

Autoimunitní hemolytické anémie

J. Čermák

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, ředitel prof. MUDr. Pavel Klenner, DrSc.

Souhrn: Autoimunitní hemolytické anémie vznikají jako důsledek dysregulace kooperace mezi T- a B-lymfocyty při procesu tzv. autotolerance, tj. rozpoznávání antigenů organismu vlastních a cizích. Při tvorbě protilátek třídy IgG dochází k hemolýze při teplotě 37 °C, jež má většinou extravaskulární charakter, při tvorbě protilátek třídy IgM je optimum hemolýzy při 4 °C a hemolýza může mít jak intravaskulární, tak extravaskulární charakter. Příčina hemolýzy často není zjištělná, část hemolytických anémií může být sekundární při infekcích, zánětech, systémových onemocněních či nádorech. Základním diagnostickým testem je antiglobulinový test, v léčbě se uplatňují kortikosteroidy v monoterapii či v kombinaci s dalšími imunosupresivy (cyklofosfamid, cyklosporin A), u rezistentních forem je možno použít nové postupy (i.v. imunoglobuliny, rituximab), těžký stupeň hemolytické anémie představuje život ohrožující onemocnění, vyžadující hospitalizaci na jednotce intenzivní péče.

Klíčová slova: anémie – hemolýza – imunitní – diagnostika – léčba – imunosuprese

Autoimmune haemolytic anaemias

Summary: Immune hemolytic anemia results from a dysregulation of cooperation between T- and B-lymphocytes in a process of „self tolerance“ of autologous antigens. Antibodies of IgG-subtype lead to the hemolysis at 37 °C which is mainly extravascular, an optimal temperature for hemolysis of IgM subtype antibodies is 4 °C and the hemolysis may have either intravascular or extravascular character. The agent evoking hemolysis is often undetectable, a part of immune hemolytic anemias may occur as a secondary disease in the course of infections, inflammations, autoimmune disorders or tumors. An antiglobulin test represents an essential tool for diagnosis of immune hemolytic anemia; the patients are mostly treated with corticosteroids as a single agent or in combination with other immunosuppressive agents (cyclophosphamide, cyclosporin A). New treatment approaches (eg. i.v. immunoglobulins or rituximab) are indicated in patients resistant to conventional treatment. Severe hemolytic anemia represents a life threatening disease requesting a complex treatment at the intensive care unit.

Key words: anemia – hemolytic – immune – diagnosis – treatment – immunosuppression

Úvod

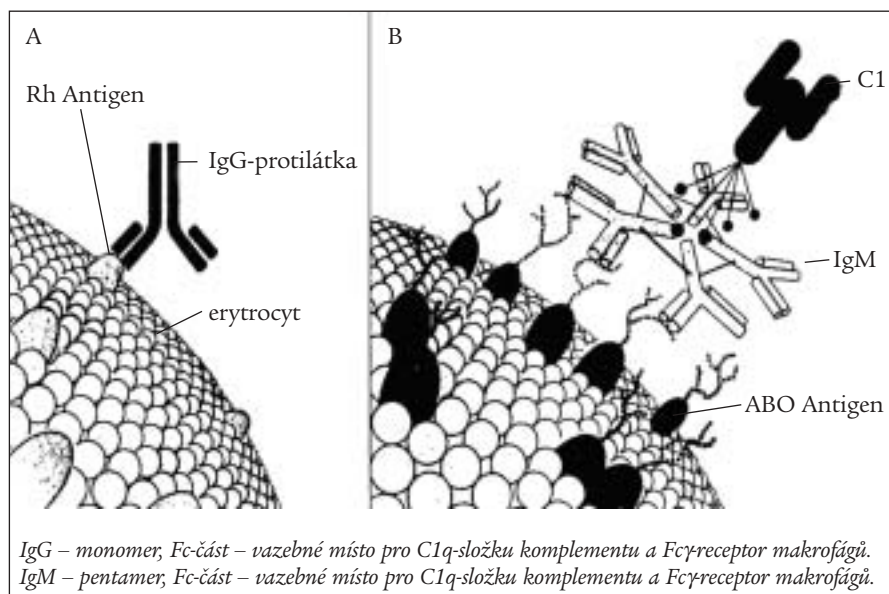
Základním momentem při vzniku autoimunitní hemolytické anémie je zřejmě porucha kooperace mezi pomocnými a supresorickými T-lymfocyty a B-lymfocyty, jež se uplatňuje v procesu imunitního dozoru, tj. v rozpoznávání organismu vlastních a cizích antigenů [3,4]. Dysregulace tohoto procesu vede k nedostatečné supresi tvorby protilátek proti vlastním antigenům či paradoxně ke stimulaci jejich tvorby. Antigenní podnět může představovat bakteriální, virová či mykoplazmová infekce, vyvolávajícím podnětem pak může být i destrukce tkání způsobená infekcí či zánětem, jež vede k vyplavení tkáňových antigenů, které se jen zřídka dostávají do cirkulace a nepodléhají procesu autotolerance (self-tolerance), či antigenů, které nejsou exprimovány v časně ontogenezi, kdy výše zmí-

něný proces tolerance probíhá (např. li-antigenní systém erytrocytů). Monocyty, makrofágy či B-lymfocyty tvoří tzv. antigen prezentující buňky, jež nabízejí antigen po jeho digesti na peptidy a vazbě na molekuly hlavního histokompatibilního systému (MHC) II. třídy za spoluúčasti stimulačních molekul Th0 pomocným lymfocytům. Th0-lymfocyty se po kontaktu s antigenem mohou přeměnit účinkem cytokinů na Th1-lymfocyty, účastníci se autoimunní a zánětlivé reakce, či na Th2-lymfocyty, mající důležitou úlohu v autoimunní protekci [3,4]. Dysregulace poměru mezi oběma typy lymfocytů může mít za následek tvorbu autoprotilátek.

Protílátky třídy IgG

Vazba protilátek namířených proti některému z membránových antige-

nů červené krvinky vede k intravaskulární hemolýze aktivací komplexu, či k zániku erytrocytů s navázanou protilátkou v monocyto-makrofágovém systému. Na Fc-části protilátky je přítomno receptorové místo pro vazbu C1q-složky komplexu. K aktivaci komplexu je zapotřebí vazby C1q-složky se dvěma receptory na Fc-části imunoglobulinu. Protílátky třídy IgG se váží na erytrocyty při teplotním optimu 37 °C, mluvíme o tepelných auto-protilátkách. Vzhledem k tomu, že IgG-protílátka je monomer, dochází k aktivaci komplexu, jež vede k intravaskulární hemolýze jen při vysokém titru protilátek zajišťujícím jejich vazbu na těsná sousední místa erytrocytu (obr. 1). Většinou dochází k vazbě komplexu protilátka – erytrocyt s receptorem pro Fc-fragment na povrchu zejména makrofágů ve sle-



Obr. 1. Charakteristika protilátek třídy IgG a IgM a jejich vazba na membránu erytrocytu.

Tab. 1. Klasifikace autoimunitních hemolytických anémií.

tepelné protilátky

- idiopatická
- sekundární (lymfoproliferace, jiné nádory, autoimunitní choroby, virové infekce, imunodeficience)
- hemolytická anémie indukovaná léky

chladové protilátky

- idiopatická
- sekundární (lymfoproliferace, viry, mykoplasmaty, autoimunitní choroby)
- paroxysmální chladová hemoglobinurie (lues, spalničky aj)

smíšené chladové a tepelné protilátky

Tab. 2. Polékové imunitní hemolytické anémie.

hapténový typ

- vazba léku na povrch erytrocytu jako haptén s následnou tvorbou protilátek.

imunokomplexový typ

- tvorba imunokomplexů s následnou adsorpcí na povrch erytrocytů a tvorbou protilátek.

novotvorba antigenů

- vazba léku na membránu erytrocytu vytvářející novou antigenní strukturu vyvolávající tvorbu protilátek.

zině. Hemolýza má tedy při přítomnosti tepelných protilátek převážně extravaskulární charakter a v současné době se ukazuje, že právě stimulační tvorby a exprese receptorů pro Fc-fragment gamaglobulinu antigeny podněty je jedním z dalších dů-

ležitých faktorů v rozvoji anémie [2].

Protilátky třídy IgM se vážou při teplotním optimu 4 °C, a mají tudíž charakter chladových autoprotilátek. K vazbě protilátek na erytrocyty dochází v chladnějších částech organismu. Vzhledem k tomu,

že protilátky třídy IgM tvoří pentamery, je jejich přítomnost spojena s vyšší pravděpodobností aktivace komplementu a rozvoje intravaskulární hemolýzy (obr. 1). Většinou však není vazba na erytrocyt pevná a v oblastech s vyšší teplotou je část protilátek opět uvolněna, aniž došlo k lýze erytrocytů. Na krvinkách však zůstává navázána C3b-složka komplementu, jež se váže na receptor makrofágů sleziny, hemolýza má tedy současně i extravaskulární charakter [6].

Etiologie a klasifikace

Hemolytické anémie s tepelnými i chladovými protilátkami mohou vznikat jako idiopatické bez prokazatelné vyvolávající příčiny, či jako sekundární v návaznosti na infekci nebo v průběhu zejména nádorových či autoimunitních onemocnění. Klasifikace autoimunitních hemolytických anémií je uvedena v tab. 1. Zvláštním skupinu tvoří polékové autoimunitní hemolytické anémie, při nichž působí lék jako haptén, či tvoří imunokomplexy vážící se na povrch erytrocytů nebo působí jako stimulant tvorby protilátek proti některým antigenům erytrocytární membrány (tab. 2).

Klinický obraz onemocnění

Klinický obraz onemocnění závisí na rychlosti vzniku a stupni anémie a kombinují se v něm obecně anemické příznaky (únava, slabost, podrážděnost, dušnost) se známkami hemolýzy (ikterus, zvětšení sleziny a méně často jater, tmavá moč). V laboratorním nálezu dominuje makrocytární anémie se zvýšeným počtem retikulocytů, je přítomna zvýšená hladina přímého i nepřímého bilirubinu v séru, v moči je přítomen urobilinogen. Základním testem sloužícím k průkazu protilátek je přímý a nepřímý antiglobulinový (Coombsův) test (obr. 2 a 3). Pro přítomnost intravaskulární hemolýzy svědčí krom zvýšeného množství volného hemo-

globinu v plazmě a přítomnosti hemoglobinurie i snížená hladina sérového haptoglobinu, jenž váže disociované dimery globinu a hemopexinu, jenž slouží k vazbě uvolněného hemu. Vzhledem k tomu, že autoimunitní hemolytická anémie může být často prvním příznakem jiného, zejména nádorového onemocnění, je třeba vždy provést pečlivě celkové vyšetření nemocného.

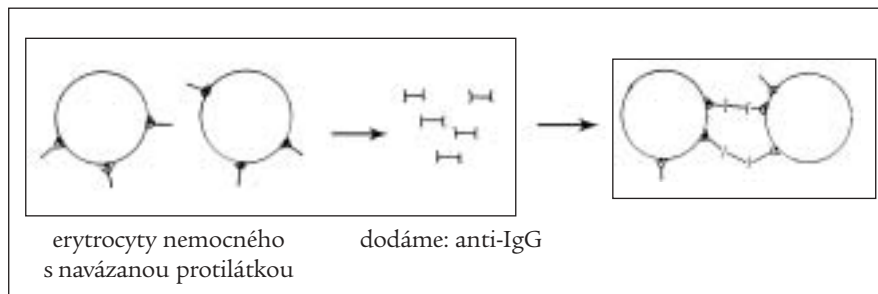
Diferenciální diagnostika

Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit zejména skupinu korpuskulárních hemolytických anémií, u nichž není přítomna pozitivita Coombsova testu, a bývají nalézány jiné abnormality (snížená hladina erytrocytárních enzymů, deficit některých membránových proteinů, abnormální elektroforéza hemoglobinů), méně často je třeba odlišit paroxysmální noční hemoglobinurii a některé formy myelodysplazie s výraznou hemolytickou komponentou. V některých případech může pomoci i výsledek vyšetření délky přežití značených erytrocytů, u anémií korpuskulárních je zkráceno přežití pouze autologních, nikoli dárce erytrocytů. Antiglobulinový test je negativní i u Gilbertovy choroby, z celé skupiny neimunitních získaných hemolytických anémií vyvolaných mechanickými, fyzikálními, chemickými vlivy či infekcí je nejčastější mikroangiopatická hemolytická anémie s charakteristickou přítomností schistocytů, postižením ledvin a CNS. Základní diferenciální diagnostika autoimunitní hemolytické anémie je uvedena v tab. 3.

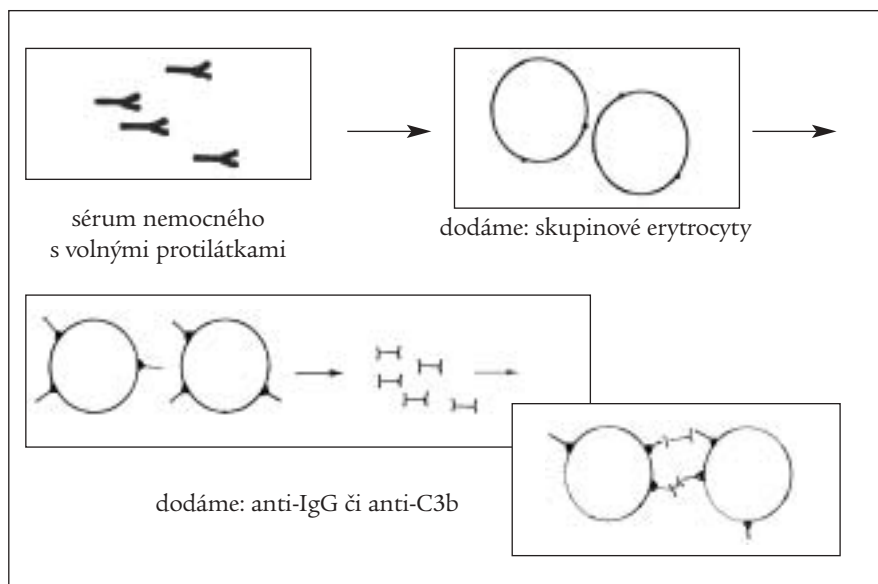
Léčba

Tradiční postupy

Tradičním přístupem k léčbě nemocných s autoimunitní hemolytickou anémií je podávání kortikosteroidů. Účinek kortikosteroidů spočívá v útlumu tvorby protilátek a snížení jejich afinity k antigenu a v redukci počtu receptorů pro Fc-fragment imunoglobulinů a C3b-složku kom-



Obr. 2. Přímý Coombsův test slouží k průkazu protilátek vázaných na erytrocyt, při dodání antiIgG-protilátky dochází k aglutinaci erytrocytů s navázanou protilátkou.



Obr. 3. Nepřímý Coombsův test slouží k průkazu volných cirkulujících protilátek, v první fázi dochází k navázání těchto protilátek na dodané skupinové erytrocyty, v druhé fázi pak dochází k aglutinaci erytrocytů po přidání antiIgG- či antiC3b-protilátky stejně jako v přímém testu.

Tab. 3. Diferenciální diagnostika autoimunitní hemolytické anémie.

korpuskulární hemolytické anémie

- negativní Coombsův test, pozitivita speciálních testů (autohemolýza, vyšetření erytrocytárních enzymů, elfo Hb, zkrácená doba přežití autologních, nikoli dárce erytrocytů)

paroxysmální noční hemoglobinurie

- negativní Coombsův test, pancytopenie, deficit CD59- a CD55- antigenů na povrchu erytrocytů a CD14-antigenů na povrchu granulocytů a monocytů

Gilbertova choroba – negativní testy na hemolýzu

neimunitní hemolytické anémie

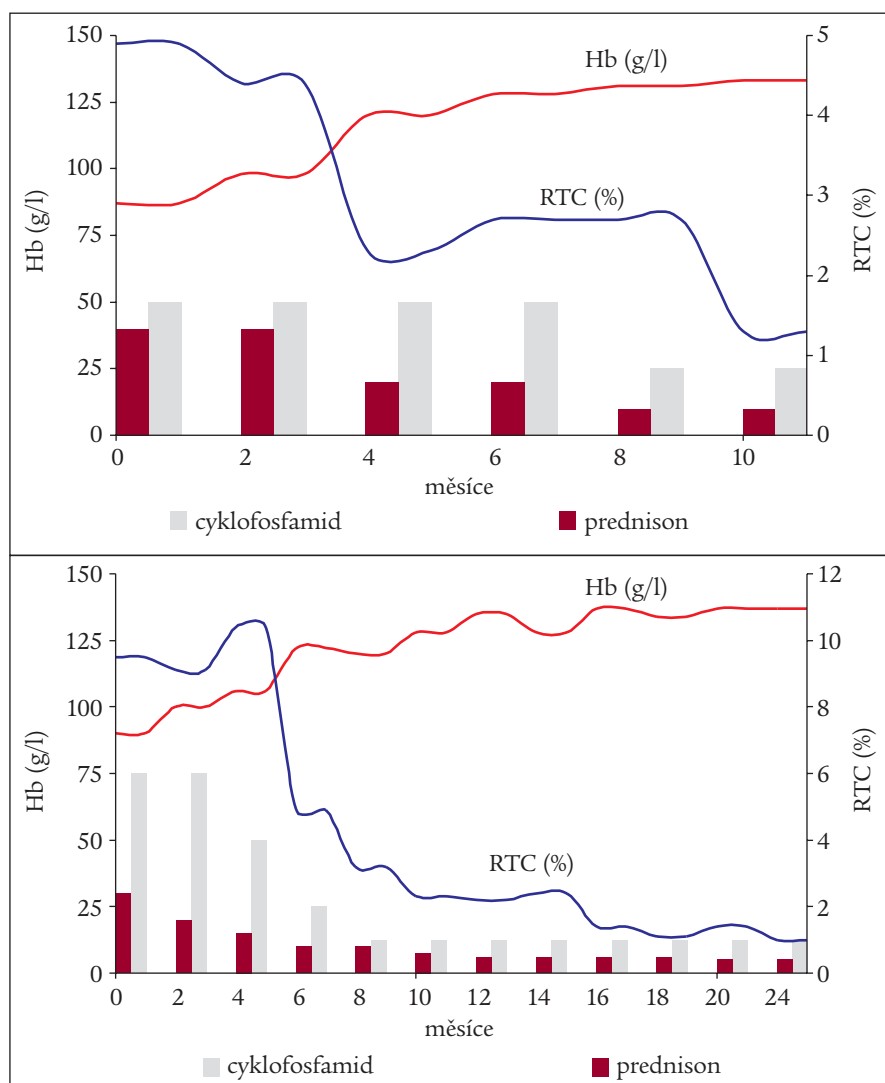
- mikroangiopatická hemolytická anémie (přítomnost schistocytů, postižení ledvin a CNS), anémie z fyzikálních a chemických příčin.

myelodysplastický syndrom – hemolytická forma

- morfologické dysplastické změny, chromozomální aberace, cytochemické změny, průkaz klonality.

Tab. 4. Výsledky srovnávací studie podávání intravenózních imunoglobulinů spolu s vysokými dávkami kortikosteroidů a s cyklofosfamidem a vysokých dávek kortikosteroidů s cyklofosfamidem bez imunoglobulinů i.v. u nemocných s autoimunitní hemolytickou anémií těžkého stupně.

parametr	skupina A <i>solumedrol (15 mg/kg/den) + cyklofos (2 g/kg/den)</i>	skupina B <i>solumedrol + cyklofos + i.v. IgG (0,5 g/kg/den)</i>
• počet nemocných	8	8
• Hb (g/l)	50,1 (± 16,8)	65,4 (± 17,9)
• RBC ($\times 10^{12}/l$)	1,51 (± 0,41)	1,78 (± 0,42)
• RTC ($\times 10^{12}/l$)	0,22 (± 0,12)	0,21 (± 0,11)
• doba do snížení Prednisonu na 0,5 mg/kg/den	41,0 (± 34,7)	27,9 (± 13,7)
• počet transfuzí RBC	8,1 (± 8,6)	2,4 (± 2,1)
• počet infekcí	0,6 (± 0,5)	0,1 (± 0,4)
• doba do vzestupu Hb >100 g/l/dny	29,4 (± 30,1)	22,4 (± 19,4)



Graf 4 a 5. Efekt podání rituximabu v dávce 375 mg/m² ve 4 dávkách v týdenních intervalech u 2 nemocných s recidivujícími atakami autoimunitní anémie se smíšenými chladovými a tepelnými protilátkami (graf 4) a s tepelnými protilátkami (graf 5). Jsou uvedeny hodnoty hemoglobinu, počty retikulocytů a dávky imunosupresiv – prednisonu a cyklofosfamidu.

plementu na povrchu makrofágů. Monoterapie prednisonem v dávce 1 mg/kg/den je však většinou postačující pouze u lehčího stupně hemolýzy s iniciálními hodnotami Hb > 70–80 g/l, kdy je při dobré odpovědi s trvalým vzestupem hodnot Hb nad 90 g/l možno po 3 týdnech dávku postupně snižovat každý 3. či 4. den až do dávky 20 mg denně. Další snižování dávky je třeba provádět velmi pomalu (o 5 mg v 2týdenních intervalech) až na udržovací dávku 2,5–5 mg denně, kterou vysazujeme až při opakovaně negativním sérologickém nálezu v přímém antiglobulinovém testu. Zhruba polovina nemocných však vyžaduje kombinaci prednisonu s jiným imunosupresivem, nejčastěji cyklofosfamidem v dávce 50–150 mg/den. Nemocní s těžkou hemolýzou s hodnotami Hb < 60 g/l jsou indikováni k léčbě na lůžkovém hematologickém oddělení kombinovanou imunosupresí vysokými dávkami kortikosteroidů (5–10 mg/kg/den) s cyklofosfamidem a eventuálně mechanickým odstraněním cirkulujících volných protilátek plazmaferézou. Podávání transfuzí erytrocytů u akutní hemolýzy je indikováno pouze za hospitalizace a přísně individuálně dle stupně anémie a klinického stavu nemocného. Vždy je nutno podávat transfuzi pomalu pod clonou kortikoidů za přís-

né monitorace nemocného, a ne více než 1 transfuzní jednotku denně, pokud nejde o vitální indikaci.

Nové postupy

Z nových léčebných postupů je nejčastěji používáno podávání vysokých dávek intravenózních imunoglobulinů (0,5 g/kg/den). Smyslem léčby je kompetice o vazbu na Fc-receptor makrofágu s protilátkami třídy IgG [5]. V tab. 4 jsou uvedeny výsledky randomizované studie z našeho pracoviště, ve které bylo 8 nemocných s hemolýzou těžkého stupně léčeno kombinací vysokých dávek kortikosteroidů (Solu-Medrol 15 mg/kg/den) s cyklofosfamidem (2 mg/kg/den), 8 nemocným byl k této kombinaci přidán intravenózní imunoglobulin v dávce 0,5 g/kg/den, průměrná délka podávání i.v. imunoglobulinů byla 13 dní. Přidání intravenózních imunoglobulinů ke kombinované imunosupresi vedlo ke zkrácení doby potřebné ke snížení dávky kortikoidů na 0,5 mg/kg/den, ke snížení počtu podaných transfuzí i počtu infekčních komplikací, došlo i ke zkrá-

cení doby nutné k dosažení stabilních hodnot Hb > 100 g/l. Nicméně, rozdíly byly pod hranicí statistické významnosti.

Další postupy

Jinými léčebnými možnostmi je kombinace kortikosteroidů s jinými imunosupresivy (cyklosporin A, Azamun) či podání monoklonální protilátky proti CD20-antigenu (rituximab) [1]. Na grafu 1 a 2 jsou uvedeny výsledky podání 4 injekcí této látky v dávce 375 mg/m² v týdenních intervalech 2 našim nemocným s hemolýzou rezistentní na kombinovanou imunosupresi. Podání rituximabu mělo u obou nemocných prodloužený účinek, oba jsou nezávislí na podávání transfuzí 10, resp. 26 měsíců, u obou nemocných byl pozorován postupný vzestup hodnot hemoglobinu a pokles počtu retikulytů a bylo u nich možno postupně snižovat dávku imunosupresiv.

Literatura

1. Berentsen S, Ulvestad E, Gjortsen BT et al. Rituximab for primary cold agglu-

tinin disease: a prospective study of 37 courses in therapy in 27 patients. *Blood* 2004; 103: 2925–2938.

2. Berney T, Shibata T, Merino R et al. Murine autoimmune hemolytic anemia resulting from Fc gamma receptor-mediated erythrophagocytosis: protection by erythropoietin but by interleukin-3, and aggravation by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1992; 79: 2960–2964.

3. Mackay IR. Tolerance and autoimmunity. *BMJ* 2000; 321: 93–96.

4. Ring GH, Lakkis FG. Breakdown of self-tolerance and the pathogenesis of autoimmunity. *Semin Nephrol* 1999; 19: 25–33.

5. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291: 484–486.

6. Zilow G, Kirschfink M, Roelcke D. Red-cell destruction in cold agglutinin disease. *Infusionther Transfusionsmed* 1994; 21: 410–415.

prim. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

www.uhkt.cz

e-mail: cermak@uhkt.cz

Doručeno do redakce: 14. 3. 2005

Přijato k otištění: 14. 3. 2005

www.geriatrickarevue.cz