

## Possibile forma sfumata di trombocitopenia trombotica immune indotta da vaccino in un paziente con diabete e malattia renale cronica o associazione casuale?

Nefrologo in corsia

**Stefania Comolli<sup>1</sup>, Lucia Del Vecchio<sup>2</sup>, Valeria De Micheli<sup>3</sup>, Benedetta Tucci<sup>2</sup>, Marco D'Amico<sup>2</sup>, Giordano Fumagalli<sup>2</sup>, Beniamina Gallelli<sup>2</sup>, Francesca Gervasi<sup>2</sup>, Nicoletta Mezzina<sup>2</sup>, Mariagiulia Tettamanti<sup>2</sup>, Gianvincenzo Melfa<sup>2</sup>**

1 Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, Italia

2 U.O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Sant'Anna, ASST Lariana, Como, Italia

3 U.O.S. Emostasi e Trombosi, ASST Lecco, Lecco, Italia



Stefania Comolli

**Corrispondenza a:**

Stefania Comolli

Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca

Piazza dell'Ateneo Nuovo, 1, 20126, Milano, MI

E-mail: s.comolli2@campus.unimib.it

### ABSTRACT

Presentiamo il caso di un uomo di 75 anni, che a 12 ore dalla somministrazione della prima dose di vaccino ChAdOx1 nCov-19 ha sviluppato un infarto acuto del miocardio. Tale evento è associato alla comparsa di riduzione della conta piastrinica transitoria e al riscontro, a circa 45 giorni dall'evento, di positività degli anticorpi anti-PF4.

La trombocitopenia trombotica indotta da vaccino (VITT) è caratterizzata dalla comparsa di trombosi venose o arteriose in stretta relazione temporale alla somministrazione di vaccini anti-Sars-Cov-2 a vettore virale (ChAdOx1 nCov-19 e Ad26.COVS.S), sviluppo di trombocitopenia e produzione di anticorpi anti-PF4. Essa si presenta spesso in giovane età, con un'età mediana tuttavia di 54 anni, spesso con trombosi in sedi atipiche, come il seno cerebrale.

Il caso da noi riportato non presenta tutti i criteri diagnostici di VITT. Tuttavia, la stretta relazione temporale tra somministrazione del vaccino ChAdOx1 nCov-19, trombosi e la concomitante positività degli anticorpi anti-PF4 rende suggestivo il caso come possibile forma sfumata di VITT.

**PAROLE CHIAVE:** Sars-CoV-2, malattia renale cronica, vaccino, ChAdOx1 nCov-19, trombocitopenia trombotica immune indotta dal vaccino, VITT

## Introduzione

Il virus Sars-CoV-2 è responsabile di una pandemia senza precedenti a livello mondiale, che ha causato quasi 300 milioni di infezioni, più 5 milioni di decessi [1] e gravi ripercussioni dal punto di vista sociale ed economico. Grazie a uno sforzo senza precedenti, solo dopo nove mesi dall'inizio della pandemia, sono stati resi disponibili diversi vaccini contro il virus Sars-CoV-2. In particolare, due di questi (Pfizer mRNA-BNT162b2 e Moderna mRNA-1273) utilizzano una tecnologia innovativa, basata su molecole di RNA messaggero che contengono le istruzioni per produrre temporaneamente la proteina "spike" del Sars-CoV-2.

Al contrario, altri due vaccini disponibili in Italia, ChAdOx1 nCov-19 (AstellZeneca) e Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) sono basati su una tecnologia più tradizionale, che utilizza un vettore virale ad adenovirus per introdurre la proteina "spike" del Sars-CoV-2 nell'organismo e indurre la risposta anticorpale.

Nel febbraio 2021, dopo alcuni mesi dall'inizio della campagna vaccinale, sono stati segnalati i primi casi di trombosi atipiche, in particolare a livello del seno venoso cerebrale, insorte dopo 5-30 giorni dalla somministrazione di vaccini anti-Sars-CoV-2 a vettore virale [2-4]. I casi di trombosi si associavano alla comparsa di trombocitopenia e presenza di anticorpi anti-fattore 4 delle piastrine (anti-PF4); la nuova sindrome è stata denominata trombocitopenia trombotica immune indotta da vaccino (VITT) [2].

## Descrizione del caso clinico

Presentiamo il caso di un uomo di 75 anni, che a 12 ore dalla somministrazione della prima dose di vaccino ChAdOx1 nCov-19 ha sviluppato un infarto acuto del miocardio. Tale evento è associato alla comparsa di transitoria riduzione della conta piastrinica e al riscontro, a circa 45 giorni dall'evento, di positività degli anticorpi anti-PF4.

In anamnesi erano note cardiopatia ischemica cronica sottoposta a rivascolarizzazione dell'arteria coronaria destra nel 2002, ipertensione arteriosa, diabete mellito, malattia renale cronica stadio IV verosimilmente secondaria a nefropatia diabetica, e vasculopatia dei tronchi sovra-aortici non emodinamicamente significativa (Tabella I).

A ottobre 2019 il paziente veniva ricoverato per cardiopatia ischemica silente in severa insufficienza renale. Alla luce del quadro clinico e strumentale non diagnostico, veniva eseguito un ecocardiogramma da stress farmacologico, che risultava negativo per ischemia inducibile; vista la scarsa riserva coronarica calcolata sull'arteria interventricolare anteriore (1.9, valore di normalità > 2.5), si concordava un approccio iniziale conservativo e uno stretto follow-up mediante ripetizione del test da sforzo in wash-out farmacologico. Nel dicembre 2019 il paziente ripeteva l'ecocardiogramma da stress farmacologico, che risultava nuovamente negativo per ischemia inducibile. Si soprassedeva quindi all'esecuzione di coronarografia e veniva data indicazione a proseguire con la terapia medica.

Gli esami di laboratorio di controllo ambulatoriali eseguiti nel gennaio 2021 mostravano conta piastrinica nei limiti di norma ( $256 \times 10^3/\text{mmc}$ ) e confermavano la nota insufficienza renale (creatinina 4.56 mg/dl).

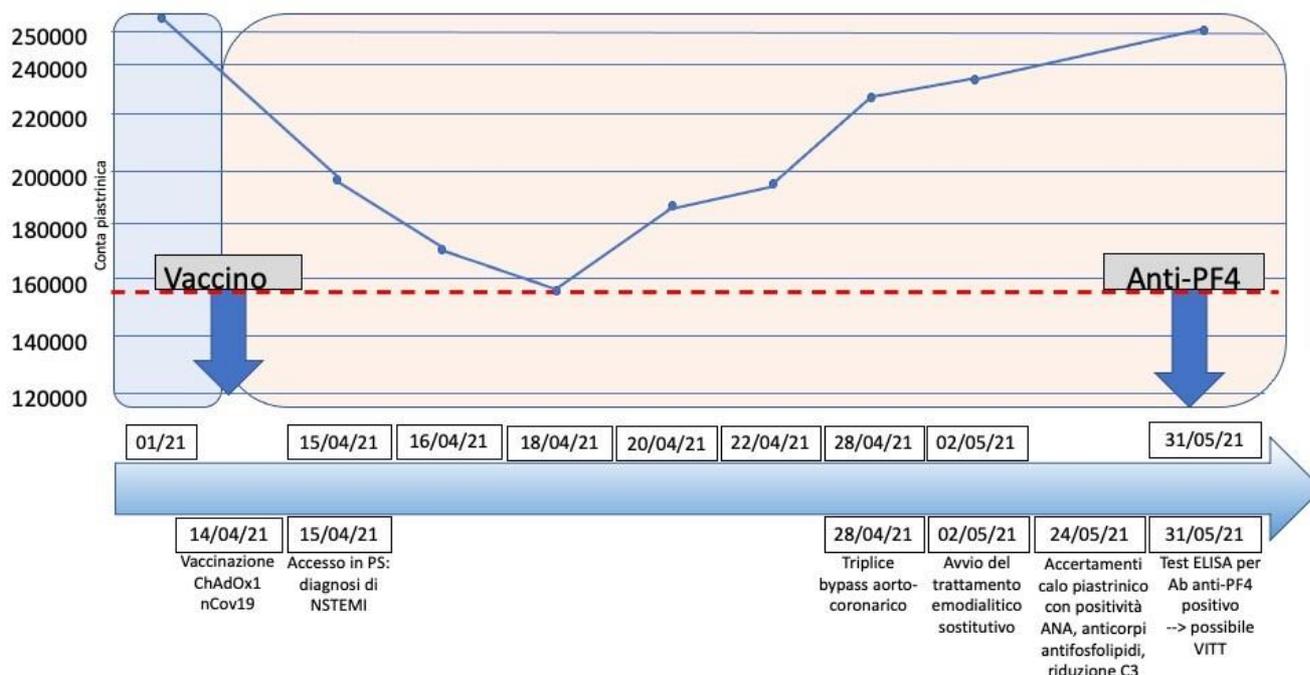
Il 14 aprile 2021 il paziente riceveva la prima dose di vaccino ChAdOx1 nCov-19 in una situazione di benessere soggettivo. Dopo circa 12 ore dalla somministrazione, il paziente accusava la comparsa di malessere, febbre, artromialgie diffuse e dolore toracico irradiato alla spalla sinistra. Veniva quindi condotto presso il Pronto Soccorso del nostro Ospedale. Qui si presentava vigile, orientato, eupoico

in aria ambiente ed emodinamicamente stabile. Per la persistenza del dolore toracico veniva eseguito un elettrocardiogramma, che mostrava la presenza di un sottoslivellamento del tratto ST in V4 e V5 con onde T negative in D1, aVL, V5 e V6 ed un disturbo di conduzione intraventricolare.

<b>Sesso</b>	Maschio		
<b>Età</b>	75 anni		
<b>Etnia</b>	Caucasica		
<b>Patologie pregresse</b>	Cardiopatia ischemica cronica		
	Rivascolarizzazione dell'arteria coronaria destra (2002)		
	Ipertensione arteriosa		
	Diabete mellito tipo II		
	Malattia renale cronica IV stadio		
	Vasculopatia dei tronchi sovra-aortici		
<b>Esami di laboratorio all'ingresso (15/04/2021):</b>	<b>Esame</b>	<b>Risultato</b>	<b>Range di normalità</b>
	Emoglobina (g/dl)	12.4	13-17 g/dl
	Leucociti (x10 <sup>3</sup> /mmc)	12.97	4.0-9.5 x 10 <sup>3</sup> /mmc
	Piastrine (x10 <sup>3</sup> /mmc)	197	130-400 x 10 <sup>3</sup> /mmc
	Troponina I (ng/l)	28580	< 12 ng/l
	CK-MB (ng/ml)	75	< 3.38 ng/ml
	Creatinina sierica (mg/dl)	4.18	< 1.25 mg/dl
	Proteina C reattiva mg/l	5.0	< 10 mg/l
	D-dimero (µg/L FEU)	1129	Cut-off eta' x 10= 750 mg/l FEU
<b>Esami di accertamento per calo piastrinico (24/05/2021):</b>	ANA	1:160, pattern anti-centriolo	1:160 borderline >1:160 significativo
	C3 (mg/dl)	72	80-155 mg/dl
	C4 (mg/dl)	22	15-40 mg/dl
	ENA	<0.7	<0.7 negativo 0.7-1 dubbio >1.0 positivo
	Anticorpi anti-DNA (U/ml)	1.4	< 10 negativo
	Anticorpi anti-cardiolipina IgM (U/ml)	9.3	<10 negativo 10-40 debolmente positivo > 40 positivo
	Anticorpi anti-cardiolipina IgG (U/ml)	37	<10 negativo 10-40 debolmente positivo > 40 positivo
	Anticorpi anti-beta2 glicoproteina 1 IgM (U/ml)	< 2.4	<7 negativo 7-10 dubbio >10 positivo
Anticorpi anti-beta2 glicoproteina 1 IgG (U/ml)	23	<7 negativo 7-10 dubbio >10 positivo	

**Tabella I: Dati clinici e di laboratorio del paziente all'esordio e nel corso della malattia.**

L'ecocardiogramma mostrava una funzione sistolica globale conservata con sfumata ipocinesia laterale ed ipocinesia della parete inferiore. Gli esami di laboratorio evidenziavano valori elevati di troponina I (28580 ng/l), CK-MB (75 ng/ml) e D-dimero (1129 µg/l FEU) con fibrinogeno nella norma (Tabella I). La conta piastrinica era nei limiti di norma (197 x 10<sup>3</sup>/mmc), pur se con valore ridotto rispetto al dato precedente l'evento acuto. Nei giorni successivi all'evento il paziente sviluppava un calo del numero di piastrine (fino a 159 x 10<sup>3</sup>/mmc in data 18 aprile 2021). Successivamente, si assisteva ad una progressiva risalita della conta piastrinica, fino al ritorno ai valori precedenti al ricovero dopo 18 giorni dall'evento acuto (valore di 234 x 10<sup>3</sup>/mmc, in data 2 maggio 2021) (Figura 1).



**Figura 1: Andamento temporale del caso clinico rispetto alla somministrazione del vaccino ChAdOx1 nCov-19, comparsa della sintomatologia clinica, variazione della conta piastrinica e riscontro di positività degli anticorpi anti-fattore 4 piastrinico (PF4).**

In considerazione dei dati clinici, strumentali e di laboratorio, veniva posta diagnosi di sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto ST (NSTEMI). Veniva avviata terapia con nitrati in infusione continua, associati a una duplice terapia antiaggregante di breve durata (DAPT) e a una terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare. A seguire, il paziente veniva ricoverato presso l'Unità Coronarica dove, in data 21 aprile 2021, previa profilassi della nefropatia indotta da mezzo di contrasto iodato, veniva eseguita una coronarografia, che mostrava una stenosi critica del tratto distale del tronco comune (50-70%), una stenosi critica ostiale (70-90%) e del tratto medio (70-90%) dell'arteria interventricolare anteriore, una stenosi sub-occlusiva focale del ramo primo diagonale, una stenosi ostiale (90-99%) e del tratto medio (70-90%) dell'arteria circonflessa, una stenosi del tratto medio (70-90%) dell'arteria coronaria destra e un'occlusione dell'arteria interventricolare posteriore.

L'eparina a basso peso molecolare precedentemente effettuata veniva sospesa in data 25 aprile 2021 per il grado di insufficienza renale e veniva mantenuta una singola terapia antiaggregante. Alla luce della coronaropatia critica trivasale con stenosi critica del tronco comune, il paziente veniva trasferito nel reparto di Cardiocirurgia di un'altra Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) e sottoposto, in data 28 aprile 2021, ad intervento di triplice by-pass aorto-coronarico. Il decorso post-operatorio veniva complicato dall'insorgenza di fibrillazione atriale a rapida risposta ventricolare, trattata con amiodarone. Per il persistere di fibrillazione atriale alternata a ritmo sinusale, in data 17 maggio 2021, veniva avviata terapia anticoagulante orale con warfarin. Il paziente, inoltre, sviluppava un progressivo peggioramento della nota insufficienza renale cronica con contrazione della diuresi, che rendeva necessario l'avvio del trattamento emodialitico sostitutivo, dapprima mediante metodica in continuo, e successivamente mediante metodica intermittente. Durante le sedute emodialitiche veniva riavviata la terapia eparinica a basso peso molecolare.

Il 21 maggio 2021 il paziente veniva trasferito presso l'U.O. di Nefrologia e Dialisi del nostro Ospedale.

In considerazione della comparsa di calo piastrinico in stretta associazione temporale con l'infarto acuto del miocardio, abbiamo indagato le possibili cause di trombosi arteriosa legate a piastrinopenia. All'ingresso in reparto le piastrine erano ai limiti alti di norma ( $402 \times 10^3/\text{mmc}$ ), verosimilmente in relazione al recente intervento cardiocirurgico. Agli esami emergeva la positività degli anticorpi anti-cardiolipina IgG (37 U/ml; negativo se  $<10$  U/ml) e degli anti-beta2 glicoproteina 1 IgG (23 U/ml; negativo se  $<7$  U/ml). Gli anticorpi anti-cardiolipina IgM (9.3 U/ml; negativo se  $<10$  U/ml) e anti-beta2 glicoproteina 1 IgM ( $< 2.4$  U/ml; negativo se  $< 7$  U/ml) risultavano nei limiti di norma. Non veniva eseguita la ricerca del "lupus-like anticoagulant" (LAC) poiché il paziente era in terapia con anticoagulante orale. Veniva inoltre riscontrata positività degli anticorpi antinucleo (ANA 1:160) con pattern anti-centriolo, non nota in precedenza, lieve riduzione della frazione C3 del complemento (72 mg/dl; con valori di normalità 80-155 mg/dl). Gli anti-antigeni nucleari estraibili (ENA), gli anticorpi anti-DNA e la frazione C4 del complemento (22 mg/dl; valori di normalità 15-40 mg/dl) risultavano nei limiti di norma (Tabella I). Negativo il dosaggio delle IgG antiproteina "spike" del Sars-Cov-2, nonostante la dose ricevuta di vaccino.

Alla luce della forte correlazione temporale tra evento di trombosi arteriosa e vaccinazione con ChAdOx1 nCov-19, il 31 maggio 2021 (a distanza di 45 giorni dall'evento acuto), è stato effettuato, presso il Laboratorio di Diagnostica delle Malattie Emorragiche e Trombotiche dell'ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo, test immunoenzimatico per la ricerca degli anticorpi IgG anti-PF4, risultato debolmente positivo (0.507 Densità Ottica, negativo  $<0.400$ ), con inibizione dopo eparina del 78% (test positivo se  $>50\%$ ). Quest'ultimo è un test funzionale che, se positivo, indica una possibile VITT. Al contrario, un esito negativo avrebbe fatto propendere per una forma da eparina. I valori di piastrine il giorno in cui è stato effettuato il test erano nei limiti di norma ( $251 \times 10^3/\text{mmc}$ ).

Tale dato, associato al calo piastrinico ed alla trombosi arteriosa in relazione temporale con la somministrazione di vaccino ChAdOx1 nCov-19, ci ha permesso di porre diagnosi di possibile trombocitopenia trombotica indotta da vaccino (VITT).

Venuti a conoscenza della positività degli anticorpi anti-PF4, veniva sospesa la terapia con eparina intradialitica, visto il meccanismo simile della VITT e della trombocitopenia immune indotta da eparina (HIT), pur in assenza di chiare indicazioni a sospenderla nei pazienti con tale diagnosi.

## Discussione

La VITT, anche denominata trombosi con trombocitopenia associata a vaccino anti COVID-19 (TTS), è una rara sindrome di nuova descrizione; è caratterizzata dalla comparsa di trombosi venose o arteriose in relazione temporale alla somministrazione di vaccini anti-Sars-Cov-2 a vettore virale (ChAdOx1 nCov-19 e Ad26.COVS.2.S) e sviluppo di trombocitopenia con produzione di anticorpi anti-PF4 [2]. Il PF4 è una chemochina tetrameric, contenuta all'interno dei granuli alfa delle piastrine; con l'attivazione piastrinica il PF4 viene rilasciato e si lega con elevata affinità a polianioni, come l'eparina o l'eparan solfato sulle cellule endoteliali [5], con la funzione di mantenere equilibrato il rapporto tra attività procoagulante e anticoagulante. La produzione di anticorpi anti-PF4 ha un ruolo patogenetico chiave nella HIT, patologia caratterizzata dalla comparsa di trombocitopenia e trombosi dopo l'esposizione all'eparina [6]. Rari casi di HIT autoimmune sono stati descritti in assenza di esposizione all'eparina o a distanza di anni dalla prima esposizione [7].

Dopo la descrizione dei primi casi di VITT, si è cercato di individuarne i possibili meccanismi patogenetici. Il meccanismo più verosimile sembra essere in relazione all'utilizzo del vettore virale inattivato. È infatti noto che gli adenovirus possono attivare le piastrine e determinare piastrinopenia [8]. Il meccanismo patogenetico della VITT potrebbe essere quindi simile a quello della HIT: in soggetti con ridotta tolleranza immunitaria, l'esposizione all'antigene (l'eparina nel caso

della HIT, complessi immunogenici presenti nel vaccino contenente il vettore virale per la VITT) determina la produzione di anticorpi anti-PF4, che, a loro volta, innescano la trombosi [9]. A questo riguardo, è stato ipotizzato che le proteine virali si potrebbero legare al PF4, formando un neoantigene [10]. In alternativa, le cellule endoteliali, dopo la trasduzione virale, potrebbero venire danneggiate durante la produzione della proteina “spike”, ed esporre proteoglicani anionici [10]. A sua volta, la proteina “spike”, sintetizzata dalle cellule endoteliali, potrebbe contribuire all’attivazione piastrinica ed al rilascio di PF4, che si legherebbe ai proteoglicani anionici, creando dei neoantigeni e determinando la produzione di anticorpi anti-PF4 in soggetti predisposti [10]. Sembra comunque che gli anticorpi anti-PF4 non abbiano una reazione crociata con la proteina “spike” [11]. La reazione sarebbe ulteriormente accentuata dalla reazione proinfiammatoria innescata dal vaccino [12, 13].

Seppur simili, le due patologie si differenziano per il fatto che gli anti-PF4 in corso di HIT sono attivati dalla presenza di eparina; al contrario, in corso di VITT, gli anticorpi anti-PF4 sono soppressi dall’esposizione all’eparina [2]. Per questo motivo, per fare diagnosi di VITT non è sufficiente dimostrare la presenza di anticorpi anti-PF4 con il test ELISA, ma è necessario determinare le caratteristiche di attivazione degli anti-PF4 con i test funzionali. Questo anche alla luce del fatto che diversi soggetti sviluppano dopo la somministrazione del vaccino, in assenza di complicanze, anticorpi anti-PF4 a basso titolo sprovvisti della capacità di attivare le piastrine [14].

La VITT è stata descritta prevalentemente in pazienti di giovane età. Tuttavia, secondo una recente revisione sistematica dei casi segnalati con VITT [15], l’età mediana è di 54 anni con un minimo di 18 e un massimo di 72 anni. Il nostro paziente di 75 anni ha quindi un’età simile al paziente più anziano descritto in letteratura.

I casi più eclatanti di VITT sono stati descritti in relazione alla comparsa di trombosi venose in sede anomala, come i seni venosi durali [2, 3]. Tuttavia, come nella trombocitopenia indotta dall’eparina (HIT), anche per la VITT sono possibili trombosi arteriose in sedi tipiche [16], come nel caso clinico qui riportato [17, 18].

È difficile stimare con certezza l’incidenza di questa rara complicanza, poiché influenzata da modalità diverse di segnalazione dei casi da parte delle singole nazioni [15, 19]. L’esiguo numero di casi riportati rende anche difficile determinare il reale rischio di sviluppare tale complicanza dopo la somministrazione del vaccino. Secondo quanto riportato da uno studio effettuato su scala nazionale in Norvegia e in Danimarca [20], su una coorte di circa 300.000 soggetti vaccinati con la prima dose di ChAdOx1-S è stato riportato un lieve aumento del numero di casi di eventi tromboembolici rispetto all’atteso; l’incidenza di trombosi arteriose invece non risultava essere superiore.

È peraltro verosimile che i casi meno eclatanti di VITT non vengano segnalati o riconosciuti. Ciò può avvenire perché l’episodio trombotico, soprattutto se avvenuto in sedi tipiche, non viene messo in relazione alla somministrazione del vaccino, oppure perché l’evento non viene considerato di gravità tale da meritare di essere segnalato.

Il caso riportato in questo articolo è emblematico da questo punto di vista. Il paziente presentava già una cardiopatia ischemica nota; la comparsa di un infarto acuto del miocardio è stato messo in relazione alla patologia preesistente e alle comorbidità del paziente (diabete, ipertensione arteriosa, malattia renale cronica avanzata, vasculopatia dei tronchi sovra-aortici), mentre è stata data meno importanza alla relazione temporale stretta tra la somministrazione del vaccino e la comparsa dei sintomi. Per lo stesso motivo, il calo piastrinico significativo, che il paziente ha avuto in prossimità della trombosi arteriosa, è passato inizialmente inosservato.

Nel luglio 2021 l’Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato un documento per guidare la diagnosi e la gestione dei pazienti affetti da VITT [21]. Secondo questo documento, la VITT dovrebbe

essere sospettata in presenza di cefalea severa e inusuale, dolore addominali con o senza vomito, comparsa improvvisa di dispnea, dolore toracico o agli arti inferiori soprattutto in soggetti con età inferiore ai 60 anni. Tale sintomatologia si deve accompagnare a piastrinopenia e alla dimostrazione di trombosi.

Il Gruppo di esperti ematologi del Regno Unito considera cinque criteri per la definizione di VITT: 1) comparsa dei sintomi 5-30 giorni dalla somministrazione del vaccino; 2) presenza di trombosi; 3) trombocitopenia (conta piastrinica  $<150 \times 10^3/\text{mmc}$ ); 4) concentrazione del D-dimero  $> 4000$  FEU; 5) presenza di anticorpi anti-PF4 con determinazione ELISA. La diagnosi è certa in presenza di tutti e cinque i criteri, probabile in assenza di uno.

Greinacher et al. [22] hanno ulteriormente precisato i criteri diagnostici per la VITT, enfatizzando, oltre ai criteri clinici, anche i criteri di laboratorio e le modalità tecniche ottimali dei diversi dosaggi. Secondo questo gruppo [22] la diagnosi di VITT viene definita come probabile, possibile e improbabile a seconda della presenza o meno dei cinque criteri considerati anche dal gruppo degli esperti ematologici del Regno Unito sopra elencati. La VITT si può definire certa in presenza di tutti e cinque i criteri; probabile in presenza di un D-dimero  $> 4000$  FEU con uno dei criteri clinici non soddisfatto o di un D-dimero di 2000-4000 FEU con tutti i criteri presenti; possibile con un D-dimero di 2000-4000 FEU in presenza di uno o due criteri non soddisfatti; improbabile con una conta piastrinica  $< 150 \times 10^3/\text{mmc}$  in assenza di trombosi e un D-dimero  $< 2000$  FEU, indipendentemente dal risultato degli anticorpi anti-PF4/eparina e/o in presenza di una diagnosi alternativa più probabile.

Il caso da noi riportato non presenta tutti i criteri diagnostici di VITT, e quindi, sulla base di questi, la diagnosi risulterebbe poco probabile. In particolare, l'evento trombotico si è verificato in prossimità della somministrazione del vaccino (meno di cinque giorni), le piastrine si sono ridotte rispetto ai valori antecedenti la vaccinazione, ma non sono scese sotto il limite di  $150 \times 10^3/\text{mmc}$  ed infine il D-dimero, pur se elevato, è risultato inferiore a 2000  $\mu\text{g}/\text{L}$  FEU.

D'altra parte, la stretta relazione temporale tra somministrazione del vaccino ChAdOx1 nCov-19 e trombosi e la concomitante positività degli anticorpi anti-PF4 rende suggestivo il caso come possibile forma sfumata di VITT. Nel nostro paziente l'esito positivo del test funzionale per gli anticorpi anti-PF4 potrebbe essere interpretato come una conferma della presenza di anticorpi generati da determinante antigenico presente in ChAdOx1 nCov-19 (verosimilmente nel vettore) e non da eparina. Non possiamo comunque escludere che la positività da noi riscontrata degli anticorpi anti-PF4 sia stata solo transitoria e non abbia avuto un ruolo causale nella genesi dell'infarto acuto del miocardio che ha colpito il paziente in prossimità della somministrazione del vaccino anti Sars-Cov-2 [23]. È altrettanto vero che secondo i criteri diagnostici suggeriti da Greinacher et al. [22], il caso da noi riportato dovrebbe essere considerato come "improbabile", data il calo della conta piastrinica ai limiti della significatività e i valori di D-dimero inferiori a 2000  $\mu\text{g}/\text{L}$  FEU.

Tuttavia, riteniamo che, dato che si tratta di una sindrome di recente riscontro, anche i criteri diagnostici possano risentire della mancanza di conoscenze, soprattutto in un caso come quello riportato dal presente articolo.

La rapida insorgenza della trombosi rispetto alla somministrazione del vaccino, peraltro in stretta relazione alla comparsa di sintomatologia sistemica (febbre, artromialgie), potrebbe portare ad ipotizzare in questo paziente un ruolo importante dello stato iperinfiammatorio indotto dal vaccino nell'innescare il processo trombotico e la produzione di anticorpi anti-PF4 in presenza di una predisposizione all'autoimmunità, vista la presenza di positività degli ANA, IgG anti-cardiolipina e IgG anti-beta2 glicoproteina 1.

## Conclusioni

La VITT è una rara complicanza dei vaccini anti-Sars-Cov-2 a vettore virale inattivato di recente descrizione. Essa condivide una serie di meccanismi patogenetici con la HIT, pur differenziandosi per l'assenza di esposizione all'eparina.

I casi descritti in letteratura hanno spesso un decorso drammatico, caratterizzato da trombosi venose e arteriose spesso in sedi atipiche e da livelli elevati di anticorpi anti-PF4. Non si può tuttavia escludere che possano esistere forme più sfumate della patologia, spesso misconosciute.

## BIBLIOGRAFIA

1. COVID-19 Dashboard by the Center of Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU), <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384:2092–101. <https://doi.org/1056/NEJMoa2104840>.
3. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384(22):2124-30. <https://doi.org/1056/NEJMoa2104882>.
4. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021; 325(24):2448-56. <https://doi.org/1001/jama.2021.7517>.
5. Kowalska MA, Rauova L, Poncz M. Role of the platelet chemokine platelet factor 4 (PF4) in hemostasis and thrombosis. *Thromb Res*. 2010; 125(4):292–6. <https://doi.org/1016/j.thromres.2009.11.023>.
6. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015; 373(3):252–61. <https://doi.org/1056/NEJMc1510993>
7. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017; 15(11):2099-114. <https://doi.org/1111/jth.13813>.
8. Othman M, Labelle A, Mazzetti I, Elbatarny HS, Lillicrap D. Adenovirus-induced thrombocytopenia: The role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood*. 2007; 109(7):2832–39. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-032524>.
9. Kelton JG, Arnold DM, Nazy I. Lessons from vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(12):753-55. <https://doi.org/1038/s41577-021-00642-8>.
10. Goldman M, Hermans C. Thrombotic thrombocytopenia associated with COVID-19 infection or vaccination: possible paths to platelet factor 4 autoimmunity. *PLoS Med*. 2021; 18(5):e1003648. <https://doi.org/1371/journal.pmed.1003648>.
11. Greinacher A, Selleng K, Mayerle J, Palankar R, Wesche J et al. Anti-platelet factor 4 antibodies causing VITT do not cross-react with SARS-CoV-2 spike protein. *Blood*. 2021; 138(14):1269-77. <https://doi.org/1182/blood.2021012938>.
12. Ostrowski SR, Søgaard OS, Tolstrup M, Stærke NB, Lundgren J, Østergaard L, Hvas AM. Inflammation and Platelet Activation After COVID-19 Vaccines – Possible Mechanisms Behind Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *Front Immunol*. 2021; 12:779453. <https://doi.org/3389/fimmu.2021.779453>
13. Greinacher A, Selleng K, Palankar R, Wesche J et al. Insights in ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood*. 2021; 138(22): 2256–68. <https://doi.org/1182/blood.2021013231>.
14. Thiele T, Ulm L, Holtfreter S, Schönborn L, Kuhn SO, Scheer C, Warkentin TE, Bröker BM, Becker K, Aurich K, Selleng K, Hübner NO, Greinacher A. Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. 2021; 138(4):299-303. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012217>.
15. Hafeez MU, Ikram M, Shafiq Z, Sarfraz A, Sarfraz Z, Jaiswal V, Sarfraz M, Chérrez-Ojeda I. COVID-19 Vaccine-Associated Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome (TTS): A Systematic Review and Post Hoc Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021; 27:10760296211048815. <https://doi.org/1177/10760296211048815>.
16. Flower L, Bares Z, Santiapillai G, Harris S. Acute ST-segment elevation myocardial infarction secondary to vaccine-induced immune thrombosis with thrombocytopenia (VITT). *BMJ Case Rep*. 2021; 14(9):e245218. <https://doi.org/1136/bcr-2021-245218>.
17. Lioudaki S, Kontopodis N, Pontikoglou C, Gkalea V, Pappas T, Matsouka C, Papadaki E, Ioannou CV. Multiple Sites of Arterial Thrombosis in A 35-Year Old Patient after ChAdOx1 (AstraZeneca) Vaccination, Requiring Emergent Femoral and Carotid Surgical Thrombectomy. *Ann Vasc Surg*. 2021 Oct 10;S0890-5096(21)00679-8. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.07.033>.
18. Vierstraete M, Sabbe T. Aortic thrombosis and acute limb ischemia after ChAdOx1 nCov-19 (Oxford-AstraZeneca) vaccination: a case of vaccine-induced thrombocytopenia and thrombosis (VITT). *Acta Chir Belg*. 2021 Dec 27:1-4. <https://doi.org/1080/00015458.2021.2017600>
19. Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol*. 2022; 9(1):e73-80. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00306-9).
20. Pottegård A, Lund LA, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 2021; 373:n1114. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1114>.

21. World Health Organization. (2021). Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 19 July 2021. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342999>
22. Greinacher A, Langer F, Makris M, Pai M, Pavord S, Tran H, Warkentin TE. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): Update on diagnosis and management considering different resources. *J Thromb Haemost.* 2021 Nov 10. <https://doi.org/10.1111/jth.15572>.
23. Schönborn L, Thiele T, Kaderali L, Günther A, Hoffmann T, Seck SE, Selleng K, Greinacher A. Most anti-PF4 antibodies in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia are transient. *Blood* 2022 Mar 24;139(12):1903-1907. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014214>.