

Emolisi immune

Riduzione della sopravvivenza degli eritrociti
causata da reazione immunologica

Anemia Emolitica Autoimmune (AEA)

Condizione clinica in cui anticorpi di classe IgG e/o IgM si legano ad anticorpi eritrocitari di superficie e iniziano la distruzione degli eritrociti attraverso il sistema reticolo-endoteliale e/o la via del Complemento.

Anemia Emolitica Autoimmune (AEA)

Autoimmune

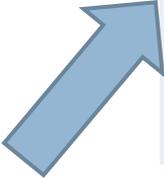


Condizione clinica in cui **anticorpi di classe IgG e/o IgM si legano** ad anticorpi eritrocitari di superficie e iniziano la distruzione degli eritrociti attraverso il sistema reticolo-endoteliale e/o la via del Complemento.

Anemia Emolitica Autoimmune (AEA)

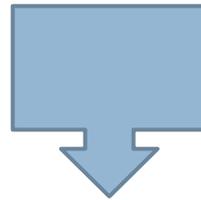
Condizione clinica in cui anticorpi di classe IgG e/o IgM si legano ad anticorpi eritrocitari di superficie e iniziano la distruzione degli eritrociti attraverso il sistema reticolo-endoteliale e/o la via del Complemento.

Emolisi



Anemia Emolitica Autoimmune (AEA)

Condizione clinica in cui anticorpi di classe IgG e/o IgM si legano ad anticorpi eritrocitari di superficie e iniziano la distruzione degli eritrociti attraverso il sistema reticolo-endoteliale e/o la via del Complemento.



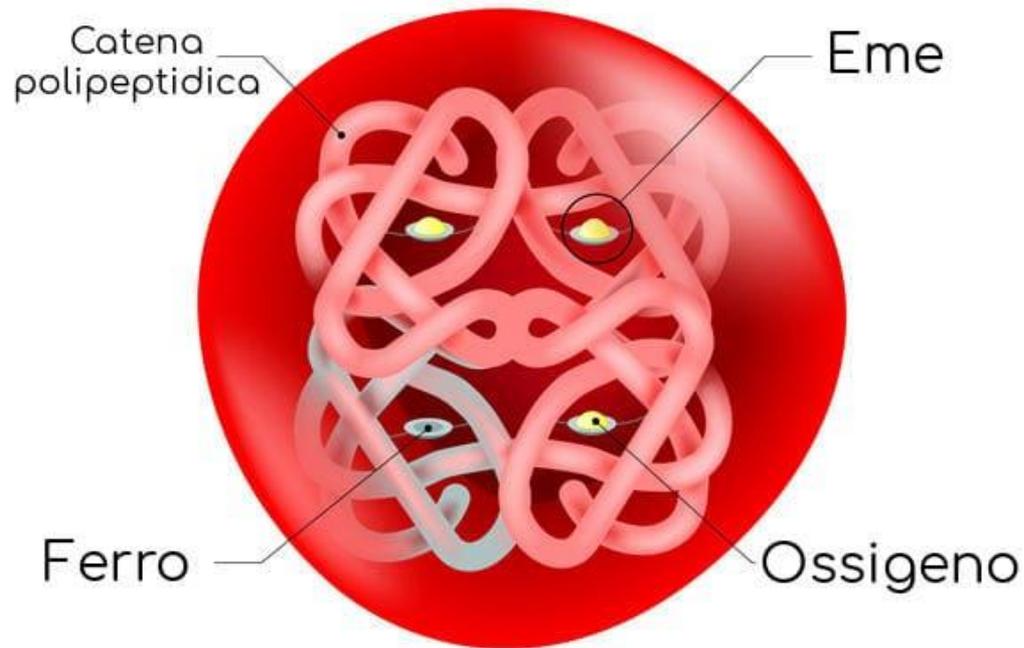
Anemia

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

ridotti livelli Hb

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

Emoglobina nei globuli rossi



Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

ridotti livelli Hb

ridotti livelli aptoglobina sierica

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

L'**aptoglobina** è una mucoproteina presente nel plasma che lega l'emoglobina libera (Hb) rilasciata dagli eritrociti con alta affinità.

Il complesso aptoglobina-emoglobina viene rimosso dal sistema reticoloendoteliale (principalmente la milza).

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

ridotti livelli Hb

ridotti livelli aptoglobina sierica

morfologia degli eritrociti

MORFOLOGIA DEGLI ERITROCITI

		Aspetto	Cause principali
Macroцити		Volume ↑	Anemie megaloblastiche Epatopatie croniche Eritropoiesi aumentata Alcolismo
Microцити		Volume ↓	Deficit sintesi di Hb
Anulociti		Anello periferico sottile Zona centrale molto ampia	Anemie sideropeniche
Dacriociti		Emazie a lacrima	Talassemie Sindromi mieloproliferative Sindromi mielodisplastiche
Schistociti		Frammenti di GR	Anemie emolitiche CID Morbo di Moschowitz

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

ridotti livelli Hb

emoglobinemia, emoglobinuria

ridotti livelli aptoglobina sierica

morfologia degli eritrociti

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

Emoglobinemia

Abnorme presenza di emoglobina libera nel plasma, in seguito a emolisi.

Emoglobinuria

Presenza di emoglobina nelle urine, spesso causata da fenomeni di eccessiva emolisi.

Ridotta a una semplice proteina, sarà infatti in grado di superare i filtri renali raggiungendo la vescica, per poi essere eliminata.

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

ridotti livelli Hb

reticolocitosi

emoglobinemia, emoglobinuria

ridotti livelli aptoglobina sierica

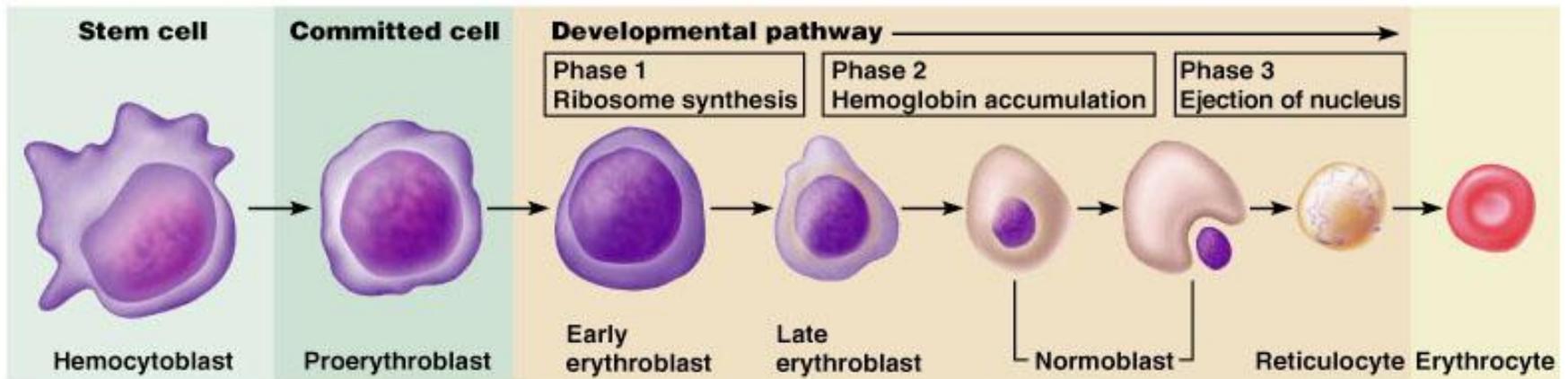
morfologia degli eritrociti

RETICOLOCITI

Rappresentano l'ultima fase della **maturazione eritrocitaria intramidollare**.

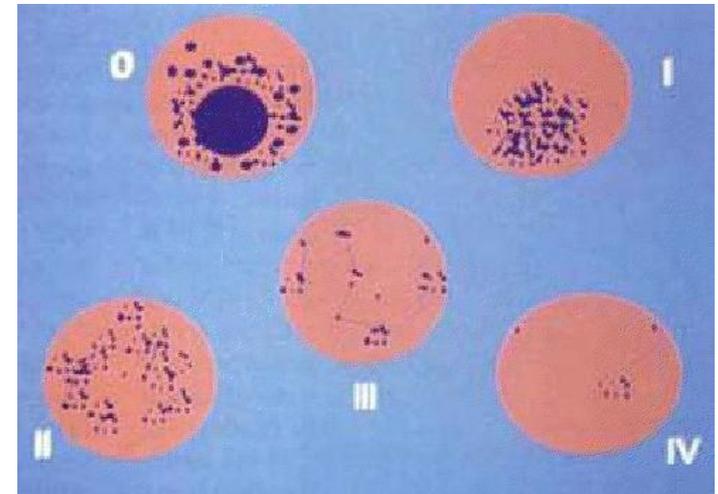
Sono eritrociti giovani, appena immessi nel circolo sanguigno e conservano per almeno 24h un esiguo numero di ribosomi.

E' proprio questa caratteristica a determinare la loro denominazione. Infatti con una particolare colorazione (coloranti basici) precipitano sotto forma di sostanza granulosa e filamentosa, appunto **reticolare**.



RETICOCOCITI

- Possono essere immessi in circolo prima del completamento maturativo come **risposta ad una aumentata richiesta eritrocitaria**
- Il conteggio del reticolocita nel sangue periferico ha importanza per valutare indirettamente **l'attività eritrocitaria del midollo osseo**
- I reticolociti sono presenti sia a livello **midollare** che nel **sangue periferico**, dove rappresentano lo 0.5-2% dei globuli rossi totali



Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

ridotti livelli Hb

reticolocitosi

iperbilirubinemia non coniugata

emoglobinemia, emoglobinuria

ridotti livelli aptoglobina sierica

morfologia degli eritrociti

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

Bilirubina

Una delle principali responsabilità biochimiche del fegato è quella di metabolizzare tossine, farmaci ed eliminare molti dei metaboliti risultanti nella bile.

Il prodotto endogeno più facile da valutare è la bilirubina.

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

La bilirubina deriva prevalentemente dall'emoglobina nel normale turnover dei globuli rossi.

I globuli rossi circolano normalmente per circa 120 giorni.

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

La senescenza delle cellule rosse e la distruzione ad opera dei monociti/macrofagi, soprattutto nella milza, rilascia emoglobina dai globuli rossi.

L'emoglobina viene quindi metabolizzata a biliverdina e infine a bilirubina.

La bilirubina entra poi nella circolazione.

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

Questa forma di bilirubina **NON CONIUGATA** è relativamente insolubile in acqua e viene trasportata agli epatociti legata all'albumina.

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

Bilirubina **NON CONIUGATA**

Non viene escreta nelle urine.

Viene normalmente incorporata negli epatociti attraverso un sistema di trasporto.

All'interno degli epatociti una o due molecole di glucuronide vengono coniugate con la bilirubina (bilirubina **CONIUGATA**), rendendo la bilirubina solubile in acqua.

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

Se la concentrazione di bilirubina coniugata e non coniugata aumenta in modo patologico, la pelle e la sclera sviluppano un colore giallastro definito ittero.

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”



Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

La bilirubina viene spesso misurata facendo reagire il plasma (o il siero) del paziente con il reattivo di Ehrlich.

La frazione coniugata reagisce più in fretta perché è solubile in acqua (bilirubina diretta).

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

Per misurare la bilirubina totale si devono aggiungere agenti solubilizzanti al siero (o al plasma) per aumentare la reazione della bilirubina insolubile in acqua con i reagenti (cioè della bilirubina non coniugata).

Dato che si può misurare solo la bilirubina diretta e la totale, quella indiretta (non coniugata) viene calcolata come la differenza tra la bilirubina totale e la diretta.

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

Cause di iperbilirubinemia non coniugata	
Aumentata distruzione di globuli rossi	Emolisi intramidollare, emolisi intravascolare o extravascolare, difetti intrinseci della membrana dei GR, emoglobinopatie
Difetti nel trasporto della bilirubina coniugata negli epatociti	
Coniugazione difettosa	

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

Cause di iperbilirubinemia coniugata

Disordini epatocellulari con diminuito trasporto di bilirubina coniugata nel canalicolo biliare

Ostruzione delle vie biliari

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

ridotti livelli Hb

reticolocitosi

iperbilirubinemia non coniugata

aumento LDH

emoglobinemia, emoglobinuria

ridotti livelli aptoglobina sierica

morfologia degli eritrociti

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

La **lattato deidrogenasi (LDH)** è un enzima che si trova nella maggior parte delle cellule dell'organismo.

Il suo compito principale consiste nel metabolizzare il glucosio per renderlo energia fruibile.

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

La lattato deidrogenasi si trova in numerosi tessuti, ma è concentrata soprattutto a livello di muscoli scheletrici, fegato, cuore, reni, pancreas, polmoni.

Quando le cellule sono danneggiate o distrutte, l'enzima LDH è rilasciato nel plasma.

Rappresenta, quindi, un indicatore generale di danno tissutale e cellulare.

Elementi indicativi di emolisi “in vivo”

La lattato deidrogenasi è un tetramero con subunità appartenenti a due diversi tipi che, combinandosi fra loro in modo vario, danno origine a cinque diversi isoenzimi.

TABELLA 16-2 Isoenzimi della lattato deidrogenasi (LDH): composizione, subunità e distribuzione

Isoenzima	Subunità	Distribuzione
LD1	H4	Cuore, globuli rossi, corticale renale
LD2	H3M	Cuore, globuli rossi, corticale renale
LD3	H2M2	Pancreas, polmoni, linfociti, piastrine
LD4	HM3	Nessuna distribuzione specifica
LD5	M4	Epatociti, muscolo scheletrico, prostata

H, la subunità cuore; M, la subunità muscolare.

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

E' possibile dimostrare il ruolo che l' anticorpo riveste nel determinismo della condizione patologica

La specificità dell'auto-anticorpo in causa è stata riconosciuta generalmente un antigene di gruppo sanguigno, spesso molto diffuso.

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

Gli aspetti clinici dipendono in gran parte dal tipo di auto-anticorpo in causa:

le caratteristiche immunologiche delle IgG o delle IgM costituiscono infatti la base di una classificazione delle AEA

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

- ✓ Diminuzione dell'emoglobina
- ✓ Reticolocitosi
- ✓ Sferocitosi
- ✓ Iperplasia eritroide midollare
- ✓ Diminuzione della concentrazione dell'aptoglobina
- ✓ Iperbilirubinemia
- ✓ Emoglobinuria

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

Classificazione delle AEA

AEA calda

AEA fredda

AEA mista

Emoglobinuria parossistica a frigore

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

AEA calda

Optimum termico degli autoanticorpi 37°C

Rappresenta il 48-70% dei casi di AEA

La maggior parte degli autoanticorpi caldi appartengono alla sottoclasse IgG1

Perlopiù non attiva la via classica del complemento

Meccanismo della distruzione eritrocitaria extravascolare

Le IgG sono riconosciute dai recettori Fc dei fagociti

Fagocitosi completa

Fagocitosi incompleta

I fagociti tentano di rimuovere le IgG o il C3 dalla membrana eritrocitaria con il risultato che gli eritrociti diventano sferociti

Gli sferociti restano intrappolati nella circolazione sinusoidale

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

AEA calda

Caratteristiche sierologiche

TAD	IgG 20%	IgG + C 67%	C 13%
Eluato eritrocitario	IgG		
Specificità	Rh , U , Wr ^b		
Siero	IgG		

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

TCD anti-Complemento

Il valore diagnostico è strettamente dipendente dalla contemporanea presenza di segni clinici di iperemolisi

Sono generalmente le frazioni del C_3 che si fissano sulla superficie dei GR in seguito alla formazione di complessi Ag-Ab

Dopo la fissazione del C' in vivo da parte di tali complessi, il C_3 viene convertito in C_3c e C_3d : quest'ultimo è l'unico che rimane fissato sulla membrana cellulare

Almeno una parte dei TCD di tipo anti- C' corrisponderebbe alla fissazione transitoria in vivo di un complesso Ag-Ab rapidamente eluito dall'emazia

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

AEA fredda

Optimum termico degli autoanticorpi intorno a 0-4°C

Rappresenta il 16-32% dei casi di AEA

Gli autoanticorpi freddi appartengono alla classe delle IgM

Efficienti nel determinare l'attivazione complementare

Meccanismo della distruzione eritrocitaria intravascolare

Gli autoanticorpi freddi si legano agli eritrociti nella circolazione periferica

La IgM fissa il C1 e attiva la via classica del complemento

La cascata complementare progredisce fino al *membrane attack complex*

Lisi eritrocitaria

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

AEA fredde

Caratteristiche sierologiche

TAD	Negativo o positivo di tipo anti-C'
Eluato eritrocitario	Negativo
Siero	IgM (titolo,range termico)
Specificità	I, i, Pr

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

Emoglobinuria parossistica a frigore
(Emolisina bifasica di Donath-Landsteiner)

Inusuale IgG fredda, in grado di fissare il Complemento

L'anticorpo si lega agli eritrociti a 4-20°C ed emolizza a 37 °C

Incidenza?

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

Emoglobinuria parossistica a frigore

	casi	%
PETZ L.D. E GARRATTY G., 1980	347	1.72
SOKOL R.J. E AL., 1981	865	1.96
GOUEMAND M. E SALMON C., 1982	510	0
GOTTSCHKE B. E AL., 1990	599	3.67
ENGELFRIET C.P. E AL., 1992	1649	3.57

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

Emoglobinuria parossistica a frigore

Caratteristiche sierologiche

TAD	Negativo o positivo di tipo anti-C'
Eluato eritrocitario	Negativo
Siero	IgG
Specificità	anti- P

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

classificazione eziologica

Anemia emolitica autoimmune calda

Idiopatica

Associata

disordini autoimmuni
disordini linfoproliferativi
altre patologie

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

classificazione eziologica

Anemia emolitica autoimmune fredda

Idiopatica

Associata

malattie infettive
disordini linfoproliferativi
altre patologie

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

classificazione eziologica

Emoglobinuria parossistica a frigore

Idiopatica?

Associata

infezioni virali
sifilide terziaria

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

Indagini immunoematologiche

TAD con siero polispecifico

se positivo: si ripete con sieri monospecifici

(anti-IgA, IgG, IgM e anti-complemento)

eluato eritrocitario

Anemia emolitica autoimmune (AEA)

Indagini immunoematologiche

Ricerca anticorpi irregolari nel siero

Identificazione specificità anticorpale nel siero e/o nell'eluato

Test di Donath-Landsteiner

Terapia

AEA calda

Prima scelta



Corticosteroidi

Seconda scelta



Splenectomia

Altre scelte



Immunosoppressori
Immunoglobuline ev
Anticorpi monoclonali
Plasma Exchange
Trapianto cellule
staminali

AEA fredda

Profilassi dell'esposizione al freddo

Trattamento conservativo

Terapia delle patologie sottostanti

Steroidi solitamente non efficaci

Citostatici senza effetti favorevoli

Terapia della AEA

La trasfusione

Deve essere effettuata solo in circostanze *particolari*

Bisogna scegliere l'unità "meno incompatibile"
("least incompatible red cell unit")

Un test di Coombs diretto positivo non implica necessariamente che le emazie del soggetto abbiano una ridotta sopravvivenza “in vivo”

Un TCD positivo si riscontra con una frequenza che può raggiungere il 10% nei pazienti ospedalizzati e nei donatori varia tra 1 ogni 4000 e 1 ogni 9000

senza che siano presenti segni clinici di emolisi immune

AEA calda

è la più frequente

compare in forma idiopatica nel 50-65% dei casi

può manifestarsi in corso di linfopatie maligne, collagenosi, neoplasie non ematologiche

ha un andamento progressivo e decorso cronico con esacerbazioni iperemolitiche

presenta abitualmente i segni della rigenerazione eritropoietica (*reticolocitosi*) e della iperdistribuzione extravascolare (*bilirubina libera*)

l'evoluzione è in genere favorevole

AEA fredda

si osserva soprattutto al disopra dei 50 anni

in quasi il 90% dei casi è dimostrabile una malattia sottostante
può manifestarsi in corso di infezioni, neoplasie maligne del
sistema linforeticolare

ha i caratteri di un'anemia cronica associata a fenomeni
ischemici delle estremità e con crisi di iperemolisi scatenate dal
freddo

presenta i segni della emolisi intravascolare

le agglutinine hanno titolo superiore a 1:32 ed amplitudine
termica fino a 37°C

la terapia con corticosteroidi, splenectomia o
immunosoppressori risulta in genere inefficace

Emoglobinuria parossistica a frigore

è rara

l'emolisi si manifesta in forma di episodi di iperemolisi intravascolare con emoglobinuria

la diagnosi si fonda sull'evidenziazione del siero dell'emolisina bifasica

positività del TCD di tipo anti-C'

Emoglobinuria parossistica a frigore

Gottsche B., Salama A., Muller-Eckhart C., 1990

Pazienti con AEA : 599

PCH

Adulti : 531

0

Bambini : 68

22 (32.4%)