

# Zdravljenje avtoimunske hemolitične anemije na kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana v obdobju 2000–2011

Treatment of autoimmune hemolytic anemia at the department of hematology of the UMC Ljubljana in the period from 2000–2011

Jasmina Hauptman

*Klinični oddelek za hematologijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

## Korespondenca/ Correspondence:

Jasmina Hauptman dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor  
E – pošta: jasminamed@gmail.com

## Ključne besede:

autoimunska hemolitična anemija, topla protitelesa, hladna protitelesa, zdravljenje, remisija, ponovitev

## Key words:

autoimmune hemolytic anemia, warm agglutinine, cold agglutinine, treatment, remission, relapse

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-120–7

Prispelo: 10. apr. 2012,  
Sprejeto: 30. maj 2012

## Izvilleček

**Izhodišča:** Avtoimunska hemolitična anemija (AIHA) je pridobljena hemolitična anemija, ki je lahko samostojna bolezen (primarna ali idiopatska) ali spremljevalka druge bolezni (sekundarna). Skupna značilnost AIHA je prisotnost protiteles za antigene lastnih eritrocitov (avtoprotitelesa), redko pa je izsledok Coombsovega testa negativen, čeprav so prisotni vsi znaki AIHA. Glede na temperaturo, pri kateri se protitelesa vežejo na antigene eritrocitov, razlikujemo AIHA s toplimi protitelesi od AIHA s hladnimi protitelesi. Zdravljenje AIHA je raznoliko kot tudi vzroki zanjo. Pomembno je, da zmanjšamo nastajanje protiteles ali preprečimo razpad eritrocitov z vezanimi protitelesi in simptomatično ukrepamo.

**Bolniki in metode:** Z retrospektivno analizo smo pregledali 70 bolnikov s primarno (90 %) ter sekundarno obliko (10 %) avtoimunske hemolitične anemije s toplimi (84,3 %) ter hladnimi protitelesi (10 %), ki so se zdravili na KO za Hematologijo UKC Ljubljana v obdobju med letoma 2000 ter 2011. Podatke smo obdelali s programskim sistemom SPSS.

**Rezultati:** Metilprednizolon je bilo zdravljenje prve izbire pri 92,5 % bolnikov z idiopatsko ter sekundarno obliko AIHA. Odzivnost je bila 79 %, popolna remisija bolezni pa 70,9 %. Pri 22,7 % bolnikov je prišlo do ponovitve bolezni. V nadaljevanju smo bolnike zdravili s ciklosporinom (83-odstotna odzivnost), z rituksimabom ter s splenektomijo oziroma s ponovnim poskusom z metilprednizolonom. Pri bolnikih, ki so bili odporni na zdravljenje z metilprednizolonom ali je bil potreben prevelik odmerek za vzdrževanje remisije, smo v drugi vrsti zdravili s ciklosporinom (69-odstotna odzivnost), z rituksimabom (57-odstotna odzivnost) in s ciklofosfamidom, enega bolnika pa uspešno z mofetilnikofenolatom. Pri dveh bolnikih smo ob neodvisnosti na

preostala zdravljenja opravili uspešno splenektomijo. Prav tako smo ugotavljali dober odgovor pri bolnikih z boleznijo hladnih aglutininov na zdravljenje z metilprednizolonom ter z rituksimabom. Pri sekundarnem vzroku AIHA se je stanje navadno izboljšalo ob zdravljenju osnovne bolezni. Pri 6 % bolnikov so bili vsi načini zdravljenja neuspešni.

**Zaključki:** Zdravljenje z glukokortikoidi še vedno ostaja najuspešnejša in prva oblika zdravljenja bolnikov z AIHA, tako primarno kot sekundarno. Če tovrstno zdravljenje ni uspešno, se odločimo za druge načine zdravljenja glede na etiologijo bolezni ter pridružene bolezni. Če so standardna razpoložljiva zdravljenja neučinkovita, običajno nastopijo hudi zapleti.

## Abstract

**Background:** Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is an acquired hemolytic anemia and can be treated as an idiopathic or primary disease or can be associated with some other hematologic diseases (secondary). AIHA is a disease characterized by the presence of auto-antibodies directed against antigens on the red cell membrane, rare can the result of Coombs test be negative although there are all signs of AIHA present. Depending on the temperature at which auto-antibodies bind to the surface of an erythrocyte, we talk about AIHA with warm agglutinins and AIHA with cold agglutinins. Treatment is diverse as are also the causes of AIHA. The most important thing is to decrease the production of antibodies or to prevent the erythrocyte from decomposing with bound antibodies and to treat the disease symptomatically.

**Patients and methods:** With a retrospective analysis we searched through database of 70 patients with idiopathic (90 %) and secondary (10 %) autoimmune hemolytic anemia with warm (84.3 %) and cold (10 %) type agglutinin,

who were treated at the Hematologic Department of the UMC Ljubljana during the period from 2000–2011. I processed the data with the SPSS program system.

**Results:** Methylprednisolone was the first choice of treatment in 92.5 % patients with primary and secondary AIHA with response rate of 79 % and 70.9 % complete remission rate. 22.7 % of the patients with complete remission after corticosteroids treatment, relapsed during the period of time and received a second-line treatment with cyclosporine (87 % response rate), rituximab or underwent splenectomy. Another attempt was made with methylprednisolone. The patients, who were refractory to the initial methylprednisolone treatment or required a higher maintenance dose, were treated in second line with cyclosporine (69 % response rate), rituximab (57 % response rate). One patient was treated

successfully with mycophenolate mofetil and two patients, who were refractory to all other treatments, achieved a stable state of disease with splenectomy. The effective treatment for patients with cold agglutinin AIHA were corticosteroids and rituximab. We achieved an improvement of the condition in secondary AIHA when we treated the underlying disease. 6 % of all patients were refractory to any kind of treatment.

**Conclusions:** Treatment with glucocorticoids is the most efficient treatment for patients with AIHA with warm and cold agglutinin. If the patients are refractory to the first-line therapy, we switch to a second-line therapy, which depends on etiology and concomitant diseases. Patients who are resistant to standard available treatments generally present with severe complications.

## Uvod

Avtoimunska hemolitična anemija (AIHA) je redka, vendar potencialno smrtna bolezen. Incidenca je pri odrasli populaciji približno 1/100.000. Osnova bolezni je nastanek ter vezava avtoprotiteles na površino eritrocitov, kar povzroča predčasni razpad celic (hemoliza) v krvi ali retikuloendotelnem sistemu.<sup>1</sup> Mehanizem hemolize pri AIHA je povezan tako z aktivacijo komplemента, kot tudi fagocitnih celic (makrofagi).<sup>2</sup> Serološke značilnosti avtoprotiteles, ki povzročijo lizo eritrocitov, so lahko identične značilnostim avtoprotiteles pri zdravi osebi, vendar so ti brez znakov za hemolizo. Reaktivnost avtoprotiteles pri AIHA je torej odvisna od dodatnih dejavnikov, npr. količine prisotnih protiteles, sposobnosti vezave na eritrocitne antigene ter sposobnosti aktivacije komplemента<sup>2</sup>. Vezava protitelesa na površino eritrocita lahko vodi v intravaskularno in ekstravaskularno hemolizo, lahko pa je oseba brez znakov za hemolizo.<sup>2</sup> Anemija se pojavi, ko eritropoeza več ne dohaja povečanega razpada eritrocitov.

AIHA je lahko samostojna bolezen (idiopatska ali primarna) oziroma sekundarna in je kot posledica zdravljen ali pridruženih bolezni.<sup>3</sup> Glede na temperaturo, pri kateri se protitelesa vežejo na antigene eritrocitov, razlikujemo med AIHA s toplimi protitelesi

(navadno imunoglobulini skupine IgG brez komplemента C3d ali hkrati z njim), ki se na eritrocite vežejo pri temperaturi 37 °C ter AIHA s hladnimi protitelesi (imunoglobulini razreda IgM oziroma le vezan komplement C3d), ki se vežejo pri temperaturah, nižjih od 37 °C (maksimalno delovanje pri 4 °C).<sup>4,5</sup> Glavne vzroke za avtoimunsko hemolitično anemijo prikazujemo v Tabeli 1.

Diagnozo AIHA navadno postavimo na osnovi kliničnih znakov ter naslednjih laboratorijskih najdb: normocitna ali makrocitna anemija, retikulocitoza, nizka raven haptoglobulina, zvečana vrednost laktat dehidrogenaze (LDH), zvečan indirektni bilirubin, pozitivni direktni antiglobulinski test z velikim spektrom protiteles proti imunoglobulinom ter komplementu (Coombsov test) ter titer hladnih aglutininov. Ob pozitivnem indirektnem Coombsovem testu je vedno pozitiven tudi direktni; ko so protitelesa prisotna v serumu, so tudi na površini eritrocitov. Vendar pa moramo vedeti, da negativni Coombsov test ne izključuje vedno AIHA.<sup>3,4,6</sup> Glavni vprašanji pri AIHA, ki si jih postavimo in na podlagi katerih temeljijo odločitve o zdravljenju, sta: Kateri tip protiteles je prisoten in/ali je AIHA primarna ali sekundarna.<sup>3</sup>

Za postavitev diagnoze sekundarna AIHA je pomembna zgodovina bolezni, informacija o zadnjih transfuzijah, jemanju

zdravil, cepljenjih, prisotnosti drugih avtoimunskih bolezni (revmatoidni artritis) ter splošna kondicija bolnika. Sekundarna AIHA je najpogostejša pri limfatičnih novotvorbah (kronična limfocitna levkemija v 3–37 %).<sup>7</sup>

V prispevku prikazujemo pregled in zdravljenje bolnikov z AIHA na KO za hematologijo.

## Bolniki in metode

V retrospektivno analizo smo vključili vse bolnike, ki so bili zdravljeni na KO za Hematologijo UKC Ljubljana v obdobju med letoma 2000 in 2011 zaradi AIHA. V tem obdobju smo zdravili 70 bolnikov, 63 (90 %) z idiopatsko in 6 (10 %) s sekundarno obliko AIHA. Podatke o bolnikih smo pridobili iz bolnišničnega programa Hipokrat (List d.o.o.) in v nadaljevanju zbirali s pomočjo računalniškega programa Excel ter obdelavo opravili s programom SPSS 15.0.

Avtoimunska hemolitična anemijo smo opredelili kot zmanjšano vrednost hemoglobina na 110 g/l ali manj/ v redkih primerih normalna vrednost hemoglobina z znaki hemolize (zvečano število MCV/ retikulocitov/ zvečana raven indirektnega bilirubina/ povečana raven laktat dehidrogenaze) ter v večini primerov pozitivnim Coombsovim testom. V primeru negativnega Coombsovega testa smo predhodno izključili ostale možne vzroke za nastanek pridobljene hemolitične anemije.

Zapisovali smo si spol bolnikov, starost ob diagnosticiranju bolezni, koncentracijo hemoglobina, vrednost MCV, retikulocitov, indirektnega bilirubina in laktat dehi-

drogenaze. Bolnike smo glede na izsledke Coombsovega testa razdelili na pozitivne in negativne ter nato ugotavljali podvrsto avtoprotiteles, pri bolnikih s hladnimi protitelesi pa titer hladnih protiteles. Žal pri vseh bolnikih podatki o parametrih niso bili dostopni. V nadaljevanju smo ugotavljali zdravljenje prve vrste ter odzivnost na zdravljenje, v primeru neuspešnosti oziroma omejitev pa nato zdravljenje druge vrste ter doseganje remisije.

Odgovor na zdravljenje smo ocenili kot popolno remisijo oz. popolni odgovor (z minimalnimi znaki hemolize ali brez njih), delno remisijo oz. delni odgovor (porast koncentracije hemoglobina, vendar ne do normalnih vrednosti) ter neuspeh, kjer med zdravljenjem ni bilo odgovora, ali je prišlo do dodatnega zmanjšanja koncentracije hemoglobina oz. poslabšanja klinične slike.

## Rezultati

Od obravnavanih 70 bolnikov je bilo 28 moških (40 %) ter 42 žensk (60 %) s povprečno starostjo 62,7 let (25–86 let). Laboratorijski parametri prikazujemo v Tabeli 2. Bolnike smo razdelili na AIHA s primarno (idiopatsko) obliko (90 % oz. 63/70 obravnavanih bolnikov) ter na bolnike s sekundarno obliko AIHA (10 % oz. 7/70 bolnikov). Pozitiven Coombsov test je imelo 66/70 bolnikov (94,3 %), topla protitelesa so bila vzrok za hemolitično anemijo pri 84,3 % bolnikih (59/70 bolnikov) ter hladna protitelesa pri 10 % (7/70 bolnikov). Vse bolnike z ugotovljeno AIHA s hladnimi protitelesi smo uvrstili v skupino idiopatske AIHA. 4/70 (5,7 %) bolnikov je imelo negativen Coombsov test

**Tabela 1:** Vzroki za avtoimunska hemolitično anemijo.

Avtoimunska hemolitična anemija s toplimi protitelesi	Avtoimunska hemolitična anemija s hladnimi protitelesi
idiopatska	idiopatska
sekundarna	sekundarna
sistemski eritematozni lupus, vezivnotkivne bolezni kronična limfocitna levkemija teratom ovarija zdravila (metildopa, fludarabin..)	mikoplazma pnevmonie infekcijska mononukleoz maligni limfomi ulcerativni colitis PNH (paroksizmalna nočna hemoglobinurija): redka, lahko je primarna ali v povezavi z okužbo

oziroma ga nismo mogli opredeliti z monospecifičnim serumom. Podvrsta avtoprotiteles pri bolnikih z idiopatsko AIHA s toplimi aglutinini prikazujemo na Sliki 1.

67/70 bolnikov (95,7 %) z idiopatsko ter sekundarno AIHA je ob diagnosticiranju bolezni zaradi kliničnih ter laboratorijskih znakov hemolize potrebovalo zdravljenje. V prvi liniji smo 62/67 (92,5 %) zdravili z metilprednizolonom v odmerku 1 mg/kg/dan. 3/70 bolnikov (4,3 %) ni potrebovalo zdravljenja zaradi kompenzirane hemolize. Priporočeni so bili le preventivni ukrepi. Odgovor na zdravljenje z glukokortikoidi (delni ali popolni) smo dosegli pri 49/62 bolnikih (79 %). Med spoloma v doseganju odgovora na zdravljenje ni bilo statistično pomembnih razlik ( $p = 0,356$ ).

### Primarna (idiopatska) AIHA

49/52 bolnikov (94,2 %) s primarno obliko AIHA s toplimi protitelesi smo v prvi vrsti zdravili z metilprednizolonom, enega bolnika pa z deksametazonom. Pri 40/49 (81,6 %) bolnikov smo ugotavljali odgovor na zdravljenje, 35/49 (71,4 %) je doseglo popolno remisijo bolezni (bolniki z vzdrževalnim odmerkom kortikosteroida ali brez nje). Pri 5/49 bolnikih (10,2 %) z idiopatsko AIHA smo morali odmerke metilprednizolona zaradi stranskih učinkov zdravljenja (osteoporoza, iztirjena SB, miopatija...) oziroma prevelikega vzdrževalnega odmerka postopno zmanjševati. Kot drugo linijo zdravljenja smo dodali pri 4/5 (80 %) imunosupresiv ciklosporin A ter dosegli 75 % popolnih remisij in 25 % delnih remisij, pri enem bolniku smo dodali ciklofosfamid ter

dosegli stabilno stanje. O uspešnosti zdravljenja bolnika z deksametazonom ter enega bolnika z metilprednizolonom nismo imeli podatka. 29/49 bolnikov (59,2 %) je bilo po zadnjih razpoložljivih podatkih v popolni remisiji.

Pri 6/35 (17,1 %) bolnikih s popolno remisijo bolezni po zdravljenju s kortikosteroidi smo med spremljanjem ugotavljali ponovitve bolezni. Ponovno smo zdravili z metilprednizolonom (en bolnik), kombinacijo metilprednizolona ter ciklosporina A (dva bolnika), ciklosporinom kot monoterapijo (en bolnik) ter rituksimabom (en bolnik). Bolnik, ki smo ga ob prvih dveh ponovitvah bolezni uspešno zdravili z metilprednizolonom do popolne remisije, je ob zadnji (tretji) ponovitvi prejel ciklosporin. Na zdravljenje se ni odzival in je ob zapletu umrl. Celokupna odzivnost na ciklosporin je bila 75 %, ob uvedbi metilprednizolona ter rituksimaba pa dosežena popolna remisija.

8/49 bolnikov (16,3 %) se ni odzivalo na zdravljenje s kortikosteroidi. Nato so prejeli: ciklosporin (monoterapija ali v kombinaciji s kortikosteroidi) pri 75 % (6/8 bolnikov), rituksimab (1/8), 1/8 bolnikov je zavrnil nadaljnje zdravljenje. Izboljšanje krvne slike smo dosegli pri 75 % (6/8) s 25 % delno remisijo. V 50 % (4/8) je prišlo do ponovnega poslabšanja stanja. Ti bolniki so bili zdravljeni uspešno s splenektomijo ter ciklosporinom in z metilprednizolonom. 2/8 (25 %) bolnikov sta bila neodzivna na vse poskuse zdravljenja (metilprednizolon, ciklosporin, ciklofosfamid, rituksimab, splenektomija).

4/70 bolnikov z AIHA (5,7 %) so imeli negativen izvid direktnega in indirektnega Coombsovega testa. Glede na odsotnost pridruženih bolezni jih uvrščamo v skupino idiopatične AIHA. Tri bolnike smo zaradi kliničnih ter laboratorijskih znakov hemolize zdravili v prvi liniji z metilprednizolonom in pri dveh dosegli popolno remisijo. Bolnik z previsokim vzdrževalnim odmerkom kortikosteroida je prejel dodatno mikofenolat mofetil in dosegel delno remisijo. Bolnik s kompenzirano hemolizo zdravljenja ni potreboval.

**Tabela 2:** Laboratorijski parametri bolnikov z avtoimunsko hemolitično anemijo ob postavitvi diagnoze.

Laboratorijski kazalci	Srednja vrednost
hemoglobin (g/l)	81,7 (41–139)
MCV (fl)	100,3 (72,2–138,4)
retikulociti ( $\times 10^9/l$ )	202,4 (6–690)
laktat dehidrogenaza ( $\mu\text{kat/l}$ )	11,8 (2,04–97)
indirektni bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	44,3 (3–162)

## AIHA s hladnimi aglutinini

Hladna protitela so bila prisotna pri 7/70 (10 %) bolnikov, vsi bolniki iz skupine primarne AIHA. 85,7 % (6/7) bolnikov je potrebovalo zdravljenje: 71,4 % (5/7) bolnikov je prejelo zdravljenje z metilprednizolonom z 80-odstotno (4/5) bolnikov) doseženo popolno remisijo. Dva bolnika smo zdravili z rituksimabom ter dosegli popolno remisijo.

## Sekundarna oblika AIHA

Vzroke ter značilnosti sekundarne oblike AIHA pri 7/70 bolnikih (10 %) prikazujemo v Tabeli 2. Najpogosteje je bila AIHA pridružena kronični limfatični levkemiji (42,8 % oz. 3/7). Vsi bolniki s KLL so bili moškega spola. Zdravljenje je bilo odvisno od stopnje hemolize ter napredovanja osnovne bolezni. Dva bolnika z uspešnim prvim zdravljenjem z metilprednizolonom in doseženo popolno remisijo smo ob napredovanju osnovne bolezni ter ob ponovitvi AIHA zdravili s kemoterapijo. Pri bolniku, ki se ni odzival na metilprednizolon ter v drugi liniji niti na ciklosporin, smo bili uspešni z rituksimabom. Zdravljenje AIHA ob Hodgkinovem limfomu je obsegalo metilprednizolon. Zaradi prevelikih vzdrževalnih odmerkov smo ga zmanjševali ter nadalje neuspešno zdravili s ciklofosfamidom, ciklosporinom in z imunoglobulini. Po opravljeni splenektomiji smo dosegli stabilno stanje s kombinacijo metilprednizolona ter rituksimaba. Pri bolnici z ugotovljenim spleničnim limfomom smo dosegli popolno remisijo s splenektomijo ter z dodatnim vzdrževalnim

zdravljenjem z nizkimi odmerki kortikosteroida. Zdravljenje angioimunoblastnega T – celičnega limfoma ter AIHA je obsegala kemoterapijo po shemi CHOEP, ter talidomid in metilprednizolon, vendar je bolnik še vedno potreboval transfuzije krvi. Po dodatku ciklosporina smo dosegli delno remisijo AIHA. Zdravljenje bolnika z AIHA paraneoplastično ob malignomu pljuč se je kljub kombinaciji s kemoterapijo ter z imunosupresivnimi zdravili (ciklosporin, ciklofosfamid) končalo s smrtnim izidom ob napredovanju osnovne bolezni.

## Razpravljanje

Hemoliza pomeni skrajšano življenjsko dobo eritrocitov ter je posledica vezave protiteles in komplemента na površino eritrocitov. Anemija se razvije v primeru, ko kostni mozeg ni sposoben za kompenzacijo hemolize. Klinična slika je odvisna od dejstva, ali je hemoliza nastala akutno ali je kroničnega poteka. Blaga anemija lahko poteka popolnoma asimptomatska, medtem ko anemija hude stopnje lahko privede do srčnega popuščanja ter v skrajnem primeru celo do smrti.<sup>2</sup> Osnovni cilj zdravljenja je zmanjšanje nastajanja avtoprotiteles oziroma preprečitev hemolize eritrocitov z vezanimi protitelesi.

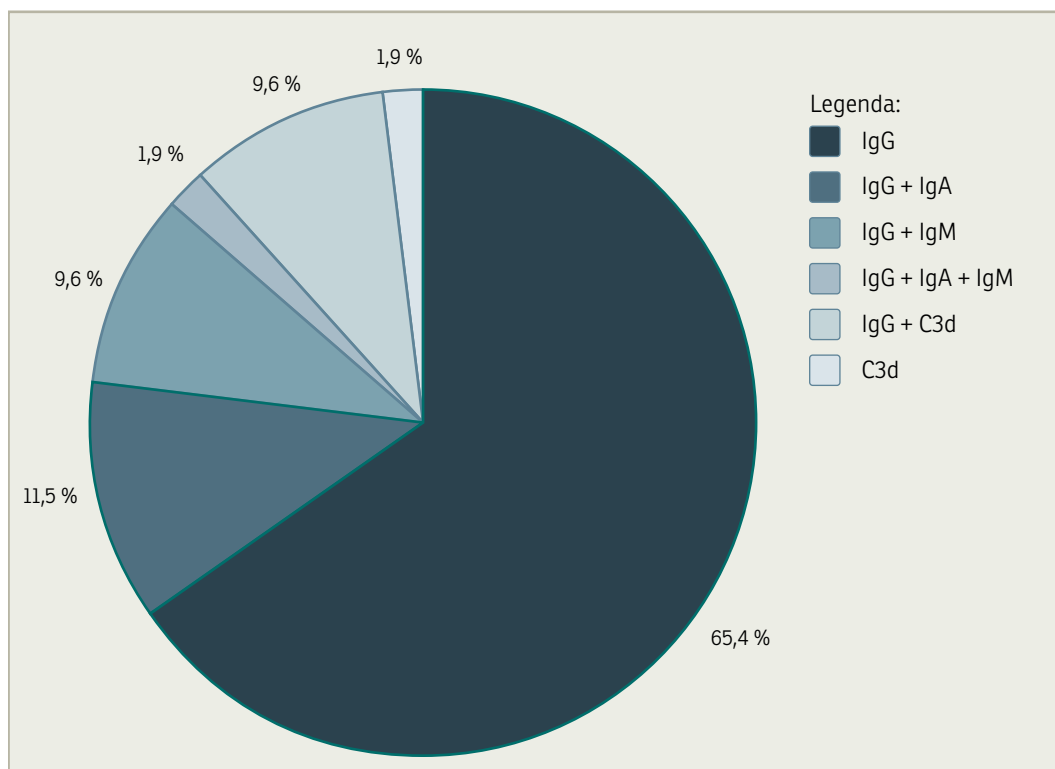
Ob upoštevanju zbranih podatkov je bila AIHA nekoliko pogostejša pri osebah ženskega spola, ni pa bila vezana na določeno starostno skupino. Za določanje avtoprotiteles smo opravili Coombsov test, ki ga poznamo tudi kot antiglobulinski test. Opravili smo tako direktni (dokazovanje protiteles, vezanih na površino eritrocitov) kot tudi indirektni Coombsov test (protitelesa v serumu). Direktni Coombsov test je bil pričakovano pozitiven v 94,3 %, pri majhnem odstotku bolnikov (5,7 %) smo ob diagnozi ter ob kasnejših kontrolah ugotavljali negativen Coombsov test. Vzrok je najverjetneje premajhno število avtoprotiteles na površini eritrocitov, ki bi z antiglobulinskim serumom povzročile vidno aglutinacijo.<sup>2-7</sup> Glede na temperaturo vezave protiteles na površino razlikujemo AIHA s toplimi protitelesi in AIHA s hladnimi protitelesi (BHA) s predominanco s toplimi protitelesi

**Tabela 3:** Sekundarna avtoimunska hemolitična anemija (sedem bolnikov).

Bolnik	Vzrok sekundarne oblike AIHA	Podvrsta avtoprotiteles
1	KLL	IgG
2	KLL	IgG
3	KLL	IgG, C3d
4	malignom pljuč	IgG
5	Hodgkinov limfom	IgG
6	splenični limfom	IgG
7	angioimunoblastni T- celični limfom	IgG

KLL: kronična limfocitna levkemija

**Slika 1:** Podvrste avtoprotiteles pri primarni AIHA s toplimi protitelesi.



(84,3 %). Najpogostejši podtip protiteles pri AIHA s toplimi aglutinini so bila protitelesa skupine IgG brez vezanega kompleksa C3d (65,4 %) ali z njim (9,6 %), pri AIHA s hladnimi aglutinini smo dokazali protitelesa IgM oz. v določenih primerih le kompleks C3d na površini eritrocita, kar je v skladu s podatki iz literature.<sup>2,5,8</sup> Vsi bolniki s sekundarnim vzrokom za AIHA so imeli prisotna protitelesa IgG (z ali brez C3d).

Prva, standardna linija zdravljenja pri bolnikih s primarno hemolitično anemijo s toplimi aglutinini so bili glukokortikoidi, navadno metilprednizolon v odmerku 1 mg/kg/dan. Odgovor na zdravljenje smo dosegli pri 81,6 % bolnikov, od tega popolno remisijo v 71,4 % (35/49 zdravljenih s kortikosteroidi). V skupino z doseženim odgovorom smo šteli tudi vse, ki smo jim zaradi stranskih učinkov zdravljenja (kortikosteroidni diabetes, iztirjena sladkorna bolezen, pojav osteoporoze) odmerke kortikosteroidov zmanjševali ter jim za vzdrževanje stabilnega stanja dodali oz. zamenjali zdravilo, najpogosteje ciklosporin (4/5) ter ciklofosfamid (1/5). Uspeh je bil v 60 % popolna remisija (ciklosporin) ter v 40 % delna remisija.

Pri 17,1 % bolnikov s popolno remisijo (6/35) je prišlo do ponovitve bolezni. Če je

trajala prvotna remisija dlje kot leto dni, so bili ponovno zdravljeni z metilprednizolonom ali ciklosporinom (v monoterapiji ali v kombinaciji s kortikosteroidom) ter z rituksimabom. Odzivnost na ciklosporin je bila 75 % (3/4), z metilprednizolonom ter rituksimabom pa smo dosegli popolno remisijo v vseh primerih. Ob zadnjih podatkih je bilo 59,2 % bolnikov v popolni remisiji po zdravljenju s kortikosteroidi (nekateri ob vzdrževalnih nizkih odmerkih). Sicer je po podatkih iz literature dosežena visoka odzivnost na kortikosteroide (med 60 in 80 %), kar je v skladu z našimi ugotovitvami, vendar naj bi ostalo v trajni remisiji le 15–20 % bolnikov.<sup>1,3,4,8</sup> Težava, ki se je pojavila pri analizi, je pomanjkanje podatkov o zdravljenju morebitnih ponovitev bolezni v okviru drugih zdravstvenih centrov po Sloveniji, prav tako nismo imeli podatkov o umrljivosti bolnikov, kar pomeni, da je realno število bolnikov, ki so ostali v popolni remisiji, verjetno veliko manjše.

Če v 2–3 tednih zdravljenja s kortikosteroidi ni prišlo do željenega odgovora (Hb večji ali enak 100 g/l) ali smo ugotavljali celo poslabšanje klinične slike ter znakov hemolize, smo se odločili za zdravljenje drugega reda, in sicer za ciklosporin (75 % kot mo-

noterapija ali kombinacija s kortikosteroidi) s 62,5-odstotno odzivnostjo, rituksimab (12,5 %), ob ponovitvah bolezni pa za splenektomijo (delna remisija pri enem bolniku) ter ponovni poskus z metilprednizolonom (dosežen popolni odgovor). Ugotavljali smo 25-odstotno smrtnost med bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi ter tudi na vse preostale sheme zdravljenja. Po priporočilih iz literature sta zdravljenje s splenektomijo ter z rituksimabom edina načina zdravljenja z najhitrejšim učinkom, podatki o zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili, predvsem o uporabi ciklosporina, pa so precej skopi, kljub temu pa so bili izidi zdravljenja dokaj uspešni.<sup>2,3,9,10</sup> Pri bolnikih s primarno AIHA z negativnim Coombsovim testom sta bila tako zdravljenje (metilprednizolon v prvi liniji zdravljenja) kot tudi uspešnost zdravljenja enaka kot pri bolnikih s pozitivnim Coombsovim testom.

Bolnike z AIHA s hladnimi protitelesi smo uvrstili v skupino primarne (idiopatske) AIHA, po zbranih podatkih je bila bolezen nekoliko pogostejša pri ženskem spolu. Zdravljenje blage in kompenzirane anemije ni bilo potrebno, priporočeni so bili le varovalni mehanizmi, kot je izogibanje nizkim temperaturam. Čim večji je bil titer hladnih aglutininov in čim višja je temperatura, pri kateri hladni aglutinini še povzročajo aglutinacijo oz. vezavo komplementa, tem bolj so izraženi znaki bolezni pri BHA. V prvi vrsti zdravljenja smo pri petih od sedmih bolnikov uvedli kortikosteroide, ki so bili uspešni pri štirih bolnikih. Z rituksimabom smo uspešno zdravili dva bolnika. Ob ponovitvi po zdravljenju s kortikosteroidi smo pri enem bolniku uspešno uvedli ciklosporin. Glede na izsledke je bilo najuspešnejše zdravljenje z rituksimabom, kar je primerljivo s podatki iz literature, nepričakovano dobri pa so bili tudi rezultati zdravljenja s kortikosteroidi.<sup>11-13</sup> V literaturi poročajo o primerih redkega uspešnega zdravljenja BHA s kortikosteroidi pri bolnikih, ki so imeli nižje titre hladnih aglutininov z višjo termalno amplitudo, kar je delno v skladu z našimi ugotovitvami, žal pa pri vseh obravnavanih bolnikih nismo imeli podatkov o titrih hladnih protiteles.<sup>2</sup>

Uspešnost standardnega zdravljenja je pri bolnikih s sekundarno obliko AIHA precej nizka. Včasih znaki sekundarne AIHA s toplimi ali hladnimi aglutinini vsaj delno izzvenijo po uspešnem zdravljenju osnovne bolezni (npr. po splenektomiji ob spleničnem limfomu). Najpogostejši vzrok sekundarne oblike AIHA je KLL. Glede na podatke je incidenca AIHA ob KLL 3–37 % bolnikov, kar je primerljivo z našimi podatki (42,8 %).<sup>7</sup> Če KLL ni aktivna, je za zdravljenje AIHA navadno uspešno zdravljenje s kortikosteroidi, kot v primerih primarne AIHA. Ob neodzivnosti na kortikosteroide so ugotavljali predvsem odziv na rituksimab (kot v našem primeru).<sup>2,14</sup> Ob prisotnosti aktivne bolezni so se bolniki odzvali na kemoterapijo v kombinaciji z metilprednizolonom v prvi liniji ter dodatno z rituksimabom ter s ciklosporinom v drugi liniji. Smrtnost v skupini bolnikov s sekundarno AIHA je bila 14,3 % ter je bila odvisna od hitrosti napredovanja osnovne bolezni ter odziva na zdravljenje.

Intravenske imunoglobuline smo uporabili le izjemoma v primeru hude hemolize ter če je bila večina prejšnjih poskusov zmanjšanja hemolize neuspešnih. Težava pri imunoglobulinah je v kratkotrajni uspešnosti, omogoča pa nam, da pridobimo čas do nadaljnjih odločitev glede zdravljenja.

## Zaključki

Zdravljenje z glukokortikoidi je še vedno najuspešnejša in prva oblika zdravljenja bolnikov z AIHA, tako primarno kot sekundarno. Če niso uspešni, se odločimo za druge načine zdravljenja glede na etiologijo bolezni, pridružene bolezni, starost bolnika, prevesem pa glede na izkušnje posameznega hematologa s posameznimi načini zdravljenja. Dobre rezultate dosegamo z zdravljenjem z imunosupresivnimi zdravili, predvsem s ciklosporinom. Če se bolniki ne odzivajo na standardna razpoložljiva zdravljenja, običajno nastopijo hudi zapleti in tudi smrt.

## Literatura

1. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002; 69: 258–71.
2. Powers A, Silberstein L. Autoimmune hemolytic anemia; In Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P. *Hematology basic principles and practice*. 5 edition. Churchill Livingstone; 2009: 645–57.
3. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010; 116 (11): 1831–38.
4. King K, Ness P. Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia. *SeminHematol* 2005; 42: 131–6.
5. Worlledge S. Tissue-specific autoantibodies in hemolytic anemia, *J Clin Path*; 32 (13): 90–6.
6. Biagi E, Assali G, Rossi F, Jankovic M, Nicolini B, Balduzzi A. A persistent severe autoimmune hemolytic anemia despite apparent direct antiglobulin test negativization. *Haematologica* 1999. 84 (11): 1043–5.
7. Maro F, Foa R, Cerreti R, Giannarelli D. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic and prognostic features. *Blood* 2000; 95 (9): 2786–92;
8. Crowther M, Chan YLT, Garbett I, Lim W, Vickers WA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm Immune hemolytic anemia in adults. *Blood* 2011; 118: 4036–40.
9. Mlakar U. Zdravljenje avtoimunske hemolitične anemije z rituksimabom. *Zdrav Vestn* 2004; 73 (Suppl. I): 55–8.
10. Yarály N, Fýþgýn T, Kara A, Duru F. Successful management of severe chronic autoimmune hemolytic anemia with low dose cyclosporine and prednisone in an infant. *Turk J Pediatr* 2003; 45(4): 335–7.
11. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth – Hansen H, Langholm R, Knutsen H et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004; 103: 2925–8.
12. Morie A. Gertz : Cold agglutinin disease. *Haematologica* 2005; 91(4): 439–41.
13. Berentsen S, Ulvestad E. B lymphocyte as targets for therapy in chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2007; 7: 219–27.
14. Gupta N, Kavuru S, Patel D, Janson D, Driscoll N, Ahmed S et al. Rituximab–based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 2092–5.