

## Anemia hemolítica autoinmune caliente y eriptosis

### Warm autoimmune hemolytic anemia and eryptosis

Gilberto Soler Noda<sup>1\*</sup><https://orcid.org/0000-0002-1156-2143>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia [rhematologia@infomed.sld.cu](mailto:rhematologia@infomed.sld.cu)

La anemia hemolítica autoinmune caliente (AHAIC) es la forma más frecuente de anemia hemolítica autoinmune (AHA), representa del 60 - 70 % de todos los casos. Por lo general, se debe a auto-anticuerpos (auto-Ac) de isotipo IgG, que pueden activar el sistema de complemento si están presentes en títulos altos o si prevalecen las subclases IgG1 e IgG3. La piedra angular del diagnóstico es la prueba de antiglobulina directa (PAD) que puede ser positiva con antiseros anti-IgG (70 % de todos los casos) o anti-IgG + C3 en títulos bajos. La citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) es el principal mecanismo de la destrucción de los eritrocitos, que ocurre en los órganos linfoides y el bazo. Los mecanismos fisiopatológicos adicionales incluyen efectores celulares autorreactivos (células T, macrófagos), células TCD4 +, células T reguladoras y citocinas. En su recuperación es indispensable la capacidad de compensación de la médula ósea. Todos estos factores, así como su interacción compleja y cambios en el tiempo, pueden explicar la gran heterogeneidad clínica y el curso impredecible de la AHAIC.<sup>(1)</sup>

Por otra parte, aunque el isotipo de inmunoglobulina predominante es del isotipo IgG, se detecta con menor frecuencia inmunoglobulinas de las clases IgA e IgM; las investigaciones previas informan que la identificación de auto-Ac IgG acompañados de auto-Ac IgA, IgM o de ambas inmunoglobulinas es la causa principal de la gravedad de la hemólisis autoinmune.<sup>(2)</sup>

En estudios recientes se ha observado que, al igual que en las células nucleadas, en los eritrocitos ocurre eriptosis cuando se encuentran opsonizados por auto-Ac de los isotipos IgA e IgM, lo que provoca su secuestro independientemente de los receptores Fc y de la activación del sistema de complemento, a lo que se le adiciona el flujo de  $Ca^{2+}$  como resultado de la fagocitosis incompleta y la deformación mecánica de la célula, lo cual conduce simultáneamente a eriptosis, secuestro y aglutinación.<sup>(3)</sup>

Este proceso de eriptosis se caracteriza por la reducción y la alteración de la membrana celular que conduce a la pérdida de la asimetría de los fosfolípidos de membrana y la exposición de fosfatidil serina del interior a la cara exterior de la membrana celular. Estas células son reconocidas por los macrófagos y las células endoteliales activadas, removidas rápidamente de la circulación y secuestradas eficientemente en los sinusoides hepáticos vía estabilina-1 y 2. Por lo tanto, la estabilina-1 y la estabilina-2 también pueden representar una diana potencial para el control del secuestro de los eritrocitos mediado por fosfatidil serina en las enfermedades hemolíticas.<sup>(4,5)</sup>

Estas observaciones reflejan nuevos aspectos en las opciones diagnósticas y terapéuticas en las AHAI. Los pacientes con AHAI asociada a eriptosis pueden beneficiarse de un tratamiento que incluya inhibidores de este fenómeno, como la eritropoyetina (EPO). El efecto beneficioso de la EPO no puede explicarse exclusivamente por una mayor estimulación de la eritropoyesis; sino que también mejora la supervivencia de los eritrocitos. A su vez, demuestran la complejidad de los procesos de destrucción de los eritrocitos en pacientes con AHAI y en enfermedades asociadas con anemia. En adición a las vías clásicas de fagocitosis y lisis mediadas por Fc, C3b y en menor grado C5b9, se añade la eriptosis. Sin embargo, cómo estos auto-Ac causan exposición de fosfatidil serina sobre los eritrocitos y consecutivamente eriptosis no es completamente conocido, aunque se han formulado cuatro posibles mecanismos.<sup>(6)</sup>

Primero, el estrés físico de los eritrocitos por la opsonización y aglutinación de las células por auto-Ac y la pérdida de fragmentos de la membrana por la fagocitosis incompleta que puede provocar lesiones en la membrana, lo que lleva a la

translocación de fosfatidil serina. Segundo, puede estar relacionada con la maquinaria de fagocitosis mediada por Fc y C3b, y por lo tanto, la liberación de señales inflamatorias que pueden estimular la eriptosis. Varias citocinas se liberan después del daño celular en la circulación, y los eritrocitos son los biomarcadores más sensibles.<sup>(7)</sup> La tercera explicación puede estar relacionada con la activación del canal catiónico permeable al calcio, como se ha demostrado con los anticuerpos IgG anti-A.<sup>(8)</sup> Y por último, la activación del sistema de complemento por la interacción de los componentes sublíticos de la cascada con la membrana celular.<sup>(7,9)</sup> Cualquiera que sea el mecanismo o mecanismos, no hay duda de que la hemólisis y la anemia observadas en AHAIC están, al menos en parte, relacionadas con la eriptosis.

Este aspecto representa potencialmente la tercera vía importante de destrucción de los eritrocitos cuando están opsonizados por auto-Ac del isotipo IgA e IgM en lugar de solo auto-Ac IgG; lo cual conduce a la hemólisis crónica y a la anemia en las AHAIC y puede explicar por qué un gran número de pacientes con AHAIC grave son refractarios a los tratamientos habituales de bloqueo de los receptores Fc y de complemento del sistema mononuclear fagocítico, lo que requiere de estudios posteriores para elucidar la significación de esta vía.

### Referencias bibliográficas

1. Barcellini W, Fattizzo Bruno. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2021;137(10):1283-94. DOI: <https://10.1182/blood.2019003808>
2. Bencomo A, Alfonso ME, Ávila O, Espinosa E; Jaime C, Hernández P. Relación entre hemólisis con la presencia y cuantificación de inmunoglobulinas en eritrocitos, en la anemia hemolítica autoinmune. *Rev Cub Hemat, Inmun y Hemot*. 2010;26(4):315-27.
3. Dreischer P, Duszenko M, Stein J, Wieder T. Eryptosis: Programmed Death of Nucleus-Free, Iron-Filled Blood Cells. *Cells*. 2022;11:503 DOI: <https://10.3390/cells11030503>
4. Alfhili MA, Alsalmi E, Aljedai A, Alsughayyir J, Abudawood M, Basudan AM. Calcium-oxidative stress signaling axis and casein kinase 1 $\alpha$  mediate eryptosis and hemolysis elicited by novel p53 agonist inauhzin. *J Chemother*. 2021;19:1-11 DOI: <https://10.1080/1120009X.2021.1963616>

5. Brun JF, Varlet-Marie E, Myzia J, de Mauverger ER, Pretorius E. Metabolic Influences Modulating Erythrocyte Deformability and Eryptosis. *Metabolites*. 2022;12:4. DOI: <https://10.3390/metabo12010004>
6. Ahmed-Balola AH, Mayer B, Bartolmäs T, Salama A. Sublytic Terminal Complement Components Induce Eryptosis in Autoimmune Haemolytic Anaemia Related to IgM Autoantibodies. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53:453-64. DOI: <https://10.33594/000000150>
7. Mendonça R, Silveira, AAA, Conran N. Red cell DAMPs and inflammation. *Inflamm Res*. 2016;65:665-78. DOI: <https://10.1007/s00011-016-0955-9>
8. Bartolmas T, Mayer B, Balola AH, Salama A. Eryptosis in autoimmune haemolytic anaemia. *Eur J Haematol*. 2018;100:36-44. DOI: <https://10.1111/ejh.12976>
9. Ahmed-Balola AH, Mayer B, Bartolmäs T, Salama A. Sublytic Terminal Complement Components Induce Eryptosis in Autoimmune Haemolytic Anaemia Related to IgM Autoantibodies. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53:453-64. DOI: <https://10.33594/000000150>

#### **Conflicto de intereses**

El autor declara que no existe conflicto de intereses.