



W. Barcellini

Dipartimento di Ematologia,  
Fondazione Ospedale  
Maggiore Policlinico,  
Mangiagalli e Regina Elena,  
Milano

Email:

wbarcel@policlinico.mi.it

Tel: 02.55033426

Fax: 02.55033474

## Anemia emolitica autoimmune: l'esperienza SIE

Le anemie emolitiche autoimmuni (AEA) comprendono un gruppo eterogeneo di condizioni morbose caratterizzate dalla presenza di autoanticorpi diretti contro antigeni eritrocitari e da un quadro clinico di emolisi variabile nella sua gravità. Le AEA vengono distinte in base alle proprietà termiche dell'anticorpo, in forme da autoanticorpi *caldi*, che si legano agli eritrociti ad una temperatura intorno ai 37°C, e AEA da anticorpi *freddi*, che possiedono un optimum di reazione a 4°C e che comprendono due entità cliniche distinte, la malattia da agglutinine fredde (CHD; cold hemagglutinin disease) e la emoglobinuria parossistica a frigore. Da un punto di vista clinico le AEA vengono distinte in forme primitive (idiopatiche) e secondarie ad altre condizioni morbose, fra cui malattie infettive, autoimmuni e neoplastiche. In particolare, l'AEA da anticorpi *freddi* rappresenta una complicanza osservata frequentemente nelle sindromi linfoproliferative (SLP), quali i linfomi non Hodgkin (LNH) e la leucemia linfatica cronica (LLC), con una prevalenza variabile nelle diverse casistiche dal 10 al 40% dei casi.<sup>1</sup>

Il cardine diagnostico delle AEA è rappresentato dalla positività del test dell'antiglobulina

diretto (TAD) o test di Coombs, eseguito mediante agglutinazione con antisieri polispecifici e monospecifici (anti-IgG, IgM o IgA o anti-frazioni complementari) (Tabella 1). Oltre alla classica agglutinazione, relativamente poco sensibile, esistono altre metodiche per rivelare anticorpi antieritrocitari, quali il test di consumo del complemento, vari test immunoradiometrici, ELISA o citofluorometrici e il test all'antiglobulina in fase solida, generalmente più sensibili della classica agglutinazione. La maggioranza dei pazienti affetti da AEA presenta un TAD positivo, tuttavia, in una piccola percentuale di casi (circa il 10%), nessuna delle metodiche tradizionali è in grado di dimostrare la presenza di anticorpi antieritrocitari.<sup>1</sup> In questi ultimi casi viene posta diagnosi di AEA TAD-negativa dopo esclusione di altre cause di emolisi e in base alla risposta clinica alla terapia steroidea. Nelle AEA TAD negative può essere di aiuto l'uso del TAD dopo stimolazione mitogenica (Mitogen Stimulated-Direct Antiglobulin Test, MS-DAT).<sup>2,3</sup>

Nella Tabella 1 sono riportate alcune delle caratteristiche degli anticorpi anti-eritrocitari. Il quadro clinico delle AEA è caratterizzato da una notevole variabilità in termini di esordio, manifestazioni

cliniche e decorso, da insidioso a fulminante. Le AEA, indipendentemente dalle caratteristiche dell'autoanticorpo, presentano anemia tendenzialmente macrocitica di grado estremamente variabile (emoglobina da 3 g/dL nelle forme più gravi fino a valori pressoché normali), reticolocitosi, moderata iperbilirubinemia prevalentemente di tipo indiretto, consumo di aptoglobina, possibile rialzo di LDH e, occasionalmente nelle forme iperacute e massive, emoglobinemia, emoglobinuria ed emosiderinuria. Le CHD sono caratterizzate da agglutinazione ed emolisi delle emazie nelle sedi corporee dove la temperatura raggiunge quella di reazione dell'anticorpo e quindi acrocianosi e fenomeni vasomotori nella microcircolazione superficiale (mani, piedi, orecchie, naso, etc.), scatenati per lo più dall'esposizione al freddo. L'emoglobinuria parossistica a frigore è stata classicamente descritta in passato in associazione alla sifilide. Attualmente si osserva frequentemente nei bambini a seguito di malattie infettive virali, ed è caratterizzata da un esordio acuto, saltuariamente grave e da anemia di grado severo con emoglobinuria. I sintomi clinici sono dominati dall'emolisi intravascolare determinata dall'emolisina bifasica di Donath-Landsteiner, un anticorpo di classe IgG che si lega agli eritrociti a basse temperature (4°C) e determina emolisi a 37°C. Il quadro clinico è caratterizzato da malessere generale, brividi, febbre, crampi, dolori lombari e addominali,

fenomeni vasomotori ed orticaria perlopiù a seguito di una esposizione a basse temperature.

La definizione del tipo e delle caratteristiche termiche dell'autoanticorpo è di fondamentale importanza in quanto determina un diverso approccio terapeutico alla AEA. A prescindere dalle forme di AEA secondarie, in cui la terapia è quella della malattia di base, nelle forme idiopatiche da anticorpi caldi la terapia di prima scelta è rappresentata dai corticosteroidi. Viceversa nelle CHD i corticosteroidi sono usualmente inefficaci e la misura terapeutica più utile nelle forme non gravi resta la protezione dal freddo. Se la terapia si dimostra inefficace, vi è indicazione ad un trattamento di seconda linea, che prevede la scelta fra la splenectomia e l'uso di farmaci citotossici e immunosoppressori (tra i quali azatioprina, ciclofosfamide, 6-mercaptopurina e 6-tioguanina). Le forme refrattarie alla terapia di prima e seconda linea (circa il 5-10%) rappresentano spesso un problema medico critico. In particolare vanno ricordate le rare forme con reticolocitopenia e quelle da anticorpi di classe IgM caldi, per le quali sono riportate diverse segnalazioni fatali.<sup>4-6</sup> In generale, le opzioni terapeutiche delle AEA refrattarie sono tuttora oggetto di dibattito e non vi sono Linee Guida o raccomandazioni *evidence-based medicine*. Trovano indicazione farmaci per via parenterale (boli di steroide, ciclofosfamide e/o vincristina), gammaglobuline per via endovenosa, plasmateresi

Tabella 1. Caratteristiche degli anticorpi anti-eritrocitari

	<i>Caldi</i>	<i>Freddi</i>
classe di Ig	IgG	IgM
sottoclasse	IgG1 (IgG3, IgG2)	IgM1 (90%)
catena leggera	κ e λ	spesso monotipica κ
mobilità elettroforetica	banda gamma lunga (policlonale)	spesso banda monoclonale
temperatura ottimale d'azione	37°C (range da 0 a 40°C)	4°C (range da 4 a 34°C)
fissazione del complemento	non comune	frequente
test di Coombs diretto	positivo IgG (C3)	positivo C3
tipo di emolisi in vivo	extravascolare	intravascolare ed extravascolare
sede prevalente di distruzione dei GR	milza	fegato (milza)
specificità antigenica	anti-Rh	anti-I/i

e, se l'anemia è molto severa e clinicamente non sopportata dal paziente, la trasfusione di sangue, che deve essere, comunque, rimandata quanto più possibile.

Fra le opzioni terapeutiche più recenti e maggiormente promettenti vi sono rituximab (anti-CD20) e alemtuzumab (anti-CD52), particolarmente interessanti per le CHD che sono spesso refrattarie alle terapie convenzionali e associate a SLP e LLC, malattie in cui l'efficacia dei suddetti anticorpi monoclonali è ampiamente riconosciuta. Mentre l'esperienza con alemtuzumab è per ora incoraggiante ma limitata,<sup>7</sup> quella con rituximab riguarda ormai più di 10 anni, in AEA pediatriche e dell'adulto, primitive o secondarie a SLP, LLC, altre malattie autoimmuni e anche in AEA post-trapianto di midollo.<sup>8-16</sup> Tuttavia l'esiguità e la non omogeneità delle casistiche studiate (patologie concomitanti, precedenti trattamenti, dosi e tempi della somministrazione del farmaco), nonché le diverse modalità di definizione della risposta e della durata della risposta stessa, rendono particolarmente difficile la valutazione dell'efficacia terapeutica. Recentemente i 92 casi pubblicati in letteratura (di cui 34 case reports e 5 serie di pazienti) sono stati oggetto di analisi cumulativa,<sup>17, 18</sup> utilizzando criteri unici per la valutazione della risposta. Nelle forme da anticorpi caldi, il farmaco induce una risposta completa (RC, definita come incremento di Hb >2 g/dL e Hb >12 g/dL, negativizzazione di tutti gli indici emolitici, compreso DAT, e indipendenza trasfusionale) nel 28% e una risposta parziale (RP, definita come incremento di Hb >2 g/dL con Hb 10-12 g/dL e riduzione del 50% del fabbisogno trasfusionale e degli indici emolitici) nel 44% dei casi; analoghi risultati si osservano nelle CHD (RP 29%, RP 42%); l'efficacia non varia in relazione alle terapie concomitanti (metà dei casi in monoterapia, un terzo circa in associazione con corticosteroidi e un sesto con chemioterapia), alla precedente splenectomia, ed ha una

durata media di un anno.

In conclusione, le AEA sono una patologia caratterizzata frequentemente da una facile diagnosi e da una buona risposta alla terapia convenzionale. Tuttavia, esistono casi di diagnosi difficile o refrattari alla terapia di prima e seconda linea che rappresentano un problema medico critico, soprattutto per l'assenza di Linee Guida. È auspicabile che l'uso degli anticorpi monoclonali, attualmente riservato alle forme resistenti a diverse precedenti linee terapeutiche, possa avvenire il più precocemente possibile nella storia naturale della malattia.

---

## Bibliografia

1. Petz LD and Garratty G. Immune hemolytic anemias. New York: Churchill Livingstone, 2004.
2. Barcellini W, Clerici G, Montesano R et al. In vitro quantification of anti-red blood cell antibody production in idiopathic autoimmune haemolytic anaemia: effect of mitogen and cytokine stimulation. *Br J Haematol* 2000;111:452-460.
3. Barcellini W, Montesano R, Clerici G et al. In vitro production of anti-RBC antibodies and cytokines in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2002;71:177-183.
4. Conley CL, Lippman SM, Ness P. Autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia. A medical emergency. *JAMA* 1980; 244:1688-1690.
5. Friedmann AM, King KE, Shirey RS et al. Fatal autoimmune hemolytic anemia in a child due to warm-reactive immunoglobulin M antibody. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20: 502-505.
6. Nowak-Wegrzyn A, King KE, Shirey RS et al. Fatal warm autoimmune hemolytic anemia resulting from IgM autoagglutinins in an infant with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:250-252.
7. Willis F, Marsh JC, Bevan DH et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol* 2001;114:891-898.
8. Lee EJ, Kueck B. Rituximab in the treatment

- of cold agglutinin disease. *Blood* 1998;92: 3490–3491.
9. Zaja F, Russo D, Fuga G, et al. Rituximab in a case of cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2001;115:230–233.
  10. Berentsen S, Tjonnfjord GE, Brudevold R, et al. Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2001;115:79–83.
  11. Engelhardt M, Jakob A, Ruter B, et al. Severe cold hemagglutinin disease (CHD) successfully treated with rituximab. *Blood* 2002;100: 1922–1923.
  12. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003;101:38573861.
  13. Gupta N, Kuvaru S, Patel D, et al. Rituximab based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16: 2092–2095.
  14. Trape G, Fianchi L, Lai M, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for refractory hemolytic anemia in patients with lymphoproliferative disorders. *Haematologica* 2003;88: 223–225.
  15. Perotta 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: 465–467.
  16. Ship A, May W, Lucas K. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy for autoimmune hemolytic anemia following T cell depleted haploidentical stem cell transplantation. *Bone Marrow Trans* 2002;29: 365–366.
  17. Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenias. *Eur J Haematol* 2004;72:79–88.
  18. Frame JM, Fichtner R, McDevitt PW. Rituximab for the treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: an analysis of literature reports in 92 patients. *Blood* 2004; 104:16b, abstract #3721.