



Disponibile online all'indirizzo [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



RASSEGNA

# Le urgenze ematologiche

*Hematologic emergencies*

Daniele Vallisa\*, Carlo F. Moroni

UO Ematologia, Ospedale "G. da Saliceto", Piacenza

Ricevuto il 25 gennaio 2010; accettato il 22 luglio 2010  
disponibile online il 19 novembre 2010

## KEYWORDS

Hematology;  
Urgency;  
Emergency.

**Summary** In recent years, the surprising progress made in other areas of hematology (advances in the understanding of leukemogenesis, improved transplant techniques) has been conspicuously absent in the management of hematologic emergencies. And yet, every step toward greater knowledge, every new treatment option will be of little value unless we are able to manage the acute complications of hematologic diseases. These complications are better defined as hematologic emergencies, and they are characterized by a high rate of mortality. This review is based on a search of the literature that was initially confined to articles published in the journal *Hematology* from 2000 to 2009. The search was then extended to the Cochrane Library and to Pub Med in February 2010 with the following Keywords emergencies; urgencies; hematology. The same key words were employed in a search of the archives of *Blood* and the *New England Journal of Medicine* from 2000 to 2010. The results confirm that hematologic emergencies can be caused by hematologic malignancies as well as by non-neoplastic hematologic diseases. Within the former category; this review examines the causes; manifestations; treatment and prevention of disseminated intravascular coagulation; superior vena caval syndrome; spinal cord compression; tumor lysis syndrome; hyperleukocytosis; and hypercalcemia. We also review emergency situations associated with non-neoplastic haematological diseases; such as thrombotic thrombocytopenic purpura; drug-induced hemolytic anemia; and acute sickle-cell crisis.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

## Introduzione

Le urgenze/emergenze in ematologia possono essere distinte in ampie categorie:

- le urgenze causate direttamente dalla malattia ematologica;

- le urgenze medico-chirurgiche che vanno a complicare (complicanze) il corso di malattie ematologiche.

Un classico esempio del primo gruppo è, come si discuterà più avanti, la sindrome da compressione della vena cava superiore da rapida crescita di linfonodi mediastinici in corso di linfoma. Un classico esempio del secondo gruppo è la polmonite

\* Corrispondenza: UO Ematologia, Ospedale G. da Saliceto, via Taverna 49 - 29100 Piacenza.  
E-mail: [d.vallisa@ausl.pc.it](mailto:d.vallisa@ausl.pc.it) (D. Vallisa).

emorragica a eziologia batterica secondaria all'immunodepressione in corso di trattamento della leucemia acuta.

La presente trattazione è esclusivamente centrata sul primo gruppo.

## Urgenze causate da malattie ematologiche

Nell'ambito del primo gruppo, e cioè le urgenze causate da malattie ematologiche, si possono distinguere due ulteriori capitoli:

- le urgenze causate da patologia ematologica benigna;
- le urgenze causate da malattia ematologica maligna

Tale distinzione non ha solo un significato semantico, ma può implicare anche un diverso approccio clinico poiché la prognosi talvolta è molto dissimile nelle due accezioni: per esempio, il target terapeutico in un giovane paziente affetto da malattia di Moschowitz differisce dal target terapeutico di un paziente anziano che presenti una severa sindrome da iperleucocitosi in corso di leucemia acuta mieloide:

- nel primo caso, risolvere l'episodio acuto può voler dire restituire una vita normale al paziente in oggetto (intento guaritivo);
- nel secondo caso, data la nefasta prognosi della leucemia acuta iperleucocitica nell'anziano, l'intervento dovrà tenere conto soprattutto di un intento palliativo-sintomatico, non di minore dignità rispetto al precedente ma comunque caratterizzato da modalità e finalità diverse.

### Urgenze causate da malattie ematologiche benigne

Tra le urgenze causate da malattie ematologiche benigne si possono individuare:

- la malattia di Moschowitz;
- l'anemia emolitica immune da farmaci;
- la crisi falciforme (sindrome dolorosa acuta e sindrome toracica acuta).

### Urgenze causate da malattie ematologiche maligne

Tra le malattie ematologiche maligne si ricordano le seguenti urgenze:

- la coagulazione intravascolare disseminata (in corso di leucemia acuta promielocitica e non solo);
- la compressione del midollo spinale;
- la sindrome da compressione della vena cava superiore;
- la sindrome da lisi tumorale acuta;
- la sindrome iperleucocitica;
- l'ipercalcemia.

## Porpora trombotica trombocitopenica (malattia di Moschowitz)

### Definizione

La porpora trombotica trombocitopenica (TTP) è una severa malattia occlusiva dei piccoli vasi (microangiopatia) caratterizzata da aggregazione piastrinica sistemica, ischemia

d'organo, marcata trombocitopenia con megacariociti aumentati a livello midollare e frammentazione delle emazie [1].

### Criteri diagnostici 1 (fig. 1)

Classicamente la TTP è caratterizzata da 5 segni/sintomi:

- trombocitopenia;
- anemia emolitica microangiopatica;
- anomalie neurologiche;
- insufficienza renale;
- febbre.

### Criteri diagnostici 2

In trial clinici più recenti si è cercato di riassumere quanto sopra in soli 3 segni/sintomi principali la cui presenza contemporanea deve suggerire la diagnosi:

- trombocitopenia;
- presenza di schistociti (> 1% del totale dei globuli rossi);
- valori di latticodeidrogenasi (LDH) estremamente elevati.

Si conoscono due forme di malattia di Moschowitz: una congenita e una acquisita, quest'ultima sicuramente più frequente [2]. Ed è proprio dallo studio della forma acquisita che si è arrivati a capire la patofisiologia di questa difficile e terribile malattia.

### Eziopatogenesi

Innanzitutto si è scoperto che i pazienti affetti TTP presentavano multimeri del fattore di von Willebrand (VWF) insolitamente larghi (UL); l'acronimo completo è ULVWF [1,3]. Gli ULVWF vengono secreti normalmente da cellule endoteliali stimulate. Sempre in condizioni di normalità vengono però rapidamente scissi in frammenti di minore lunghezza a opera di una metalloproteasi nota con l'acronimo ADAMTS13. Nella TTP tale processo di clivaggio degli ULVWF non funziona e questi multimeri in eccesso nel circolo danno il via all'adesione e aggregazione intravascolare delle piastrine con formazione di trombi intravascolari piastrinici che portano all'occlusione parziale o completa del microcircolo con la conseguente sintomatologia:

- innanzitutto le emazie, passando attraverso le turbolenze indotte dalle piastrine aggregate, si frammentano e danno origine agli schistociti. Gli schistociti vengono evidenziati mediante striscio di sangue periferico e vengono considerati positivi quando risultano > 1% del totale dei globuli rossi;
- a sua volta, l'aggregazione piastrinica nel microcircolo determina un calo nel valore delle piastrine con un dato quantitativo spesso, ma non necessariamente, < 20.000/ $\mu$ L;
- l'occlusione parziale o completa del microcircolo determina poi i sintomi associati alla sofferenza d'organo.

### Sintomatologia clinica

Il quadro clinico si caratterizza per astenia estrema, manifestazioni petecchiali, subittero/ittero, alterazioni del sensorio (ischemia del circolo cerebrale), dolori addominali (ischemia dell'apparato gastroenterico), insufficienza renale e febbre, dolori toracici (ischemia cardiaca).

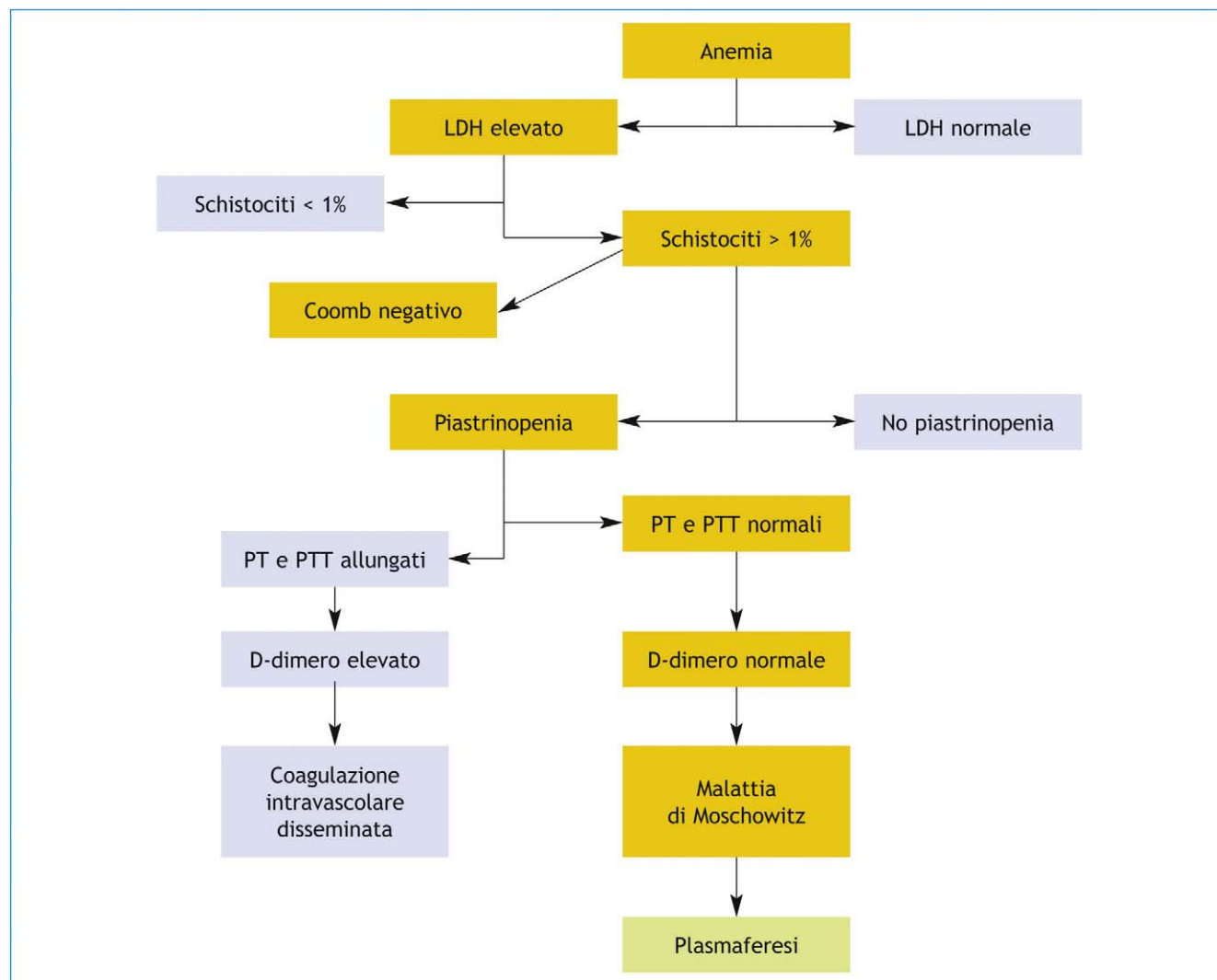


Figura 1 Iter diagnostico nella malattia di Moschowitz.

Perché non funziona il processo di clivaggio degli ULVWF a opera di ADAMTS13?

- nella forma congenita è presente una mutazione che rende non funzionante ADAMTS13;
- nelle forme idiopatiche acquisite, generalmente ADAMTS13 è molto ridotto (di norma < 5%) a opera di autoanticorpi.

### Possibili cause scatenanti, farmacologiche e non farmacologiche

La TTP idiopatica acquisita si può trovare associata all'assunzione di ticlopidina e clopidrogel; più recentemente è stata anche associata all'uso di immunosoppressori quali tacrolimo e ciclosporina. Esistono poi forme di TTP associate alla gravidanza e alla malattia da rigetto dell'ospite in pazienti trapiantati di midollo.

### TTP associata a infezione da *Escherichia coli*

Un quadro particolare è quello di una TTP secondaria che si osserva in corso di infezione da *Escherichia coli*

produttore della shigatossina. Il quadro clinico è caratterizzato da diarrea associata a sindrome uremico-emolitica [3]. In questa forma, raramente ADAMTS13 è ridotto.

### Ruolo del dosaggio di ADAMTS13

Per quanto riguarda le forme acquisite, occorre ricordare che la maggior parte di esse, ma non la totalità, presenta un'attività ridotta di ADAMTS13. Affinché il dato sia diagnostico è necessario che tale valore sia inferiore, come detto, al 5%. Questo consente di effettuare la diagnosi differenziale con altre patologie che vanno assolutamente distinte dalla TTP, ma che presentano ugualmente un calo, seppur più lieve, di ADAMTS13 quali, per esempio, la coagulazione intravascolare disseminata e l'epatopatia cronica.

Qual è, quindi, il ruolo del dosaggio di ADAMTS13 nel management della TTP? Innanzitutto i laboratori che dosano ADAMTS13 non sono capillarmente diffusi e, spesso, la terapia non può aspettare l'esito del laboratorio specifico. Pertanto, il dosaggio è poco utile in urgenza, mentre è utile nei

casi dubbi e ha un valore prognostico: infatti, è stato osservato che una TTP con bassi valori di ADAMTS13 ha più probabilità di rispondere al trattamento rispetto a una TTP con valori non soppressi di ADAMTS13.

**Terapia**

Per quanto riguarda il trattamento, un lavoro ormai storico [4] dimostra come il plasma exchange sia superiore alla sola infusione di plasma fresco: la sopravvivenza a 6 mesi nel primo gruppo era del 78%, rispetto al 63% del secondo gruppo, con un valore di p (0,036) significativo. Al giorno d’oggi il trattamento standard per la TTP è, quindi, il plasma exchange a 40-60 mL/kg/die fino alla normalizzazione sia della conta piastrinica sia della LDH e alla scomparsa dei deficit neurologici focali. Se il plasma exchange non è disponibile, o comunque in attesa di sottoporre il paziente a tale procedura, è consigliata un’infusione di plasma fino a 30 mL/kg/die [1].

Per quanto concerne altri presidi discussi nel management della patologia, quali gli steroidi e gli antiaggreganti, si può affermare che in acuto è normalmente associata la terapia steroidea a un dosaggio di metilprednisolone variabile da 1 a 2 mg/kg, mentre non viene impiegata la terapia antiaggregante.

**Anemia emolitica immune farmacoindotta**

**Definizione**

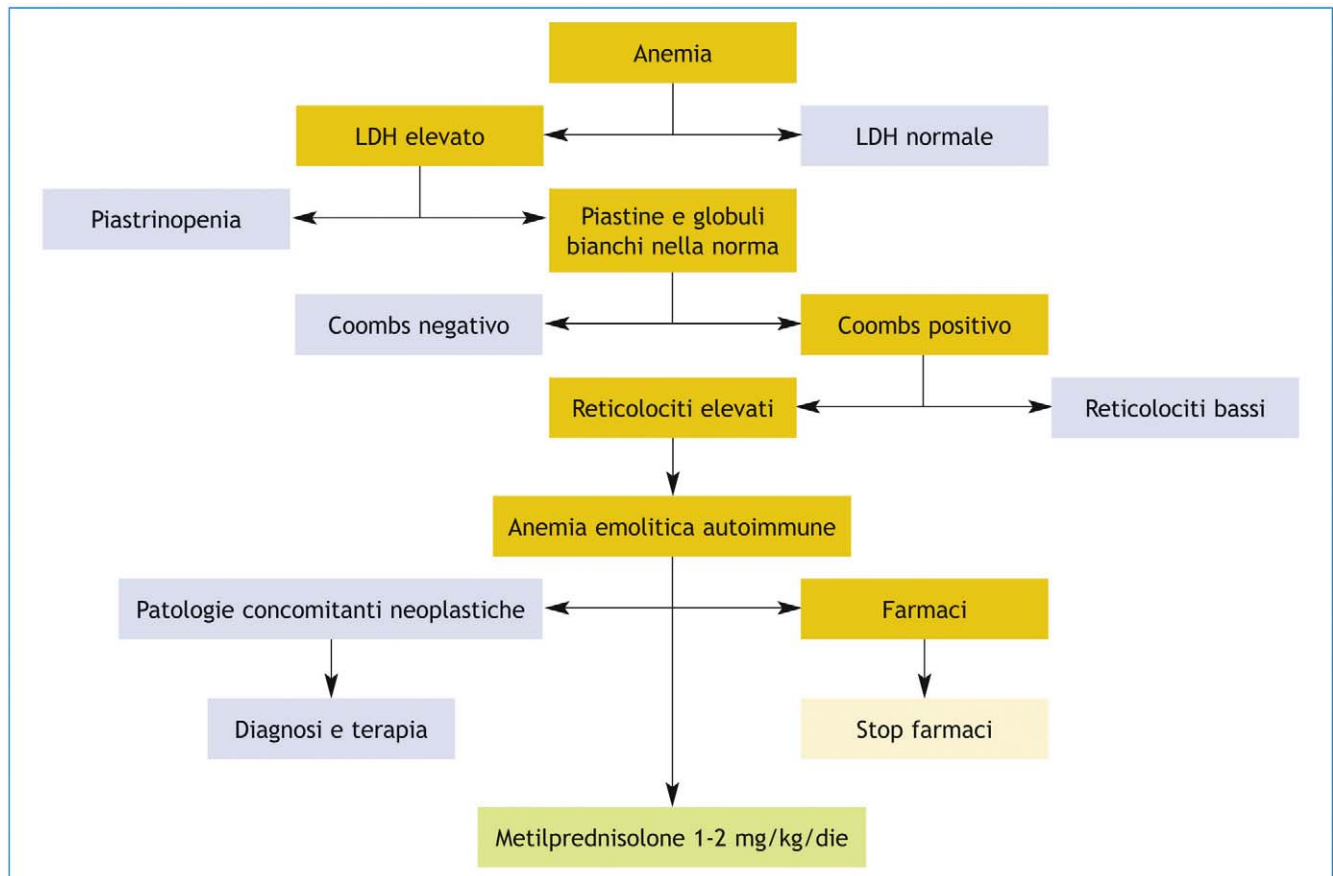
L’anemia emolitica immune farmacoindotta (DIHA è l’acronimo anglosassone) [5] rientra in realtà nel capitolo delle anemie emolitiche autoimmuni. Appare però utile trattarla specificatamente in questo contesto perché può effettivamente presentarsi come urgenza, essendo gravata all’esordio da una mortalità che a seconda delle casistiche può variare dal 10 al 20% [6] e nei giovani può arrivare fino al 50% [7].

Altro dato interessante è che più frequentemente si presenta in prima battuta in ambiente internistico e in tale ambiente va riconosciuta.

Innanzitutto si tratta di un’anemia emolitica acuta in cui il brusco calo dell’emoglobina lascia normalmente inalterati i valori dei leucociti (globuli bianchi) e delle piastrine; si registra invece incremento di LDH nel siero e più modestamente di bilirubina indiretta; il test di Coombs diretto è positivo e sulla membrana del globulo rosso possono essere trovate immunoglobuline IgG e/o IgM e complemento nella frazione C3 (fig. 2).

**Eziopatogenesi**

Per quanto riguarda i meccanismi eziopatogenetici, si suppone che il farmaco (aptene) formi un complesso con una



**Figura 2** Iter diagnostico nell’anemia emolitica autoimmune.

proteina carrier e, a questo punto l'anticorpo (autoanticorpo), possa essere prodotto contro il solo aptene, contro il complesso aptene e proteina, contro la sola proteina [8].

Esiste poi un'ulteriore ipotesi circa il meccanismo d'azione del farmaco: il farmaco modifica le proteine di membrana del globulo rosso consentendo quindi un contatto, in questo caso non immunologico, delle immunoglobuline e del complemento con la parete del globulo rosso.

## Farmaci implicati

L'anemia può essere severa, se non fatale, e i farmaci maggiormente implicati sono le cefalosporine e in particolare due di queste: il cefotetan e il ceftriaxone. Un ruolo possono svolgerlo anche la piperacillina, gli analoghi purinici e l'idrocortisone. Per quanto riguarda gli analoghi purinici, segnalazioni in letteratura evidenziano che l'effetto emolitico della fludarabina risulta nettamente ridotto quando questa è impiegata nelle associazioni polichemioterapiche quali, per esempio, lo schema R-FC (fludarabina + ciclofosfamide + rituximab).

## Terapia

La terapia deve essere assolutamente univoca e tempestiva perché scelte sbagliate possono essere fatali. La sospensione del farmaco è prioritaria, ancora più dell'impiego dello steroide, che va somministrato alle dosi di 1-2 mg/kg/die.

## Crisi falciforme

### Epidemiologia

L'interesse per questa condizione origina dal crescente numero di pazienti con anemia falciforme presenti nel nostro territorio; tale incremento è secondario alle ondate migratorie. L'anemia falciforme è nettamente prevalente nell'Africa tropicale, e comunque è presente anche nelle regioni del bacino Mediterraneo. Altra zona ad alta prevalenza è l'India [9].

### Eziopatogenesi

L'anemia falciforme sappiamo essere un'emoglobinopatia dovuta alla sostituzione di un aminoacido nella catena globinica tale da rendere instabile l'emoglobina stessa e favorirne la precipitazione, con il conseguente fenomeno della falcizzazione delle emazie.

Situazioni particolari quali l'ipossia, l'acidosi metabolica, l'esercizio fisico intenso e un episodio infettivo acuto sono in grado di scatenare un processo di falcizzazione con precipitazione delle catene globiniche, perdita delle caratteristiche emoreologiche fisiologiche delle emazie e conseguenti fenomeni vaso-occlusivi acuti a carico del microcircolo.

### Quadri clinici

In tutto questo i segni di emolisi (calo dell'emoglobina, incremento della LDH e della bilirubina con negatività del test di Coombs) sono molto modesti. Risultano invece

francamente manifesti i segni di sofferenza d'organo. Com'è intuitivo, ogni organo può essere interessato. Tuttavia, ai fini della trattazione, due sono i quadri meritevoli di considerazione [9,10]:

- gli episodi di crisi dolorosa acuta;
- la sindrome toracica acuta.

Le crisi dolorose acute sono l'espressione degli episodi vaso-occlusivi a carico del microcircolo dell'osso con sofferenza ischemica della midollare. Tale quadro può poi complicarsi con fratture ossee e/o embolia grassa. Non si deve dimenticare che l'anemia falciforme presenta un rischio trombofilico intrinseco.

Più elementi concorrono all'eziopatogenesi della sindrome toracica acuta: fenomeni vaso-occlusivi, fenomeni tromboembolici, embolia grassa, processi infettivi.

Per entrambe le situazioni sopraesposte la diagnosi è possibile solo in presenza di un'anamnesi positiva che orienti o se si dispone di un'elettroforesi dell'emoglobina.

## Prevenzione e terapia

In ogni caso il corretto management delle crisi prevede: efficace controllo del dolore, adeguata infusione di liquidi tale da mantenere l'euvoemia, mantenimento di una saturazione periferica dell'ossigeno > 80% con eventuale supporto ventilatorio non invasivo, correzione di un'eventuale acidosi metabolica e trasfusione di emazie concentrate.

In condizioni cliniche critiche, in presenza di elevata viscosità, a fronte di elevati valori percentuali di emoglobina S (HbS) meglio della semplice trasfusione è l'eritrocitoferesi con emotrasfusione. In tali situazioni è consigliato mantenere valori di HbS < 30%.

## Coagulazione intravascolare disseminata

### Introduzione

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) può accompagnarsi a malattie sia benigne sia maligne. In ambito ematologico trova una particolare collocazione quale manifestazione d'esordio e di accompagnamento della leucemia acuta promielocitica. In questa particolare situazione la diagnosi e il trattamento sia della CID sia della leucemia promielocitica costituiscono una vera urgenza ematologica, come si vedrà in seguito.

### Eziopatogenesi

Innanzitutto la CID consiste in un'anomala attivazione dei processi coagulativi, in cui l'attivazione della cascata coagulativa eccede in modo patologico le capacità di controllo esercitate dagli inibitori della coagulazione stessa [11]. Qualunque sia il *primum movens*, la cascata coagulativa viene attivata in modo tale che i prodotti protrombotici che ne derivano superano ampiamente la capacità di clearance del sistema reticolo-endoteliale e le capacità del sistema fibrinolitico. In questa situazione la trombina circola libera dagli inibitori e può esercitare un effetto non bilanciato sul fibrinogeno riducendolo a fibrina, attivando le piastrine così come i fattori V, VIII e XIII e quindi completando il processo coagulativo con produzione di trombi nel torrente circolatorio,



prevalentemente nel microcircolo. Il consumo iperbolico e incontrollato dei fattori coagulativi nella formazione afinalistica di trombi porta, dall'altro lato, a una carenza assoluta di tali fattori ove ve ne è fisiologica necessità: ecco, quindi, il perché di manifestazioni emorragiche, anche drammatiche, accanto a processi trombotici destruenti.

Proseguendo nell'analisi di questi processi patologici, la trombina, insieme alla trombomodulina, attiva la proteina C che a sua volta attiva il sistema fibrinolitico e inibisce i fattori V e VIII attivati. Il sistema fibrinolitico viene altresì attivato dal rilascio, da parte dell'endotelio, di tPA che a sua volta attiva la plasmina. La plasmina, non bloccata dai suoi fisiologici inibitori, è libera di degradare i fattori V, VIII, XIII, la fibrina e il fibrinogeno stesso così da produrre in ampio eccesso i frammenti di degradazione del fibrinogeno.

## Diagnosi

La diagnosi di CID è una diagnosi clinica in cui coesistono fenomeni trombotici ed emorragici (*fig. 3*) a cui si accompagnano le seguenti alterazioni dei dati di laboratorio:

- piastrinopenia;
- ipofibrinogenemia;
- incremento dei prodotti di degradazione della fibrina, in particolare del D-dimero;

- allungamento del tempo di tromboplastina parziale (PTT);
- calo del valore percentuale del tempo di Quick.

I dati clinici e laboratoristici possono variamente combinarsi e dare origine a quadri differenti; in particolare, vi sono quadri acuti in cui predominano i processi emorragici e quadri cronici in cui dominano i processi trombotici. In ogni caso il trattamento dei sintomi non va mai disgiunto dalla necessità di diagnosticare la causa e correggerla il più possibile, pena il fallimento di ogni tentativo terapeutico.

Proprio per avere una panoramica delle possibili cause, qui di seguito se ne propone un elenco.

- *Danno tissutale*, quale: trauma, crash syndrome, ustioni estese, colpo di calore, rigetto acuto di trapianto, reazione emolitica trasfusionale.
- *Neoplasia*, quale: leucemia e in special modo leucemia acuta promielocitica, tumori solidi e relativa chemioterapia, sindrome da lisi tumorale.
- *Cause infettive*: batteri Gram + e Gram-, virus, funghi ecc.
- *Cause ostetriche*: aborto, feto ritenuto ecc.
- *Shock, sepsi, arresto cardiaco, morso di serpente ecc.*

Dall'elenco eziologico sopra riportato è facile poi capire quanto diversi possano essere i quadri di CID: per esempio, la sepsi può scatenare una CID acuta in cui domina il quadro emorragico (porpora fulminante); sempre nella sepsi la CID può causare trombosi delle ghiandole surrenali dando origine

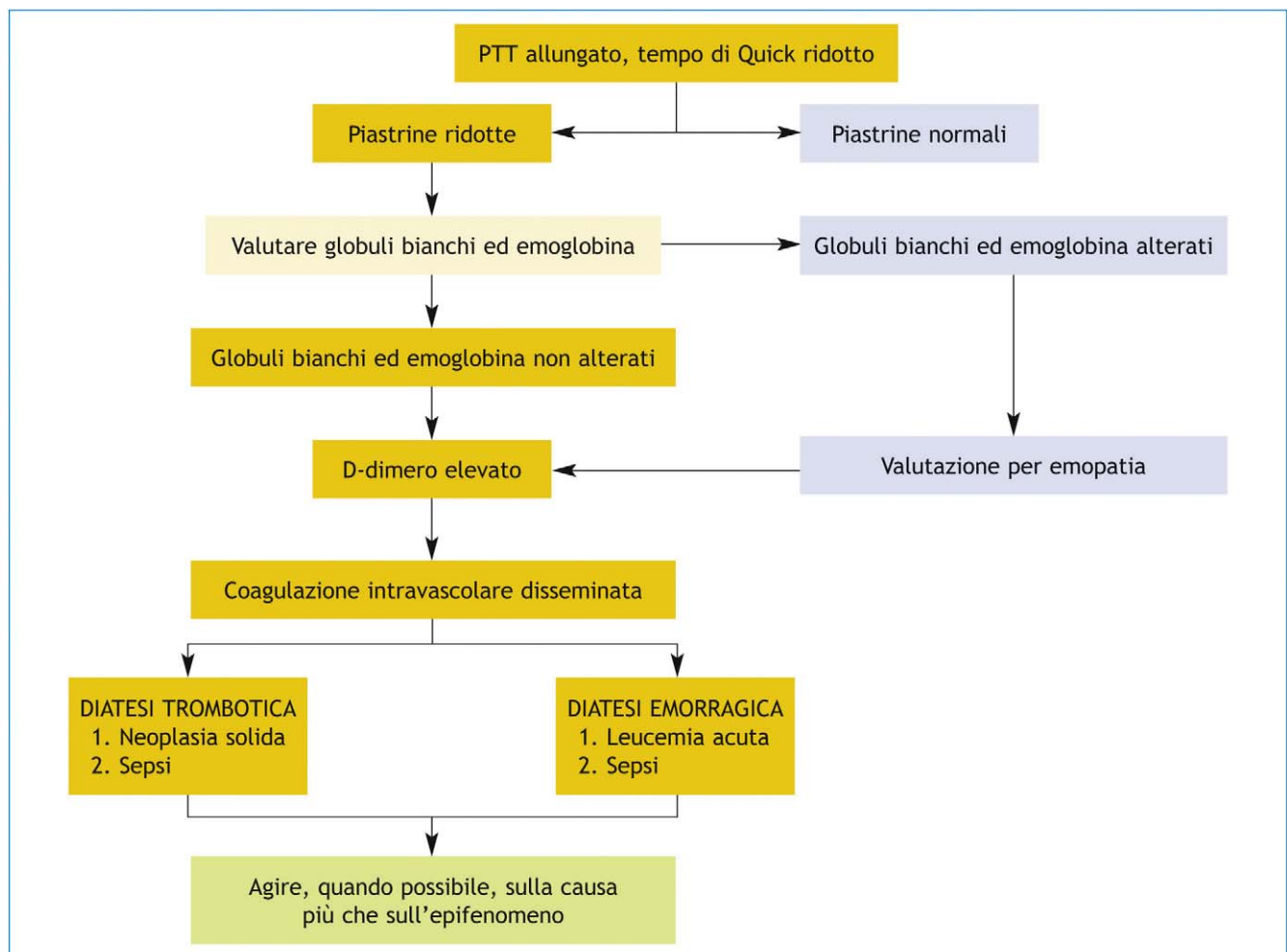


Figura 3 Iter diagnostico nella coagulopatia intravascolare disseminata.

alla sindrome di Waterhouse-Friederichsen. All'opposto nelle neoplasie la diatesi trombofilica può dare origine alla sindrome di Trousseau in cui pure si ha una CID, ma ciò che domina in assoluto sono le manifestazioni trombotiche.

A fronte di quadri tanto polimorfi, qual è l'atteggiamento terapeutico più corretto?

## Terapia

Innanzitutto, la terapia si avvale del supporto trasfusionale.

- Infondere emazie concentrate al fine di mantenere valori di emoglobina compresi tra 6 e 10 g/dL.
- Per quanto riguarda l'infusione di piastrine, in primo luogo escludere con certezza una TTP o una piastrinopenia epa-rino-indotta (HIT). A questo punto valutare il rischio emorragico: in termini numerici il rischio emorragico è dato per valori di conta piastrinica < 20.000-30.000/ $\mu$ L. È buona cosa, quindi, attuare il supporto piastrinico con un target fino a 50.000/ $\mu$ L e non oltre.
- Il plasma fresco è forse il rimedio terapeutico più ampiamente impiegato, ma è anche il più discutibile e le linee guida non lo consigliano poiché è implicato nell'eziopatogenesi del TRAIL (Transfusion Related Acute Lung Injury) [12].
- I crioprecipitati dovrebbero essere la migliore formulazione di supporto con il ragionevole target di valori di fibrinogeno compresi tra 50 e 100 mg/dL, anche in questo caso meglio non oltre 100 mg/dL (1 unità di crioprecipitato contiene mediamente 200 mg di fibrinogeno). Il crioprecipitato è ricco in fibrinogeno, fattore VIII e VWF. Si calcola che 10 sacche di crioprecipitato possano alzare i livelli di fibrinogeno di 60-100 mg/dL [13].

## Altri presidi terapeutici

- L'eparina viene impiegata in presenza di trombosi o rischio di trombosi.
- L'impiego di antitrombina III è discusso e non esistono evidenze conclusive.
- Per quanto concerne la proteina C attivata umana e ricombinante (drotrecogin-alfa), esistono evidenze di una sua utilità solo in alcune specifiche condizioni di CID in corso di shock settico, e cioè quando insieme allo shock è presente danno multiorgano con acidosi metabolica, oliguria e ipossiemia [14–16]. La revisione delle linee guida del 2008 in realtà *suggerisce e non più raccomanda* l'impiego di drotrecogin nello shock settico, ribadendone peraltro i limiti nello shock settico con score APACHE > 25 [17].
- Infine, l'impiego del fattore VII umano attivato è attualmente riportato solo per casi sporadici con trombina estremamente ridotta nei quali l'evento emorragico è drammatico e resistente a ogni altro presidio terapeutico [18].

## La CID nella leucemia acuta promielocitica

Per finire, un accenno alla CID come momento d'esordio della leucemia acuta promielocitica M3 (*Acute Promyelocytic Leukemia*, APL). La scoperta della terapia differenziale con ATRA (All Trans Retinoic Acid) ha fatto sì che questa leucemia acuta, da malattia altamente fatale,

divenisse una malattia altamente curabile [19]. Gli entusiasmi, più che giustificati per i brillanti risultati ottenuti, devono però fare i conti con il rapido e corretto management della CID, che è il sintomo d'esordio, nonché con la capacità del clinico di porre con la maggiore immediatezza possibile la diagnosi corretta. A questo scopo esiste consenso su come approcciare la malattia e la CID d'accompagnamento [20].

- L'APL è riconosciuta come un'emergenza medica con livello IV di evidenza e grado C di raccomandazione.
- *Tuttavia, di fronte a una leucemia acuta nel sospetto di APL (prima ancora, quindi, della diagnosi definitiva, se questa tarda) e a una manifesta coagulopatia, vi sono un livello di evidenza Ib e un grado di raccomandazione A a iniziare comunque e subito il trattamento con ATRA.* Tale scelta potrà poi essere continuata o sospesa quando il sospetto sarà, rispettivamente, confermato o confutato.
- Inoltre, in caso di iperleucocitosi leucemica e di forte sospetto di APL, pur con gli esiti della biologia molecolare ancora in sospeso, vi è l'indicazione a iniziare la chemioterapia: qui, però, l'evidenza è un po' inferiore (livello IV, grado C).
- Sempre per quanto riguarda il management della coagulopatia in corso di APL, vi è un forte livello di evidenza (IIb, con grado di raccomandazione B) a mantenere le piastrine sopra 30.000-50.000/ $\mu$ L e il fibrinogeno sopra 100-150 mg/dL con infusione di piastrine, plasma fresco, fibrinogeno, crioprecipitati. È stata segnalata l'utilità dell'impiego del fattore VII ricombinante per correggere situazione di gravi emorragie che tendono a compromettere rapidamente la vita del paziente, quali le emorragie cerebrali [21].

## Compressione del midollo spinale

### Definizione

La compressione acuta del midollo spinale è un'evenienza infrequente ma clinicamente molto importante e necessita di essere prontamente riconosciuta per impedire un danno permanente al midollo spinale.

### Eziopatogenesi

Questa urgenza, più che ematologica, va definita oncoematologica perché a tale quadro possono concorrere tanto patologie ematologiche quanto patologie oncologiche.

Per quanto riguarda le malattie ematologiche, la sindrome da compressione del midollo spinale occorre in una percentuale non indifferente di casi in corso di mieloma multiplo [22]. Anche il linfoma non Hodgkin può presentare tale complicanza in misura numericamente significativa. Decisamente più rara, come causa, è la leucemia acuta o cronica.

### Quadro clinico

La diagnosi non può che scaturire dal sospetto clinico suggerito dalla sintomatologia. La sintomatologia può essere inizialmente subdola, pertanto il clinico deve avere la capacità

di tenere presente in diagnosi differenziale tale possibilità ogni qualvolta venga rilevato un segno/sintomo di sofferenza midollare. Il dolore è il sintomo d'esordio più frequente. Questo dolore tipicamente non si attenua in posizione supina, a differenza dei tipici dolori della colonna vertebrale. Al dolore può poi seguire debolezza dei muscoli prossimali degli arti inferiori. Solo successivamente compaiono disturbi legati al sistema nervoso autonomo. Il più facile accesso all'esecuzione della RMN con mezzo di contrasto ha reso più facile il compito del clinico.

In presenza di un esame strumentale che confermi la diagnosi di compressione del midollo spinale sono fondamentali due passaggi:

- formulare nel più breve tempo possibile una diagnosi eziopatologica;
- salvare il midollo spinale sofferente da un danno irreversibile.

### Iter diagnostico-terapeutico

L'atto neurochirurgico può, di fatto, rispondere contemporaneamente a entrambe le esigenze sopra esposte; infatti il neurochirurgo, intervenendo, libera il midollo spinale compresso e contemporaneamente ottiene materiale per l'esame patologico. Quando il neurochirurgo non può intervenire per motivi logistici o legati alle condizioni del paziente, va iniziata una terapia cortisonica (solitamente desametasone) con l'intento di ridurre l'edema perilesionale e la relativa compressione e, quindi, la sofferenza midollare in attesa di poter poi intervenire. In tali situazioni va eseguita una valutazione sistematica al fine di ricercare eventuali altre localizzazioni di malattia che possono essere più facilmente aggredibili; un attento esame obiettivo e una TC total body con mezzo di contrasto possono essere utili allo scopo.

La necessità di una diagnosi patologica è dovuta al fatto che, disponendone, si può procedere con la chemioterapia e/o la radioterapia a scopo curativo sulla massa causa di compressione.

### Sindrome da lisi tumorale acuta

#### Eziopatogenesi

La sindrome da lisi tumorale acuta (ATLS è l'acronimo anglosassone) è dovuta alla rapida lisi di cellule neoplastiche con liberazione in circolo del loro contenuto. Tale sindrome sarà quindi più frequente nelle malattie tumorali con grande massa e con alto indice di proliferazione. La causa più frequente è la chemioterapia medesima, ma in condizioni di marcata iperleucocitosi anche la sola terapia steroidea e/o radiante possono scatenarla, così come un marcato rialzo febbrile. Nell'ampia accezione del termine chemioterapia vanno compresi anche gli analoghi purinici e i farmaci monoclonali quali il rituximab (anche se quest'ultimo in modo infrequente).

#### Quadro clinico

Clinicamente tale sindrome è caratterizzata da iperfosfatemia, iperkaliemia, ipocalcemia, iperuricemia, insufficienza renale normalmente oligurica. Tali dati laboratoristici possono variamente combinarsi fra di loro e, in alcuni casi, rimanere semplici

alterazioni laboratoristiche asintomatiche; in altri casi, invece, sfociano in quadri clinici conclamati. Per esempio, in pazienti con linfoma ad alto grado di malignità sottoposti a chemioterapia è possibile osservare alterazioni laboratoristiche asintomatiche in oltre il 40% dei casi, mentre tali alterazioni diventano sintomatiche solo nel 6% dei casi [23].

### Classificazione del rischio

Innanzitutto, per il clinico è necessario poter disporre di una scala parametrica grazie alla quale può definire il differente rischio di sindrome da lisi tumorale acuta prima di iniziare la terapia citolitica [22].

- Condizioni *ad altissimo rischio* sono tutte quelle malattie ematologiche (linfomi e leucemie) associate a elevati valori di LDH ( $> 1.000$  U/L) [23] con contemporanea insufficienza renale.
- Condizioni *ad alto rischio* sono le leucemie acute e in particolare le leucemie acute linfoblastiche T, i linfomi non Hodgkin ad alto grado di malignità con masse bulky e il linfoma di Burkitt.
- Sempre tra le condizioni *ad alto rischio* vi sono le leucemie acute a elevata conta leucocitaria; per le leucemie acute mieloidi il valore è di  $50.000/\mu\text{L}$ , per le leucemie acute linfoidi il valore è  $100.000/\mu\text{L}$ .
- Condizioni *a rischio intermedio* sono alcune forme di leucemie acute, le leucemie linfatiche croniche da trattare con analoghi purinici, i linfomi non Hodgkin ad alto grado di malignità senza masse bulky.

### Prevenzione e terapia

Dalla precedente classificazione conseguono direttamente i comportamenti preventivo-terapeutici atti a prevenire/curare la sindrome in questione.

- Per i pazienti *ad altissimo rischio*, oltre a quanto riportato per gli alti rischi, occorre aggiungere la necessità di una consulenza preventiva con il nefrologo e la disponibilità immediata per una dialisi d'urgenza. Sarà comunque il nefrologo, in accordo con il clinico, a formulare l'eventuale decisione, peraltro contemplata, di intraprendere una dialisi preventiva.
- Per i pazienti *ad alto rischio* si deve valutare lo stato di idratazione; se è disponibile un accesso venoso centrale (altamente consigliato) è molto utile una preliminare valutazione della pressione venosa centrale. Un eventuale stato di ipovolemia va prontamente corretto, quindi si procede con l'idratazione standard che consiste nell'infusione di una soluzione salina allo 0,9%, con input medio di  $250$  cc/h in continuo ( $3$  L/m<sup>2</sup>/die) [24]. In contemporanea si esegue il monitoraggio continuo della diuresi con un output  $> 100$  mL/m<sup>2</sup>/h. Se compaiono segni di sovraccarico di circolo e/o diminuzione della diuresi rispetto all'input, si procede alla terapia diuretica con furosemide (non tiazidico). Per la prevenzione e/o il trattamento dell'iperuricemia si fa precedere, di 24 ore rispetto all'inizio della chemioterapia, il trattamento con allopurinolo  $600$  mg/die che può poi essere ridotto a  $300$  mg/die. Il principale avvertimento nell'impiego dell'allopurinolo è il possibile effetto scatenante una sindrome di Steven-Johnson. Nelle condizioni di iperuricemia severa o quando l'iperuricemia si accompagna a



insufficienza renale occorre impiegare rasburicase 0,2 mg/kg infusa per via endovenosa in 30 minuti. Ogni 2-6 ore andrebbero monitorati: creatinina, uricemia, urea, calcio, fosforo, potassio, magnesio.

- Per i pazienti a *rischio intermedio* è sufficiente una premedicazione di 24 ore con allopurinolo e blanda idratazione.
- Come ultimo suggerimento, nei pazienti con malattia bulky è previsto un trattamento cosiddetto “debulking” con chemioterapia ridotta prima di iniziare la terapia citostatica definitiva.

Lo specifico trattamento dell'iperfosfatemia e dell'iperkaliemia prevede, oltre alla terapia idratante, anche l'utilizzazione di furosemide, per l'iperkaliemia anche glucosata con insulina. La mancata correzione delle turbe elettrolitiche costituisce motivo per ricorrere all'emodialisi [24].

## Sindrome da compressione della vena cava superiore

### Definizione

La sindrome mediastinica con compressione della vena cava superiore è a tutt'oggi considerata un'emergenza/urgenza; tuttavia, mentre in passato si poneva l'accento su quale fosse l'approccio terapeutico da impiegare, oggi giorno si discute molto di più sull'approccio diagnostico. Questo perché le moderne tecniche di immagine consentono una più precisa e precoce diagnosi. D'altra parte, l'affinarsi delle tecniche chirurgiche permette di procedere con un approccio diagnostico ove prima non era possibile.

Posta questa premessa, la sindrome consiste in un plus mediastinico che comprime la vena cava superiore impedendone un adeguato scarico venoso.

### Quadro clinico

La sintomatologia è caratterizzata da dispnea con respiro superficiale, edema della sola parte superiore del tronco, visione distorta, nausea, cianosi [22].

### Eziologia

In ambito ematologico la sindrome della vena cava come sintomo d'esordio di malattia è più frequente nei linfomi non Hodgkin ad alto grado di malignità. Seguono, in ordine di frequenza, il linfoma di Hodgkin e il linfoma/leucemia linfoblastica T.

### Diagnosi

La diagnosi differenziale va posta con i tumori del polmone, il timoma, il sarcoma, i tumori delle cellule germinali extragonadici e i tumori metastatici del mediastino [24]. Tra le cause non neoplastiche si ricordano, fra gli altri, l'aneurisma dell'arco aortico e i processi tubercolari. Questi ultimi erano pressoché scomparsi ma stanno attualmente ricomparendo in relazione ai fenomeni migratori.

Una volta posto il sospetto clinico, l'esame cardine è la TC toracica con mezzo di contrasto ed eventuale RMN con mezzo di contrasto. Tale esame consente di:

- identificare, localizzare e misurare il processo espansivo;
- definire l'eventuale coinvolgimento polmonare;
- esprimere un giudizio di merito su un'eventuale complicanza trombotica a carico della vena cava stessa.

Per il successivo iter diagnostico:

- se è coinvolto il polmone, si valuterà se procedere in urgenza con la broncoscopia per la diagnosi patologica;
- se il polmone non è coinvolto, si ricercano eventuali altre localizzazioni di malattia quali i linfonodi sovraclavari e ascellari, e qui l'ecografia con sonda da 7 o 10 MHz può rivelarsi utile. Sempre con tali sonde può essere eseguito un esame ecografico sia per via soprasternale [25] sia degli spazi intercostali parasternali [26] per guidare una possibile biopsia transtoracica;
- si considerano, quindi, in rapida sequenza le possibili sedi di malattia extratoracica, con valutazione di tutte le altre stazioni linfonodali superficiali (la presenza di linfadenopatie con aspetto patologico in sedi superficiali pone l'indicazione alla biopsia escissionale a scopo diagnostico);
- si effettua la valutazione addominale con TC ed ecografia.

Tra gli esami di laboratorio sono mandatori:

- esame emocromocitometrico;
- test di funzionalità epatica;
- LDH;
- beta<sub>2</sub>-microglobulina;
- elettroforesi sierica;
- marcatori tumorali quali CEA e NSE;
- se il paziente è giovane si procederà anche al dosaggio della gonadotropina corionica-beta umana e dell'alfa-fetoproteina.

In caso di evidenza di citopenia è indicata l'esecuzione di aspirato e biopsia osteomidollare.

Se i passaggi sopra risultassero infruttuosi si prenderà in considerazione la mediastinoscopia o la toracoscopia in accordo con il chirurgo toracico. La mediastinoscopia, nonostante le elevate pressioni venose intratoraciche, è abbastanza sicura [27].

### Terapia

Dal punto di vista terapeutico in passato si procedeva alla radioterapia anche in assenza di diagnosi patologica. Oggi la radioterapia d'urgenza è limitata a meno del 5% della popolazione con sindrome da compressione della vena cava superiore, poiché l'ampia gamma di manovre sopraelencate consente nella maggior parte dei casi di giungere a una diagnosi prima dell'inizio di una terapia.

La radioterapia in prima istanza è quindi limitata a quell'esiguo numero di pazienti in cui il quadro clinico risulti particolarmente compromesso per una severa insufficienza respiratoria e non è ammesso alcun ritardo terapeutico. In questi casi critici, oltre alla radioterapia, è consentito l'impiego di glucocorticoidi, che nelle altre situazioni si preferisce differire a dopo la diagnosi patologica.

Per quanto riguarda la terapia di supporto è importante mantenere la parte superiore del corpo elevata, somministrare ossigeno ed eventualmente diuretici prestando però attenzione a evitare disidratazione.

## Sindrome iperleucocitotica

### Definizione e diagnosi

Si definisce iperleucocitosi un marcato aumento del numero dei globuli bianchi circolanti a seguito di un processo leucemico. L'iperleucocitosi diventa sintomatica quando il numero di leucociti patologici e le loro caratteristiche emoreologiche influenzano la viscosità ematica, incrementandola. Tale influenza sulla viscosità ematica risponde a due tipi di criteri: quantitativo e qualitativo.

Un valore di riferimento quantitativo è costituito da 500.000 leucociti/ $\mu\text{L}$ . Per quanto riguarda invece il dato qualitativo, è importante considerare il tipo di leucemia che sostiene l'iperleucocitosi [22]:

- per la *leucemia mieloide acuta* e la *leucemia mieloide cronica* valori compresi tra 400.000 e 600.000 mieloblasti/ $\mu\text{L}$  circolanti sono causa di leucocitostasi;
- se invece si considerano i *disturbi linfoproliferativi (leucemia linfoblastica acuta e leucemia linfatica cronica)* la leucocitostasi si verifica per valori compresi tra 500.000 e 1.000.000 elementi linfoidi/ $\mu\text{L}$ .

La differenza di sintomaticità tra forme mieloidi e linfoidi risiede nelle maggiori dimensioni del blasto mieloide. Questa non è l'unica condizione importante; svolgono un ruolo anche la cinetica della cellula neoplastica e il pattern citochinico liberato dalla cellula medesima. Così la leucemia linfatica cronica con un indice mitotico molto basso e un pattern citochinico modesto risulterà sintomatica per leucocitostasi solo con valori di globuli bianchi estremamente elevati, a differenza di una leucemia acuta che risulterà sintomatica già per valori di leucociti molto più bassi.

Dal punto di vista anatomopatologico si possono trovare nel microcircolo sia aggregati di leucociti sia trombi leucocitari.

Va infine ricordato, per completezza, che in particolari condizioni e per emopatie acute particolarmente ingravescenti può comparire una sintomatologia da leucocitostasi anche per valori di blasti circolanti molto più bassi, e cioè con valori di globuli bianchi di 50.000/ $\mu\text{L}$ .

### Quadro clinico

La sintomatologia di tali alterazioni emoreologiche è aspecifica, poiché gli stessi sintomi possono essere causati da altro tipo di complicazioni che pure possono coesistere in questo tipo di pazienti. È chiaro, quindi, che il trattamento è guidato sia dai sintomi sia, e soprattutto, dal dato laboratoristico emocromocitometrico di cui sopra.

Tornando ai sintomi, questi possono sfociare in quello che è il quadro più drammatico, cioè l'emorragia cerebrale.

### Terapia

Alla base del trattamento vi sono un'adeguata idratazione e premedicazione con allopurinolo o rasburicase in base ai valori di uricemia e al grado di funzionalità renale. Il trattamento di prima linea della leucocitostasi mieloide consiste nell'impiego di idrossiurea (50-100 mg/kg/die) [28], sfruttando le capacità di rapida citoriduzione proprie di questo antimetabolita. A tale approccio dovrà far seguito al più presto l'inizio della specifica chemioterapia (si rimanda in

proposito al paragrafo dedicato al management dell'eventuale sindrome da lisi tumorale acuta). Se i sintomi polmonari e cerebrali sono ingravescenti e non controllabili con quanto finora descritto, va presa in considerazione in urgenza la leucocitoafesi. Si ribadisce, però, che la leucocitoafesi dovrebbe essere successiva al fallimento di un tentativo citostatico acuto (con idrossiurea).

## Ipercalcemia

### Eziopatogenesi

L'ipercalcemia può costituire un'emergenza sia ematologica sia oncologica [24]. Per quanto riguarda l'ematologia, le patologie che possono più frequentemente provocare ipercalcemia sono il mieloma multiplo, il linfoma non Hodgkin e la leucemia acuta T. Le cause di ipercalcemia si riconoscono nell'attivazione degli osteoclasti attraverso la liberazione di citochine, la deregolazione del sistema RANKL/OPG, ma anche nella liberazione di proteine con attività paratormone-simile o nella liberazione di 1,25-diidrossicolecalciferolo (vitamina D).

### Quadro clinico

I sintomi dell'ipercalcemia più specifici sono la poliuria, la polidipsia e l'accorciamento del tratto QT. A questi si aggiungono sintomi più aspecifici quali: fatica, debolezza muscolare, depressione, vaghi dolori addominali, costipazione, anoressia e nausea/vomito. Nelle fasi più avanzate dominano sintomi psichiatrici sino ad arrivare al coma.

In corso di ipercalcemia asintomatica solo i livelli della calcemia possono indirizzare alla scelta terapeutica: per valori > 14 la terapia va comunque impostata; per valori compresi tra 13 e 14 la posizione è meno uniforme e aggressiva.

### Terapia

La terapia di prima linea è l'idratazione per via endovenosa con soluzione salina, così da ridurre le concentrazioni di calcio di 0,3-0,5 mmol/L nelle 48 ore. A un'adeguata idratazione con espansione di volume fa seguito il trattamento con furosemide, che ha un effetto insieme natriuretico e di eliminazione del calcio.

Unitamente a questi presidi è importante l'impiego di bifosfonati quali il pamidronato o lo zolendronato, ricordando però la maggiore nefrotossicità di quest'ultimo.

Infine gli steroidi, in questo contesto, hanno una modesta potenza terapeutica.

Fondamentale è trattare la malattia di base, per porre termine allo stimolo iniziale.

### Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

### Bibliografia

- [1] Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;407-23.

- [2] Anselmi E, Arcari A, Bernuzzi P, Civardi G, Moroni CF, Vallisa D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of seven cases. *Ann Ital Med Int* 2005;20(2):108–12.
- [3] Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112(1):11–8.
- [4] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchett VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325(6):393–7.
- [5] Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8(2):98–101.
- [6] Viraraghavan R, Chakravarty AG, Soreth J. Cefotetan-induced haemolytic anaemia. A review of 85 cases. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002;21(1–2):101–7.
- [7] Kapur G, Valentini RP, Mattoo TK, Warriar I, Imam AA. Ceftriaxone induced hemolysis complicated by acute renal failure. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(1):139–42.
- [8] Mueller-Eckhardt C, Salama A. Drug-induced immune cytopenias: a unifying pathogenetic concept with special emphasis on the role of drug metabolites. *Transfus Med Rev* 1990;4(1):69–77.
- [9] Wang C. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: *Wintrobe's Clinical Hematology* 11<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. pp. 1262–311.
- [10] Lottenberg R, Hassell KL. An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;58–65.
- [11] Kitchens CS. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;240–6.
- [12] Silliman C. Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI). *Hematology* 2004;461–6.
- [13] Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;179–86.
- [14] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al., Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344(10):699–709.
- [15] Matthay MA. Severe sepsis – a new treatment with both anti-coagulant and antiinflammatory properties. *N Engl J Med* 2001;344(10):759–62.
- [16] Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilà V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2004;2(11):1924–33.
- [17] Toussaint S, Gerlach H. Activated protein C for sepsis. *N Engl J Med* 2009;361(27):2646–52.
- [18] Goodnough L. Utilization of recombinant factor VIIa in non approved settings. *Hematology* 2004;466–72.
- [19] Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008;111(5):2505–15.
- [20] Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113(9):1875–91.
- [21] Zver S, Andoljsek D, Cernelc P. Effective treatment of life-threatening bleeding with recombinant activated factor VII in a patient with acute promyelocytic leukaemia. *Eur J Haematol* 2004;72(6):455–6.
- [22] Jagasia M, Arrowsmith E. Complications of hematopoietic neoplasms. In: *Wintrobe's Clinical Hematology* 11<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 1920–43.
- [23] Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94(2):133–9.
- [24] Zojer N, Ludwig H. Hematological emergencies. *Ann Oncol* 2007;18(Suppl 1):i45–8.
- [25] Wernecke K, Peters PE, Galanski M. Mediastinal tumors: evaluation with suprasternal sonography. *Radiology* 1986;159(2):405–9.
- [26] Wernecke K, Pötter R, Peters PE, Koch P. Parasternal mediastinal sonography: sensitivity in the detection of anterior mediastinal and subcarinal tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150(5):1021–6.
- [27] Jahangiri M, Goldstraw P. The role of mediastinoscopy in superior vena caval obstruction. *Ann Thorac Surg* 1995;59(2):453–5.
- [28] Grund FM, Armitage JO, Burns P. Hydroxyurea in the prevention of the effects of leukostasis in acute leukemia. *Arch Intern Med* 1977;137(9):1246–7.