

Autoimunní hemolytické anémie (AIHA)

Pavel Žák

IV. Interní hematologická klinika
FN Hradec Králové

Základní definice AIHA

- Zkrácené přežívání erytrocytů (< 100 dnů)
- Přítomny autoprotilátky proti antigenům na povrchu erytrocytů

Klasifikace AIHA

Primární - idiopatické
Tepelné protilátky (warm AIHA)
Nemoc chladových aglutininů s chladovými protilátkami
Paroxysmální chladová hemoglobinurie
Sekundární
Autoimunní choroba
Imunologické deficity
Malignita
Léky
Infekce (viry, mykoplazmové, pozdní stádia lues)

Laboratorní charakteristika

Parametr	Warm-reactive AIHA (40-70%)	Cold agglutinin disease (10-30%)	Paroxysmal cold hemoglobinuria (2-10%, děti 40%)
isotyp –protilátka	IgG	IgM	IgG
Optimální tepelná reaktivita	Tepelná (22-37 °C)	Chladové – titry nad 1000 a do 22-23 °C	V chladu navázání C1, po zahřátí hemolýza
Schopnost vázat komplement	Variabilní	ano	ano
+ DAT (Coombs)	IgG, ± C3	C3	C3, ± IgG
Ery auto-antigen	Rh, další	I nebo i	P
Typ hemolýzy*	Extravaskulární	obojí	Intravaskulární

2 hlavní nálezy:

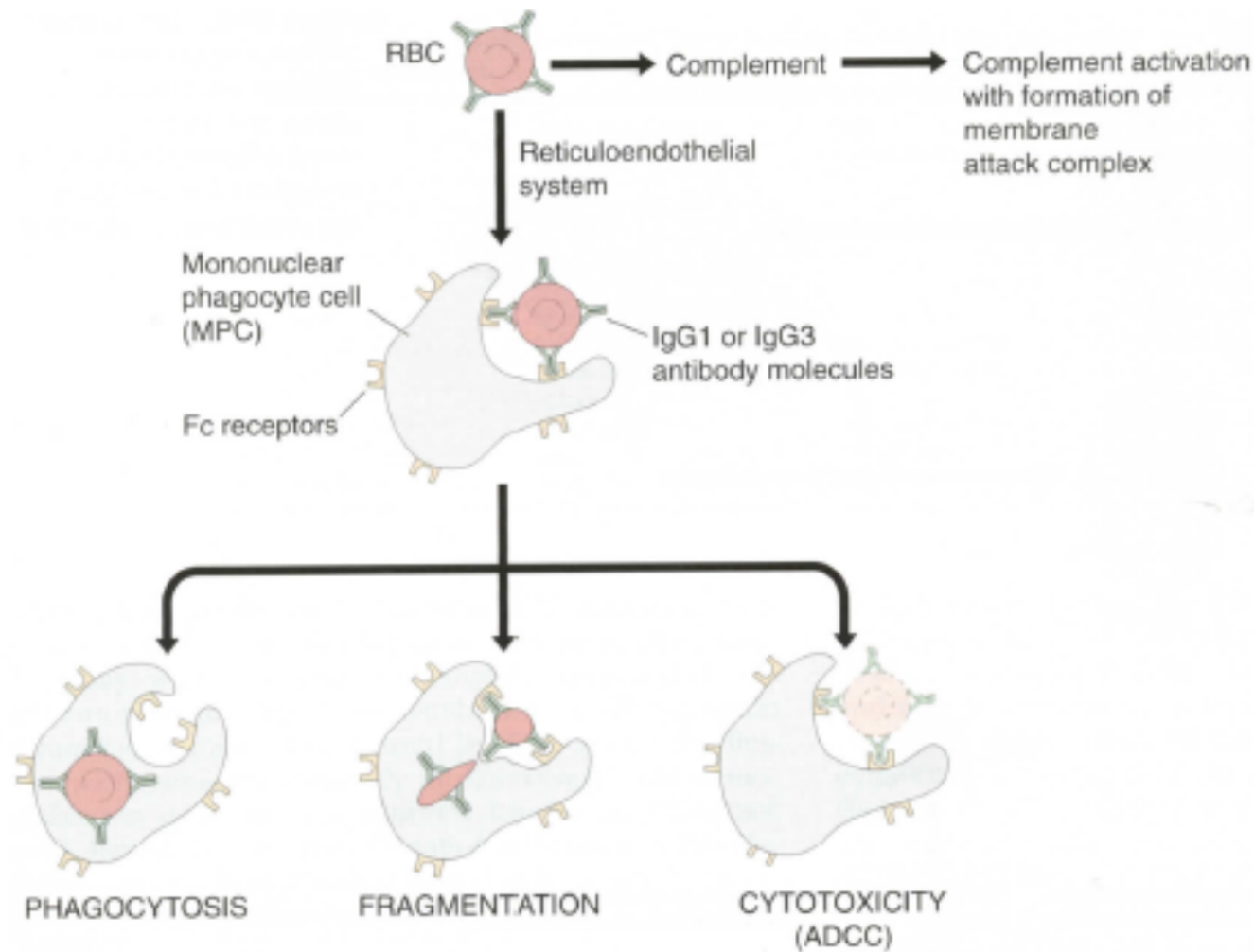
- ikterus kůže a sklér
- anemický syndrom často velmi závažný
(námahová dušnost, únava, bušení srdce, kolapsové stavy, ICHS, ICHDK,...)



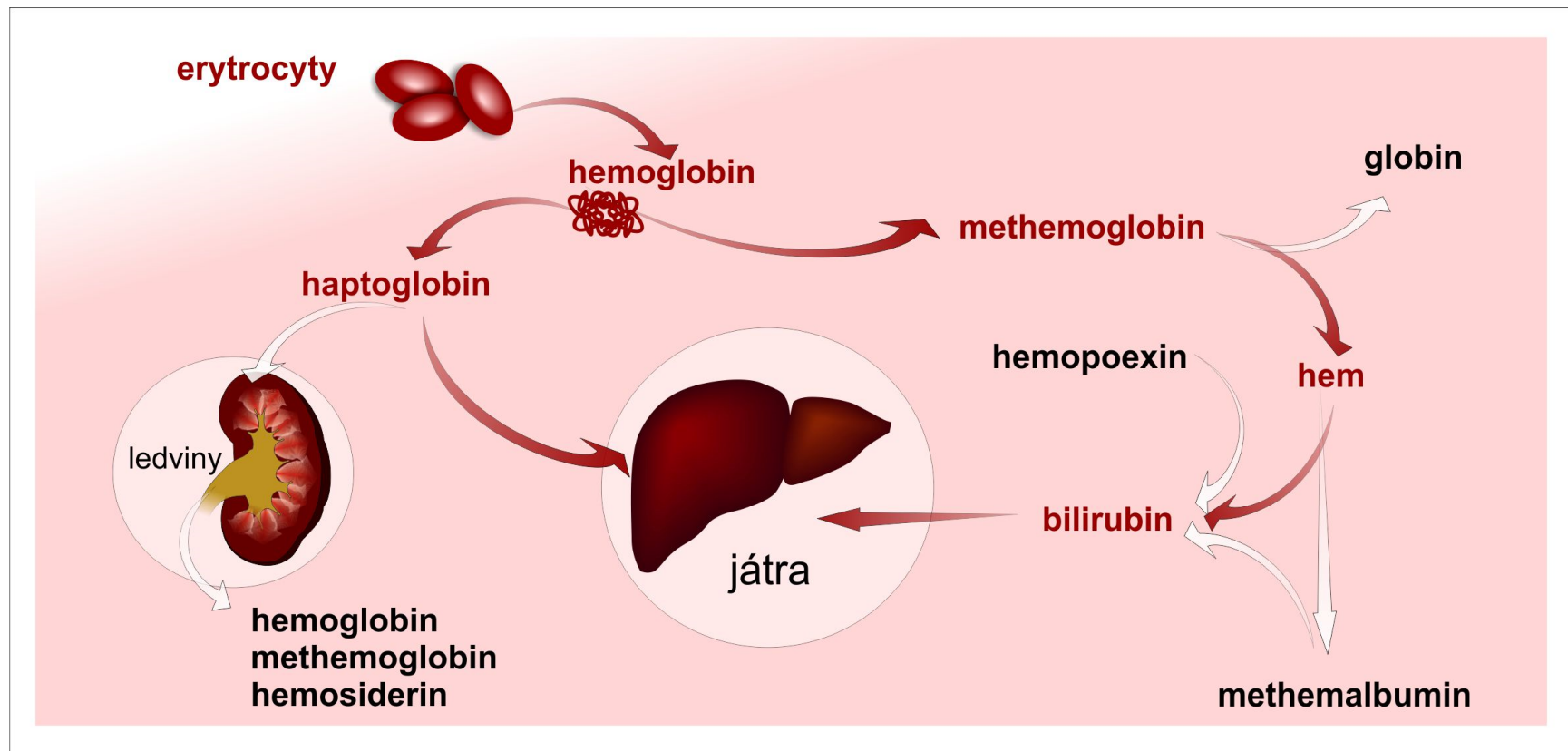
Klinická data AIHA - warm

Medián věku	53.6 ± 22.8 let
% žen	50% (warm 60 %)
% pacientů s klinickými potížemi v úvodu AIHA	87%
Anemický syndrom	75%
Ikterus a tmavá moč	33%
ICHS	7%
Venózní trombóza	20%
Medián Hb g/L	64 ± 1.7 g/L
Medián retikulocytů	285 ± 175 x 10 ³ /microL
MCV	108 ± 14 fL
Pokles haptoglobin	93%
Elevace LDH	93%
Elevace bilirubinu (nekonjugovaného)	82%
Sférocyty	41%
(Imunní trombocytopenie)	5%

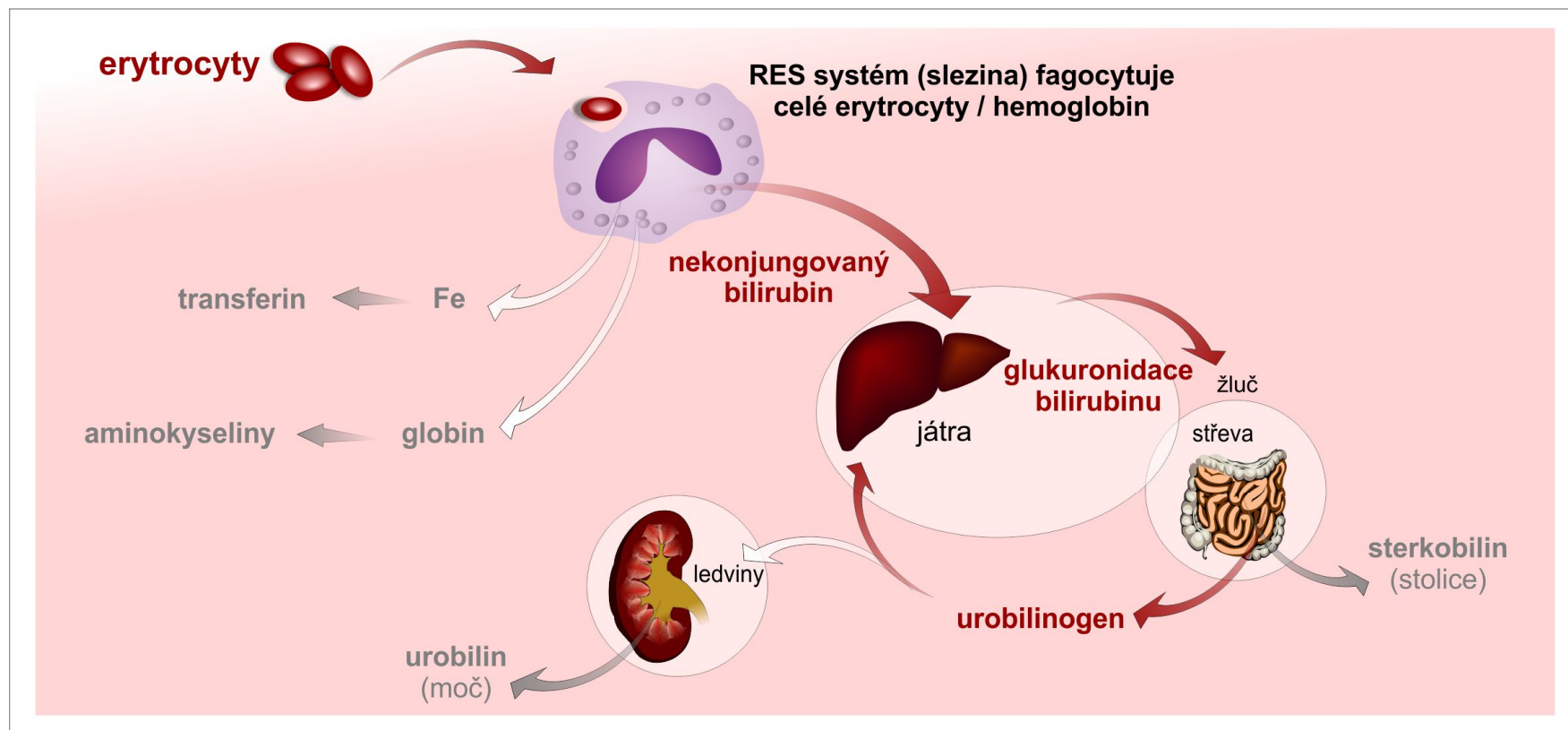
Schéma destrukce erytrocytu



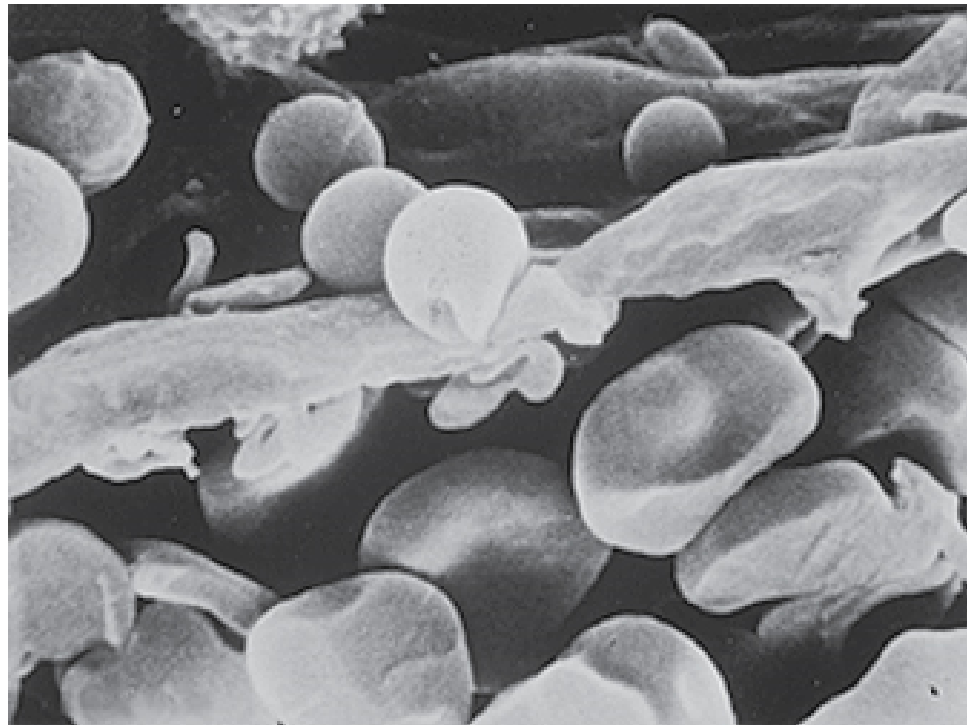
Intravaskulární hemolýza



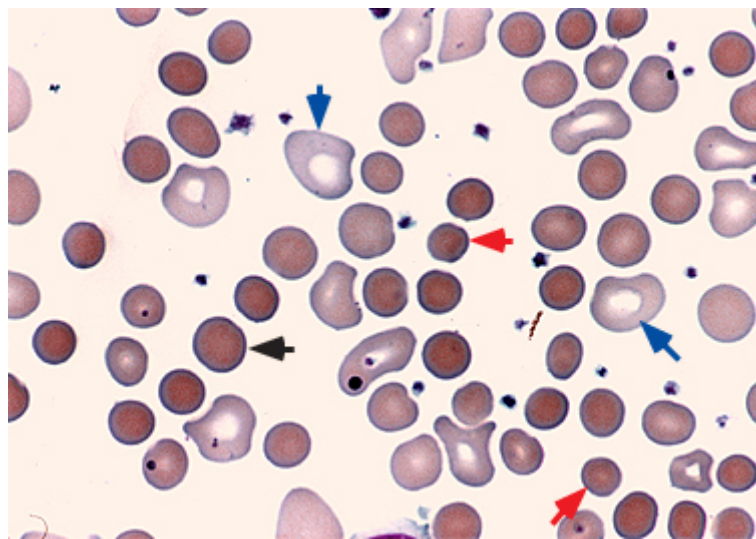
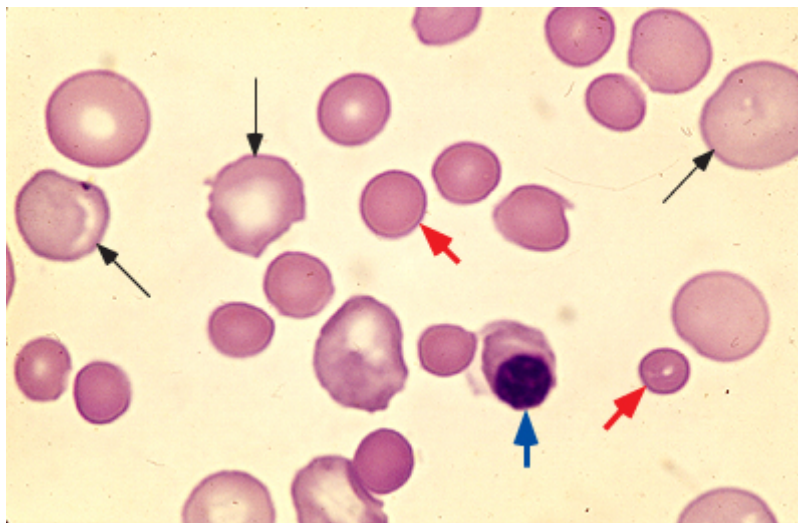
Extravaskulární hemolýza



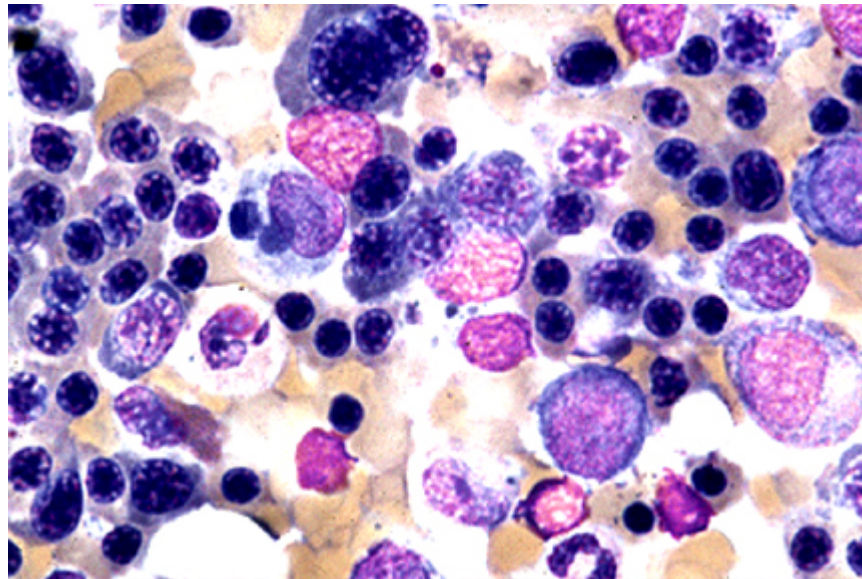
Elektronová mikroskopie - sinusy sleziny



Sférocyty v nátěru



Kostní dřeň reaguje zvýšenou produkcí červené řady (aktivovaná erytropoeza a retikulocytóza)



AIHA s tepelnými protilátkami

Parametr	Warm-reactive AIHA
isotyp –protilátka	IgG
Optimální tepelná reaktivita	Tepelná (22-37 st °C)
Schopnost vázat komplement	Variabilní
+ DAT (Coombs) / (NAT + v 80%)	IgG, ± C3 (panaglutininy)
Ery auto-antigen	Rh, další
Typ hemolýzy*	Extravaskulární
Transfúze – obtížné provedení sérologických testů, urgentní podání ery Hb < 50 g/L	AB0 shodné (cross match inkompatibilní) 0
1. linie léčby	Kortikoidy MP 2mg/kg.d vstupně (70% odpoví, 50% relaps)
2. linie léčby	Splenektomie (rezistentní formy 50%) Rituximab, CsA
Deficitní stav	Kyselina listová a B12
Léčba sekundárních AIHA	Léčíme základní onemocnění (CLL, Waldenströмова m., solidní tumory, SLE, infekce, léky)

Kortikoidy v léčbě AIHA

- Blok fagocytární funkce monocyto-makrofágového systému - okamžitě po nasazení
- Snížení protilátkové avidity brzy po nasazení
- Po 2-4 týdnech dochází k poklesu produkce protilátek
- Léčba je dlouhodobá, zlepšení obvykle po 3 týdnech terapie u 80% pacientů

Splenektomie v léčbě AIHA

- Výrazné snížení destrukce ery
- K okamžitému efektu dojde u 50% p.
- Obvykle je nutná nízká dávka kortikoidu, aby nedošlo k navýšení produkce protilátek
- Zapnutí RES v játrech
- Riziko závažných sepsí (3,2% p, mortalita 1,8%)

Nemoc chladových aglutininů (CAD)

Parametr	Cold agglutinin disease
isotyp –protilátka	IgM
Optimální tepelná reaktivita	Chladové – titry nad 1000 a do 22-23°C
Schopnost vázat komplement ©	Ano (při T > 23°C protilátky disociují, ale komplement zůstane navázán na ery)
+ DAT (Coombs) (- NAT při tělesné > 23C°)	C3
Ery auto-antigen	I nebo i (vzácně anti-Pr či anti-N)
Typ hemolýzy	Extravaskulární i intravaskulární
Výskyt	Starší pacienti nebo akutní po-infekční u dětí
Klinika u starších pacientů	Po ochlazení těla dojde k aglutinaci ery a objeví se cyanóza, hemolýza, splenomegalie
Klinika u post-infekčních stavů	Děti, přechodné formy a spontánně odezní
Léčba	Předcházení prochlazení, podaná krev podána přes ohřívač (37°C) Splenektomie a kortikoidy málo účinné Plazmaferéza krátkodobě účinná Rituximab + kortikoid, Cyklofosfamid, CsA

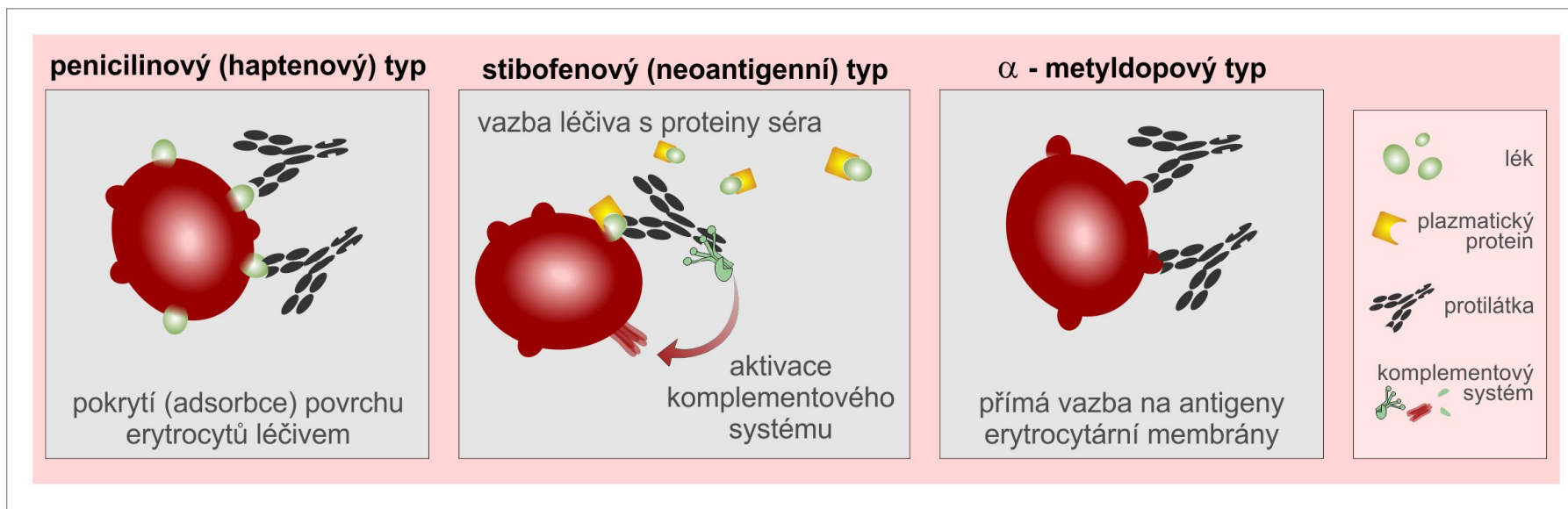
Akrocyanoóza



Paroxysmální chladová hemoglobinurie (PCH)

Parametr	PCH při lues / akutní PCH po infekční / idiopatická PCH
isotyp –protilátka	IgG bifazické hemolyziny (Donath-Landsteiner)
Optimální tepelná reaktivita	V chladu navázání C1, po zahřátí hemolýza
Schopnost vázat komplement	ano
+ DAT (Coombs)	C3, ± IgG
Ery auto-antigen	P
Typ hemolýzy*	Intravaskulární
Klinika	Dramatický průběh – po expozici chladu bolest v zádech, T 40°C a hemoglobinurie (hodiny).
Léčba	Předcházení prochlazení, podaná krev podána přes ohřívač (37°C) Plazmaferéza krátkodobě účinná (terciární lues je vzácnou komplikací – atb terapie)

Polékové hemolytické anémie (I)



Polékové hemolytické anémie (II)

Mechanismus	adsorpce	neoantigenní	Indukce autoPr
PAT	+ IgG	+ C3	+ IgG
NAT bez léku	neg	neg	neg i poz
NAT s lékem	poz	poz	neg i poz
Vazba protilátky	Pouze lék	neoantigen	antigeny ery
Typický průběh	subakutní	akutní	Pozvolný chron.
Intenzita H	Střední-těžká	těžká	mírná
Příklad léku	Penicilin Ampicilin Cefalosporin	Paracetamol Chinidin Rifampicin Carbimazol Melfalan	Methyldopa L-Dopa Ibuprofen Diclofenac Interferon

Coombs +

IV. Interní hematologická klinika 2013-2014

- Celkem 60 +TAD
- 27 CLL (11 klin význ)
- Systémové onem pojiva AFsy 11
- Lymfomy 4, leukemie ost 2, MDS 4, ITP 2
- aloT 2
- Ca 3
- Infekce 3 (HIV1x)
- Léky 2

2013-2014 : Coombs + 60 případů ze IV.IHK
 27 CLL a 11 s autoimunitními chor (45%, 11%)

Primární - idiopatické (8,3%)	5x
Tepelné protilátky (warm AIHA)	2x
Nemoc chladových aglutininů s chladovými protilátkami	1x
Paroxysmální chladová hemoglobinurie	0x
Ewans sy (AIHA - ITP)	2x
Sekundární (91,7%)	55x
Autoimunní choroba (SLE, AFsy, Imuno defekt a jiné)	11x
Malignita (CLL , jiné lymfoproliferace, CML, AML, MDS)	40x
Léky (Dopegyt, Carbimazol)	2x
Infekce (G- sepse, HIV,...)	2x