

# TERZO MEETING DI EMATOLOGIA NON ONCOLOGICA

Boscolo Hotel Astoria  
Firenze 26-27 gennaio 2017



TAVOLA ROTONDA: LA GRAVIDANZA, LE PATOLOGIE RARE  
EMATOLOGICHE E LA PROFILASSI PRIMARIA/SECONDARIA  
**Pregressa porpora trombotica trombocitopenica**

Barbara Ferrari, MD

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico,  
Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi e Fondazione Luigi Villa, Milano

# Dichiarazione conflitti di interesse

---

Nessun conflitto di interesse da dichiarare

# Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)

---

Rara (5-11 casi/milione di persone/anno)

Esordio acuto, potenzialmente fatale

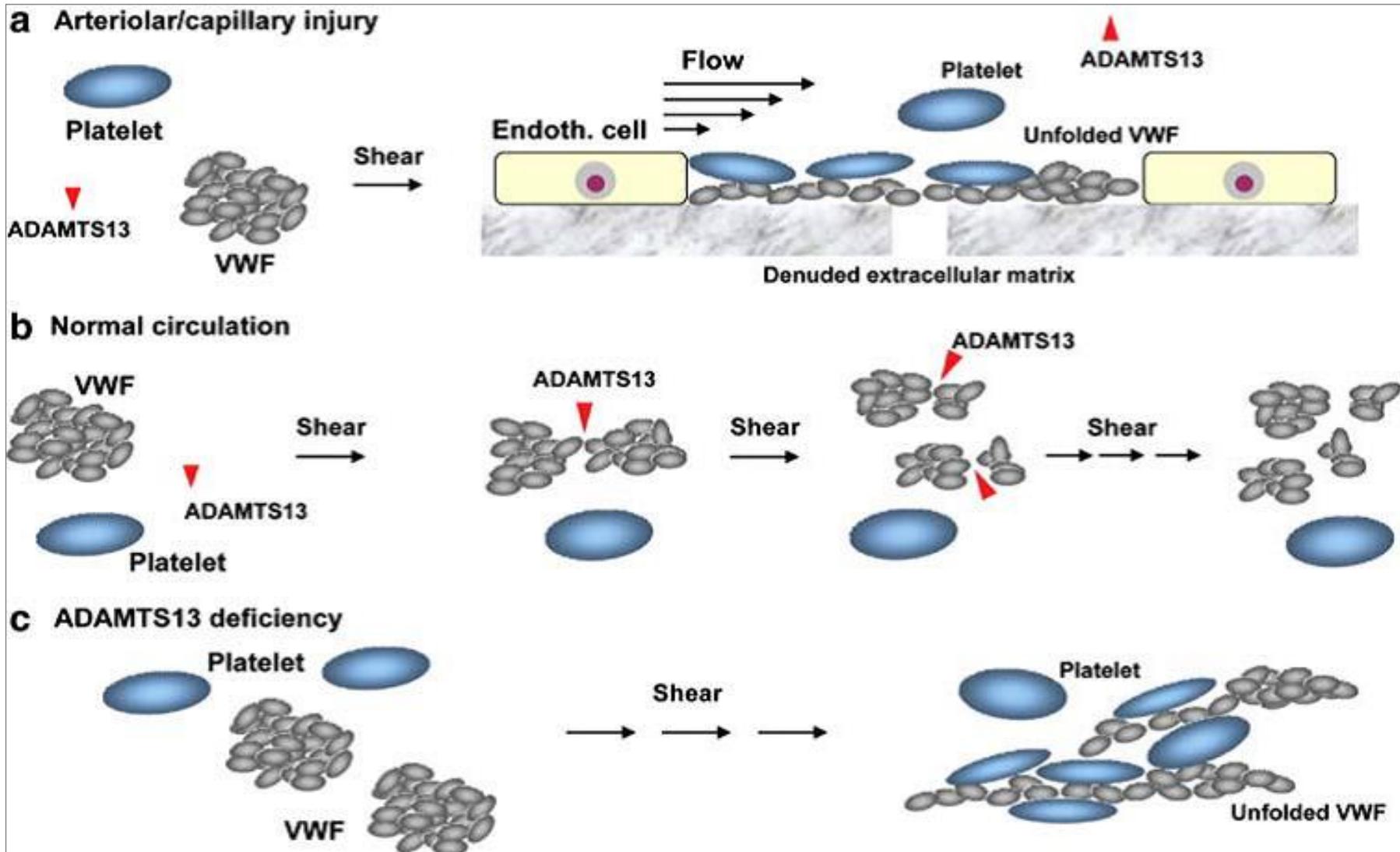
**Manifestazioni emorragiche  
+  
Manifestazioni trombotiche**



formazione disseminata  
di trombi ricchi in piastrine  
nel microcircolo

# PTT: meccanismo patogenetico

Squilibrio tra quantità di VWF – attività di ADAMTS13 – grado di *shear stress*



# PTT e gravidanza

---

**Nel 1924** descrizione del primo caso di PTT

Moschkowitz E, Proc NY Path Soc 1924

**Nel 1955** prima descrizione di un caso di PTT gravidica:

- 19 anni, primipara VIII mese, edemi periferici, cefalea, nausea, vomito, dolore addominale, con lieve ipertensione arteriosa e albuminuria
  - IV giorno post-partum (parto spontaneo, neonato sano): alterazione dello stato mentale e afasia, con anemia
  - IX giorno post-partum: coma con emiplegia destra, piastrinopenia e insufficienza renale
  - XI giorno post-partum: exitus
- al riscontro diagnostico evidenza di trombosi microvascolare disseminata pressochè ubiquitaria, compatibile con quadro di PTT

Miner, Am J Obstet Gynecol 1955

# PTT e gravidanza: dati epidemiologici

---

Prevalenza nel sesso femminile (M:F ratio 1:3)

Picco incidenza: III-IV decade

~ 45% degli episodi di PTT interessa donne in età fertile

~ 10-25% degli episodi di PTT avviene in gravidanza o puerperio

PTT gravidica può rappresentare l'esordio o una recidiva di malattia

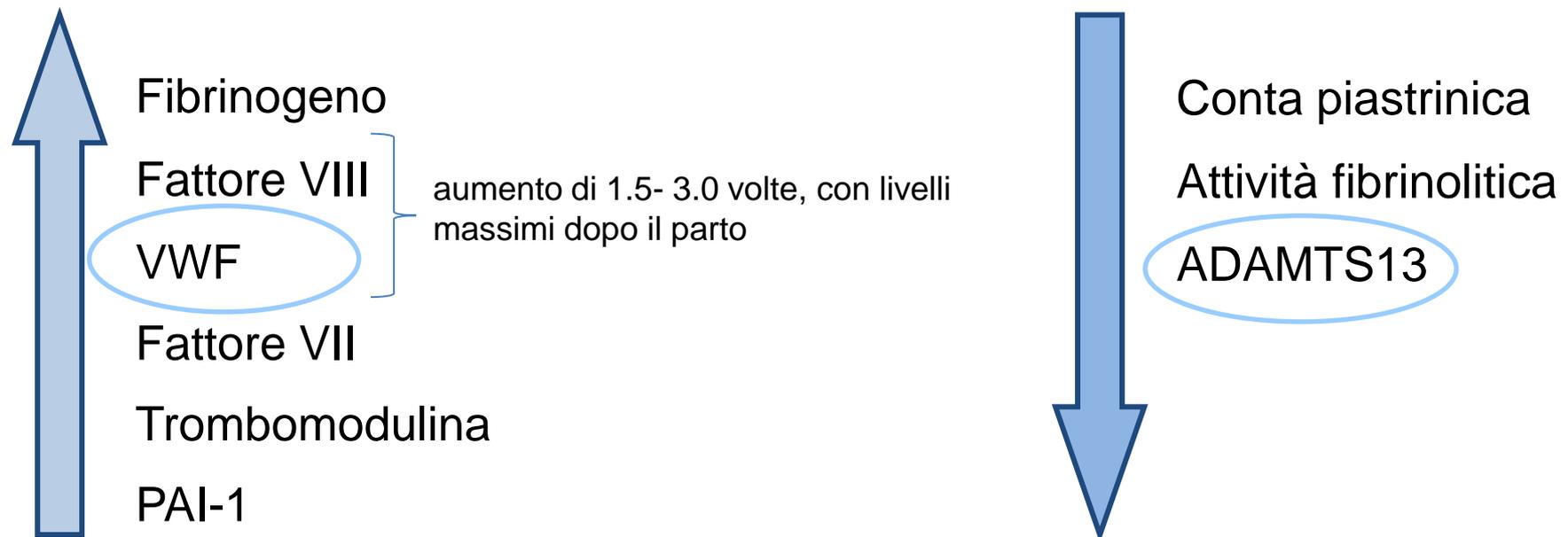


**CASUALITA' O CAUSALITA'?!**

# Gravidanza fisiologica e modificazioni dell'emostasi

La gravidanza fisiologica è associata con marcate modificazioni dell'emostasi, finalizzate a proteggere la donna dai rischi emorragici legati al parto...

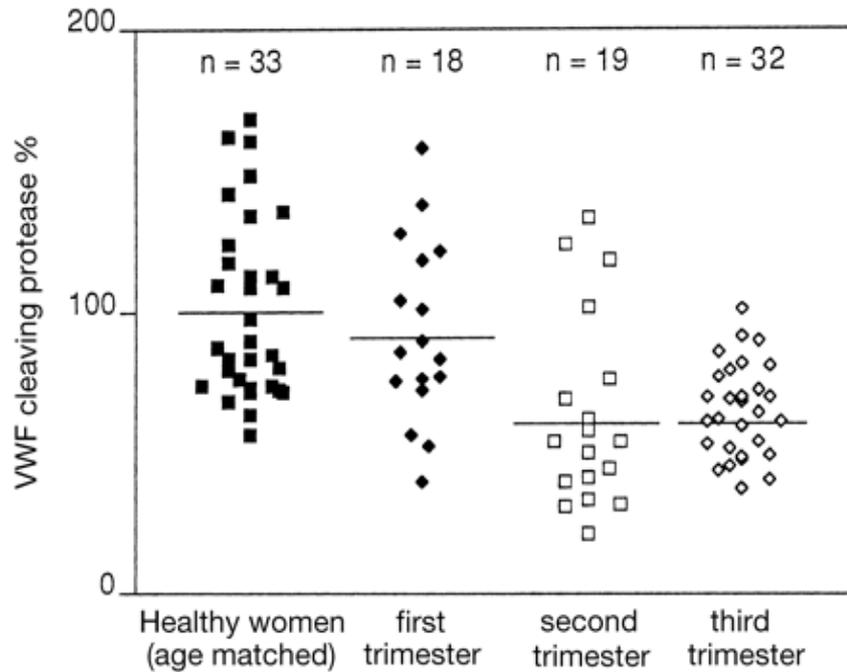
...ma risultanti in uno stato di ipercoagulabilità con aumentato rischio di trombosi



Variazioni maggiori al termine della gravidanza

Normalizzazione dell'emostasi entro 4-6 settimane post-partum

# Livelli di ADAMTS13 nella gravidanza fisiologica



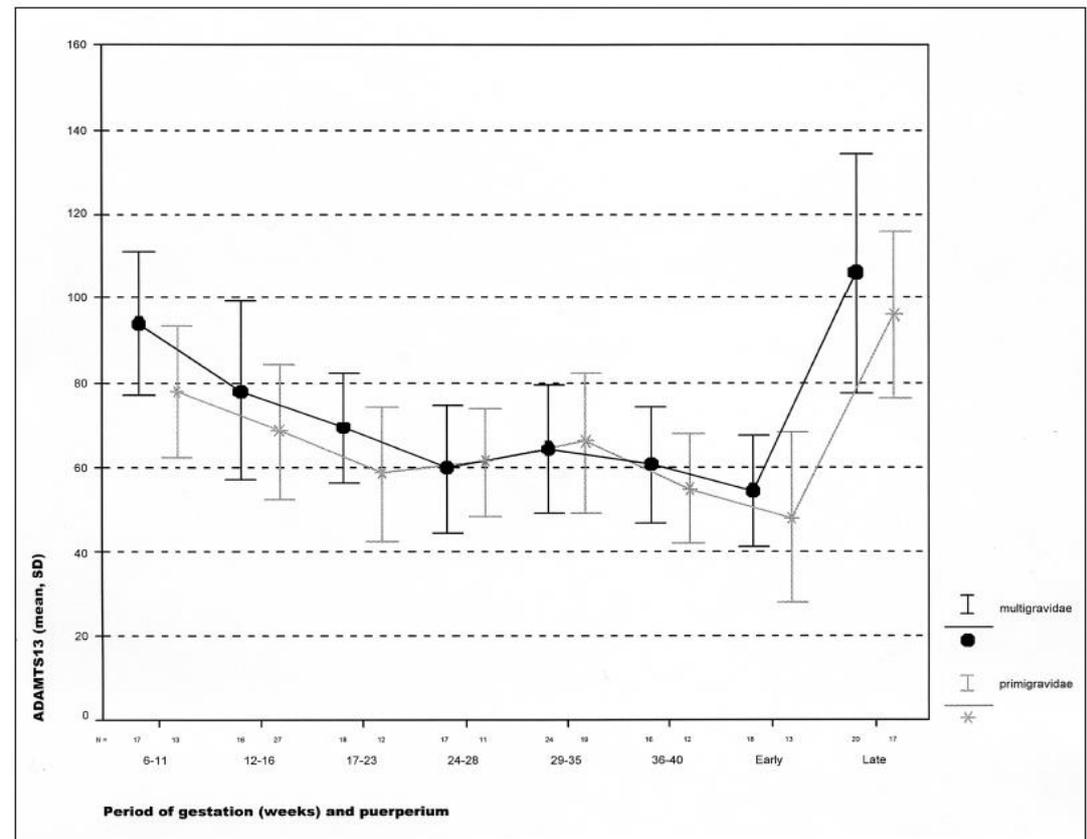
- Moderato calo di ADAMTS13 nel II-III T (sino al 25-30%)

Mannucci PM, Blood 2001

- Livelli di ADAMTS13 minori in primigravide *versus* multigravide

→ ruolo estrogeni?

Sánchez-Luceros, Thromb Hemost 2004



# PTT in gravidanza: quali dati?

---

## **Incidenza?**

<< 1 / 25.000 gravidanze (sottostima?)

## **Epoca gestazionale?**

II-III trimestre

Più raramente I trimestre e post-partum

## **Mortalità materna?**

Da > 80% (non trattata) al 10% (terapia adeguata e tempestiva)

Maggiore qualora si tratti dell'esordio di PTT

## **Mortalità fetale?**

Tuttora circa 20% (nonostante trattamento)

Da infarti placentari

## Pregressa PTT e gravidanza: cosa fare?

- Caratterizzare il tipo di PTT: congenita o acquisita?
- Valutare il rischio di ricorrenza in future gravidanze → *counselling*

# PTT congenita e gravidanza

---

La PTT congenita è estremamente rara ( $<1/10.000.000$  persone/anno)

La PTT gravidica è estremamente rara ( $<< 1/25.000$  gravidanze)

Vale la pena escludere la forma congenita?



→ Alta prevalenza di forme congenite nelle PTT con esordio gravidico

→ Elevatissimo rischio ricorrenza di PTT acuta in gravidanze successive

# PTT congenita e gravidanza: prevalenza

---

1976-2001:

Case series, 14 donne con PTT congenita diagnosticata alla **prima** gravidanza (in 13/14 casi, **esordio** in occasione di gravidanza)

2000-2010, Moatti-Cohen M *et al.* (French Reference Centre con TMA):

42 donne con PTT esordita in gravidanza (tutti casi con carenza grave ADAMTS13) → 24% PTT congenita (10/42), tutte primipare

Moatti-Cohen M, Blood 2012

2014, Scully M *et al.* (UK TTP Registry):

35 donne con PTT esordita in gravidanza → 66% PTT congenita (23/35)

Scully M, Blood 2014

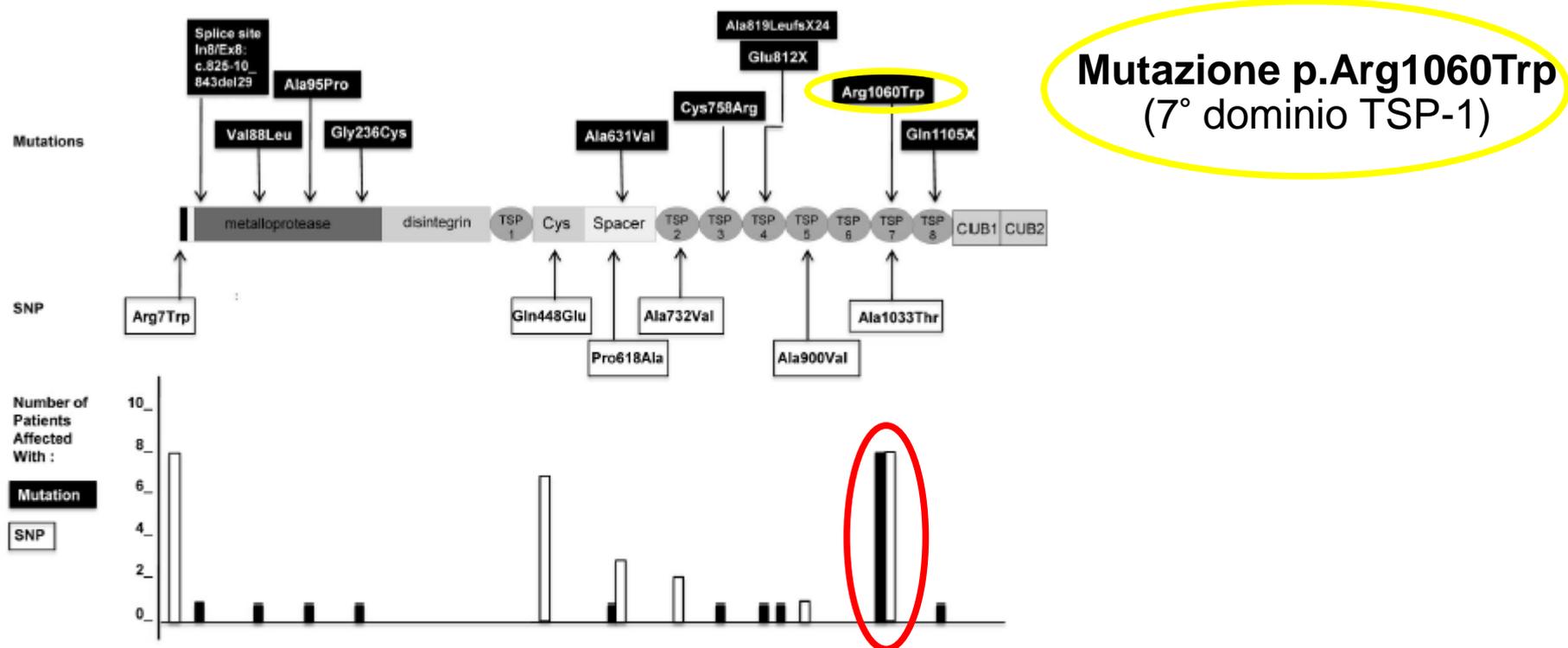
2015, Delmas *et al.*:

50 gravide con piastrinopenia dnnd (<75.000/mmc) → circa 5% PTT congenita

Delmas Y, BMC Pregnancy and Childbirth 2015



# PTT congenita e gravidanza: la genetica conta



**Figure 3. ADAMTS13 mutations and SNPs in 10 patients with pregnancy-onset USS.** Shown are the location and number of affected patients. Ten distinct mutations of *ADAMTS13* gene (indicated in black boxes) were found. Five mutations were located in the N-terminal part of *ADAMTS13*, 4 of them within the metalloprotease domain (In7/Ex8p: c.825-10\_843del29, p.Val88Leu, p.Ala95Pro, and p.Gly236Cys) and 1 within the spacer domain (p.Ala631Val). Five mutations were located in the C-terminal part of *ADAMTS13*, 1 within the third TSP-1 domain (p.Cys758Arg), 2 within the fourth TSP-1 domain (c.2455delG p.Ala819LeufsX24 and p.Glu812X), 1 within the seventh TSP-1 domain (p.Arg1060Trp), and 1 within the 8 TSP-1 domain (p.Gln1105X). Six miscellaneous SNPs of the *ADAMTS13* gene (indicated in white boxes) were also found. Three SNPs were located in the N-terminal part of *ADAMTS13* within the signal peptide (p.Arg7Trp), the cysteine-rich domain (p.Gln448Glu), or the spacer domain (p.Pro618Ala). Three other SNP were located in the C-terminal part of *ADAMTS13* in the second TSP-1 domain (p.Ala732Val), the fifth TSP-1 domain (p.Ala900Val), or the seventh TSP-1 domain (p.Ala1033Thr). The number of patients affected by each mutation (black histograms) and each SNP (white histograms) are presented at the bottom of the figure. Interestingly, the mutation p.Arg1060Trp, the SNP p.Arg7Trp, and the SNP p.Ala1033Thr (systematically associated) were present in 8 of 10 patients and therefore constituted a cluster of *ADAMTS13* genetic variants. The 9 other mutations were present only in single patients. The SNP p.Gln448Glu was the second most frequent SNP, present in 7 patients.

Moatti-Cohen M, Blood 2012

- già descritta in 8 casi di USS ad esordio in età adulta (6/8 esordio gravidico)
- trovata in 8/10 casi (80%) da gruppo francese (Moatti-Cohen *et al.*, 2012)
- trovata in 17/23 casi (74%) da gruppo inglese (Scully *et al.*, 2014)
- mai descritta in casi di USS a esordio infantile

# PTT congenita e gravidanza: alto tasso di complicanze

2009, Fujimura Y et al.:

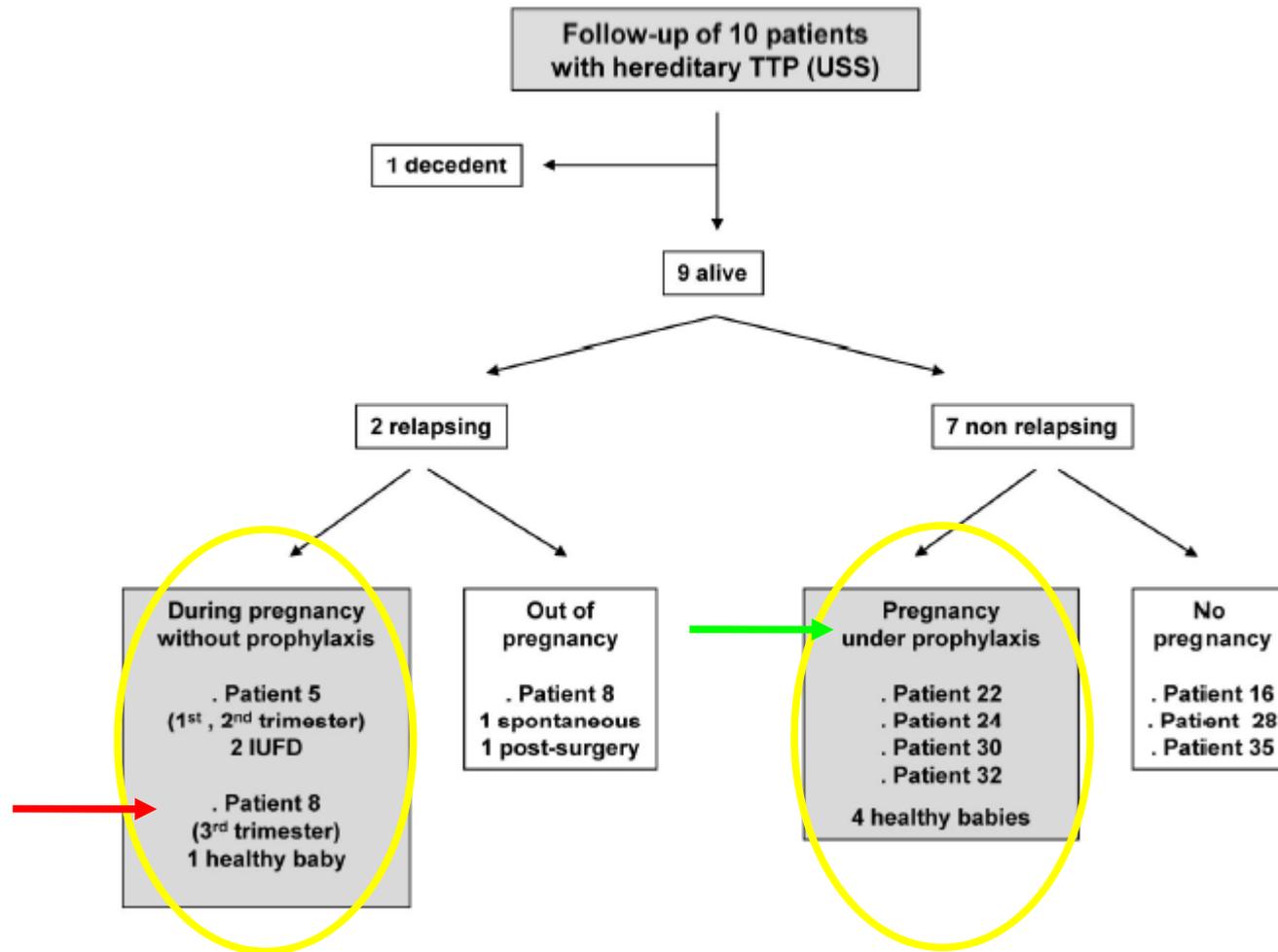
9 donne (giapponesi) con PTT congenita diagnosticata dopo la gravidanza  
(80% casi: anamnesi di piastrinopenia dndd -ITP?-)

- 15 gravidanze, **tutte** complicate da episodi di PTT di gravità variabile (da piastrinopenia isolata a quadro simil-HELLP), in tutti i trimestri (sopr II-III)
- Mortalità fetale: 50%  
Alto tasso prematurità

1 sola gravidanza a termine (trattata con plasma)

| Number | USS-<br>patients | Year<br>of<br>birth | Newborn<br>period<br>Exchange<br>blood<br>transfusion<br>for severe<br>jaundice | Childhood<br>Clinical<br>diagnosis<br>(age) | Adulthood (pregnancy)       |                |                      |               |                      | Therapy and outcome      | Year of<br>diagnosis<br>for USS by<br>ADAMTS13<br>assay                                   |   |      |
|--------|------------------|---------------------|---|---|-----------------------------|----------------|----------------------|---------------|----------------------|--------------------------|---|---|------|
|        |                  |                     |   |   | Before                      | After          |                      |               |                      |                          |   |   |      |
|        |                  |                     |   |   | Clinical<br>diagnosis       | Age<br>(years) | Gestation<br>(weeks) | Therapy       | Gestation<br>(weeks) | Diagnosis                | Babies  | Mothers   |      |
| 7      | O-4              | 1958                | No  | ITP<br>(5 years)                            | ITP                         | 26             | 23                   | Conservative  | 25                   | ITP                      | Live-birth of premature<br>baby at 25 weeks<br>gestation, but it died<br>soon after birth | TTP-bout after<br>vaginal delivery,<br>PE (2 times),<br>remission | -    |
|        |                  |                     |   |   | Chronic<br>relapsing<br>TTP | 31             | 8                    | FFP infusions | 39                   | Chronic<br>relapsing TTP | Live-birth weighed<br>2-984 kg at 39<br>weeks gestation                                   | Natural delivery  | 2004 |

# PTT congenita e gravidanza: outcome future gravidanze

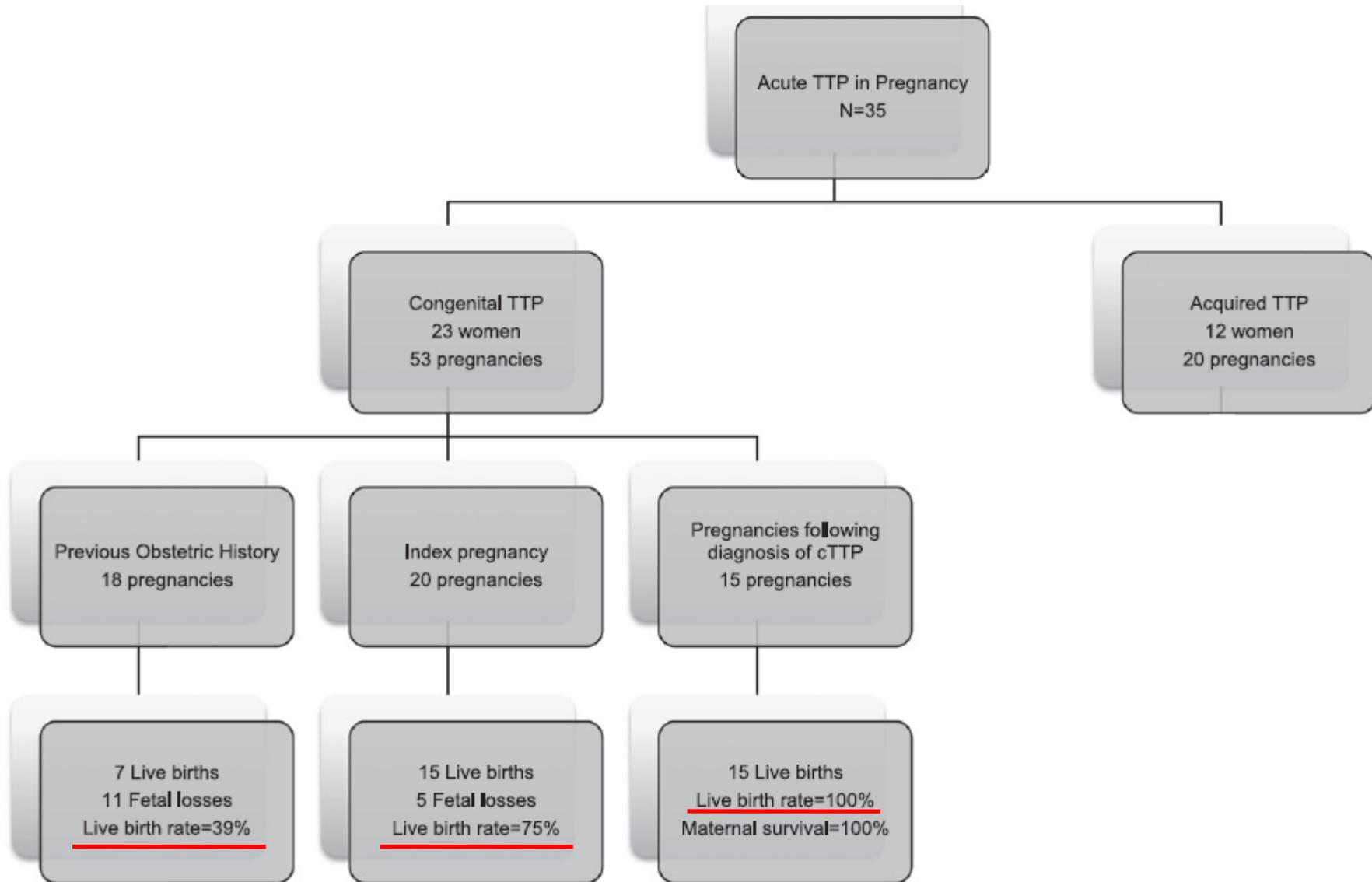


→ Paziente 8 trattata con plasmaferesi terapeutica all'esordio della PTT, con buon outcome materno-fetale

→ Quale profilassi? Infusione periodica di plasma (3 pz) e ASA (x precedente buon outcome materno-fetale in ASA)

# PTT congenita e gravidanza: conoscere e trattare

2014, Scully M et al.: 23 donne con PTT congenita esordita in gravidanza



# PTT congenita e gravidanza: conclusioni (I)

---

- La PTT congenita va indagata nelle donne con PTT gravidica
- Le donne affette da PTT congenita devono essere trattate con infusioni periodiche di plasma **in gravidanza e nel post-partum**

The recommendation from our cohort for subsequent pregnancies in women with cTTP is regular PI (10 mL/kg) from 8 to 10 weeks' gestation every 2 weeks in combination with LDA. PI usually increased to weekly from 20 weeks' gestation and delivery aimed at 36 to 38 weeks' gestation. If platelet counts drop below  $150 \times 10^9/L$ , an increase in therapy at any stage is required.

Scully M, Blood 2014

- In prossimità del termine, considerare PEX anziché PFC in caso di necessità di alti volumi

Scully M, BJH 2016

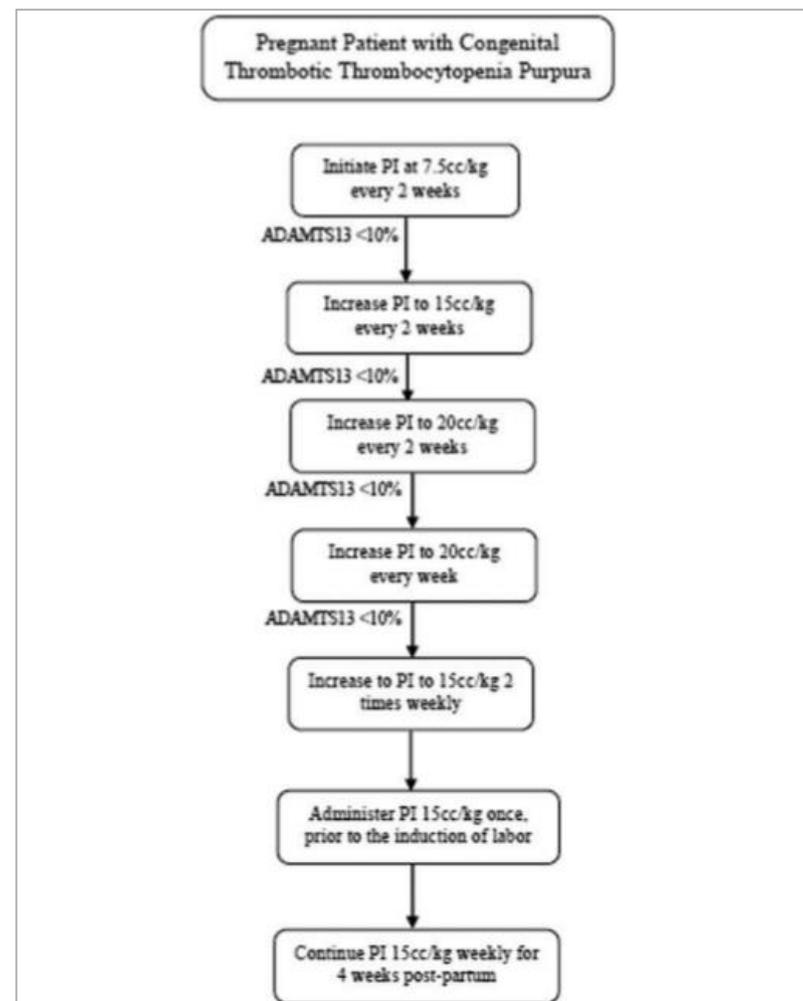
# PTT congenita e gravidanza: conclusioni (II)

Non disponibili linee guida su infusione PFC durante la gravidanza

Emivita di ADAMTS13 2-3 giorni

TUTTAVIA

infusioni PFC efficaci per 2 settimane



**Figure 2.** Algorithm for treatment of congenital TTP with PI using ADAMTS13 levels. Proposed algorithm for PI for congenital thrombotic thrombocytopenia during pregnancy. PI = Plasma Infusion. Algorithm suggests initiation of plasma therapy at 7.5 cc/kg q 2 weeks with periodic monitoring of trough ADAMTS13 level. Increase dose of plasma to next tier when trough ADAMTS13 activity is <10% during gestation. Peripartum with or without plasma supplementation is also indicated.

# PTT acquisita e rischio di recidiva gravidica

---

## ...dati contrastanti...

- Una volta che la malattia si verifica in gravidanza, tende a recidivare in gravidanze successive

Ezra Y 1989, Natelson EA 1985, Lian ECY 1984, Poria A 2002

- Le recidive di PTT in gravidanze successive sembrano rare nelle donne con pregressa PTT gravidica

Castellá M, Vox Sang 2004; Vesely SK, Transfusion 2004; Sadler JE, Hematology 2004

- La gravidanza può precipitare la ricorrenza di PTT in donne con storia di PTT non-gravidica

McCrae KR 1997; Esplin MS 1999

# PTT acquisita e rischio di recidiva gravidica

---

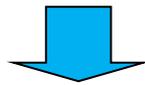
Nel 1996:

Women of childbearing age with a history of TTP should be advised of the high risk of recurrence during pregnancy, and if they do become pregnant, termination of pregnancy should be considered.

Ezra Y, Am J Hematol 1996

**Esistono predittori di recidiva in gravidanza?**

Nella PTT acquisita, ADAMTS13 <10% in remissione  
ha valore prognostico negativo



***Quale ruolo per ADAMTS13 in gravidanza?***

# PTT acquisita e gravidanza: il ruolo di ADAMTS13

Nel 2003:

5 pazienti con PTT acquisita nota (1997-2002): 6 gravidanze → 4 recidive (67%)

Disease evolution during pregnancy

| Patients | Relapse during pregnancy | Gestational age at relapse (weeks) | Thrombocytopenia $<15 \times 10^9 l^{-1}$ and severe hemolysis | Neurological signs             | Renal signs |
|----------|--------------------------|------------------------------------|--|--------------------------------|-------------|
| A1       | Yes                      | 37 (labour)                        | Yes  | Yes, weakness, headache, fever | No          |
| A2       | Yes                      | 36 (labour)                        | Yes  | Yes, headache, scotoma         | Yes         |
| B        | Yes                      | 22 (amniocentesis)                 | Yes  | Yes, headache, lethargy        | No          |
| C        | Yes                      | 6                                  | Yes  | No                             | No          |
| D        | No                       | -                                  | -  | -                              | -           |
| E        | No                       | 38 (labour)                        | No thrombocytopenia transient hemolysis                        | No                             | No          |

A1: patient's A first pregnancy; A2: patient's A second pregnancy.

| Patients | Admission                               |            |                  |            | Nadir                                   |            |                  |            | Non-pregnant                            |            |                  |                       |
|----------|---|------------|------------------|------------|---|------------|------------------|------------|---|------------|------------------|-----------------------|
|          | Platelet count ( $\times 10^9 l^{-1}$ ) | vWF:Ag (%) | UL multimers (%) | vWF-cp (%) | Platelet count ( $\times 10^9 l^{-1}$ ) | vWF:Ag (%) | UL multimers (%) | vWF-cp (%) | Platelet count ( $\times 10^9 l^{-1}$ ) | vWF:Ag (%) | UL multimers (%) | vWF-cp (%)            |
| A1       | 15                                      | -          | -                | -          | 10                                      | -          | -                | -          | 450                                     | -          | -                | -                     |
| A2       | 220                                     | 345        | +22              | <5         | 9                                       | 409        | 0                | <5         | 423                                     | 102        | +40              | <5 inhibitor positive |
| B        | 5                                       | -          | -                | -          | 5                                       | -          | -                | -          | 256                                     | 124        | +30              | 133                   |
| C        | 4                                       | -          | -                | -          | 4                                       | -          | -                | -          | 300                                     | 172        | +26              | 25 <sup>a</sup>       |
| D        | 505                                     | -          | -                | -          | 438                                     | -          | -                | -          | 831                                     | 80         | +7               | 73 inhibitor negative |
| E        | 324                                     | 227        | -27              | 88         | 282                                     | 292        | -34              | 59         | 845                                     | 175        | -36              | 96                    |

A1: patient's A first pregnancy; A2: patient's A second pregnancy; vWF:Ag: von Willebrand factor antigen; UL multimers: percent of ultralarge von Willebrand factor multimers in total vWF antigen in excess (+) or in deficit (-) vs. normal serum; vWF-cp: von Willebrand factor-cleaving protease activity.

<sup>a</sup> Performed at 6 weeks pregnancy.

→ nei 2 casi senza recidiva gravidica di PTT: ADAMTS13 normali pre-gravidanza

# PTT acquisita e gravidanza: il ruolo di ADAMTS13 (II)

Nel 2006:

5 gravidanze (1998-2004) in donne con PTT acquisita (caso 4: esordio di PTT)

**Table 3 ADAMTS 13 activity levels (%) throughout pregnancy for cases 1 – 5 by Collagen Binding Assay (NR:66–126%) or \*multimeric assay (NR:80–120%)**

|       | Pre-pregnancy | 10–16 weeks | 20–26 weeks | Pre-delivery | 6 weeks post partum |
|-------|---------------|-------------|-------------|--------------|---------------------|
| Case1 | <5*           | ND          | ND          | 49*          | ND                  |
| Case2 | <5            | 5           | 16          | 30           | <5                  |
| Case3 | <5            | <5          | 66          | 78           | 85                  |
| Case4 | NA            | <5          | 47          | 41           | 7                   |
| Case5 | 89*           | 90*         | 78*         | 93*          | 91*                 |

Samples undertaken pre-exchange in cases 1–4 undergoing regular PEX. ND: not done. NA: not applicable.

**Table 2 Summary of management during pregnancy: cases 1–5**

|  | Case 1              | Case 2   | Case 3                      | Case 4                       | Case 5                               |
|--|---------------------|--|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| Gestation started PEX (weeks)              | 12                  | 12   | 6                           | 16                           | N/A                                  |
| Interval of PEX                            | 2 weekly            | 2 weekly, then weekly from 28/40                                       | 2 weekly, weekly from 28/40 | Regular throughout pregnancy | N/A                                  |
| Plasma type                                | *S/D FFP            | Cryosupernatant  | Cryosupernatant/**S/D FFP   | Cryosupernatant/S/D FFP      | N/A                                  |
| Aspirin (75mg daily)                       | Yes                 | Yes  | No                          | Yes                          | Yes                                  |
| LMW Heparin during pregnancy & post partum | Clexane 20 mg OD sc | 2500u Fragmin, increased to 5000u at 28/40 continued 2500u Post partum | Fragmin 7500u BD sc         | Fragmin 5000u BD             | 2500u in PP                          |
| Obstetric complications                    | No                  | Hypertension & proteinuria   | No                          | Stroke, seizure              | No                                   |
| Delivery                                   | LSCS** 37 weeks     | SVD*** 35 weeks  | SVD 38 weeks                | LSCS 30+ weeks               | IOL <sup>†</sup> 40+ weeks gestation |
| Neonatal complications                     | NO                  | Jaundiced  | Jaundiced (phototherapy)    | No                           | No                                   |
| Birth Weight (Kg)                          | 2.72                | 2.15   | 2.8                         | 1.045                        | 3.48                                 |

\*S/D FFP: Solvent Detergent Fresh Frozen Plasma (Octoplas, Octopharma). \*\*LSCS: Lower Section Caesarian Section. \*\*\*SVD: spontaneous Vaginal Delivery.

<sup>†</sup>IOL: Induction of Labour.

# PTT acquisita e gravidanza: quali dati?

---

Nel 1996:

Women of childbearing age with a history of TTP should be advised of the high risk of recurrence during pregnancy, and if they do become pregnant, termination of pregnancy should be considered.

Ezra Y, Am J Hematol 1996

Nel 2006:

Possibilità di buon outcome materno-fetale mediante monitoraggio ematologico-ostetrico e trattamento profilattico adeguato

Nelle pazienti con anamnesi di PTT «...la PEX andrebbe iniziata il prima possibile (nel I trimestre) qualora i livelli di ADAMTS13 siano gravemente ridotti.»

Scully M, Blood Coagul Fibrin 2006

2014, Scully M et al.:

Studio di coorte prospettico su 18 donne con pregressa PTT acquisita, totali 26 gravidanze successive → monitoraggio livelli ADAMTS13 e avvio PEX preventiva quando livelli < 10% (in 2 casi), con buon outcome materno-fetale (1 caso recidiva post-partum)

Scully M, Blood 2014

# PTT acquisita e gravidanza

2014, Ferrari B et al.:

Studio caso-controllo nidificato su 15 donne con PTT acquisita pregressa (1994-2012): 15 gravidanze, di cui: 4 casi di PTT (II-III T), 5 casi di aborto spontaneo (I T), 6 gravidanze non complicate (controlli)

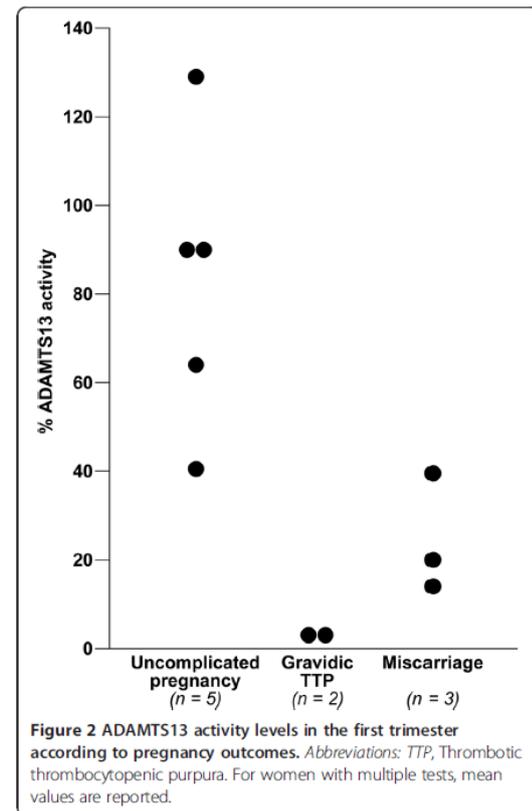
Scopo: identificare fattori di rischio per complicanze gravidiche (recidiva PTT o aborto spontaneo)

## Livelli mediani di ADAMTS13 (I T):

- <3% nei casi di PTT gravidica
- 20% (range 14-40%) nei casi di aborto
- 90% (40-129%) nei controlli (> 39% fino a termine)

## Ab anti-ADAMTS13 (qualsiasi T):

- presenti nei casi di PTT gravidica
- presenti nei casi di aborto
- assenti nei controlli (fino a termine)



Livelli di **ADAMTS13 < 25% nel I T** e la presenza di **Ab anti-ADAMTS13** sono risultati fattori di rischio per complicanze gravidiche (recidiva PTT-aborto)

# PTT acquisita e future gravidanze: quale gestione?

---

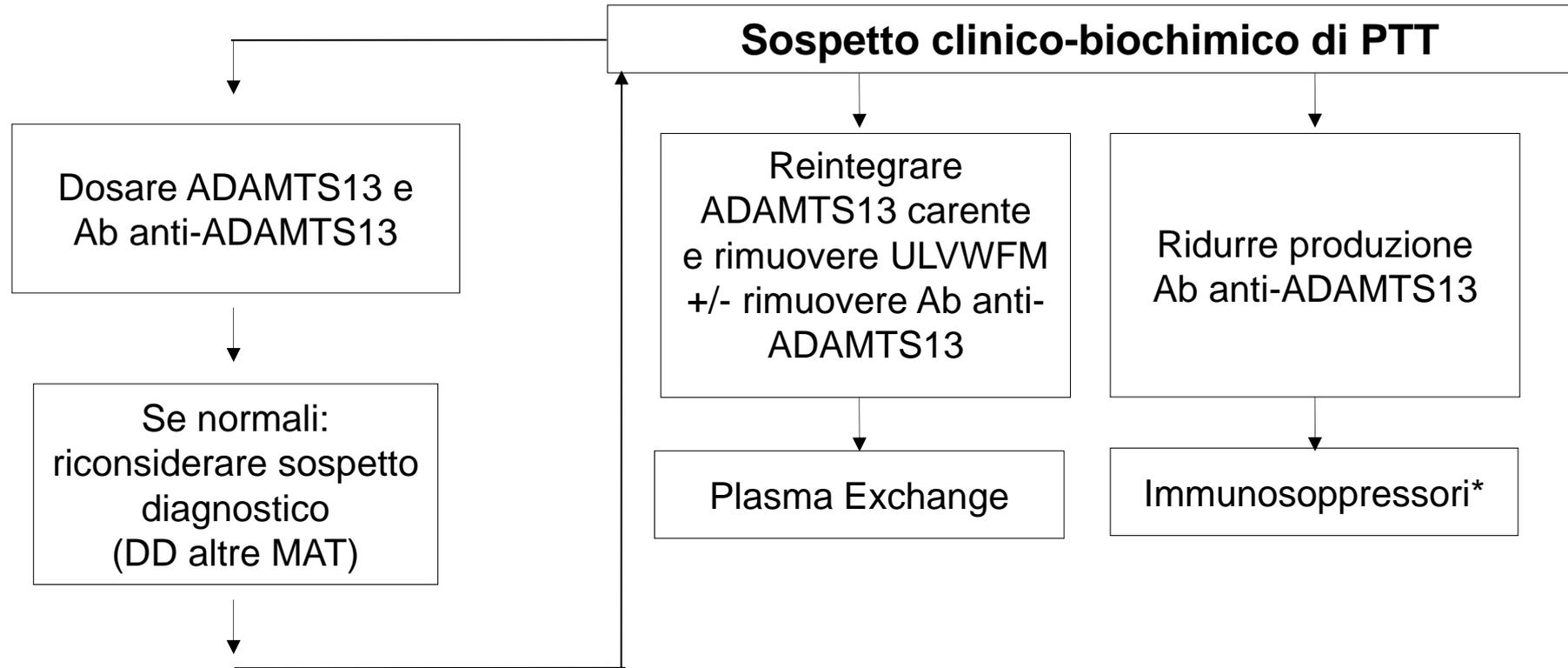
## PRIMA DELLA GESTAZIONE:

- ottenere normalizzazione dei livelli di ADAMTS13 → eventuale ciclo elettivo di rituximab (attendere 12 mesi prima del concepimento, minimo 6 mesi a normalizzazione dei linfociti CD19)

## DURANTE LA GESTAZIONE:

- monitoraggio periodico (mensile) di emocromo e attività di ADAMTS13 (e Ab anti-ADAMTS13)
- *ASA e/o LMWH se alto rischio trombotico (Scully M, BJH 2016)?!*
- se ADAMTS13 10-25%, considerare PEX periodiche (cadenza in base a cinetica di ADAMTS13) + eventuale immunosoppressione
- se ADAMTS13 < 10%, avviare subito PEX preventive (cadenza settimanale) + immunosoppressione (steroidi / AZA)
- se ADAMTS13 < 10% con segni di emolisi, avviare terapia PTT acuta

# Sospetta recidiva di PTT in gravidanza: cosa fare?



\*IMMUNOSOPPRESSORI: quali?

-steroidi

-RTX riservato a casi gravi refrattari a rischio di evoluzione fatale

(utilizzo in gravidanza per altre malattie autoimmuni)

Hyrich et al, Rheumatology 2014

**ESPLETAMENTO DEL PARTO?**

Da considerare quando esordio di PTT in epoca gestazionale avanzata (PEX pre-cesareo)

# PTT acquisita e gravidanza: conclusioni

---

- Le donne affette da PTT acquisita sono a rischio di recidiva gravidica di malattia
- Bassi livelli di ADAMTS13 prima della gravidanza o all'esordio rappresentano fattori di rischio per recidiva gravidica di malattia
- Il dosaggio dell'attività di ADAMTS13 (e degli anticorpi anti-ADAMTS13), prima e durante la gestazione, è indispensabile per stimare il rischio di complicanze gravidiche e approntare la miglior strategia terapeutica per garantire il successo della gestazione

# TAKE-HOME MESSAGES

---

- Le pazienti con una storia personale di PTT che desiderino concepire devono ricevere un adeguato monitoraggio clinico e biochimico pre-gravidico, nel corso della gestazione e nel post-partum
- La gestione della gravidanza richiede un approccio multidisciplinare, con stretta collaborazione tra ginecologi ed ematologi

# Ringraziamenti

---

Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi e Fondazione Luigi Villa:

Flora Peyvandi

Andrea Artoni

Antonino Cannavò

Maria Teresa Bajetta

Andrea Cairo

Ilaria Mancini

Silvia Pontiggia

Carla Valsecchi

Tutti i medici che collaborano con noi (Italian Group of TTP Investigators)