

Bruno Nobili
Sofia M.R. Matarese
Francesca Rossi

Anemie emolitiche autoimmuni: l'esperienza del pediatra



Le anemie emolitiche autoimmuni (AEA) sono affezioni acquisite causate da autoanticorpi prodotti da un individuo contro antigeni eritrocitari presenti sulla membrana eritrocitaria dei propri globuli rossi, attivi talvolta anche contro i progenitori e/o i precursori eritroidi.

L'incidenza dell'AEA nella popolazione generale è pari a 1/80.000/anno, con un picco al di sopra dei 50 anni; al di sotto dei 20 anni invece risulta pari a 0,2/100.000/anno, con una prevalenza nei primi 4-5 anni di vita.

In età pediatrica l'AEA colpisce in particolare i lattanti ed i bambini della seconda infanzia, solitamente dopo una infezione virale, mentre negli adolescenti è più spesso secondaria, espressione di una malattia sistemica.

La classificazione delle AEA può essere fatta sulla base di numerosi criteri, quali l'isotipo o la temperatura ottimale di reazione in vitro degli autoanticorpi, ma la più semplice e razionale è quella che divide le forme in primitive e secondarie:

- AEA primitive, in cui la presenza di autoanticorpi contro i globuli rossi è l'unica alterazione evidente del sistema immunitario;
- AEA secondarie, in cui l'anemia emolitica è una manifestazione precedente, concomitante o

successiva ad altre patologie, per lo più del sistema immunitario.

Il cardine della diagnosi è la dimostrazione dell'avvenuta reazione antigene-anticorpo; Coombs nel 1945 mise a punto il test che ancora oggi è fondamentale per la diagnosi. L'impiego in diagnostica di sieri monospecifici ha permesso di precisare la natura immunochimica degli anticorpi, consentendo di definire diversi pattern di immunoproteine, importanti sia per la diagnosi che per l'indirizzo terapeutico.

La prognosi dell'AEA primitiva è solitamente buona; in generale i bambini con autoanticorpi *freddi* (IgM) presentano un decorso clinico migliore rispetto a quelli con autoanticorpi *caldi* (IgG); questi ultimi pazienti tendono ad avere una forma acuta molto più grave, che spesso richiede un trattamento aggressivo. La necessità della terapia dipende dalla gravità e dalla rapidità con cui si l'anemia si instaura. L'emolisi spesso può andare incontro ad una risoluzione spontanea. L'obiettivo dell'intervento terapeutico è la riduzione della produzione autoanticorpale e/o la diminuzione di anticorpi implicati nel meccanismo dell'emolisi.

La terapia trasfusionale non deve essere considerata un trattamento sistematico, ma da riserva-

Classificazione delle Anemie Emolitiche Autoimmuni (AEA) in età pediatrica

AEA primitive
da autoanticorpi caldi (IgG)
emoglobinuria parossistica a <i>frigore</i> (di solito IgG)
da anticorpi freddi (IgM)
AEA secondarie
malattie sistemiche autoimmuni (es. Lupus)
malattie linfoproliferative (linfomi)
immunodeficienze
infezioni (Mycoplasma,virus)
farmaci

Terapia delle Anemie Emolitiche Autoimmuni

Emotrasfusione	
Corticosteroidi:	- prednisone
	- metilprednisolone
	- desametasone
Azatioprina	
Ig e.v	
Danazolo	
Vincristina	
Ciclofosfamide	
Ciclosporina	
Plasmaferesi	
Splenectomia	
Rituximab	
Mycofenolato	

re solamente ad intervento *salvavita* a quei casi che, particolarmente all'esordio si presentano con una grave anemia acuta, segni di ipossia tissutale e/o scompenso cardiaco, in attesa che altri presidi terapeutici riducano l'entità dell'emolisi.

Nei casi di emolisi iperacuta, qualora disponibile, il plasma-exchange rappresenta una valida opportunità terapeutica, in particolare nelle forme da IgM; tale metodica necessita di un accesso venoso centrale.

I farmaci di prima scelta sono rappresentati dai corticosteroidi e dalla immunoglobuline e.v.

I corticosteroidi sono utilizzati in terapia da oltre 50 anni; il prednisone, il metilprednisolone, il desametasone vengono impiegati con diversi schemi terapeutici e sono più utili nelle forme da IgG.

Le Ig. e.v. ad alte dosi sono utilizzate in ana-

logia al razionale della terapia delle PTI; la necessità di dosi superiori a quelle utilizzate nella PTI e l'alto costo ne limitano l'utilizzo.

In alcuni casi l'AEA può essere caratterizzata da un decorso cronico e da una emolisi incontrollabile, tale da richiedere una terapia prolungata. Soprattutto nei bambini al di sotto dei due anni e negli adolescenti, il decorso clinico della malattia può mostrare resistenza agli steroidi o dipendenza ad alte dosi, con conseguente sviluppo di gravi effetti collaterali sulla crescita, sulla mineralizzazione ossea e sul sistema endocrino. La mortalità in questi bambini è intorno al 10%. La splenectomia, la somministrazione di farmaci immunosoppressori quali l'azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, danazolo, mycofenolato o di immunomodulanti quali le Ig e.v. sono stati usati singolarmente o in combinazione con lo scopo di ridurre la dipendenza dagli steroidi e controllare l'emolisi. Tali terapie, tuttavia, non sono sempre efficaci e presentano un rischio non trascurabile di gravi complicanze infettive per la grave immunosoppressione.

Negli ultimi anni è stato proposto l'impiego in terapia del rituximab che è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro l'antigene trans-membranico CD20 presente sulla superficie dei B linfociti. Utilizzato inizialmente nella terapia dei linfomi, per la sua proprietà di indurre una profonda e duratura deplezione delle cellule B e per la sua tollerabilità il rituximab ha trovato successivamente impiego nella terapia di alcune patologie autoimmuni, quali la PTI degli adulti ed in isolati casi di AEA in pazienti di età pediatrica.

Una indagine conoscitiva nell'ambito dell'AIEOP ha permesso di raccogliere dati relativi a casi di AEA degli ultimi 5 anni (2001-2006).

Hanno risposto al questionario inviato 20 centri per un totale di 112 pazienti.

I dati raccolti hanno fornito informazioni sulla età di insorgenza della malattia, il rappor-

to m/f, il tipo di AEA (primitiva o secondaria), le patologie più frequentemente responsabili di AEA secondarie, nonché il tipo di autoanticorpi (test di Coombs) e la terapia impiegata.

La valutazione delle schede proposte, per quanto riguarda i dati epidemiologici, ha dato risultati sovrapponibili a quelli della letteratura, evidenziando comportamenti terapeutici vari a seconda delle esperienze dei vari centri; di qui la necessità di un protocollo terapeutico condiviso che tenga conto delle caratteristiche peculiari della malattia nell'età evolutiva.

Bibliografia

1. Hematology of infancy and childhood Nathan and Oski's Sixth ed, W.B. Saunders Company Vol.1.
2. Perrotta S, Locatelli F, La Manna A, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 2002; 116:465-67.
3. Zecca M, Nobili B Ramenghi U, et al. Rituximab for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003;101:3857-3861.
4. Zecca M, De Stefano P Nobili B and Locatelli F. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immunemediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. *Blood* 2001;97:3995-3997.
5. Vaglio S, Arista MC, Perrone MP, Tomei G, Testi AM, Coluzzi S, Girelli G. Autoimmune haemolytic anemia in childhood: sierologic features in 100 cases. *Transfusion* 2007;47: 50-54.
6. Philippe P. Autoimmune hemolytic anemia: diagnosis and management. *Presse Med* May 2007.
7. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune haemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42: 131-136.
8. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, et al. Autoimmune haemolytic anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:309-315.
9. Hou M, Peng J, Shi Y, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003;70:353-357.
10. Elimelakh M, Dayton V, Park KS, et al. Red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia following immunosuppression with alemtuzumab, mycophenolate, and daclizumab in pancreas transplant recipients. *Haematologica* 2007;92:1029-1036.
11. Zimmer-Molsberger B, Knauf W, Thiel E. Mycophenolate mofetil for severe autoimmune haemolytic anemia. *Lancet* 1997;350: 1003-1004.