

## IL CASO CLINICO

a cura di G. Garosi

# Resistenza all'eritropoietina: anemia immunoemolitica indotta da residui di formaldeide nei dializzatori

Da: *American Journal of Kidney Disease* 1993; 21: 213-216

Yee-Yung Ng, Mo-Ping Chow, Jau-Yi Lyou, Hui-Yu Hu, Chien-Hui Yung, Cherng-Der Fan, Tung-Po Huang

**L**a terapia sostitutiva con eritropoietina si è ormai dimostrata indispensabile nella prevenzione e nel trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica: i casi di resistenza all'ormone risultano molto rari, a patto che non coesistano carenze di ferro, acido folico o vitamina B12.

Gli Autori segnalano il caso di una donna di 56 anni, in regolare emodialisi trisettimanale, mai trattata con eritropoietina: in base a considerazioni mediche ed economiche, la paziente viene passata dal trattamento emodialitico convenzionale senza riutilizzo del filtro ad una emodialisi ad alto flusso con riutilizzo del filtro; quasi contemporaneamente viene intrapresa una terapia sostitutiva con 1500 UI di eritropoietina ev ad ogni seduta di dialisi (terapia decisa per tutti i pazienti del Centro come prevenzione). Inaspettatamente la paziente ha cominciato ad anemizzarsi sempre di più e le condizioni hanno continuato a peggiorare nonostante che le dosi di eritropoietina siano state progressivamente aumentate fino a 4000 UI ev ad ogni dialisi.

Circa un anno dopo l'inizio in contemporanea dell'emodialisi ad alto flusso con riutilizzo del filtro e del trattamento con eritropoietina la paziente dimostrava Hb 5.9 g/dl con ematocrito 14%. I livelli ematici di ferro erano nella norma e quelli di transferrina,

acido folico e vitamina B12 addirittura superiori alla norma, grazie alla supplementazione che ovviamente era stata da tempo intrapresa.

Uno studio più approfondito della paziente ha dimostrato un volume globulare aumentato (121 fl) nonostante i valori superiori alla norma di acido folico e vitamina B12, mentre l'osservazione al microscopio ottico dimostrava sorprendentemente un quadro di microcitosi e di ipocromia. I comuni marker di emolisi erano quasi tutti negativi (bilirubina ed aptoglobina nella norma con LDH 233 IU/L con valore normale fino a 213 IU/L). Il midollo osseo dimostrava una lieve ipocellularità con iperplasia relativa della linea eritroide.

Sia il test di Coombs diretto che quello indiretto sono infine risultati positivi, dimostrando l'esistenza di una anemia immunoemolitica; le agglutinine a freddo sono risultate positive con titolo 1:256. Ulteriori indagini hanno dimostrato la presenza in circolo di anticorpi contro l'antigene N.

A questo punto l'emodialisi ad alto flusso con riutilizzo del filtro è stata sospesa ed è stata ripresa la emodialisi convenzionale senza riutilizzo del filtro: nel giro di 10 settimane il quadro di anemia emolitica si è completamente risolto e la terapia con eritropoietina ha avuto successo.

M ed N sono antigeni minori di gruppo eritrocitario:

nei pazienti sottoposti ad emodialisi con riutilizzo del filtro si formano spesso anticorpi anti-N, sia nei soggetti N+ che in quelli N-. Si pensa che la formaldeide impiegata nella sterilizzazione del filtro interagisca con gli eritrociti ed i frammenti eritrocitari rimasti adesi alla membrana dopo il primo utilizzo del filtro, determinando alterazioni dell'antigene N tali da stimolare la formazione di anticorpi anti-N quando, al secondo utilizzo del filtro, parte di questi eritrociti viene reinfusa al paziente. Di solito questi anticorpi non hanno nessun effetto clinico, tuttavia in questo caso sono stati capaci di determinare una anemia emolitica cronica resistente al trattamento

con eritropoietina. Il valore falsamente elevato del volume globulare medio fornito dal contaglobuli automatico pur in presenza di ipocromia e microcitosi viene attribuito alla agglutinazione a freddo. Quando si impiega il riutilizzo del filtro, in presenza di anemia resistente all'eritropoietina può essere utile ricercare anticorpi anti-N; va comunque tenuto presente che concentrazioni di formaldeide < 10 µg/ml nel liquido di sterilizzazione dovrebbero limitare la formazione di anticorpi anti-N e livelli < 1 µg/ml non dovrebbero stimolarne affatto la produzione.