

DHPN e Anemia autoimune

Profa. Alessandra Barone
Prof. Archangelo Fernandes
www.profbio.com.br

DHRN

- Anemia hemolítica ocasionada pela incompatibilidade sanguínea materno-fetal pela presença de anticorpos imunes maternos capazes de atravessar a barreira placentária causando destruição dos eritrócitos fetais.

DHRN

- Fatores que predisõem a DHRN
 - Classe e subclasse dos anticorpos –
 - IgG para tipo sanguíneo O - IgG2
 - IgM para tipo sanguíneo A ou B
 - Características dos anticorpos : IgG anti -AB , anti-Rh, anti- Kell, etc
 - Sensibilização materna prévia

DHRN

- Fatores que limitam a imunização materna:
 - barreira placentária
 - produção de esteróides maternos que diminuem resposta imune primária
 - Diminuição da resposta Th1 e aumento da Th2
 - incompatibilidade ABO materno fetal para sistema Rh.
 - Trocas de sangue entre o feto e a mãe insuficiente para imunizações - 0,2 mL

DHRN por ac do Sistema ABO

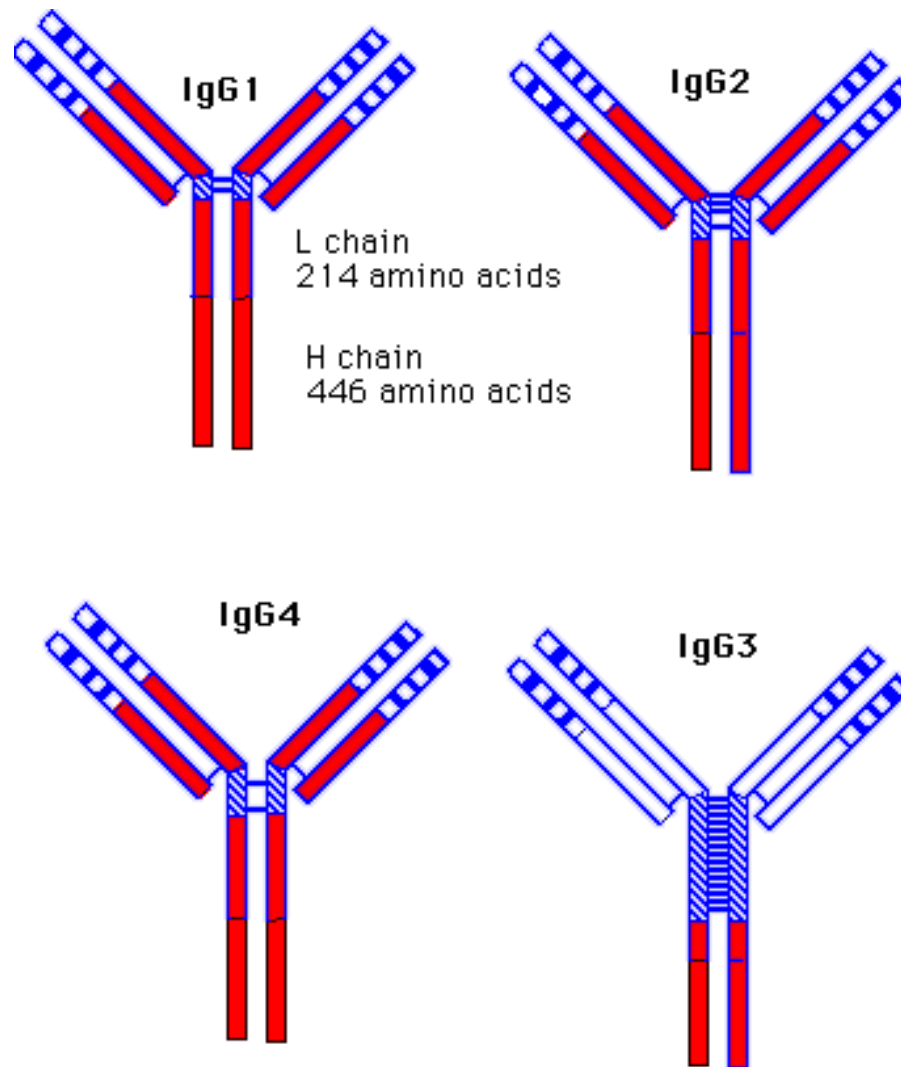
- Ocorre entre mãe e filhos com sistema sanguíneo ABO incompatíveis.
- Mães de tipo sanguíneo O possuem maior chance de transferirem seus anticorpos para seus filhos do que mães do tipo A ou B
- DHRN causadas por ABO são relativamente raras

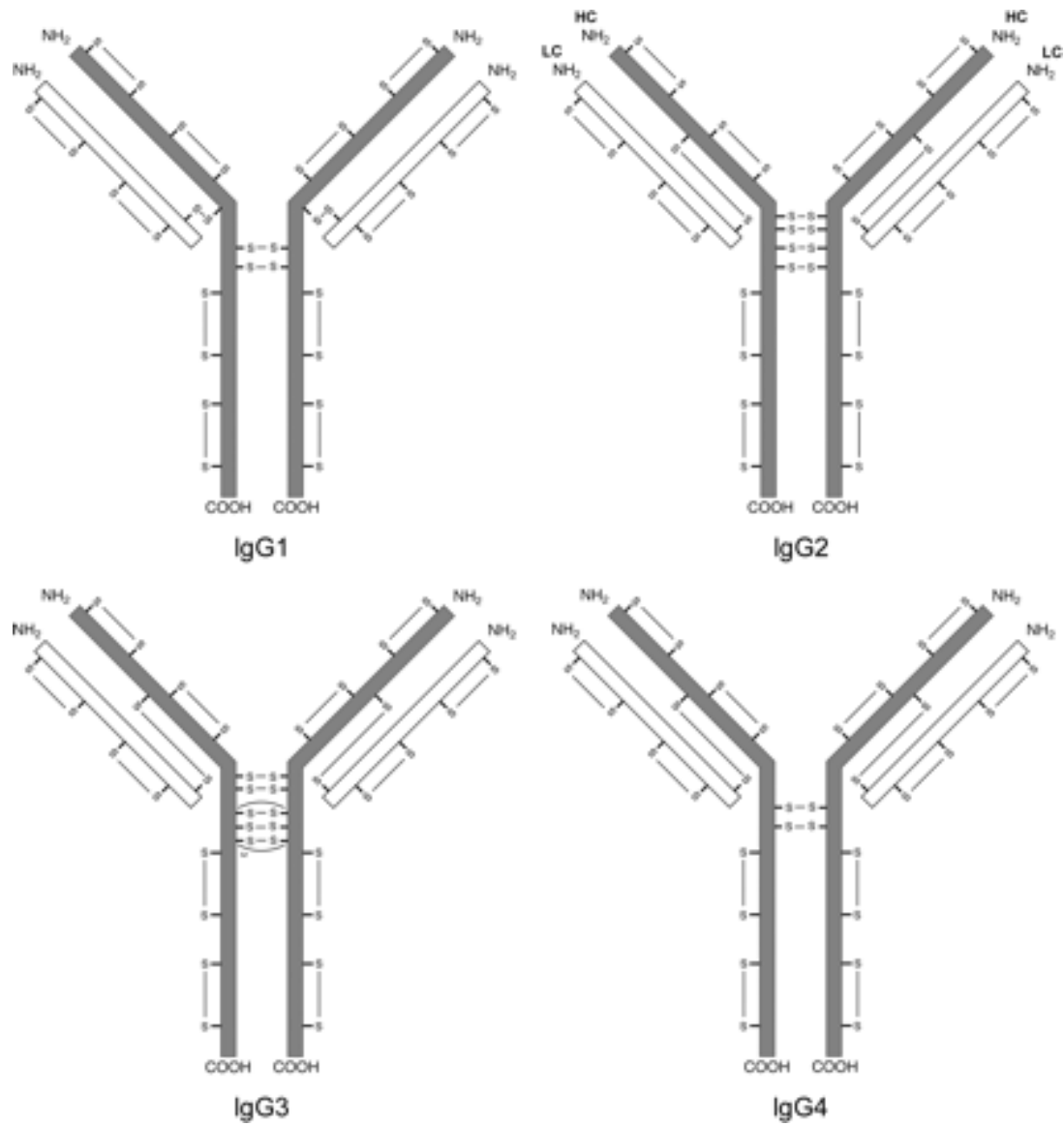
DHRN por ac do Sistema ABO

- Mecanismos de proteção contra processos hemolíticos:
 - Antígenos ABO não são totalmente desenvolvidos no período intra-uterino
 - Quantidade de sítios antigênicos em menor quantidade
 - Presença de antígenos ABO tissulares e **solúveis**
 - Predominância de IgG materna de subclasse IgG2

Subclasses de IgG

Subclasse	%	Passagem para placenta	Fixação de complemento	Fixação a fagócitos
IgG1	70	+	++	+
IgG2	16	+	+	0
IgG3	10	+	+++	+
IgG4	4	+	0	0





DHRN por ac anti - Rh

- Imunização materna pela presença de antígenos D,C e E:
 - transfusão sanguínea
 - Gestação de filho Rh +
- Antígeno D altamente imunogênico
- Necessidade de pequena quantidade de hemácias: 1 ml
- Produção de anticorpos maternos de classe IgG (IgG1 e IgG3)

DHRN por ac anti - Rh

- Segunda gestação de filho Rh⁺ :
 - Passagem dos anticorpos anti-D para circulação fetal
 - Hemólise de hemácias fetais Rh⁺

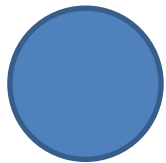
DHRN por ac anti - Rh

- DHRN em primeira gestação:
 - Mãe previamente sensibilizada por transfusão sanguínea
- DHRN em segunda gestação:
 - Mãe sensibilizada por primeira gestação com filho Rh+
 - Presença de ac maternos na circulação fetal a partir da 6^a semana de gestação.

DHRN por ac anti - Rh

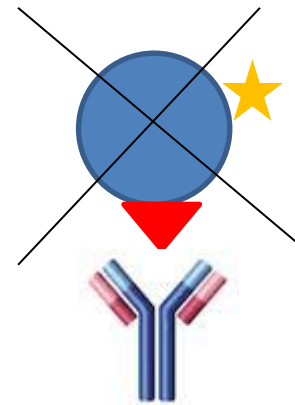
- **Fatores que limitam a sensibilização materna:**
 - Sistema ABO incompatíveis entre mãe e filho
 - Ac naturais maternos destroem as hemácias antes que o sistema imune materno reconheça o ag D

Mãe O Rh -



ac anti A e B

Filho A Rh+



★ ag D

▲ ag A

DHRN por ac anti - Rh

- Imunização por imunoglobulina anti-D
 - Administração de IgG anti-Rh para mãe Rh⁻ que gera filho Rh⁺
 - Ac da classe IgG
 - Finalidade de evitar a produção de ac anti-D materno durante a gestação ou após o parto.
 - Administração em até 72 horas após o parto

Fisiopatologia DHRN

- Intrauterina:
 - Hemólise extravascular
 - Hemácias sensibilizadas são fagocitadas por macrófagos esplênicos
 - Bilirrubina processada pelo fígado materno
 - Aumento da eritropoese hepática fetal
 - Circulação portal comprometida e deficiência na síntese de albumina

Fisiopatologia DHRN

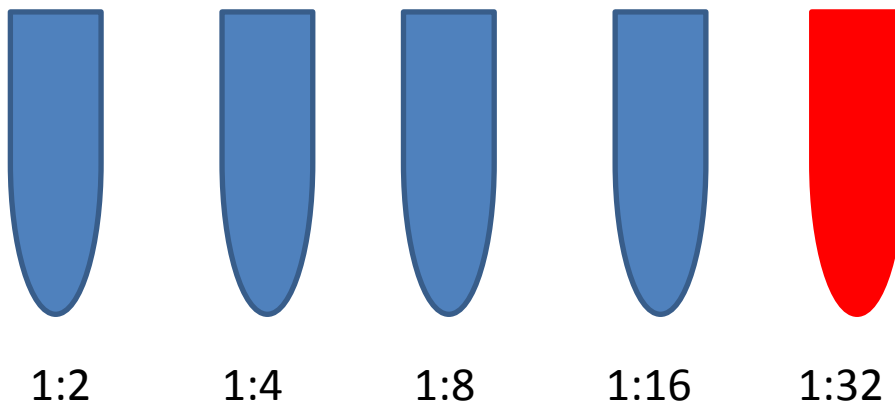
- Redução da pressão coloidosmótica do plasma
- Hidropsia fetal
 - Feto hidrópico sobrevive apenas 1 semana sem tratamento
- Hipóxia tecidual
- Falência cardíaca

Fisiopatologia DHRN

- Extrauterina
 - Hemólise
 - Anemia
 - Aumento da bilirrubina
 - Icterícia
 - *Kernicterus*
 - Sonolência, vômito, espasmos musculares no pescoço e costas que provocam curvatura para trás.
 - Movimento do globo ocular para cima, convulsões e morte.

Testes laboratoriais e Diagnóstico

- Análise de ac irregulares no soro materno bem como titulação
 - Teste de Coombs indireto
 - Atenção para títulos superiores a 1/16



Testes laboratoriais e Diagnóstico

- Coleta do sangue de **cordão umbilical** para:
 - Fenotipagem ABO/Rh
 - Dosagem de bilirrubina: hiperbilirrubinemia
 - Contagem de reticulócitos: reticulocitose
 - TAD positivo
 - Eluição dos ac para confirmação da especificidade
 - Hemograma

Tratamento

- Correção da anemia
 - Transfusões intra-uterinas (TIU) de concentrados de hemácias O Rh negativo nos casos graves para prevenção de quadros de hidropsia fetal e morte
 - Realizada através da veia umbilical –cordocentese e através do fluído celômico (celocentese)
 - Não indicada antes da 20ª semana

Tratamento

- Exsanguíneo transfusão: parcial ou completa
 - anemia
 - hidropsia
 - hepatoesplenomegalia
 - níveis de bilirrubina igual ou acima de 20mg/dL
 - níveis de Hb menores de 11 mg/dL
 - para remoção de ac maternos e glóbulos vermelhos sensibilizados

Tratamento

- Fototerapia
 - Utilizada para formas ictéricas leves com finalidade fotoxidação da bilirrubina
 - neutralização da toxicidade
 - Produção de isômeros atóxicos que são eliminados pelas fezes e urina

Prevenção da DHRN

- Imunização da mãe Rh negativa através de vacinas comerciais
 - Rhogam,
 - Matergam
 - KamRhO

Anemia hemolítica auto-imune AHAI

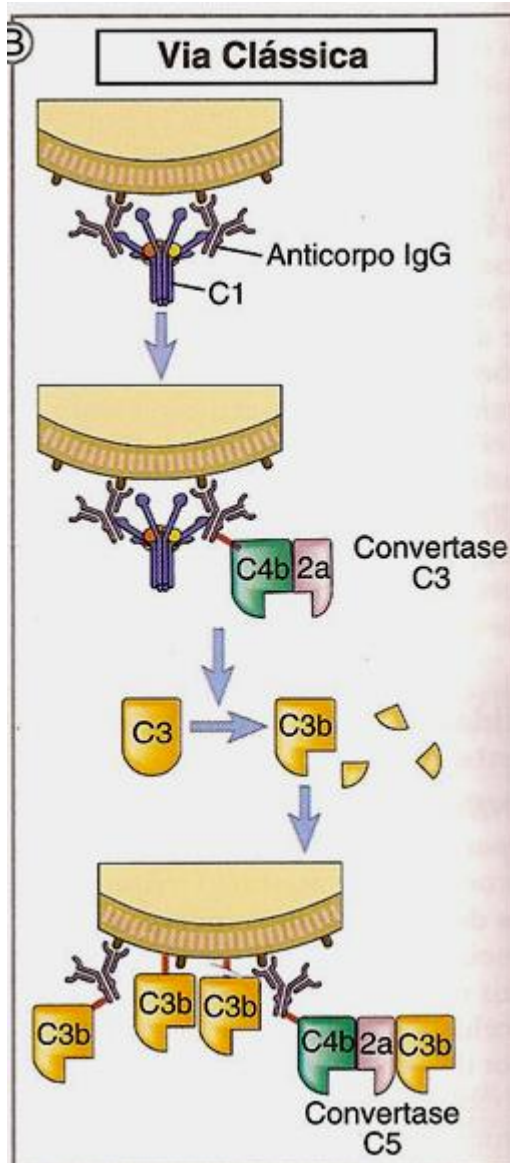
- Definida como a diminuição da sobrevivência do eritrócito ocasionada pela presença de auto-anticorpos eritrocitários

Anemia hemolítica auto-imune AHAI

- Mecanismos de destruição eritrocitária: intravascular e extravascular
- Intravascular:
 - Mediados por complexos imunes ag/ac e sistema complemento
 - Dependem da quantidade e da proximidade dos sítios de ligação com antígenos
 - Classe e subclasse do anticorpo

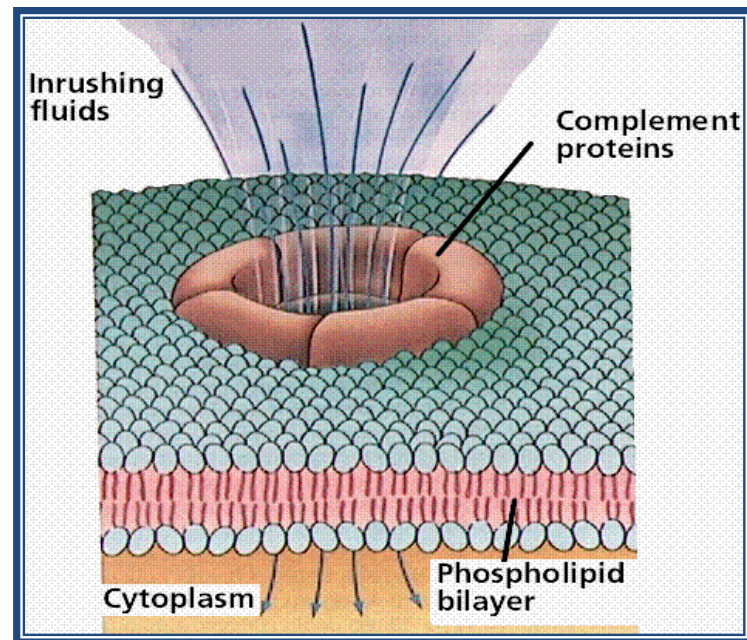
Anemia hemolítica auto-imune AHAI

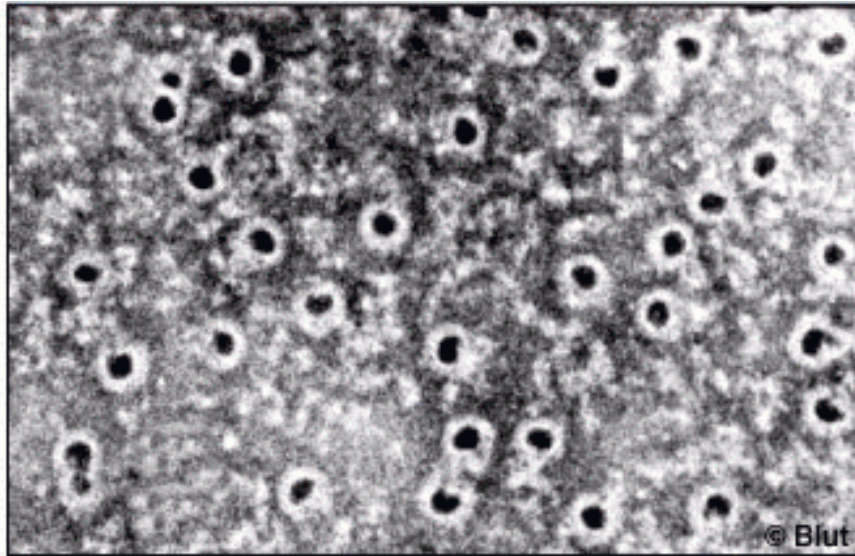
- Mecanismos :
 - Ligação dos anticorpos e ativação da via clássica do SC.
 - Ligação da C1 ao anticorpo
 - IgM, IgG3, IgG1 e IgG2
 - Pelo menos dois sítios de ligação devem interagir com a C1



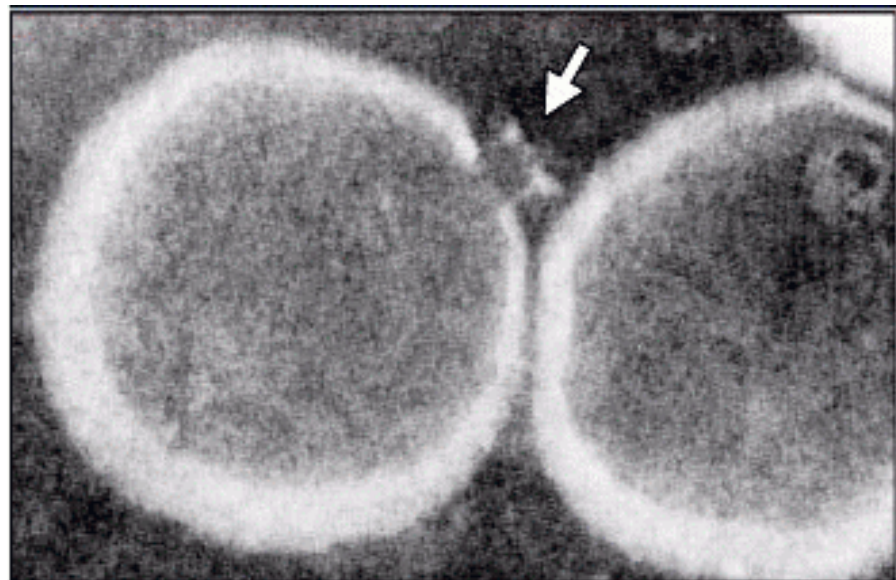
✓ C5 é clivado e o fragmento C5b fica ligado a membrana

✓ C5 liga-se a C6,C7,C8. A ligação de C9 ao complexo produz o MAC – complexo de ataque a membrana, promovendo a lise celular.





MAC



Anemia hemolítica auto-imune AHAI

- Extravascular

Lise celular mediada por fagócitos

- SMF pode retirar até 400 ml de glóbulos/dia ligados a IgG.
- Necessidade de anticorpos e fixação de moléculas do sistema complemento (C3b) na membrana do eritrócito
- Reconhecimento celular através dos receptores C3b e receptores para porção Fc nos macrófagos
- Fagocitose e hemólise

Anemia hemolítica auto-imune AHAI

- Mediadas por fragmentos adsorvidos:
 - Alguns imunocomplexos plasmáticos ativam o sistema complemento
 - As frações ativas são adsorvidas de forma inespecífica na membrana das hemácias
 - Hemólise

Classificação

- AHAI quente
- AHAI a frio
 - Síndrome de crioaglutininas
 - Hemoglobinúria paroxística a frio
 - Induzida por drogas

CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

AHAI POR ANTICORPO QUENTE IgG, C3b	PRIMÁRIA IDIOPÁTICA		
	SECUNDÁRIA	Doenças linfoproliferativas	LLC, DH, LNH, MM
		Doenças auto-imunes	LES, hepatite auto-imune, artrite reumatóide, tireoidite auto-imune, anemia de Biermer
		Tumor	Cisto de ovário, neoplasias malignas
		Infecções	Pneumonias e rinofaringites
		Imunossupressão	Gravidez e transplantes
		Drogas	Alfa-metildopa, cimetidina, Procainamida
AHAI POR ANTICORPO FRIO (AGLUTININAS FRIAS)	PRIMÁRIA / IDIOPÁTICA		
	SECUNDÁRIA		Doenças linfoproliferativas Infecções
AHAI INDUZIDA POR DROGAS	Formação da cascata de complemento		Hemólise intravascular
	Adsorção da droga na membrana celular		Hemólise extra-vascular
	Modificações na membrana celular		Adsorção não imunológica
	Formação de auto-anticorpos		Alfa-metildopa
HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA A FRIO (hemolisinas bifásicas)	IDIOPÁTICA		
	Fixa complemento em baixas temperaturas e promove hemólise intravascular > 37° C Diagnóstico pelo teste de Donath-Landsteiner		SECUNDÁRIA Mais frequentes em crianças associadas a viroses (sarampo, catapora, rubéola, mononucleose) Forma mais rara de AHAI.

AHAI quente

- Causadas por auto-anticorpos IgG
- Podem ser idiopáticas ou **causadas por doenças secundárias**
 - Lúpus eritematoso sistêmico
 - Colite ulcerativa
 - Medicamentos
 - Mediada ou não por ac
 - Leucemia linfocítica crônica

AHAI quente

- Sinais e sintomas:
- Anemia de início abrupto.
 - geralmente é grave e pode ser fatal.
- Esplenomegalia.
 - hemácias são destruídas primariamente no baço;
 - hemoglobinúria e hemossiderinúria são muito raras.

AHAI quente

- Teste antiglobulina direto
 - TAD positivo com anti-IgG e negativa com anti-C3.
 - Não há fixação do complemento.
 - TAD positivo com anti-IgG e anti-C3.
 - Complemento e Ac são fixados.
 - TAD positiva com anti-C3, mas negativa com anti-IgG.
 - Este é observado na AHAI idiopática quando o anticorpo IgG é de baixa afinidade

AHAI a frio

- **Síndrome da Crioaglutinina**
 - Causadas por anticorpos IgM ou crioaglutininas
 - São patológicos em altos títulos ou em amplitude térmica
 - Idiopática
 - Ocorrem durante recuperação em quadros infecciosos: pneumonia e mononucleose

AHAI a frio

- Mecanismo de atuação:
 - Anticorpos ligam-se a antígenos eritrocitários na circulação periférica – 32 °C
 - Ativação dos sistema complemento
 - Circulação interna
 - Desligamento do ac da membrana da hemácia
 - Inibição da inserção do MAC
 - Hemólise extravascular

AHAI a frio

- Como a IgM facilmente se solta das células, o teste de antiglobulina direto geralmente identifica apenas o complemento fixado às células.
- Hemólise ocorre principalmente no sistema fagocítico mononuclear do baço

AHAI a frio

- Imunohematologia
 - TAD com utilização de AGH(antiglobulina humana) poliespecífico e monoespecífico para Ig e complemento.
 - TAD positivo durante as crises, mas negativo nos intervalos.
 - Em geral revela C3 ligado às hemácias, sugerindo a presença de anticorpo da classe IgM
 - Eluato negativo

AHAI a frio

- **Hemoglobinúria paroxística a frio**
 - Causadas por hemolisina - ac IgG (Donath-Landsteiner) contra ag P da superfície eritrocitária.
 - A hemólise ocorre minutos à horas após a exposição ao frio
 - Hemólise **intravascular**
 - Ocorre em pacientes sadios , pacientes com sífilis congênita ou após uma doença "virótica" inespecífica.

AHAI a frio

- Sinais e sintomas:
 - dor lombar e pernas,
 - cefaléia,
 - vômitos, diarreia e eliminação de urina marrom-escura
 - icterícia
 - presença de hemoglobinúria, anemia leve e reticulocitose moderada

Diagnóstico

- TAD
- Fenotipagem Eritrocitária
- Teste de Donath-Landsteiner (D-L) identifica o Ac que possui especificidade pelo antígeno P do grupo sanguíneo.
- Identificação dos anticorpos no eluato

Diagnóstico

- Hematologia
 - Hemograma
 - Anemia macrocítica
 - Reticulocitose
 - Esferocitose
 - Policromasia
 - RDW elevado
 - Presença de aglutinação em esfregaços

Diagnóstico

- Bioquímica
 - Hemólise intravascular:
 - Hemoglobinúria
 - Bilirrubinemia indireta
 - Hemólise extravascular:
 - Bilirrubinemia indireta
 - LDH elevada
 - Haptoglobina diminuída

Tratamento das AHAI

- Hemólise leve
- AHAI ao frio:
 - Manter o paciente aquecido
 - imunossupressão com corticóides
- AHAI quente:
 - Ácido fólico e observação

Tratamento das AHAI

- Hemólise moderada a intensa:
 - Corticosteróides durante 2 a 4 semanas.
 - Se houver resposta reduzir gradualmente em 30-90 dias até que não haja evidência clínica de hemólise.

Tratamento das AHAI

- Hemólise grave
 - Terapia a base de corticóide
 - Agentes Imunossupressores
 - Rituximabe
 - Ac monoclonal contra na CD20 das células B
 - Plasmaférese
 - Transfusões de sangue
 - Esplenectomia
 - Terapia de suporte (ácido fólico, eritropoietina)