

VITT (Vaccine-induced Immune thrombotic Thrombocytopenia)

o

TTS (Thrombotic with Thrombocytopenia Syndrome)

Definizione: La VITT è una rara sindrome caratterizzata da eventi trombotici e trombocitopenia successivi alla inoculazione di vaccino. Il precoce riconoscimento e la tempestiva terapia sono fondamentali per un adeguato recupero.

Si pone il sospetto diagnostico per VITT/TTS se dopo 4-30 giorni la vaccinazione (soprattutto con Johnson & Johnson e AstraZeneca, vaccini per i quali finora sono stati descritti i casi) compaiono uno o più dei seguenti **sintomi**:

- Cefalea ingravescente
- Alterazioni del visus
- Dolore addominale
- Nausea e vomito
- Dolore toracico
- Dispnea
- Dolore o gonfiore agli arti (segni di TVP o ischemia critica)
- Petecchie, ecchimosi o sanguinamenti

La possibilità, seppur rara, di trovarsi davanti ad un sospetto quadro di VITT, impone rapida esecuzione di:

- emocromo urgente con conta piastrinica, profilo emocoagulativo comprensivo di fibrinogeno e Dimeri D, PT, aPTT, antitrombina, bilirubina totale e frazionata, aptoglobina. Indagini complete anche per coagulazione intravascolare disseminata (CID) e per emolisi. EGA per lattati
- esami di imaging per trombosi (in base alla sintomatologia riferita) allo scopo di individuare l'esatta localizzazione dell'evento trombotico, con indagini adeguate (nel caso di TVP eseguire in urgenza CUS, da confermare trombosi con doppler non appena possibile)
- **anticorpi anti PF4:** in considerazione che la sensibilità dei test in chemiluminescenza è bassa, devono essere effettuati prelievi per PF4-Elisa e test funzionale di conferma (HIPA): **i prelievi devono essere effettuati prima di qualsiasi terapia . (con il laboratorio del 200 (D.ssa Macchia, D.ssa Casini) stiamo predisponendo un percorso per ricevere e centrifugare i campioni di plasma e siero da inviare a Firenze).**
- Prelievi da inviare al Laboratorio di riferimento regionale diretto dalla Prof.ssa Marcucci
– Careggi Sod malattie Aterotrombotiche AOU Careggi
Largo Brambilla, Firenze
Padiglione 15 (piastra dei servizi) - I piano

Tel. 0557949421/9473, per esecuzione di test di conferma (PF4-ELISA ed HIPA): **2 provette sangue intero, 3 provette in citrato ed 1 provetta in EDTA**

Diagnosi (devono essere presenti tutti e quattro i criteri):

1. Vaccinazione anti-COVID (fino ad oggi riportati casi solo per Johnson & Johnson e AstraZeneca – ma attenzione anche in casi suggestivi in vaccinati con vaccini Moderna o Pfizer) da 4 a 30 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi (il periodo di picco per l'inizio dei sintomi è da 6 a 14 giorni). per tutti i vaccini viene riportata una maggior incidenza di TVP (non con i criteri di VITT)
2. Trombosi venose o arteriose (particolarmente in sedi inusuali incluse trombosi del seno venoso cerebrale, trombosi arteriose cerebrali, trombosi arteriose con ischemie critiche degli arti, trombosi venose splancniche, embolia polmonare, TVP arti inferiori...)
3. Trombocitopenia specificare meglio i valori di PLT: la piastrinopenia è definita come valori piastrinici <150000/mmc: il numero di piastrine condizionerà il dosaggio di anticoagulante non eparinico (es fondaparinux)
4. test ELISA PF4 "HIT" (heparin-induced thrombocytopenia): se positivo diagnosi confermata.

In caso di pazienti con segni/sintomi di trombosi clinicamente rilevabile ed almeno uno dei seguenti dati:

- imaging positivo
 - ridotta conta piastrinica
-
- rapido inizio di terapia simile al trattamento della HIT (autoimmune heparin-induced thrombocytopenia). La letteratura è concorde nel fatto che per il recupero del paziente è essenziale il precoce intervento terapeutico, che dovrebbero essere iniziato prima della conferma laboratoristica di positività per anticorpi anti-PF4, sulla base del solo sospetto clinico, utilizzando:
 - Steroidi: Prednisone 1 mg/Kg (per 7-14 giorni) o Desametasone 40 mg/die (per 4 giorni) da somministrare prima delle immunoglobuline
 - Immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) 1 g/Kg in bolo lento per 2 giorni
 - Anticoagulanti non eparinici, quali:
 - Inibitori diretti della trombina (es Argatroban-Novastan) se l'aPTT basale del paziente è normale (verrà fornito uno schema per trattamento)
 - Fondaparinux a dosaggio anticoagulante (controindicato per piastrine < 50000)
 - NAO senza utilizzo di eparina (Apixaban o Rivaroxaban)
 - Evitare trasfusione di piastrine (CP): valutare comunque il rapporto rischio/beneficio per il singolo paziente (es grave emorragia, e/o necessità di procedura chirurgica-invasiva in urgenza): trasfondere CP solo dopo inizio di IVIG, di anticoagulazione e reintegro di fibrinogeno
 - Se presenti trombocitopenia e trombosi **evitare l'uso di eparina** fino a quando la VITT non sia stata esclusa o sia stata posta diagnosi alternativa plausibile.
 - Bassi livelli di Fibrinogeno e sanguinamenti non dovrebbero precludere l'anticoagulazione, soprattutto per piastrine >20000/mmc o dopo inizio di IVIG

Casi particolari: sospettare VITT anche nei pazienti con riscontro di trombosi ma con normale conta piastrinica post-vaccino perché potrebbe essere in una fase precoce di VITT: necessità di monitoraggio stretto della conta piastrinica, nel frattempo usare un anticoagulante non eparinico

Se sospetto di VITT è supportato da pregressa vaccinazione, piastrinopenia e rilievo di trombosi nella sede iniziale di indagine, è consigliabile, appena possibile, un esame esteso per evidenziare ulteriori sedi di trombosi.

Setting di ricovero: terapia intensiva/subintensiva

Bibliografia:

- Adjunct Immune Globulin for Vaccine- Induced Thrombotic Thrombocytopenia. A. Bourguignon, M.D., et al. 2021 NEJM
- Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. K. L. Furie et al. 2021 StrokeAHA
- Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. A. Greinacher et al. 2021 Hämostaseologie
- Interim Guidelines: Diagnosis and Management of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) following Adenovirus Vectored COVID-19 Vaccinations. 2021 COVID-19 VACCINES TTS INTERIM GUIDANCE
- Management of cerebral and splanchnic vein thrombosis associated with thrombocytopenia in subjects previously vaccinated with Vaxzevria (AstraZeneca): a position statement from the Italian Society for the Study of Haemostasis and Thrombosis (SISET). P. Gresele et al. 2021 Haemostasis and Thrombosis.
- PF4 Immunoassays in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. C. Vayne et al. 2021 NEJM.
- Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. I. Nazy et al. 2021. *J Thromb Haemost.*
- SARS-CoV-2 Vaccine–Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. D. B. Cines et al. 2021 NEJM.
- Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. A. Greinacher et al. 2021 NEJM.