



Anemias hemolíticas autoinmunes

Dra. S. Pierri

Anemias hemolíticas autoinmunes

- Definición: disminución de la VM del GR por la formación de anticuerpos dirigidos contra antígenos situados en la membrana de los GR.
- Autoanticuerpos: el sistema inmune no reconoce como propios los antígenos del GR.
- Aloanticuerpos: conflicto Rh cuando la madre es Rh(-) y el feto Rh (+).
- Isoanticuerpos: consecuencia de transfusiones sanguíneas.

Anemias hemolíticas autoinmunes

- Autoanticuerpos: según a la temperatura a la que actúen se clasifican en:
- calientes, con actividad hemolítica a 37°, Generalmente son IgG.
- fríos, con capacidad aglutinante y hemolítica entre 0-20°. Generalmente son IgM.

Anticuerpos IgG - Características

- Dirigidos contra el antígeno Rh de la membrana del GR.
- No tienen capacidad de aglutinar los GR espontáneamente.
- Poca capacidad para activar la fracción C3b del complemento.
- Producen hemólisis a nivel extravascular, en bazo y médula ósea.

Anticuerpos IgM - Características

- Dirigidos contra el antígeno i e I de la membrana del GR.
- Se fijan a la membrana del GR entre 4-20°.
- Tienen capacidad de aglutinar los GR espontáneamente, "in vivo" e "in vitro".
- Gran capacidad para activar la fracción C3b del complemento.
- Producen hemólisis fundamentalmente a nivel intravascular y a veces, son captados por las células de Kupffer hepáticas causando cierta hemólisis extravascular.

Hemolisina bifásica

- Ac dirigido contra el antígeno P de la membrana del GR.
- Es IgG.
- Se une a la superficie del GR a $<36^{\circ}$ y activa a la cascada del complemento a la temperatura corporal.
- Genera hemólisis i-v intensa.

Anemias hemolíticas autoinmunes- Manifestaciones clínicas


- Síndrome funcional anémico, agudo o crónico, según el tiempo de evolución de la hemólisis.
- Síndrome pigmentario, sin coluria y sin prurito. Si la hemólisis es intravascular pueden existir orinas hipercoloreadas por hemoglobinuria.
- Importa edad del paciente y antec. familiares para orientarnos hacia AH congénita o adquirida.
- Si es adquirida, interrogar patologías asociadas que puedan determinar este cuadro clínico. Ingesta de fármacos o tóxicos.

Anemias hemolíticas autoinmunes- Manifestaciones clínicas

- Infecciones virales previas.
- Interrogar otras citopenias: plaquetopenia, que asociado a AHA constituye síndrome de Evans, evocador de conectivopatía.
- Interrogar sintoma y signología sugerente de conectivopatía.
- Búsqueda de adenomegalias superficiales y profundas, visceromegalias, orientadoras de Síndrome linfoproliferativo.
- Repercusión general, sugerente de patología maligna.

Anemias hemolíticas autoinmunes- Manifestaciones clínicas

- Exposición al frío y su relación con el cuadro clínico. Acrocianosis y dolor a nivel de regiones distales.
- La hemólisis aguda puede acompañarse de fiebre, chuchos de frío.
- En el examen físico se deben buscar signos inespecíficos de carencia de metabolitos esenciales: ácido fólico evocador de la cronicidad del fenómeno.



Anemias hemolíticas autoinmunes-Paraclínica

- Orientada a: confirmar anemia hemolítica.
- Autoinmune.
- Etiología.

Anemias hemolíticas autoinmunes-Paraclínica

- Hemograma con lámina periférica y reticulocitosis. Anemia normocítica, normocrómica, que puede ser macrocítica. Hiperleucocitosis, e hiperplaquetosis. ADE: normal o aumentado por reticulocitos.
- Si existe discordancia entre el recuento de GR, el nivel de Hb y el VCM, pensar en presencia de crioaglutininas. Para su corrección: enviar la muestra calefaccionada.
- Lámina periférica: esferocitos, fragmentocitos, macrocitos. Monocitos o PMN fagocitando GR.
- Reticulocitosis e índice de producción reticulocitaria (IPR).

Anemias hemolíticas autoinmunes-Paraclínica

$$\text{IPR} = \frac{\% \text{ Ret.} \times \text{hto. Pte.}}{\text{Hto Normal}} \times F$$

Anemias hemolíticas autoinmunes-Paraclínica

- F , en condiciones normales = 1.
- F aumenta 0,5 cuando el Hto disminuye 10%.
- $IPR < 1$: baja capacidad de regeneración medular.
- $IPR > 1$: alta capacidad de regeneración medular.

Anemias hemolíticas autoinmunes- Paraclínica

- Funcional y enzimograma hepático: BT aumentada a expensas de BI. LDH aumentada.
- Haptoglobina: disminuída, cuando existe hemólisis intravascular. Normaliza sus valores en 48h. (VR: 0,5-1,5 g-l)
- Hemoglobina glicosilada: descendida entre 2-5%(VR: 6-8%).
- Hemoglobinemia: en hemólisis i-v su valor puede ser > 0,6mg-dl(VR). Si > 100mg-dl, pasa el filtro renal y existe hemoglobinuria. Hemosiderinuria: tinción de Perls en sedimento urinario.

Anemias hemolíticas autoinmunes- Paraclínica

- Coombs directo e indirecto: detecta ac unidos a membrana del GR o circulantes. Pueden ser IgG , IgM, IgG+C3b, C3b. 5% de casos Coombs (-), que no descarta que no sea autoinmune. Si el Coombs es (+) hay que determinar amplitud térmica de los ac.
- Estudio de VM del GR: indicado cuando por la clínica se sospecha pero por la paraclínica no se confirma la hemólisis. Localiza el sitio de mayor destrucción eritrocitaria, que interesa por el tratamiento a instituir.

Anemias hemolíticas autoinmunes- Paraclínica

- Complementemia: C3 y C4 pueden estar descendidos.
- ANA
- Anticuerpos antiADN
- Serología viral para EB, HIV, CMV, hepatitis, sífilis.
- Exámenes orientados a descartar SLP u otra neoplasia de base.

Clasificación de AHA por ac calientes (70%)

- Más frecuente en sexo fem, relación 2-1.
- Idiopática
- Secundaria: SLP, viral, conectivopatías, enf autoinmunes, neoplasia, trasplante de médula ósea, gestación, APA.

Ttratamiento AHA por ac calientes

- Corticoides: respuesta en 80% de casos idiopáticos y 50% de secundarios.
Prednisona 1-1,5 mg k-d po;
Hemisuccinato de hidrocortisona: 500mg, y 250 mg c-6 h iv;
Metilprednisolona 500mg iv- d por 3 días
Respuesta: 4-7 días, control con Hb.
Con ascenso de Hb pase a vo e inicio del descenso de Corticoides en 1-2 sem.
Descenso lento y progresivo, para evitar recaída . 40-50% requieren mantenimiento con dosis de Prednisona de 10-20 mg-d.
Buscar otra opción terapéutica

Ttratamiento AHA por ac calientes

- Inmunosupresores:
Azatioprina, 1- 4 mg-k-d
Ciclosporina, 3 mg-k-d,
asociados a Corticoides, comenzando su descenso a las 3 semanas y manteniendo inmunosupresores por 6 meses.
- Esplenectomía: respuesta en 60-75%.
Eliminación del sitio de mayor producción y destrucción de ac. Inmunización contra gérmenes encapsulados. Profilaxis mensual con Penicilina benzatínica, discutido.

Tratamiento AHA por acalientes

- Ciclofosfamida: 1-2 g-m² mensual, repitiendo dosis según respuesta. 50 mg-k-d por 4 días, con Mesna y G-CSF.
- Rituximab: menos usada que en AHA por acalientes. Dosis: 375 mg-m².
- Micofenolato mofetilo: 1- 2 g-d. Produce trastornos digestivos y mielosupresión.
- Plasmaféresis: utilidad en agudo, de corta duración, no exenta de riesgos.
- Gamaglobulina hiperinmune: no igual efectividad que en PTA. 0,4 mg-k d por 5 d, o 1mg-k-d por 2 d.
- Tratamiento de patología de base

Classificación de AHA por ac fríos

- Idiopática: presentación a 70 años, más frecuente en sexo fem. En la evolución, generalmente se halla pat linfoproliferativa.
Ac: IgM kappa.
Clonas preneoplásicas, con alt del cariotipo: trisomía del brazo largo del cr 3, trisomía del cr 12.

Classificación de AHA por ac fríos

- Secundarias: viral, en jóvenes, autolimitadas.
La infección por EB puede generar ac calientes y fríos.
La hemólisis puede ocurrir en el pico de la sintomatología o dentro de las 3 semanas siguientes.
La infección pr *M. Pneumoniae* genera hemólisis luego de pasar la etapa aguda de la enfermedad.

Classificación de AHA por ac fríos

- Secundarias: viral, en jóvenes, autolimitadas.
La infección por EB puede generar ac calientes y fríos.
La hemólisis puede ocurrir en el pico de la sintomatología o dentro de las 3 semanas siguientes.
La infección pr *M. Pneumoniae* genera hemólisis luego de pasar la etapa aguda de la enfermedad.

Tratamiento de AHA por ac fríos

- Corticoides: respuesta escasa o nula.
- Esplenectomía: respuesta escasa o nula.
- Agentes alquilantes: Clorambucil y Ciclofosfamida poca efectividad. Se han descrito disminuciones en el título de ac pero sin ascenso de la Hb.
- Alfa interferon: poca respuesta.

Tratamiento de AHA por ac fríos

- Rituximab: disminución de los LB productores de ac, por citotoxicidad directa, mediada por el complemento, o por inducción de la apoptosis. Dosis: 375 mg-m² semanal por 4 veces. El descenso en el título de ac puede iniciarse al mes de su administración y continuar más allá de 6 meses post tratamiento. Se han descrito remisiones de hasta 3 años de duración. El parámetro que mejor se correlaciona con el descenso de los ac es el nivel de Hb, más que el nivel de BI o de LDH.

Tratamiento de AHA por ac fríos

- Algunos autores plantean que la AHA por crioaglutininas primaria no existe y que siempre hay de base un SLP, generalmente LNH linfoplasmocítico.
- Cuando la hemólisis es secundaria a un SLP generalmente es un LNH de grado intermedio a alto.
- La administración de Rituximab ha mostrado mejores respuestas cuando existe un SLP de base.
- Frente a una recaída luego de 6 semanas de administración de Rituximab, se han ensayado planes de mantenimiento, con infusiones cada 2 semanas durante 2 meses, espaciando cada 3, 4, y 6 semanas, logrando respuestas en 6 meses.