

Master di II livello di  
MEDICINA TRASFUSIONALE 2008

# ANEMIA EMOLITICA: l'immunoematologia

18 GIUGNO 2008

Dr. Paolo Strada



Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino" di Genova  
Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale

# CLASSIFICATION OF HEMOLYTIC ANEMIAS

## HEREDITARY

- Spherocytosis
- Thalassemias
- Enzyme deficiency hemolytic anemia
- Elliptocytosis
- Hemoglobinopathies
- Rh null syndrome

# ACQUIRED

## Immune hemolytic anemia

- autoimmune hemolytic anemia
- alloimmune hemolytic anemia
- post-transplant hemolytic anemia

## Drug non immune hemolytic anemia

## Mechanical hemolytic anemia

## Microangiopathic hemolytic anemia

## Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

## Infectious agents (malaria)

# Warm autoantibody type

- primary or idiopathic

- secondary associated with:

Lymphoproliferative disorders

Autoimmune disorders

Certain nonlymphoid neoplasms ( ovarian tumors)

Ingestion of drugs (  $\alpha$ -methildopa)

# Cold autoantibody type

## Mediated by cold agglutinins

1. Idiopathic ( primary) chronic cold agglutinin disease
2. Secondary associated with:
  - Infection ( *Mycoplasma pneumoniae*)
  - Clinically-evident malignant B cell lymphoproliferative disorders

## Mediated by cold hemolysins

1. Idiopathic Paroxysmal Cold Hemoglobinuria
2. Secondary
  - Donath-Landsteiner hemolytic anemia ( in children)
  - Associated with congenital or tertiary syphilis ( in adults)

# Mixed cold and warm autoantibodies

1. Primary or idiopathic
2. Secondary  
associated with the rheumatic disorders (SLE)

# Drug-immune hemolytic anemia

1. Hapten or drug adsorption mechanism
2. Immune complex formation
3. True autoantibody mechanism

# Diagnosis of hemolytic anemias

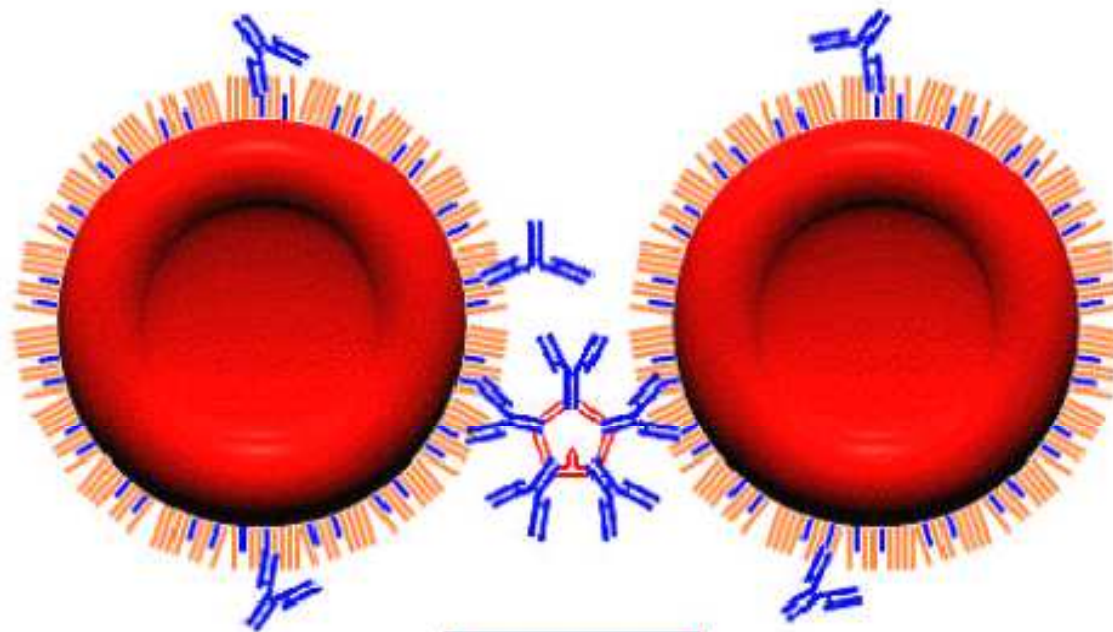
## LABORATORY EVALUATION

- reticulocyte count
- red blood cell morphology
- bilirubin (indirect)
- serum haptoglobin
- serum lactic dehydrogenase
- test di Coombs

## CLINICAL

- physical examination
- symptoms of anemia
- acholuric jaundice
- splenomegaly

NaCl - Milieu



0,9 % NaCl

Testmilieu

- NaCl Milieu
- Enzyme Milieu
- LISS Milieu

LISS Milieu

◀ 0/4 ▶

**NaCl medium**

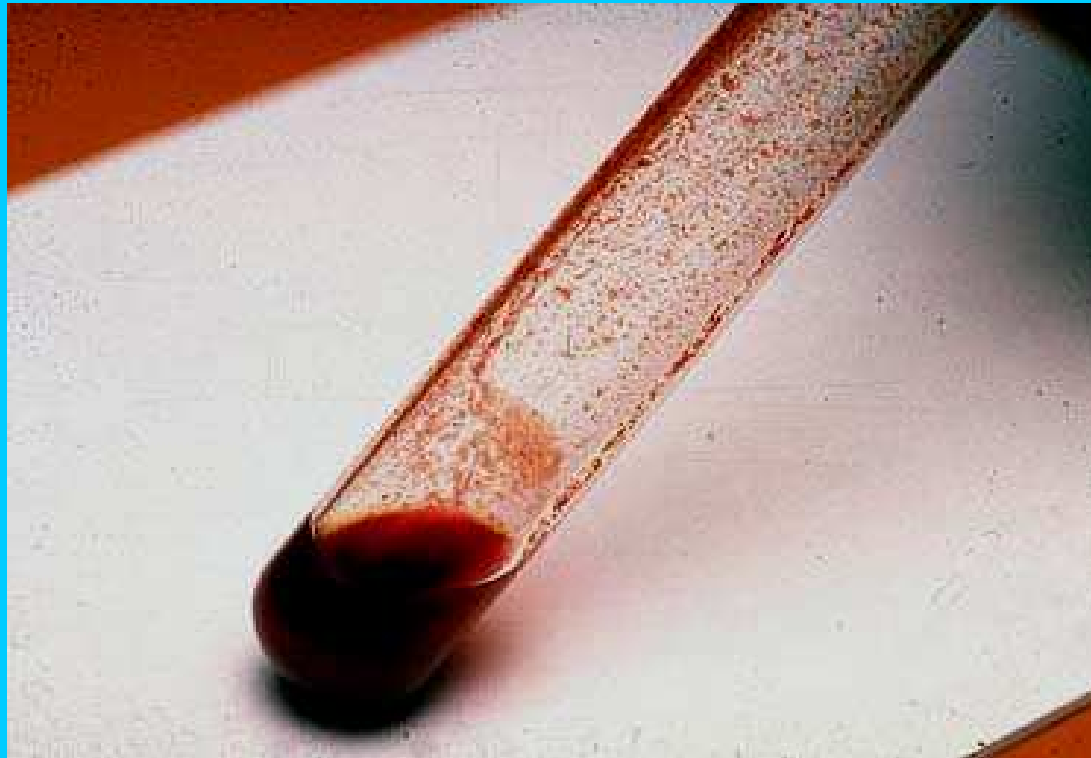
In the presence of complete antibodies (IgM) erythrocytes bearing the corresponding antigen agglutinate. Incomplete antibodies (IgG) can bind to antigen in the NaCl medium, but cannot agglutinate the erythrocytes.

The erythrocytes are suspended in a 3-5% physiological NaCl solution (0.9%, preferably buffered with phosphate to a pH of 7.2).

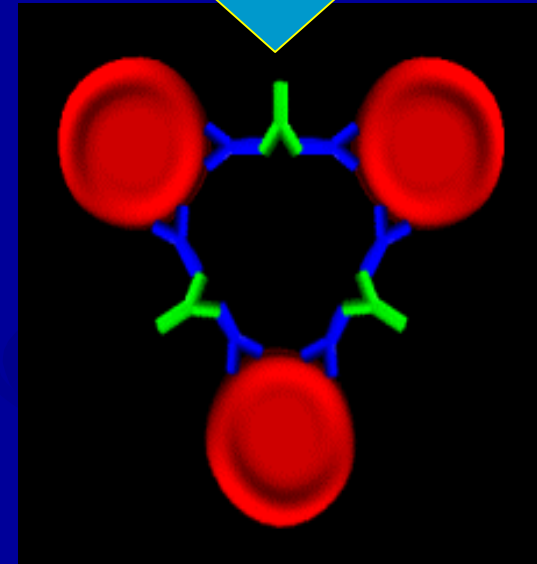
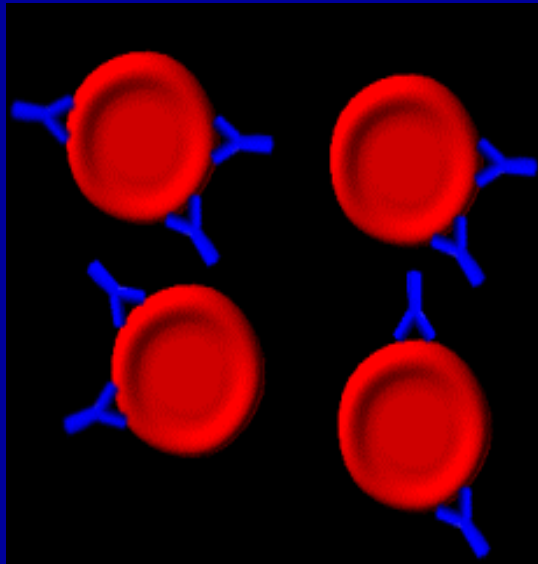
Back

# autoagglutinazione

È tipica della disproteidemia e/o della presenza di macromolecole e/o di agglutinine fredde



# Agglutinazione con Siero di Coombs



## Assessing the acuteness of onset and rapidly of progression of autoimmune hemolytic anemia

-

- severe but stable anemia during initial evaluation
- progressively severe anemia
- chronic stable anemia
- fulminant hemolytic anemia

# SEVERE BUT STABLE ANEMIA

SHOULD NOT BE TRANSFUSED

except if

- marked decrease in exercise tolerance
- palpitation with exertion

THE RESPONSE TO THERAPY (corticosteroids) MAY BE RAPID

50% POSITIVE RESULT DURING THE FIRST WEEK

ACUTE PAROXISMAL COLD HEMOGLOBINURIA

SELDOM LASTS LONGER THAN 7 TO 10 DAYS

# PROGRESSIVELY SEVERE ANEMIA

- the anemia is steadily progressive in severity
- the symptoms of hypoxemia may be present
- no evidence of vascular collapse
- if haemoglobin is under 4 gm/dL
  - marked lethargy and weakness
  - progressive somnolence
  - mental confusion
  - obtundation and death

**Use of filtered red cells sufficient to maintain a modest increase in haematocrit**

# CHRONIC STABLE ANEMIA

- frequent in cold agglutinin disease
- the shortened red cell survival is compensated
- treatment similar to those affected by "refractory anaemia"
- transfusion to a level of hemoglobin of 8 to 10 gm/dL is perhaps optimal

transfuse units of leukocyte poor red cells

# FULMINANT HEMOLYTIC ANEMIA

- caused by acute massive hemolysis
- signs of shock should be present
- hemoglobinuria and hemoglobinemia
- reticulocytosis may not be present

## SHOULD BE QUICKLY INVESTIGATED

- septicemia by *Clostridium perfringens*
- drug- induced immune hemolytic anemia

**TRANSFUSION IS URGENT !!**

rarely the blood transfuse will be "compatible"

# AIHA WITH NEGATIVE DIRECT COOMBS

INCIDENCE 2 - 4% OF AIHA

## CAUSE

- concentration of IgG on red cells is too low  
< 25 - 120 molecules
- insufficient washing of red cells
- the antiglobulin serum does not contain antibodies to detect the proteins sensitizing patient's red cells (IgA)
- high dissociation constant of autoantibodies

## Sottoclassi IgG coinvolte in MEA da autoAb “caldi”

---

|             |       |                           |      |
|-------------|-------|---------------------------|------|
| Ig G1       | 79,0% | IgG1 + IgG4               | 1,0% |
| IgG2        | 2,3%  | IgG2 + IgG4               | 0,3% |
| IgG3        | 1,7%  | IgG1 + IgG2 + IgG3        | 1,4% |
| IgG4        | 0,3%  | IgG1 + IgG2 + IgG4        | 0,8% |
| IgG1 + IgG2 | 6,5%  | IgG1 + IgG2 + IgG3 + IgG4 | 1,7% |
| IgG1 + IgG3 | 5,0%  |                           |      |

---

Studio policentrico italiano (1986) su 382 pazienti

## Correlazione fra proteine adese alle emazie e grado lisi eritrocitaria mediata dai macrofagi

| tipo di proteine adese | grado di lisi "in vivo" |
|------------------------|-------------------------|
| IgG + C                | massimo                 |
| IgG3                   | usualmente alto         |
| IgG1                   | marcato (non sempre)    |
| IgG2 e IgG4            | nessuna lisi (di norma) |
| C3c isolato            | limitato                |
| C3d isolato            | nessuna lisi            |

## Proteine adese alle emazie di pazienti affetti da MEA da autoAb “caldi” evidenziate con test diretto all’antiglobulina (%)

| Proteine    | WORLLEDGE &<br>BLAJCHMAN<br>121 paz. | ISSITT<br>et al.<br>87 paz. | PETZ &<br>GARRATTY<br>104 paz. | Policentrico<br>italiano<br>565 paz. |
|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| IgG isolate | 36                                   | 44                          | 18                             | 38                                   |
| IgA isolate | 2,5                                  | 0                           | 2                              | 0,2                                  |
| solo C3d    | 10                                   | 0                           | 10                             | 20                                   |
| IgG + C3D   | 43                                   | 47                          | 46                             | 24                                   |
| IgA + C3d   | 0                                    | 0                           | 2                              | 0                                    |
| IgM + C3d   | 0                                    | 0                           | 2                              | 2                                    |
| miste       | 8,5                                  | 9                           | 20                             | 15,8                                 |

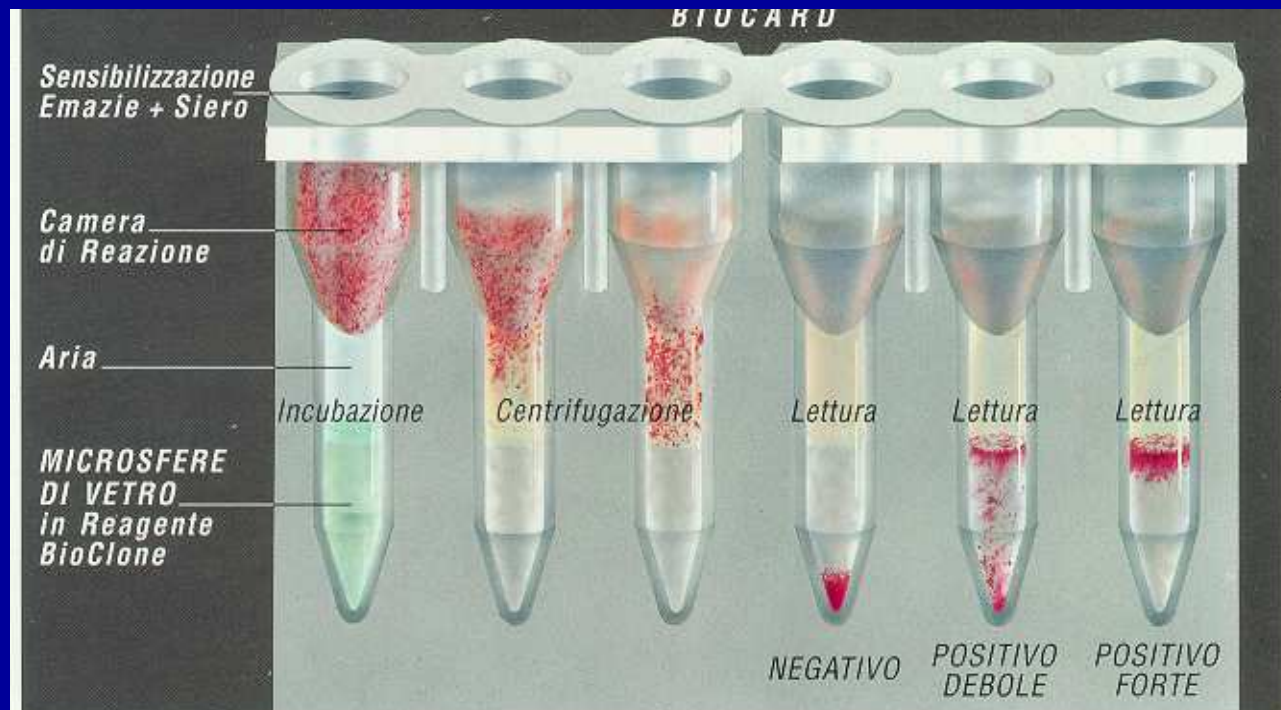
## Grado di positività del test all'antiglobulina in rapporto al numero di molecole IgG adese ad ogni eritrocita

| test all'antiglobulina | molecole IgG per emazia |
|------------------------|-------------------------|
| negativo               | sino a 120              |
| +                      | 120                     |
| 1 +                    | 200                     |
| 2 +                    | 300 – 500               |
| 3 +, 4 +               | oltre 500               |

Da PETZ & GARRATTY

Emazie sensibilizzate in vitro con IgG anti - D

# Tecnologia di Agglutinazione su Colonna



Centrifugazione

**➔ 1953 non specifici ( = con etero-antigeni)**

**1953 RACE, SANGER & SELWYN = 2 possibili specificità (= con - D-)**

**1953 – 1963 tutti anti – Rh, tolti 2 casi:**

**1 anti – K**

**1 anti - Jk<sup>a</sup>**

# Specificità autoanticorpi caldi

## Evoluzione cronologica

|                  |                            |
|------------------|----------------------------|
| Wiener-Gordon    | (anti-sostanza Rh-Hr)      |
| Race et al.      | (anti-Rh, anti-emazie -D-) |
| Weiner-Vos       | (anti- $n_l$ , pdl, dl)    |
| Worlledge et al. | (anti-En <sup>a</sup> )    |
| Issitt et al.    | (anti-Wr <sup>b</sup> )    |

Autoanticorpi *mimicking* alloanticorpi

# Sierologia della MEA

## Impiegando emazie

- a normale patrimonio antigenico Rh ( $R_1r$ ,  $rr$ ,  $R_2r$ )
- a fenotipo Rh parzialmente deleto (-D-)
- a fenotipo Rh totalmente deleto ( $Rh_{null}$ )

è possibile distinguere le più comuni specificità

- anti-normal (anti-e, anti-Rh17, -Rh18, -Rh 34)
- anti-pdl (anti-Rh29, -U, -LW)
- anti-dl (non collegate al sistema Rh: anti- $Wr^b$ ,  $En^a$ )

da Weiner & Vos - Ricerche su 60 eluati "aspecifici"

Fenotipo Rh

anticorpo

tipo 1

tipo2

tipo3

---

Rh “normale”

+

+

+

Rh “Parz.deleto”

-

+

+

Rh<sub>null</sub>

-

-

+

specificità

anti-n1

anti-pd1

anti-d1

anti -  
normal

$\text{Hr}_0$  (Rh 17)

$\text{Hr}^S$  (Rh 18)

$\text{Hr}^B$  (Rh 34)

Rh 29

anti –  
parzialmente  
deleto

LW

U

**Rh ?**

**anti – deleteo**

**Wr<sup>b</sup>**

**En<sup>a</sup>**

# Sierologia delle MEA

- Dallo studio degli eluati in corso di MEA da autoanticorpi caldi, si può evidenziare come gli autoanticorpi a specificità Rh "semplice" rappresentino l'eccezione piuttosto che la regola.
- Inoltre, la maggioranza di tali anticorpi, sottoposti ad accurate indagini mediante sofisticate tecniche di assorbimento/eluizione, dimostra di essere diretta verso antigeni Rh "di base", di possedere, cioè, in realtà, specificità anti-nl (anti-Rh17, Rh18 e similare) o anti-pdl (anti-Rh29)

# STRATEGIA TRASFUSIONALE

Trasfondere al solo scopo di mantenere in vita il paziente

Trasfondere emazie leucodeplete

Se auto-ab anti-Rh semplice evitare l'antigene

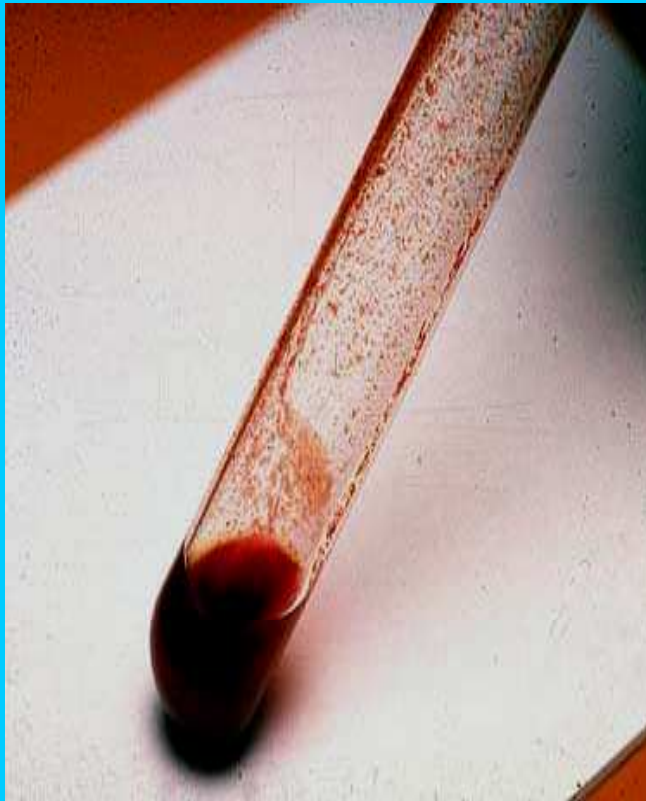
Negli altri casi identico fenotipo e Kell

# MEA DA AUTOANTICORPI FREDDI

- Ha una frequenza del 15 - 25%
- È più frequente oltre i 40 anni (74%)
- Non ha predilezioni di sesso
- Segni clinici: anemia cronica e fenomeno di Reynaud
- Segni di laboratorio: autoagglutinazione

# Immagine macroscopica di sangue con "autoagglutinazione"

È tipica della disproteidemia e/o della presenza di macromolecole e/o di agglutinine fredde



## PROBLEMI

### NELLA DETERMINAZIONE DEL GRUPPO



## PROBLEMI DI LABORATORIO IN CASO DI MEA DA AUTOANTICORPI FREDDI

### LA DETERMINAZIONE DEL GRUPPO ABO ED Rh PUO' ESSERE DIFFICOLTOSA: **COME OVVIARE ?**

#### **TIPIZZAZIONE ABO DIRETTA:**

- PRERISCALDARE E LAVARE LE EMAZIE A 37°C
- USARE 2-ME O DTT PER "ROMPERE" L'ANTICORPO IgM

#### **TIPIZZAZIONE ABO INDIRETTA:**

- ESEGUIRE IL TEST A 37° C
- USARE IL SIERO DOPO AUTOADSORBIMENTO
- SE LA SPECIFICITA' DELL'ANTICORPO E' "I" USARE CELLULE DI CORDONE A1 E B
- USARE SIERO DEL PAZIENTE TRATTATO CON 2-ME E TESTARE PER IgG

# INDAGINI SIEROLOGICHE NELLA DIAGNOSI DI MEA

## SULLE EMAZIE

- SONO SENSIBILIZZATE DA AUTOANTICORPI O COMPLEMENTO O DA ENTRAMBI?
- SI POSSONO ELUIRE ANTICORPI?

### INDAGINE:

**TEST DI COOMBS DIRETTO  
(TCD / DAT)**

## SUL SIERO

- SONO PRESENTI ANTICORPI ?
- SE SI, SONO AGGLUTINANTI? EMOLITICI IN VITRO? REATTIVI A CALDO (37° C) O A FREDDO (4° C)?
- AUTOANTICORPI? ALLOANTICORPI?

### INDAGINE:

**TEST DI COOMBS INDIRETTO  
(TCI / IAT / RAI)**

# Alcune differenze tra autoanticorpi freddi normali e patologici

|  | normali     | patologici    |
|--|-------------|---------------|
| T° più alta a cui agiscono                       | < 25°C      | < 30-32°C     |
| Titolo a 4°C                                     | < 1/64      | 1/512 e oltre |
| Titolo a 22°C                                    | < 1/16      | 1/128 e oltre |
| > titolo e ampiezza termica usando albumina      | no          | si            |
| Emolisi g.r. proteolizzate in siero acidificato? | raro        | si            |
| Natura dell'autoanticorpo                        | policlonale | monoclonale   |

# SIEROLOGIA DELLE ANEMIE EMOLITICHE

|                                 | MEA DA Ig CALDI                                | CHD  | PHC   |
|---------------------------------|--|--|---|
| TEST DELL'ANTIGLOBULINA DIRETTO | 20% solo IgG<br>67% IgG + C3<br>13% solo C3    | solo C3  | solo C3   |
| CLASSE IMMUNOGLOBULINE          | IgG<br>(talvolta IgA O IgM, raramente da sole) | IgM<br>(rare IgA)  | IgG   |
| ELUATO                          | Anticorpi IgG                                  | negativo   | negativo  |
| SPECIFICITA'                    | Di solito nell'ambito del sistema Rh           | Anti-I<br>Anti-i<br>Raro anti Pr   | Anti P (cioè non reagisce con emazie p e pk)  |
| SIERO                           |  | Anticorpi freddi con titolo >640 a 4°C, reattivi fino a 32°C<br>Ab monoclonale (catene leggere K) in malattie croniche | Potenti emolisine bifasiche (sensibilizzano le emazie a basse T (<15°C) e ne causano l'emolisi quando la T sale a 37°C) |

# Principali caratteristiche degli antigeni del sistema Ii

- L'antigene I è espresso sulle emazie dell'individuo adulto (I adulto), mentre l'antigene i è espresso prevalentemente sulle emazie di cordone ombelicale (i cord)
- Tra la nascita e i 18 mesi di età l'antigene i delle emazie del bambino è gradatamente sostituito dall'antigene I (non esiste correlazione con l'emoglobina fetale)
- Tutte le emazie I+ esprimono anche un po' di i
- Rari adulti (< 1/10000) hanno emazie che esprimono un alto livello di i e solo tracce di I. Queste cellule sono chiamate di fenotipo "i adulto"
- La quantità di antigene I sulle emazie I+ di diversi individui è variabile
- Sono stati descritti 2 componenti dell'antigene I, IF(fetal) e ID(developed)
- Rari adulti hanno emazie che esprimono ridotte quantità di I (ma > di quello presente su emazie i) e aumentate quantità di i (ma < di quello presente su emazie i). Queste cellule sono dette di fenotipo "I int"
- A fini pratici emazie di funicolo "i cord" sono usate come cellule I-,i +, anche se esprimono tracce di I
- La quantità di antigene I e i sulle emazie può essere alterata in alcuni stati patologici
- La sostanza I è contenuta nella saliva (poco) e nel latte umano (molto)
- Quando I e i sono studiati in test di inibizione dell'emoagglutinazione o dal punto di vista biochimico, si è vista una grande variabilità

## Alcune caratteristiche del sistema P

- Il primo antigene fu scoperto da Landsteiner e Levine nel 1927 nel corso di esperimenti che portarono anche alla scoperta degli antigeni M ed N
- Il nome P (in quanto presente su quasi tutte le emazie umane) fu successivamente cambiato in P1
- L'antigene P1 è espresso molto presto nella vita fetale (12° settimana)
- Esiste una forte variabilità nel grado di espressione

# Fenotipi e frequenze nel sistema P

| Reazioni con anti |   |                |                   | fenotipo        | frequenza        |      |
|-------------------|---|----------------|-------------------|-----------------|------------------|------|
| P1                | P | P <sub>k</sub> | PP1P <sub>k</sub> |                 | Bianchi          | Neri |
| +                 | + | 0              | +                 | P1              | 79%              | 94%  |
| 0                 | + | 0              | +                 | P2              | 21%              | 6%   |
| 0                 | 0 | 0              | 0                 | p               |                  |      |
| +                 | 0 | +              | +                 | P1 <sub>k</sub> | Tutti molto rari |      |
| 0                 | 0 | +              | +                 | P2 <sub>k</sub> |                  |      |

## Rilevanza clinica di anticorpi anti-P

- Allo-ab freddi anti P1: nessuna
- Allo-ab caldi anti P1, fissanti il C: ++++
- Allo-ab anti P+P1+Pk - potente emolisina in vitro  
in individui p
  - IgM o IgG
  - effetto antitumore?
  - aborti spontanei?

## Autoanticorpi anti P

emolisina bifasica di Donath-Landsteiner ( IgG )

## VARIABILI CHE INFLUENZANO IL GRADO DI EMOLISI IN DIVERSI PAZIENTI CON CHD

- GRADO E DURATA DI ESPOSIZIONE AL FREDDO
- RANGE TERMICO DI ATTIVITA' DELL'AUTOANTICORPO
- EFFICIENZA DI ATTIVAZIONE DEL COMPLEMENTO ALLE DIVERSE TEMPERATURE
- UTILIZZO E SINTESI DEL COMPLEMENTO
- LIVELLO DEL FATTORE I (C3b INATTIVATORE)
- QUANTITA' DI C3d SUI GLOBULI ROSSI ANCORA IN CIRCOLO

## Scelta del sangue nella CHD

- Non sembra esserci alcuna controindicazione alla trasfusione
- assicurarsi che l'anticorpo freddo non mascheri qualche alloanticorpo clinicamente significativo
- Eseguire i test di compatibilità con reattivi preriscaldati a 37°C
- Trasfondere il paziente lentamente
- Mantenere il paziente caldo
- Molto raramente può essere necessario trasfondere sangue negativo per l'antigene

## Scelta del sangue nella PCH

- Quando si rende necessario trasfondere, si può ipotizzare che emazie di fenotipo p abbiano una sopravvivenza più lunga delle emazie autologhe
- Se non sono disponibili emazie di questo raro fenotipo, si può usare sangue P+
- L'emolisi può essere evitata tenendo il paziente al caldo

# ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE

- DA AUTOANTICORPI CALDI
- DA AUTOANTICORPI FREDDI
- FARMACOINDOTTA

# PREMESSE

La ANEMIA EMOLITICA farmaco indotta può avere eziologia:

┌ NON IMMUNE

┌ IMMUNE:

ALLOANTICORPI  
AUTOANTICORPI



# ANEMIA EMOLITICA INDOTTA DA FARMACI



- ┌ Il farmaco, o suoi metaboliti, interagisce con il metabolismo cellulare dell'eritrocita e ne accelera la morte;
- ┌ il farmaco, o suoi metaboliti, può causare la formazione di un anticorpo che causa la distruzione dei globuli rossi.

# Anemia Emolitica Autoimmune da autoanticorpi

Spesso NON si tratta di autoanticorpi ma di alloanticorpi antifarmaco

Altre volte si tratta di autoanticorpi indistinguibili da quelli della classica Malattia Emolitica Autoimmune da autoanticorpi caldi ( MEA) .

# I NUMERI



- Primo caso nel 1953 ( Snapper )
- 1 ogni milione di abitanti
- 12-18% dei casi di MEA
- oltre 70 farmaci coinvolti
- 4 meccanismi diversi

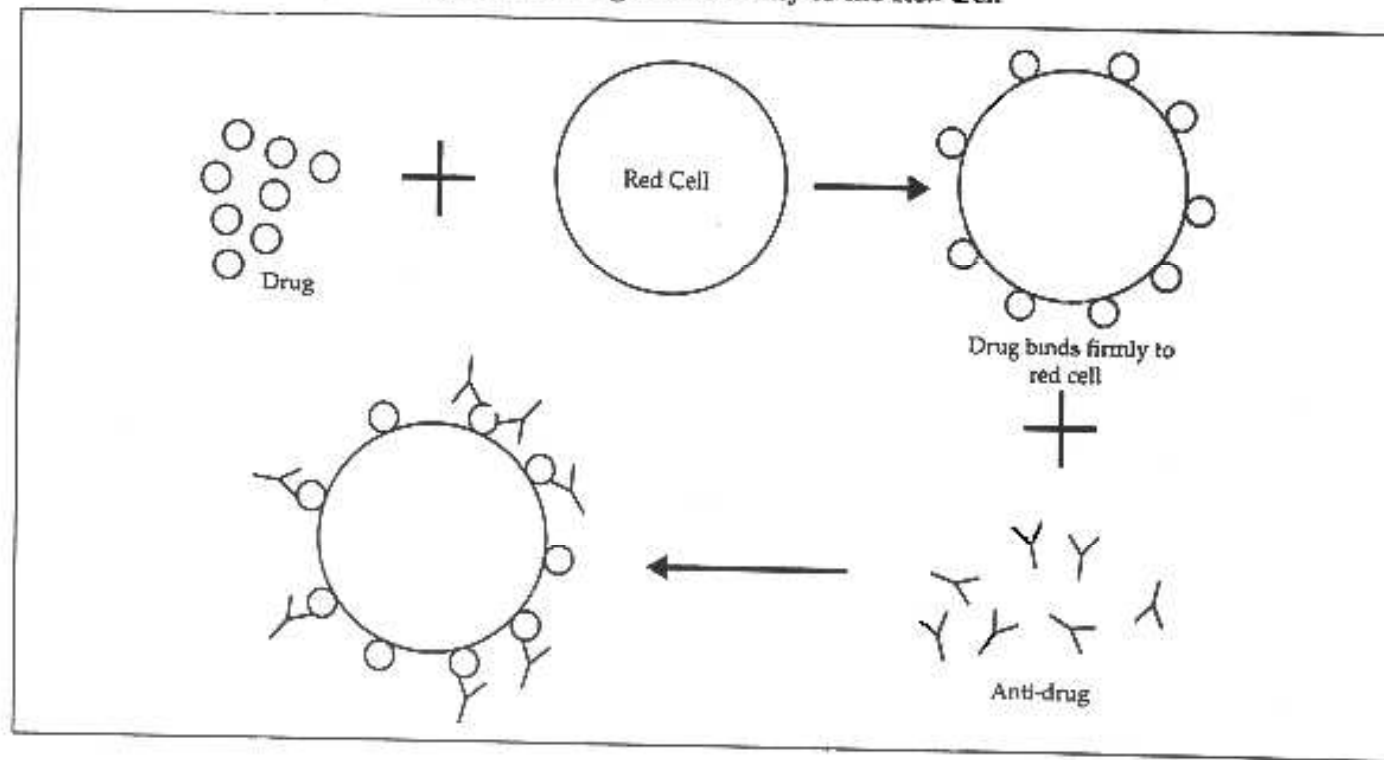
# IMMUNOADESIONE

## TIPO PENICILLINA

Il farmaco aderisce fortemente al globulo rosso e stimola la produzione di anticorpi rivolti verso il complesso farmaco-eritrocita.

# IMMUNOADESIONE

FIGURE 40-1 A Simplified Version of Drug-Dependent Antibody Production  
When the Drug Binds Firmly to the Red Cell



# IMMUNOADESIONE

**TABLE 40-1 Some Drugs that Bind Firmly to Red Cells**

| Drug                        | References <sup>*1</sup> | Drug                      | References <sup>*1</sup> |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Penicillin                  | 15-43, 234, 377, 378     | Cephalothin <sup>*2</sup> | 44-52                    |
| Cephaloridine <sup>*2</sup> | 53-55                    | Cephalexin <sup>*2</sup>  | 56-58                    |
| Cefamandole <sup>*2</sup>   | 59                       | Cefazolin <sup>*2</sup>   | 52                       |
| Cisplatin                   | 60-64                    | Carbimazole               | 65                       |
| Carbromal                   | 66                       | Cianidanol                | 67                       |
| Erythromycin                | 68, 233                  | Streptomycin              | 69-74                    |
| Tolbutamide                 | 75, 76                   | Tetracycline              | 79-81                    |

<sup>\*1</sup> The papers referenced primarily describe cases in which only a drug-dependent antibody was involved. Some of these drugs have also been involved in provoking produc-



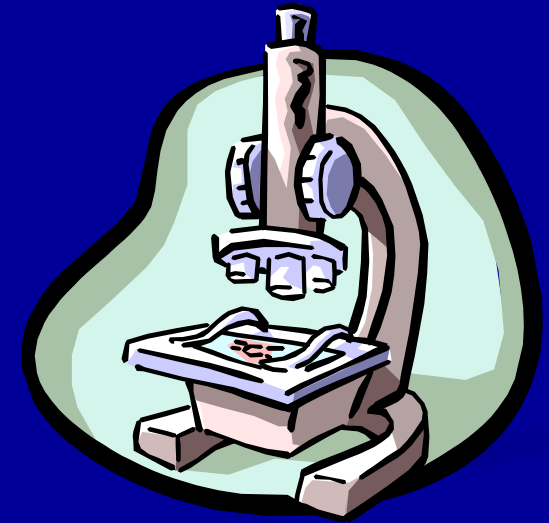
# LA CLINICA



Di solito lisi extravascolare con il coinvolgimento delle Natural Killer  
Frequente la presenza di Ig M (97%)  
Nella allergia sono coinvolte le IgE  
3% dei trattati con alte dosi >  
10.000.000 x 7 ha TDA Positivo ma solo pochi hanno una MEA da IgG

# IL LABORATORIO DI IMMUNOEMATOLOGIA

- ┌ ANAMNESI
- ┌ TDA: POSITIVO
- ┌ FRAZIONI : ANTI-IgG
- ┌ ELUATO: NEGATIVO
- ┌ ELUATO: POSITIVO CON EMAZIE  
TEST E PENICILLINA



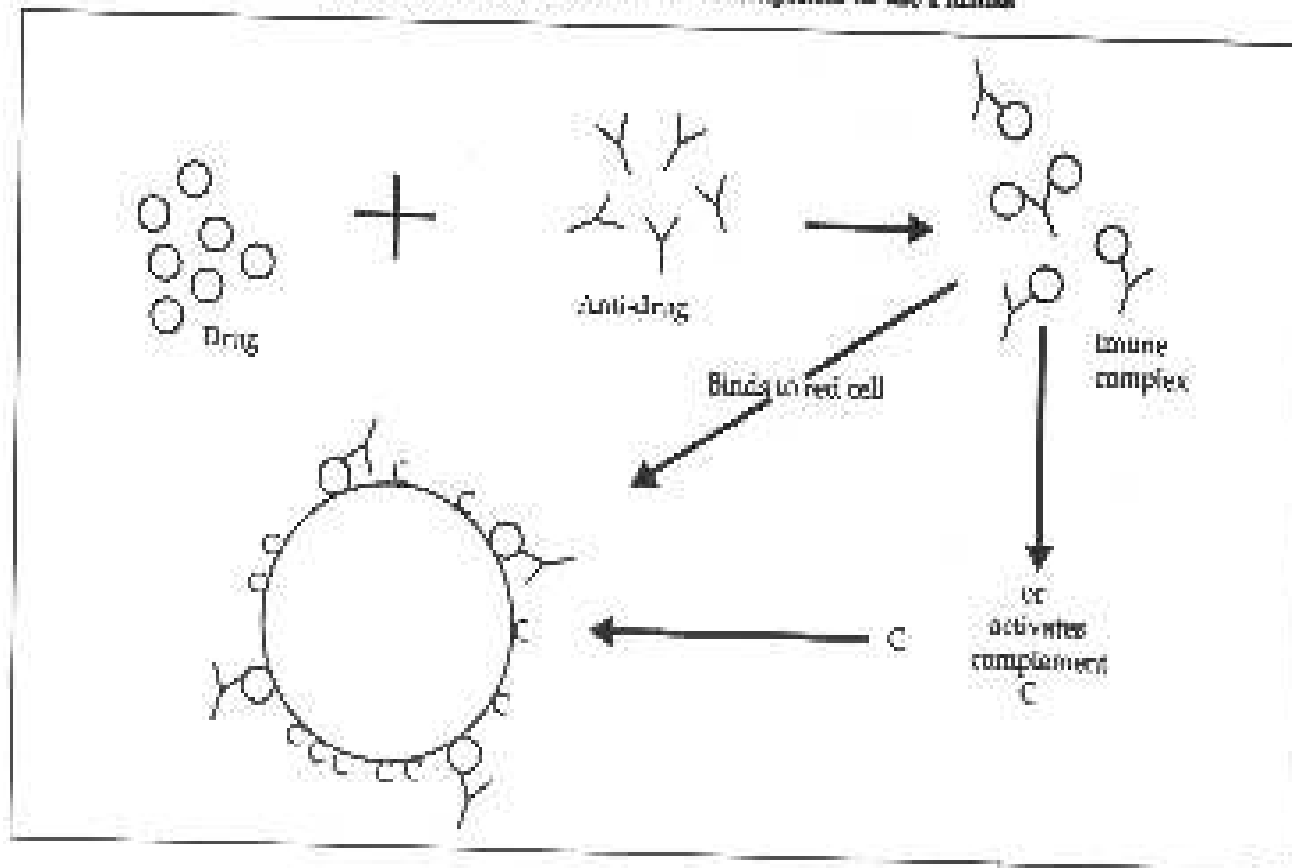
# IMMUNOCOMPLESSI

## TIPO CHININA

Il farmaco e l'anticorpo, spesso con frazioni proteiche plasmatiche, formano immunocomplessi che aderiscono al globulo rosso.

# IMMUNOCOMPLESSI

FIGURE 40-2 A Simplified Version of Drug-Dependent Antibody Production and the Formation of Antibody-Drug-Carrier Immune Complexes in the Plasma



# IMMUNOCOMPLESSI

**TABLE 40-2 Some Drugs that do not Bind Firmly to Red Cells but are Believed to Stimulate Production of Drug-Dependent Antibodies that Participate in Immune Complex Formation**

| Drug                        | References       | Drug                          | References            | Drug                     | References           |
|-----------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|
| Acetaminophen               | 94               | Dipyrene                      | 113, 114              | Quinidine                | 131-136, 157, 159    |
| Aminopyrine                 | 95               | Doxepin                       | 360                   | Quinine                  | 137, 138, 157, 159   |
| P-Aminosalicylic acid (PAS) | 96, 97, 370, 371 | Fluorouracil                  | 10                    | <b>Rifampicin</b>        | <b>139-143</b>       |
| Antazoline                  | 98               | Hydralazine                   | 93                    | Stibophen                | 89, 144-149, 373-375 |
| Butizide                    | 10               | Hydrochlorothiazide           | 115, 116, 236         | Streptomycin             | 70, 71, 150, 156     |
| Carbimazole                 | 10               | 9-Hydroxymethyl-ellipticinium | 117                   | Sulfonamides             | 152, 242, 376        |
| Cefotaxime                  | 99               | Ibuprofen                     | 158                   | Teniposide (VM-26)       | 153                  |
| Cefotetan                   | 100-104          | Insulin                       | 118                   | Tolmetin                 | 155, 158             |
| Cefoxitin                   | 105              | Isoniazid                     | 119, 120              | Triamterene              | 154                  |
| Ceftazidime                 | 106              | Melphalan                     | 121                   | Zomax (Zomepirac sodium) | 10                   |
| Ceftriaxone (Rocephin)      | 107              | Methotrexate                  | 122                   |                          |                      |
| Cephalosporin               | 108, 109         | Nalidixic Acid                | 10                    |                          |                      |
| Chlorpromazine              | 110              | Nomifensine                   | 123-126, 151, 237-239 |                          |                      |

# LA CLINICA

La lisi è intravascolare e  
**SPESSO È DRAMMATICA.**

L'immunocomplesso attiva il C e si  
legano agli eritrociti.

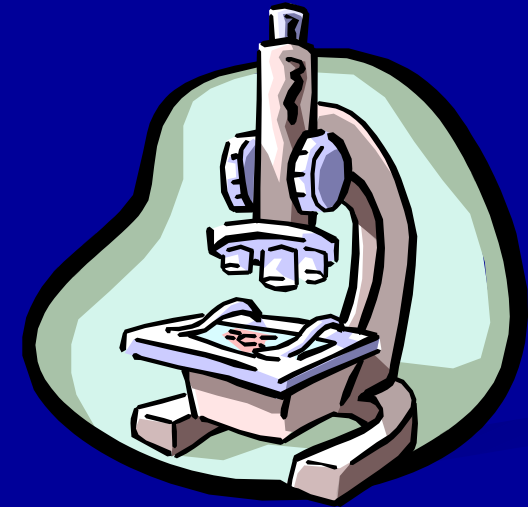
Insufficienza renale nel 50% dei casi.

Spesso anticorpi IgG ma anche IgM

Debole legame farmaco-eritrocita.

# IL LABORATORIO DI IMMUNOEMATOLOGIA

- ┌ ANAMNESI
- ┌ TDA: POSITIVO
- ┌ FRAZIONI : ANTI-C3d
- ┌ ELUATO: NEGATIVO
- ┌ ELUATO: SPESSO NEGATIVO CON  
EMAZIE E FARMACO
- ┌ STUDIO DEI METABOLITI DEL  
FARMACO



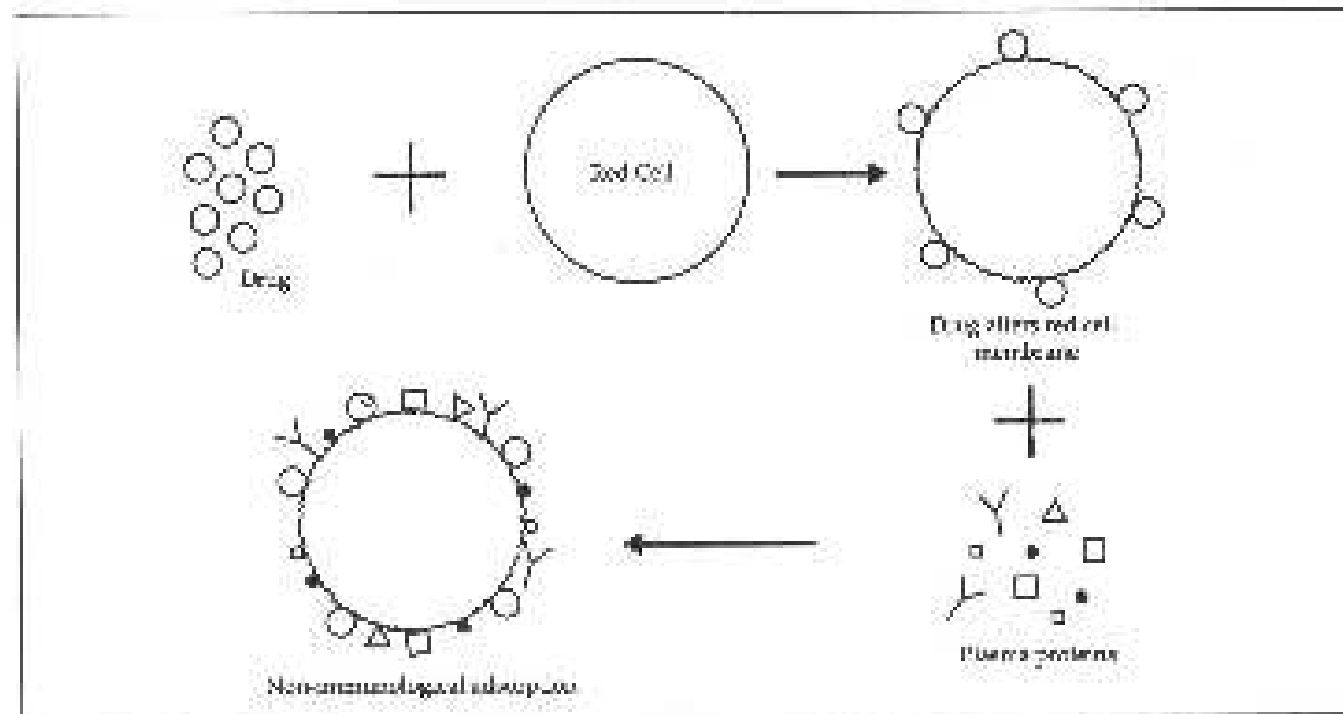
# MODIFICAZIONE DELLA MEMBRANA ERITROCITARIA

## TIPO CEFALOTINA

Il farmaco modifica la struttura della membrana eritrocitaria sulla quale si legano in modo non specifico plasma-proteine

# MODIFICAZIONE MEMBRANA

FIGURE 40-3 An Imaginary Version of Alteration of the Red Cell Membrane by a Drug and the Subsequent Non-Immunological Uptake of Plasma Proteins



# LA CLINICA



## MAI EMOLISI

(escluso Augmentin)



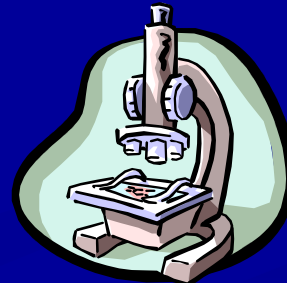
# IL LABORATORIO DI IMMUNOEMATOLOGIA

**COOMBS DIRETTO: POSITIVO**  
debole

**FRAZIONI: IgG, IgM, IgA,**  
Complemento, Albumina, etc

**COOMBS IND.: NEGATIVO** sempre

**ELUATO: NEGATIVO** sempre



# MODIFICA SISTEMA IMMUNE

## TIPO ALDOMET

30% FORMA AUTOANTICORPI

DOSE CORRELATA: >2 G/DIE

1 % ANEMIA EMOLITICA

# MODIFICA SISTEMA IMMUNE

## Drug-Induced Antibodies

1031

TABLE 40-3 Drugs Associated or Possibly Associated with Production of Drug-Independent Antibodies\*<sup>3</sup>

| Drug                       | References                                  | Drug                                   | References         |
|----------------------------|---|--|--------------------|
| Aldomet (alpha-methyldopa) | 90, 172, 243 (many others, see text)        | Nomifensine                            | 124, 237, 252, 355 |
| Levodopa                   | 187-192                                     | Diclofenac* <sup>1,2</sup>             | 245                |
| Mefenamic Acid (Ponstel)   | 158, 193-195                                | Azapropazone* <sup>1,2</sup>           | 246                |
| Procainamide               | 196-201, 244, 266<br>(For others, see text) | Ibuprofen* <sup>1</sup>                | 205-207            |
| Catergen                   | 1   | Fenoprofen* <sup>1</sup>               | 247                |
| Chaparral                  | 202   | Sulindac* <sup>1</sup>                 | 248, 249, 356, 357 |
| Cyclofenil                 | 203, 204                                    | Naproxen*                              | 158                |
| Diphenylhydantoin          | 353   | Tolmetin* <sup>1</sup>                 | 158                |
| Glibenclamide              | 351   | Zomepirac sodium* <sup>1</sup> (Zomax) | 358                |
| Methysergide               | 354   |  |                    |

\*1 For a general discussion about the role of these non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in stimulating autoantibody production, see references 158, 250 and 251.

\*2 The evidence that diclofenac and azapropazone are involved is better than that for the other NSAIDs listed.

\*3 Some of these drugs appear in other tables because they also have stimulated production of drug-dependent antibodies.

**MODIFICA SISTEMA IMMUNE**

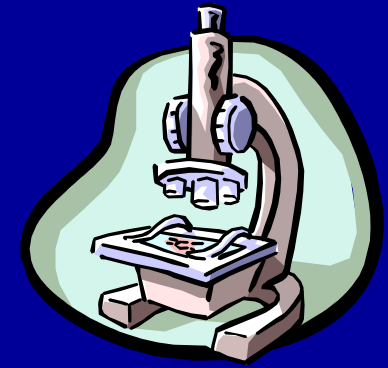
# **IPOTESI**

**FARMACO MODIFICATO DALLA LUCE**

**DIMINUISCE LA RISPOSTA AI  
MITOGENI**

**DIMINUISCE LA ATTIVITA DEL SRE**

# IL LABORATORIO DI IMMUNOEMATOLOGIA



TDA POSITIVO: IgG o IgG + C3d

Frazioni : IgG 1 o IgG 3

IgG: POLICLONALI

TIA: SE POSITIVO = aumentato  
rischio di emolisi

SPECIFICITA' AUTO-Ab: = MEA

# TERAPIA

ANAMNESI

SOSPENSIONE DEL FARMACO

TERAPIA STEROIDEA

TRASFONDERE

# COME FARE?

- NON ACCONTENTARSI DELLA PRIMA RISPOSTA NEGATIVA
- TELEFONARE AL SIT
- SPIEGARE IL CASO
- INVIARE UN NUOVO CAMPIONE

# PERCHE'?

Sia pur molto raramente (meno dell'1% dei casi), una MEA da autoAb "caldi" può essere sostenuta da IgA, piuttosto che da IgG o da frazioni complementari.

Con i comuni test di screening questa specificità non viene evidenziata, ma può essere sospettata (e ricercata) ogniqualvolta vi sia un quadro clinico compatibile con la diagnosi di MEA.

GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE

