

## Prikaz, ugotavljanje in zdravljenje nekaterih imunskih krvnih bolezni

### Presentation, diagnosis and treatment of some immunohematologic diseases

Peter Černelč\*

Ključne besede  
hematološke bolezni  
imunske bolezni  
avtoimunske bolezni

Key words  
hematologic diseases  
immunologic diseases  
autoimmune diseases

**Izvleček.** Klinična hematologija je področje medicine, ki je najtesneje povezano z imunologijo, saj so bolezensko spremenjene celice in druge sestavine imunskega odziva, ki krožijo v krvnem obtoku, osnova nekaterim krvnim boleznim. Avtor predstavi bolnico z akutno limfoblastno levkemijo, bolnico z avtoimunsko hemolitično anemijo, imunsko trombocitopenijo in perniciozno anemijo ter bolnika z aplastično anemijo. Med bolezni, pri katerih je prisotna maligna rast celic imunskega odziva, uvrščamo akutno limfoblastno levkemijo, maligne limfome in maligne imunoproliferativne bolezni. Pri bolezensko spremenjenem imunskem odzivu se lahko pojavijo protitelesa proti eritrocitom, trombocitom, nevtrofilcem, dejavnikom koagulacije, krvotvorni matični celici, parietalnim celicam želodčne sluznice in intrinzičnemu dejavniku. Za prepoznavanje, predvsem pa za potrditev imunskih bolezni, pogosto potrebujemo tako imenovane imunske preiskave, ki temeljijo na posameznih reakcijah imunskega odziva. Za opredelitev levkemij in malignih limfomov, posebno pa podvrst akutne limfoblastne levkemije, določamo membranske in citoplazemske imunoglobuline s pretočnim citometrom. Ena najstarejših imunskih preiskav je Coombsov preskus za potrditev avtoimunske hemolitične anemije. Imunske bolezni navadno zdravimo z različnim uspehom z glukokortikoidi, protilimfocitnim globulinom in ciklosporinom, ki zavirajo imunski odziv. Le dobro poznavanje temeljev imunskih bolezni in načinov ugotavljanja nam omogoča napovedati potek bolezni in načrtovati uspešno zdravljenje.

**Abstract.** Clinical hematology is the field of medicine most closely related to immunology, since pathologically altered cells and other components of the immune response circulating in the blood form the basis of some hematological diseases. The author presents a female patient with acute lymphoblastic leukemia, another female patient suffering from autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia and pernicious anemia, and a male patient treated for aplastic anemia. Disorders characterized by malignant proliferation of cells involved in the immune response include acute lymphoblastic leukemia, malignant lymphomas and malignant immunoproliferative diseases. A pathologically altered immune response is associated with the appearance of antibodies which may be directed against erythrocytes, platelets, neutrophils, coagulation factors, hemopoietic progenitor cells, parietal cells of the gastric mucosa or the intrinsic factor. The detection and, in particular, confirmation of an immune disorder often require the use of so-called immunological tests, which are based on individual reactions of the immune response. For the diagnosis of leukemias, malignant lymphomas and, in particular, subtypes of acute lymphoblastic leukemia, immunophenotyping of surface and cytoplasmic immunoglobulins is performed using flow cytometry. One of the oldest immunological investigations is the Coombs test for confirmation of autoimmune hemolytic anemia. Immune disorders are treated more or less successfully with various immunosuppressive agents, such as corticosteroids, antilymphocyte globulin and cyclosporin. Only good knowledge of immune disorders and the methods used for their diagnosis can guarantee reliable prediction of the course of illness and its successful management.

\*Prof. dr. Peter Černelč, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Klinični center, 1525 Ljubljana.

## Uvod

Po krvnem obtoku krožijo mnoge celice in druge sestavine imunskega sistema, zato ne preseneča velika povezanost imunologije s hematologijo. To neredko imenujejo tudi imunoematologija. Pri vsakodnevnem delu se najpogosteje srečamo z benigno ali reaktivno rastjo celic imunskega odziva, ki je posledica normalnega odziva organizma na vnetje ali okužbo. Veliko redkejša pa je maligna rast celic imunskega sistema, kot so limfoblastna oziroma limfocitna levkemija, maligni limfomi in maligne imunoproliferativne bolezni.

Za prepoznavanje, predvsem pa za potrditev imunskih bolezni, rabimo imunske preiskave (Coombsov preskus, določanje membranskih in citoplazemskih antigenov s pretočnim citometrom), ki so primerne za merjenje posameznih reakcij imunskega odziva.

Imunske bolezni zdravimo z različnim uspehom z učinkovinami in načini, ki zavirajo imunski odziv, kot so glukokortikoidi, ciklosporin, alkilirajoči citostatiki, protilimfocitni globulin in splenektomija.

V tem sestavku želimo predstaviti najpogostejše imunske bolezni v hematologiji, nekatere imunske načine ugotavljanja in zdravljenja.

## Maligne limfoproliferativne bolezni

Bolezni, ki so posledica trajne, samostojne in nepovratne rasti celic limfocitne vrste, imenujemo maligne limfoproliferativne bolezni. Med maligne limfoproliferativne bolezni prištevamo akutno limfoblastno levkemijo, kronično limfocitno levkemijo, Hodgkinovo bolezen, maligne nehodgkinove limfome in maligne imunoproliferativne bolezni. Za slednje je značilno, da večinoma proizvajajo monoklonska protitelesa ali pa le del teh molekul. Med imunoproliferativne bolezni prištevamo plazmocitom, plazmocelično levkemijo, Waldenstroemovo makroglobulinemijo in bolezen težkih verig (1).

Razvrstitev levkemij, malignih limfomov in imunoproliferativnih bolezni temelji na normalnem fiziološkem razvoju teh celic. Razlikovanje limfoproliferativnih bolezni je pomembno za postavitve natančne diagnoze in napovedi poteka bolezni ter izbiro najustreznejšega načina zdravljenja. Levkemija, maligni limfom in maligna imunoproliferativna bolezen nastanejo z maligno preobrazbo ene same rakavo spremenjene celice in nadaljnjo nenadzorovano delitvijo teh celic. Taka neoplazma je monoklonska, zato imajo vse nastale celice enake celične antigene (fenotip celice) in enake aktivacijske gene (genotip celice). Pri levkemiji, malignem limfomu in maligni imunoproliferativni bolezni je celični razvoj prekinjen v različnih obdobjih, kar se kaže z različnimi morfološki lastnostmi in navzočnostjo značilnih membranskih ter citoplazemskih antigenov.

Dejavnik, ki povzroči maligno preobrazbo, ni znan. Znano je, da je Epstein-Barrov virus udeležen pri nastanku Burkittovega limfoma, retrovirus HTLV-1 pa pri nastanku levkemije/limfoma celic T pri odraslih. Zaenkrat ni potrjeno, da bi okužba z virusom neposredno povzročila nastanek neoplazme. Za nastanek je potreben še nepoznan dodaten dejavnik. V endemskem področju Afrike se razvije Burkittov limfom pri manj kot 1 % okuženih bolnikov z Epstein-Barrovim virusom (2).

Celični onkogeni so potencialno maligni geni, ki se lahko z mutacijo spremenijo in vplivajo na nastanek neoplazme. Podobni so nekaterim virusnim onkogenom pri retrovirusih, ki povzročijo neoplastično preobrazbo celic. Najbolj poznani humani onkogen je gen *c-myc*, ki se aktivira po kromosomski translokaciji pri Burkittovem limfomu. Gen *bcl-2* so ugotovili pri polovici bolnikov z malignimi limfomi. Ta gen je potreben za preživetje limfocitov B v foliklih bezgavk, kjer normalno mnogi limfociti B odmrejo. Kromosomska translokacija aktivira onkogen *bcl-2*, ki povzroči delitev limfocitov B in nastanek folikularnega malignega limfoma (2). Levkemije so bolezni, ki so posledica nenadzorovane rasti in kopičenja maligno spremenjenih nezrelih krvnih celic. Levkemične celice ohranijo zmožnost delitve, izgubijo pa zmožnost dozorevanja. Levkemične celice pogosto infiltrirajo ne le kostni mozeg, pač pa tudi druge organe, kot so bezgavke, vranica, jetra in možganske ovojnice. Posledica so zmanjšano nastajanje normalnih krvnih celic v kostnem mozgu, anemija, pogostne okužbe in krvavitve.

Levkemične celice ohranijo nekatere morfološke in fiziološke značilnosti normalnih krvnih celic. Po teh lastnostih delimo levkemije na akutne mieloblastne in limfoblastne. Danes je splošno uveljavljena razvrstitev akutnih levkemij, ki jo je uvedla skupina francoskih, ameriških in britanskih hematologov (FAB), ki temelji na značilnostih panoptično obarvanih celic in izsledkih citokemičnih barvanj. Pri akutnih limfoblastnih levkemijah (ALL) je uveljavljena razvrstitev, ki temelji na določitvi antigenskih specifičnosti in receptorjev na membrani in v citoplazmi levkemičnih celic. Ločimo 6 podvrst ALL:

- pri *null*-ALL limfoblasti nimajo membranskih receptorjev, značilnih za limfocite B ali T;
- *common* ALL ima membranski receptor za CD10;
- pre-B in B-ALL imata membranske receptorje limfocitov pre-B ali B;
- pre-T in T-ALL imata membranske receptorje limfocitov pre-T ali T.

Imunološka razvrstitev ima prognostični pomen ter vpliva na izbiro najprimernejšega načina zdravljenja. Prognostično najugodnejši pri odraslih sta T-ALL in *common*-ALL, najneugodnejša pa *null*-ALL (3).

### Prikaz bolnice z akutno limfoblastno levkemijo

Pri 32-letni bolnici z normalnim potekom tretje nosečnosti so ob porodu opazili številne pikčaste krvavitve v koži po celem telesu. Med porodom je obilneje krvavela iz rodil. Rodila je zdravo deklico. Zvišane telesne temperature ni imela. Zdravil ni prejela. S preiskavo krvi so ugotovili hudo anemijo in trombocitopenijo, v diferencialni beli krvni sliki pa levkemične celice. Ob premestitvi na Klinični oddelek za hematologijo so bile koža in sluznice blede. Po vsem telesu, predvsem pa po nogah, so bile številne pikčaste krvavitve, mestoma pa tudi manjše zlivajoče se krvavitve. V vratu smo otipali posamezne bezgavke do velikosti lešnika. Vranico smo otipali 7–8 cm pod levim rebrnim lokom.

Koncentracija hemoglobina je bila 77 g/l, število levkocitov  $72,0 \times 10^9/l$ , število nevtrofilcev  $5,7 \times 10^9/l$ , limfoblasti  $56,2 \times 10^9/l$ , število trombocitov  $13 \times 10^9/l$ . Pri citološkem pregledu je bil kostni mozeg izrazito hipercelularen s kopičenjem manjših in večjih levkemičnih blastnih celic (89 %), ki so morfološko ustrezale limfoblastom. Število celic rdeče in granulocitne vrste ter megakariocitov je bilo močno zmanjšano. Izsledok je ustrejal akutni limfoblastni levkemiji.

Za imunološko razvrstitev akutne levkemije smo določili celične označevalce na limfoblastih: označevalci za limfocite T (CD2 2%, CD7 0%) in celice mieloične vrste (CD11c 2%, CD13 5%, CD33 9%) so bili odsotni, na limfoblastih so bili prisotni označevalci za limfocite pre-B in B (CD10 62%, CD19 78%, cIgM 61%, CD34 76%). Izsledok preiskave je ustrežal akutni limfoblastni levkemiji pre-B.

Bolnico smo zdravili s kombinacijo kemoterapije po protokolu UKALL z zdravili: L-asparagina, prednizolon, vinkristin, daunorubicin, metotreksat, merkaptopurin, citarabin in ciklofosfamid ter nadomestno s transfuzijami koncentriranih eritrocitov in trombocitov. Po enomesečnem zdravljenju smo v kostnem mozgu ugotovili popolno remisijo bolezni, ki pa le pri 20–30% bolnikov pomeni popolno ozdravitev. Bolnici smo predlagali alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic, ki omogoča pri 50–60% bolnikov popolno ozdravitev. Poseg bo odvisen od tega, ali bo bolnica imela HLA skladnega sorodnega darovalca kostnega mozga.

## Imunske ter avtoimunske bolezni v hematologiji

Bolezensko spremenjen imunski odziv s pojavom protiteles proti eritrocitom, parietalnim celicam želodčne sluznice in intrinzičnemu dejavniku, trombocitom, nevtrofilcem in dejavnikom koagulacije je lahko vzrok za nastanek nekaterih anemij, trombocitopenij, nevtropenij in motenj hemostaze (preglednica 1).

Pri večini teh bolezni so za bolezen značilna avtoprotitelesa, pri nekaterih pa so posledica vzpodbudive nastanka aloprotiteles (izoimunska protitelesa), ki se lahko pojavijo po več transfuzijah krvi ali nosečnostih. Prav tako poznamo bolezni, ko eritrociti neposredno aktivirajo komplement, in bolezni, kot je aplastična anemija, kjer imunski odziv sodeluje pri odpovedi kostnega mozga oziroma krvotvorne matične celice.

Preglednica 1. *Nekatere imunske in avtoimunske bolezni v hematologiji.*

---

### 1. Avtoimunske hemolitične anemije

- s toplimi protitelesi
- s hladnimi protitelesi
- po zdravlilih
- paroksizmalna nočna hemoglobinurija
- z aloprotitelesi

### 2. Imunska trombocitopenija

- idiopatična
- po zdravlilih
- neonatalna

### 3. Imunska nevtropenija

### 4. Protitelesa proti drugim sestavinam krvi

- krvotvorne matične celice
- dejavniki strjevanja krvi
- primarni sindrom protifosfolipidnih protiteles

### 5. Protitelesa po transfuziji krvi

---

Patofiziologija avtoimunske hemolitične anemije je dober splošen model za prikaz vzroka odpovedi kostnega mozga. Po vezavi protiteles na antigene eritrocitov jih fagociti odstranijo iz obtoka ali pa razpadejo zaradi litičnega delovanja komplementa. Neposredna liza eritrocitov zaradi delovanja komplementa brez prisotnosti protiteles je redka. Razpad celic lahko povzročijo topni imunski kompleksi, ki se vežejo z receptorji C3b v membrani eritrocitov ali Fc-receptorji v membrani trombocitov (4).

Avtoimunska hemolitična anemija (AHA) nastane pri 55 % bolnikov brez poznanega vzroka (primarna) ali pa je posledica drugih obolenj (sekundarna), kot so limfoproliferativne bolezni (15 %), avtoimunske bolezni veziva (25 %) in okužbe (5 %).

Pri Coombsovem preskusu aglutinacija eritrocitov potrdi prisotnost protiteles in komplementa na eritrocitih (direktni preskus), po dodatku protiglobulinskega seruma. V primerih, ko je preskus pozitiven, lahko z uporabo protiteles proti IgG in IgM ločimo AHA s toplimi (IgG) avtoprotitelesi in s hladnimi (IgM) avtoprotitelesi.

Imunska trombocitopenija lahko nastane podobno kot hemolitična anemija brez znanega vzroka (primarna) ali pa je posledica drugih obolenj (sekundarna), kot so sistemski lupus eritematosus in maligne limfoproliferativne bolezni. Pri imunski trombocitopeniji nastanejo protitelesa proti trombocitnim antigenom. Pri kronični idiopatični trombocitopeniji je število megakariocitov v kostnem mozgu pomnoženo. Trombocitopenija je bolj posledica povečanega razpada trombocitov kot zmanjšane proizvodnje. Pri 90 % bolnikov ugotovimo na trombocitih protitelesa IgG, pri 30 % bolnikov pa najdemo v plazmi prosta protitelesa proti trombocitom.

Perniciozna anemija je megaloblastna anemija, ki je posledica nezadostne absorpcije vitamina B<sub>12</sub> zaradi pomanjkanja intrinzičnega dejavnika in atrofične želodčne sluznice. Intrinzični dejavnik je glikoprotein, ki ga izločajo parietalne celice želodčne sluznice. Več kot 90 % bolnikov s perniciozno anemijo ima protitelesa proti antigenom parietalnih celic, 70 % pa protitelesa proti intrinzičnemu dejavniku. Zaradi motene absorpcije vitamina B<sub>12</sub> iz prebavil je treba bolnikom doživljenjsko dajati vitamin B<sub>12</sub> v mišico.

### **Prikaz bolnice z avtoimunsko hemolitično anemijo, imunsko trombocitopenijo in perniciozno anemijo**

32-letni bolnici so v krvni sliki ugotovili anemijo in trombocitopenijo. Zadnje leto je imela podpludbe v koži celega telesa že po manjših udarcih. Dva tedna pred sprejemom v bolnišnico se je hitro utrudila in zadihala. Ob prvem sprejemu v bolnišnico je bila bleda, beločniči sta bili rumenkasti, v koži goleni so bile vidne posamezne pikčaste krvavitve. Vranico smo tipali tik pod levim rebrnim lokom.

Koncentracija hemoglobina je bila 96 g/L, število eritrocitov  $2,98 \times 10^{12}/L$ , število retikulocitov  $314 \times 10^9/L$ , število levkocitov  $5,3 \times 10^9/L$  in število trombocitov  $19 \times 10^9/L$ . Direktne in indirektni Coombsov preskus sta bila pozitivna s prisotnimi IgG protitelesi, LDH 5,6  $\mu\text{kat}/L$ , celokupni bilirubin 47  $\mu\text{mol}/L$ , indirektni bilirubin 36  $\mu\text{mol}/L$ . Prisotna so bila protitelesa proti trombocitom. Kostni mozeg je bil hipercelularen z zelo povečanim številom celic rdeče vrste in megakariocitov. Izsledok je ustrejal hemolitični anemiji in imunski trombocitopeniji. Menili smo, da gre za idiopatično avtoimunsko hemolitično anemijo in imunsko trombocitopenijo (Evansov sindrom).

Zdravljenje smo začeli z metilprednizolonom 0,8 mg/kg telesne teže na dan. Po dveh tednih zdravljenja je koncentracija hemoglobina porasla na normalno vrednost, število trombocitov pa na  $94 \times 10^9/l$ . Nato smo začeli zmanjševati odmerek glukokortikoidov, vendar se je pri tem zmanjšala tudi koncentracija hemoglobina in število trombocitov. Zato je bolnica v nadaljnjem zdravljenju v presledkih prejela glukokortikoide. Po dveh letih se je odločila za splenektomijo. Po splenektomiji se je koncentracija hemoglobina normalizirala, znaki hemolize so izginili. Število trombocitov se je normaliziralo.

16 let pozneje je ponovno zbolela z anemijo. Koncentracija hemoglobina je bila 86 g/l, število eritrocitov  $2,03 \times 10^{12}/l$ , število retikulocitov  $23 \times 10^9/l$ , srednji volumen eritrocitov 125 fl, število levkocitov  $7,7 \times 10^9/l$ , število trombocitov  $80 \times 10^9/l$ . Coombsov test je bil negativen. LDH 44,94  $\mu\text{kat}/l$ , folati v serumu 30,4 nmol/l,  $B_{12}$  17 pmol/l. S preskusom po Schillingu smo ugotovili zmanjšano absorpcijo vitamina  $B_{12}$ , ki se je po dodatku intrinzičnega dejavnika normalizirala. Histološki pregled je potrdil atrofijo želodčne sluznice. Menili smo, da gre za perniciozno anemijo. Bolnico smo začeli zdraviti z vitaminom  $B_{12}$ . Krvna slika se je po 3 tednih normalizirala.

## Imunski načini ugotavljanja bolezni

Imunski načini ugotavljanja bolezni so razširjeni v celotni medicini, posebno pa pri ugotavljanju in potrjevanju imunskih bolezni. Tudi v hematologiji uporabljamo številne imunске načine ugotavljanja bolezni od enega najstarejših, kot je Coombsov preskus, pa do najbolj razširjenega, kot je določanje membranskih in citoplazemskih antigenov za opredelitev podvrst limfocitov, levkemij in malignih limfomov.

### Coombsov preskus

S Coombsovim preskusom ugotavljamo protitelesa proti eritrocitnim antigenom, ki so vezana na površino eritrocitov (direktni preizkus) oziroma prisotnost prostih protiteles v plazmi (indirektni preizkus). Direktni Coombsov preskus naredimo tako, da spranim bolnikovim eritrocitom dodamo polivalentni protiglobulinski serum. Preskus je pozitiven, če se protitelesa iz protiglobulinskega seruma vežejo s protitelesi oziroma kompleментом na membrani eritrocitov in s tem povzročijo aglutinacijo. Poleg polivalentnega imamo na voljo tudi monospecifične serume proti IgG, IgM, IgA, in C3. Z njimi odkrijemo navzočnost C3 sestavine komplemента in imunoglobulinski razred, v katerega sodijo protitelesa na površini eritrocitov. Tako lahko ločimo imunске hemolitične anemije:

- s toplimi IgG avtoprotitelesi,
- s hladnimi IgM avtoprotitelesi,
- z zdravili povzročeno imunsko hemolitično anemijo in
- z aktivacijo komplemента pri paroksizmalni nočni hemoglobinuriji.

Prosta nepopolna (neaglutinirajoča) protitelesa v serumu ugotovimo z indirektnim Coombsovim preskusom. Tu sprane eritrocite skupine 0 najprej inkubiramo z bolnikovim serumom. Protiglobulinski serum dodamo šele po ponovnem izpiranju. Če se se med inkubacijo vezala na površino testnih eritrocitov bolnikova avtoprotitelesa, pride do aglutinacije. Indirektni Coombsov preskus je pomemben pri ugotavljanju aloprotiteles proti eritrocitom pri bolnikih, ki prejemaajo transfuzije, in pri ugotavljanju hemolitične bolezni novorojenčka.

## Določanje membranskih in citoplazemskih antigenov

Matične celice kostnega mozga imajo sposobnost delitve in zorenja v zrele krvne celice. Med zorenjem se spreminjata oblika in velikost celice, poleg tega pa tudi antigeni na njeni površini (diferenciacijski antigeni). Antigeni na površini so najpogosteje makromolekule. Z imunizacijo proti njim izdelamo monoklonska protitelesa, ki jih nato uporabljamo za identifikacijo celic. Ker celice z zorenjem pridobivajo nove antigene, izgubljajo pa prejšnje, lahko na ta način določimo razvojno stopnjo celice. Mnogi antigeni niso specifični za vsako razvojno stopnjo, niti za posamezno celično vrsto. Zaradi tega običajno določamo celični fenotip z uporabo več monoklonskih protiteles, specifičnih za več antigenov, ki jih pričakujemo v določenem zrelostnem obdobju celice. Antigenov, specifičnih za levkemične in limfomske celice, zaenkrat niso ugotovili (5).

Za imunološko razvrstitev akutne limfoblastne levkemije na 6 podvrst uporabljamo kombinacijo monoklonskih protiteles, značilnih za limfocitno vrsto (tabela 1), poleg tega pa tudi označevalce za mieloično vrsto (CD11c, CD13, CD33), da ugotovimo bifenotipično ali hibridno levkemijo.

Tabela 1. Imunofenotipizacija limfoblastov pri podvrstah akutne limfoblastne levkemije. ALL – akutna limfoblastna levkemija, DR (HLA-DR) – glavni histokompatibilnostni antigeni razreda II, CD-antigeni na celični membrani, cIg – citoplazemski imunoglobulin in sIg – površinski imunoglobulini.

| Diagnoza          | DR | CD19 | Celični imunski označevalci |     |     | CD7 | CD2 |
|-------------------|----|------|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|
|                   |    |      | CD10                        | cIg | sIg |     |     |
| <b>Null ALL</b>   | +  | +    | –                           | –   | –   | –   | –   |
| <b>Common ALL</b> | +  | +    | +                           | –   | –   | –   | –   |
| <b>Pre-B ALL</b>  | +  | +    | +                           | +   | –   | –   | –   |
| <b>B-ALL</b>      | +  | +    | –                           | +/- | +   | –   | –   |
| <b>Pre-T ALL</b>  | –  | –    | –                           | –   | –   | +   | –   |
| <b>T-ALL</b>      | –  | –    | –                           | –   | –   | +   | +   |
| <b>Bolnica</b>    | +  | +    | +                           | +   | –   | –   | –   |

## Učinkovine, ki delujejo na imunski odziv

Pri zdravih osebah se imunski sistem ustrezno odziva na tuje antigene, pri bolnikih z imunskimi boleznimi pa je lahko imunski odziv povečan ali zmanjšan. Glede na to uporabljamo učinkovine, ki zmanjšujejo ali povečujejo imunski odziv. Pri prekomerno aktivnem imunskem odzivu, ki okvari lastne celice in tkiva, kot je to pri avtoimunskih boleznih, neoplazmah in presaditvi organov in tkiv, zdravimo z učinkovinami, ki delujejo zaviralno. Pri spodbuditvi zavrtega imunskega sistema smo, razen pri presaditvi kostnega mozga, manj uspešni. Najbolj učinkovita bi bila nadomestitev manjkajočega gena, ki je potreben za normalno delovanje imunskega sistema (5).

## Učinkovine, ki delujejo zaviralno na imunski odziv

Pri zdravljenju imunskih bolezni uporabljamo v hematologiji predvsem učinkovine in načine, ki delujejo zaviralno na imunski odziv, kot so glukokortikoidi, alkilirajoči citostatiki,

ciklosporin, splenektomija, delno pa tudi protilimfocitni globulin in imunoglobuline. Medtem ko alkilirajoči citostatiki delujejo na dozorevajoče celice, pa glukokortikoidi in ciklosporin delujeta na zrele celice.

Učinek glukokortikoidov na celico je odvisen od vrste učinkovine, odmerka in trajanja dajanja. Glukokortikoidi delujejo na mirujoče makrofage. Zmanjšajo primarno protitelesno odzivnost na antigene, medtem ko na sekundarno protitelesno odzivnost ne delujejo. Pri velikih odmerkih glukokortikoidov se zavre proizvodnja interlevkina-2 v limfocitih T celicah pomagalkah. Glukokortikoide v glavnem uporabljamo pri zdravljenju malignih limfoproliferativnih in avtoimunskih bolezni in za preprečevanje zavrnitve presadka. Namen zdravljenja je zmanjšati okvare, ki so posledica delovanja imunskega odziva in nekaterih zdravil. Po presaditvah tkiv in organov je pomembno predvsem njihovo protivnetno delovanje in zaviralno delovanje na makrofage, kar zmanjša neželjeno celično infiltracijo v presadku. Pri boleznih, ki so posledica pojava protiteles, kot je imunska trombocitopenična purpura, je najverjetneje najpomembnejše delovanje glukokortikoidov na makrofage. Glukokortikoidi pa imajo tudi številne neželene učinke, ki so odvisni od odmerka in trajanja dajanja, zato jih moramo poznati. Zmanjšamo jih s tem, ko dajemo večje odmerke krajši čas ali v presledkih ali pa v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo zaviralno na imunski odziv.

Tiopurini (azatioprin) postanejo aktivni šele s presnovo v jetrih. Presnovni produkti zmanjšujejo tvorbo DNA v vseh celicah, ki se delijo. Glavni učinek je na zmanjšanje števila naravnih celic ubijalk, delno pa tudi limfocitov T.

Alkilirajoči citostatiki (ciklofosamid, klorambucil) delujejo zaviralno na podvojitve DNA v obdobju pred mitozo, predvsem hitro se delečih celic. Ker imajo majhno protivnetno delovanje, jih pogosto dajemo skupaj z glukokortikoidi. Ciklofosamid zmanjša proizvodnjo protiteles in zavre pozni tip preobčutljivosti. V majhnih odmerkih zmanjša število limfocitov T celic zaviralk, v večjih pa znatno zmanjša število limfocitov T celic pomagalk. Po prekinitvi kratkotrajnega zdravljenja, delovanje ciklofosamida izzveni v nekaj tednih, po večjih odmerkih pa vpliv na limfocite T celice pomagalk izzveni šele po nekaj mesecih ali letih (presaditev krvotvorne matične celice). Klorambucil je učinkovina za zdravljenje kronične limfocitne levkemije in nekaterih malignih limfomov. Deluje neposredno zaviralno na limfocite B.

Ciklosporin je naravni presnovni proizvod gliv. Na limfocite ne deluje neposredno, kljub temu pa zavre celično in protitelesno imunost. Aktiven postane, ko se veže na celični receptor ciklofilin. Zavira aktivacijo genov za interlevkin-2 (IL-2) in interferon gama. Tako zmanjša proizvodnjo IL-2, posredno pa proliferacijo limfocitov T celic pomagalk. Ciklosporin prepričljivo podaljša preživetje presadka, zato je nepogrešljiv v vseh protokolih za presaditev organov in tkiv. Ciklosporin zaradi delovanja na limfocite T celice pomagalk uporabljamo tudi za zdravljenje imunskih bolezni, kot so aplastična anemija, čista aplastična anemija in avtoimunska hemolitična anemija. Ima pa tudi neželeno delovanje, kot je nefrotoksičnost, hepatotoksičnost in pojav nehodgkinovih limfomov.

Protilimfocitni globulin sestavljajo poliklonska protitelesa. Pridobivajo ga z imunizacijo konja ali zajca s humanimi prečiščenimi limfociti. Protilimfocitni globulin zavira ali celo uniči limfocite T. Po njem se lahko pojavi serumska bolezen ali celo anafilaksija.



Intravenska uporaba imunoglobulinov gama sicer ne sodi v skupino zdravil, ki delujejo neposredno zaviralno na imunski odziv, čeprav z njimi dosežemo ta učinek. Pri idiopatični trombocitopenični purpuri dosežemo po visokih intravenskih odmerkih imunoglobulinov gama nekajdnevni porast trombocitov, pri lupus eritematozusu pa se porast trombocitov zadrži nekaj mesecev.

Splenektomija je učinkovit način zdravljenja nekaterih imunskih bolezni, kot sta avtoimunska hemolitična anemija in idiopatična trombocitopenična purpura. S splenektomijo odstranimo velik del fagocitov in organ, kjer nastaja veliko protiteles.

### **Učinkovine, ki povečujejo imunski odziv**

Pri bolnikih, ki imajo pomanjkljiv imunski odziv zaradi levkemije, malignega limfoma ali virusne okužbe, uporabljamo citokine, ki povečujejo imunski odziv. Interferoni delujejo neposredno zaviralno na rast nekaterih neoplastičnih celic, povečajo antigenost nekaterih neoplastičnih celic in povečajo protitumorsko delovanje gostitelja. V hematologiji uporabljamo interferon alfa predvsem za zdravljenje dlakastocelične levkemije in diseminiranega plazmocitoma.

Citokina, kot sta granulocitni-monocitni dejavnik, ki pospešuje nastanek kolonij granulocitov in monocitov/makrofagov (GM-CSF), in granulocitni dejavnik, ki pospešuje nastanek kolonij granulocitov (G-CSF), pridobivajo z rekombinantno tehnologijo ter ju redno uporabljamo za spodbuditev granulocitno-monocitne ali granulocitne vrste po presaditvi krvotvornih matičnih celic in po kemoterapiji ter za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v kri, kadar jih zbiramo za presaditev.

### **Prikaz bolnika s hudo aplastično anemijo**

24-letni bolnik je 14 dni pred sprejemom v bolnišnico opazil, da se vse hitreje utruja pri vsakodnevnih opravilih. Občasno je bil vrtoglav. Zadnje mesece je bil pogosto prehlajen, teden dni pred sprejemom v bolnišnico pa je imel zvišano telesno temperaturo do 37,6°C. Predpisali so mu antibiotik, občasno je vzel tudi Aspirin®. Predno so se pojavile težave, ni jemal nobenih zdravil, prav tako ni nikoli prebolel zlatenice. Ob sprejemu v bolnišnico je imel telesno temperaturo 37,9°C. Kožo in sluznice je imel blede. Jetrni rob smo tipali pri globokem vdihu tik pod desnim rebrnim lokom.

Koncentracija hemoglobina je bila 64 g/l, število eritrocitov  $1,79 \times 10^{12}/l$ , število retikuloцитov  $19 \times 10^9/l$ , število levkocitov  $2,4 \times 10^9/l$ , število nevtrofilcev  $0,4 \times 10^9/l$  in število trombocitov  $8 \times 10^9/l$ . Pri citološkem pregledu smo ugotovili hipocelularen kostni mozeg, z zelo zmanjšanim številom celic rdeče in bele vrste in megakariocitov. Mestoma so bili posamezni limfociti in plazmociti. Izsledek je ustrejal aplastični anemiji. Slednjo smo potrdili tudi s histološkim pregledom kostnega mozga. Laboratorijske preiskave za potrditev paroksizmalne nočne hemoglobinurije in hepatitisa B in C so bile negativne.

Odločili smo se za zdravljenje s protilimfocitnim globulinom (ATGAM 1 g/dan, 8 dni), metilprednizolonom (Medrol® 350 mg/dan, 8 dni) in ciklosporinom (Sandimun Neoral® 400 mg/dan). Po osmih dneh smo hitro zmanjševali dnevne odmerke metilprednizolona ter prilagajali dnevne odmerke ciklosporina tako, da je bila koncentracija v krvi okoli 200 µg/l.

Prva dva tedna je bolnik potreboval transfuzijo koncentriranih eritrocitov in trombocitov. V tretjem tednu zdravljenja se je število nevtrofilcev normaliziralo, število trombocitov je porastlo na  $40 \times 10^9/l$ , medtem ko število retikulocitov še ni porastlo. V četrtem tednu zdravljenja se je število retikulocitov vrnilo na normalno vrednost, število trombocitov pa povečalo preko  $50 \times 10^9/l$ . Zdravljenje smo nadaljevali ambulantno s ciklosporinom in majhnimi odmerki metilprednizolona, do konca četrtega tedna, ko se je povečalo število trombocitov preko  $100 \times 10^9/l$ .

## Zaključki

V klinični hematologiji zdravimo bolnike z neoplazmami imunskega sistema in avtoimunskimi in imunskimi boleznimi. Za prepoznavanje, predvsem pa za potrditev neoplazem in imunskih bolezni, potrebujemo ustrezne preiskave. Dobro poznavanje imunskih bolezni in načinov ugotavljanja nam pomaga pri napovedi poteka bolezni in načrtovanju uspešnega zdravljenja. To je najpogosteje dajanje glukokortikoidov, pa tudi presaditev krvotvornih matičnih celic.

---

## Literatura

1. Kocijančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. Ljubljana: Državna založba Slovenije d. d., 1998: 1094–105.
2. Canellos GP, Lister TA, Sklar JL. *The lymphomas*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 63–73.
3. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. *Risk groups in adult acute lymphoblastic leukemia*. *Hematology and Blood transfusion* 1987; 30: 104–10.
4. Chapel H, Haeney M. *Essentials of Clinical Immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993: 272–9.
5. Beutler E, et al. *Williams Hematology*. New York: McGraw - Hill Inc. 1995: 113–66.

Prispelo 25. 9. 1998