



Autoimmun hemolys

Cecilia Karlström

ST kurs Benign Hematologi

2024-04-23



Cecilia Karlström

Typisk remiss till hematologen

Diagnos/fråga: Lågt haptoglobin + positiv DAT men utan anemi.
Behov av vidare utredning eller uppföljning?

Önskad undersökning: Tacksam bedömning

Anamnes, status: 72 årig man, känd prostatacancer. Hypertoni, hyperlipidemi, diabetes typ 2. Max en flaska vin per månad. Domningar i fötterna, varför prover togs. Ferritin 850, omätbart haptoglobin utan anemi. Lätt förhöjt ASAT och GT. DAT positiv.

Kvinna 81 år

- Söker akutmottagning pga trötthet och dyspné
- Blir andfådd vid vardagliga aktiviteter, kan inte bädda sängen eller gå i trappor
- Noterat mörkare urin

- Prover visar
 - Hb 67, MCV 111
 - CRP <10
 - U-sticka: Ery 3+, Pro 3+, Ket 1+, Leu 1+

Vidare provtagning

- SR 40
 - Retikulocyter 230
 - Bilirubin 38
 - LD 20,6
 - Haptoglobin <0,10
-
- KAD med klar urin – ingen hematuri enl urologen

SVAR

O RhD neg

Blodgruppssvar

Direkt antiglobulintest (DAT): positiv

anti-IgG: Positiv (3+)

anti-C3d: Positiv (0,5+)

Förenlighetsprövning

GILTIG BK(S)-TEST (Blodgruppskontroll Screen)

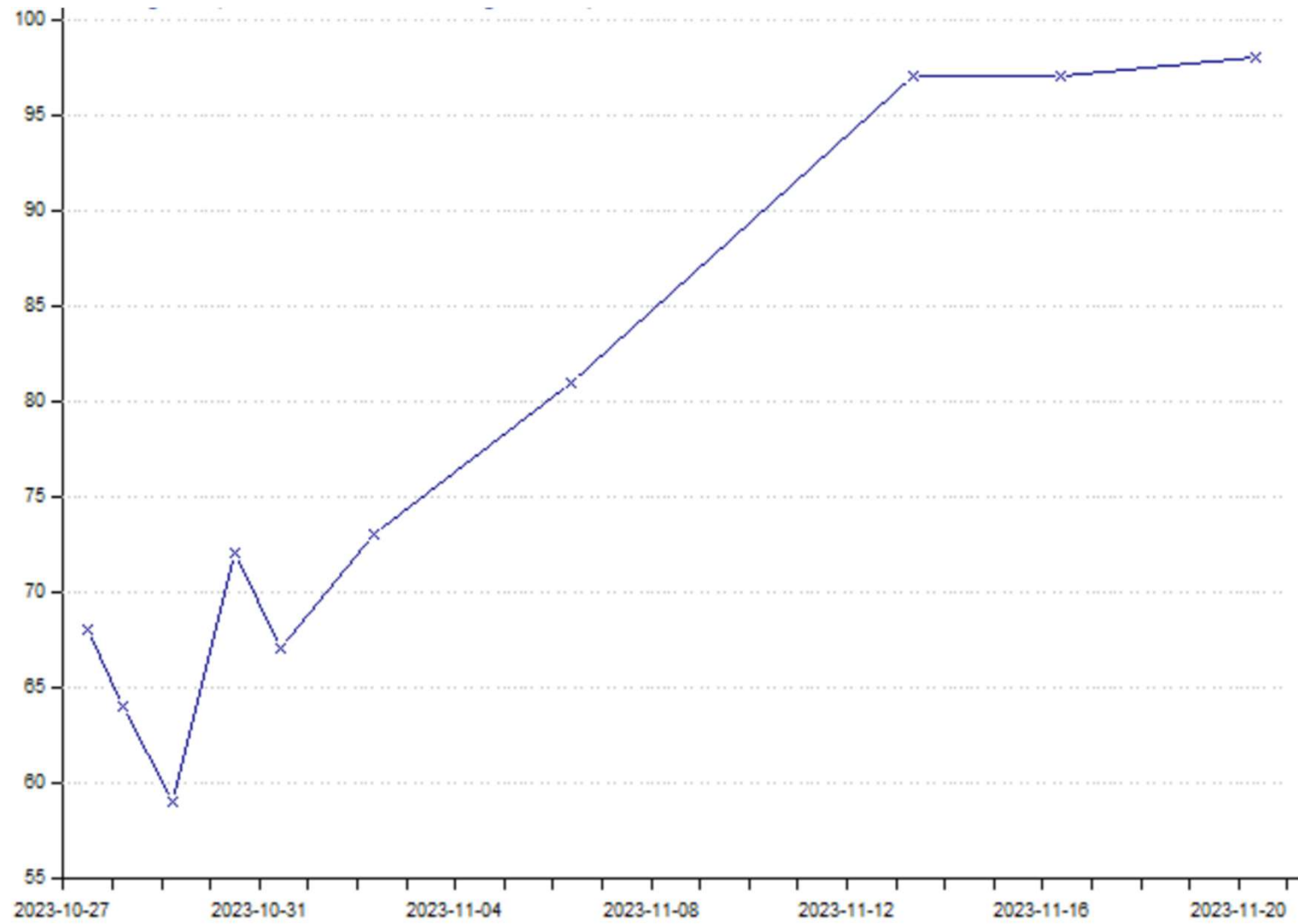
Godkänd för MG-test tom 2023-11-24.

Utlåtande:

Erythrocytantikroppsscreening: positiv

Diagnos – autoimmun hemolys

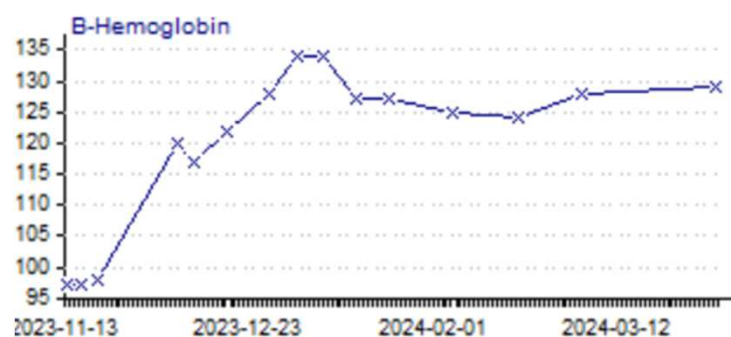
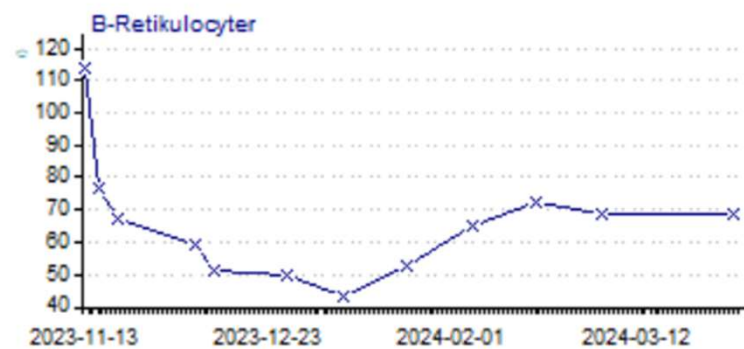
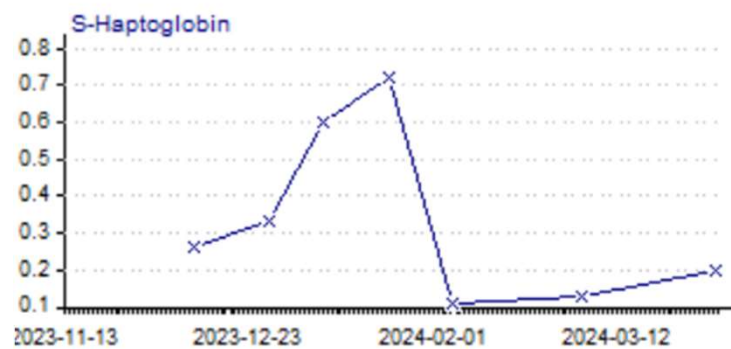
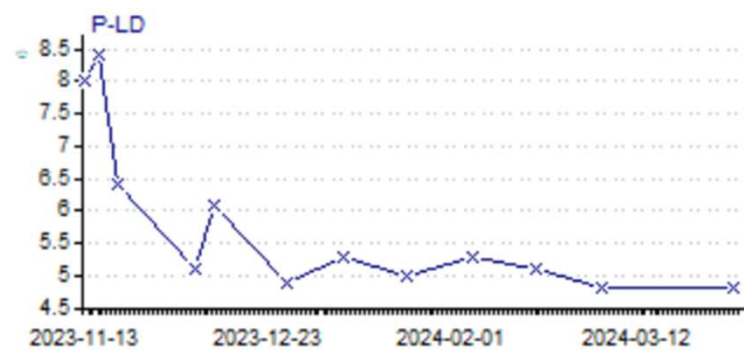
- Hematologkonsult kontaktas
- Prednisolon 60 mg sätts in
- Transfunderas med 2 E-konc enl journalen (verkar ej så)
- Skrivs hem med Prednisolon 50 mg
- Hb i stigande

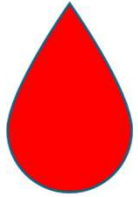


Cecilia Karlström

Uppföljning

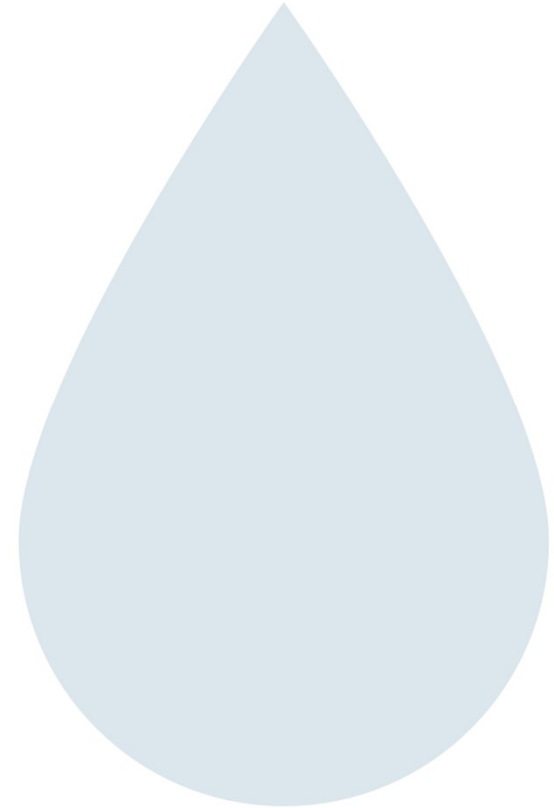
- Vid mottagningsbesök på Hematologen 10 dagar senare: väsentligen välmående, successivt förbättrad efter hemkomst
- Vandring i England innan symtomdebut, förkylning men ej hosta
- Nedtrappning Prednisolon påbörjas
 - Efter en månad nere på 20 mg
- CT thorax/buk och benmärgsprov med normalfynd
- Ingen annan förklaring till hemolys
- Prednisolon trappas ner och sätts ut helt efter tre månader





Hade vi gjort något annorlunda?

Låt oss se efter föreläsningen...



Hemolys



- Minskad erythrocytöverlevnad/ökad nedbrytning
- Nedbrytningen kan ske intravasalt (i kärlen) eller extravasalt (tex lever/mjälte)
- Hemolysen kan resultera i anemi och klassiska symtom: trötthet, blekhet, ikterus och ofta mild splenomegali
- Det finns ärftliga och förvärvade, akuta och kroniska och milda till potentiellt livshotande former

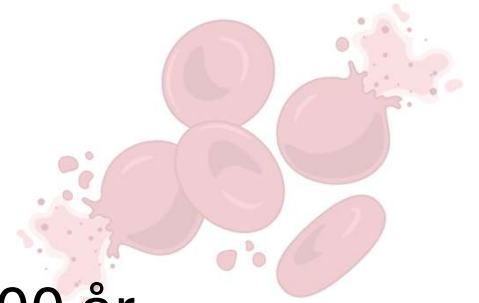
Orsaker till hemolys

- Cellulära
 - Membrandefekter (sfärocytos)
 - Hemoglobinopatier (thalassemia, sickle cell anemi)
- Extracellulära
 - Immunologiska
 - Infektionsorsakade
 - Mekaniska (aortaklaff, TTP)
 - Splenomegali



Historik

- Autoimmuna sjukdomar beskrivna sedan nästan 100 år
- Fler än 40 diagnoser
- Autoimmun hemolys (AIHA) och immunologisk trombocytopeni (ITP) är de ”stora” autoimmuna hematologiska sjukdomarna



Introduktion



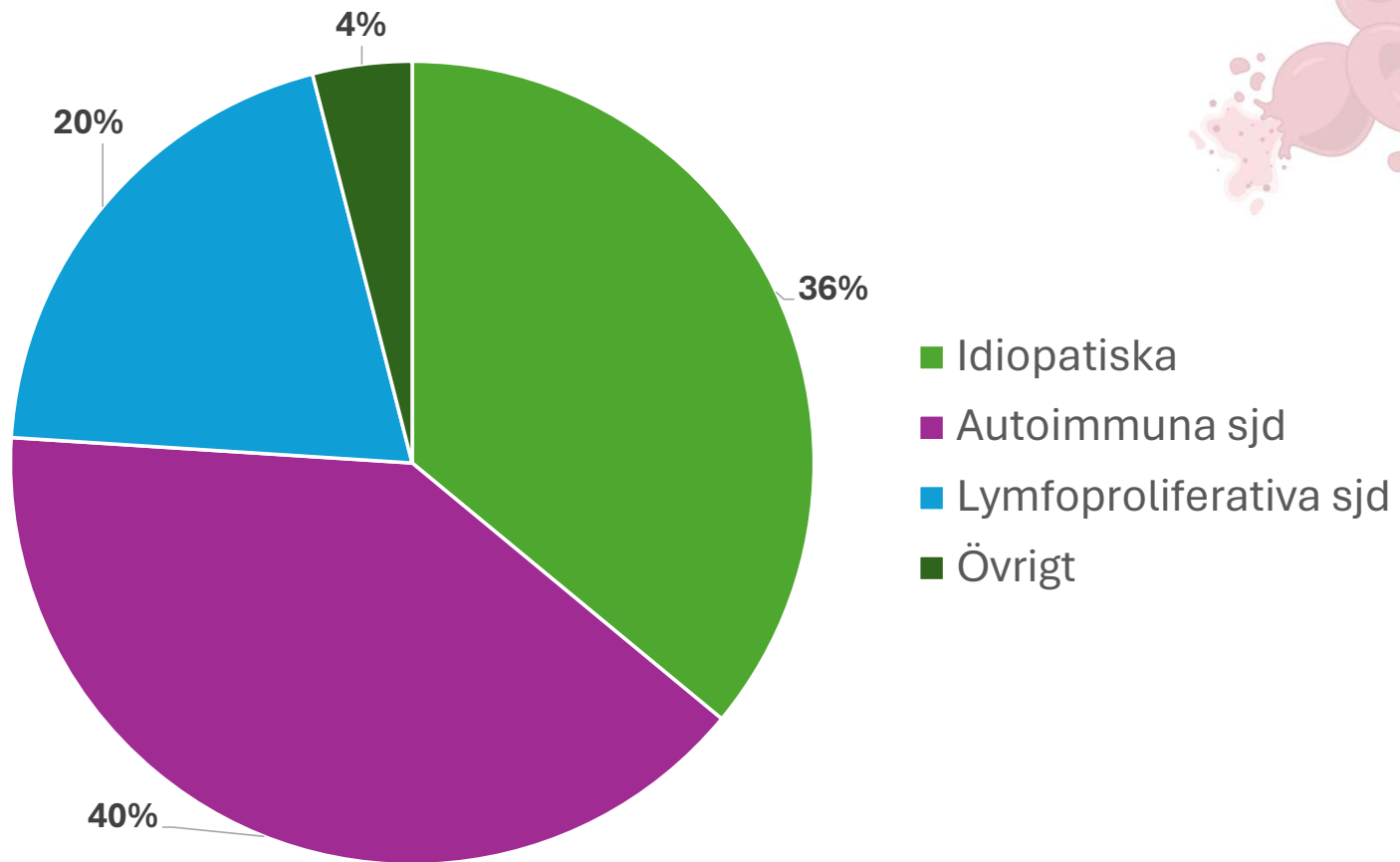
- Två huvudsakliga typer av AIHA:
 - varm autoimmun hemolytisk anemi (wAIHA)
 - Kall hemolys (cAIHA) vanligast cold agglutinin disease (CAD)
- Primär eller sekundär
- Ovanlig men distinkt form: paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH)

Introduktion

- wAIHA ~ 48-70%
- cAIHA ~ 15-25%
- Resterande är mixed/blandhemolys

- Alla former kan vara akuta och övergående, eller kroniska





- Idiopatiska
- Autoimmuna sjuk
- Lymfoproliferativa sjuk
- Övrigt



Cecilia Karlström

Bakgrund skapad med [BioRender.com](https://www.biorender.com)

Table 6

Main disorders or conditions associated with secondary wAIHA in adults.

Hematologic disorders and lymphoproliferative diseases:

- Chronic lymphoid leukemia
- T-LGL leukemia
- B-cell lymphoma/ Hodgkin lymphoma
- Angioimmunoblastic T cell-lymphoma
- Castleman disease
- Myelodysplastic syndromes/Myelofibrosis
- Other immune cytopenias e.g., Evans syndrome

Solid tumors: Thymoma /Ovarian dermoid cyst/Carcinoma

Auto-immune and inflammatory diseases

- Systemic lupus erythematosus /Antiphospholipid syndrome
- Rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome
- Pernicious anaemia^a/Thyroiditis^a
- Myasthenia gravis^a
- Auto-immune hepatitis, primary biliary cirrhosis
- Ulcerative colitis
- Sarcoidosis
- Eosinophilic fasciitis

Infections:

- Virus: HIV/Ebstein Barr virus/hepatitis C/cytomegalovirus
- Bacteria: tuberculosis / brucellosis/babesiosis

Drugs^c: antibiotics (ceftriaxone, piperacillin); NSAIDs (diclofenac); antineoplastic drugs (oxaliplatin); check-point inhibitors (nivolumab).

Primary immunodeficiencies

- Common variable immunodeficiency
- Hyper IgM syndrome^b/ALPS^b

Others :

- Post-allogenic bone marrow transplantation, post-liver or small bowel transplant
- Rosai-Dorfman disease

Atypiska AIHA:s

- IgA-driven AIHA
 - Oftast associerad med en IgG-antikropp
 - Anti-IgA-serum krävs för att kunna diagnostisera – inte alltid rutin
- DAT-negativ hemolys
- Varm IgM AIHA
 - IgM med ett temperaturoptimum nära kroppstemperatur är sällsynt men kan aktivera komplement starkt in vivo och orsaka massiv intravaskulär hemolys

Epidemiologi

- Incidens 1-3 patienter/100000/år
- Finns ej statistik för Sverige
- Hos barn <1 fall/100000/år, ovanligare än ITP



Patofysiologi - wAIHA

- Polyklonala immunglobuliner (oftast IgG) binder till erytrocytantigen (Rh proteiner eller glycoporin A–D)
- Bindningen kallas varm då den är maximal vid 37° C
- Ingen stark opsoniserare av komplement men ibland



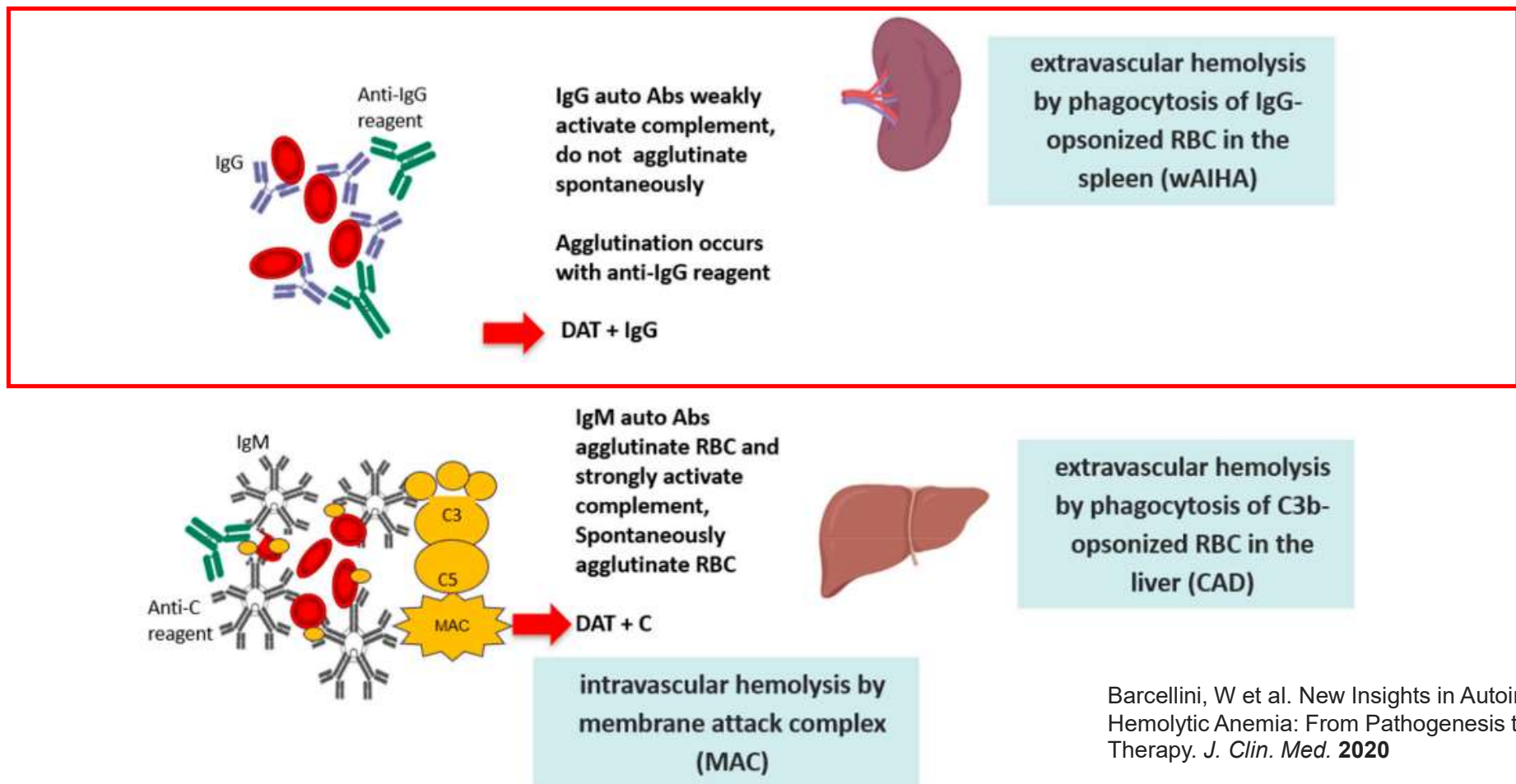


Figure 1. Pathogenic mechanisms of red blood cell (RBC) destruction.

Extravasal och intravasal hemolys



- Autoantikropparnas immunglobulinklass påverkar hemolysmekanismen
- IgG leder till extravasal hemolys då de fångas upp av mjältens IgG Fc-receptorförsedda makrofager
- Dessa fagocyterar den avgränsade del av erythrocytmembranet som de är i kontakt med
- När cellens yta och stabilitet därmed minskas mer än volymen, antar erythrocyten en sfärisk form (sfärocyt)
- De sfäriska blodkropparna har svårt att passera igenom endotelspringorna in i sinusoiderna och fastnar i mjältens makrofagkantade korder
- Makrofagerna i mjälten saknar Fc-receptorer för IgM. IgM binder komplement (C3) effektivare än IgG vilket leder till att IgM-täckta erythrocyter fagocyteras extravasalt i levern eller hemolyseras intravasalt av aktiverat komplement



Symtom



- Erythrocytproduktionen kan öka 8-falt vid behov – både varm och kall AIHA kan ha kompenserad hemolys med milda/inga symptom
- Anemisymtom: trötthet, dyspné, hjärtklappning, blekhet, ikterus
- Splenomegali kan förekomma, sällan symtomatiskt

Diagnostik

- Noggrann anamnes
 - Hereditet (kongenitala anemier)
 - Tidigare transfusioner
 - Graviditet, infektioner, läkemedel
- Konstatera hemolys
 - Retikulocyter ↑
 - LD ↑
 - Bilirubin ↑
 - Haptoglobin ↓
- Haptoglobin och LD sannolikt mest hjälpsamma



B-vitaminbrist kan se ut som/orsaka hemolys



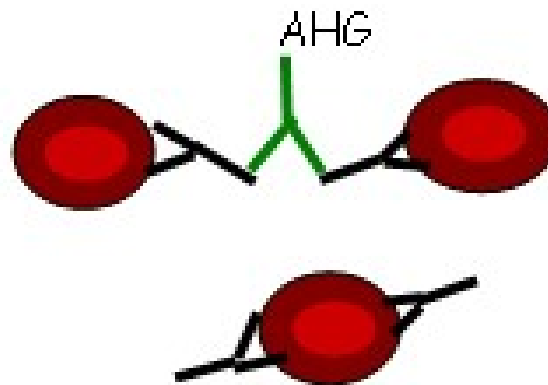
- Högt MCV
- Högt LD
- Förhöjt bilirubin
- Lågt haptoglobin

- MEN

- Normala till låga retikulocyter

Diagnostik - DAT

- Direkt Antiglobulintest
- Detekterar om det finns antikroppar och/eller komplement bundna till patientens erythrocyter



Cecilia Karlström

Bakgrund skapad med [BioRender.com](https://www.biorender.com)

DAT fortsättning



- DAT kan utföras med flera olika metoder
- Det klassiska provröret med polyspecifika och monospecifika antiserum (anti-IgG, anti-C, anti-IgA och anti-IgM)
 - Positivt om minst 500 bundna autoantikroppar/erythrocyt
- Känsligare tester som mikrokolumner och “solid phase” kan detektera lägre nivåer av bundna antikroppar
 - 200–300 molekyler/erythrocyt
- Flödescytometri är den känsligaste
 - 30–40 molekyler/erythrocyt



DAT-negativ hemolys

- Diagnostiskt svårt, speciellt i akuta situationer
- Alla orsaker till hemolys behöver övervägas:
 - Erythrocytmembrandefekter (sfärocytos, elliptocytos, stomatocytos)
 - Enzymopatier (G6PD, pyruvatkinasbrist)
 - PNHme
 - Mekanisk hemolys
 - DIC/HUS/TTP
 - Allvarliga infektioner
 - mm mm

Falskt positiv DAT

- DAT kan vara falskt positivt av flertal olika orsaker
- Efter IvIG, ATG
- Tillstånd med förhöjda serumimmunglobuliner eller paraprotein
- IgG/IgM anti-kardiolipinantikroppar och lupus antikoagulans
- Ibland vid mekanisk hemolytisk anemi
- Har rapporterats efter Daratumumab
- Alloantikroppar efter tidigare transfusion
- Hemolytiska transfusionsreaktioner
- Positivt hos en liten andel av friska blodgivare

HbA1c



- HbA1c bestäms av glukosexpositionen under erythrocytens hela livstid (men mest månaden före provtagningen)
- Vid uppenbar hemolytisk anemi, med uttalad haptoglobinsänkning och retikulocytos, är HbA1c-nivåerna låga (<20 mmol/mol hos personer utan diabetes)

Behandlingsindikation

- Symtomatisk anemi
- Majoriteten av patienter kommer att behöva behandling
- Spontan remission är ovanligt



Behandling

“Several studies and clinical experience of the authors attests to the chronic nature of AIHA and the difficulty of obtaining durable treatment-free remissions”



Jäger U ... Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev. 2020

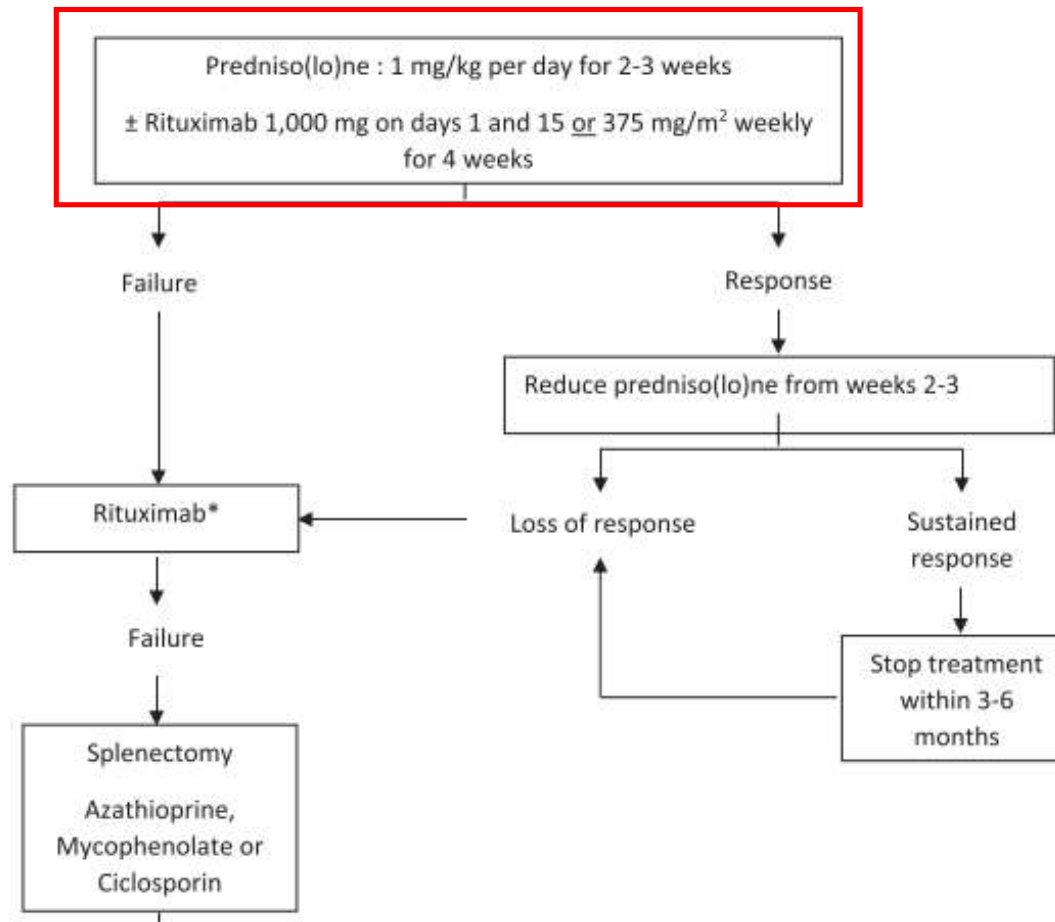
Cecilia Karlström

Mild eller delvis kompenserad hemolys



- Ex Hb > 100
- Kan vara lämpligt med ”wait and watch”
- Individuell bedömning
 - Symtom
 - Skörhet
 - Komorbiditet





Jäger U ... Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev. 2020

Kortison



- Förstahandsbehandling är steroider
- 80% av patienterna svarar på doser motsvarande 60-100 mg prednisolon
- Det finns inga studier på Dexametason på AIHA
- Högre doser än 60 mg eller 1–1,5 mg/kg ger inte bättre respons
- Rekommenderad startdos 1 mg/kg

Kortison vs kortison + Rituximab

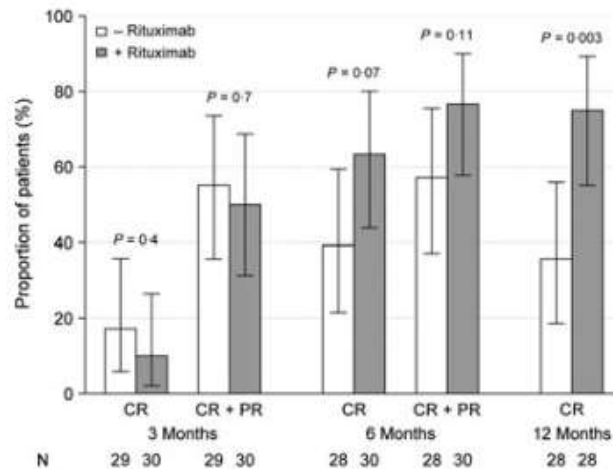


Fig 2. Proportions of patients with newly diagnosed warm-antibody reactive autoimmune haemolytic anaemia that showed any response (CR + PR) or a complete response (CR) at 3, 6 and 12 months after initiating treatment with rituximab and prednisolone combined ($N = 32$) or prednisolone alone ($N = 32$). CR, complete response; PR, partial response.

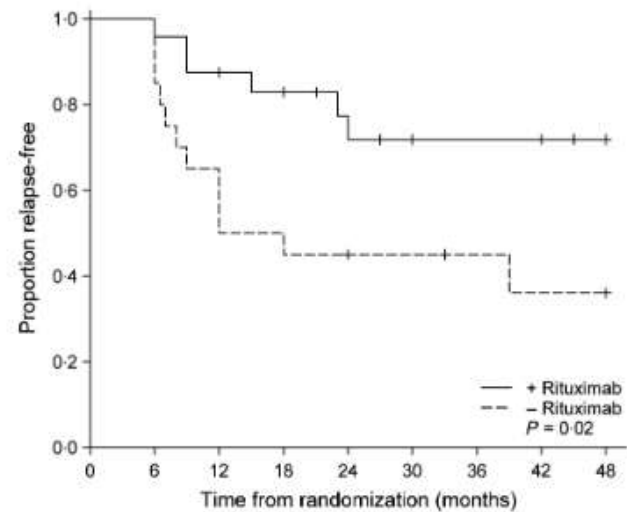


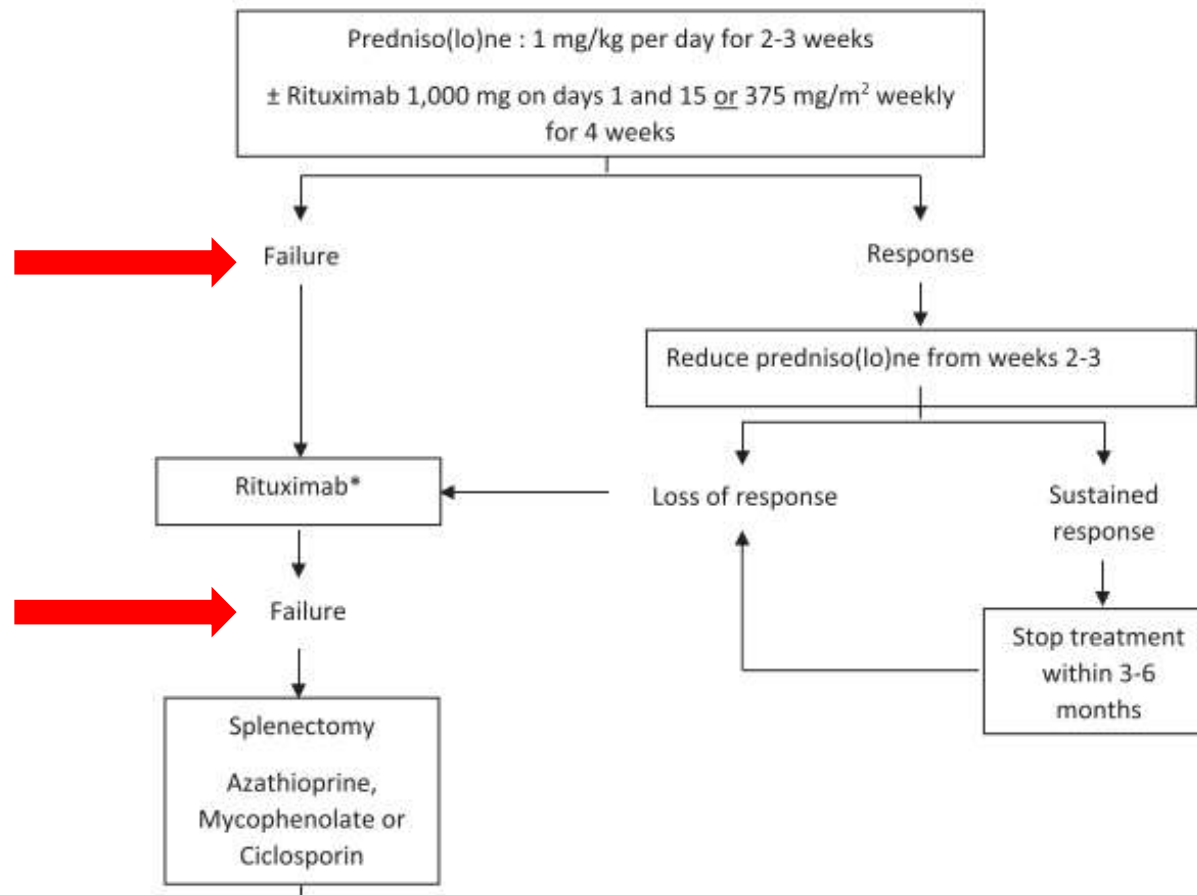
Fig 3. Relapse-free survival in patients with newly diagnosed warm-antibody reactive autoimmune haemolytic anaemia randomized to receive rituximab and prednisolone combined or prednisolone alone as first-line therapy.

Birgens H et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2013

Kortisonnedtrappning

- De flesta tolererar inte 1 mg/kg >4 veckor
- I en studie var behandlingstid 15 mån ± 3 mån
 - 20% fick steroid-inducerad diabetes
 - 10% förvärrad diabetes
 - 10% osteoporos med frakturer
- Om patienten svarar påbörja nedtrappning efter 2-3 v
- Minska till 20–30 mg över ett par veckor
- Sedan 2,5–5 mg per månad
- Ungefär 30% uppnår bestående remission





Jäger U ... Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev. 2020

Cecilia Karlström

Splenektomi

- 70% svarar
- 40% komplett remission
- 1/3 relaps

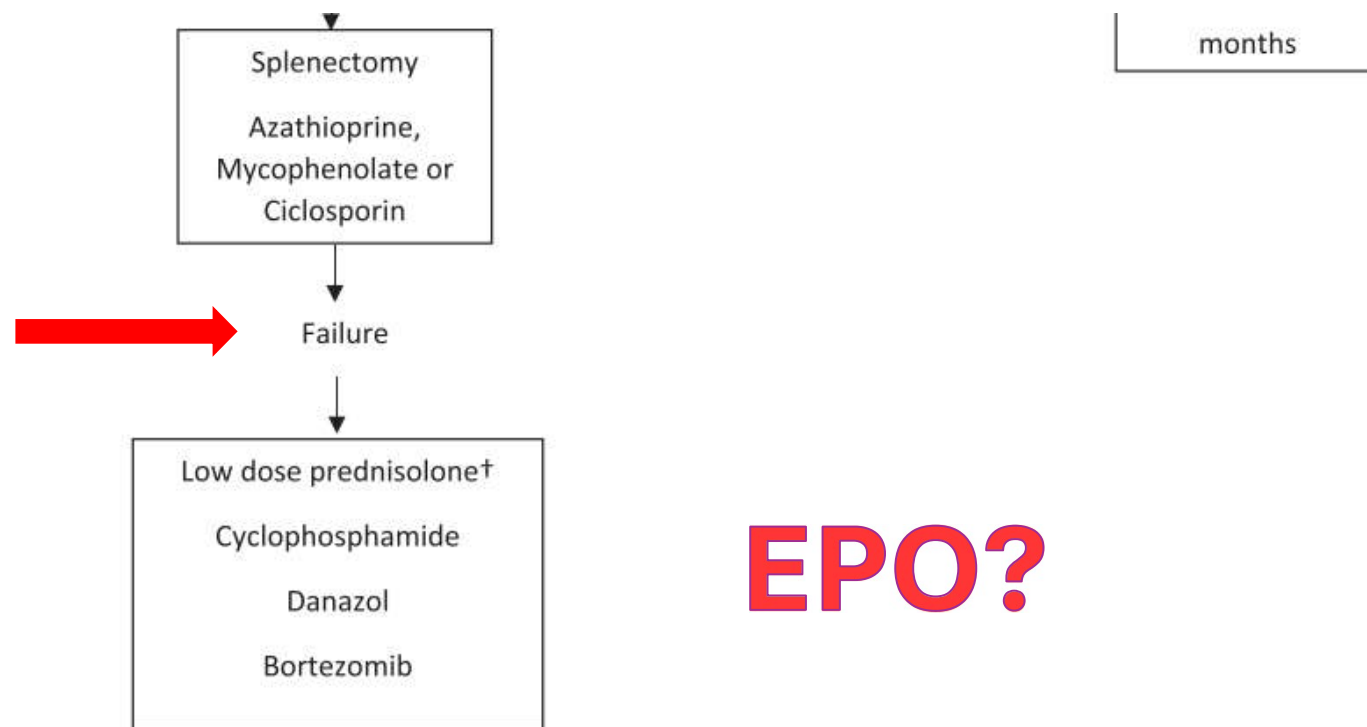
- Vaccination
- Trombosrisk!



Immunsuppression

- Azathioprin
 - Responsfrekvens 56-71%
 - Kontrollera TMPT eller börja i låg dos
- Ciklosporin
 - Responsfrekvens 58%
- MMF (mykofenolat mofetil)





*If rituximab given first line, re-treatment may be considered if a sustained response was achieved. Otherwise, move to third line options.

† Prednisolone ≤ 10 mg daily \pm a steroid sparing agent

HSCT; haematopoietic stem cell transplantation

Fig. 1. Therapeutic algorithm for warm-antibody mediated AIHA in adults

EPO

Clinical and hematological features in all cases and according to EPO response (month+3)			
	All cases (N=46)	CR+PR (N=31)	NR (N=15)
Age years, median(range)	68 (27-92)	68 (28-92)	68 (35-79)
M/F	23/23	16/15	7/8
CAD, N(%)	19 (41)	13(42)	6(40)
WAIHA IgG, N(%)	10 (22)	6(19)	4(27)
WAIHA IgG+C, N(%)	14 (31)	9(29)	5(33)
MIXED, N(%)	2 (4)	2(7)	0(0)
DAT neg, N(%)	1 (2)	1(3)	0(0)

Cecilia Karlström

Barcellini W et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood. 2014

Akutbehandling

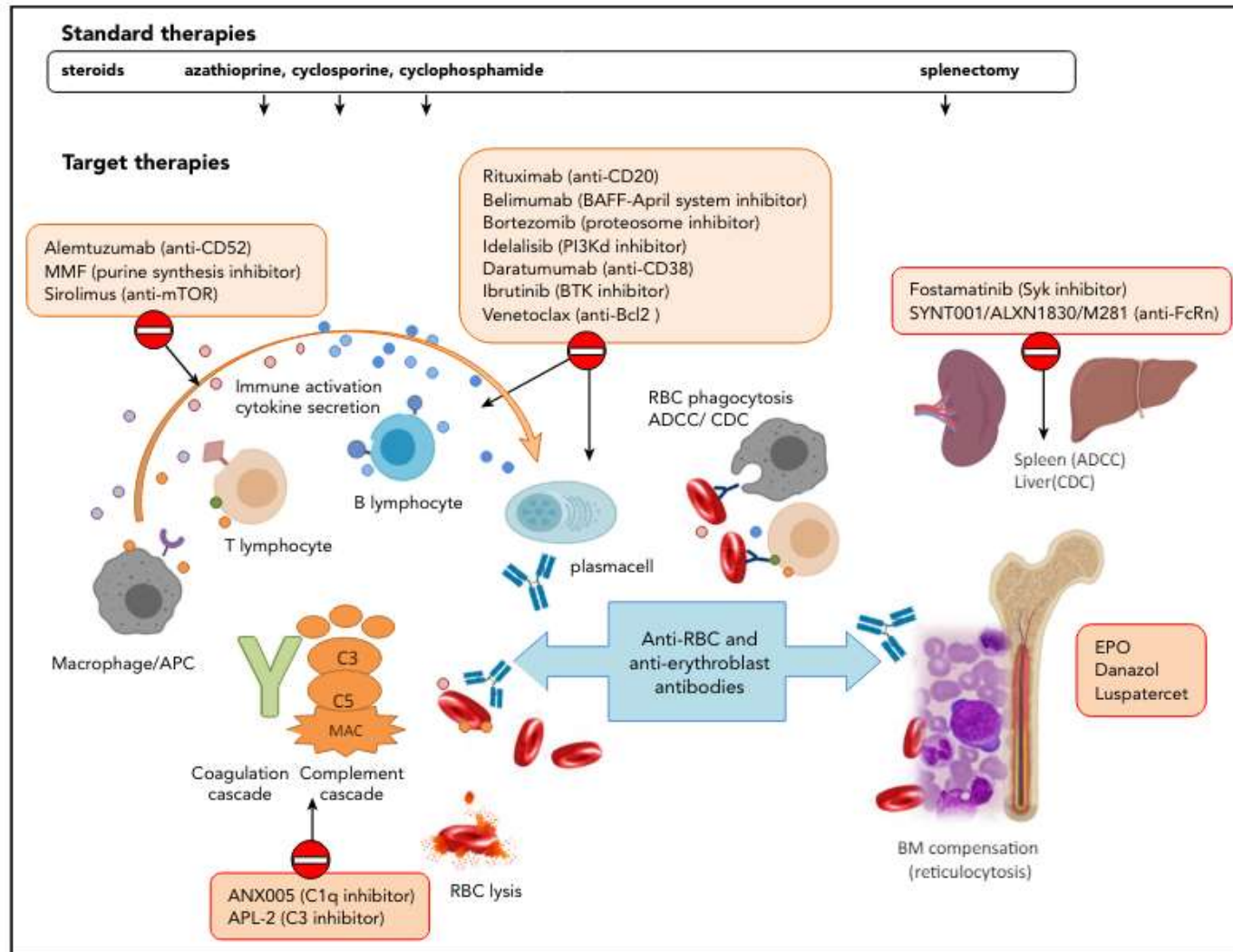
Iv
metylprednisolon

IvIG

EPO

Akut splenektomi

Plasmaferes



W Barcellini, B Fattizzo, How I treat warm autoimmune hemolytic anemia, Blood, 2021,

Figure 3. Standard and target therapies for wAIHA. This figure represents the various immunologic mechanisms involved in AIHA pathogenesis, including macrophages, T and B lymphocytes, cytokines, activation of the complement cascade, ADCC in the spleen, and/or complement-dependent cytotoxicity (CDC) in the liver, and lack of BM compensation. Standard therapies include steroids and immunosuppressants that do not act specifically on the various mechanisms and splenectomy. Target therapies are directed against specific immunological mechanisms. APC, antigen-presenting cell; BAFF, B-cell-activating factor; BTK, Bruton tyrosine kinase; CAD, cold agglutinin disease; MAC, membrane attack complex; MMF, mycophenolate mofetil; mTOR, mammalian target of rapamycin; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; Syk, spleen tyrosine kinase.

Ökad risk för stroke

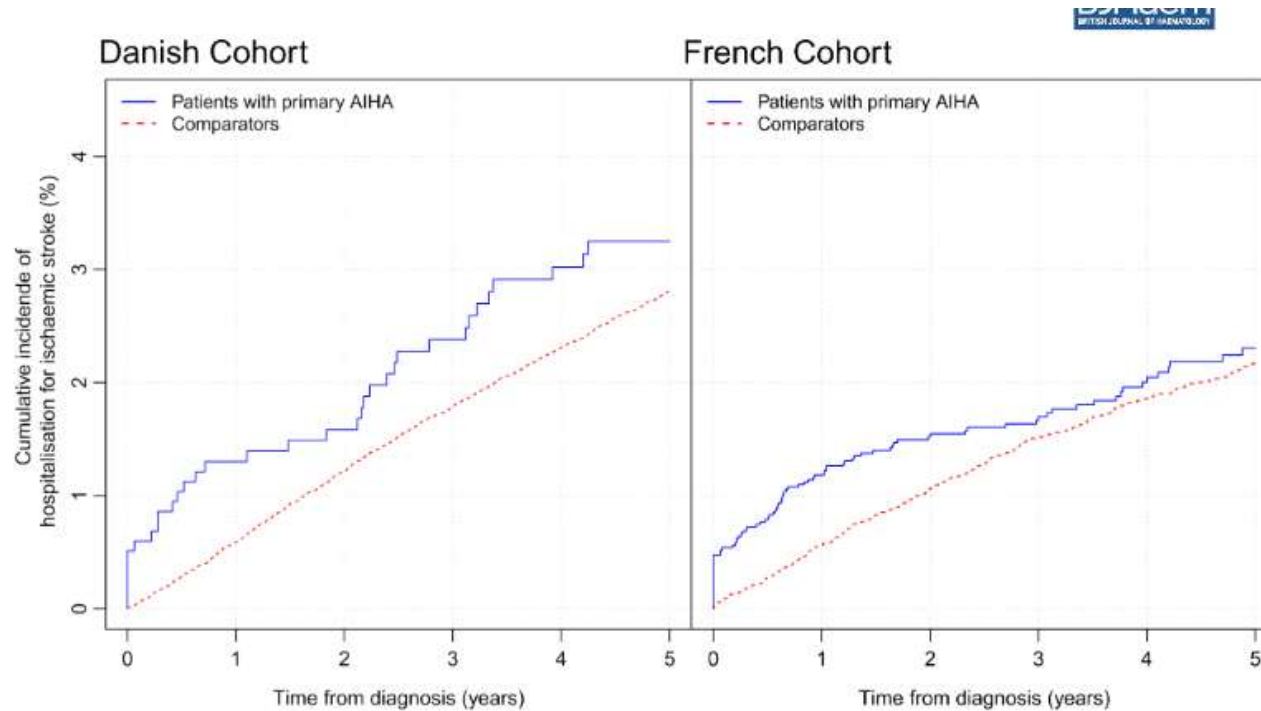
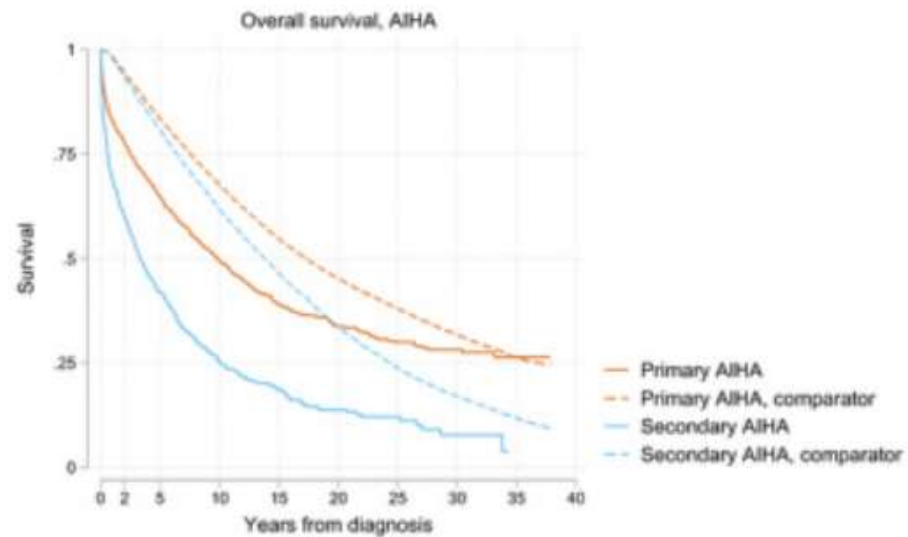


FIGURE 1 Cumulative incidence of ischaemic stroke among patients with primary autoimmune haemolytic anaemia and their matched general population comparators in Denmark (1996–2016) and France (2012–2017). Cumulative incidence of ischaemic stroke in patients with primary autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) and matched comparator cohorts from the general population. The competing events are emigration and death. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Hansen DL et al. Primary autoimmune haemolytic anaemia is associated with increased risk of ischaemic stroke: A binational cohort study from Denmark and France. *Br J Haematol.* 2024

Högre mortalitet

FIGURE 1



Hansen DL et al. Survival in autoimmune hemolytic anemia remains poor, results from a nationwide cohort with 37 years of follow-up. Eur J Haematol. 2022

PCH - paroxysmal kall hemoglobinuri



- Beskrevs första gången av Dressler 1854
- Kallas även Donath-Landsteiner hemolytisk anemi
- Beräknad prevalens 0,4/100000 invånare (indicens 0,04/100000)
- Historiskt förekommande hos patienter med syfilis
- Idag framför allt akut presentation hos barn med intravaskulär hemolys och hemoglobinuri, ofta efter infektion
- Autoantikropparna är ofta av IgG-klass och binder till antigenet P. De är bifasiska, har högst affinitet vid +4 C, medan den hemolytiska aktiviteten är maximal vid kroppstemperatur (Donath-Landsteiner antikroppar)





“Isn’t it a bit
unnerving that doctors
call what they do
“practice”?”

— George Carlin

