

## Definizione

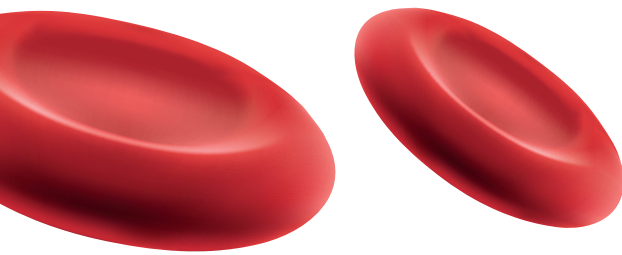
Da un punto di vista istopatologico, con il termine microangiopatia trombotica si intende l'evidenza di occlusione trombotica a livello del microcircolo (arteriole e capillari), con conseguente sofferenza ischemica a carico dei tessuti coinvolti. I microtrombi possono presentare una composizione variabile, in termini di predominanza di piastrine piuttosto che di fibrina. In ambito clinico, il termine microangiopatia trombotica definisce un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate dalla concomitanza di anemia emolitica microangiopatica e piastrinopenia da consumo da aumentata aggregazione intravascolare (*microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia*, MAHAT), con conseguente ischemia a carico di organi vitali (prevalentemente encefalo, cuore e reni). A tal proposito, è opportuno ricordare che per anemia emolitica microangiopatica si intende una anemia secondaria a frammentazione eritrocitaria meccanica intravascolare a genesi non immune. Da un punto di vista laboratoristico si caratterizza per l'incremento dei valori di lattato deidrogenasi (LDH), bilirubina indiretta e conta reticolocitaria, con livelli ridotti o indosabili di aptoglobina. Patognomico è il riscontro di schistociti nel sangue periferico. Si tratta di cellule piccole, con prolungamenti appuntiti che si distinguono dalle emazie mature per l'assenza dell'area di pallore centrale. In presenza di anemia emolitica associata a piastrinopenia deve essere sempre considerata l'ipotesi di una diagnosi di microangiopatia trombotica. Tuttavia, questa associazione non è sufficiente a confermarne la diagnosi. Si pensi, ad esempio, alla sindrome di Evans e al deficit grave di vitamina B12, entrambe condizioni caratterizzate da piastrinopenia ed anemia emolitica, ma di natura non microangiopatica, bensì immunomediata (Evans) e iporigenerativa con componente emolitica (deficit B12). Anche la presenza di schistociti non è sufficiente a porre diagnosi di microangiopatia trombotica. Infatti, schistociti possono essere identificati nel sangue periferico anche in pazienti con condizioni di elevata turbolenza emodinamica, quali nei soggetti portatori di protesi valvolari cardiache o di shunt porto-sistemici intraepatici transgiugulari, o nei pazienti affetti da sindrome di Kasabach Merritt.

## Cenni storici

La descrizione del primo caso di microangiopatia trombotica risale al 1924. Il Dr. Moschowitz descrisse un episodio acuto letale di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) in una ragazza di 16 anni, che aveva presentato un quadro clinico acuto caratterizzato da una pentade di sintomi e segni clinici (anemia, trombocitopenia, febbre, emiparesi ed ematuria). L'esame autoptico dimostrò la presenza di trombi principalmente a componente piastrinica nel circolo terminale di molti organi.

Risale al 1955 la prima descrizione (da Gasser) di una condizione clinica caratterizzata da un grave danno renale, anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia, pertanto denominata sindrome emolitico-uremica (SEU). Sono successive (anni '70-'80) le prime evidenze sugli enterobatteri responsabili della sindrome e le prime descrizioni di SEU atipiche (dapprima familiari), denominate così per l'assenza di sintomatologia gastroenterica.

Per decenni, la diagnosi differenziale tra le diverse microangiopatie trombotiche si è basata su criteri meramente clinici (predominanza di coinvolgimento neurologico nella PTT e renale nella SEU, distinguendola in tipica o atipica a seconda della storia di enterocolite). Dagli anni '80 iniziarono ad essere pubblicate le prime evidenze relative alla patogenesi, che gradualmente andarono a modificare le definizioni e classificazioni. Nel 1982 Moake *et al.* dimostrarono la presenza nel plasma di pazienti con PTT (ereditaria) di forme ad elevato peso molecolare di fattore di von Willebrand (VWF), con spiccate proprietà trombogeniche.



Nel 1996, Furlan, Tsai e Lian dimostrarono che i pazienti affetti da PTT acuta, a differenza delle altre microangiopatie trombotiche, avevano una grave carenza di una proteasi plasmatica, che giocava un ruolo fon-

damentale nella degradazione dei multimeri di VWF cosiddetti “ultra-large”. Risale al 1998 la prima descrizione del ruolo della mutazione di un fattore del complemento nella patogenesi della SEU atipica. Seguiranno altre evidenze relative al ruolo in questa patologia delle proteine regolatorie del complemento, di trombomodulina e DGKE (*DiacylGlycerol Kinase Epsilon*).

Era il 2001 quando il gene della proteasi responsabile della degradazione dei multimeri di VWF fu clonato ed identificato come il tredicesimo membro della famiglia di metalloproteasi ADAMTS e pertanto denominato ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombo-Spondin-1 repeats member 13*). Tale gene fu dimostrato essere responsabile della malattia ereditaria autosomica recessiva oggi conosciuta come PTT congenita.

## Classificazione

Per decenni, le microangiopatie trombotiche hanno incluso patologie estremamente eterogenee. Con la maggior comprensione dei meccanismi fisiopatologici, sono state più recentemente classificate in forme primarie e secondarie (*Tabella 1.1*).

*Tabella 1.1. Classificazione delle microangiopatie trombotiche.*

### **MAT primarie**

- PTT
- SEU
- DITMA
- Rari disordini ereditari di proteine regolatorie della coagulazione (TM; plasminogeno; DGKE)
- Rari disordini ereditari del metabolismo della vitamina B12 (mutazione del gene MMACHC)

### **Condizioni morbose che possono complicarsi con MAT secondarie**

- Sindromi gravidiche: preeclampsia grave, eclampsia, sindrome HELLP
- CID
- Infezioni sistemiche gravi
- Ipertensione maligna
- Neoplasie maligne in stadio avanzato
- MAT secondarie a trapianto di organi solidi o cellule emopoietiche (conseguenza di terapie o in corso di rigetto acuto)
- Malattie immunoreumatologiche (CAPS, LES, SSC)

CAPS: sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi catastrofica; CID: coagulazione intravascolare disseminata; DGKE: *diacylglycerol kinase epsilon*; DITMA: *drug-induced TMA*; HELLP: *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count*; LES: lupus eritematoso sistemico; MAT: microangiopatie trombotiche; MMACHC: *methylmalonic aciduria and homocystinuria type C*; PTT: porpora trombotica trombocitopenica; SEU: sindrome emolitico-uremica; SSC: sclerosi sistemica; TM: trombomodulina.

Le forme primarie sono causate da uno specifico meccanismo patogenetico (ereditario o acquisito) e, pertanto, richiedono un trattamento eziologico specifico. Le forme secondarie

sono il risultato di disordini sistemici complicati da uno stato di infiammazione sistemica con danno endoteliale. In questi casi, il trattamento deve mirare alla malattia di base.

Di seguito, vengono sinteticamente descritte le principali microangiopatie trombotiche ponendo attenzione agli aspetti clinici peculiari che ne consentono la diagnosi differenziale. Nel paragrafo successivo ne verranno descritti in dettaglio gli aspetti fisiopatologici, che costituiscono il razionale dell'approccio clinico diagnostico e terapeutico.

### **PTT: peculiarità cliniche utili alla diagnosi differenziale**

La porpora trombotica trombocitopenica (PTT) è una rara microangiopatia trombotica (incidenza stimata: 2-6 casi/milione/anno) potenzialmente letale, con una mortalità riportata del 10-20% se adeguatamente trattata. Si distinguono 2 forme (congenita ed acquisita) entrambe caratterizzate dalla presenza di deficit grave dell'attività enzimatica plasmatica di ADAMTS13 ( $<10$  IU/dl o  $<10\%$  del normale).

#### **PTT acquisita**


La PTT acquisita rappresenta circa il 95% dei casi di PTT. La stragrande maggioranza dei casi di PTT acquisita sono dovuti alla presenza di anticorpi anti-ADAMTS13, per cui la malattia prende il nome di PTT acquisita immuno mediata (iPTT). Si manifesta di solito tra i 30 ed i 50 anni di età, con maggior incidenza nel sesso femminile (rapporto: 2-3/1). Ha un decorso episodico, e il 30-50% dei pazienti presenta un fenotipo ricorrente di malattia, con una o più recidive nel corso della vita. Le manifestazioni cliniche su base ischemica sono prevalentemente a carico dell'encefalo, con sintomi neurologici tipicamente ad andamento fluttuante, come risultato della formazione e dissoluzione dei trombi nel microcircolo cerebrale. L'insufficienza renale acuta è insolita nella PTT. La grave trombocitopenia (conta piastrinica  $<30 \times 10^9/l$ ) e lo scarso coinvolgimento renale (creatinina  $<2$  mg/dl o  $<2,26$  mg/dl) sono talmente caratteristici di PTT da essere entrambi parametri inclusi in due score clinici predittivi di carenza plasmatica grave dell'attività di ADAMTS13 (Plasmic e French score). Dei parametri laboratoristici tipici di emolisi intravascolare, i livelli elevati di LDH (di solito  $>1000$  U/l) sono il risultato combinato di emolisi ed ischemia tissutale e rappresentano un parametro indicativo dell'evoluzione clinica di malattia. Altri dati laboratoristici indicativi nella diagnostica differenziale con altre microangiopatie trombotiche sono il test di Coombs diretto negativo (positivo solo se copresente una comorbidità autoimmune), i test di coagulazione (tempo di protrombina, PT, tempo di tromboplastina parziale attivata, aPTT e fibrinogeno) nella norma ed il livello di D-dimero lievemente aumentato o nel range di normalità. La presenza di anticorpi anti-ADAMTS13 conferma la diagnosi di PTT acquisita immuno-mediata.

Per gli aspetti fisiopatologici e il razionale dell'approccio clinico si rimanda al paragrafo "Fisiopatologia".

#### **PTT congenita**

La PTT congenita o ereditaria (cPTT), nota anche come sindrome di Upshaw-Schulman, è una condizione estremamente rara, con stime di prevalenza che vanno generalmente da 0,5 a 2 casi per milione di individui, sebbene verosimilmente sottostimata, almeno in specifiche aree geografiche. Una prevalenza molto più elevata di 16,7 casi per milione di individui è stata infatti osservata in un'area centrale della Norvegia. Ha una espressione fenotipica molto variabile e può manifestarsi precocemente (sin dalla nascita o durante l'infanzia) o in età adulta quasi sempre alla prima gravidanza nelle donne affette. Alcune condizioni sono suggestive per una diagnosi di PTT congenita: 1) neonati che presentino un quadro laboratoristico che comprenda piastrinopenia,





emazie frammentate nello striscio periferico ed iperbilirubinemia; 2) familiarità per PTT, soprattutto tra fratelli da genitori consanguinei; 3) primo episodio acuto di PTT durante la prima gravidanza.

Il deficit grave persistente dell'attività di ADAMTS13 in assenza di anticorpi anti-ADAMTS13, entrambi confermati nella fase acuta e nella remissione clinica, suggeriscono una diagnosi di PTT congenita, che richiede conferma con l'analisi molecolare del gene ADAMTS13.

Per gli aspetti fisiopatologici e il razionale dell'approccio clinico si rimanda al paragrafo "Fisiopatologia".

## SEU: peculiarità cliniche utili alla diagnosi differenziale

La sindrome emolitica-uremica (SEU) è caratterizzata da trombocitopenia (di solito meno grave della PTT acuta), anemia emolitica microangiopatica ed insufficienza renale acuta. Si distingue una SEU secondaria ad infezione ed una SEU complemento-mediata.

### SEU secondaria ad infezione

La SEU secondaria ad infezione (*Infection-associated hemolytic-uremic syndrome, IA-HUS*), denominata anche Stx-HUS o STEC-HUS, è stata inizialmente descritta nei bambini che presentavano una malattia diarroica come manifestazione prodromica di un quadro di MAHAT. È una sindrome rara (incidenza annuale stimata: 1-2 casi per 100,000 persone), più frequente in età pediatrica. Talora si verifica nel contesto di epidemie da tossinfezioni alimentari. Nel 90% dei casi rappresenta la complicanza di infezioni gastrointestinali da batteri produttori di una esotossina denominata vero-citotossina o Shiga-tossina (ST o Stx). In Europa e negli Stati Uniti i principali agenti eziologici sono i ceppi di *Escherichia coli* enteroemorragici (STEC, Shiga-Toxin *E. coli*, ed EHEC, Enterohemorrhagic *E. coli*). Da qui, la denominazione di Stx-HUS o STEC-HUS. In Asia prevalgono invece le forme da *Shigella dysenteriae* sierotipo 1. Dal punto di vista clinico, dopo 5-10 giorni di diarrea muco-emorragica, segue un quadro di microangiopatia trombotica con insufficienza renale acuta grave, oligoanurica, richiedente spesso trattamento dialitico in urgenza, con ipertensione arteriosa. I livelli di ADAMTS13 sono di solito nel range di normalità, mentre i livelli di D-dimero sono elevati.

### SEU complemento-mediata

La SEU complemento-mediata (*Complement-mediated hemolytic-uremic syndrome, CM-HUS*), denominata anche SEU atipica (SEUa), rappresenta il 5-10% dei casi SEU, con una incidenza annuale stimata di 7 casi per milione di bambini in Europa. Prevalle la forma genetica, prevalentemente sporadica (anamnesi familiare negativa per SEU), più rare le forme familiari. Questo perché, nonostante il pattern autosomico dominante, la malattia ha una bassa penetranza (meno del 50% dei familiari che presentano la stessa mutazione del caso indice manifesterà la malattia nel corso della vita). L'esordio della malattia è spesso preceduto da un'infezione delle vie aeree superiori o gastroenterica. Molto frequente è il riscontro di ipertensione arteriosa, talora associato ad edema. La negatività dell'esame della tossina Shiga e l'assenza della diarrea ematica prodromica orientano la diagnosi verso una SEU atipica piuttosto che SEU tipica. Una conta piastrinica  $<30 \times 10^9/l$  ed un incremento significativo della creatinina ( $>2 \text{ mg/dl}$  o  $>2,26 \text{ mg/dl}$ ) orientano alla diagnosi di SEU atipica piuttosto che PTT, in quanto predittivi di assenza di deficit grave di ADAMTS13 (Plasmic e French score). Nella SEU i livelli di ADAMTS13 risultano generalmente normali o lievemente ridotti e comunque

sempre superiori al 10% dei valori normali. Lo studio del sistema del complemento (analisi genetica, dosaggio plasmatico delle proteine del complemento ed anticorpi, e test di funzione globale del complemento) ha una limitata utilità diagnostica in fase acuta, perché la normalità di questi esami non esclude la diagnosi di SEU atipica.


Per gli aspetti fisiopatologici e il razionale dell'approccio clinico si rimanda al paragrafo "Fisiopatologia".

## Microangiopatie trombotiche secondarie: peculiarità cliniche utili alla diagnosi differenziale

Nell'ambito delle microangiopatie trombotiche indotte da farmaci, la più nota è quella secondaria ad anticorpi anti-chinino. Diversi altri farmaci sono stati riportati associati all'insorgenza di microangiopatie trombotiche secondarie. Tra questi elenchiamo tienopiridine (ticlopidina e clopidogrel), ciclosporina, tacrolimus, inibitori del VEGF, trimetoprim, gemcitabina, bleomicina e mitomicina, interferone.

Le microangiopatie trombotiche gravidiche includono la preeclampsia grave, l'eclampsia e la sindrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count*). La preeclampsia si presenta nel 5-8% delle donne gravide, con prevalenza maggiore (90% dei casi) alla prima gravidanza dopo la 34<sup>o</sup> settimana di gestazione. Si fa diagnosi di preeclampsia in caso di nuovo riscontro di ipertensione arteriosa, confermata in due occasioni, che compaia dopo la 20<sup>o</sup> settimana di gestazione, associata a proteinuria ( $\geq 0,3$  g/24 ore o  $>30$  mg/dl [+] allo stick urine). Si definisce preeclampsia grave in presenza di almeno uno dei seguenti dati clinici/laboratoristici indicativi di danno d'organo: piastrinopenia ( $<100 \times 10^9/l$ ), insufficienza renale (creatinina  $>1,1$  mg/dl o  $\geq 2$  volte rispetto ai valori basali), incremento delle transaminasi ( $\geq 2$  volte il limite superiore di norma), edema polmonare, sintomi neurologici (cefalea, alterazioni del visus o del sensorio). In presenza di convulsioni, si parla di eclampsia. Le alterazioni ematologiche compaiono nei casi di preeclampsia grave o di eclampsia e includono piastrinopenia ( $<100 \times 10^9/l$ ), associata di rado ad emolisi, di solito lieve, di natura microangiopatica. La sindrome HELLP può rappresentare una complicanza rara ( $<1\%$ ) in gravidanza; tuttavia, tale prevalenza è significativamente più elevata, fino al 10-20%, nei casi con preeclampsia grave/eclampsia. Si sviluppa dopo la 20<sup>o</sup> settimana di gestazione, con picco di incidenza verso il termine della gravidanza. I criteri diagnostici includono anemia emolitica microangiopatica e piastrinopenia associate ad incremento delle transaminasi ( $\geq 2$  volte rispetto al limite superiore di norma). In presenza di conta piastrinica  $<50 \times 10^9/l$ , la sindrome HELLP si definisce grave. La presentazione clinica più frequente è il dolore addominale, associato a nausea/vomito, frequenti sono ipertensione arteriosa e proteinuria. Nella diagnosi differenziale con le microangiopatie trombotiche primarie (PTT, SEUa) ad esordio gravidico, oltre alle caratteristiche cliniche e laboratoristiche peculiari sopra indicate, è importante considerare l'epoca gestazionale di esordio. La PTT gravidica e la SEUa gravidica sono più frequentemente diagnosticate nel III trimestre e nel puerperio, ma la PTT gravidica può esordire in qualsiasi momento durante la gestazione. In pratica, se la microangiopatia trombotica esordisce nel primo trimestre di gravidanza, la diagnosi più probabile è di PTT gravidica. Tale diagnosi differenziale può risultare estremamente difficile, ma fondamentale per una corretta e tempestiva scelta terapeutica. Infatti, l'espletamento del parto non è curativo nelle microangiopatie trombotiche primarie.

Disordini immunologici (lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, APS) possono presentare episodi acuti di trombosi microvascolare diffusa con quadro di MAHAT (vasculite lupica, crisi renale sclerodermica, sindrome catastrofica da anticorpi antifo-



sfolipidi, CASP). Si distinguono dalle microangiopatie trombotiche primarie per l'anamnesi positiva per malattia autoimmune e per la positività dei test di laboratorio immunologici (anticorpi anti-nucleo, ANA, anticorpi anti-fosfolipidi, aPL).

Altro elemento clinico utile alla diagnosi differenziale, perché peculiare della CASP, è lo sviluppo di trombosi sia venose sia arteriose nei grandi vasi. Nella CASP, l'evidenza di allungamento dell'aPTT è un artefatto laboratoristico da interferenza del Lupus Anticoagulante (LA). Come nella coagulazione intravascolare disseminata (CID), il fibrinogeno è consumato e il D-dimero aumentato, ma, si differenzia dalla CID per le manifestazioni trombotiche e non emorragiche in soggetti noti per APS e/o positività degli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL).

Le microangiopatie trombotiche secondarie a trapianto di organo solido o di midollo osseo si sviluppano a seguito di infezioni opportunistiche (Citomegalovirus, Adenovirus e Aspergillus), terapie immunosoppressive specifiche per pazienti sottoposti a trapianto (tacrolimus e ciclosporina A) o malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*, GvHD). Queste condizioni possono presentare una lieve riduzione (mai grave) dell'attività plasmatica di ADAMTS13. La coagulazione intravascolare disseminata (CID) si distingue dalla PTT per il marcato incremento del D-dimero, ipofibrinogenemia e prolungamento del tempo di protrombina (PT) e del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), conseguenti alla coagulopatia da consumo. È sempre individuabile una condizione patologica sottostante, come ad esempio sepsi, patologie oncologiche, complicanze ostetriche o chirurgiche.

In pazienti con quadro di MAHAT in assenza di deficit grave di attività di ADAMTS13 è raccomandata l'esecuzione di marker oncologici ed esami strumentali al fine di escludere microangiopatie trombotiche secondarie a cancro in stadio avanzato. In questi casi i livelli di attività di ADAMTS13 sono di solito lievemente ridotti.

Per gli aspetti fisiopatologici e il razionale dell'approccio clinico si rimanda al paragrafo "Fisiopatologia".

## Cenni di diagnosi differenziale tra microangiopatie trombotiche primarie e secondarie

La diagnosi differenziale tra le diverse microangiopatie è molto complessa, in considerazione sia della rarità di alcune forme sia della sovrapposizione di molte delle manifestazioni clinico-laboratoristiche (*Tabella 1.II*). D'altro canto, è necessario arrivare a una diagnosi corretta in tempi rapidi, considerando che alcune di queste forme sono potenzialmente rapidamente letali e quindi richiedono un trattamento appropriato e tempestivo. In aggiunta alle caratteristiche cliniche peculiari sopra elencate, alcune considerazioni meritano la giusta attenzione. L'età del paziente è un elemento anamnestico semplice che può risultare molto utile per un primo orientamento diagnostico. In età pediatrica, infatti, prevale la SEU tipica, seguita dalle forme ereditarie (SEU complemento-mediata e PTT congenita), mentre la PTT acquisita e le forme di microangiopatie trombotiche indotte da farmaci sono estremamente rare in questa fascia di età. Diversamente, nell'adulto, il setting clinico in cui si sviluppa la microangiopatia trombotica è fondamentale per un corretto inquadramento diagnostico. Infatti, nel paziente critico vanno considerate più probabili e quindi immediatamente escluse la CID, l'ipertensione maligna e la sepsi; nel paziente con storia di malattie autoimmuni, cancro in stadio avanzato o trapianto vanno dapprima considerate le emergenze microangiopatiche specifiche. Nelle donne in gravidanza o puerperio, le microangiopatie trombotiche gravidiche vanno in



diagnosi differenziale con PTT/SEUa gravidiche. In questo ampio spettro di disordini patologici accomunati da anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia più o meno grave, insieme ad altre alterazioni laboratoristiche (ad es., funzionalità epatica o renale), il dosaggio dell'attività di ADAMTS13 gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi differenziale.

<b>Tabella 1.II. Elementi di diagnosi differenziale tra le diverse microangiopatie trombotiche</b>		
<b>Patologia</b>	<b>Dati di laboratorio in comune</b>	<b>Dati clinici e di laboratorio differenziali</b>
PTT acquisita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piastrinopenia: grave, in genere <math>&lt;30 \times 10^9/l</math></li> <li>• Emolisi microangiopatica: grave, sempre presente</li> </ul>	<p><b>Paziente:</b> sesso femminile; età 20-40 anni; se gravidiche dal I trimestre al <i>post-partum</i></p> <p><b>Clinica:</b> manifestazioni ischemiche (neurologiche), manifestazioni emorragiche (non gravi, cutanee), insufficienza renale acuta (rara, di solito non grave)</p> <p><b>Laboratorio:</b> creatinina <math>&lt;2</math> mg/dl ADAMTS13 <math>&lt;10\%</math> anticorpi anti-ADAMTS13: presenti</p>
PTT congenita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piastrinopenia: grave, in genere <math>&lt;30 \times 10^9/l</math></li> <li>• Emolisi microangiopatica: grave, sempre presente</li> </ul>	<p><b>Paziente:</b> entrambi i sessi, infanzia o prima gravidanza (dal I trimestre al <i>post-partum</i>)</p> <p><b>Clinica:</b> manifestazioni ischemiche (neurologiche); manifestazioni emorragiche (non gravi, cutanee); insufficienza renale acuta (rara, di solito non grave)</p> <p><b>Laboratorio:</b> creatinina <math>&lt;2</math> mg/dl ADAMTS13 <math>&lt;10\%</math> anticorpi anti-ADAMTS13: assenti analisi molecolare del gene ADAMTS13: positiva per varianti patologiche in stato di omozigote o eterozigote composto</p>
SEU tipica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piastrinopenia: in genere <math>&gt;30 \times 10^9/l</math></li> <li>• Emolisi microangiopatica: sempre presente</li> </ul>	<p><b>Paziente:</b> Entrambi i sessi, età pediatrica</p> <p><b>Clinica:</b> fase prodromica: infezione (gastroenterica: diarrea muco emorragica), insufficienza renale acuta: grave (dialisi), spesso ipertensione arteriosa</p> <p><b>Laboratorio:</b> creatinina <math>&gt;2</math> mg/dl ADAMTS13 <math>&gt;10\%</math></p>
SEU atipica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piastrinopenia: in genere <math>&gt;30 \times 10^9/l</math></li> <li>• Emolisi microangiopatica: sempre presente</li> </ul>	<p><b>Paziente:</b> Entrambi i sessi, età adulta; forme gravidiche III trimestre e <i>post-partum</i></p> <p><b>Clinica:</b> no diarrea ematica prodromica, insufficienza renale acuta: grave (dialisi), spesso ipertensione arteriosa</p> <p><b>Laboratorio:</b> creatinina <math>2</math> mg/dl ADAMTS13 <math>&gt;10\%</math></p>
CID acuta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piastrinopenia</li> <li>• Emolisi microangiopatica: rara</li> </ul>	<p><b>Paziente:</b> critico (traumi, sepsi, chirurgia/complicanze ostetriche, cancro avanzato)</p> <p><b>Clinica:</b> prevalenza di complicanze emorragiche</p> <p><b>Laboratorio:</b> PT-aPTT prolungati fibrinogeno ridotto D-dimero aumentato ADAMTS13 <math>&gt;10\%</math></p>

Tabella 1.II. Elementi di diagnosi differenziale tra le diverse microangiopatie trombotiche (continua...)

Patologia	Dati di laboratorio in comune	Dati clinici e di laboratorio differenziali
CAPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piastrinopenia: in genere <math>&gt;30 \times 10^9/l</math></li> <li>• Emolisi microangiopatica: poco frequente (<math>&lt;25\%</math> dei casi)</li> </ul>	<p><b>Paziente:</b> sesso femminile, storia di APS</p> <p><b>Clinica:</b> trombosi di grandi vasi (arteriosi e venosi), frequenti ipertensione arteriosa e nefriti</p> <p><b>Laboratorio:</b> positività aPL, aPTT prolungato</p> <p>ADAMTS13 <math>&gt;10\%</math></p>
Pre-eclampsia grave/ eclampsia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piastrinopenia: <math>&lt;50 \times 10^9/l</math> (<math>&lt;5\%</math> casi)</li> <li>• Emolisi microangiopatica: rara</li> </ul>	<p><b>Paziente:</b> donna gravida, prima gestazione</p> <p>epoca gestazionale: dopo 20° settimana</p> <p><b>Clinica:</b> ipertensione arteriosa grave di nuovo riscontro con conseguente danno d'organo (renale, neurologico), frequente edema periferico</p> <p><b>Laboratorio:</b> proteinuria, D-dimero aumentato, alterazione variabile di creatinina e transaminasi</p> <p>ADAMTS13 <math>&gt;10\%</math></p>
Sindrome HELLP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piastrinopenia: in genere <math>&gt;20-30 \times 10^9/l</math></li> <li>• Emolisi microangiopatica</li> </ul>	<p><b>Paziente:</b> donna gravida</p> <p>epoca gestazionale: dopo 20° settimana</p> <p><b>Clinica:</b> dolore addominale con nausea/vomito e ittero; ipertensione arteriosa</p> <p><b>Laboratorio:</b> AST aumentate</p> <p>ADAMTS13 <math>&gt;10\%</math></p>

ADAMTS13: A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombo-Spondin-1 repeats member 13; APS: sindrome da anticorpi antifosfolipidi; aPTT: tempo di tromboplastina parziale attivata; aPL: anticorpi anti-fosfolipidi; CAPS: sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi catastrofica; CID: coagulazione intravascolare disseminata; HELLP: *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count*; MAT: microangiopatie trombotiche; PT: tempo di protrombina; PTT: porpora trombotica trombocitopenica; SEU: sindrome emolico uremica.

Come da linee guida promosse dalla Società Internazionale di Emostasi e Trombosi (ISTH), l'evidenza di carenza grave di ADAMTS13 ( $<10\%$ ) in un campione di plasma raccolto prima di qualunque trattamento con plasma conferma la diagnosi di PTT. Valori di ADAMTS13 pre-trattamento con plasma compresi tra 10% e 20% sono considerati borderline, ma valori superiori al 20% escludono una diagnosi di PTT acuta e orientano verso altre forme di microangiopatia trombotica. Infatti, nelle MAT non PTT, ADAMTS13 può essere ridotto, da consumo, ma mai indosabile. È opportuno sottolineare che il dosaggio di ADAMTS13 durante un episodio acuto di microangiopatia trombotica consente non solo di confermare o escludere la diagnosi di PTT, ma anche di interrompere la plasmaferesi in acuto laddove iniziata e non più indicata sulla base dell'esito ADAMTS13. A supporto della diagnosi differenziale tra PTT ed altre microangiopatie trombotiche (ad es. SEU atipica), in attesa dei risultati del dosaggio plasmatico di ADAMTS13, sono stati validati score clinici (Plasmic e French score) che possono orientare nella diagnosi differenziale, ma che non possono sostituire il test di laboratorio, che rimane fondamentale.