

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Novembre 2007

numero 9

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Anemia emolitica autoimmune in un bambino di 7 anni con colite ulcerosa

Cristina Brondello, Monica Lorusso, Elena Pozzi,
Francesca Bronzini, Francesca Mangiantini, Maurizio de
Martino, Paolo Lionetti

Prima Clinica Pediatrica, Ospedale Meyer, Firenze

Indirizzo per corrispondenza: paolo.lionetti@unifi.it

Autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis: a case report

Key words: Ulcerative colitis, Haemolytic anemia, Treatment

Summary We report a case of a 7 year-old patient with a 4-year history of severe steroid-refractory Ulcerative Colitis (UC) which had been controlled with cyclosporine and azathioprine, who was admitted to our Clinic because of jaundice. At time of admission mild intestinal bleeding was occasionally present on azathioprine and mesalazine. Investigations revealed hyperbilirubinemia, Coombs-positive haemolytic anemia (AIHA) (Hb 7.5 g/dl). IVIG (1 gr/kg/day for 3 days) and oral prednisone (2 mg/kg/day) were prescribed with clinical improvement. Four weeks later, while on oral steroids (1 mg/kg/day) and azathioprine, a new haemolytic crisis occurred (Hb 6.7 g/dl) refractory to IVIG (1 gr/kg/day for 3 days) and methylprednisolone pulses. Colonoscopy showed active mucosal lesions. Oral cyclosporine was then introduced with complete remission of GI bleeding and partial improvement of AIHA; after 6 months, controlled chronic haemolysis and positive Coombs test persist with mild anaemia.

SOMMARIO

Riportiamo un caso di un bambino di 7 anni affetto dall'età di 3 anni da Rettocolite Ulcerosa, refrattaria alla terapia steroidea, per la quale è stata necessaria terapia immunosoppressiva con azatioprina e ciclosporina. Il bambino è stato ricoverato presso il nostro ospedale per ittero. Al momento del ricovero veniva riferita saltuaria ematochezia. Gli esami ematici eseguiti hanno mostrato anemia emolitica autoimmune Coombs positiva (Hb 7,5 g/dl). E' stata quindi intrapresa terapia con Immunoglobuline e.v (1 g/kg/die per 3 giorni) e prednisone per os (2 mg/kg/die) con miglioramento del quadro clinico. Quattro settimane dopo, in corso di terapia steroidea con prednisone a 1 mg/kg/die e azatioprina, il bambino ha presentato una nuova crisi emolitica (Hb 6,7 g/dl), refrattaria alla terapia con immunoglobuline e.v. e ai boli di metilprednisolone. La colonscopia ha mostrato un quadro di attività di malattia. E' stata pertanto intrapresa terapia con ciclosporina per os con completa remissione della sintomatologia intestinale e parziale miglioramento del quadro ematologico.

Dopo circa 18 mesi dall'esordio persiste un'emolisi cronica controllata, test di Coombs positivo con lieve anemia.

CASO CLINICO

Un bambino di 7 anni con **Colite Ulcerosa** (CU) viene ricoverato per l'improvvisa comparsa di ittero. Il bambino presenta, dall'età di 3 anni, una storia di CU refrattaria alla terapia steroidea che ha necessitato di terapia immunosoppressiva con azatioprina e ciclosporina con buon controllo della malattia. Al momento del ricovero il bambino presentava occasionale ematochezia ed era in terapia con azatioprina e mesalazina.

All'esame obiettivo presentava pallore e ittero, non evidenza di epatosplenomegalia, linfadenomegalia o masse addominali.

Gli esami ematici rivelavano un'anemia emolitica: Hb: 7,5 g/dl con elevata conta reticolocitaria (24%), iperbilirubinemia indiretta (8,2 mg/dl), aumento della lattato deidrogenasi (1787 U/l) e bassi livelli di aptoglobina. Nella norma la funzionalità epatica. Il test di Coombs è risultato positivo confermando il sospetto di anemia emolitica autoimmune. E' stata intrapresa terapia con Immunoglobuline endovena (1 g/kg/die per 3 giorni) e prednisone per via orale (2 mg/kg/die) con miglioramento clinico.

Quattro settimane dopo, in corso di terapia steroidea (prednisone a 1 mg/kg/die) e azatioprina, il bambino ha nuovamente presentato una crisi di anemia emolitica (Hb 6,7 g/dl) refrattaria al trattamento con Immunoglobuline e.v. (1 g/kg/die per 3 giorni) e ai boli di metilprednisolone. La colonscopia eseguita ha mostrato un quadro di CU in fase di attività. E' stata quindi iniziata terapia con ciclosporina per os con completa remissione della sintomatologia intestinale e un parziale miglioramento dell'anemia emolitica autoimmune; dopo 18 mesi dall'esordio il bambino continua a presentare un quadro di emolisi cronica controllata con una moderata anemia, iperbilirubinemia indiretta e persistente positività del test di Coombs, che non ha necessitato di terapia.

DISCUSSIONE

Complicanze ematologiche gravi sono state spesso descritte in pazienti con CU. L'associazione tra CU e anemia emolitica autoimmune è piuttosto rara, ma ben documentata negli adulti: il primo caso è stato descritto da Lober¹ nel 1995.

La prevalenza della anemia emolitica autoimmune in corso di colite ulcerosa varia da 0,2% a 1,7%²⁻⁴. Sembra che l'incidenza sia maggiore nel sesso femminile mentre l'età non sembra avere un ruolo importante³⁻⁵.

L'anemia emolitica autoimmune può precedere, accompagnare o essere successiva alla diagnosi di CU. In quest'ultimo caso l'anemia emolitica si presenta generalmente in fase di

attività della CU e il suo andamento è strettamente dipendente da quello della patologia intestinale associata. Sono stati inoltre descritti 2 casi in cui l'anemia emolitica autoimmune è esordita a distanza di alcuni anni dalla colectomia⁶.

Il 2% dei pazienti con colite ulcerosa presenta positività degli anticorpi diretti contro i globuli rossi pur in assenza di emolisi⁷.

L'eziologia dell'anemia emolitica autoimmune nei pazienti con CU non è completamente conosciuta. La presenza di anticorpi anti-eritrociti in soggetti affetti da CU in assenza di emolisi suggerisce che la mucosa colica danneggiata possa determinare l'assorbimento di antigeni non eritrocitari e il conseguente sviluppo di anticorpi che cross reagiscono verso i globuli rossi del paziente^{3,8,9}.

Yates ha dimostrato che le cellule mononucleate del colon sono in grado di produrre anticorpi che cross-reagiscono con i globuli rossi, a conferma dell'ipotesi che il colon possa essere la fonte di tali autoanticorpi¹⁰.

Il caso da noi riportato è il primo descritto in età pediatrica.

Il trattamento di prima scelta nell'anemia emolitica autoimmune in pazienti con CU è un approccio conservativo con alte dosi di steroidi; una risposta parziale o completa è stata riportata tuttavia in più del 40% dei pazienti¹¹. La terapia con immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) risulta efficace in circa il 40% dei casi; due fattori sembrano essere importanti nel determinare il successo della terapia con immunoglobuline: la presenza di epatomegalia (sia in presenza che in assenza di splenomegalia) e bassi livelli di emoglobina pre-trattamento. Una migliore risposta alle IVIG è stata inoltre riportata nei bambini¹².

In caso di fallimento è giustificabile associare farmaci immunosoppressivi. Le opinioni sono controverse nel caso di anemie emolitiche refrattarie^{13,14}.

La splenectomia dovrebbe essere considerata in pazienti con colite ulcerosa in remissione o in fase di lieve attività e con emolisi refrattaria al trattamento farmacologico; la colectomia totale dovrebbe invece essere riservata ai pazienti non responsivi alla splenectomia o con grave CU refrattaria. Il Rituximab, un anticorpo monoclonale antiCD20, che provoca la deplezione dei B linfociti e quindi la produzione di IL10, è stato usato per le anemie emolitiche refrattarie in età pediatrica^{15,16} con buoni risultati. Il suo uso è tuttavia gravato da numerosi effetti collaterali¹⁷. Recentemente Goetz ha descritto il caso di un paziente affetto da CU, per la quale è stata intrapresa terapia con Rituximab che ha portato tuttavia a un peggioramento della patologia¹⁸.

CONCLUSIONI

Questo caso rappresenta il primo descritto di associazione tra CU e anemia emolitica autoimmune in età pediatrica. L'anemia emolitica autoimmune è comparsa a distanza di 4 anni dall'esordio della CU e il quadro emolitico sembra essere solo parzialmente correlato all'attività della malattia intestinale, persistendo un'emolisi cronica pur in assenza di sintomatologia gastrointestinale. Il trattamento di prima scelta nell'anemia emolitica autoimmune in pazienti con CU deve essere

conservativo con alte dosi di steroidi o con immunoglobuline, essendo queste ultime efficaci nella maggior parte dei pazienti, soprattutto in età pediatrica.

La splenectomia, le terapie immunosoppressive come l'azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, devono essere riservate ai casi corticodipendenti o nel caso di importanti effetti collaterali della terapia steroidea. La colectomia è indicata invece nei casi di anemia emolitica refrattaria alla splenectomia o nei casi di CU refrattaria.

Il Rituximab, un anticorpo monoclonale antiCD20, è stato usato per le anemie emolitiche refrattarie in età pediatrica. Nel nostro caso abbiamo deciso di non intraprendere tale trattamento per una recente segnalazione di importante peggioramento della CU dopo terapia con tale anticorpo in un caso clinico.

Bibliografia

- Lorber M, Schwartz LI, Wasserman LR. Association of antibody-coated red blood cells with ulcerative colitis. *Am J Med* 1955;19:887-96.
- Edwards F, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1964;5:1-22.
- Gumaste V, Greenstein AJ, Meyers R, et al. Coombs-positive autoimmune haemolytic anemia in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1989;34(9):1457-61.
- Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Kyriakou D, Fragkiadakis N, Manousos N. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92(10):1872-4.
- Tavela VF, Fraga J, Carvalho J, et al. Autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis: A case report with review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:445-7.
- Iwana T, Imajo M, Mishima Y. Coombs-positive autoimmune haemolytic anemia in ulcerative colitis: A report of two cases. *Jpn J Surg* 1991;21:341-3.
- Poulsen LO, Feund L, Lylloff K, et al. Positive Coombs test associated with ulcerative colitis: A prevalence study. *Acta Med Scand* 1988;223:75-8.
- Iwana T, Imajo M, Mishima Y. Coombs-positive autoimmune haemolytic anemia in ulcerative colitis: A report of two cases. *Jpn J Surg* 1991;21:341-3.
- Ramakrishna R, Manoharan A. Auto-immune haemolytic anaemia in ulcerative colitis. *Acta Haematol* 1994;91(2):99-102.
- Yates P, Macht LM, Williams NA, et al. Red Cell autoantibody production by colonic mononuclear cells from a patient with ulcerative colitis and autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 1992;82:753-6.
- Veloso FT, Fraga J, Carvalho J, Dias LM, Salgado MC. Autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis. A case report with review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1991;13(4):445-7.
- Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Busnel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol* 1993;44(4):237-42.
- Hernandez F, Linare M, Ferrer L, et al. Auto-immune haemolytic anemia in ulcerative colitis: report of three cases.

Acta Haematol 1994;91(4):213-4.

- Snook JA, Jewell DP. Management of the extraintestinal manifestations of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Semin Gastrointest Dis* 1991;2:115-25.
- Gottardo NG, Baker DL, Willis FR. Successful induction and maintenance of long-term remission in a child with chronic relapsing autoimmune hemolytic anemia using rituximab. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20(7):557-61.
- Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003;101(10):3857-61.
- Larrar S, Guitton C, Willems M, Bader-Meunier B. Severe hematological side effects following Rituximab therapy in children. *Haematologica* 2006;91(8 Suppl):ECR36.
- Goetz M, Atreya R, Ghalibafian M, Galle PR, Neurath MF. Exacerbation of ulcerative colitis after rituximab salvage therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(11):1365-68.