



IL PAZIENTE RICADUTO-REFRATTARIO

Elisabetta Scarpa
UOC Ematologia TREVISO

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO, 1-2 DICEMBRE 2023

Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board
Jansenn	NA	NA	NA	NA	NA	X
Grifols	NA	NA	NA	NA	NA	X

DEFINIZIONE DI NON RESPONSIVO

Refrattarietà (SIE): «mancato raggiungimento di risposta clinica dopo 5 PE o $Plt < 150.000/mmc$ dopo iniziale normalizzazione in corso di PEX»



Esacerbazione: comparsa di un nuovo segno clinico o biologico di TMA durante la terapia o nei 30 giorni successivi alla fine del trattamento (PEX o caplacizumab)



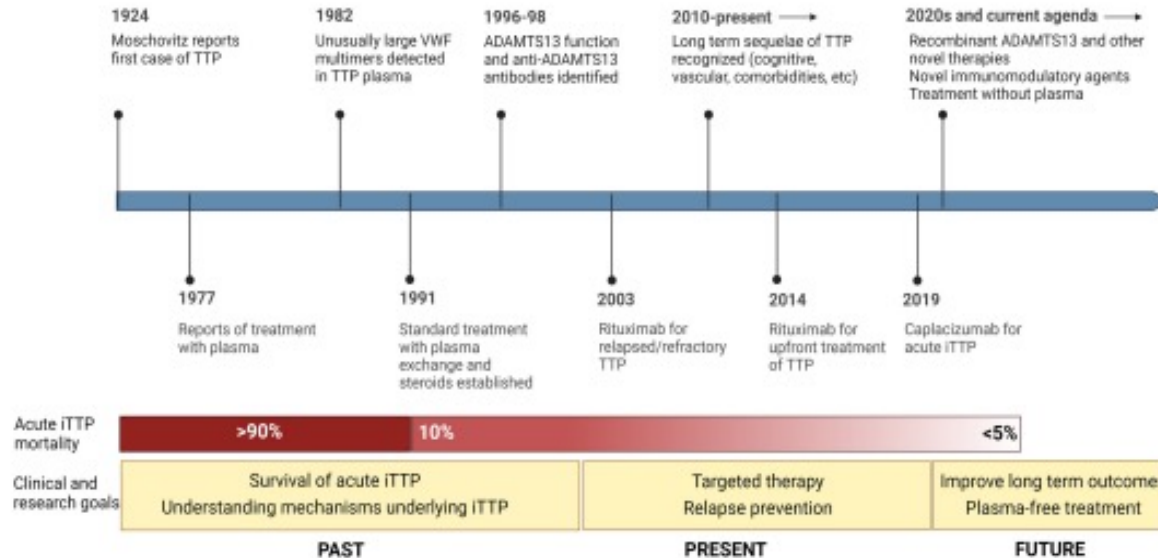
Recidiva: ricomparsa della TTP dopo un periodo di remissione

Clinica ($Plt +$ deficit severo ADAMTS-13)

Laboratoristica ($ADAMTS-13 < 20\%$)

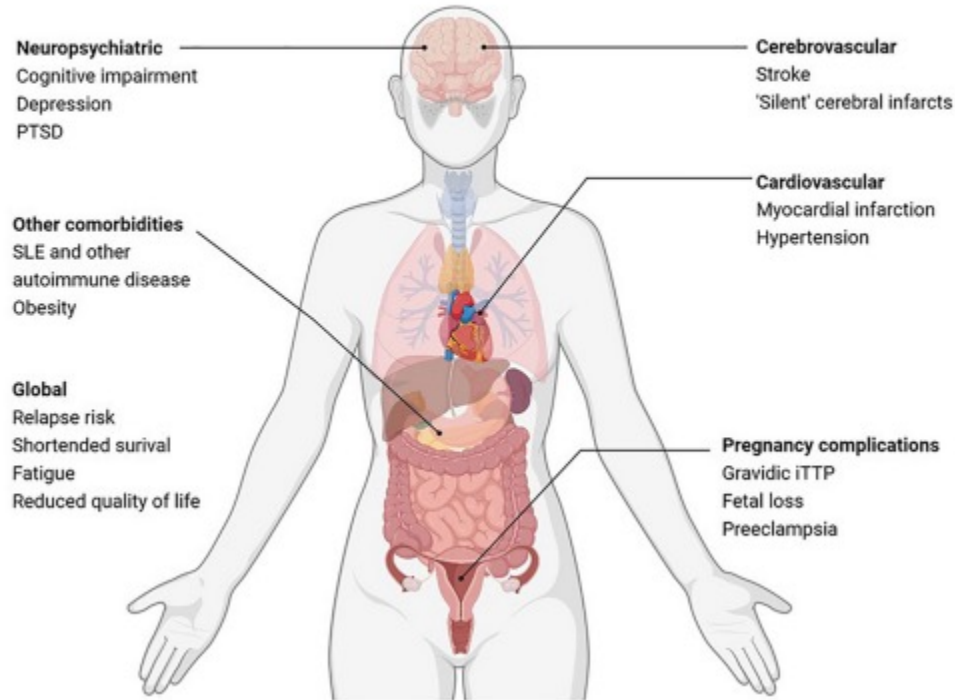
TTP MALATTIA CRONICA

1924-2023: EVOLUTION OF iTTP FROM AN ACUTE FATAL ILLNESS TO A CHRONIC DISEASE



EVIDENZE CLINICHE

Long Term Complications of immune TTP

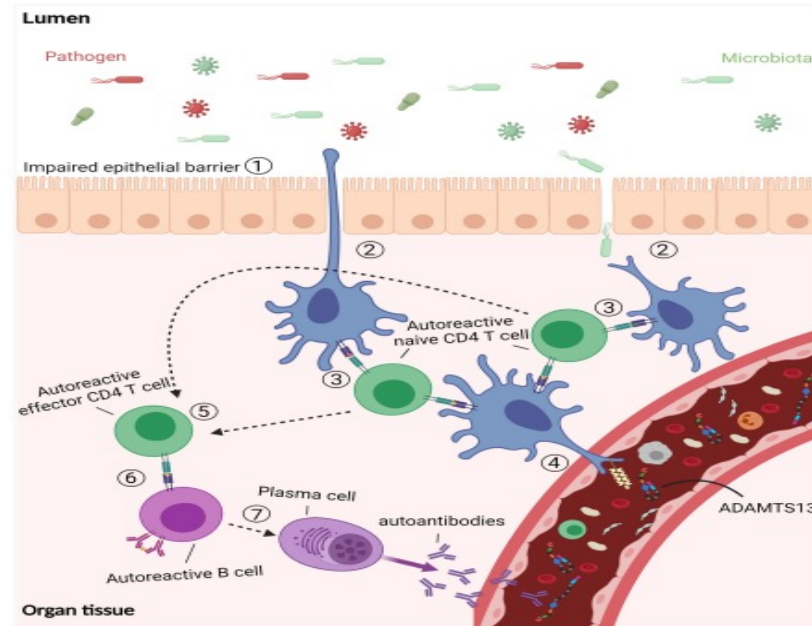


ROTTURA DELLA TOLLERANZA IMMUNOLOGICA

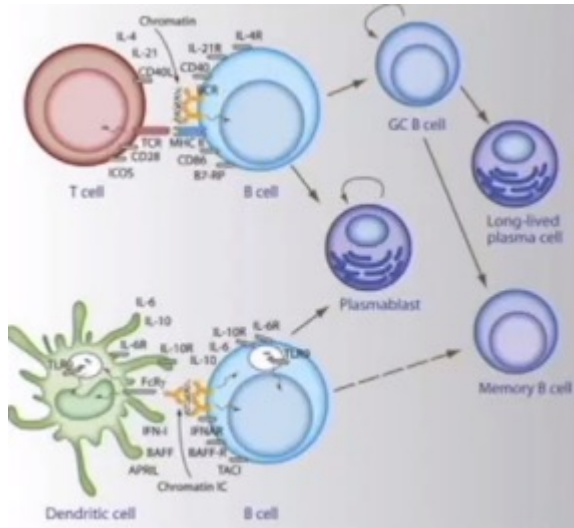
Esposizione del sistema immunitario al microbiota e agli agenti patogeni

DC attivano le cellule CD4 naive cross reattive

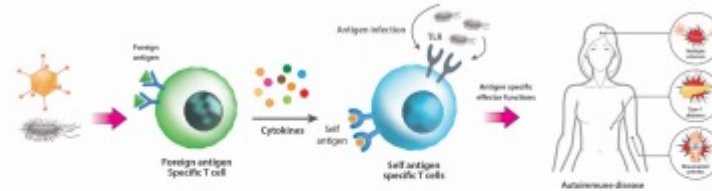
Processo esclusivo della fase acuta ?



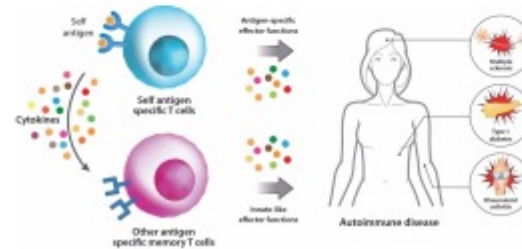
IL RUOLO DEL LINFOCITA T E BYSTANDER ACTIVATION



A.

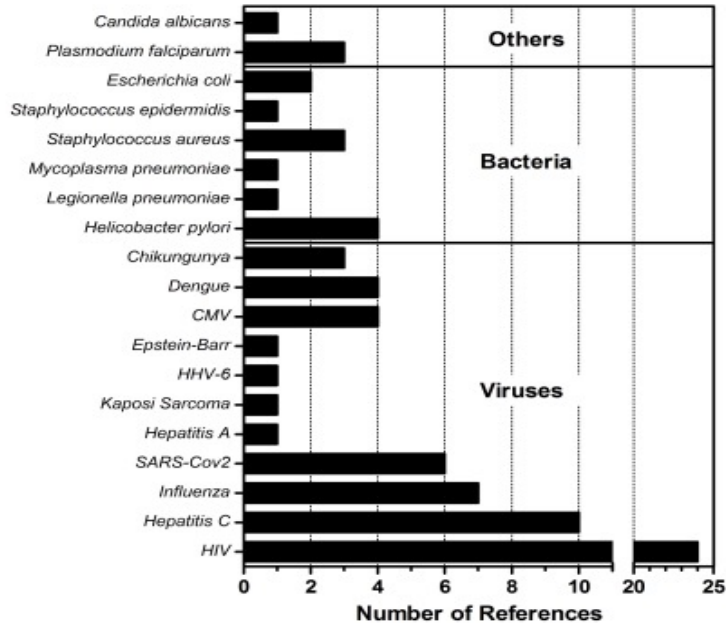


B.



ANTIGENI PATOGENI TRIGGERS

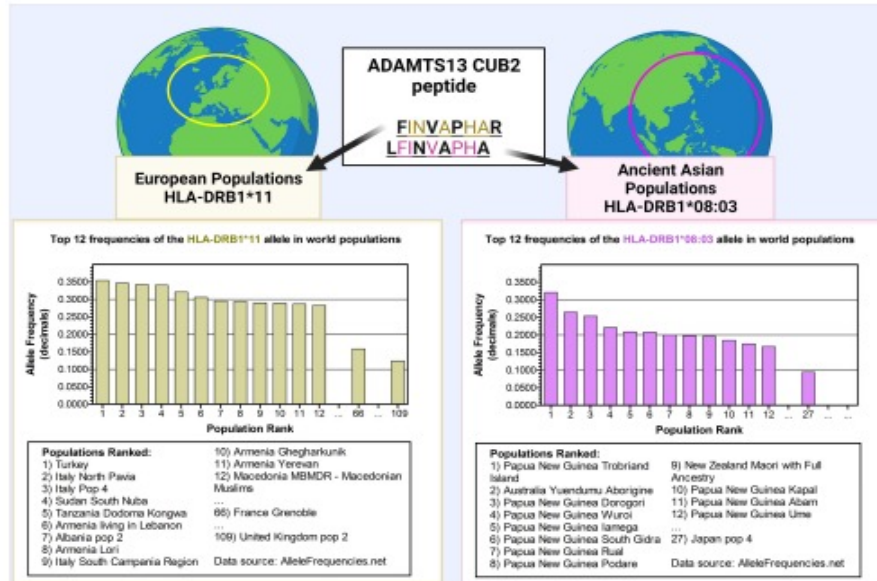
Microorganisms associated with immune TTP (2001-2021)



Riscontro di elevata prevalenza di infezioni virali e batteriche alla diagnosi 41%

HIV
HCV
Influenza A

FATTORI GENETICI PREDISPONENTI



HLA-DRB1*11 allele
predisponente in
popolazione caucasica

HLA-DRB1*08:03
allele predisponente
in popolazione asiatica

STRATEGIE TERAPEUTICHE ATTUALI , RUOLO , POSIZIONAMENTO

Caplacizumab:
miglior strategia
per la finalizzazione
degli outcomes
clinici

Rituximab: ruolo
sull'immunità
umorale/adattativa

Il linfocita T è il
responsabile della
costruzione di una
solida immunità
adattativa

Frontline ?

Nel contesto della
recidiva ?

Steroidi ?
Altri IS ?

Raccomandazioni SIE : Rituximab

Rituximab per un primo episodio di PTTi refrattaria a PE

Il panel ha considerato la raccomandazione della LG ISTH che consiglia l'uso di Rituximab nel primo evento acuto di PTTi in aggiunta a corticosteroidi e plasma-exchange (raccomandazione condizionale basata su certezza delle evidenze molto bassa), ma non ha incluso tale quesito nella presente LG in quanto Rituximab in Italia non è indicato per il trattamento di un primo episodio di PTTi.

Ai sensi di una estensione dell'indicazione tuttavia, Rituximab è prescrivibile in Italia per la PTT recidivata o refrattaria a plasma-exchange. Il panel pertanto concorda che, nel caso di un primo evento di PTTi refrattario a plasma-exchange, in assenza di alternative terapeutiche disponibili, dovrebbe essere considerata l'aggiunta del Rituximab al trattamento in atto, sulla base di evidenze indirette relative all'uso di Rituximab per un primo episodio di PTTi² e di studi osservazionali a singolo braccio.¹⁷

Raccomandazioni SIE

RACCOMANDAZIONE 2

Nei pazienti con nuova diagnosi o recidiva clinica di PTTi il panel suggerisce l'uso di Caplacizumab (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze moderata).

RACCOMANDAZIONE 3

Nei pazienti adulti con recidiva clinica di PTTi il panel raccomanda l'aggiunta di corticosteroidi al plasma exchange (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

RACCOMANDAZIONE 4

Nei pazienti con recidiva clinica di PTTi il panel raccomanda l'aggiunta di Rituximab ai cortisonici e al plasma exchange (raccomandazione forte basata su certezza dell'evidenza molto bassa).

RACCOMANDAZIONE 5

In pazienti con PTTi in remissione clinica ma recidiva ADAMTS13, il panel suggerisce l'uso del Rituximab rispetto all'osservazione (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa)

RITUXIMAB

40 pz

10% recidive nel braccio di studio (PEX , steroide , Rituximab)

50% recidiva coorte storica (pex, steroide e altri IS)

Tempo mediano alla recidiva 27 mesi (17-31) nel braccio di studio

Tempo mediano alla recidiva 18 mesi (3-60) nella coorte storica

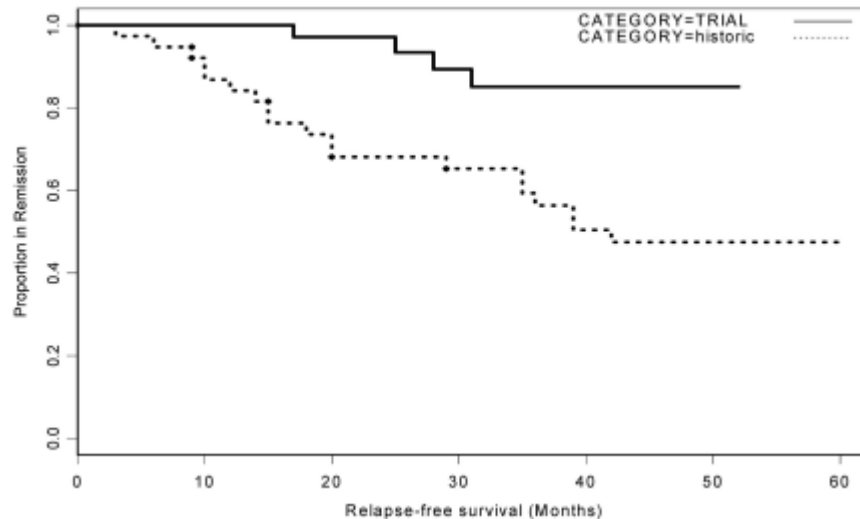
Rituximab previene le ricadute rispetto a corte storica

No aumento di infezioni

Non altre complicanze

A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

Marie Scully,¹ Vickie McDonald,² Jamie Cavenagh,³ Beverley J. Hunt,⁴ Ian Longair,¹ Hannah Cohen,¹ and Samuel J. Machin⁴

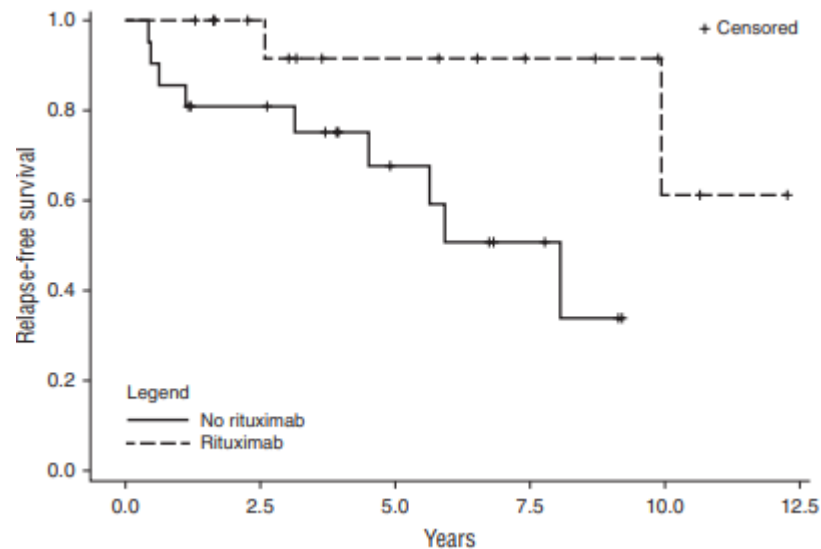


RITUXIMAB

Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura

Evaren E. Page,^{1,2} Johanna A. Kremer Hovinga,³ Deirdra R. Terrell,¹ Sara K. Vesely,¹ and James N. George^{1,2}

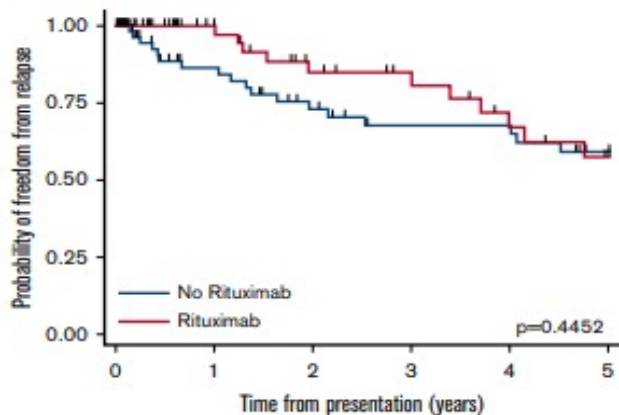
Oklaoma TTP Registry
16 pz (14 con TTP refrattaria) trattati con Rituximab
21 pz trattati con steroide
Vantaggio in RFS nel braccio Rituximab
Non complicanze



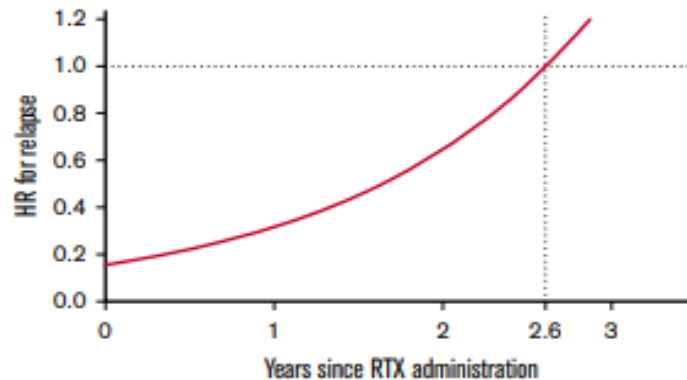
Predictors of relapse and efficacy of rituximab in immune thrombotic thrombocytopenic purpura

Lova Sun,^{1,2,*} Johnathan Mack,^{2,4,*} Ang Li,⁵ Justine Ryu,⁶ Vivek A. Upadhyay,^{1,2} Lynne Uhl,^{2,7} Richard M. Kaufman,^{2,8} Christopher P. Stowell,^{2,3} Walter S. Dzic,^{2,3,9} Robert S. Makar,^{2,3} and Pavan K. Bendapudi^{2,3,9,10}

B



Number at risk	0	1	2	3	4	5
No Rituximab	124	40	30	24	24	17
Rituximab	0	36	24	20	14	11



Studio di corte multicentrico retrospettivo
 124 pazienti , età mediana 42 anni , 69% femmine
 Riduzione del Time to relapse se non si usa Rituximab
 Rituximab non previene la relapse ma la ritarda , effetto protettivo che si riduce nel tempo

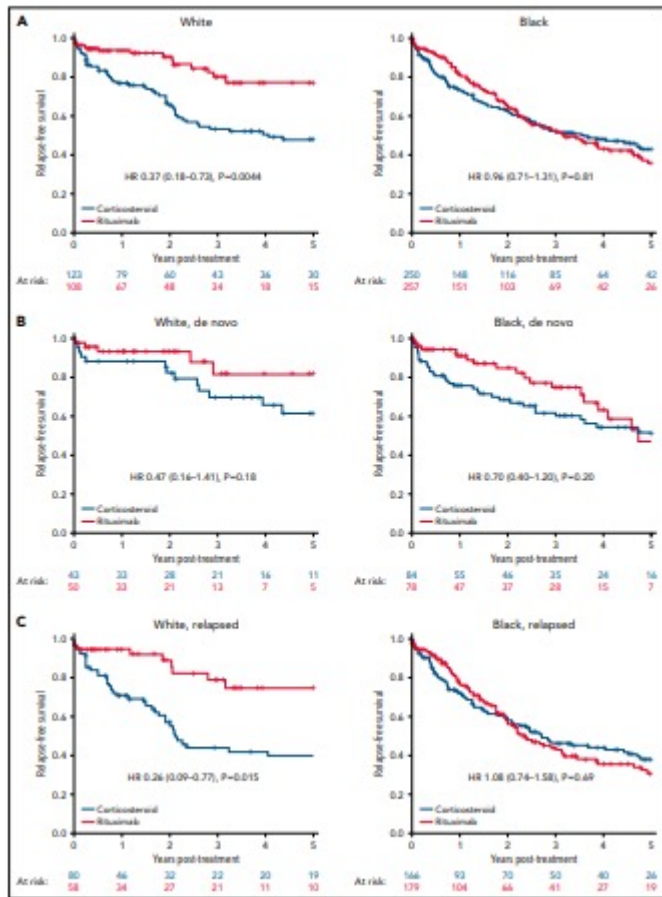
Predictors of relapse and efficacy of rituximab in immune thrombotic thrombocytopenic purpura

Lova Sun,^{1,2,*} Johnathan Mack,^{2-4,*} Ang Li,⁵ Justine Ryu,⁶ Vivek A. Upadhyay,^{1,2} Lynne Uhl,^{2,7} Richard M. Kaufman,^{2,8} Christopher P. Stowell,^{2,3} Walter S. Dzik,^{2,3,9} Robert S. Makar,^{2,3} and Pavan K. Bendapudi^{2,3,9,10}

Table 3. Cox multivariate model for predictors of subsequent relapse (N = 124)

Parameter	HR (95% CI)
Presenting in iTTP relapse	2.97 (1.4-6.4)
Non-O blood group	2.15 (1.06-4.39)
Age <25 y	2.94 (1.2-7.2)
RTX*	0.16 (0.04-0.70)

*Effect varies with time; reported HR is for day of administration. The effect of RTX was time-varying with an HR of 1.002 (95% CI, 1.0007-1.003) per day after administration.



Race, rituximab, and relapse in TTP

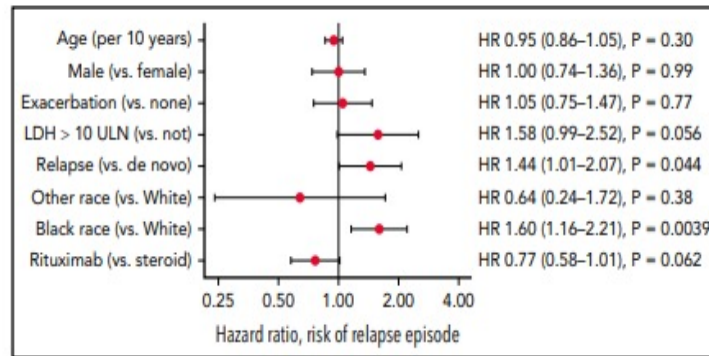


Figure 3. Risk factors for iTTP relapse. A multivariate model of relapse identified race as the strongest predictor of relapse, along with a significant effect of previous relapse and a trend toward treatment with rituximab being protective against relapse. Minor edits made with Biorender.com. HR, hazard ratio.

Studio multicentrico retrospettivo

1308 episodi

TTP de novo RSF è significativamente più lunga nei pz trattati con Rituximab a 1 e 3 anni , no a 5 anni

TTP relapsed RSF è significativamente più lunga nei pz trattati con Rituximab a 1 anno , no a 3 e 5 anni

Razza nera è fattore di rischio per la recidiva

Pazienti di razza nera hanno RSF più breve nonostante il Rituximab

Comparison of the Long-Term Remission of Rituximab and Conventional Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review and Meta-Analysis

Clinical and Applied
Thrombosis/Hemostasis
Volume 25: 1-8
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1076029618825309
journals.sagepub.com/home/cat
SAGE

Weerapat Owattanapanich, MD¹, Chompunut Wongprasert, MD², Wannaphorn Rotchanapanya, MD³, Natthida Owattanapanich, MD⁴, and Theera Ruchutrakool, MD¹

Trattamento in acuto/frontline (A)

Trattamento pre-emptive (B)

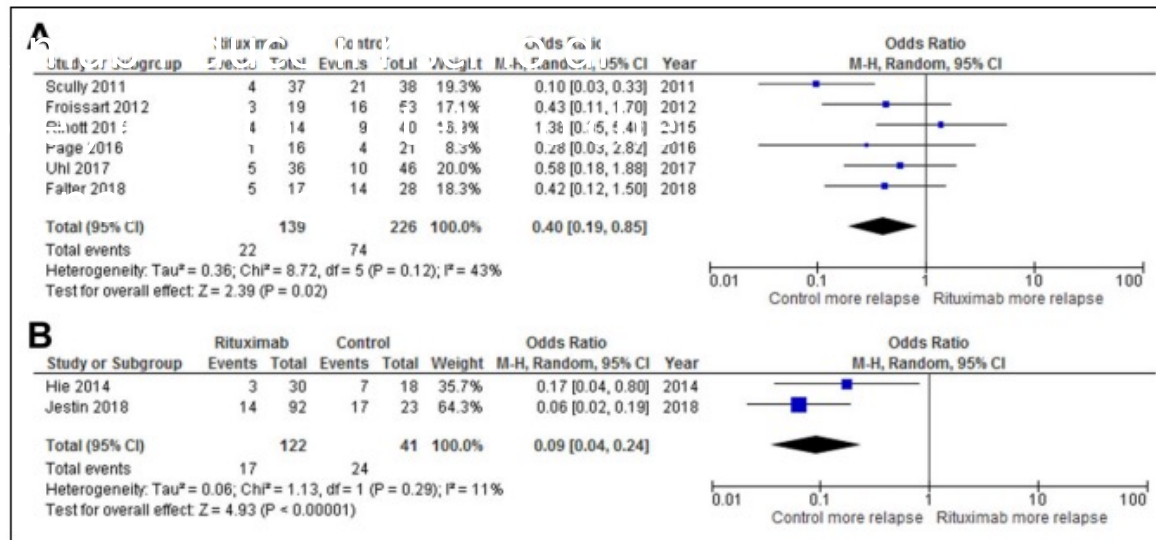


Figure 2. Forest plots of the odds ratio of the relapse rates after complete remission of the rituximab and conservative treatment arms dividing on roles of rituximab therapy: (A) acute treatment; (B) pre-emptive treatment.

OPZIONI TERAPEUTICHE PER I PAZIENTI NON RESPONSIVI

Table 3 Therapeutic Options Currently Available for Unresponsive TTP Management

Molecule/ Procedure	Dosage	Time to Response	Considerations
First-line treatment adaptation			
High dose steroid pulse	1000 mg prednisone equivalent/24h, IV	<7 days	May be included in first-line therapeutic schedule, 1 to 3 pulses
Twice daily TPE	1–1.5 EPV/12h	<7 days	1 to 7 sessions (time-consuming)
Caplacizumab	10 mg, IV before first TPE then 10 mg/day, SC	<7 days	Usually included in first-line therapeutic schedule, duration of treatment 30 days after last TPE (and/or tailored by ADAMTS13 activity)
Rituximab	375 mg/m ² IV weekly for 4 weeks or D1-D4-D8-D15	>10 days	Fix doses (low or high, 100–1000 mg) may be used, number of injections may be adapted to CD19-B cells count monitoring at day 4 and after, administration of rituximab should take place immediately after a TPE session, SC route may be used for preemptive treatment
Second line therapy			
Vincristine	1.4 mg/m ² , maximum dose 2 mg, IV	<7 days	Usually 1 infusion (up to 1/week if necessary)
Cyclophosphamide	500–750 mg/m ² or 500 mg, IV	>7 days	Usually 1 infusion (up to 1/week if necessary)
Bortezomib	1–1.3 mg/m ² , IV or SC, D1-D4-D8-D11	<7 days	1 infusion may be sufficient
Splenectomy	N/A	< 7 days	Salvage therapy, laparoscopic technique may be preferred
N-acetylcysteine	300 mg/day continuous infusion, IV	<7 days	Limited clinical evidence in TTP; duration of therapy unknown
Ciclosporine A	300 mg/day PO or 2–3 mg/kg/day IV	< 7 days	Continue treatment after remission
Azathioprine	100 mg/day PO	Unknown	Very limited evidence in TTP
Intravenous Immunoglobulin	0.4 g/kg/day IV for 2–6 days	<7 days	Side effects may mimic TTP manifestations (acute kidney injury, headaches, thrombosis, etc)
Eculizumab	900 mg D1-D8-D15-D22 then 1200 mg/2–4 weeks	>7 days	Limited evidence in TTP; complement study should be performed to document potential associated alternate pathway anomalies, if TPE are maintained eculizumab has to be re-administered after each session

Abbreviations: EPV, estimated plasma volume; TPE, therapeutic plasma exchange; D, day.



PTTi non responsiva ai trattamenti standard
Vedi: Gestione dei pazienti con PTTi non responsiva

VINCRISTINA: può essere usata per via endovenosa alla dose di 2 mg. Generalmente viene utilizzata una singola dose, dal momento che ulteriori dosi possono causare tossicità neurologica e mielotossicità.^{19,20,21,22}

CICLOSPORINA: è somministrata generalmente per via orale o endovenosa a varie dosi (ad esempio 300 mg/die per os o 2-3 mg/kg/die suddivisi in 2 dosi giornaliere). La durata della terapia non è standardizzata, ma di solito è usata per vari mesi e poi ridotta gradualmente.^{23,24,25,26}

CICLOFOSFAMIDE: è somministrata generalmente in boli endovenosi di 500 mg in 2 ore. Di solito viene utilizzata una singola dose (dosi ripetute causano mielotossicità).^{27,28}

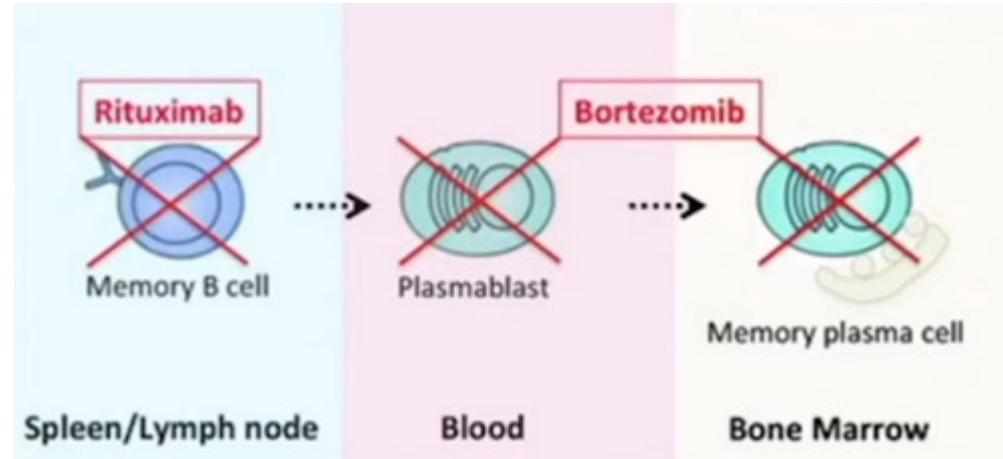
SPLENECTOMIA: dopo l'introduzione del Rituximab tende a non essere più utilizzata. Tuttavia potrebbe avere un ruolo in pazienti selezionati come strategia di profilassi.^{29,30,31}

AZATIOPRINA: è stata utilizzata di rado come terapia di mantenimento per evitare le recidive in pazienti non responsivi ad altri trattamenti.³²

ECULIZUMAB (off-label): poiché nella PTTi è stata dimostrata un'aumentata attivazione del complemento, tale anticorpo con attività inibente il C5 è stato utilizzato in pazienti con PTTi molto selezionati non responsivi a tutti gli altri trattamenti.³³

STRATEGIE ANTI PLASMABLASTI E PLASMACELLE BORTEZOMIB

RAZIONALE



Inibisce la maturazione delle cellule dendritiche
Effetto proapoptotico su cellule dendritiche immature e mature
Effetto proapoptotico sulle cellule T attivate

STRATEGIE ANTI PLASMABLASTI E PLASMACELLULE DATI DISPONIBILI E LORO LIMITI

Dati raccolti
sistematicamente da case
reports e case series

Evidenze di scarso valore,
pochi pazienti trattati dalla
quarta linea

BORTEZOMIB

14 case report e 3 case series 24 pazienti

F.M 3.6:1

Età mediana 44 anni

Almeno 4 linee di terapie precedenti

70% utilizzo precoce per refrattarietà

77% clinical responders secondo IWG

2 failures con decesso del paziente

Tempo mediano alla risposta 12 gg (1-79)

Safety difficilmente deducibile , prevalentemente infezioni

DARATUMUMAB

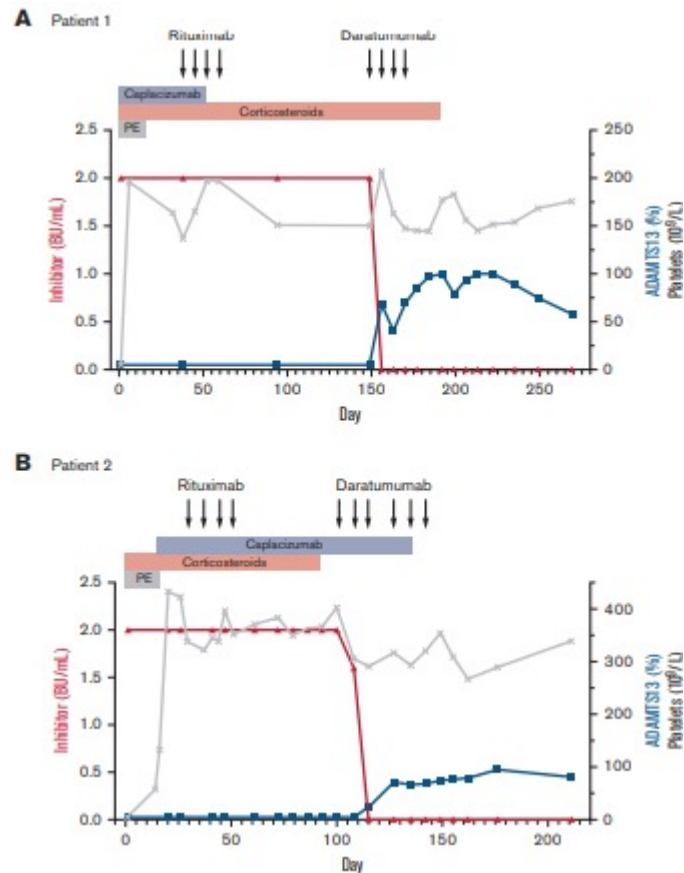
CASE SERIES
QUARTA LINEA DI TERAPIA

2 PAZIENTI 1 RECIDIVO E 1 REFRATTARIO

DARATUMUMAB 1.6 mg/kg (4-6
somministrazioni settimanali)

Risposta rapida (entro le prime due settimane
dalla prima infusione) con risposta stabile a 14 e
10 settimane

Profilo di sicurezza favorevole
Reazione infusionale grade 2



DARATUMUMAB

CASE SERIES QUARTA LINEA DI TERAPIA

2 PAZIENTI REFRATTARI

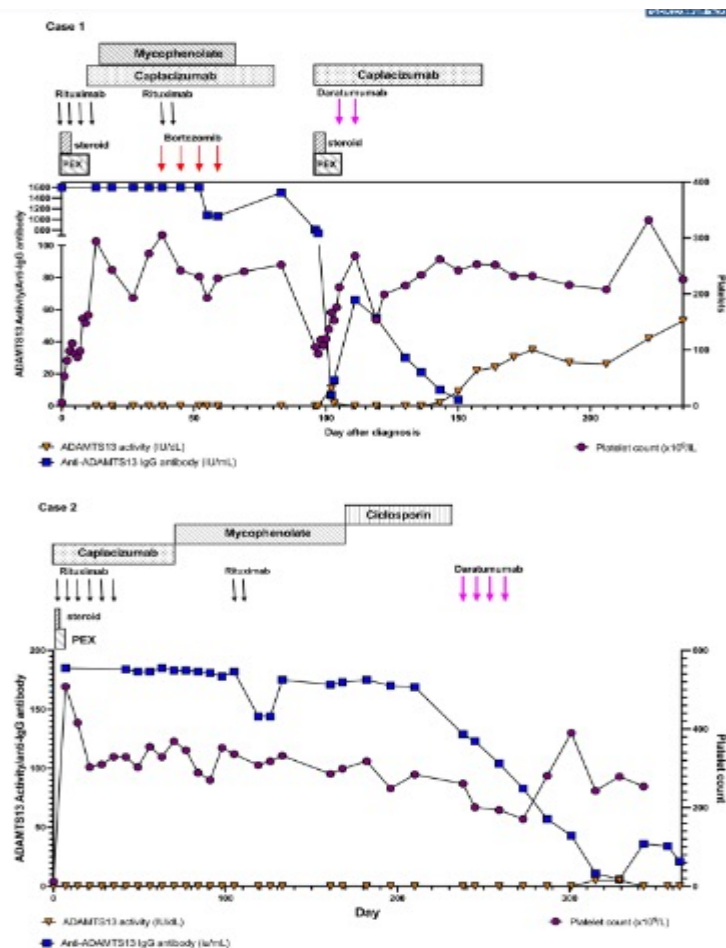
DARATUMUMAB 1800 mg sc per due dosi settimanali

DARATUMUMAB 1.6 mg/kg per 4 somministrazioni settimanali

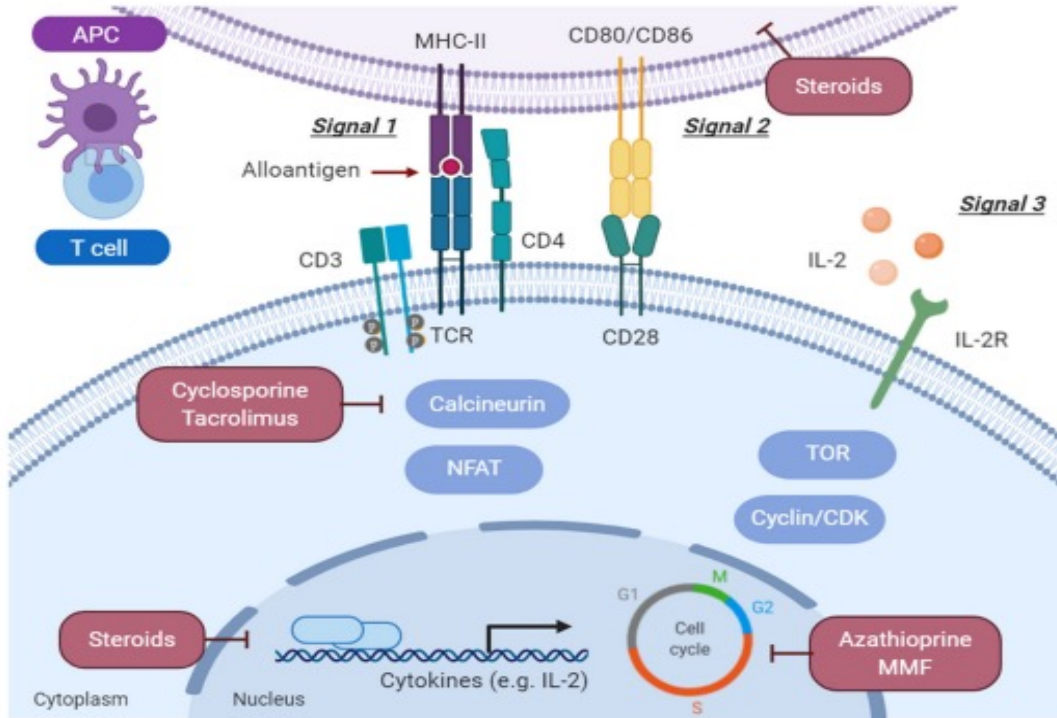
Risposta al gg + 38 e + 90

Risposta in termini di riduzione dei livelli di Anticorpi

1 paziente non raggiungimento della risposta su Adamts13



IMMUNOSOPPRESSORI NON STEROIDEI MECCANISMO D'AZIONE



CICLOSPORINA e AZATIOPRINA

1985 PRIMA
ESPERIENZA
RIPORTATA CON
AZA

IMPIEGATI
PREVALENTEMENTE
NELLA PROFILASSI
DELLE RICADUTE POST
REMISSIONE

BASSI LIVELLI DI
EVIDENZA
TEMPI DI
RISPOSTA
PROLUNGATI

RAZIONALE
INTERESSANTE
AZIONE ANTI T
LINFOCITARIA

Efficacy and safety of azathioprine during remission of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura

Christian Bichard,¹ Ilaria Mancini,² Pasquale Agosti,² Marco Capecchi,^{3,4} Pasqualina De Leo,³ Sara Arcudi,² Barbara Ferrari,³ Silvia Maria Trisolini,⁵ Francesco Longu,⁶ Claudio Fozza,⁷ Andrea Artoni,³ and Flora Peyvandi^{2,3}

Raccolta di dati da registro TTP (Milano)

Pazienti trattati per almeno un mese in remissione

Endpoints: relapse rate, risposte su ADAMTS-13

F 78%, età mediana 49 aa, BMI 26

Dosaggio mediano 1,3 mg/kg/die per 16 mesi

60% pazienti trattati in remissione post-relapse

Spesso valori baseline post-RTX <20%

Table 1. Patient characteristics

	n – 40
Demographics and baseline characteristics	
Age at first iTTP episode (yr), median (IQR)	47 (32-54)
Age at azathioprine start (yr), median (IQR)	49 (38-58)
Female sex, n (%)	31 (78)
Ethnicity, n (%)	
Caucasian	39 (98)
Black	1 (2)
0 blood group, n (%)*	13 (46)
BMI (kg/m ²), median (IQR)	26 (23-31)
First iTTP episode, n (%)	15 (38)
ADAMTS13 activity before azathioprine start, n (%)†	
ADAMTS13 <10%	20 (52)
10% ≤ ADAMTS13 <20%	5 (16)
20% ≤ ADAMTS13 <45%	5 (16)
ADAMTS13 ≥45%	2 (6)
Exposure, median (IQR)	
Azathioprine dosage, mg/kg per d	1.3 (1-1.6)
Duration of azathioprine treatment, mo	16 (8-45)
Autoimmune comorbidities, n (%)	
Patients with ≥1 autoimmune comorbidity	15 (38)
Patients with:	
1 autoimmune comorbidity	12 (30)
2 autoimmune comorbidities	2 (5)
3 autoimmune comorbidities	1 (2)
List of autoimmune comorbidities, n (%)	
Hashimoto thyroiditis	9 (47)
Systemic lupus erythematosus	3 (16)
Raynaud disease	2 (11)
Evans syndrome	1 (5)
Chronic urticaria	1 (5)
Graves' disease	1 (5)
Sjogren's syndrome	1 (5)
Immune thrombocytopenic purpura	1 (5)

Efficacy and safety of azathioprine during remission of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura

Christian Bichard,¹ Ilaria Mancini,² Pasquale Agosti,² Marco Capecchi,^{3,4} Pasqualina De Leo,³ Sara Arcudi,² Barbara Ferrari,³ Silvia Maria Trisolini,⁵ Francesco Longu,⁶ Claudio Fozza,⁷ Andrea Artoni,³ and Flora Peyvandi^{2,3}

35 pazienti valutabili per endpoint primario

Clinical relapse (20%)

- 10% a un anno
- 22% a 2 years

Pazienti con with ADAMTS13 baseline <20% (alto rischio): 19% ricadute

- 6% a un anno
- 21% a 2 anni

Azatioprina efficace nel prevenire la ricaduta (attesa nel 30%-50%)

Efficacy and safety of azathioprine during remission of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura

Christian Bichard,¹ Ilaria Mancini,² Pasquale Agosti,² Marco Capecchi,^{3,4} Pasqualina De Leo,³ Sara Arcudi,² Barbara Ferrari,³ Silvia Maria Trisolini,⁵ Francesco Longu,⁶ Claudio Fozza,⁷ Andrea Artoni,³ and Flora Peyvandi^{2,3}

21 pazienti con ADAMTS13 al basale <20%: 48% remissione parziale ADAMTS13 dopo un tempo mediano di 3 mesi

Durata mediana della risposta di 40 mesi

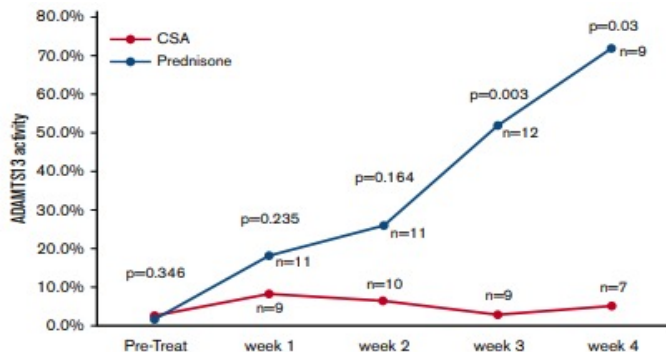
Remissione completa nel 33% dei 21 pazienti, 3 hanno avuto una successiva recidiva di ADAMTS13 (non clinica)

4 pazienti con attività ADAMTS13 basale >20%, 3 hanno avuto una recidiva ADAMTS13

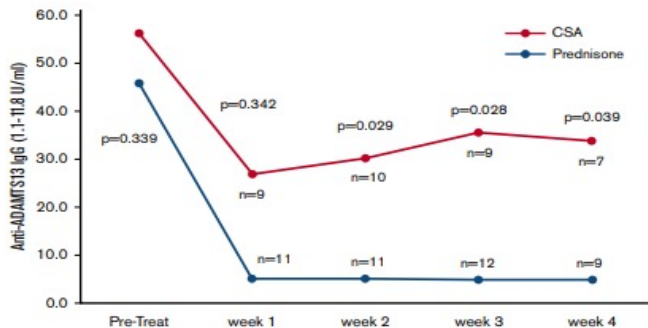
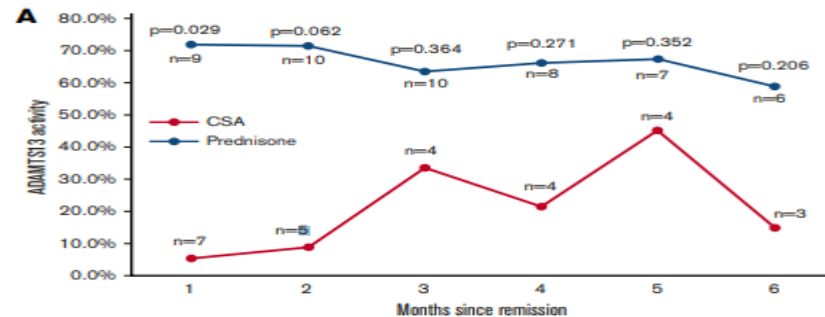
Table 2. Secondary efficacy outcomes and AEs

Secondary Efficacy Outcomes	n = 25
Baseline ADAMTS13 <20%	n = 21
Partial remission, n (%)	10 (48)
Time to partial remission (mo), median (IQR)	3.0 (2.8-8.5)
Duration of partial remission (mo), median (IQR)	40 (16-56)
Complete remission, n (%)	7 (33)
Time to complete remission (mo), median (IQR)	8 (3-16)
Duration of complete remission (mo), median (IQR)	16 (0-53)
Baseline ADAMTS13 ≥20%	n = 4
ADAMTS13 relapse, n (%)	3 (75)
AEs, n (%)	n = 40
Patients with ≥1 AE	11 (28)
Patients with 1 AE	6 (15)
Patients with 2 AEs	5 (13)
AEs leading to drug discontinuation	5 (13)
List of AEs, n (%)	
Gastrointestinal	8 (44)
Hepatopancreatic	5 (28)
Leukopenia	2 (11)
Acute myeloid leukemia	1 (6)
Joint pain	1 (6)
Oral aphthosis	1 (6)
List of AEs leading to azathioprine stop, n (%)	
Hepatopancreatic	4 (50)
Gastrointestinal	3 (38)
Acute myeloid leukemia	1 (13)
Time to adverse events (d), median (IQR)*	50 (27-332)

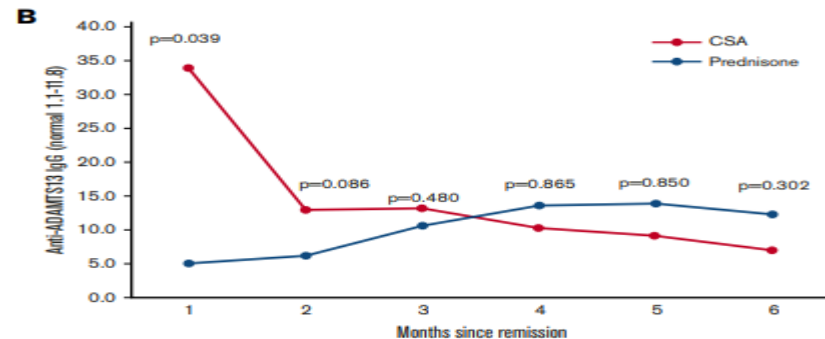
CICLOSPORINA VS STEROIDE IN AGGIUNTA A PEX



MESE DOPO
SOSPENSIONE
DI PEX



NEI SEI MESI
DI FOLLOW
UP



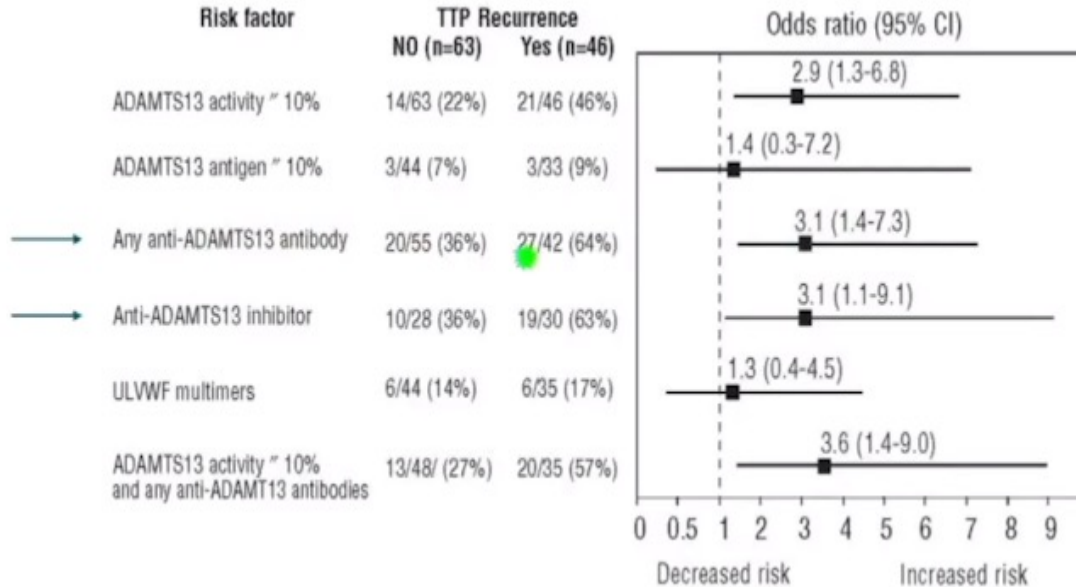
STUDIO CICLOSPORINA CONCLUSIONI

STUDIO
CONCLUSO
PRECOCEMENTE
PER EVIDENTE
SUPERIORITA'
DEL
PREDNISONA

INTERESSANTE
LA RIDUZIONE
DEGLI
ANTICORPI A
LUNGO
TERMINE

POSSIBILE VALIDA
TERAPIA
COMPLEMENTARE

LA PRESENZA DI ANTICORPI E' ASSOCIATA ALLA RELAPSE

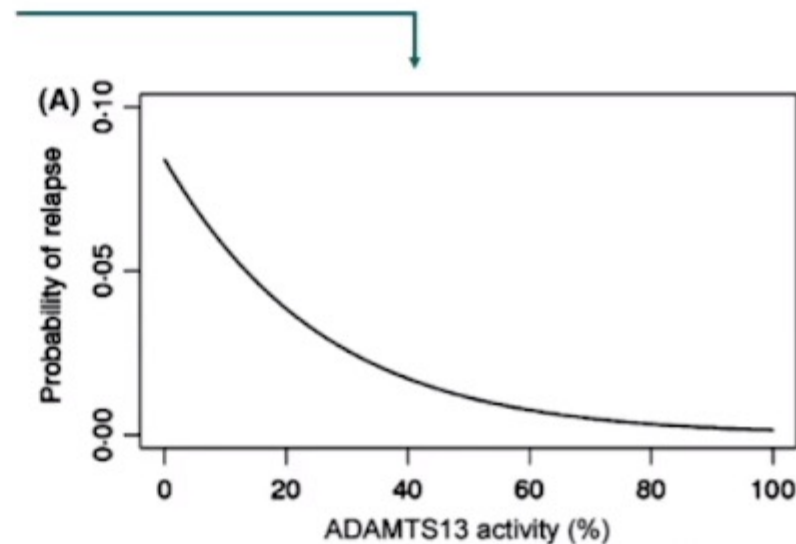


IMPORTANZA PROGNOSTICA
DEGLI AC ANTI ADAMTS13
ASSOCIATI A UN RISCHIO 3 VOLTE
SUPERIORE DI SVILUPPARE
RECIDIVA

TITOLO DI ANTICORPI IgG E RISCHIO DI RELAPSE

Increasing levels of ADAMTS13 activity were associated with decreasing probability of relapse ($p=0.03$)

Conversely, anti-ADAMTS13 IgG titers were not associated with relapse ($p=0.8$) or correlated with ADAMTS13 activity levels (correlation coefficient $r = -0.028$)



VINCRISTINA

IN PASSATO USATA PRECOCEMENTE INSIEME ALLA PEX O COME TERAPIA DI SALVATAGGIO
ANALISI RETROSPETTIVA : REMISSIONE DURATURA NEL 90% DEI CASI CON USO PRECOCE (< 3 GIORNI DALLA DIAGNOSI)
RISPETTO AL 73.3% CON USO RITARDATO
LIMITI : TOSSICITA'

CICLOFOSFAMIDE

STORIA SIMILE ALLA VINCRISTINA , FONDATA SU CASE REPORTS DI SUCCESSO IN CASI REFRATTARI IN ERA PRE RITUXIMAB
MOLTO RARAMENTE IMPIEGATA IN ERA POST RITUXIMAB

ALGORITMO TERAPEUTICO PAZIENTE NON RESPONSIVO

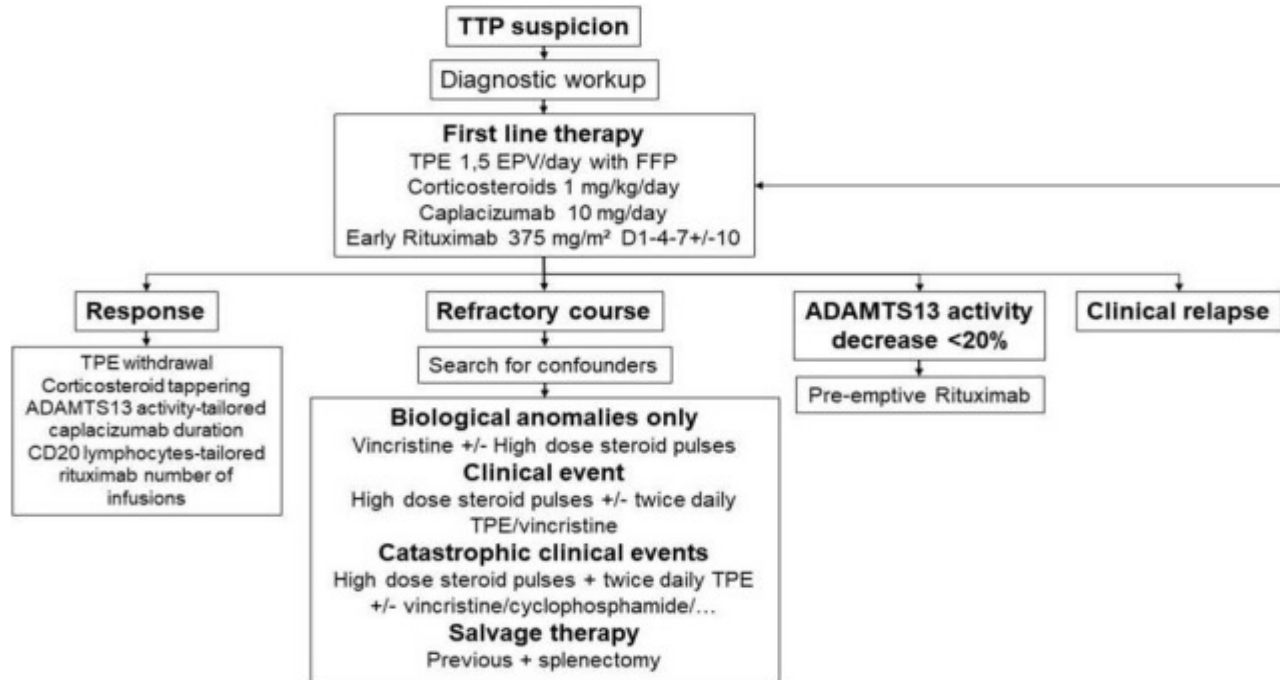
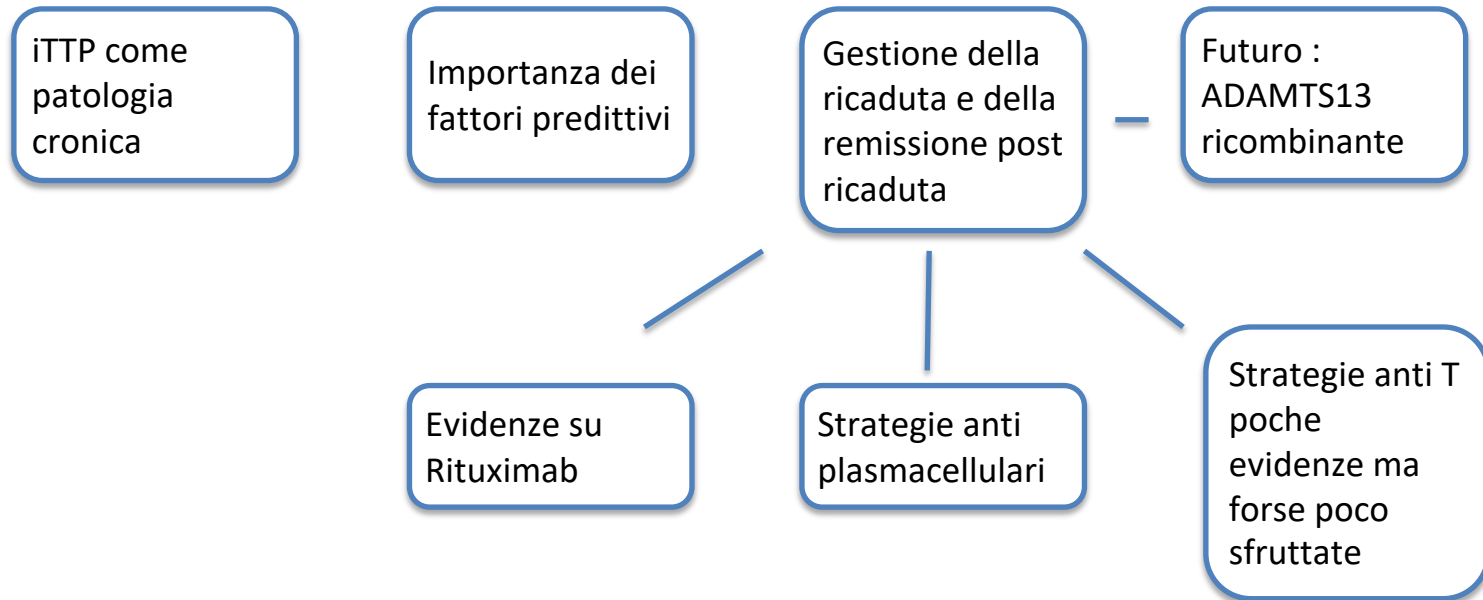


Figure 3 Unresponsive TTP management algorithm.

QUESTIONI APERTE



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

CASO CLINICO

Donna 22 anni

Emicrania con aura visiva dal 2019 in follow up neurologico , responsiva ad ibuprofene (in media 3 episodi/mese)

Familiarità per tiroidite di Hashimoto (mamma e sorella), fratello con ANA pos

GOP0, non ha mai assunto estroprogestinico

Nessuna terapia farmacologica

Luglio 2021 vaccinazione anti SARS CoV2

SETTEMBRE 2021

Comparsa subittero sclerale

PLT 21000/mcl Hb 12.5 g/dl MCV 90 fL
LDH 526 U/L
Aptoglobina < 10 mg/dl
Bilirubina tot 6.5 mg/dl indir 6.1 mg/dl
Creatinina 0.85 mg/dl
Assetto coagulativo nella norma

TCD e TCI negativi
Dosaggio folati e B12 nella norma

Screening autoimmune : ANA pos 1/160 a pattern omogeneo centromerico , Anti centromero pos 64 UA

HCV neg , HIV neg
HbsAg neg
HBsAb pos vaccinata

ADAMTS13 <5%

Ab anti ADAMTS13 92 U/ml



PTT AUTOIMMUNE ANA +

PEX+ steroide

6 PEX con normalizzazione della conta piastrinica e di LDH

ADAMTS13 8 %

Ab anti ADAMTS13 88 U/ml

Dopo 4 giorni dal termine di PEX calo della conta piastrinica a 90000/mcl → PEX per altre 4 sedute, Caplacizumab e avvio Rituximab

Trasfusione di 2 UEC, risposta clinica

Dopo 1 mese dalla diagnosi
ADAMTS13 8 % Ab anti ADAMTS13 91

Dopo 2 mesi dalla diagnosi
ADAMTS13 9 % Ab anti ADAMTS13 95

Dopo 3 mesi dalla diagnosi
ADAMTS13 10 % Ab anti ADAMTS13 87

REMISSIONE CLINICA

Dicembre 2021(dopo 52 gg) CAPLACIZUMAB → STOP

Test genetico per m. di Upshaw-Shulman negativo

Quale scelta ?



CICLOSPORINA

NOVEMBRE 2021 → MARZO 2022

Dose 3 mg/Kg → 2 mg/kg

Effetti collaterali mialgie , artralgie, episodi frequenti di emicrania

Neutropenia di grado 2

Dopo 1 mese da ciclosporina
ADAMTS13 10 % Ab anti ADAMTS13 87

Dopo 2 mese da ciclosporina
ADAMTS13 9 % Ab anti ADAMTS13 90

Dopo 3 e 4 mesi da ciclosporina
ADAMTS13 9 % Ab anti ADAMTS13 95



STOP CICLOSPORINA

Quale scelta ?



MICOFENOLATO DI MOFETILE

MARZO 2022 → SETTEMBRE 2022

Dose 500 mg x 2 /die → 1000 mg x 2 /die

Effetti collaterali : prostrazione , sonnolenza

CAPILLARO SCOPIA: segni aspecifici di sofferenza microvascolare

VISITA IMMUNOLOGICA : quadro attuale non indicativo di patologia sistemica autoimmune

Dopo 1 mese da micofenolato di mofetile
ADAMTS13 10 % Ab anti ADAMTS13 90

Dopo 2 mese da micofenolato di mofetile
ADAMTS13 9 % Ab anti ADAMTS13 85

Dopo 3 e 4 mesi da micofenolato di mofetile
ADAMTS13 8 % Ab anti ADAMTS13 88



STOP MICOFENOLATO DI MOFETILE

Quale scelta ?



BORTEZOMIB

OTTOBRE 2022 → NOVEMBRE 2022

Dose 1.3 mg sc D1-4-8-11 ogni 21 gg x 2 cicli

Non neuropatia, persistenza di astenia marcata

Remissione clinica

