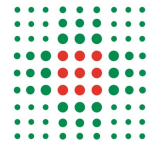


Emoglobinuria parossistica notturna: caso clinico

Dott.ssa Giulia Daghia

U.O. di Ematologia

Dipartimento di Oncologia e Medicine Specialistiche Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Convegno interregionale SIE

Delegazioni Emilia Romagna e Toscana
Gli ematologi insieme contro le malattie rare

21 Aprile 2026
Bologna, Aula Prodi



Disclosures of Giulia Daghia

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other



- Maschio, caucasico, 83 aa, **diagnosi di EPN all'età di 65 aa nel 2008 e in terapia con inibitori C5 dal 2009.**
- Comorbidità:
 - dal 2015 artropatia microcristallina;
 - nel **2017 adenocarcinoma prostatico acinare infiltrante**, score 7 di Gleason (4+3), grade group 3 sec Epstein, WHO 2016, Stadio cT3a cN0, trattato con ormonoterapia neo-adiuvante per 6 mesi con leuprorelina acetato terminata in gennaio 2018, seguita da **radioterapia** con finalità radicale su prostata e vescichette seminali, dosi erogate 6750 cGy (sulla prostata) e 5625 cGy (sulle vescichette) in 25 sedute, terminate a marzo 2018;
 - Correzione di cataratta bilaterale nel 2017;
 - Dal 2018 osteoporosi conclamata con crolli vertebrali multipli.
- Ex fumatore.
- Terapia cronica domiciliare: alendronato, calcio carbonato, vitamina D, pantoprazolo, colchicina, prednisone a basso dosaggio su indicazione reumatologica, **cardioASA.**
- Allergie: non note.



Eculizumab

- Nel 2009: indicazione a eculizumab per emolisi intravascolare e sintomatologia EPN relata con ottenimento di risposta maggiore/buona secondo i criteri EBMT SAAWP sino al 2022.

Alcuni episodi di **BTH*** farmacodinamica nella stagione invernale in seguito a eventi infettivi, gestiti con infusioni supplementari di farmaco, non evidenza di BTH farmacocinetica significativa.

- 21/04/22 GB 4570/ul, Hb 7.8 g/dl, PLT 103000/ul, reticolociti 139.50 per mille, bil. totale 4.29 mg/dl, diretta 0.95 mg/dl, LDH 229 U/l, aptoglobina < 30 mg/dl. **Test di Coombs positivo C3d.**

EVH C3 mediata in corso di inibitore distale del complemento sec. EMBT criteria 2021

Ravulizumab

*: BTH=Breakthrough hemolysis



Ravulizumab

- 07/03/24 GB 4530/ul, Hb 7.5 g/dl, PLT 114000/ul, reticolociti 147.8 per mille, bil. totale 4.24 mg/dl, diretta 0.83 mg/dl, LDH 234 U/l, aptoglobina < 30 mg/dl.
- 07/03/24 Ricerca clone EPN: presenza di un clone EPN tipo III nel 73.4% dei monociti, 65.4% dei neutrofili e nel 3.7% degli eritrociti. Presenza di clone tipo II nel 88.7% degli gli eritrociti.
- Test di Coombs: positivo C3d

Discussa più volte col paziente la perdita di efficacia del trattamento con sviluppo di emolisi extravascolare C3 mediata e la necessità di passare a terapia con inibitori prossimali del complemento: **il paziente rifiuta** e per motivi personali preferisce continuare con terapia in atto.

- 24/07/25 GB 4120/ul, Hb 6.5 g/dl, PLT 99000/ul, reticolociti 164.6 per mille. Bil. totale 4.43 mg/dl, diretta 0.87 mg/dl, LDH 242 U/l, aptoglobina 1.9 mg/dl. B12 e folato in range.

Il paziente accetta shift su pegcetacoplan. Viene inviato per valutazione presso la UO di Ematologia di **Ravenna**.

Work-up diagnostico pre-pegcetacoplan

- 24/06/2025 GB 6330/ul, Hb 8.3 g/dl, PLT 140000/ul, MCV 124 fl, PMN 4500/ul, Li 1240/ul, mono 500/ul.
- 24/06/25 CFM su sangue periferico: emazie CD59 EPN I 5.36%, EPN II 6.32%, EPN III 88.32%, reticolociti CF59 EPN1 6%, EPNII+III 94%, PMN FLAER/CD157/CD24 EPN I 38.12%, EPN II+III 61.88%. Mono FLER CD157 EPN I 32.6% EPNII+III 67.4%.
- Scheda vaccinale aggiornata per *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* di tipo A, C, W, Y e B e *Haemophilus influenzae* di tipo B negli 2 anni con richiami previsti.



Work-up diagnostico pre-pegcetacoplan

- **24/06/2025 BM:** frustoli marcatamente ipercellulari con buona conservazione. MK presenti in parte atipici. Eritropoiesi iperplastica prevalente e maturante con diffusi aspetti diseritropoietici megaloblastoidi ed eccesso di elementi precoci. Granulopoiesi ridotta (GP/EP 1:9) con scarsa maturazione a PMN e lieve eccesso di precursori granulati, normale quota blastica, rari mastociti. **CONCLUSIONE: iperplasia eritroide con aspetti displastici. Valutare BO.**
- 24/06/25 Cariotipo sangue midollare 46, XY [20].
- 24/06/26 NGS pannello mieloide: BCOR esone 10 c4428-1G>A p.7 variante splicing VAF 7.2%

Quadro midollare suggestivo ma non conclusivo per MDS.



Tabella 2. Dati demografici e caratteristiche al basale dei pazienti nello studio APL2-302

Parametro	Dati statistici	ASPAVELI (n = 41)	Eculizumab (n = 39)
Età (anni)	Media (DS)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 anni	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥65 anni	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Livello della dose di eculizumab al basale			
900 mg e.v. ogni 2 settimane	n (%)	26 (63,4)	30 (76,9)
900 mg e.v. ogni 11 giorni	n (%)	1 (2,4)	0
1200 mg e.v. ogni 2 settimane	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
1500 mg e.v. ogni 2 settimane	n (%)	2 (4,9)	0
Donne	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Tempo trascorso dalla diagnosi di EPN (anni) al Giorno -28	Media (DS)	8,7 (7,4)	11,7 (9,6)
Livello di emoglobina (g/dL)	Media (DS)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Conta dei reticolociti (10 ⁹ /L)	Media (DS)	218 (75,0)	216 (69,1)
Livello di LDH (U/L)	Media (DS)	257,5 (97,7)	308,6 (284,8)
Punteggio totale FACIT-Fatigue*	Media (DS)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Numero di trasfusioni negli ultimi 12 mesi precedenti il Giorno -28	Media (DS)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
<4	n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥4	n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Conta delle piastrine allo screening (conta/mm ³)	Media (DS)	167 (98,3)	147 (68,8)
<100 000	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
≥100 000	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Storia di anemia aplastica	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Storia di sindrome mielodisplastica	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)



RCP Aspaveli, studio APL2-302 Pegagus



Convegno interregionale **SIE**

Delegazioni Emilia Romagna e Toscana
Gli ematologi insieme contro le malattie rare

21 Aprile 2026
Bologna, Aula Prodi



- 18/09/25 GB 3940/ul, Hb 7.7 g/dl, PLT 111000/ul, PMN 2070/ul, Li 1330/ul, reticolociti 79.70 per mille, bil. totale 4.30 mg/dl, diretta 0.93 mg/dl, LDH 226 U/l, aptoglobina 1.2 mg/dl.

25/09/25 avvia Pegcetacoplan

- 13/10/25 GB 4760/ul, Hb 10.6 mg/dl, **PLT 86000/ul**, PMN 2810/ul, Li 1440/ul, reticolociti 22.8 per mille (ULN 20), LDH 167 u/l, bil. totale 1.69 mg/dl, bil. diretta 0.44 mg/dl, aptoglobina 10.2 mg/dl.

CONDIZIONI CLINICHE GENERALI ED ESAME OBIETTIVO:

64 kg, ECOG 0. Ottime condizioni generali. Apiretico al domicilio. Riferite urine chiare, non più subittero sclerale. Nei limiti l'obiettività toracoaddominale. Non edemi declivi. Addestrato all'autosomministrazione.

- 13/11/2025 **Test di Coombs diretto e indiretto negativo**. CMF: clone EPN III 90.8% globuli rossi, 61.4% dei monociti, 77.8% dei PMN.



- 19/12/25 GB 3490/ul, Hb 10.2 g/dl, MCV 115 FL, **PLT 35000/ul**, PMN 1700/ul, Li 1310/ul, mono 400/ul, creatinina 0.82 mg/dl, bil. totale 1.46 mg/dl, ac. urico 5.9 mg/dl, **INR aPTTr, fibrinogeno nei limiti, B12 e folati in range.**
- 16/01/26 GB 3050/ul, **Hb 9.4 g/dl, PLT 22000/ul**, PMN 1120/ul, li 1550/ul, reticolociti 47 per mille.

Prednisone 1 mg/kg per 7 giorni, poi a scalare secondo beneficio clinico, reintegro B12 e folato

- **30/01/26** GB 3520/ul, Hb 8.6 g /dl, PLT 15000/ul, PMN 1380/ul, Li 1760/ul. Reticolociti 27.6 per mille.

ECOG 2. Condizioni generali scadenti oggi. Non febbre al domicilio. Alvo alterno, diuresi regolare con urine chiare. Astenia marcata. Non diatesi emorragica salvo saltuariamente gengivorragia e alcune ecchimosi. Non eventi infettivi intercorrenti.

- Dal 30/01/26 fabbisogno trasfusionale crescente fino a 2 unità GRC e 2 pool PLT/settimana.



Work-up diagnostico midollare

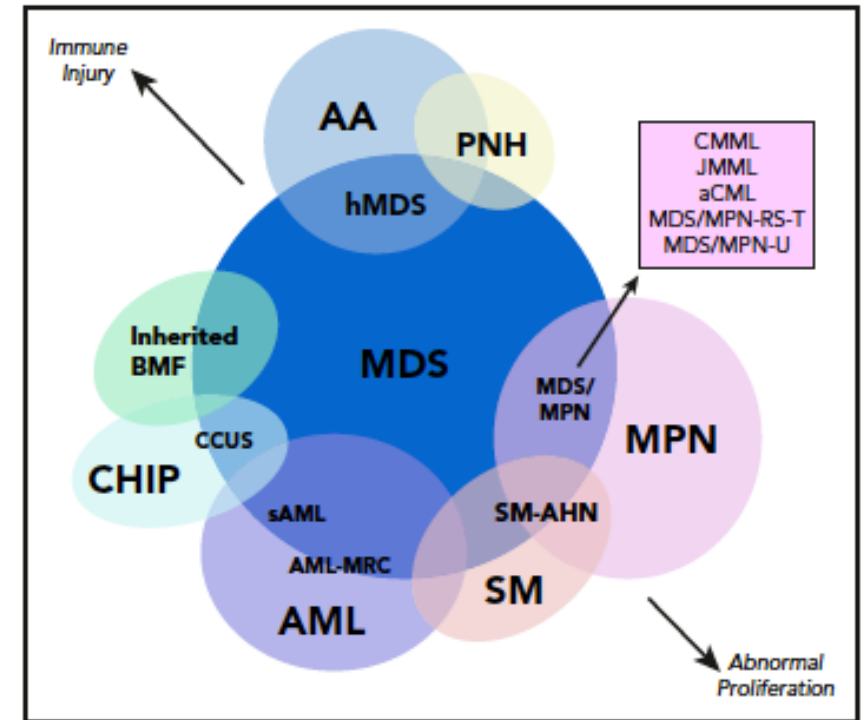
- 11/02/26 BM: Teca ossea di consistenza ridotta. si estraggono numerosi frustoli che strisciati evidenziano cellularità tendenzialmente ridotta. Seria MK assente. Serie mieloide ridotta, ma maturante fino a PMN con lieve eccesso di eosinofili. Spiccatissima displasia eritroide con forme binucleate, mitosi, picnosi. Aumento dell'infiltrato macrofagico con citoplasma abbondante infarcito di lipidi e depositi emosiderinici. Aumento della quota linfocitaria, in assenza di atipie, occasionalmente con aspetto di linfoplasmocito. Non eccesso di blasti. CONCLUSIONI: **midollo ipocellulato con displasia eritroide**.
- 11/02/26 CFM su BM: CD3+ 0.4%, non rilevate clonalità B, non eseguito tipizzazione su popolazione T.
- 11/02/26 CFM su SP per clone EPN: clone EPN III 91% dei globuli rossi, 61.5% dei monociti, 73.2% dei PMN.
- 11/02/26 Cariotipo: 46,XY [20].
- 11/02/26 NGS pannello mieloide: negativo.



Conclusioni diagnostiche:

- 23/02/26 GB 2540/uI, Hb 7.3 g/dl, PLT 9000/uI, PMN 780/uI, bil. totale 1.54 mg/dl bil. diretta 0.36 mg/dl, ALT 81 U/I, LDH 209 U/I, reticolociti 25 per mille.

- ✓ Sindrome da insufficienza midollare, diagnostica midollare non conclusiva per SAA vs MDS ipoplasica poiché il paziente rifiuta BOM.
- ✓ Esclusa tossicità da pegcetacoplan.
- ✓ Non risposta a tentativo di terapia steroidea, interrotto precocemente per intolleranza soggettiva.



Tanaka TN et al, Blood 2019

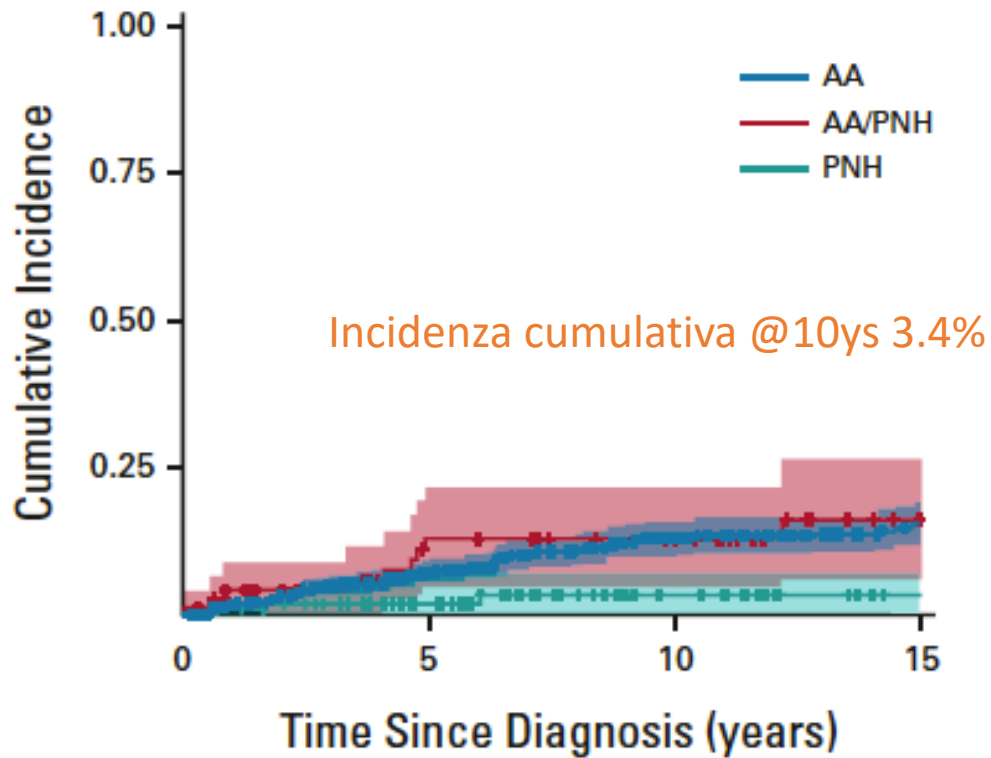
Conclusioni diagnostiche:

Pro MDS:

- Precedente aspirato suggestivo per MDS per displasia bifilare; precedente RT sul bacino 7 anni prima;

Pro AA:

- Cariotipo normale, NGS negativo (precedente mutazione **BCORL1**), midollo ipocellulato.



No. at risk:	0	5	10	15
AA	706	453	330	237
AA/PNH	73	52	43	37
PNH	103	92	72	55

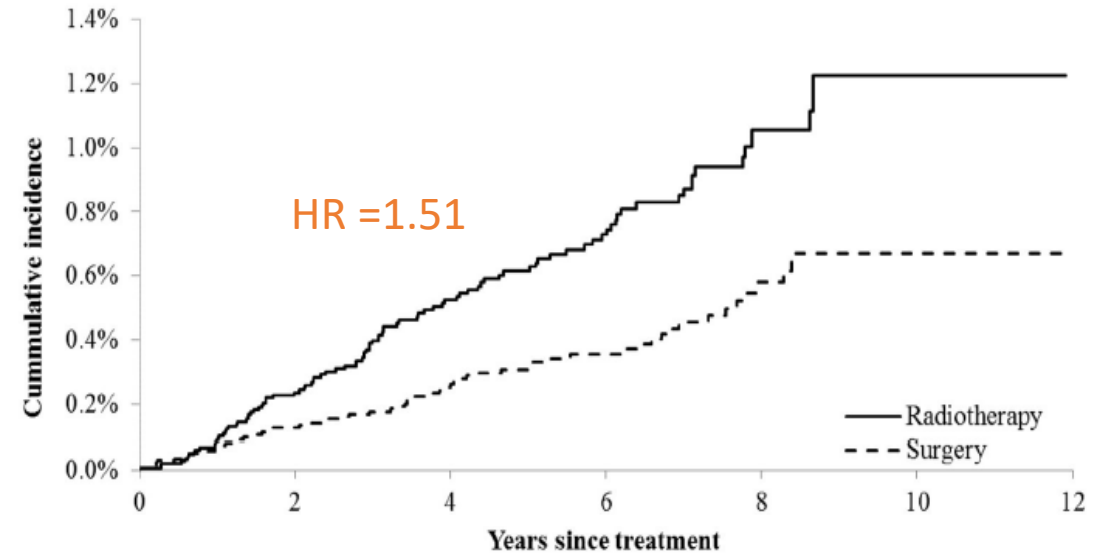
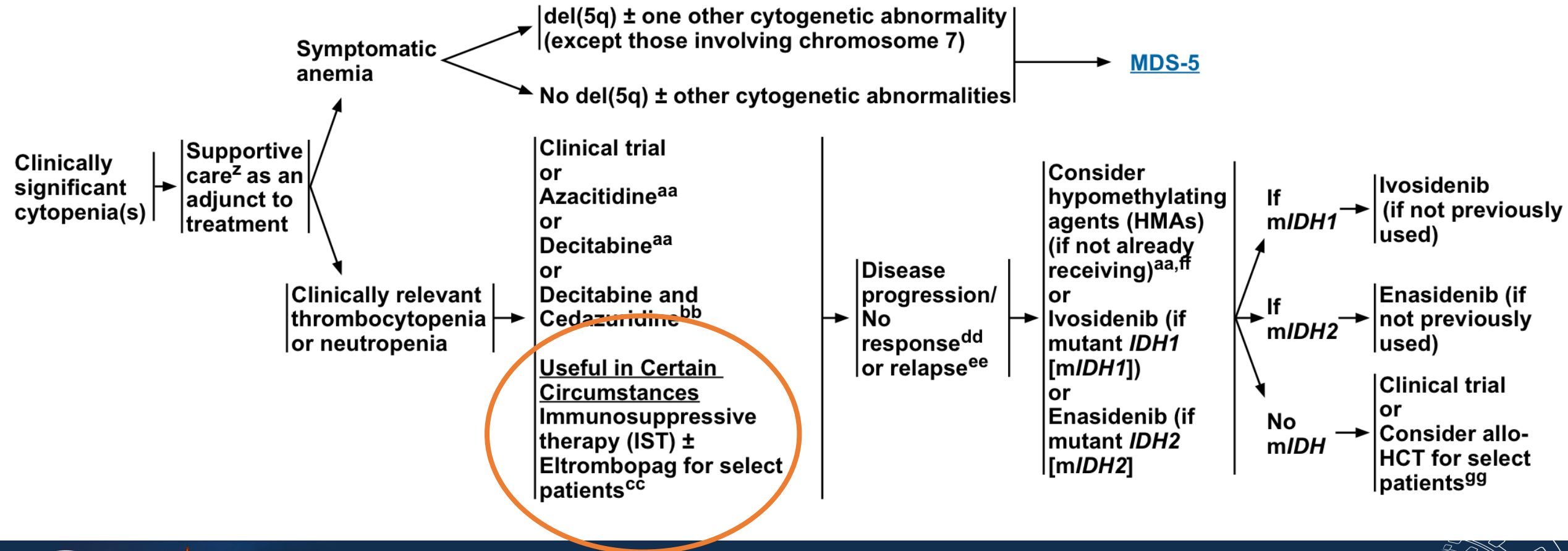


Figure 1.
Cumulative Incidence of MDS/AML among Prostate Cancer Patients

MANAGEMENT OF LOWER-RISK DISEASE (IPSS-R VERY-LOW-, LOW-, INTERMEDIATE-RISK DISEASE)^{w,x,y}

TREATMENT



28/02/26: Prosegue Pegcetacoplan 1080 mg 2 volte a settimana. Associa:

- ciclosporina con target CSAemia 150-250 mg/dl;
- epoetina 40000 UI a settimana;
- filgrastim 1 fl sc due volte a settimana;
- Profilassi antinfettive: aciclovir, bactrim, posaconazolo, cefixima.
- Accessi bisettimanali in DH per supporto trasfusionale e monitoraggio clinico.



23/03/26 Accesso in PS:

- GB 280/u, Hb 7.5 g/dl, PLT 5000/ul, PMN 120/ul, INR 1.4, ALT 75 U/l, **bil. totale 3.84 mg/dl**, diretta 1.68 mg/dl.
- Febbrile, episodio sincopale testimoniato dal quale non ha più ripreso conoscenza. Avviata copertura antibiotica empirica ad ampio spettro con piperacillina-tazobactam.
- TC CRANIO/ENCEFALO SMDC: **Ematoma profondo sinistro sovra chiasmatico associato ad un'altra piccola componente emorragica del peduncolo cerebrale di sinistra.** Discreto edema perilesionale.

Materiale: Sangue vena perif.

[0] Esame colturale aerobio :

[0] Esame colturale anaerobio :

Vedi Flacone Anaerobio
Positivo

Microorganismo isolato 1

Escherichia coli

Microorganismo isolato 1 *Escherichia coli*

Antibiotici	MIC	S//R	MIC Breakpoint		Note
			S<=	R>	
Amikacina	2	S	<= 8	> 8	
Amoxicillina/Clavulanato	16	R	<= 8	> 8	
Cefepime	<=0.12	S	<= 1	> 4	
Ceftazidime	<=0.12	S	<= 1	> 4	
Ceftazidime/avibactam	<=0.12	S	<=8	>8	
Ceftolozane/tazobactam	<=0.25	S	<= 2	>2	
Ciprofloxacina	<=0.06	S	<= 0.25	> 0.5	
Gentamicina	<=1	S	<= 2	> 2	
Imipenem/Relabactam	<=0.25	S	<=2	>2	
Meropenem	<=0.25	S	<= 2	> 8	
Meropenem/vaborbactam	<=0.5	S	<=8	>8	
Piperacillina/tazobactam	<=4	S	<= 8	> 8	
Tigecyclina	<=0.5	S	<= 0.5	> 0.5	



Qualche commento...

1. Dal 2007, con l'introduzione degli inibitori del complemento, per primo eculizumab, il tasso di sopravvivenza dei pazienti con EPN è significativamente migliorato, ed è ora comparabile a quello della popolazione generale (Kelly R et al, Blood 2011);
2. Nonostante il trattamento con C5i molti pazienti rimangono anemici per l'emergenza di una emolisi extravascolare iatrogena variamente sintomatica, con FACIT-Fatigue scores che permangono più bassi della popolazione generale (Panse J et al, 2022).
3. L'inibizione prossimale del complemento in questi pazienti comporta un incremento significativo dei livelli di emoglobina, riduzione del fabbisogno trasfusionale e miglioramento della QoL (phase 3 trial PEGASUS per pegcetacolan, phase 3 ALPHA trial per danicoplan, phase 3 APPLY-PNH per iptacoplan).
4. Dato l'incremento rischio infettivo, è cruciale che i pazienti siano regolarmente vaccinati ed educati alla prevenzione e riconoscimento delle infezioni (Biez M et al, ASH education program 2025).
5. Le neoplasie mieloidi secondarie (sMN) rimangono le più serie complicanze a lungo termine dei pazienti con AA e PNH (Gurnari C et al, 2023).

