

Terapia delle AEA

AEA da anticorpi caldi

AEA da anticorpi freddi

AEA da emolisine bifasiche

Terapia delle AEA

corticosteroidi

**azatioprina, CTX, VCR,
6-MP, 6-TG**

splenectomia

Ciclosporina

**Rituximab
Campath-1
micofenolato
trapianto di midollo**

**trasfusione
immunoglobuline e.v.
plasmaferesi**

Terapia delle AEA da anticorpi caldi

prednisone (1-1.5 mg/kg/die o 40-60mg/m² p.o.) per 3-4 settimane, poi scalo di 5-10 mg/settimana in 6-12 mesi

Risposta inadeguata o assente agli steroidi (10-15 mg/kg/die)

Splenectomia

- Risposta immediata
 - Completa 50-60%
 - Parziale 25-30%
- Non predittori di efficacia
- Rischio operatorio
- Rischio infettivo

Citotossici-immunosoppressori

Azatioprina 80 mg/m²
Ciclofosfamide 60 mg/m²
Altri (Vincristina, 6-MP, 6-TG)
Ciclosporina 5 mg/kg/die

- Risposta ritardata
- Effetti indesiderati

Ciclosporina nelle AEA da anticorpi caldi

**Molto usata nelle citopenie immuni, incluso le AEA
Sono riportati molti “case reports” aneddatici
Non esistono studi clinici controllati**

Induce RC in 3/4 AEA

Emilia G, Br J Haematol 1996 May;93(2):341-4

**Aumenta la percentuale di RC e riduce le recidive in
associazione con lo steroide.**

Liu H, Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2001 Nov;22(11):581-3.

Zhang Y, Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 1998 Nov;19(11):573-5.

**Il paziente che non ha risposto alle terapia
steroidica, alla splenectomia e agli
immunosoppressori rappresenta spesso un
problema terapeutico critico**

**boli di steroide (metilprednisolone 10-15
mg/kg/die per 3 giorni) e/o
ciclofosfamide (800-1000 mg/m² ogni 3-4
settimane)
vincristina (2 mg ogni 3-4 settimane)**

**gammaglobuline per via endovenosa (400
mg/kg/die per 5 giorni o dosi maggiori 1 g/kg/die
per 1 o 2 giorni
plasmaferesi
trasfusione**

Revisione di 73 casi di AEA da anticorpi caldi trattati con Ig e.v.

(Flores G., et al, Am J Hematol, 1993; 44:237)

Il trattamento con immunoglobuline e.v. nelle AEA ha una efficacia globale del 40%, tendenzialmente migliore nei casi pediatrici (54,5%) rispetto agli adulti (37%)

Terapia delle AEA da anticorpi caldi con Danazolo

	N.	Risposta (%)	
		ottima/buona	mediocre
AEA idiopatiche	13	77	23
AEA secondarie	15	60	40

Da Alm Ys . Acta Hematol, 1990; 84:122

Terapia delle AEA da anticorpi freddi

Inefficaci corticosteroidi
Inefficace la splenectomia

Chlorambucil
Interferon α
Ciclofosfamide (+ Fludara)

Malattia di base
Protezione dal freddo
Terapia di supporto

Rituximab
Campath-1
Plasmaferesi
Trasfusione

Rituximab nella terapia delle AEA da anticorpi caldi e freddi

- **analisi cumulativa dei 13 lavori comparsi in letteratura su un totale di 64 casi, comprendenti sia AEA primitive che secondarie a forme linfoproliferative**
- **risposta completa nel 62% e parziale nel 29% dei casi**
- **durata di remissione mediana di 10 mesi (follow-up da 4 a 32 mesi)**

Risposta complessiva 58/64: 91%

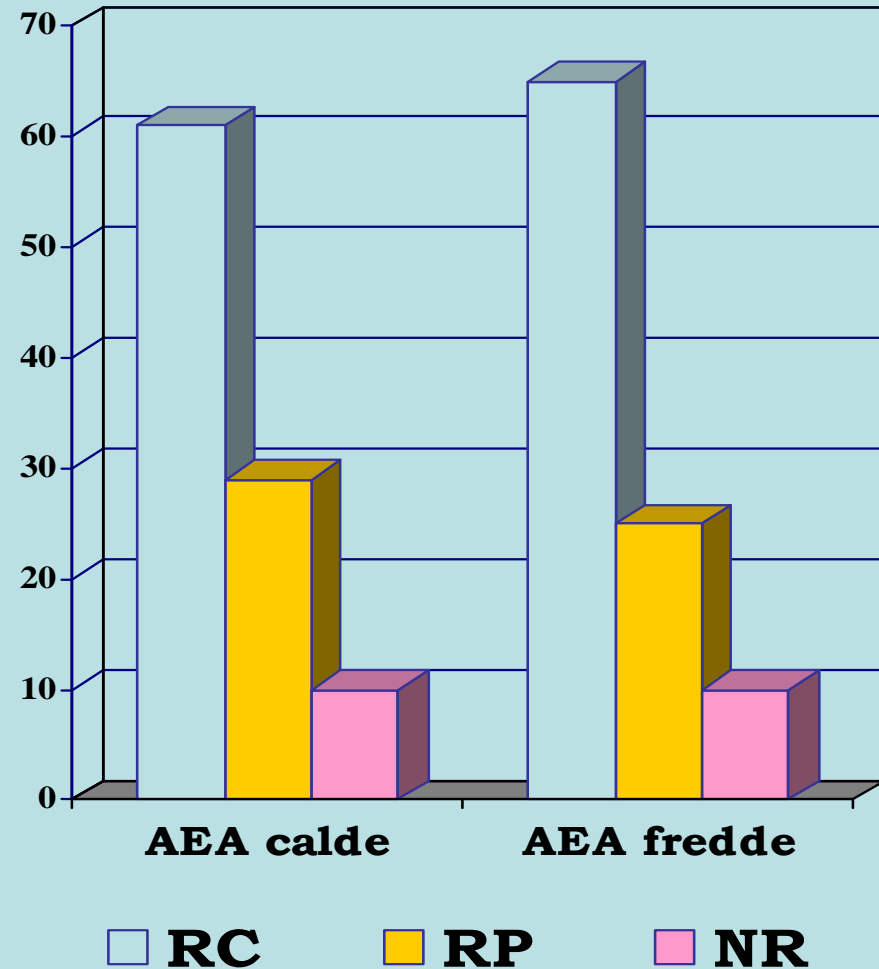
Rituximab nella terapia delle AEA da anticorpi caldi e freddi

AEA da Ab caldi

RC in 27/44 pz (61%)
RP in 13/44 pz (29%)
NR in 4/44 pz (10%)

AEA da Ab freddi

RC in 13/20 pz (65%)
RP in 5/20 pz (25%)
NR in 2/20 pz (10%)



Trattamento con Campath-1H nelle AEA

**In 4 pazienti con AEA refrattaria si è osservato
1 RC, 2 RP (risparmio di steroide o trasfusioni)
e 1 NR con decesso; follow up mediano 10 mesi)**

**F. Willis J. British Journal of Haematology,
2001; 114: 891,**

**In 14 su 20 pazienti con varie citopenie
immuni (AEA, ITP, PRCA) si è osservata una
risposta terapeutica**

Marsh JC. Cytotherapy. 2001;3:189-95

Risposta complessiva 17/24: 70%

Terapia con micofenolato nelle AEA

4 pazienti con AEA e 6 con ITP hanno dimostrato una RC o una buona RP

Howard, Br J Haematol. 2002;117:712-5

1 paziente con AEA secondaria a mielodisplasia ha mostrato una RC

Lin JT, Ann Hematol. 2002; 81:723-6

2 pazienti con AEA in corso di LES hanno mostrato una buona RP

Alba P, Lupus. 2003;12:633-5

La plasmaferesi nelle AEA

- **Il beneficio terapeutico della plasmaferesi è sostenuto da un livello di evidenza V**
- **Revisione della letteratura degli ultimi anni su AEA, ITP, TTP, trombocitopenia da eparina, post-trasfusionale e da antifosfolipidi**
- **Non esistono studi clinici controllati, anche per la rarità delle patologie, ma solo segnalazioni aneddotiche**

von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. Therap Apher Dial. 2003;7:127-40

La trasfusione nelle AEA

- **rimandata quanto più possibile**
- **indicazione: anemia severa e clinicamente non sopportata dal paziente**
- **i test di compatibilità positivi dovuti all'autoanticorpo possono mascherare alloanticorpi**
- **è importante individuare possibili coesistenti alloanticorpi eritrocitari, responsabili di severe reazioni trasfusionali emolitiche**
- **in caso di impossibilità a reperire sangue compatibile è meglio trasfondere emazie con la specificità antigenica dell'autoanticorpo che rischiare una alloimmunizzazione**

Trapianto di midollo nelle AEA

Autore	Diagnosi	Età / sesso / tipo	Esito
---------------	-----------------	---------------------------	--------------

Autologo

Martino (1997)	S.Evans	25/F/PBSC	decesso
Musso (1998)	S.Evans+LES	17/F/PBSC	RC
Jindra (1999)	AEA+ LLC	48/M/PBSC	RC
De Stefano (1999)	AEA+Tal. Int.	12/M/PBSC	recidiva
Paillard (2000)	AEA	8/M/PBSC	CR
Seeliger(2001)	AEA	6/M/PBSC	RP

Allogenico

Raetz(1997)	S.Evans	5/M/HLA-id	RC
De Stefano (1999)	AEA+Tal. Int.	12/M/unrel	RC
Oyama (2001)	S.Evans	25/M/HLA-id	RC

Segnalazioni della letteratura di AEA fatali

Nowak-Wegrzyn, J Pediatr Hematol Oncol. 2001;23:250-2

Mainwaring, Br J Haematol. 2000 Jun;109:641-3

Friedmann J Pediatr Hematol Oncol. 1998;20:502-5

Keung, Bone Marrow Transplant. 1997;20:1099-101

Garratty, Vox Sang. 1997;72:124-30

Mandigers, Neth J Med. 1996;49:209-11

Tertian, Hematol Cell Ther. 1996;38:359-60

Gologan, Rom J Intern Med. 1996;34:149-54

Majumdar Leuk Lymphoma 1995 Dec;20:169-72

Shirey, Vox Sang. 1987;52:219-22

Johnson, Acta Paediatr Scand. 1976;65:375-9

Le AEA: conclusioni

Le AEA sono comunemente una patologia di relativa facile diagnosi e terapia, con una prognosi favorevole

Esistono tuttavia casi fortunatamente rari di difficile diagnosi o di refrattarietà alle terapie standard che costituiscono una patologia seria per il paziente e di impegno per il medico

Sono auspicabili protocolli diagnostici e terapeutici nonché trials clinici controllati con i nuovi farmaci per le forme di AEA più “difficili”