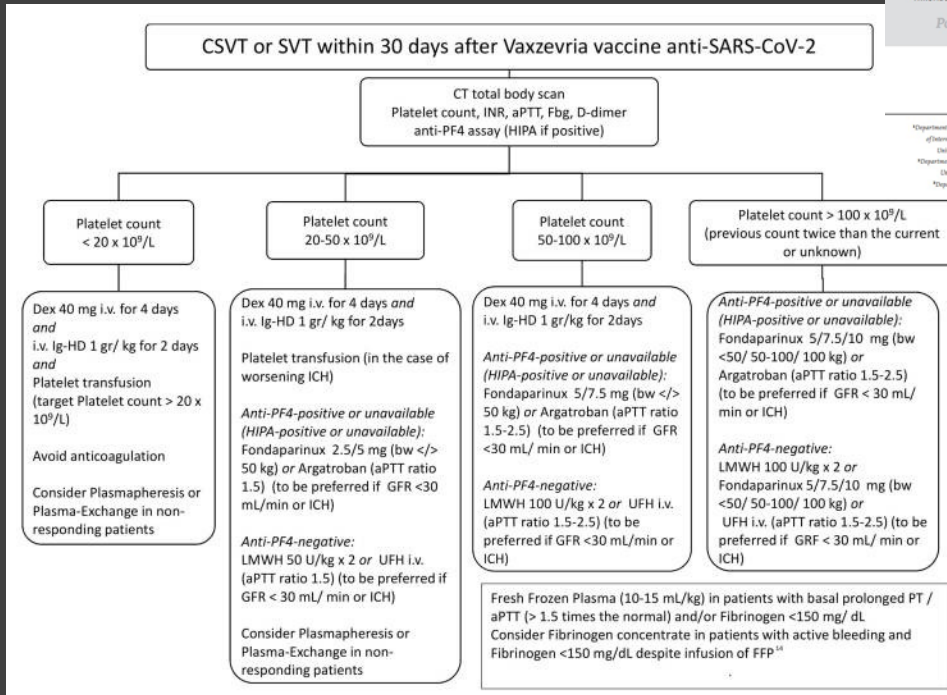
7 Aprile 2021 EMA riconosce possibile collegamento tra trombosi inusuali, bassi livelli di piastrine e vaccino Astra Zeneca

- EMA 7 aprile ha esaminato 86 casi di cui 18 fatali di trombosi venosa in sede atipica (62 Tr seni venosi cerebrali e 24 tr splancnica) con piastrinopenia su circa 25000000 di somministrazioni nella UE e Regno Unito. In alcuni casi si è manifestato sanguinamento e coagulopatia.
- La maggior parte dei casi si è verificata in donne con meno di 60 anni entro 2 settimane dalla prima dose
- L'EMA e l'AIFA hanno concluso che i benefici del vaccino continuano a superare i rischi.
- Una relazione causale tra la vaccinazione con Vaxzevria e l'insorgenza di trombosi in combinazione con trombocitopenia è considerata plausibile.
- Anche se tali reazioni avverse sono molto rare, hanno superato quanto atteso nella popolazione generale
- In questa fase non sono stati identificati fattori di rischio specifici.

Published online: 2021-04-01
184 Review Article
Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH
Johannes Oldenburg¹ Robert Klamroth² Florian Langer³ Manuela Albiseti⁴ Charis von Auer⁵ Cihan Ay⁶ Wolfgang Korte⁷ Rüdiger E. Scharf⁸ Bernd Pötzsch¹ Andreas Greinacher⁹

Prodromi severa cefalea (precede la trombosi)
Trombosi in siti inusuali (CSVT e splachnic venous thrombosis), TVP/TEP
Moderata /severa trombocitopenia (conta piastrinica normale non esclude)
Presenza di Ab anti PF4 identificati con un test ELISA poi test di conferma (HIPA)
Possibile coagulopatia
D-dimero elevato





Caso clinico

F 52anni , assume EP, nulla di rilevante in anamnesi

ChAdOx1 Cov -19 (AZ) circa 15 gg prima

Cefalea, vomito, nausea da alcuni gg, arriva in PS in coma, parametri vitali di norma

TC encefalo diffuso edema cerebrale, massiva TVSC e giugulare sx, plts 40000/mm³, d-dimero elevato, PT e PTT di norma

Per elevato sospetto di VITT inviato campione per ab anti eparina -PF4

Inizia immediatamente infusione di DEX 40 g per 4 gg, IVIG 1g/kg e fondaparinux 2,5 mg

Ab anti eparina PF4 IgG +, HIPA +

Compaiono convulsioni e Glasgow coma scale continua a peggiorare e la paz viene in tubata

Dopo discussione collegiale si decide di trasfondere plts e avviare trombectomia , post trombectomia si assiste a buona ricanalizzazione dei seno sagittale sup, trasverso, simoideo con trombi residui

Al giorno +1 le plts erano in salita e prosegue fondaparinux a doi incrementanti fino a dose piena in terza giornata

La paz è rimasta in ICU 12 gg

Screening per trombofilia congenita e acquisita neg

Paz posta in TAO con Coumadin e dimessa dopo 22 giorni senza reliquati

Approccio multidisciplinare

Educare il pazienti a riconoscere i sintomi

Educare i medici a riconoscere i sintomi e porre il sospetto (medici di base e PS)

Approccio integrato tra urgentisti , radiologi, ematologi, neurologi e rianimatori

Riconoscere precocemente e trattare in modo adeguato cambia la storia della malattia