

45°

Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini | 29-31 maggio 2024



Autoanticorpi caldi IgM: revisione di una casistica di 10 anni

Gianluca Giovannetti

*UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico Umberto I-Sapienza, Roma*

Il sottoscritto, in qualità di Relatore
dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

emolisi



ANEMIE EMOLITICHE:

Condizioni acquisite di iperemolisi caratterizzate dalla presenza sulla superficie degli eritrociti e/o nel siero, di autoanticorpi diretti contro antigeni eritrocitari, responsabili della ridotta sopravvivenza delle emazie.

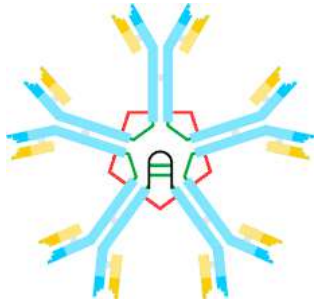
- da anticorpi caldi
- da anticorpi freddi
- di tipo misto
- di tipo bifasico

In base alle caratteristiche sierologiche e alle reattività termiche degli autoanticorpi

Le anemie emolitiche autoimmuni (AEA) causate da anticorpi caldi, rappresentano in letteratura dal 50 al 70% dei casi di AEA, includendo quelle determinate da anticorpi di tipo IgG (per lo più IgG1 e IgG3), talora in associazione con IgM e IgA.

*RARAMENTE SI RISCONTRANO FORME
DETERMINATE ESCLUSIVAMENTE DA QUESTE DUE CLASSI*

ANEMIE EMOLITICHE da autoanticorpi IgM caldi



Le IgM calde (rare) sono classificabili come agglutinine e/o emolisine, fissano e attivano il Complemento, causando forme molto gravi di anemia emolitica autoimmune

Il legame AutoAc+ Ag GR
fissa il Complemento

Attivazione: da C1 a C9 con formazione del complesso MAC

Formazione e/o ampliamento di pori
cellulari nella superficie eritrocitaria

Grandi quantità di Na⁺ penetrano
nella cellula con conseguente
imbibizione e distruzione del GR

EMOLISI INTRAVASCOLARE

EMOLISI EXTRAVASCOLARE

ERIPTOSI: meccanismo di morte cellulare simile all'apoptosi

ANEMIE EMOLITICHE: da autoanticorpi caldi



- L'anemia emolitica autoimmune (AEA) causata da anticorpi di classe IgM che reagiscono in maniera ottimale a 37°C, in assenza di anticorpi IgG, è piuttosto rara.
- La presenza di anticorpi IgM caldi si associa in genere a maggior severità dell'emolisi e frequente mancata risposta ai trattamenti.
- La diagnosi di queste forme di AEA può sfuggire ad esami immunoematologici di routine, dal momento che il test dell'antiglobulina diretto (TAD) e il test dell'antiglobulina indiretto (TAI) sono spesso negativi.

ANEMIE EMOLITICHE: da autoanticorpi caldi

Caratteristiche sierologiche delle IgM calde

- l'autoagglutinazione a 37°C è solitamente presente nel siero
- l'agglutinina sierica reagisce in modo ottimale a 37°C e/o a 30°C; il titolo a 4°C è solitamente < 64
- i globuli rossi trattati con enzima migliorano il rilevamento dell'emolisi
- alcune agglutinine sieriche calde IgM vengono evidenziate dall'impiego di siero acidificato e/o dalla aggiunta di albumina
- circa 1/3 degli autoanticorpi presenta una specificità chiaramente definita



Arndt et.al. Transfusion 2009

Comportamento sierologico: altre caratteristiche

Può accadere che le agglutinine IgM calde non reagiscano a 37°C con le emazie autologhe, ma soltanto con le emazie omologhe

- emazie autoagglutinate trattate con DDT
- il complemento adeso alle emazie potrebbe inibire stericamente il legame con le IgM



Materiali e metodi

Sono stati rivisti i casi pervenuti alla nostra attenzione nei quali è stata posta diagnosi di AEA sostenuta da autoanticorpi IgM caldi negli ultimi dieci anni.

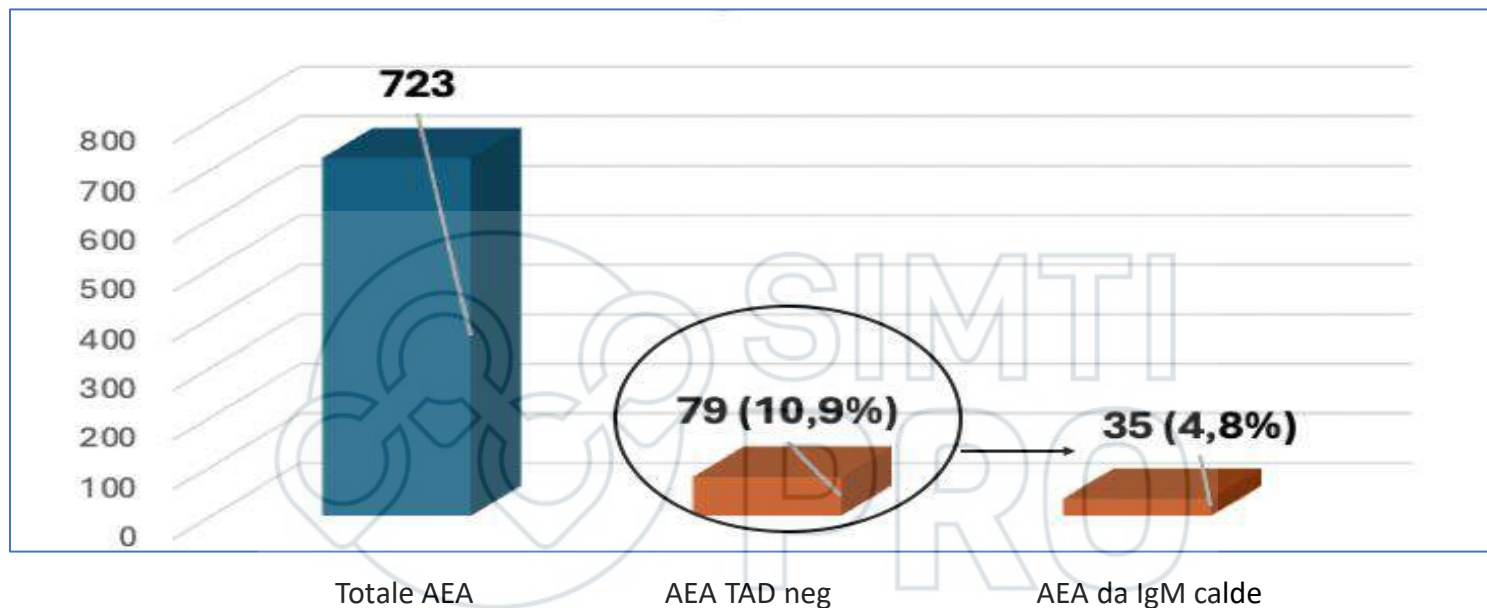
I dati sono stati estrapolati da un database informatico in uso in laboratorio.

Lo studio immunoematologico prevede:

- ricerca anticorpale standard:
 - TAD con reagenti poli- e monospecifici anti-IgA,-IgG,-IgM,-C3d,-C3b
 - eluizione con glicida acida /calore
 - TAI su colonna con pannelli eritrocitari del commercio in Coombs e in enzima
 - ricerca crioagglutinine patologiche
- ricerca delle autoemolisine acide e neutre in provetta a 37°C al test di Coombs e con eritrociti pretrattati con enzima, in ambiente acido e neutro.



Risultati-1



- 79 casi si presentavano con TAD negativo (10,9%);
- tra questi, in 35 casi (4,8% del totale) è stata documentata la presenza di autoanticorpi IgM caldi isolati nel siero

Risultati-2

35 casi di AEA da IgM calde

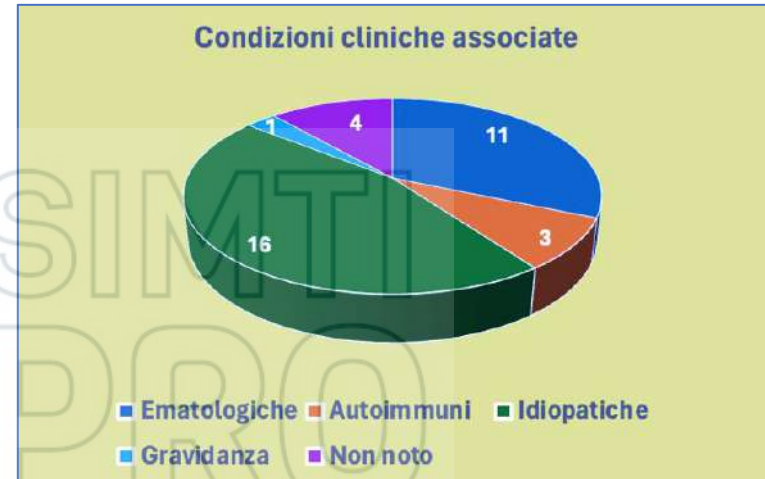
Sesso: M/F 6/29

Età mediana 46.5 aa x le donne, 23.5 x gli uomini

Condizioni associate:

- 11 ematologiche
- 3 autoimmuni
- 16 idiopatiche,
- 1 gravidanza

nei restanti casi il dato non era disponibile.



Al momento della diagnosi 5/35 individui risultavano alloimmunizzati (anti-K+E, Cw+E, Cw+E+S, 2 anti-Wra)

- Hb (mediana) alla diagnosi : 11,4 g/dL (6-17,8)
- Indici di emolisi : in 6 casi (17%)
- Follow-up mediano nei 15 pazienti tornati ai controlli: 13 mesi (2-112)

ANEMIE EMOLITICHE da autoanticorpi IgM caldi

TABLE 1. Pediatric Patients with IgM warm AIHA

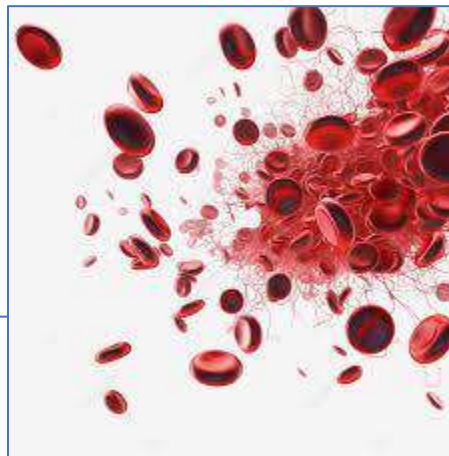
Study	Clinical Presentation	Outcome
Salama and Mueller-Eckhardt, 1987 ⁹	12 children (7 females and 5 males), ranging in age from 2 days to 6 years with therapy ranging from blood transfusion to prednisone	1 of 12 had ongoing hemolysis
Garratty et al, 1997 ⁶	15 year old male with history of recent dizziness and fatigue, treated with steroids, IVIG, exchange transfusion	Recovered
Takahashi et al, 2016 ⁷	11 year old male with no history, died 3 days after admission, received oxygenation and treated with haptoglobin and prednisolone	Fatal
Friedmann et al, 1998 ⁸	9 year old female with Evans syndrome treated with steroids, IVIG, cytoxan, mycophenolate mofetil, cyclosporin exchange	Fatal
Nowak-Wegrzyn et al, 2001 ¹⁰	11 month old female with SCID treated with exchange, rituximab; resulted in multiple cerebral vascular accidents	Fatal
Wakim et al, 2004 ¹¹	6 year old female with common variable immunodeficiency treated with IVIG, steroids, rituximab, splenectomy	Recovered
Schäppi et al, 2008 ⁴	16 month old male with liver transplant treated with steroids, IVIG, rituximab	Recovered
Arndt et al, 2009 ⁵	Reported series of 49 patients of whom 6 were pediatric, including 1 female (age range, 0–10 years), 1 female (age range, 11–20 years), and 4 males (age range, 11–20 years); details of clinical presentation not available	1/6 fatal
Branstetter et al, 2015 ³	3 month old female with no significant history presented with hemoglobin 3.5 g/dL; treated with steroids and IVIG	Recovered
Ajmi et al, 2017 ¹²	10 year old girl with warm AIHA caused by mixed IgA, IgG, IgM, and C3d autoantibodies; treated with steroids, IVIG, rituximab.	Recovered

AIHA, autoimmune hemolytic anemia; IVIG, intravenous immunoglobulin; SCID, severe combined immunodeficiency.

Fortes P. et al. 2022

TABLE 1. Age and sex distribution of IgM warm AIHA patients and fatalities		
Age range (years)	Number of patients (female/male)	Number of fatalities (female/male)
0-10	1 (1/0)	0
11-20	5 (1/4)	1 (0/1)
21-30	3 (2/1)	1 (1/0)
31-40	7 (3/4)	1 (1/0)
41-50	2 (2/0)	0
51-60	2 (1/1)	0
61-70	8 (4/4)	3 (1/2)
71-80	15 (13/2)	5 (5/0)
81-90	4 (2/2)	0
Unknown	2 (1/1)	0
Total	49 (30/19)	11 (8/3)

Arndt P.A. et al.2009



Conclusioni

- Gli anticorpi IgM possono agglutinare ed emolizzare i globuli rossi a 37°C nelle reazioni in vitro, soprattutto se i globuli rossi sono pretrattati con enzimi proteolitici
- La diagnosi di AEA calda da anticorpi IgM isolati viene spesso posta con il ricorso a procedure dedicate alla ricerca delle autoemolisine, che spesso rappresentano gli unici risultati positivi dello studio immunoematologico

Conclusioni

- Accanto ai casi associati ad emolisi severa (7 pazienti, pari al 20%) con esordio con Hb <8,5 g/dL, l'autoimmunizzazione da IgM calde è stata documentata in 7 donatori di sangue in maniera occasionale, in assenza di anemia e di segni di emolisi
- Considerata l'associazione dell'AEA , in particolare di questo tipo, con patologie ematologiche, oncologiche ed autoimmuni, i donatori sono stati inseriti in un protocollo per il follow-up clinico e di laboratorio.

Grazie per l'attenzione