

## **Auto-immuun hemolytische anemie**

**2020**

**E. Huisman**

### **Inleiding**

Auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) is een anemie die ontstaat door hemolyse ten gevolge van autoantistoffen tegen erythrocyten. De jaarlijkse incidentie in de algemene populatie is 0,8-1:100.000, wat in Nederland neer komt op ongeveer 40-50 kinderen met AIHA per jaar (Aladjidi N 2017). AIHA bestaat als ziekte op zich (primaire AIHA), maar komt in bijna de helft van de gevallen secundair aan andere auto-immuunziekten of hematologische maligniteiten voor. AIHA wordt vaak gezien bij jonge kinderen, vaak in aansluiting op een virale infectie. Bij tieners is vaker sprake van een onderliggende systemische ziekte (secundaire AIHA), maar ook hier kan een infectie (bijvoorbeeld EBV) de oorzaak zijn. De meeste kinderen met primaire AIHA herstellen binnen enkele weken tot maanden. In de acute fase van zowel primaire als secundaire AIHA kan agressieve behandeling nodig zijn. Soms ontwikkelt de AIHA zich tot een moeilijk behandelbaar en risicovol ziektebeeld.

### **Pathofysiologie**

Een disregulatie van het immuunsysteem ligt ten grondslag aan AIHA. Bij bijna alle patiënten zijn autoantistoffen tegen erythrocyten aantoonbaar.

AIHA wordt ingedeeld in primaire en secundaire AIHA. Bij primaire AIHA is er geen onderliggende aandoening die de AIHA veroorzaakt. Bij jonge kinderen is bijna altijd sprake van de primaire vorm, die vaak ontstaat in aansluiting op een virale infectie. Secundaire AIHA ontstaat in de context van een onderliggende aandoening, zoals een systemische auto-immuunziekte (bijvoorbeeld SLE), een maligniteit (Hodgkin of Non-Hodgkin lymfoom), immuundeficiëntie, infectie (Mycoplasma, EBV, H.pylori) of medicatie.

Voor zowel primaire als secundaire AIHA geldt een indeling in warmte AIHA en koude AIHA. Deze indeling is gebaseerd op de optimale temperatuur waarbij de autoantistoffen aan de erythrocyten binden: lichaamstemperatuur (37 °C; warmte autoantistoffen) of lagere temperatuur (4 tot 30 °C; koude autoantistoffen). Soms wordt er een gemengde antistoffen

respons gezien De autoantistoffen kunnen van IgG, IgA of IgM klasse zijn. Deze kunnen op hun beurt het complementsysteem activeren, waardoor er naast een humorale respons ook een complementactivatie optreedt.. Deze eigenschappen van de autoantistoffen zijn van groot belang omdat ze de wijze en efficiëntie bepalen van de afbraak van de erythrocyten. Het type autoantistoffen is dan ook medebepalend voor de therapiekeuze (Zie tabel I). Grofweg kan AIHA worden ingedeeld in hemolyse op basis van warmte autoantistoffen (80%), koude autoantistoffen (20%) en een zeldzame gemengde vorm (bifasische of Landsteiner antistoffen). Met behulp van het laboratoriumonderzoek kan men de typen AIHA benoemen.

### **Tabel I. Antistoffen bij AIHA**

#### **Warmte AIHA (80%)**

Antistoffen met optimale binding bij lichaamstemperatuur, dus rond 37 °C; oftewel  $\geq 30$  °C.

Meestal betreft het IgG-autoantistoffen

Parallel met de IgG kan ook IgA meedoen. Een geïsoleerde AIHA met alleen IgA is zeer zeldzaam! Dit geeft vaak een ernstigere kliniek)

Parallel met de IgG auto-antistoffen worden vaak ook IgM antistoffen gevonden, zeker in de acute fase. Een AIHA met een geïsoleerde IgM die reactief is bij 37 graden is zeer zeldzaam . Dit geeft altijd complement depositie op erythrocyt. De directe antiglobuline test is alleen positief met anti-complement.

#### **Koude AIHA (~20% van de gevallen)**

Antistoffen die een optimale binding hebben bij een temperatuur  $< 30$  °C.

IgM, geeft altijd complement depositie op erythrocyt; de directe antiglobuline test is alleen positief met anti-complement (*koude agglutinen syndroom*)

IgG (zelden), geeft altijd complement binding; de directe antiglobuline test is alleen positief met anti-complement

Paroxismale koude hemoglobinerie obv bifasische hemolysinen of Donath-Landsteiner antistoffen

Hier binden IgG antistoffen juist bij een lage temperatuur en wordt er pas complement geactiveerd bij het verhogen van de temperatuur. Klassiek is een kind van 2 jaar dat na buiten spelen binnen opwarmt en bruin- roodkleurige urine heeft.

### **Warmte AIHA**

Warmte auto-antistoffen zijn meestal van IgG klasse maar kunnen ook van IgA of IgM-klasse zijn. De met IgG of IgA antistoffen beladen erythrocyten zullen worden gefagocyteerd door macrofagen in de milt. Dit leidt tot extravasculaire hemolyse, waarbij in de uitstrijk van het rode bloed acanthocyten, sferocyten en schistocyten gezien kunnen worden. Deze warmte antistoffen ontstaan in relatie tot infecties, medicatie, auto-immuun ziektes, transfusies en eventueel een maligne proces. Belangrijk is dat warmteantistoffen van IgG klasse meestal geen complement zullen binden, maar dit kan wel. Warmte autoantistoffen van de IgM klasse zijn altijd in staat tot het binden van complement, met als gevolg complementactivatie en complementdepositie op de membraan van de erythrocyten, waardoor erythrocyten via binding aan complementreceptoren aan fagocyten in de milt en lever kunnen worden afgebroken. Bij sterke complementactivatie kan er ook intravasculaire hemolyse optreden, dit komt zelden voor, maar kan fataal verlopen. Als dit optreedt, is er vrij Hb in het bloedplasma en urine aanwezig. Controleer om die reden altijd of er sprake is van hemoglobinemie.

### **Koude AIHA**

Koude antistoffen reageren bij lage temperaturen, dus met name in de perifere circulatie of in de koude buitenlucht. Het betreft meestal IgM antistoffen. Dit type antistoffen geeft complementdepositie op de erythrocyten en kan de erythrocyten in de perifere circulatie laten agglutineren (klonteren). De patiënt zal klagen over koude handen en voeten.

### **Paroxismale koude hemoglobininurie op basis van bifasische hemolysinen of Donath-Landsteiner antistoffen.**

Dit is een bijzondere vorm van AIHA, waarbij er erythrocytenantistoffen van IgG klasse aanwezig zijn die binden bij lage temperatuur en als gevolg van complementactivatie bij

37°C hemolyse veroorzaken. Er kan acute intravasculaire hemolyse optreden, waarbij de patiënt rode urine plast. Deze antistoffen komen zelden voor en worden meestal gezien bij jonge kinderen (0-4 jaar) na of tijdens virale infecties en in het najaar of de winter, aangezien de koude IgG antistoffen bij lage temperaturen pas binden en bij het opwarmen binnen zullen leiden tot complement activatie.

### **Kliniek**

Kinderen presenteren zich na een korte anamnese van algemeen ziek zijn met een beeld van extreme bleekheid, tachycardie en lichte icterus met eventueel hepatosplenomegalie. De urine kan rood-bruin van kleur zijn als er sprake is van intra-asculaire hemolyse. Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn gericht op het herkennen van oorzaken van secundaire AIHA. Laboratoriumonderzoek is gericht op het vaststellen van de ernst van de anemie, mate van hemolyse en het type erythrocyten antistoffen..Bij een niet-gecompenseerde anemie is snel ingrijpen vereist.

### **Diagnostiek (zie ook tabel 2,3 en 4)**

De diagnose auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) is gebaseerd op het vaststellen van:

- hemolyse: kliniek van icterus en anemie; samen met laboratorium parameters van meestal normocyttaire anemie, hyperbilirubinemie, verlaagd haptoglobine, verhoogd LDH en een positieve directe Coombs/directe antiglobuline test test, met uitsplitsing naar type gebonden immuunglobuline en/of complement
- aantonen van erythrocyten antistoffen
- Bij verdenking systemische (auto-)immuunziekten kan men lupus anti-coagulans, ANA en een totaal IgGAM bepalen. Controleer ook altijd trombocyten en neutrofielgetal om auto-antistoffen tegen andere cellijnen uit te sluiten (zoals gezien wordt bij bijvoorbeeld het Syndroom van Evans)
- Bij verdenking onbegrepen lymfadenopathie analyse naar CMV, EBV inzetten, als mede (non)Hodgkin en autoimmuun lymfoproliferatief syndroom (ALPS) overwegen. Voor de laatste categorie dient verwijzing naar een kinderhematoloog plaats te vinden
- Bij verdenking hematologische maligniteit altijd een en kinderoncoloog raadplegen.

## **Behandeling**

De behandeling is afhankelijk van het type (warmte/koude; primaire/secundaire) AIHA. In de acute fase kan een bloedtransfusie noodzakelijk zijn. Het vinden van geschikt donorbloed kan bemoeilijkt worden door de aanwezigheid van de erythrocytenautoantistoffen. Een goed samenspel tussen behandelaar en laboratorium is van belang om snel tot een goed transfusiebeleid te komen. Het ten onrechte uitstellen van transfusie kan leiden tot ernstige complicaties bij de patiënt. In nood starten met erythrocyteneenheden met bloedgroep O, en rhesus D en K negatief. Wanneer passend bloed gevonden kan worden, moet bij een patient met AIHA naast ABO en Rhesus D ook altijd gematcht worden voor cE en Kell.

### Warmte-AIHA

*Corticosteroiden.* : 1-2 mg/kg/d, 1-2 weken, hierna langzaam afbouwen in 4-6 maanden. Het effect kan wel enkele dagen op zich laten wachten. Bij warmte AIHA als gevolg van antistoffen van IgG of IgA klasse is deze behandeling eerste keus. Dit geneesmiddel remt zowel de afbraak van de met antistoffen beladen erythrocyten in de milt als de aanmaak van de antistoffen door de B cellen.

Bij ernstige hemolyse: eventueel *methylprednisolon* 30 mg/kg intraveneus met een maximum van 1000 mg.

Bij zeer ernstige hemolyse: additionele behandeling met intraveneus IVIg (0.8-1 mg/kg)

Indien de hemolyse onder behandeling met steroïden niet verbetert kan overwogen worden, altijd in overleg met een kinderhematoloog:

*Rituximab*<sup>®</sup>. Remt de antistofaanmaak vanuit de B cellen (monoklonale antistof tegen CD20).

*Immuunsuppressiva* (*azathioprine, cyclofosfamide, mycofenolaat mofetil (Cellcept*<sup>®</sup>), *sirolimus*)

Deze geneesmiddelen onderdrukken en moduleren het immuunsysteem en daarmee de vorming van auto-antistoffen. Deze middelen worden gebruikt als prednisonsparende therapie bij een chronische AIHA.

*Splenectomie*, hiervan is een goede respons te verwachten. Het voordeel moet goed worden afgewogen tegen het levenslange verhoogde risico op infecties met gekapselde bacteriën.

Voor splenectomie moet worden ge(re)vaccineerd conform de RIVM richtlijn functionele asplenie.

NB:

- is er sprake van een onderliggende ziekte dan zal deze uiteraard worden behandeld. Bij warmte AIHA waarbij antistoffen van IgM klasse aangetoond worden, hebben corticosteroiden minder effect. Toediening van Rituximab dient overwogen te worden.

Bij koude AIHA is het essentieel dat de patiënt in een warme omgeving verblijft.

Ook een bloedtransfusie moet via een verwarmingssysteem worden toegediend. Het onderliggend lijden moet behandeld worden. Behandeling met Rituximab kan noodzakelijk zijn, zeker bij auto-antistoffen van IgM klasse.

Bij sterk reactieve koude autoantistoffen en een koude agglutininensyndroom kan een plasmaferese overwogen worden. Hierbij wordt de Spiegel van IgM autoantistoffen verlaagd en kunnen de klachten tijdelijk verminderen. Houdt de patiënt warm.

De behandeling kan forse complicaties met zich mee brengen: anemie gerelateerde complicaties, complicaties door langdurige en/of hoge dosis corticosteroiden zoals trombose, Cushing, complicaties na eventuele splenectomie: risico op infectie.

#### Prognose:

Over het algemeen goede prognose, met name jonge kinderen, na infectie en goede respons op steroïden. Echter Aladjidi et al. (2011) vermeldt dat 4% van de kinderen met een AIHA overleden, 6% reageerde niet of slechts partieel op therapie tegenover 90% met een complete remissie. Dit was voor het overgrote deel in de eerste maand, maar >90% van de kinderen ontving prednison en 45% ook een tweede immuunsuppressivum.

Therapiekeuze en prognose worden beïnvloed door het ontstaan van syndroom van Evans, of uitbreiding naar secundaire vorm van AIHA.

#### Valkuilen

In de acute fase, zeker wanneer AIHA ontstaat in aansluiting op een ParvoB19 infectie, kan het reticulocyten getal laag zijn. In deze fase van niet-gecompenseerde hemolyse kan het Hb snel doordalen en is een bloedtransfusie levensreddend.

### **Literatuur**

Gupta V, Shukla J Bhatia BD; Indian J Pediatrics 75 (2008) 451-454

Vaglio S, Arista MC, Perrone MP et al; Transfusion 47 (2007) 50-54

Hoffman PC; Hematology (2009) 80-86

King KE, Ness PM; Semin Hematol 42 (2005) 131-136

Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Quiterie Picat M et al: New insight into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. Haematologica 96 (2011) 655-663.

Aladjidi N, Jutand MA, Beaubois C, Fernandes H et al: Reliable assessment of the incidence of childhood autoimmune hemolytic anemia. [Pediatr Blood Cancer](#). 2017 Dec;64(12).

Miano M: How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. BJH 2016;172:524-534

Tabel 2 **Laboratoriumdiagnostiek**

	<b>Verwachting bij AIHA</b>	<b>Valkuil</b>
Hb	verlaagd Leeftijdsafhankelijke referentiewaarden	
Reticulocyten	Verhoogd Leeftijdsafhankelijke referentiewaarden	Bij acuut ontstaan AIHA kan reticulocytenaantal laag zijn. Hb kan dan nog sneller doordalen
MCV	Niet afwijkend, soms verhoogd bij hoog reticulocyten getal	
Bloedgroep	ABO Rhesus cDE en Kell	Geef aan transfusielab door dat er een AIHA is, er wordt dan bij transfusies uitgebreider getypeerd dan alleen ABO Rhesus D.
haptoglobine	Verlaagd	Bij 80% van de patiënten verlaagd. Daalt als afbraak 2 tot 3 keer hoger dan normaal is. Verhoogd (dus 'niet verlaagd' en wel hemolyse) bij: -acuut fase response -maligniteit -corticosteroïd gebruik -reuma/SLE
LDH	Verhoogd	Sensitiviteit: 83% Specificiteit: 61%
Indirect (geconjugeerd) bilirubine	Verhoogd	Een normaal indirect (geconjugeerd) bilirubine sluit hemolyse niet uit! Totaal bilirubine (direct/ongecconjugeerd bilirubine) kan verhoogd zijn bij leverafwijkingen
Directe antiglobuline test (directe coombs)	Positief  LET OP: indien er alleen een kolomtechniek gebruikt wordt kunnen ook klinisch-niet relevante (doorgaans	Kan negatief zijn bij: -bifasische hemolysinen - Selectieve IgA autoantistoffen (wordt niet altijd getest in screeningskaart DAT. Vraag



	zwak-positieve) uitslagen verkregen worden.	<p>dan naar een polyspecifieke DA-typering)</p> <p>Is ook positief bij:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Alloantistoffen tegen erythrocyten en eerdere transfusie met incompatibele eenheden</li> <li>-Hemolytische ziekte van de pasgeborene (bij het kind)</li> <li>-aspecifiek bij bijvoorbeeld infecties of hoog gammaglobuline, na IVIg</li> </ul> <p>Fout-positief bij gebruik van kolomtechnieken. Indien antistoffen ook in het eluaat worden aangetoond, wordt de klinische relevantie van de DAT uitslag bevestigd.</p>
Antistof onderzoek	positief	<p>Kan negatief zijn bij:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-bifasische hemolysinen</li> <li>-koude autoantistoffen</li> </ul>
Morfologisch onderzoek bloeduitstrijk	Laat fragmentocyten zien bij ernstige hemolyse	
urine	Hemoglobinurie?	Denk ook aan PNH bij hemoglobinurie (hoeft niet perse nachtelijk te zijn)

Tabel 3 Vervolg onderzoek AIHA

Test	Reden	Let op
Uitsplitsing DAT	Het is belangrijk om vast te stellen of er naast IgG warmte autoantistoffen ook antistoffen van IgA klasse aanwezig zijn en of er complementactivatie geïnduceerd wordt.	
Analyse eluaat	Klinisch relevante antistoffen zijn aantoonbaar in het eluaat. Op deze wijze is te bevestigen dat antistoffen van IgG, IgA of IgM klasse in vivo aan de erythrocyten gebonden zijn.	
Gericht antistofonderzoek bij verschillende temperatuur en methoden	Vaststellen warmte/koude autoantistoffen Indien geïndiceerd: onderzoek naar bifasische hemolysinen	Voor dit onderzoek dient stolbloed warm afgenomen en direct warm gescheiden te worden op het laboratorium

Tabel 4 Onderzoek bij verdenking systemische (auto-immuun ziekte)

Test	Reden	Beleid
Volledig bloedbeeld	Ook trombocytopenie of neutropenie	Auto-antistoffen bij syndroom van Evans, dan indicatie verwijzing naar kinderhematoloog
Kreatinine	Dd/ HUS en als maat voor secundaire schade bij ernstige hemolyse	Bij HUS, verwijs naar kindernefroloog Bij nierschade door ernstige hemolyse, verwijs naar kinderhematoloog
ANA		Als positief, verwijs naar kinderhematoloog
IgGAM totaal		Als verlaagd, verwijs naar kinderhematoloog
Echo voor lymfadenopathie	Maligne aspect of grote klieren	Maligne klieren, verwijs naar kinderoncoloog, Non –maligne grote klieren, verwijs naar

		kinderhematoloog
X-thorax	verbreed mediastinum of maligne klieren?	Verwijs naar kinderoncoloog