



Su di un caso di aplasia eritroblastica pura

Federica Quaglia, Luca Roma, Stella Provini, Francesca Bellistri, Luca Dezzani,
Agnese Filocco, Rosangela Invernizzi, Carlo Luigi Balduini

Clinica Medica III, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Su di un caso di aplasia eritroblastica pura

L'aplasia eritroblastica pura rappresenta una patologia rara, caratterizzata da anemia normocromica/normocitica o normocromica/macrocitica, reticolocitopenia marcata ed ipoplasia o aplasia eritroblastica isolata a livello midollare. I precursori granulocitari ed i megacariociti mostrano invece in genere normali caratteristiche di maturazione. Le diverse forme di tale patologia sono attualmente classificate come condizioni congenite ed acquisite. In base alle indagini sierologiche ed al quadro midollare del caso riportato abbiamo posto diagnosi di aplasia eritroblastica pura acquisita ed intrapreso terapia steroidea con progressiva normalizzazione dell'esame emocromocitometrico.

About a case of pure red cell aplasia

Pure red cell aplasia is a rare disease characterized by normochromic-normocytic or normochromic-macrocytic anemia, marked reticulocytopenia and almost complete absence of red cell progenitors in the bone marrow. In most cases the white blood cells and megakaryocytic series show normal development. Up today the various forms of this disease are classified as congenital and acquired conditions. The sierological setting and the bone marrow characteristics of the reported case led to the diagnosis of acquired pure red cell aplasia. We started a steroid therapy and the patient achieved a progressive normalization of the hemoglobin levels.

Introduzione

L'aplasia eritroblastica pura rappresenta una patologia rara caratterizzata da anemia normocitica/normocromica o macrocitica/normocromica, reticolocitopenia marcata ed ipoplasia/aplasia dei progenitori eritroidi midollari [1]. Nella maggior parte dei casi i precursori granulocitari ed i megacariociti mostrano normali caratteristiche di sviluppo. Le diverse forme di tale patologia si classificano in condizioni congenite ed acquisite [2] (Tabella 1). La diagnosi viene fondamentalmente posta sulla base dell'esame emocromocitometrico (anemia normocromica/normocitica o normocromica/macrocitica con marcata reticolocitopenia) e del quadro morfologico midollare (ipo- o aplasia della serie eritroblastica, prevalentemente rappresentata da

elementi immaturi quali proeritroblasti ed eritroblasti basofili, con normalità delle caratteristiche di maturazione dei precursori granulocitari e dei megacariociti), in assenza di emopoiesi extramidollare.

Caso clinico

Descriviamo il caso del paziente A.A., di 33 anni, caucasico, ricoverato presso il nostro reparto nel novembre-dicembre 2011. Il paziente presentava obesità fin dall'adolescenza, ipogonadismo ipogonadotropo da diversi anni in terapia sostitutiva con testosterone enantato, lesione intraorbitaria sinistra (nota dal 2010) interpretata come meningioma del nervo ottico, diverticolosi del colon. Dal luglio 2011 il paziente riferiva insorgenza di astenia ingravescente associata a dispnea da sforzo e febbre serotina. All'esame obiettivo si presentava con pallore cutaneo-mucoso, obesità, lieve ptosi palpebrale sinistra, lieve deficit dei III e VI nervi cranici di sinistra, non epatosplenomegalia, non linfadenopatie palpabili alle comuni stazioni linfonodali superficiali. L'esame emocromocitometrico evidenziava grave anemia (Hb 5.7 g/dl, MCV 90.1 fl) con importante reticolocitopenia (0.2%), condizionante un discreto fabbisogno trasfusionale, livelli di piastrine e leucociti nei limiti di norma (WBC $8.7 \times 10^9/l$, PLT $271 \times 10^9/l$). Gli esami di laboratorio mostravano inoltre discreto aumento degli indici di flogosi (VES 72, PCR 11.5 mg/dl, ferritina 1418 $\mu\text{g/dl}$), indici di emolisi e test di Coombs negativi, aumentati livelli di eritropoietinemia (141 mU/ml, con valori normali di 3.7-31 mU/ml). Allo striscio di sangue periferico (Figura 1) si osservava lieve anisopoichilocitosi delle emazie con presenza di macrociti ed ovalociti, rari schistociti, formula leucocitaria nei limiti (N 69%, E 1%, B 1%, L 25%, M 4%). L'agoaspirato midollare (Figure 2-3) mostrava un'ipoplasia della serie eritroblastica, rappresentata quasi esclusivamente da elementi immaturi (proeritroblasti ed eritroblasti basofili) con modesto aumento della quota linfocitaria. La serie granuloblastica era rappresentata a tutti gli stadi maturativi senza anomalie morfologiche di rilievo e senza eccesso di blasti. I megacariociti erano presenti in buon numero, con normali figure di piastrinogenesi. La tipizzazione linfocitaria su sangue midollare evidenziava un'inversione del rapporto CD4/CD8 (CD4 42.3%, CD8 35.6%). Le colture dei progenitori emopoietici dimostravano un deficit dei precursori orientati in senso eritroide (BFU-E) in presenza di plasma del paziente, plasma di controllo e siero fetale; la crescita dei precursori orientati in senso eritroide (BFU-E), in senso granulocito-macrofagico (CFU-GM) ed i precursori comuni (CFU-GEMM) avevano invece una normale crescita in cellule midollari mononucleate depletate di linfociti e cellule aderenti. Abbiamo poi eseguito accertamenti sierologici che escludevano una possibile origine infettiva (parvovirus B19, CMV, EBV, HIV, HHV-6) o autoimmune di un quadro di anemia iporigenerativa. Negativa la tipizzazione immunologica per il clone dell'emoglobinuria parossistica notturna. Al fine di rivalutare la nota lesione intraorbitaria sinistra per escludere un eventuale infiltrato linfoproliferativo abbiamo poi sottoposto il paziente a RMN encefalo (Figura 4), risultata compatibile con meningioma del nervo ottico. La TC total body è risultata negativa per timoma o di tumefazioni linfonodali, escludendo un quadro di malattia linfoproliferativa. Sulla base delle indagini sierologiche effettuate e del quadro morfologico midollare abbiamo posto diagnosi di aplasia eritroblastica pura ed intrapreso terapia steroidea (prednisone, 125 mg/die).

Discussione

L'aplasia eritroblastica pura rappresenta una patologia rara, il cui riconoscimento è basato sul quadro midollare e su di una complessa diagnosi differenziale. Nel caso da noi riportato abbiamo inizialmente escluso, tramite gli accertamenti sierologici suindicati, forme di anemia iporigenerativa secondarie di tipo carenziale, infettivo o autoimmune. In base al quadro morfologico midollare e alle colture dei progenitori emopoietici abbiamo quindi posto diagnosi di aplasia eritroblastica pura. La patogenesi delle forme di aplasia eritroblastica pura acquisite primitive è sostanzialmente di tipo autoimmune, mediata da inibitori plasmatici dell'eritropoietina endogena [3]. Le colture dei progenitori emopoietici dimostrano un deficit dei progenitori eritroidi in presenza di plasma del paziente, plasma di controllo e plasma fetale; cellule mononucleate midollari depletate di linfociti e cellule aderenti mostrano invece una normale crescita sia dei progenitori orientati in senso eritroide, che dei progenitori orientati in senso granulocito-macrofagico, che dei progenitori comuni. Recenti studi hanno ipotizzato l'appartenenza di tali inibitori plasmatici alla classe anticorpale IgG ed un loro ruolo di tossicità diretta esercitata esclusivamente sui progenitori eritroidi, risparmiando i granuloblasti ed i megacariociti. Studi in vitro hanno inoltre dimostrato la scomparsa di tali inibitori plasmatici dopo trattamento steroideo [4]. Riconoscono una patogenesi umorale anche le forme di aplasia eritroblastica pura secondarie a terapia con eritropoietina, mediata dallo sviluppo di anticorpi in grado di inibire l'attività sia del farmaco che dell'eritropoietina endogena [5]. Nelle forme secondarie a patologie autoimmuni o timoma la patogenesi sembra invece essere basata su un'alterazione dell'immunità cellulo-mediata, con riduzione dei linfociti T CD4+ e contemporanea espansione di un clone di linfociti CD8+ in grado di sopprimere la maturazione dei precursori eritroidi attraverso un meccanismo perforina-dipendente [6]. La terapia delle forme secondarie di aplasia eritroblastica pura è di tipo causale, nella maggior parte dei casi rappresentata dalla timectomia [7]. Le forme primitive riconoscono invece un approccio terapeutico di tipo immunosoppressivo, in prima linea basato sull'utilizzo di corticosteroidi. Una buona risposta eritropoietica si osserva circa nel 40% dei casi con normalizzazione dell'esame emocromocitometrico in 2-5 settimane dall'inizio della terapia. In seconda linea è segnalato in letteratura l'utilizzo di ciclosporina, ciclofosfamide, azatioprina, globuline antilinfocitarie, rituximab (quest'ultimo in particolare nelle forme secondarie a disordini linfoproliferativi B), anticorpi anti-CD52 [8]. Nel caso da noi riportato abbiamo intrapreso una terapia steroidea con prednisone (125 mg/die), ottenendo un progressivo miglioramento dell'esame emocromocitometrico, con buona risposta della conta reticolocitaria e non più necessità trasfusionale. A circa 2 mesi dall'inizio della terapia, tuttora in corso, il paziente aveva raggiunto normali livelli di emoglobina (16 g/dl), consentendoci di iniziare a scalare gradualmente la posologia dello steroide. Nel caso in cui il paziente presenti una ripresa di malattia, con nuovo riscontro di anemia e caduta della conta reticolocitaria, valuteremo se intraprendere una terapia immunosoppressiva di seconda linea.

Tabelle e figure

Tabella 1. Classificazione delle forme di aplasia eritroblastica pura.

TIPO	Sottotipo
<i>Forme congenite</i>	Sindrome di Blackfan-Diamond
<i>Forme acquisite</i>	Primarie: <ul style="list-style-type: none"> • autoimmuni • preleucemiche Secondarie: <ul style="list-style-type: none"> • timoma • patologie neoplastiche ematologiche (soprattutto disordini • linfoproliferativi B o T) • infezioni (parvovirus B19, CMV, EBV, HIV, HHV-6, VZV) • anemie emolitiche croniche (crisi aplastiche) • farmaci (eritropoietina, azitromicina, isoniazide, fentoina) • altre (patologie autoimmuni, collagenopatie, gravidanza, insufficienza renale)

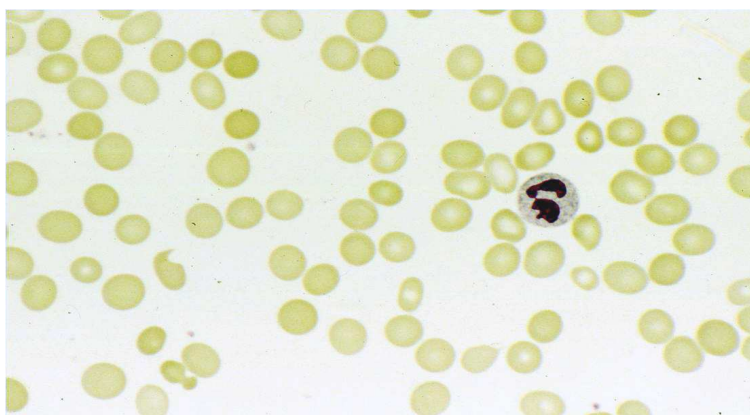


Figura 1. Striscio di sangue periferico. Si osserva lieve anisopoichilocitosi delle emazie con presenza di alcuni macrociti ed ovalociti, normale la formula leucocitaria.

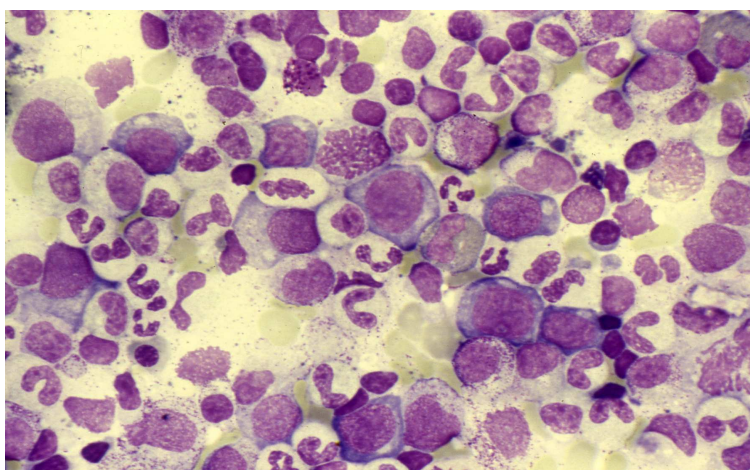


Figura 2. Aspirato midollare. La serie eritroblastica si presenta ipoplastica, rappresentata prevalentemente da elementi immaturi (proeritroblasti ed eritroblasti basofili). La serie granuloblastica ed i megacariociti mostrano caratteristiche morfologiche nei limiti di norma. Si osserva inoltre un lieve aumento della quota linfocitaria in assenza di eccesso di blasti.

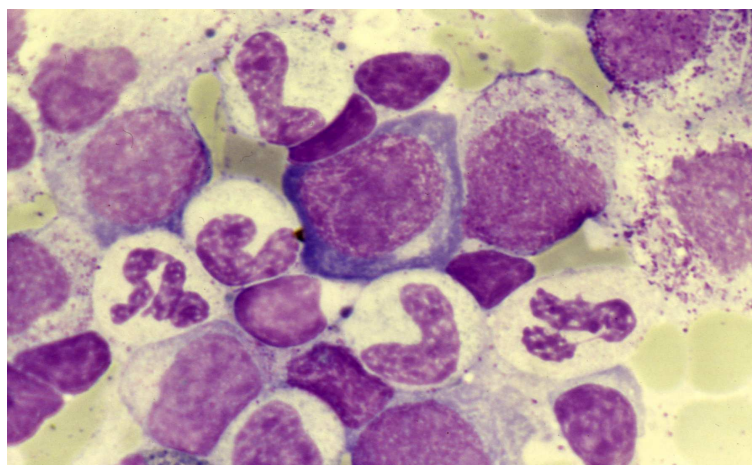


Figura 3. Aspirato midollare a maggior ingrandimento. Al centro della figura è presente un proeritroblasto.



Figura 4. RMN encefalo. La lesione intraorbitaria sinistra presenta caratteristiche di intensità compatibili con meningioma del nervo ottico.

Bibliografia

1. Djaldetti M, Blay A, Bergman M et al. Pure red cell aplasia, a rare disease with multiple causes. *Biomed and Pharmacoth* 2003;57:326-332.
2. Hematology Basic Principles and Practice. *Churchill Livingstone*, New York, NY 2000.
3. Krantz SB. Pure red cell aplasia. *New Engl J Med* 1974;291:3450-3450.
4. Okoshi Y, Imagawa S, Higuci M et al. A patient with acquired pure red cell aplasia showing a positive antiglobulin test and the presence of inhibitor against erythroid precursors. *Intern Med* 2002;41:589-592.
5. Macdougall IC, Roger SD, de Francisco A et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights. *Kidney International* 2012;81:727-732.
6. Hideaki N, Keichiro M, Akira S et al. Expansion of CD8+/perforin+ effector memory T cells in the bone marrow of patients with thymoma-associated pure red cell aplasia. *British Journal of Haematology* 2010;150:712-715.
7. Zeok JV, Todd EP, Dillon M et al. The role of thymectomy in red cell aplasia. *Ann Thor Surg* 1979;28:257-260.
8. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: update review of treatment. *BJH* 2008;142:505-514.