

www.fisiokinesiterapia.biz

- *Anemie emolitiche: caratteristiche generali*
- *Anemie emolitiche autoimmuni*
- *Anemie emolitiche da farmaci*

ANEMIE EMOLITICHE

aumentata distruzione
(emolitica)

difetto intrinseco

difetti di membrana
difetti enzimatici
Porfirie
emoglobinopatie
PNH

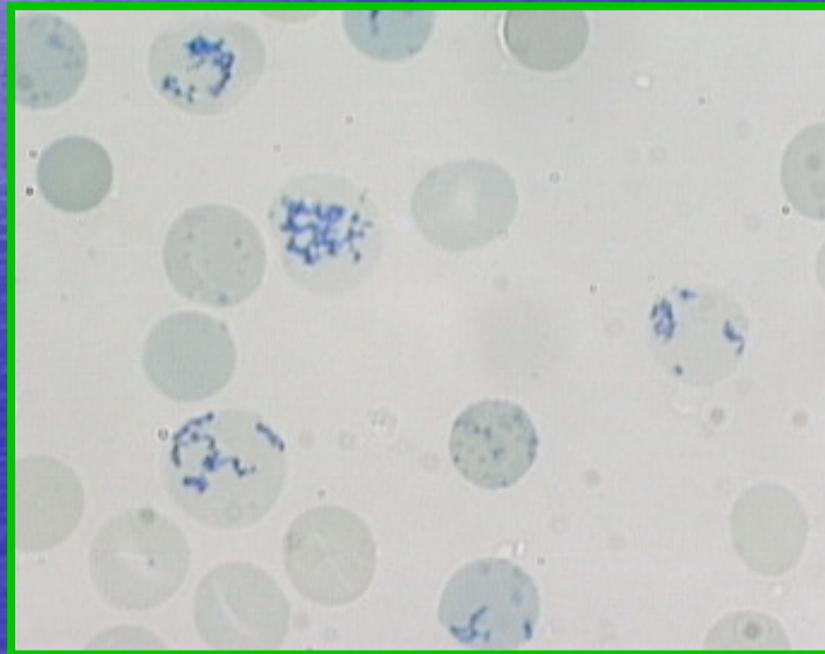
difetto estrinseco

AEA
agenti fisici o chimici
infezioni
farmaci
ipersplenismo

anemia da aumentata distruzione di RBC

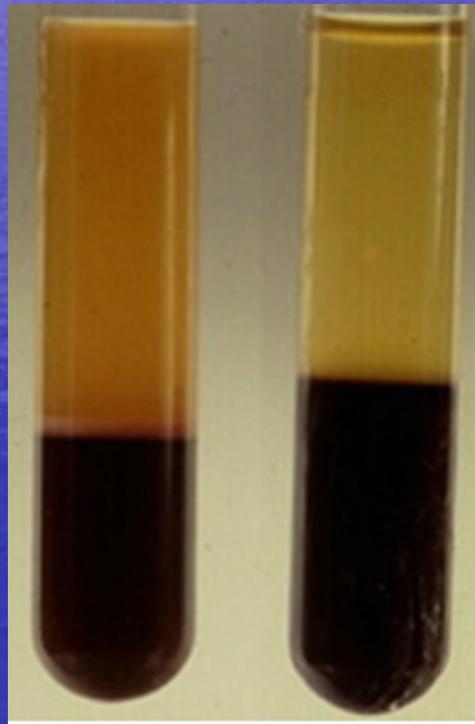


reticulociti alti/normali



Anemia emolitica:

- aumentata distruzione di RBC nel sangue periferico
- assenza di eritropoiesi inefficace a livello midollare
- iperplasia eritroide a livello midollare



emolisi

normale

SEGNI DELLE A. EMOLITICHE

- Le anemie emolitiche sono caratterizzate da segni di:

1- ACCELERATO CATABOLISMO
EMOGLOBINICO

2- AUMENTATA ERITROPOIESI

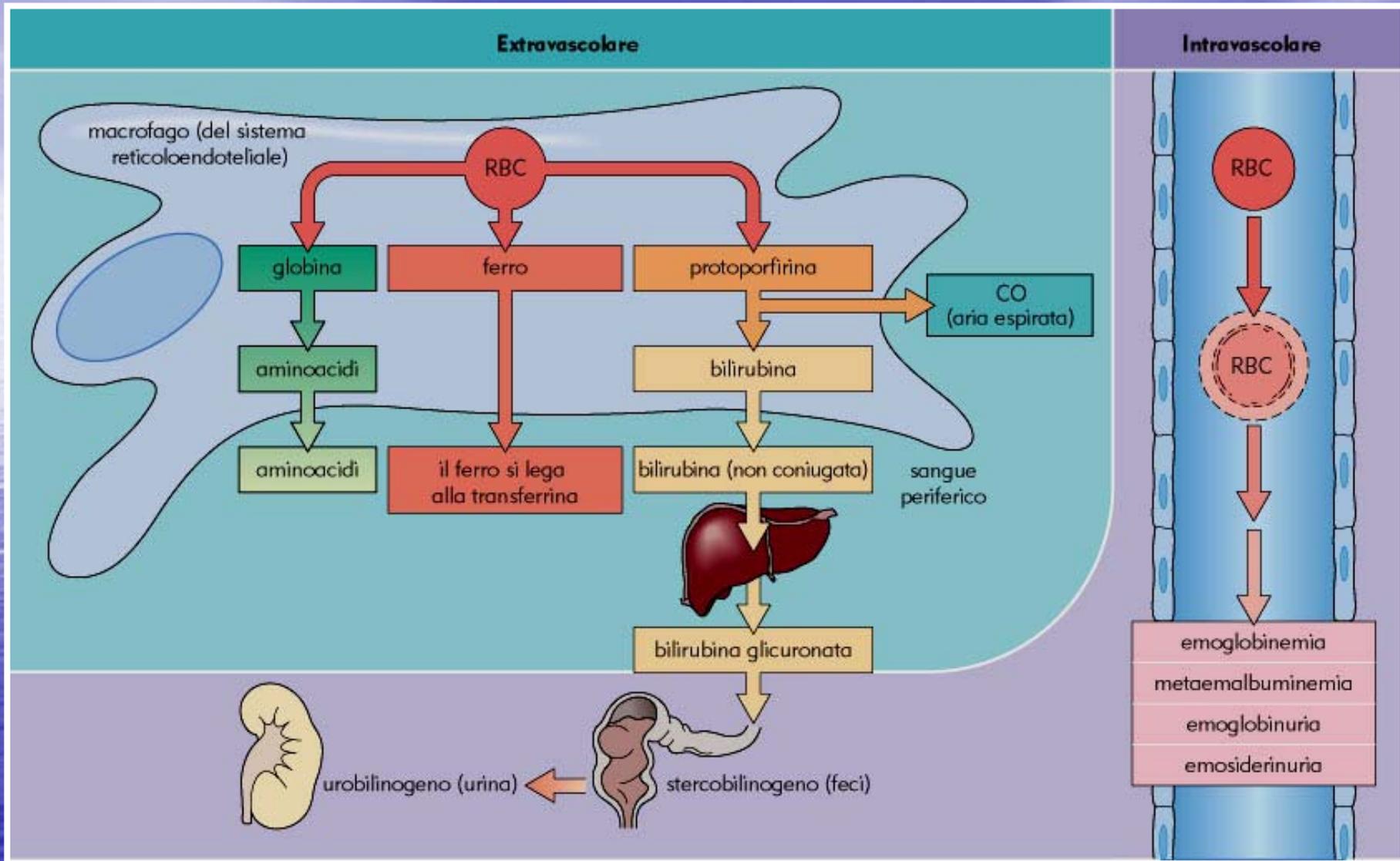
ACCELERATO CATABOLISMO EMOGLOBINICO

- Ittero
- Emoglobinemia (>2 mg/dl ambra, >50 rosso)
- Ridotti valori di aptoglobina ed emopessina
- Emoglobinuria ed emosideruria
- Metemalbuminemia (se l'Hb rimane per più di un'ora ossidazione a metaHb con accumulo di metemalbuminemia)

EMOLISI



emolisi intravascolare ed extravascolare



Anemia emolitica:

aumentata distruzione a livello periferico dei RBC per:

- *emolisi intravascolare*
- *emolisi extravascolare*

INTRAVASCOLARE

EXTRAVASCOLARE

striscio periferico
aptoglobina
emoglobina urine
emosiderina urine
Coombs diretto
LDH
bilirubina indiretta

schistociti
assente/bassa
++
++
negativo
aumentata
aumentata

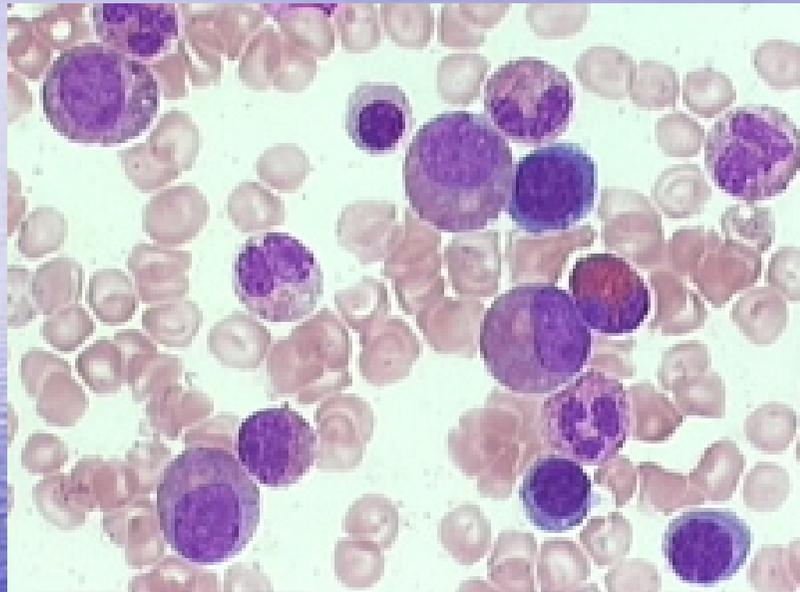
sferociti
normale/lieve riduzione
assente
assente
positivo
aumentata
aumentata



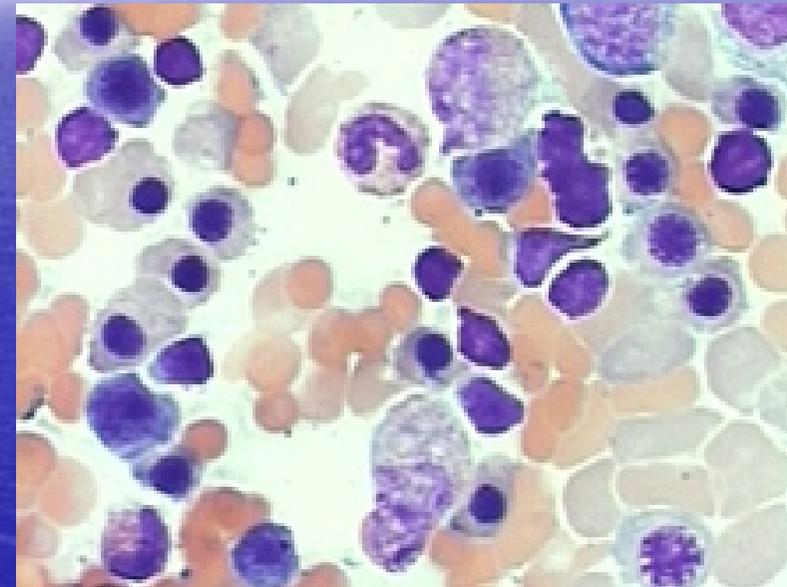
AUMENTATA ERITROPOIESI

- Iperplasia eritroide midollare
- Eritropoiesi extramidollare
- Deformità scheletriche
- Calcolosi biliare
- Globuli rossi nucleati o con frammenti nucl.

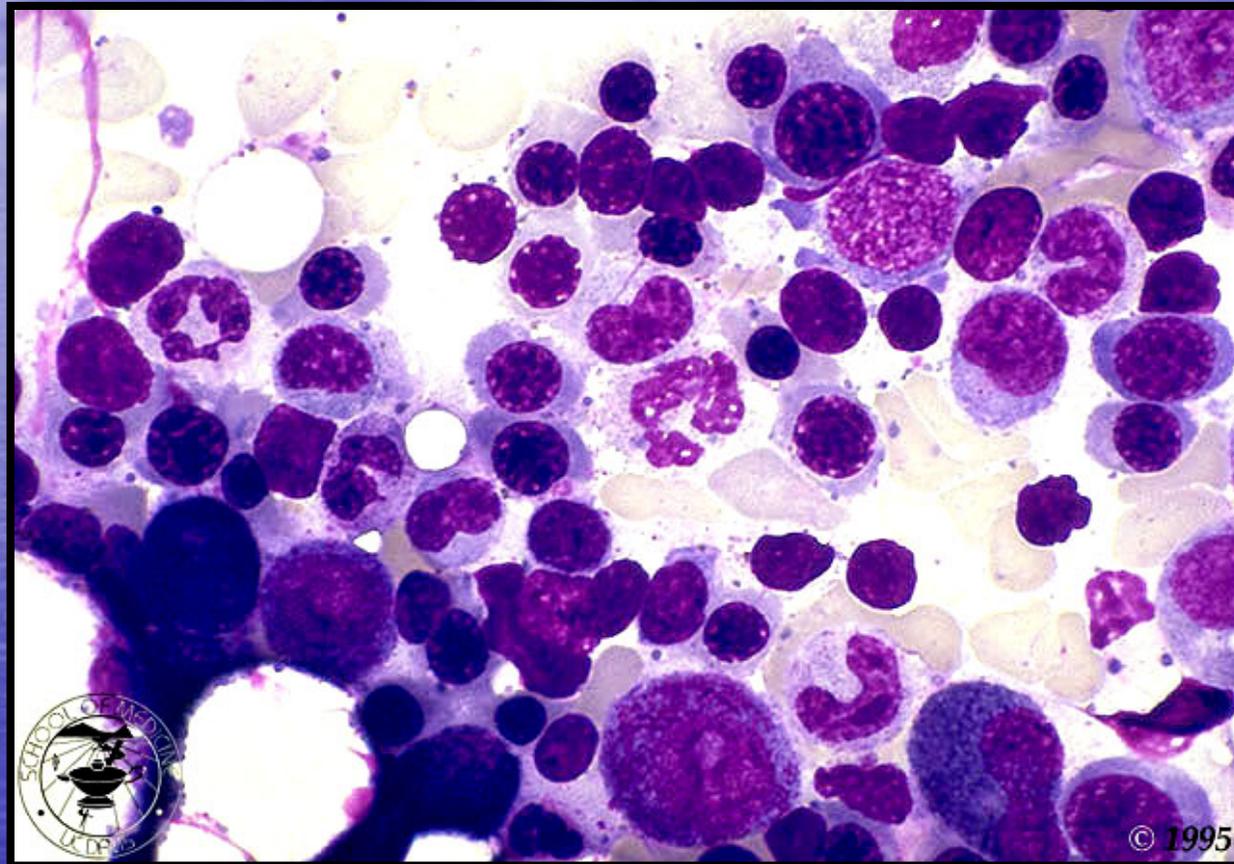
Midollo normocellulare
(rapporto L:E alto)



Iperplasia eritroide
(rapporto L:E basso)



Iperplasia eritroide in anemia emolitica



Sintomi clinici e di laboratorio

- **Clinici**

- secondari all'anemia
- secondari allo stato emolitico (ittero)
- splenomegalia

- **Laboratorio**

- Ridotta sopravvivenza eritrocitaria
- Test di Coombs diretto positivo per Ig e per C3 (forme gravi)
- ↑ reticolociti, bilirubina indiretta, LDH
- ↓ aptoglobina
- ↑ escrezione bilinogeni urinari e fecali
- Sferociti, poichilociti, lieve macrocitosi, policromasia
- Talora eritroblasti in circolo
- Iperplasia eritroide nel midollo osseo

ittero cutaneo



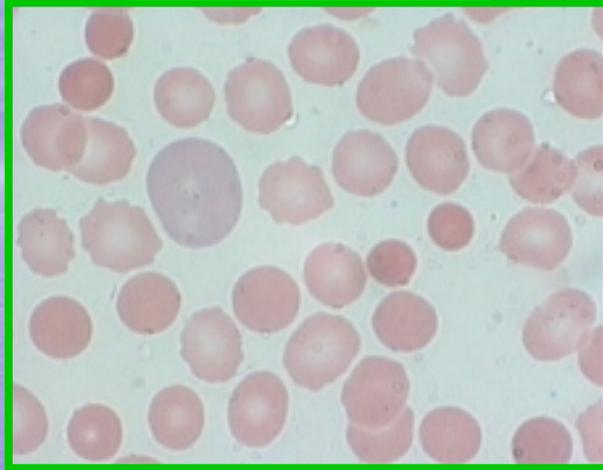
ittero sclerale



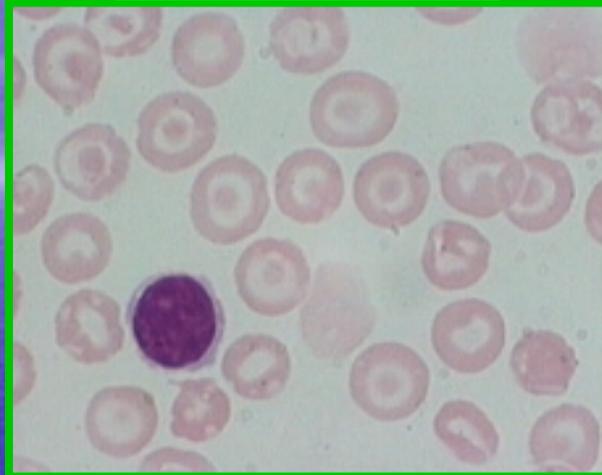


emolisi extravascolare - splenomegalia

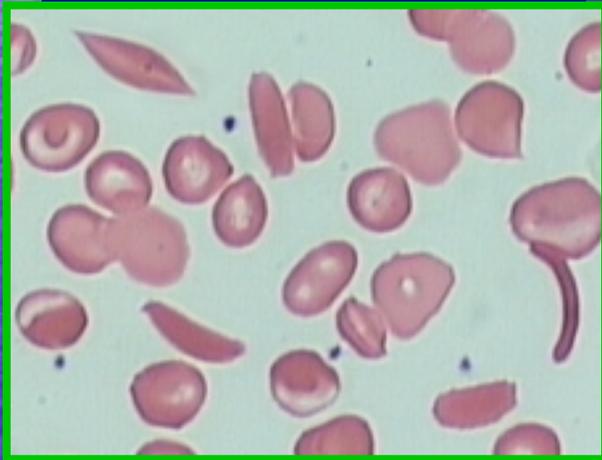
sferocitosi



target cells



cellule falciformi



schistociti

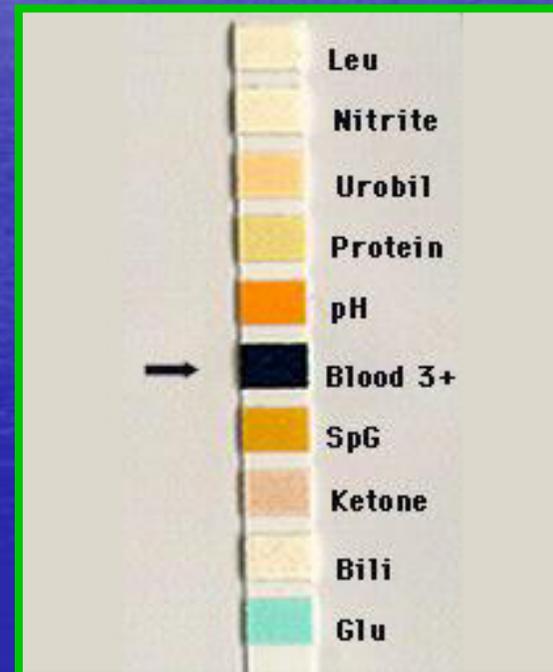


emoglobinuria (emolisi intravascolare)

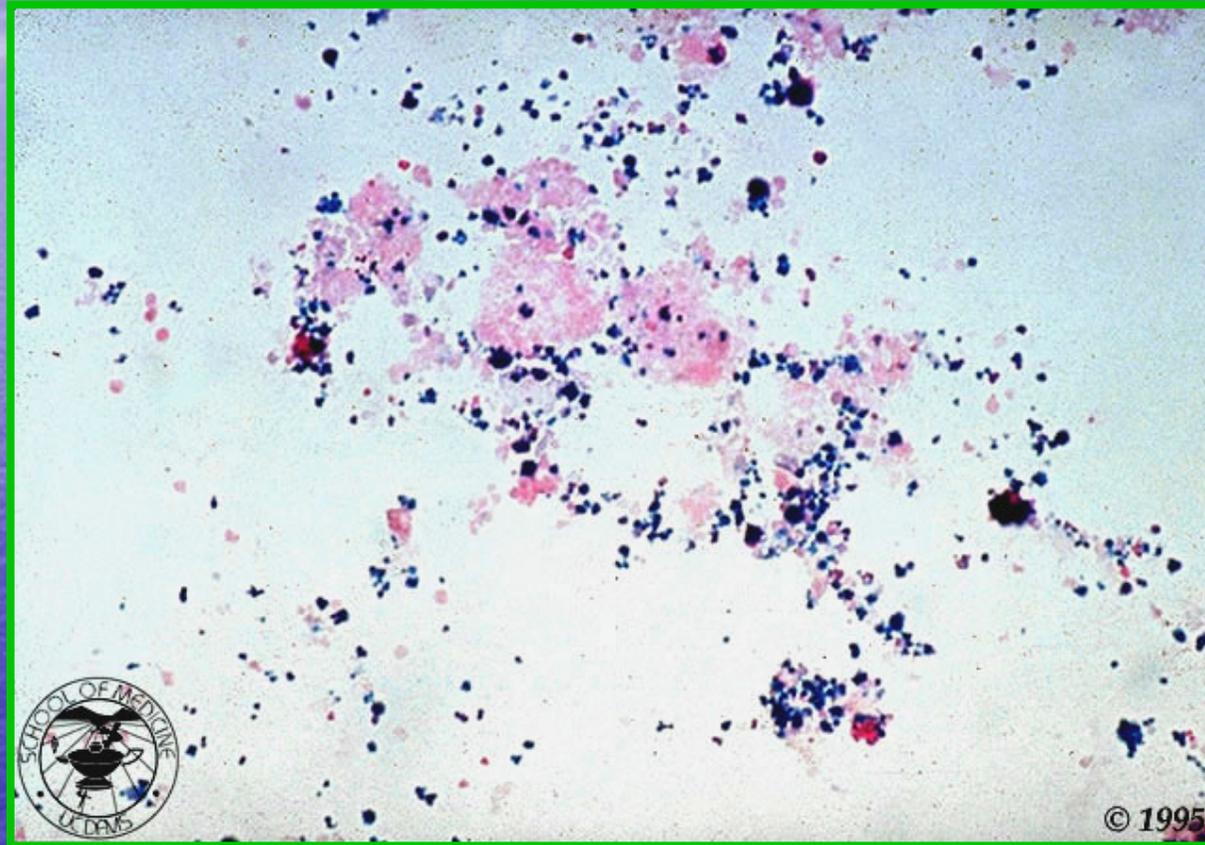
macroscopica



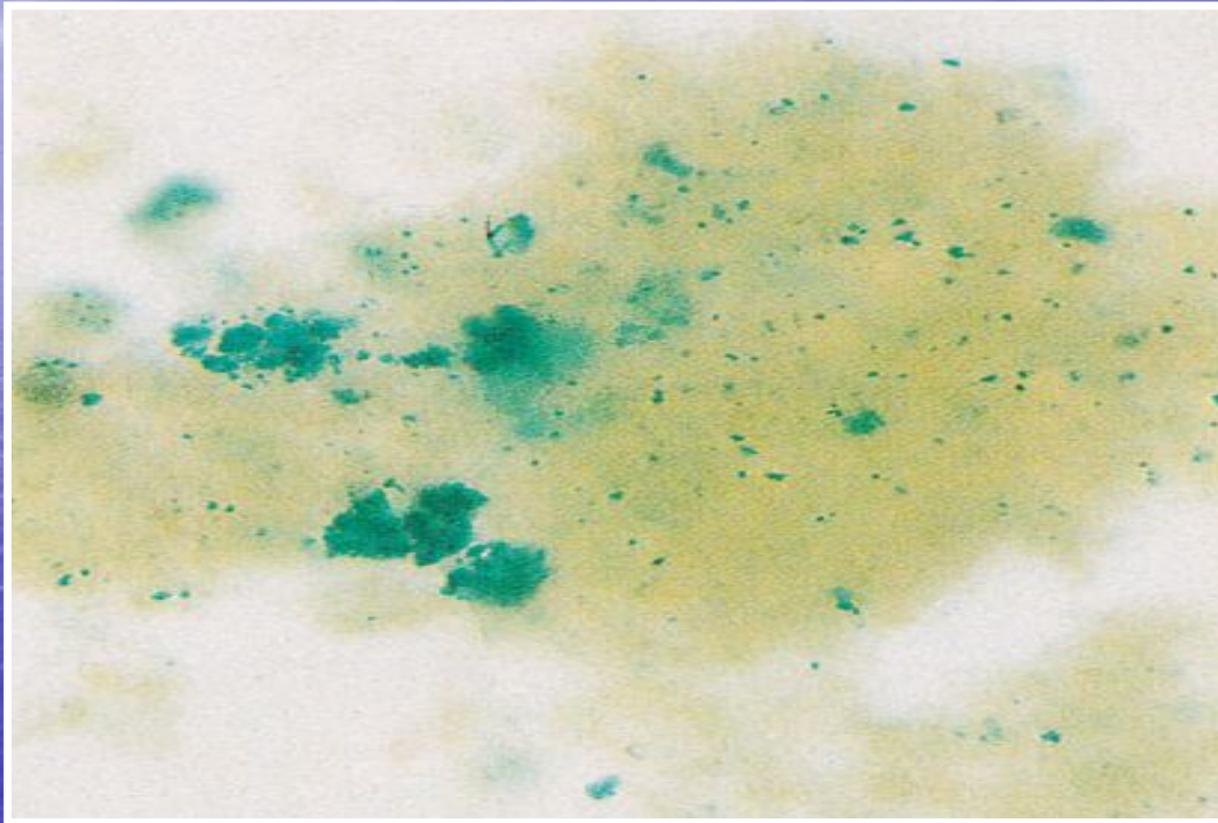
microscopica



Emosiderinuria: colorazione di sedimento urinario
con Blu di Prussia



Emosiderinuria: colorazione di sedimento urinario
con Blu di Prussia



aumentata distruzione
(emolitica)

difetto intrinseco

difetti di membrana
difetti enzimatici
porfirie
emoglobinopatie
PNH

difetto estrinseco

AEA
agenti fisici o chimici
infezioni
farmaci
ipersplenismo

Anemie emolitiche immuni -1

Alloanticorpi:

- risultano da immunizzazione da antigeni di individui diversi della stessa specie
- Non reagiscono con gli antigeni di chi ha prodotto l'anticorpo
- MEN, reazioni emolitiche trasfusionali

Anemie emolitiche immuni -2

- Autoanticorpi:
 - Reagiscono con antigeni che sono costituenti normali dell'individuo che ha prodotto gli anticorpi
 - Anemie emolitiche autoimmuni, anemie emolitiche da farmaci

Anticorpi coinvolti nelle anemie emolitiche immuni

IgM:

- causano immediata distruzione intravascolare dei GR sensibilizzati
- fissano il C3b a temperatura $< 37^{\circ}\text{C}$, poi tornando a temp. 37°C i GR si liberano dal legame con gli anticorpi rimanendo adese le frazioni del complemento: segue una attivazione della cascata complementare con danno diretto sulla membrana cellulare

IgG:

- facilitano il sequestro di cellule sensibilizzate con successiva distruzione extravascolare da parte del ERS
- esponendo l'Fc i GR vengono fagocitati dai macrofagi, processo accelerato dalla concomitante fissazione del complemento

Anemie emolitiche da autoanticorpi

- Da autoanticorpi caldi
- Da autoanticorpi freddi
- Miste, da autoanticorpi caldi e freddi
- Da farmaci

Incidenza 1:80.000

Influenza genetica (tendenza allo sviluppo di autoanticorpi)

Inibizione dell'attività dei T suppressor

CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI (AEA)

- **Anemie emolitiche autoimmuni da anticorpi caldi**
 - Idiopatiche
 - Secondarie (m. linfoproliferative - m. autoimmuni)
- **Anemie emolitiche autoimmuni da anticorpi freddi**
 - Idiopatiche
 - Secondarie
 - Acute transitorie (infezioni)
 - Croniche (m. linfoproliferative)
- **Anemie emolitiche autoimmuni da anticorpi misti**
 - Idiopatiche
 - Secondarie (m. linfoproliferative - m. autoimmuni)
- **Anemie emolitiche autoimmuni indotte da farmaci**
 - Farmaci che inducono la produzione di autoanticorpi
 - Farmaci che agiscono come apteni
 - Farmaci che agiscono mediante la formazione di immunocomplessi

Anemia da autoanticorpi caldi

Prevalentemente da IgG raramente da IgA

- Ig Si legano con attività massima a 37° C
- Non fissano o fissano poco il Complemento
- In soluzione fisiologica non agglutinano le emazie
- In genere anti-antigeni del sistema Rh
- Idiopatica
- Secondaria
 - LES ed altre malattie autoimmuni
 - CLL, linfomi
 - Altre neoplasie
 - Infezioni virali
 - Sindromi da immunodeficienza

Esordio insidioso nelle forme paraneoplastiche e nelle malattie autoimmuni

Esordio acuto nelle malattie infettive

Anemia da autoanticorpi caldi (2)

Sintomi dell'anemia in relazione alla rapidità d'esordio

Febbre (37 %)

Dolore addominale

Splenomegalia (82 %)

Epatomegalia (45 %)

Linfoadenopatia (34 %)

Ittero (21 %)

Il livello di Hb varia in relazione alla gravità.

Tendenza alla macrocitosi, anisocitosi con microsferociti, forme immature in circolo

Aumento bilirubina, riduzione aptoglobina e ROE.

Test di Coombs diretto e indiretto

Anemia da autoanticorpi caldi (3)

Terapia:

- Cercare eventuale malattia di base
- Trasfondere solo in caso di assoluta necessità
 - Difficoltà di tipizzazione emazie del paziente per blocco dei suoi antigeni da parte degli anticorpi
 - Difficoltà di studio compatibilità per agglutinazione delle emazie del donatore da parte degli anticorpi del siero del paziente
 - Emolisi in vivo anche di emazie compatibili
- Steroidi
- Ciclofosfamide
- Splenectomia se non responsivi alla terapia farmacologica

Anemia da autoanticorpi freddi

Prevalentemente IgM

- Le IgM - Si legano tra 0 e 4° C e si staccano a temperature 32° C
 - Fissano il Complemento
 - Agglutinano le emazie in soluzione fisiologica
 - Sono in genere anti I o anti i
- Idiopatica (la maggior parte)
 - Secondaria
 - Infezioni: mycoplasma p., EBV, virus epatite, CMV
 - CLL, linfomi
 - Emoglobinuria parossistica a frigore
 - Idiopatica
 - Secondaria a sifilide e infezioni virali

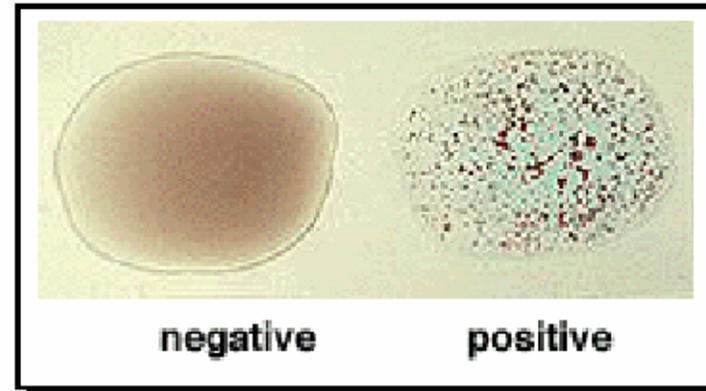
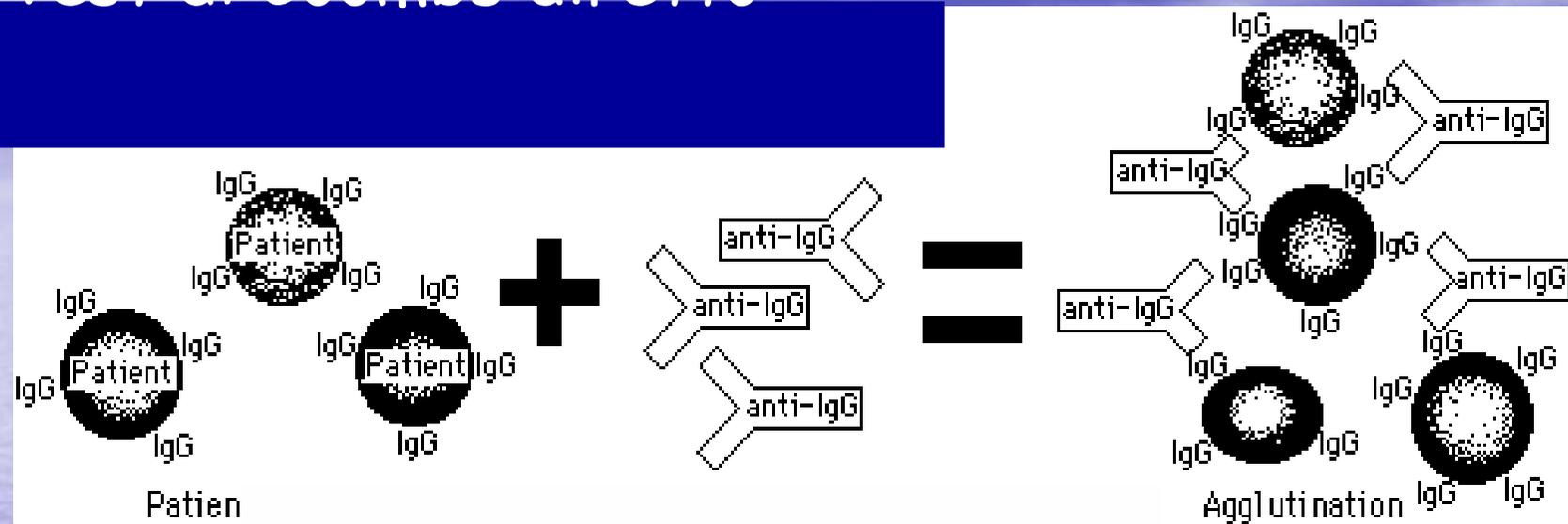
Anemia da autoanticorpi freddi

- Soggetti anziani prevalentemente maschi
- Episodi di emolisi in rapporto a perfrigerazione del paziente
- Acrocianosi, livedo reticularis, dolore da occlusione vasale, alterazioni trofiche, anemia cronica raramente $< 7 \text{ g/dL}$
- Pallore e subittero
- Modesta epatosplenomegalia
- Test di Coombs diretto positivo
- Crioagglutinine presenti

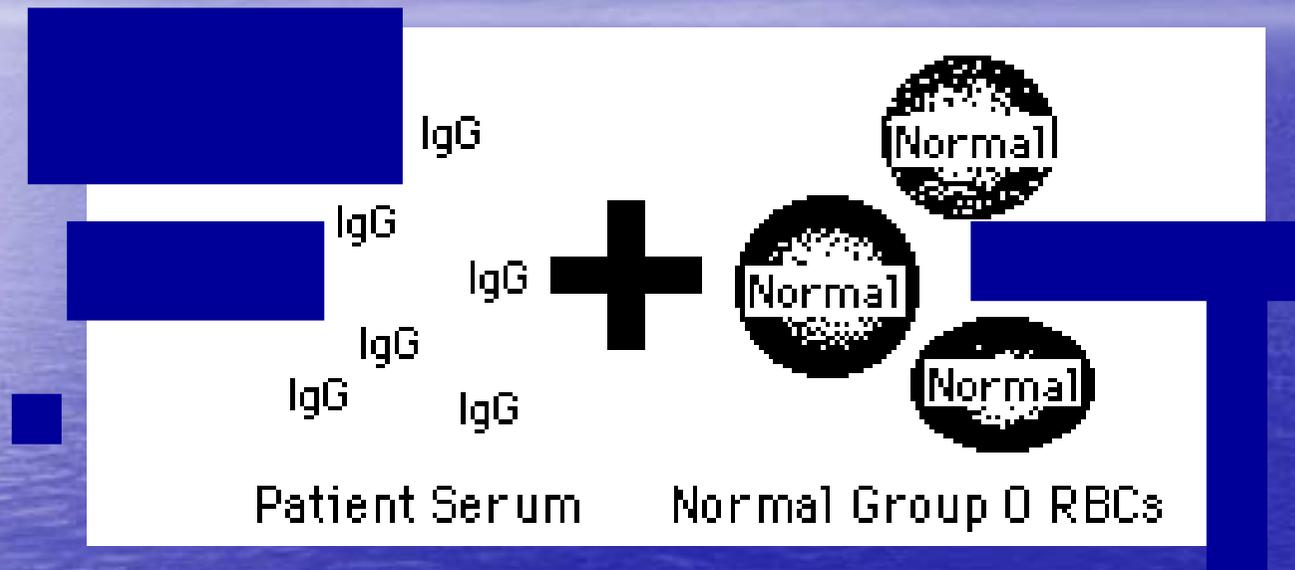
Terapia

- Se necessario trasfondere sangue riscaldato lentamente
- Ciclofosfamide

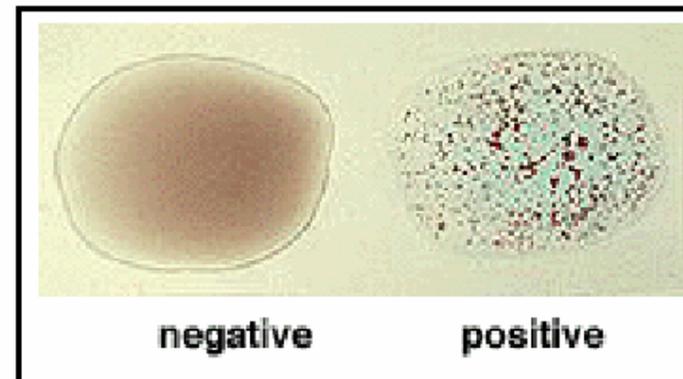
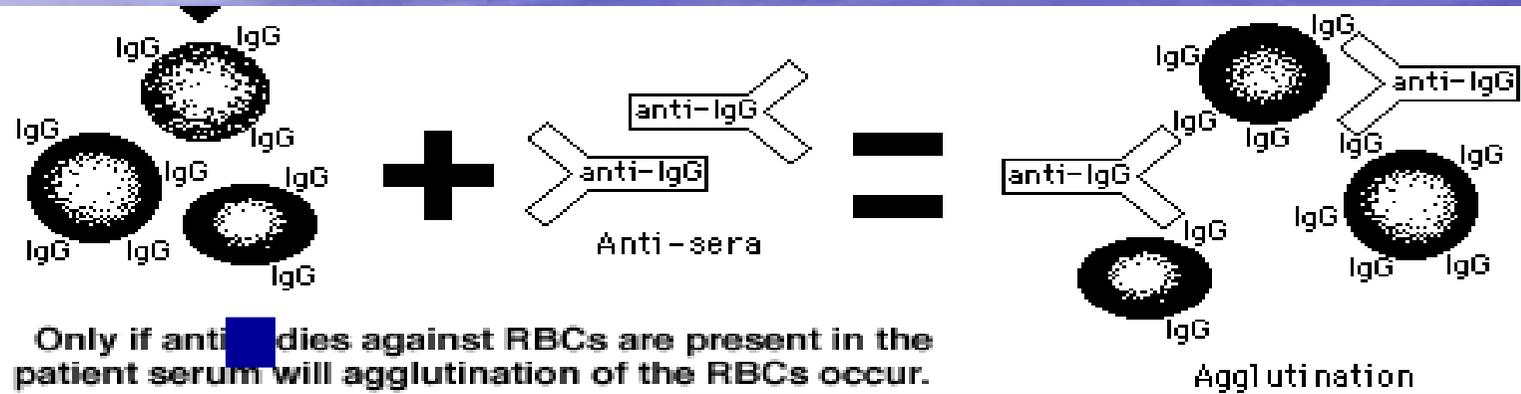
Test di Coombs diretto

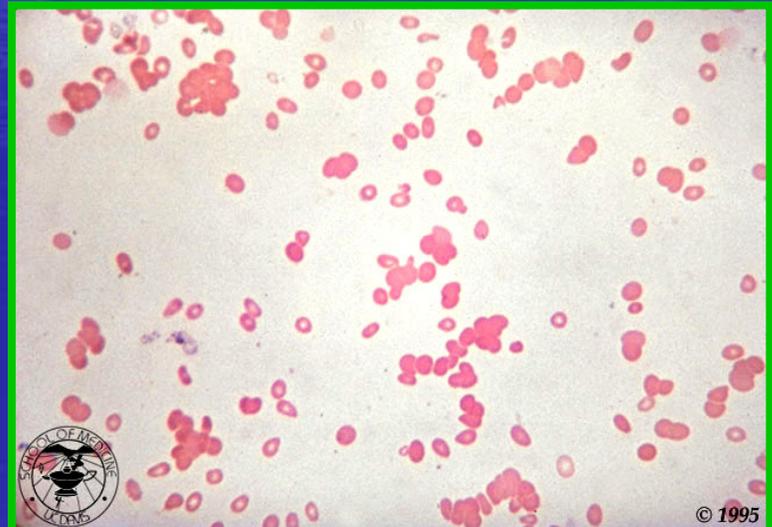
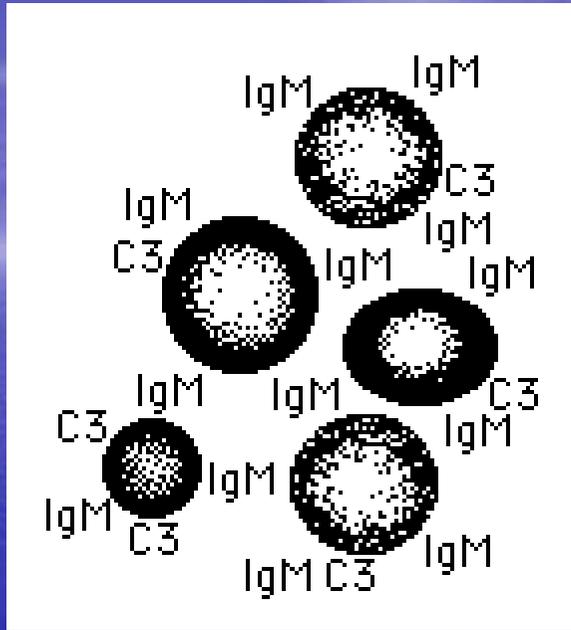
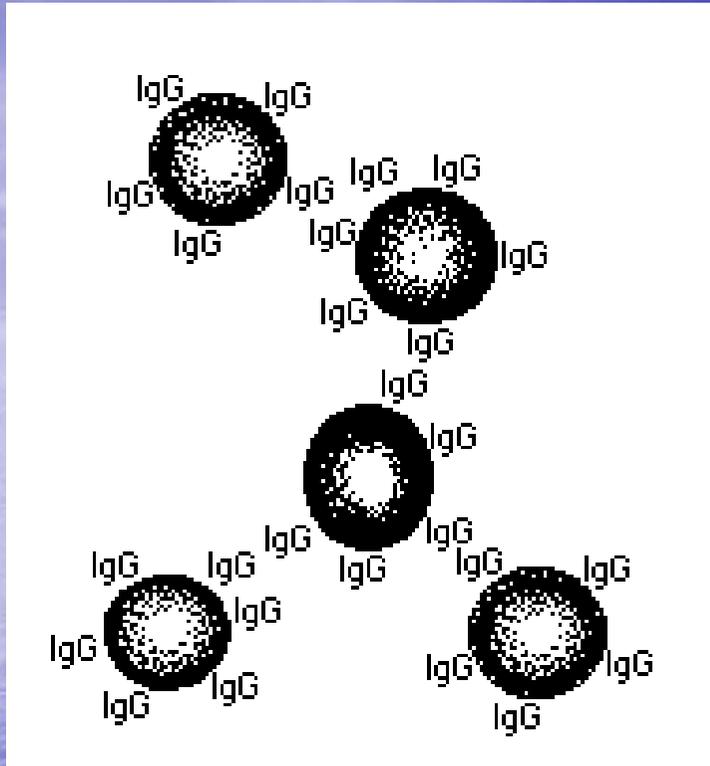


Test di Coombs indiretto (I)



Test di Coombs indiretto (II)



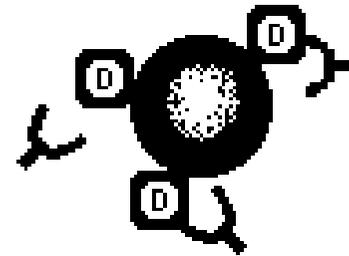


anemia emolitica indotta da farmaci

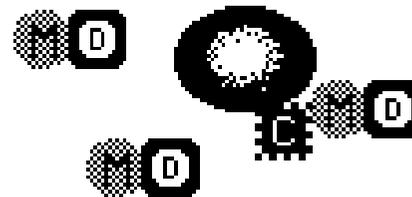
Penicillina
Cefalosporina
Tetraciclina

Chinidina
Cefalosporina
Sulfamidici...

Alfa-metil-dopa
Levodopa...



1 hapten formation



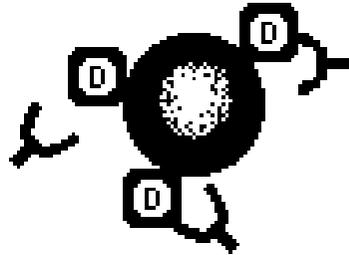
2 immune complex



3 autoimmune

anemia emolitica indotta da farmaci

penicillina



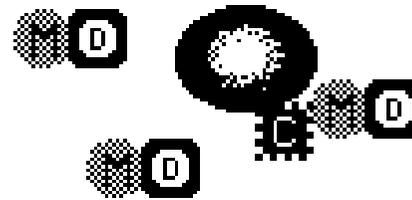
1 haptens formation

Il farmaco si lega alla membrana del GR e induce la produzione di Ac (IgG) che agiscono contro il complesso GR-farmaco. Il C non è attivato.

Coombs diretto + per IgG e - per C

Fagocitosi da parte macrofagi splenici

chinidina



2 immune complex

Il farmaco si lega ad una proteina del plasma e induce la produzione di Ac (IgM). L'IC si fissa alla membrana del GR, attiva il C e causa emolisi. Spesso l'IC dopo la attivazione del C si stacca dal GR
Coombs diretto + per C (- per IgM)

alfa-metil-dopa



3 autoimmune

Il farmaco induce la produzione di Ac diretti contro antigeni della membrana del GR (Rh). Inibisce T suppressor
Il C non è attivato
Coombs diretto e indiretto + per IG
Lisi per sequestro splenico