

Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία

Φλώρα Κοντοπίδου¹, Έλενα Σίννη², Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (AAA) είναι σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρος νόσος. Χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι ερυθροκυτταρικών αντιγόνων που έχει ως συνέπεια την πρόωρη απομάκρυνση των ερυθρών αιμοσφαιρίων από την κυκλοφορία. Αναιμία εμφανίζεται όταν ο ρυθμός καταστροφής των ερυθρών ξεπερνά το ρυθμό παραγωγής τους. Η AAA μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής από φάρμακα ή υποκείμενα νοσήματα, όπως λεμφοϋπερπλαστικά ή αυτοάνοσα νοσήματα, λοιμώξεις από ιούς ή μυκόπλασμα. Η AAA γενικά κατατάσσεται ανάλογα με το θερμοκτόμο δράσης του αυτοαντισώματος και περιλαμβάνει την AAA από θερμά αντισώματα, την AAA από ψυχρά αντισώματα, την AAA από διασπαστικού τύπου αιμολυσίνες και την AAA μικτού τύπου. Δύο κριτήρια πρέπει να πληρούνται για τη διάγνωση της AAA: η κλινικοεργαστηριακή απόδειξη αιμόλυσης και η ορολογική απόδειξη του αυτοαντισώματος και/ή συμπληρώματος στην επιφάνεια των ερυθρών του ασθενούς, συνήθως με την άμεση αντίδραση αντισφαιρίνης (άμεση αντίδραση Coombs). Ο στόχος στην θεραπεία της AAA είναι η αναστολή της αιμόλυσης είτε ελαττώνοντας την παραγωγή του αντισώματος είτε αφαιρώντας την κύρια θέση καταστροφής των ερυθρών είτε ελαττώνοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ των σπληνικών μακροφάγων και των καλυμένων με αντισώματα ερυθρών. Δυστυχώς τα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη θεραπεία της AAA είναι ανεπαρκή και βασίζονται σε μικρές σειρές ασθενών. Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται συχνά ως θεραπεία πρώτης γραμμής στην AAA θερμού τύπου με κλινική ανταπόκριση στο 60-80% των ασθενών. Η σπληνεκτομή παραμένει έως σήμερα η πλέον αποδεκτή θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο. Άλλοι παράγοντες με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στην ανθεκτική AAA είναι το Rituximab και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Βασικό στοιχείο της θεραπείας στην AAA από ψυχρά αντισώματα είναι η αποφυγή του ψύχους, ενώ κύρια φαρμακευτική αγωγή, όταν απαιτείται, είναι το Rituximab με ή χωρίς κυτταροτοξική θεραπεία. Η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων δεν αντενδείκνυται στην AAA αλλά περιορίζεται μόνο σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή αναιμίας.

Haema 2013; 4(1): 31-46 Copyright EAE

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως αιμολυτική ορίζεται η αναιμία που οφείλεται σε αυξημένο ρυθμό καταστροφής/μειωμένη επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Όταν υπάρχει αιμόλυση, αυξάνεται αντισταθμιστικά η παραγωγή ερυθροποιητίνης, που αυξάνει την παραγωγή ερυθρών από το μυελό των

οστών. Η απάντηση αυτή αρχικά εμφανίζεται ως αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) και ακολούθως της αιμοσφαιρίνης (Hb). Αναιμία εμφανίζεται όταν ο ρυθμός καταστροφής των ερυθρών ξεπερνά το ρυθμό παραγωγής τους. Υπό συνθήκες επάρκειας σε αιμοποιητικούς παράγοντες (Fe, B₁₂ κλπ) δεν εμφανίζεται αναιμία μέχρις ότου ο μέσος χρόνος επιβίωσης των ερυθρών ελαττωθεί από τις 110-120 στις 20 ημέρες, καθώς ο μυελός αντισταθμίζει την αυξημένη καταστροφή έως και βλασιάζοντας την παραγωγή.¹

Η διαγνωστική αξιολόγηση ασθενών με αιμόλυση συχνά είναι δύσκολη και απαιτεί δομημένη προσέγγιση με δύο βασικά βήματα: Κατ' αρχήν θα πρέπει να καθορισθεί εάν όντως υφίσταται αιμόλυση με την αναζήτηση ενδείξεων από την καταστροφή των ερυθρών, την από-

¹Β' Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

²Αιματολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Λαϊκό Νοσοκομείο, Γουδί, Αθήνα

Συγγραφείς Υπεύθυνος για Επικοινωνία: Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής Αιματολογίας, Αιματολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. Λαϊκό, Αγίου Θωμά 17, Γουδί, Αθήνα, Τ.Κ. 17563, Τηλ. 210-7456902, 210-7456906, e-mail: theopvass@hotmail.com, tvassilak@med.uoa.gr

ντηση του μυελού καθώς και από ενδεχόμενη ενδαγγειακή αιμόλυση (πίνακας 1). Ακολούθως θα πρέπει να αναζητηθεί η ακριβής αιτία, ώστε να τεθεί η διάγνωση ενδεχόμενης βασικής νόσου και να καταστεί δυνατή η σωστή αντιμετώπιση.

Αδρά, τα αίτια αιμόλυσης κατατάσσονται σε εξω- και ενδοερυθροκυτταρικά. Με ελάχιστες εξαιρέσεις τα ενδοερυθροκυτταρικά αίτια είναι συγγενή.² Τα εξωερυθροκυτταρικά είναι σχεδόν πάντα επίκτητα, με κυριότερο την παραγωγή αντισωμάτων έναντι συστατικών της μεμβράνης των ερυθρών που οδηγεί σε καταστροφή των φυσιολογικών ερυθρών. Ως άνοση αιμολυτική αναιμία ορίζεται η κλινική κατάσταση όπου IgG και/ή IgM αντισώματα συνδέονται με αντιγόνα της επιφάνειας των ερυθρών και προκαλούν καταστροφή τους μέσω του συμπληρώματος και του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ). Η άνοση αιμολυτική αναιμία διαχωρίζεται σε αυτοάνοση, φαρμακογενή^{3,4} και αλλοάνοση.

Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (AAA) είναι σπάνια νόσος, που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι των ενδογενών ερυθρών.⁵ Επειδή τα αυτοαντισώματα συνήθως στρέφονται έναντι αντιγόνων με υψηλή επίπτωση, που είναι δηλαδή παρόντα στα ερυθρά όλων σχεδόν των ατόμων, η εύρεση συμβατού δότη είναι δύσκολη έως αδύνατη. Σε περίπτωση μετάγγισης θα υπάρξει αιμόλυση που θα αφορά και τα αλλογενή ερυθρά. Ο τύπος και ο βαθμός της αιμόλυσης στην AAA εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του αντισώματος που συνδέεται με τα ερυθρά (ποσότητα, ειδικότητα, θερμοκτικό εύρος, ικανότητα ενεργοποίησης συμπληρώματος,

ικανότητα σύνδεσης με τα μακροφάγα του ΔΕΣ), όπως επίσης και από το αντιγόνο-στόχο (πυκνότητα, έκφραση). Τα αντισώματα IgG ενεργοποιούν ασθενέστερα την κλασική οδό του συμπληρώματος αλλά αναγνωρίζονται εύκολα (ειδικά τα IgG₁ και IgG₃) από τους Fc υποδοχείς των φαγοκυττάρων. Έτσι τα ερυθρά που είναι ευαισθητοποιημένα από IgG αντισώματα απομακρύνονται από την κυκλοφορία από τα φαγοκύτταρα του ΔΕΣ και η αιμόλυση είναι εξωαγγειακή, κυρίως στο σπλήνα. Από την άλλη πλευρά τα ερυθρά που είναι ευαισθητοποιημένα από IgM αντισώματα ενεργοποιούν εύκολα το συμπλήρωμα και είτε προκαλούν ενδαγγειακή αιμόλυση είτε καταστροφή γίνεται στα κύτταρα Kupffer του ήπατος.⁶

Η επιλογή της θεραπείας στην AAA βασίζεται κυρίως σε δύο σημεία: 1) στο τύπο του αντισώματος και 2) στο αν η αιμόλυση είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής.⁷

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Η αιτιολογία παραγωγής των περισσότερων αυτοαντισωμάτων έναντι των ερυθρών δεν είναι πλήρως κατανοητή. Φυσιολογικά στο πλάσμα υπάρχουν IgM αντισώματα έναντι αυτοαντιγόνων, σε χαμηλά επίπεδα. Εναλλακτικά έχει προταθεί ότι διαταράσσεται ο έλεγχος αυτοαντιδραστικών IgG αυτοαντισωμάτων από τα αυτόλογα IgM αντισώματα.^{6,8} Κάποιο ρόλο μπορεί να έχουν επίσης διαταραχές των T-λεμφοκυττάρων, καθώς φυσιολογικά η απόπτωση ρυθμίζεται μέσω των αυτοαντιδραστικών T-κυττάρων.⁹ Σε μερικούς ασθενείς η παραγωγή αυτοαντισωμάτων αρχίζει ή αυξάνεται μέσω ανοσολογικής αντίδρασης σε κάποια λοίμωξη. Αυτό συμβαίνει συχνότερα σε παιδιά με ιογενείς λοιμώξεις, όπου το αυτοαντίσωμα αρχίζει να παράγεται 1-3 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη και διαρκεί 1-3 μήνες.¹⁰ Η παραγωγή αντισωμάτων μπορεί επίσης να αρχίσει ως αντίδραση σε μετάγγιση ή μεταμόσχευση.¹¹

ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Οι AAA κατατάσσονται ανάλογα με τον τύπο του αυτοαντισώματος και το ενδεχόμενο υποκείμενο αίτιο.

Πρωτίστως διακρίνονται σε AAA από θερμά ή ψυχρά αντισώματα. Τα θερμά αντισώματα αντιδρούν πιο έντονα με τα ερυθρά κοντά στους 37° C και παρουσιάζουν μικρότερη συγγένεια σε χαμηλότερες θερμοκρασίες. Τα ψυχρά αντισώματα συνδέονται πιο ισχυρά με τα ερυθρά κοντά στους 0-4°C και τυπικά δείχνουν μικρή συγγένεια σε φυσιολογικές θερμοκρασίες. Περιστασιακά οι ασθενείς έχουν συνδυασμό θερμών και ψυχρών αντισωμάτων.^{2,6} Ειδική περίπτωση αποτελεί η παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία εκ ψύχους, η οποία περιγράφεται σε ξεχωριστή ενότητα.

Πίνακας 1. Εργαστηριακές εξετάσεις που αναδεικνύουν την παρουσία αιμόλυσης επί υποψίας αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας

- Καταστροφή των ερυθρών
 - Αύξηση γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH)
 - Αύξηση μη συνδεδεμένης (έμμεσης) χολερυθρίνης ορού
 - Ελάττωση απτοσφαιρινών
 - Ουροχολινογόνο ούρων
 - Ελαττωμένη επιβίωση ερυθρών με Cr⁵¹
- Απάντηση του μυελού στην αιμόλυση
 - Δικτυοερυθροκυττάρωση
 - Πολυχρωματοφιλία και εμπύρημα ερυθρά στο επίχρισμα αίματος
 - Υπερπλασία της ερυθράς σειράς στο μυελό
- Ευρήματα ειδικά της ενδαγγειακής αιμόλυσης
 - Αιμοσφαιριναιμία (εξάντληση haptoglobin και haemorexin)
 - Αιμοσφαιρινουρία
 - Αιμοσιδηρινουρία

Δευτερευόντως οι AAA μπορούν να διαχωριστούν ανάλογα με την αιτιολογία τους σε ιδιοπαθείς και δευτεροπαθείς, στις οποίες ανευρίσκεται υποκείμενο νόσημα. Τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα είναι η αιτία για το 50% των περιπτώσεων δευτεροπαθούς AAA από θερμά ή ψυχρά αντισώματα.¹²⁻¹⁶ Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι η 2^η πιο συχνή αιτία δευτεροπαθούς AAA από θερμά αντισώματα ενώ οι λοιμώξεις για AAA από ψυχρά.¹⁷ Η ιδιοπαθής νόσος είναι πιο συχνή στις γυναίκες και παρουσιάζει μέγιστη επίπτωση στην 4^η και την 5^η δεκαετία¹⁸ (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Κατάταξη Αυτοάνοσης Αιμολυτικής Αναιμίας (για λεπτομερή αιτιολογία ιδέ κείμενο)

1. ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΘΕΡΜΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ
ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ
 - Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (B-ΧΛΛ, μη-Hodgkin λεμφώματα, λέμφωμα Hodgkin)
 - Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, ΡΑ, σκληρόδερμα, δερματομυοσίτις, ελκώδης κολίτις)
 - Συμπαγή νεοπλάσματα
 - Ανοσοανεπάρκειες
 - Ιογενείς λοιμώξεις
 - Φάρμακα
2. ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΨΥΧΡΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ
ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ (Πρωτοπαθής νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών)
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ
 - Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (N. Waldestrom, μη-Hodgkin λεμφώματα)
 - Λοιμώξεις (Μυκόπλασμα, EBV κ.λπ.)
3. ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΔΙΦΑΣΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΑΙΜΟΛΥΣΙΝΕΣ
ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ
 - Ιογενείς λοιμώξεις
 - Σύφιλη
4. ΑΙΜΟΛΥΣΗ ΑΠΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ
ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ
 - Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Δύο κριτήρια πρέπει να πληρούνται για τη διάγνωση της AAA: η κλινικοεργαστηριακή απόδειξη αιμόλυσης και η ορολογική απόδειξη αυτοαντισώματος.

Εργαστηριακή απόδειξη της αιμόλυσης

Οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις για να αξιολογηθεί και να διαφοροδιαγνωσθεί η ενδαγγειακή και η εξωαγγειακή αιμόλυση φαίνονται στον πίνακα 1. Κυριότερες είναι η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) που αυξάνεται και οι απτοσφαιρίνες, που ελαττώνονται ή και μηδενίζονται. Ο συνδυασμός αυξημένης LDH και ελαττωμένης απτοσφαιρίνης είναι 90% ειδικός για τη διάγνωση της αιμόλυσης, ενώ ο συνδυασμός φυσιολογικής LDH και απτοσφαιρίνης ορού >25 mg/dL μπορεί να αποκλείσει την αιμόλυση με ευαισθησία 92%. Επειδή η απτοσφαιρίνη είναι πρωτεΐνη οξείας φάσεως, υψηλές ή φυσιολογικές τιμές παρά την παρουσία αιμόλυσης μπορεί να παρατηρηθούν επί συνυπάρχουσας λοίμωξης, κακοήθειας κ.λπ.¹⁹

Η αύξηση του ποσοστού ή του απολύτου αριθμού των ΔΕΚ αποτελεί μείζον εύρημα στις αιμολυτικές αναιμίες αλλά δεν είναι ειδικό, καθώς παρατηρείται και σε απώλεια αίματος. Ο αριθμός των ΔΕΚ συχνά υπερτιμάται και δεν αντανakλά με ακρίβεια την απάντηση στην αναιμία. Για να εκτιμηθεί η πραγματική επάρκεια απάντησης του μυελού, η μέτρηση πρέπει να διορθώνεται ανάλογα με το «φυσιολογικό» αριθμό των ερυθρών, καθώς και με την αλλαγή που προκύπτει, λόγω της αυξημένης παραγωγής, στο χρόνο ωρίμανσης των ΔΕΚ (Reticulocyte Maturation Time, RMT). Το ΔΕΚ σε φυσιολογικές συνθήκες ωριμάζει σε ερυθρό σε 1 ημέρα. Ο χρόνος αυτός μπορεί να υπερδιπλασιαστεί και να φτάσει στις 2.5 ημέρες σε ασθενείς με βαρεία αναιμία, λόγω της εξόδου από το μυελό σε πολύ αωρότερη μορφή. Η παρατεταμένη παρουσία τέτοιων ΔΕΚ στο αίμα δεν αντιστοιχεί σε αύξηση της Hb. Ο RMT εξαρτάται επομένως από το βαθμό της αναιμίας και υπολογίζεται σε 1, 1.5, 2 και 2.5 ημέρες αντίστοιχα για Ht(%) 40-45, 35-39, 25-34 και 15-24. Ο πλέον ακριβής τρόπος μέτρησης της δικτυοερυθροκυτταρικής απάντησης, είναι ο δείκτης παραγωγής ΔΕΚ (Reticulocyte Production Index, RPI), όπου γίνονται 2 διορθώσεις: μία με το βαθμό της αναιμίας (Hct/45) και μία με το χρόνο ωρίμανσης των ΔΕΚ (RMT). Στον πίνακα 3 συνοψίζονται με παραδείγματα οι τρόποι διόρθωσης των ΔΕΚ.

Ορολογική απόδειξη αυτοαντισώματος

Η ύπαρξη αντισώματος αναζητείται με τη δοκιμασία αντισφαιρίνης (αντίδραση Coombs), που χρησιμοποιεί αντισώματα έναντι ανθρώπινων σφαιρινών για να ανιχνεύσει την παρουσία αντισώματος (ή συμπληρώματος) στην επιφάνεια των ερυθρών ή στον ορό του ασθενούς.

Η ορολογική απόδειξη του αυτοαντισώματος προκύπτει από τη θετική άμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης [Direct Antiglobulin Test (DAT) ή άμεση Coombs] και στη συνέχεια την ταυτοποίηση του αντισώματος σε ορό που προκύπτει από έκλουμα ερυθρών. Στις AAA, όπου το αντίσωμα μπορεί να βρίσκεται τόσο στον ορό όσο και

Πίνακας 3. Τρόποι διόρθωσης των δικτυοερυθροκυττάρων, ώστε να αξιολογείται πιο αξιόπιστα η επάρκεια της επάρκειας της απάντησης του μυελού των οστών. Το παράδειγμα της δεξιάς στήλης αφορά ασθενή με αιμόλυση, ΔΕΚ 5%, αιματοκρίτη 28% και ερυθρά 2800000/μL. Ενώ το ποσοστό 5% των ΔΕΚ μοιάζει ικανοποιητικό, οι διορθώσεις μετριάζουν την αρχική εντύπωση και ο RPI (<2) αναδεικνύει ότι η απάντηση του μυελού στην αιμόλυση είναι ανεπαρκής.

Τρόπος Διόρθωσης	Τύπος	Παράδειγμα
Απόλυτος Αριθμός ΔΕΚ	% ΔΕΚ x RBC Count	5% x 2800000/μL = 140000/μL
Διορθωμένος Αριθμός ΔΕΚ		
Τρόπος #1	% ΔΕΚ x Hct/45	5% x 28/45 = 3.1%
Τρόπος #2	Απόλυτος αριθμός ΔΕΚ/RMT	140000/μL / 2 = 70000/μL
Δείκτης Παραγωγής ΔΕΚ (RPI)	% ΔΕΚ x Hct/45 x 1/RMT	5% x 28/45 x 1/2 = 1.55

στα ερυθρά του ασθενούς, εκτός από την DAT, θετική μπορεί να είναι και η έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης [Indirect Antiglobulin Test (IAT) ή έμμεση Coombs].^{20,21}

Η άμεση Coombs ελέγχει αντισώματα ή συμπλήρωμα, τα οποία καλύπτουν τα ερυθρά. Η έμμεση Coombs ανιχνεύει αντισώματα έναντι ερυθροκυτταρικών αντιγόνων στον ορό των ασθενών και πραγματοποιείται με επώαση του ορού του ασθενούς με ερυθρά δότου. Θετική έμμεση Coombs συνήθως προκύπτει μετά από αλλο-ευαισθητοποίηση λόγω προηγούμενης έκθεσης σε “ξένα” ερυθροκυτταρικά αντιγόνα (ιστορικό εγκυμοσύνης ή μετάγγισης).

Γενικές Αρχές Μεθοδολογίας κατά τη Διενέργεια της Άμεσης Αντίδρασης Coombs

Κατά την άμεση Coombs, πλυμένα ερυθρά αναμειγνύονται με πολυδύναμη αντιανθρώπινη σφαιρίνη με δραστηριότητες anti-IgG και anti-C3d. Η θετικότητα της αντίδρασης υποδεικνύει τη σύνδεση των ερυθρών σε IgG ή/και C3d, και καταγράφεται ως συγκόλληση. Το αποτέλεσμα μπορεί να ποσοτικοποιηθεί είτε υπολογίζοντας το βαθμό συγκόλλησης (ημποσοτικά, 1+ έως 4+) ή με πιο ακριβείς μεθόδους, όπως ELISA, ανοσολογικές μεθόδους ή κυτταρομετρία ροής. Εάν η αντίδραση Coombs αποβεί θετική με το πολυδύναμο αντιδραστήριο, ακολουθεί εξέταση του δείγματος, ξεχωριστά, με ειδικά αντιδραστήρια για anti-IgG και anti-C3d. Το πολυδύναμο αντιδραστήριο δεν περιέχει anti-IgM, καθώς τα IgM αντισώματα συνδέουν πάντα το συμπλήρωμα.²² Τα IgM αυτοαντισώματα γενικά αποκολλώνται από την επιφάνεια των RBCs *in vivo* και έτσι δεν ανιχνεύονται άμεσα με την Coombs.²³

Η ανάλυση με τα μονοδύναμα αντιδραστήρια, μπορεί να αναδείξει 3 διαφορετικά πρότυπα θετικότητας με ενδεχόμενη διαγνωστική σημασία: 1) Anti-IgG θετικό / Anti-C3 αρνητικό, συνήθως παρατηρείται σε ιδιοπαθή AAA θερμού τύπου και AAA θερμού τύπου από φάρμακα (πενικιλίνη, methyldopa). 2) Anti-IgG θετικό/

Anti-C3 θετικό, συνήθως παρατηρείται σε συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (ΣΕΛ), ιδιοπαθή AAA θερμού τύπου και σπάνια AAA από φάρμακα. 3) Anti-IgG αρνητικό/Anti-C3 θετικό, συνήθως παρατηρείται σε σύνδρομο ψυχορροσυσκολλητινών, παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία εκ ψύχους και σπάνια σε ιδιοπαθή AAA θερμού τύπου, όταν η συγγένεια των IgG είναι χαμηλή.

Ο προσδιορισμός της ειδικότητας του αντισώματος επί θετικής άμεσης Coombs απαιτεί επιπλέον έλεγχο. Τα αντισώματα που συνδέονται στα ερυθρά μπορεί να εκλουσθούν από την επιφάνειά τους και να αναγνωρισθούν στο έκλουμα. Στη συνέχεια το έκλουμα των ερυθρών και το ορό του ασθενούς μπορούν να εξετασθούν με έμμεση Coombs για διαλυτά αυτο- και/ή αλλοαντισώματα χρησιμοποιώντας πάνελ ερυθρών γνωστής αντιγονικότητας. Γενικά τα αυτοαντισώματα αντιδρούν με όλους τους πίνακες των γνωστών ερυθρών (παναντισώματα), ενώ τα αλλοαντισώματα επιδεικνύουν ειδικότητα αντιγόνου. Ωστόσο, ένα αλλοαντίσωμα έναντι αντιγόνου με υψηλή επίπτωση σε μια περίπτωση μετά μετάγγιση μπορεί να μιμηθεί ένα αυτοαντίσωμα με θετική άμεση Coombs και να αντιδρά με όλα τα γνωστά ερυθρά. Επιπλέον, τα αυτοαντισώματα μπορεί ενίοτε να επιδεικνύουν ειδικότητα. Εάν ένα αντίσωμα έχει ειδικότητα, η αποκάλυψη ότι τα αυτόλογα ερυθρά είναι αρνητικά για το επίμαχο αντιγόνο αποδεικνύει ότι είναι αλλοαντίσωμα, ενώ σε απουσία πρόσφατης μετάγγισης η θετικότητα των αυτόλογων ερυθρών υποδεικνύει ότι είναι αυτοαντίσωμα. Τα αυτοαντισώματα υπάρχουν και στο έκλουμα και στον ορό στο 80% των περιπτώσεων AAA.

Αξιολόγηση Άμεσης Αντίδρασης Coombs

Μία αληθώς θετική άμεση Coombs δε σημαίνει απαραίτητα *in vivo* αιμόλυση ή ελαττωμένη επιβίωση των ερυθρών, όπως και θετική έμμεση Coombs μπορεί να σημαίνει απλώς ευαισθητοποίηση. Η θετική άμεση Coombs δεν είναι ειδική για την ύπαρξη αυτοαντισώματος, διότι

μπορεί να είναι θετική και σε άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από αντισώματα έναντι των ερυθρών, όπως οξεία ή καθυστερημένη αιμολυτική αντίδραση από μετάγγιση, αιμολυτική νόσο των νεογνών, λήψη φαρμάκων καθώς και μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών ή μεταμόσχευση οργάνου (τα λεμφοκύτταρα του δότη παράγουν αντισώματα έναντι των ερυθρών του δέκτη). Ψευδώς θετική μπορεί να είναι η άμεση Coombs σε υπεργαμμασφαιριναιμία, όταν ο σχηματισμός rouleaux μπορεί να εκληφθεί λανθασμένα ως συγκόλληση, ή μετά από χορήγηση άνοσης σφαιρίνης (ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνης, ανοσοσφαιρίνης Rh, αντιλεμφοκυτταρικής και αντιμυοκυτταρικής σφαιρίνης).

Από την άλλη πλευρά, αρνητική Coombs δε σημαίνει απαραίτητα απουσία αντισωμάτων καθώς ο τίτλος του αντισώματος μπορεί να είναι χαμηλότερος από τα όρια ανίχνευσης ή το αντίσωμα μπορεί να κατευθύνεται έναντι αντιγόνων πολύ χαμηλής πυκνότητας.²⁴ Ασθενείς με θερμού τύπου AAA έχουν αρνητική άμεσο Coombs σε ποσοστό 1%-10%, οπότε απαιτούνται πιο ευαίσθητες μέθοδοι για να αποδειχθεί η παρουσία αυξημένου αριθμού μορίων ανοσοσφαιρίνης και/ή συμπληρώματος στην επιφάνεια των ερυθρών. Με ραδιοανοσολογικές μεθόδους έχει βρεθεί ότι η πυκνότητα των μορίων IgG στα ερυθρά υγιών είναι 33±13 μόρια/ερυθρό. Ασθενείς με AAA και αρνητική Coombs έχουν κατά μέσο όρο 179±288 IgG μόρια/ερυθρό. Το ελάχιστο επίπεδο IgG μορίων/ερυθρό που απαιτείται για θετικότητα στην αντίδραση Coombs είναι 335±72, ενώ ασθενείς με AAA και θετική Coombs, έχουν 1397±1934.^{25,26}

Ευαισθησία και Ειδικότητα Άμεσης Αντίδρασης Coombs

Όταν η άμεση Coombs γίνει με ακρίβεια, είναι θετική στους ασθενείς με θερμού τύπου AAA σε ποσοστό 97-99% έναντι <1% στο γενικό πληθυσμό. Σε υγιείς αιμοδότες η άμεση Coombs είναι θετική σε συχνότητα που κυμαίνεται από 1/1000 έως 1/36.000.

Μια θετική Coombs μπορεί να προηγείται της διάγνωσης μιας κακοήθειας, ιδίως λεμφοπερπλαστικού νοσήματος, για μήνες ή έτη. Σε αναδρομική μελέτη αναδείχθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης κακοηθειών σε 586 αιμοδότες με θετική Coombs συγκριτικά με 2344 αιμοδότες με αρνητική Coombs συμβατούς ως προς το φύλο και την ηλικία (RR 2.14; 95% CI 1.13-4.10).²⁷

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΘΕΡΜΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Αιτιολογία-Επιδημιολογία

Η AAA από θερμά αντισώματα αφορά ~70% των περιπτώσεων AAA και οφείλεται σε αντίσωμα IgG, που

αντιδρά με το αντιγόνο του σε θερμοκρασία σώματος. Τα θερμά αντισώματα είναι πάντα πολυκλωνικά ακόμη και αν η AAA εμφανίζεται σε έδαφος κλωνικών Β-νοσημάτων, όπως η Β-χρόνια λεμφογενής λευχαιμία (Β-ΧΛΛ). Η ετήσια επίπτωσή της είναι 0.8/100.000 πληθυσμού, ενώ ο επιπολασμός 17/100.000.⁷

Η AAA από θερμά αντισώματα είναι ιδιοπαθής στο 50% των περιπτώσεων. Μπορεί όμως να είναι δευτεροπαθής με τα ακόλουθα πιθανά αίτια:

- Τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα όπως η Β-ΧΛΛ, τα μη-Hodgkin λεμφώματα (ιδιαιτέρως τα χαμηλής κακοηθείας Β-λεμφώματα και το Τ-αγγειοανοσοβλαστικό). Η συχνότητα της AAA υπολογίζεται στο 11% των ασθενών στη Β-ΧΛΛ (επιπολασμός 2.5-4.5%, αυξάνεται όμως σημαντικά με τη χορήγηση φλουνταραμπίνης)⁷ και στο 3% στα μη-Hodgkin λεμφώματα. Αιμολυτική αναιμία μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε χρονική στιγμή κατά την πορεία της Β-ΧΛΛ.¹²⁻¹⁴ Στο λέμφωμα Hodgkin, AAA θερμού τύπου εμφανίζεται σπάνια. Περίπου 0.2% των ασθενών εμφανίζουν AAA κατά τη διάγνωση, ενώ 0.5-1% αναπτύσσουν μετάχρονη AAA.^{15,16}
- Διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα¹⁷ κυρίως ο ΣΕΛ (επιπολασμός 6%)⁷ και σπανιότερα η ρευματοειδής αρθρίτις, το σκληρόδερμα, η δερματομυοσίτις και η ελκώδης κολίτις (επιπολασμός 1.5-2%)⁷.
- Ιογενείς λοιμώξεις, όπως λοιμώδης μονοκυρήνωση και λοίμωξη HIV.²⁸
- Συγγενείς ανοσοανεπάρκειες (κυρίως παιδιά), όπως η κοινή ποικίλλουσα ανοσοανεπάρκεια (επιπολασμός 5-6%)⁷. Στο αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο (ALPS) ο επιπολασμός της AAA είναι ~50%.⁷
- Συμπαγή νεοπλάσματα (σπανίως), κυρίως πνεύμονος, παχέος εντέρου, νεφρών, ωοθηκών και θύμωμα.
- Αλλογενής μεταμόσχευση, μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων και φάρμακα, όπως κεφαλοσπορίνες, πενικιλίνη, methylDopa, κινίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ιντερφερόνη κ.λπ.

Στα πλαίσια της ανωτέρω αιτιολογίας, η επίπτωση της AAA από θερμά αντισώματα αυξάνεται από την ηλικία των 40 ετών και μετά, ενώ στα παιδιά η επίπτωση παρουσιάζει μια κορυφή στα πρώτα 4 έτη της ζωής. Η AAA είναι συχνότερη στις γυναίκες σε αναλογία 2:1, κυρίως λόγω των αυτοάνοσων νοσημάτων. Δεν υπάρχουν φυλετικές διαφορές. Περιστασιακά έχουν αναφερθεί οικογενείς περιπτώσεις.¹

Κλινικές Εκδηλώσεις

Ο ασθενής μπορεί να είναι ασυμπτωματικός ή να εμφανίζει ήπια έως απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα, που εξαρτώνται από τη βαρύτητα της νόσου (βαθμός και ταχύτητα ανάπτυξης της αναιμίας), από το εάν ο ασθενής είναι σε ηρεμία ή άσκηση και από τη συννοσηρότητα

(π.χ. υποκείμενη καρδιακή νόσος). Η βαρύτητα της αιμόλυσης μπορεί να επιδεινωθεί από τραυματισμό, χειρουργείο, λοίμωξη, κύηση και ψυχολογικό stress.

Τυπικά οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα αναιμίας (ζάλη, αδυναμία, κόπωση, δύσπνοια στην προσπάθεια) και υπερκινητικής κυκλοφορίας (αίσθημα παλμών, εμβοές ώτων). Σε πολύ σοβαρή οξεία αιμόλυση μπορεί να υπάρχει υπέρπνοια, ταχυκαρδία, στήθαγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, πυρετός, σύγχυση ή λήθαργος.²⁹ Αντικειμενικώς ανευρίσκεται ωχρότης, ίκτερος και συχνά μικρή σπληνομεγαλία, κυρίως επί σχετικά σοβαρής αναιμίας. Σε δευτεροπαθή AAA μπορεί να προέχουν τα ευρήματα του υποκειμένου νοσήματος (π.χ. μέτρια ή σημαντική σπληνομεγαλία ή/και λεμφαδενοπάθεια).

Εργαστηριακά Ευρήματα

Τα εργαστηριακά ευρήματα στην AAA θερμού τύπου είναι αυτά της αιμολυτικής αναιμίας (πίνακας 1), με τυπικά εξωαγγειακή αιμόλυση. Οι τιμές αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη μπορεί να ποικίλουν από φυσιολογικές σε ήπια αντιρροπούμενη αιμόλυση έως πολύ ελαττωμένες στους ασθενείς με «κεραυνοβόλο» αιμόλυση. Ο MCV είναι συνήθως αυξημένος λόγω δικτυοερυθροκυττάρωσης. Ενίοτε τα ΔΕΚ μπορεί αρχικά να είναι φυσιολογικά ή ελαττωμένα στα πλαίσια αυτοάνοσης λύσης τους ή ανεπαρκούς απάντησης του μυελού. Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα με επικράτηση των ουδετεροφίλων. Σε σοβαρή αιμόλυση ο αριθμός των λευκών μπορεί να δίδεται ψευδώς αυξημένος ή και πολύ αυξημένος λόγω της παρουσίας ερυθροβλαστών, οπότε θα πρέπει να διορθώνεται με βάση τα ευρήματα του επιχρίσματος του αίματος. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων αναμένεται φυσιολογικός. Λευκοπενία και/ή θρομβοπενία παραπέμπει σε αυτοάνοσο νόσημα και κυρίως ΣΕΛ ή σε σύνδρομο Evans ή ακόμη και σε υποκείμενο λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα με διήθηση μυελού. Το επίχρισμα του αίματος αναδεικνύει πολυχρωματοφιλία και μακροκυττάρωση (λόγω αύξησης ΔΕΚ), σφαιροκύτταρα, σχιστοκύτταρα και ενδεχομένως εμπύρνα ερυθρά.¹

Η άμεση Coombs είναι θετική στη μεγίστη πλειοψηφία των περιπτώσεων. Σπανίως είναι αρνητική είτε λόγω χαμηλού τίτλου του αντισώματος είτε λόγω παρουσίας IgM ή IgA αντισώματος.²³⁻²⁵

Το μυελόγραμμα τυπικά αποκαλύπτει υπερπλασία της ερυθράς σειράς αλλά δεν είναι απαραίτητο για τη διάγνωση της AAA. Επί υποψίας λεμφοϋπερπλαστικού νοσήματος είναι απαραίτητο για την τυποποίησή του, που επιπλέον απαιτεί οστεομυελική βιοψία ή/και κυτταρομετρία ροής.

Θεραπεία Ιδιοπαθούς Αυτοάνοσης Αιμολυτικής Αναιμίας από Θερμά Αντισώματα

Στα παιδιά η νόσος είναι συχνά αυτοπεριοριζόμενη,

εμφανίζεται 1-3 εβδομάδες μετά ιογενή λοίμωξη και εξαφανίζεται σε 1-3 μήνες. Στους ενήλικες η νόσος είναι συνήθως χρόνια και διαρκεί μήνες ή και έτη. Εάν ο μυελός αντιρροπεί επαρκώς, τότε ο ασθενής μπορεί να μείνει σε παρακολούθηση.⁷

Η θεραπεία εξαρτάται από τη σοβαρότητα της αιμόλυσης και στοχεύει στην ελάττωση της καταστροφής των ερυθρών αλλά και της παραγωγής του αντισώματος, στόχοι που συχνά επιτυγχάνονται ταυτόχρονα. Η θεραπεία πρέπει επίσης να στοχεύει στη διακοπή κάθε πιθανού υπεύθυνου φαρμάκου και, επί δευτεροπαθούς AAA, στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου. Η AAA μπορεί να εμφανιστεί ως επείγουσα κατάσταση, κυρίως σε ασθενείς με καρδιακή νόσο, οπότε η μετάγγιση μετά επικοινωνία με την τράπεζα αίματος μπορεί να είναι απαραίτητη για την επιβίωση του ασθενούς. Η χορήγηση φυλλικού οξέος είναι απαραίτητη λόγω αυξημένων αναγκών αιμοποίησης για την αντιρρόπηση της αιμόλυσης.³⁰

1. Κορτικοειδή

Τα κορτικοειδή είναι η συνιστώμενη θεραπεία πρώτης γραμμής αποδίδοντας κλινικές ανταποκρίσεις στο 60-80% των ασθενών. Ο τρόπος δράσης τους δεν είναι σαφής. Φαίνεται ότι προκαλούν ελάττωση της σύνθεσης του αυτοαντισώματος, επιπλέον όμως ελαττώνουν και τη σύνδεση των ευαισθητοποιημένων ερυθρών στο ΔΕΣ και επομένως την απομάκρυνσή τους. Η συνήθης αρχική δόση πρεδνιζόνης είναι 1mg/kg ΣΒ.⁷ Σε βαρείες καταστάσεις μπορεί να χορηγηθεί μεθυλπρεδνιζολόνη 100-200 mg i.v. διαιρεμένη σε δόσεις τις πρώτες 24 ώρες.^{30,31} Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση δεν έχει τεκμηριωθεί. Επί ανταπόκρισης η τιμή της Hb αυξάνεται συνήθως εντός 1-3 εβδομάδων.⁷

Μετά από 3-4 εβδομάδες και εφ' όσον έχει επιτευχθεί ανταπόκριση, δηλαδή η Hb είναι $\geq 10\text{g/dl}$, η δόση μπορεί να μειωθεί σταδιακά σε 20-30 mg πρεδνιζόνης/ημέρα σε διάστημα μερικών εβδομάδων και εν συνεχεία βραδύτερα, κατά 2-2.5 mg/μήνα, εφ' όσον η ανταπόκριση διατηρείται. Εφ' όσον ο ασθενής μείνει για αρκετό χρονικό διάστημα σε δόση 5 mg πρεδνιζόνης και οι δείκτες αιμόλυσης έχουν ομαλοποιηθεί, μπορεί να γίνει απόπειρα διακοπής των κορτικοειδών, ακόμη και εάν η Coombs παραμένει θετική. Η χορήγηση χαμηλών δόσεων μέρα παρ' ημέρα πιθανώς μετριάξει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοειδών.⁷ Αν και τα κορτικοειδή μπορούν να διακοπουν τελείως με «ίαση» της νόσου έως και στο 20% των ασθενών, πολλοί ασθενείς απαιτούν κάποια δόση συντήρησης για τον έλεγχο της AAA: Περίπου 50% χρειάζονται δόσεις έως και 15 mg πρεδνιζόνης/ημέρα, που είναι η μέγιστη καλά ανεκτή δόση για μεγάλο χρονικό διάστημα, ενώ έως και 20% απαιτούν ακόμη μεγαλύτερες δόσεις συντήρησης.⁷ Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για μήνες μετά τη διακοπή της θερα-

πείας για πιθανή υποτροπή, που συμβαίνει στο 50% παρά την αρχική ανταπόκριση.

Επί χορήγησης κορτικοειδών συνιστάται έλεγχος και αγωγή για οστεοπόρωση καθώς και στενή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης κυρίως σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Αν και δεν υπάρχει σύσταση για προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με οξεία αιμόλυση, ο κίνδυνος θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής είναι αυξημένος, ιδίως επί AAA με αντιπηκτικό του λύκου ή υποτροπιάζουσα AAA μετά σπληνεκτομή.⁷

Επί μη ανταπόκρισης στα κορτικοειδή εντός 2-4 εβδομάδων ή ανάγκης αυξημένων δόσεων σε χρόνια βάση (απόλυτη ένδειξη >15 mg πρεδνιζόνης/ημέρα και σχετική δόσεις μεταξύ 15 mg και 0.1 mg/kg) ή υποτροπής ενδείκνυται η μετάβαση στην επόμενη γραμμή θεραπείας που είναι η σπληνεκτομή και το Rituximab.^{7,30}

2. Σπληνεκτομή

Η σπληνεκτομή παραμένει έως σήμερα η πλέον ενδεδειγμένη θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς που δύνανται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Ο μηχανισμός δράσης είναι διπλός, διότι ο σπλήνας είναι η κύρια θέση εξωαγγειακής αιμόλυσης αλλά και θέση παραγωγής αντισωμάτων. Περίπου 60-70% των ασθενών ανταποκρίνονται στη σπληνεκτομή, αρκετοί όμως υποτροπιάζουν μήνες ή χρόνια μετά.^{32,33} Αυτοί χρειάζονται μακροχρόνια συντήρηση με στεροειδή σε χαμηλότερες όμως δόσεις από αυτές που απαιτούνταν πριν τη σπληνεκτομή. Η επέμβαση έχει χαμηλή νοσηρότητα και μπορεί να γίνει με ασφάλεια λαπαροσκοπικά με θνητότητα 0.5%.^{7,34} Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, πιθανώς και μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο.⁷ Ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων ελαττώνεται με τον προεγχειρητικό εμβολιασμό για τον πνευμονιόκοκκο (επανάληψη ανά 5 έτη), το μηνιγγιτιδόκοκκο και τον αιμόφιλο, ενώ υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων επί μακρόν και πολύ μικρός κίνδυνος ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης.^{7,30,35}

Στη δευτεροπαθή AAA, η σπληνεκτομή γενικά δεν προτείνεται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής και φυλάσσεται για αργότερα με εξαίρεση το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης και την κοινή ποικίλουσα ανοσοανεπάρκεια.⁷

3. Μονοκλωνικά Αντισώματα (Rituximab)

Το Rituximab έχει καλά τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στην ανθεκτική AAA σε σχήμα είναι 375 mg/m² εβδομαδιαίως για 4 δόσεις, με συνολικές ανταποκρίσεις έως και 80%.^{7,36-43} Χαμηλές δόσεις (100 mg εβδομαδιαίως ανεξαρτήτως επιφάνειας σώματος για 4 δόσεις) σε συνδυασμό με κορτικοειδή μπορεί να είναι αποτελεσματικές και πολύ λιγότερο δαπανηρές.⁴⁴ Οι ασθενείς που ελάμβαναν κορτικοειδή πριν το Rituximab πρέπει να

συνεχίζουν μέχρι να επιτευχθούν τα πρώτα αποτελέσματα. Το Rituximab μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που λόγω συννοσηρότητας δεν μπορούν να υποβληθούν σε σπληνεκτομή ή που την αρνούνται. Στους λοιπούς ασθενείς ακόμη και αν υπάρξει ανταπόκριση, η σπληνεκτομή δεν πρέπει να ματαιώνεται καθώς στην AAA, σε αντίθεση με την αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για μακροχρόνιες πλήρεις υφέσεις. Επίσης προτιμάται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε δευτεροπαθή AAA σε έδαφος B-ΧΛΛ ή B-μη-Hodgkin λεμφωμάτων (μόνο ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία) καθώς και μετά από αλλογενή μεταμόσχευση.⁷ Δεν είναι γνωστό εάν για την διατήρηση του αποτελέσματος χρειάζονται επαναληπτικές δόσεις ή εάν οι ασθενείς καθίστανται ανθεκτικοί μετά από επαναλαμβανόμενες θεραπείες, θεωρείται όμως ότι μπορεί να επαναχορηγηθεί σε περίπτωση υποτροπής, ιδίως επί μακράς αρχικής ύφεσης.^{7,41-45} Το Rituximab δεν έχει επίσημη ένδειξη στην AAA. Παρά τα θετικά αποτελέσματα των μελετών, απαιτείται περισσότερη εμπειρία στη συγκεκριμένη νόσο. Μεταξύ των ανεπιθυμητών ενεργειών περιλαμβάνεται η αναζωπύρωση λανθάνουσας ηπατίτιδος Β, που χρήζει πρόληψης, και η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, η οποία ωστόσο έχει αναφερθεί μόνο σε 2 ασθενείς με AAA

Το anti-CD52 αντίσωμα Alemtuzumab (Campath-1H), μόνο ή σε συνδυασμό με μικρή δόση Rituximab μπορεί να αποτελέσει επιλογή μόνο σε εξαιρετικά ανθεκτικούς ασθενείς λόγω της επακόλουθης βαρείας ανοσοκαταστολής.⁴⁶

4. Ανοσοσοκατασταλτικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες

Δρούν μειώνοντας την παραγωγή του αντισώματος και αποτελούν άλλη μια θεραπευτική επιλογή για ασθενείς στους οποίους αποτυγχάνουν τα κορτικοειδή και/ή η σπληνεκτομή ή δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για σπληνεκτομή ή η αναγκαία δόση συντήρησης με κορτικοειδή είναι >15 mg/ημέρα.³⁰ Ανταποκρίσεις αναμένονται σε ποσοστό 40-60%.

Συχνότερα χρησιμοποιούνται η αζαθειοπρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη. Συνήθως απαιτείται τουλάχιστον 1 μήνας για να αναδειχθεί μετρητό αποτέλεσμα. Η θεραπεία δεν πρέπει να συνεχίζεται για >4 μήνες, εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση. Η αζαθειοπρίνη χορηγείται σε αρχική δόση 100-150 mg/ημέρα p.o. και η κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 100 mg/ημέρα p.o. ή 500-700 mg κάθε 3-4 εβδομάδες i.v. Δόκιμη θεωρείται η δόση που προκαλεί πτώση του αριθμού των λευκών σε $\sim 3 \times 10^9/L$. Ειδικά στον ΣΕΛ και την ελκώδη κολίτιδα, η αζαθειοπρίνη θεωρείται αποδεκτή θεραπεία δεύτερης γραμμής.⁷ Υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης (50 mg/kg/ ιδανικού βάρους/ημέρα i.v. για 4 ημέρες) μπορεί να είναι αποτελεσματικές σε βαρεία προθεραπευμένους ασθενείς.⁴⁷

Η δαναζόλη είναι επίσης αποτελεσματική σε ορισμένους ασθενείς. Έχουν περιγραφεί ποσοστά ανταπόκρισης 60-80%, τα οποία όμως χρήζουν επιβεβαίωσης σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών.⁷

Άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί με σχετικά καλά αποτελέσματα είναι η κυκλοσπορίνη Α (αρχική δόση 5-10 mg/kg ημερησίως, διαιρεμένη σε 2 δόσεις και ακολούθως τροποποίηση ανάλογα με την ανταπόκριση, αρτηριακή πίεση, κρεατινίνη και ηλεκτρολύτες) και το mycophenolate mofetil (MMF, αρχική δόση 500-1000 mg ημερησίως, διαιρεμένη σε 2 δόσεις).⁴⁸ Έχει χρησιμοποιηθεί επίσης ως γέφυρα, χωρίς μεγάλη εμπειρία, η βινκριστίνη, με την οποία μπορεί να επιτευχθεί παροδική αλλά πολύ γρήγορη ύφεση.

5. Άλλοι Χειρισμοί

Η χορήγηση ενδοφλεβίως ανοσοσφαιρίνης έχει χρησιμοποιηθεί εκτός επίσημης ένδειξης στην ανθεκτική στα κορτικοειδή ή/και τη σπληνεκτομή ΑΑΑ αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο ενθαρρυντικά όπως στην αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα.^{7,49} Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως μέρος της αρχικής θεραπείας σε πολύ σοβαρή νόσο και σε υπερδιπλάσια της συνήθους δόση (1000 mg/kg/ημέρα για 5 ημέρες). Το ποσοστό ανταπόκρισης είναι μόνο 40% και το αποτέλεσμα παροδικό.

Η π्लाσμαφαίρεση έχει χρησιμοποιηθεί αλλά έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα, διότι τυπικά η αιμόλυση από IgG αντισώματα είναι εξωαγγειακή. Σε κεραυνοβόλο αιμόλυση μπορεί περιστασιακά να βοηθήσει τον ασθενή μέχρι η βασική θεραπεία να αρχίσει να δρα.⁵⁰

6. Μεταγγίσεις

Οι μεταγγίσεις αίματος δεν αντενδείκνυνται στην ΑΑΑ αλλά περιορίζονται μόνο σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή αναμίας. Τα θερμά αυτοαντισώματα είναι πανσυγκολλητίνες και δυσκολεύουν τον ορολογικό έλεγχο στην αιμοδοσία, αφού μπορεί να συγκαλύψουν την ταυτόχρονη παρουσία αλλοαντισώματος, έτσι ώστε όλες οι μονάδες να εμφανίζονται ασύμβατες ανεξάρτητα από το εάν υπάρχει ή όχι αλλοαντίσωμα. Το άλλο αντίσωμα -και όχι το αυτοαντίσωμα- μπορεί να προκαλέσει μείζονα αντίδραση στη μετάγγιση, εάν δε γίνει αντιληπτό. Η διαδικασία ανεύρεσης και ταυτοποίησης του αλλοαντισώματος σε ασθενείς με αυτοαντισώματα απαιτεί περισσότερο χρόνο. Όταν απαιτείται μετάγγιση πριν τα αποτελέσματα να είναι διαθέσιμα, θα χρησιμοποιηθούν οι λιγότερο ασύμβατες μονάδες και η μετάγγιση θα γίνει αργά, με κατάλληλη προετοιμασία και στενή παρακολούθηση για σημεία ενδαγγειακής αιμόλυσης.^{51,52} Στις περισσότερες περιπτώσεις τα ερυθρά του δότη καταστρέφονται με τον ίδιο ρυθμό με τα αυτόλογα ερυθρά, εκτός αν υπάρχει ειδικότητα του αυτοαντισώματος, οπότε θα πρέπει να χορηγούνται ει δυνατόν ερυθρά χωρίς το επί-

μαχο αντιγόνο. Ωστόσο, σπανιότερα, οι μεταγγίσεις μπορεί να προκαλέσουν επιπλέον παραγωγή αντισώματος και επιδείνωση της αιμόλυσης.

7. Δευτεροπαθής ΑΑΑ

Πέραν όσων ήδη αναφέρθηκαν, οι ειδικότερες επιλογές για τις διάφορες περιπτώσεις δευτεροπαθούς ΑΑΑ δίδονται στην ανασκόπηση των Lechner και Jagger.⁷

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΨΥΧΡΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Αιτιολογία-Επιδημιολογία

Το σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών παρουσιάζεται σε χρόνια μορφή που είναι η συχνότερη ή οξεία μορφή που συνήθως εμφανίζεται σε παιδιά και εφήβους μετά από λοίμωξη.² Ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο διαχωρίζεται επίσης σε πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές. Η πρωτοπαθής χρόνια μορφή (πρωτοπαθής νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών; primary cold agglutinin disease, PCAD), στην οποία δεν αναδεικνύεται «επίσημο» υποκείμενο νόσημα, εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες με κορυφή στην 7η δεκαετία της ζωής και ελαφρά επικράτηση των γυναικών.^{2,53-56} Η πρωτοπαθής νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών αντιπροσωπεύει περίπου το 13-16% των περιπτώσεων ΑΑΑ.^{2,53,54} Η ετήσια επίπτωσή της είναι 1/1.000.000, ενώ ο επιπολασμός της 16/1.000.000.^{54,55} Πρόκειται κατ' ουσίαν για ένα Β-μονοκλωνικό νόσημα, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μονοκλωνικών IgM (τυπικά κ) αυτοαντισωμάτων στα πλαίσια IgM-MGUS ή «λανθάνοντος» Β-λεμφώματος (τυπικά λεμφοπλασματοκυτταρικού ή οριακής ζώνης) με διήθηση μυελού αλλά χωρίς εμφανή κλινικά ευρήματα.⁷ Ως εκ τούτου απαιτεί αρνητική κλινική εξέταση και απεικονιστικό έλεγχο για λέμφωμα.⁵⁴ Η νόσος έχει σταθερή κλινική πορεία με πολύ σπάνιες περιπτώσεις (3-4%) μετατροπής σε διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα. Οι κύριες δευτεροπαθείς αιτίες του συνδρόμου ψυχροσυγκολλητινών είναι τα «επίσημα» λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα και οι λοιμώξεις. Τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (π.χ. μακροσφαιριναιμία Waldenström, λεμφώματα, Β-ΧΛΛ) τυπικά προκαλούν χρόνια νόσο. Το σύνδρομο επίσης μπορεί να συνδυάζεται με συμμαγή νεοπλασμάτων, όπως το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονος, μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου ή των επινεφριδίων, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και μεικτοί όγκοι της παρωτίδος. Συχνότερα λοιμώδη αίτια είναι η πνευμονία από μυκόπλασμα και η λοιμώδης μονοπυρήνωση, που προκαλούν μάλλον παροδικό σύνδρομο. Έχουν επίσης ενοχοποιηθεί και άλλοι λοιμογόνοι παράγοντες, όπως οι αδενοϊοί, ο κυτταρομεγαλοϊός, οι ιοί της γρίπης, ο έρπητας ζωστήρας και ο HIV, η *Listeria monocytogenes*, η *Legionella* και το *treponema pallidum*.

Παθοφυσιολογία

Η διαδικασία ξεκινά όταν τα ψυχρά αντισώματα συνδέονται με τα ερυθρά στην περιφέρεια του σώματος, που είναι ψυχρότερη. Αφού η θερμοκρασία στα άκρα ποικίλει μεταξύ 28 και 31°C, τα ψυχρά αντισώματα που έχουν μεγάλο θερμοκτικό εύρος, πέραν των 30°C, μπορεί να αποτελούν αιτία χρόνιας αιμόλυσης. Οι ψυχροσυγκολλητίνες με χαμηλότερο θερμοκτικό εύρος απαιτούν αποκλειστικά ψυχρό περιβάλλον για να συνδεθούν με τα ερυθρά. Τα IgM αυτοαντισώματα συγκολλούν τα ερυθρά, καθιλώνουν/ενεργοποιούν τον παράγοντα C1 και πυροδοτούν τον κλασσικό καταρράκτη του συμπληρώματος. Η C1-εστεράση ενεργοποιεί τους παράγοντες C2 και C4 με παραγωγή κονβερτάσης του C3. Έτσι, ο παράγον C3 διασπάται και το κλάσμα C3b εναποτίθεται στην επιφάνεια των ερυθρών.⁵⁴ Όταν τα ερυθρά επαναθερμαίνονται αποσυγκολλώνται και οι ψυχροσυγκολλητίνες αποσυνδέονται αλλά το C3b παραμένει συνδεδεμένο. Στη συνήθη χρόνια κατάσταση (steady-state), τα επενδεδυμένα με C3b ερυθρά απομακρύνονται από το ΔΕΣ του ήπατος (εξωαγγειακή αιμόλυση). Οι πιο υψηλές θερμοκρασίες της κεντρικής κυκλοφορίας διευκολύνουν την αιμόλυση, διότι πρωτίστως μειοδοποιούν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και δευτερευόντως προκαλούν φαύλο κύκλο με το διαχωρισμό των ψυχροσυγκολλητινών από τα ερυθρά και την εκ νέου σύνδεσή τους στην ψυχρότερη περιφέρεια. Η κατανάλωση των παραγόντων του συμπληρώματος περιορίζει την αιμόλυση. Εάν κατά την ενεργοποίηση του συμπληρώματος το C3b ενεργοποιήσει τον παράγοντα C5, σχηματίζεται το Membrane Attack Complex (MAC) και προσβάλλεται η μεμβράνη των ερυθρών, με συνέπεια η αιμόλυση να είναι ενδοαγγειακή, όπως συμβαίνει στις εξάρσεις της νόσου.

Τα ψυχρά αντισώματα συνήθως έχουν ειδικότητα έναντι του συστήματος *Ii*, και κατά 90% κατευθύνονται έναντι του I αντιγόνου. Η συγκέντρωση της επιφάνειας των ερυθρών για τα *I/i* αντιγόνα είναι αντιστρόφως ανάλογη για το καθένα: δηλ. τα νεογνικά ερυθρά εκφράζουν πιο έντονα το *i*, ενώ μετά τους 8 μήνες βρεφικής ζωής κυρίως εκφράζεται το I. Επομένως, οι πίνακες με τα γνωστά RBCs θα ανιχνεύουν anti-I συγκολλητίνες, ενώ η ανίχνευση anti-*i* απαιτεί RBCs από ομφάλιο λώρο.⁵³ Ειδικότητα για το I αντιγόνο παρατηρείται στη πρωτοπαθή νόσο εκ ψυχροσυγκολλητινών και στο δευτεροπαθές σύνδρομο από λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα και από μυκόπλασμα της πνευμονίας. Οι anti-*i* συγκολλητίνες ανιχνεύονται στη λοιμώδη μονοπυρήνωση, σε λοίμωξη από CMV και σε λεμψώματα.^{57,58} Σε σπάνιες περιπτώσεις τα ψυχρά αντισώματα έχουν ειδικότητα έναντι του Pr αντιγόνου.

Κλινικές Εκδηλώσεις

Τα συμπτώματα και σημεία που εμφανίζουν οι ασθε-

νείς με σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών σχετίζονται με την αναιμία, την αιμόλυση και την έκθεση στο ψύχος.

Ασθενείς με πρωτοπαθή νόσο εκ ψυχροσυγκολλητινών ή δευτεροπαθές σύνδρομο που οφείλεται σε λεμφοϋπερπλαστική νόσο, συχνά εμφανίζουν ήπια χρόνια αιμολυτική αναιμία αν και η έντασή της ποικίλει ευρύτατα μεταξύ των ασθενών και μπορεί να επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής.^{53,54} Η πορεία συνήθως είναι σταθερή αλλά οξεία επεισόδια αιμόλυσης με αιμοσφαιριναιμία και αιμοσφαιρινουρία εμφανίζονται συχνότερα κατά τους χειμερινούς μήνες καθώς και κατά την πορεία εμπυρέτων νοσημάτων. Το τελευταίο οφείλεται στην αύξηση των επιπέδων, και επομένως του διαθέσιμου, συμπληρώματος λόγω της φλεγμονής. Αντιστρόφως, είναι γνωστό ότι τα επίπεδα του συμπλήρωματος, στην χρόνια σταθερή κατάσταση, είναι ελαττωμένα λόγω της συνεχούς κατανάλωσης. Οι ασθενείς με σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών μπορεί να έχουν ίκτερο. Η παρουσία σπληνομεγαλίας ή λεμφαδενοπάθειας επιβάλλει περαιτέρω διερεύνηση για υποκείμενο «επίσημο» λέμφωμα.

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με διαταραχές της κυκλοφορίας στο ψύχος, εάν καταγραφούν προσεκτικά, αφορούν έως και 90% των ασθενών, με βαρύτητα που ποικίλλει από ακροκυάνωση έως σοβαρό φαινόμενο Raynaud.^{54,56} Σπάνια, η συγκόλληση των ερυθρών είναι τόσο σοβαρή ώστε να προκαλέσει αγγειακή απόφραξη και νέκρωση.

Η κλινική εικόνα της λοιμώδους δευτεροπαθούς μορφής του συνδρόμου βελτιώνεται με την ανοσολογική απάντηση στο λοιμογόνο παράγοντα. Τα συμπτώματα εμφανίζονται 2-3 εβδομάδες μετά την έναρξη της λοίμωξης και υφίστανται αυτόματα 2-3 εβδομάδες αργότερα. Τυπικά, οι ασθενείς εμφανίζονται με ωχρότητα και ίκτερο αλλά σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί μεγάλου βαθμού αιμοσφαιρινουρία και παροδική νεφρική ανεπάρκεια. Τα αντισώματα που παράγονται είναι ολιγοκλωνικά, συνήθως έχουν χαμηλό τίτλο και εξαφανίζονται σε 2-3 μήνες.

Εργαστηριακά Ευρήματα

Η διάγνωση του χρονίου συνδρόμου εκ ψυχροσυγκολλητινών απαιτεί την ανάδειξη χρόνιας αιμολυτικής αναιμίας, τίτλου ψυχροσυγκολλητινών $\geq 1/64$ στους 4°C και τυπικά ευρήματα στην αντίδραση Coombs (ιδέ κατωτέρω).

Βασικός Εργαστηριακός Έλεγχος

Οι ψυχροσυγκολλητίνες συγκολλούν τα ερυθρά και περιπλέκουν την εικόνα του επιχρίσματος και τις μετρήσεις των ερυθρών και των ερυθροκυτταρικών δεικτών στους αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές. Η διαπίστωση «εξαιρετικά περίεργων» μετρήσεων όσον αφορά την ερυθρά σειρά παραπέμπει σε σύνδρομο ψυχροσυ-

γκολλητινών. Η συγκόλληση των ερυθρών πλασματικά αυξάνει το μέσο όγκο ερυθρών (MCV), ενώ χαρακτηριστικά μειώνεται ο αριθμός των ερυθρών. Τα ευρήματα αυτά διαπιστώνεται ότι είναι πλασματικά με την εξέταση του επιχρίσματος του αίματος που θα αποκαλύψει την συγκόλληση και με την εξέταση των ιστογραμμάτων από τον αυτόματο αναλυτή, στα οποία πληθυσμοί ερυθρών εμφανίζονται με MCV 2 ή 3 φορές μεγαλύτερο από τα φυσιολογικά ερυθρά του ασθενούς. Αυτά τα παθολογικά ευρήματα εξαφανίζονται όταν το δείγμα θερμομανθεί, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία ψυχοσυγκολλητινών και όχι το σχηματισμό rouleaux.

Κατά τα άλλα στο σύνδρομο ψυχοσυγκολλητινών παρατηρούνται τα γνωστά εργαστηριακά ευρήματα αιμόλυσης (πίνακας 1). Η αναιμία στο χρόνιο σύνδρομο είναι συνήθως ήπια έως μέτρια (διάμεση τιμή 8.9 g/dL σε μία μελέτη). Σε σοβαρές όμως περιπτώσεις και κυρίως κατά τις εξάρσεις, η αναιμία είναι βαρύτερη και μπορεί να υπάρχουν στοιχεία ενδαγγειακής αιμόλυσης. Τα λευκά και τα αιμοπετάλια είναι φυσιολογικά. Το επίχρισμα αναδεικνύει συγκόλληση, πολυχρωματοφιλία, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση και σφαιροκυττάρωση.^{53,58} Στην πρωτοπαθή νόσο εκ ψυχοσυγκολλητινών η ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων συνήθως αποκαλύπτει την παρουσία μονοκλωνικής IgM πρωτεΐνης, ενώ, όταν είναι αρνητική, το εύρημα είναι αντιληπτό στην ανοσοκαθίλωση.

Η εξέταση του μυελού περιλαμβάνεται στη διαγνωστική προσέλαση της χρόνιας νόσου εκ ψυχοσυγκολλητινών καθώς, εκτός από την αντιδραστική υπερπλασία της ερυθράς σειράς, σχεδόν στο σύνολο των ασθενών -με ανοσοιστοχημεία ή κυτταρομετρία ροής- ανευρίσκονται μονοκλωνικές λεμφοπλασματοκυτταρικές αθροίσεις. Μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα ενδεικτικά Β-λεμφώματος ανευρίσκονται σε ποσοστό >75% και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι συμβατά με λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα. Οι ασθενείς με χρόνια πρωτοπαθή νόσο εκ ψυχοσυγκολλητινών και ένα χαμηλής κακοηθείας χρόνιο λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα στο μυελό, εκτός από τις πολύ σπάνιες περιπτώσεις μετατροπής, παραμένουν σταθεροί για δεκαετίες, χωρίς κλινικές ενδείξεις λεμφώματος.

Αντίδραση Coombs

Το σύνδρομο ψυχοσυγκολλητινών τυπικά οφείλεται σε IgM (σπάνια IgG ή IgA) αντισώματα και στο συμπλήρωμα.^{55,59} Σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν θετική άμεση Coombs με anti-C3. Το αποτέλεσμα για anti-IgM είναι αρνητικό, διότι τα IgM αυτοαντισώματα διαχωρίζονται από τα ερυθρά ύστερα από τη σύνδεση με το συμπλήρωμα και δεν ανιχνεύονται *in vitro*. Τα ψυχρά αυτοαντισώματα στην πρωτοπαθή νόσο εκ ψυχοσυγκολλητινών ή στο δευτεροπαθές σύνδρομο επί λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων τυπικά είναι μονοκλωνικά IgM, η ελαφρά

άλυσος είναι κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, κάππα^{55,56} και η βαρεία αλυσίδα σχεδόν πάντα χρησιμοποιεί το γονίδιο V(H)4-34.^{56,58,60}

Ψυχοσυγκολλητίνες

Το δείγμα για τιτλοποίηση των ψυχοσυγκολλητινών λαμβάνεται και διατηρείται στους 37°C έως ότου σχηματιστεί ο θρόμβος, οπότε αφαιρείται και συλλέγεται ο ορός. Ο τίτλος των ψυχοσυγκολλητινών στον ορό ποικίλλει πολύ μεταξύ των ασθενών. Στον ίδιο ασθενή ο τίτλος μπορεί να παραμείνει σταθερός για πολλά χρόνια. Αύξηση του τίτλου μπορεί να παρατηρηθεί στις σπάνιες περιπτώσεις μετατροπής σε λέμφωμα υψηλής κακοηθείας πριν ακόμη υπάρξουν άλλες εκδηλώσεις της μετατροπής (πχ λεμφοαδενοπάθεια).⁶¹

Ψυχοσυγκολλητίνες ανιχνεύονται σε χαμηλό τίτλο και σε υγιείς ενήλικες αν η εξέταση πραγματοποιηθεί στους 0-4°C (<1/40 σχεδόν σε όλους τους φυσιολογικούς μάρτυρες και συνήθως <1/10). Ο τίτλος των ασθενών με σύνδρομο ψυχοσυγκολλητινών είναι >1/1000 αλλά μπορεί να φτάσει και 1/50.000 ή περισσότερο. Αν και αιμόλυση μπορεί να παρατηρηθεί και με σημαντικά χαμηλότερους τίτλους, κλινικώς σημαντικά ως επί το πλείστον θεωρούνται τα ψυχρά αντισώματα με τίτλο >1/512.^{7,56}

Εξ' ορισμού τα ψυχρά αυτοαντισώματα αντιδρούν πιο ισχυρά στους 0-4°C. Στις παθολογικές περιπτώσεις όμως χαρακτηρίζονται από μεγάλο θερμοκτικό εύρος, το οποίο είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης αιμόλυσης συγκριτικά με τον τίτλο του αντισώματος.

Θεραπεία

Η θεραπεία εξαρτάται από την αιτιολογία και τη βαρύτητα του συνδρόμου. Φαρμακευτική αγωγή απαιτείται σε συμπτωματική αναιμία, εξάρτηση από μεταγγίσεις και σημαντικά συμπτώματα περιφερικής ισχαιμίας (κυκλοφορικές διαταραχές).

Αποφυγή ψύχους

Οι περισσότεροι ασθενείς με πρωτοπαθή νόσο εκ ψυχοσυγκολλητινών έχουν μόνο ήπια αναιμία, γι' αυτό η αποφυγή του ψύχους είναι η μόνη απαραίτητη θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ συνιστάται συμπληρωματική αγωγή με φυλλικό οξύ.^{2,54}

Κυτταροτοξική θεραπεία

Ασθενείς με σοβαρή αιμόλυση μπορεί να ωφεληθούν από θεραπεία με χλωραμβουκίλη ή κυκλοφωσφαμίδη που στοχεύουν στη μείωση της παραγωγής του αντισώματος. Η χλωραμβουκίλη χορηγείται σε αρχική δόση 2-4 mg/ημέρα p.o. και η κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 100-150 mg/ημέρα p.o. συνεχώς. Οι δόσεις ρυθμίζονται κατά την

πορεία ανάλογα με τη μυελοτοξικότητα. Η κυκλοφωσφαιμίδη μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε υψηλότερες δόσεις για 4 ημέρες κάθε 2-3 εβδομάδες. Η θεραπεία μπορεί να συνδυασθεί με κορτικοειδή αλλά τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι χαμηλά. Οι ασθενείς με «επίσημο» λέμφωμα θα λάβουν την ενδεδειγμένη θεραπεία που θα οδηγήσει και στη θεραπεία της αιμόλυσης.⁵⁴

Rituximab

Το Rituximab αποτελεί αποτελεσματική και καλά ανεκτή θεραπεία για τους ασθενείς με πρωτοπαθή νόσο εκ ψυχροσυγκολλητινών είτε ως θεραπεία πρώτης γραμμής είτε μετά από αποτυχία άλλων συμβατικών θεραπειών. Έχει χορηγηθεί με επιτυχία μόνο ή σε συνδυασμό με φλουνταραμπίνη. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στη μονοθεραπεία με Rituximab είναι 50-60% με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης της τάξεως του 1 έτους,^{55,56,62,63} ενώ η προσθήκη φλουνταραμπίνης p.o. για 4 κύκλους ανά 28 ημέρες φαίνεται να αυξάνει τη διάρκεια –και ίσως το βάθος και τα ποσοστά- ανταπόκρισης.⁶⁴ Οι ασθενείς που υποτροπιάζουν συχνά ανταποκρίνονται στην επαναχορήγηση Rituximab, ενώ ο συνδυασμός Rituximab-φλουνταραμπίνης μπορεί να είναι αποτελεσματικός σε ασθενείς ανθεκτικούς στη μονοθεραπεία με Rituximab. Το Rituximab έχει χορηγηθεί επίσης σε μικρή δόση (100 mg ανά εβδομάδα για 4 δόσεις) σε συνδυασμό με κορτικοειδή.⁴⁴ Δεδομένης της αναποτελεσματικότητας των άλλων μορφών θεραπείας, το Rituximab αποτελεί την προτεινόμενη θεραπεία πρώτης γραμμής, παρ' ότι τυπικά είναι εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων.^{7,54}

Πλασμαφαίρεση

Επειδή τα IgM ψυχρά αντισώματα έχουν ενδαγγειακή κατανομή, η πλασμαφαίρεση μπορεί να προσφέρει προσωρινή βελτίωση σε σοβαρή αιμόλυση και να χρησιμοποιηθεί προφυλακτικά για χειρουργικές επεμβάσεις που απαιτούν έκθεση σε ψύχος.² Ωστόσο, επειδή η πλασμαφαίρεση δεν έχει καμμία επίδραση στην παραγωγή ψυχροσυγκολλητινών, καλό είναι να συνδυάζεται με κυτταροτοξική/ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Μεγάλη προσοχή χρειάζεται επίσης κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης, ώστε να μη μειωθεί η θερμοκρασία του αίματος και αυξηθεί η αιμόλυση.^{65,66}

Άλλες Θεραπείες

Θεραπείες που είναι αποτελεσματικές στην AAA θερμού τύπου, γενικά έχουν ελάχιστη θεραπευτική αξία στο σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών.^{54,66} Τα ποσοστά ανταπόκρισης στα κορτικοειδή είναι ~15%. Κυρίως φαίνεται να αποδίδουν σε περιπτώσεις όπου τα αντισώματα βρίσκονται σε χαμηλούς τίτλους ή έχουν μεγάλο θερμικό εύρος. Η σπληνεκτομή γενικά δεν αποδίδει, διότι η εξωαγγεια-

κή αιμόλυση εδώ γίνεται κατ' εξοχήν στο ήπαρ. Κάποιοι ασθενείς ωφελούνται από μικρές δόσεις ερυθροποιητίνης με σκοπό να διατηρούν αυξημένο ρυθμό παραγωγής ερυθρών. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη-α έχει χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα σε μικρό αριθμό ασθενών. Επίσης υπάρχουν αναφορές για την αποτελεσματικότητα του Eculizumab,^{67,68} του Bortezomib⁶⁹ και του συνδυασμού Rituximab-μπενδαμουστίνης.⁷⁰

Μεταγγίσεις

Οι μεταγγίσεις πρέπει να γίνονται με φειδώ, διότι μπορεί να ενισχύσουν την αιμόλυση και κυρίως διότι οι ψυχροσυγκολλητίνες προκαλούν διαγνωστικά προβλήματα στην τυποποίηση και διασταύρωση των μονάδων στην αιμοδοσία, οπότε χορηγούνται οι λιγότερο ασύμβατες μονάδες με υπαρκτό κίνδυνο ύπαρξης μη ανιχνεύσιμου αλλοαντισώματος. Όλες οι εξετάσεις πρέπει να γίνονται σε θερμοκρασία 37°C για να μειωθεί η επίδραση των ψυχρών αντισωμάτων και να ανιχνευθούν πιθανά αλλοαντισώματα. Δεδομένου ότι δότες αρνητικοί για το αντιγόνο I είναι πάρα πολύ σπάνιοι και τα περισσότερα ψυχρά αντισώματα είναι anti-I, οι μεταγγίσεις πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για ασθενείς με σοβαρά υποκείμενα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η μετάγγιση γίνεται πάντα με πλυμένα ερυθρά με σκοπό την ελάττωση του φορτίου του εξωγενώς χορηγούμενου συμπληρώματος προς αποφυγήν επιδείνωσης της αιμόλυσης. Ο κίνδυνος για επιπλέον αιμόλυση από τη μετάγγιση μπορεί να μειωθεί με τη θέρμανση του αίματος στους 37°C και με τη διατήρηση του ασθενούς σε θερμό περιβάλλον.^{51,52}

Δευτεροπαθές σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών

Στο δευτεροπαθές σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών συχνά δεν απαιτείται θεραπεία. Όταν όμως η αιμόλυση είναι σημαντική, συνιστάται θεραπεία με στόχο το υποκείμενο νόσημα. Επειδή τα CD20-θετικά χρόνια λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα παράγουν IgM μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη, η AAA από ψυχρά αντισώματα ανταποκρίνεται εξαιρετικά σε θεραπεία με βάση το Rituximab.⁷¹ Σε περιπτώσεις που το υποκείμενο νόσημα είναι κάποιος λοιμώδης παράγοντας μπορεί να βοηθήσουν τα αντιβιοτικά ή στους ασθενείς με πνευμονία από μυκόπλασμα η IVIG. Σε περιπτώσεις σοβαρής αιμόλυσης μπορεί να απαιτηθεί πλασμαφαίρεση, ενώ και τα υπόλοιπα υποστηρικτικά μέσα (μετάγγιση και ενυδάτωση) είναι απαραίτητα για να διατηρηθεί επαρκής αιματική ροή στους νεφρούς.

ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ ΕΚ ΨΥΧΟΥΣ (ΠΑΨ)

Η ΠΑΨ είναι μια σπάνια μορφή AAA, που αφορά περίπου 2-10% των περιπτώσεων. Είναι ένα από τα πρώτα

αιματολογικά σύνδρομα που περιγράφηκαν κλινικά, το 1872, οπότε αναγνωρίστηκε η σχέση μεταξύ των καφεκόκκινων ούρων (αιμοσφαινουρία) και της έκθεσης στο κρύο. Σύντομα ακολούθησε η συσχέτιση του συνδρόμου με την σύφιλη και η ανεύρεση του υπεύθυνου αντισώματος από τους Donath και Landsteiner.⁷²

Μορφές

Στο παρελθόν η ΠΑΨ ήταν άμεσα συνδεδεμένη με δευτερογενή ή τριτογενή σύφιλη στα πλαίσια διασταυρούμενης αντίδρασης. Σήμερα οι συχνότερες αιτίες είναι η μεταλοιμώδης και η αυτοάνοση.

Μετά από λοίμωξη η ΠΑΨ εμφανίζεται κυρίως στα παιδιά. Τυπικά ακολουθεί ιογενή λοίμωξη, συχνά ανεμυλογιά. Αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες αιμολυτικής αναιμίας στα παιδιά και συνήθως έχει οξεία παροδική πορεία. Άλλες ιογενείς λοιμώξεις που προκαλούν ΠΑΨ είναι η ιλαρά, η παρωτίτιδα, ο EBV, ο CMV, ο έρπητας ζωστήρας, οι αδενοϊοί και ο ιός ινφλουένζας Α. ΠΑΨ μπορεί επίσης να προκαλέσουν το μυκόπλασμα της πνευμονίας, ο αιμόφιλος, η E. Coli και ο εμβολιασμός για ιλαρά.⁷³

Στους ενήλικες, και σπάνια στα παιδιά, η ΠΑΨ είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας και αποτελεί χρόνιο νόσημα που διαρκεί έτη. Συχνά είναι ιδιοπαθής αλλά μπορεί να εμφανιστεί στο πλαίσιο άλλων αυτοανόσων νοσημάτων και σπάνια λεμφώματος ή Β-ΧΛΛ.

Παθοφυσιολογία

Η ΠΑΨ προκαλείται από ένα διφασικό, ψυχρού τύπου, IgG αυτοαντίσωμα (αντίσωμα Donath-Landsteiner), που είναι πάντοτε πολυκλωνικό.⁷² Το αντίσωμα έχει την ικανότητα να συνδέει αποτελεσματικά το συμπλήρωμα και ο τίτλος του ποικίλει πολύ από ασθενή σε ασθενή. Αντίθετα από τα ψυχρά IgM αντισώματα, το αντίσωμα Donath-Landsteiner δεν προκαλεί συγκόλληση των ερυθρών.

Ο μηχανισμός της αιμόλυσης είναι όμοιος με αυτόν στην νόσο εκ ψυχροσυγκολλητινών. Τα διφασικά IgG αυτοαντισώματα με τα δύο πρώτα κλάσματα του συμπληρώματος συνδέονται στα ερυθρά σε χαμηλές θερμοκρασίες, καθώς το αίμα κυκλοφορεί στην περιφέρεια. Τα υπόλοιπα κλάσματα του συμπληρώματος συνδέονται πιο αποτελεσματικά και προκαλούν λύση, όταν τα ερυθρά επιστρέψουν από την περιφέρεια σε υψηλότερες θερμοκρασίες (37°C). Ενώ το μέγιστο θερμοκτικό εύρος του αυτοαντισώματος τυπικά δεν επεκτείνεται πάνω από τους 20°C *in vitro*, αιμόλυση μπορεί να εμφανισθεί και χωρίς έκθεση στο ψύχος με αδιευκρίνιστο μηχανισμό. Σποραδικά τα αντισώματα Donath-Landsteiner μπορεί να είναι μονοφασικά, γιατί το θερμοκτικό εύρος επεκτείνεται στη θερμοκρασία του σώματος. Τα αντισώματα Donath-Landsteiner είναι ιδιαίτερος δραστικά, ώστε ακόμα και χαμηλοί τίτλοι

μπορεί να προκαλέσουν αιμόλυση.^{74,75} Τα διφασικά IgG αυτοαντισώματα συχνά επιδεικνύουν ειδικότητα. Συνήθως απευθύνονται έναντι του Ρ αντιγόνου που υπάρχει στα RBCs σχεδόν κάθε ανθρώπου.

Κλινικές Εκδηλώσεις

Στην ΠΑΨ μετά από λοίμωξη το αντίσωμα εμφανίζεται περίπου 7-10 ημέρες μετά την εμφάνιση του πυρετού και διαρκεί για 6-12 εβδομάδες. Ο μέγιστος τίτλος του αντισώματος εμφανίζεται ταχύτατα και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμολυτική αναιμία ακόμη και θάνατο, εάν δεν υπάρξει η κατάλληλη αντιμετώπιση. Η τυπική κλινική εκδήλωση της ΠΑΨ είναι η σκούρα κόκκινη έως και μελανή απόχρωση των ούρων, λόγω της αιμοσφαινουρίας που ακολουθεί την ενδαγγειακή αιμόλυση μετά από έκθεση στο ψύχος. Η έκθεση στο ψύχος μπορεί να είναι σύντομη και τα συμπτώματα ξεκινούν μέσα σε λεπτά ή ώρες. Μπορεί επίσης να υπάρχουν γενικά συμπτώματα όπως οξεία έναρξη υψηλού πυρετού, φρίκια, άλγος στην οσφυ και/ή στα κάτω άκρα, κοιλιακά άλγη καθώς και κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι, και διάρροια. Άλλα πιθανά συνοδά συμπτώματα είναι η κνίδωση στο ψύχος, αιμοδιές των άκρων και το φαινόμενο Raynaud. Η αιμοσφαινουρία υποχωρεί με την πάροδο ωρών. Τα συστηματικά συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μέσα σε λίγες ώρες.^{2,73}

Η χρόνια μορφή ΠΑΨ χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια αιμόλυσης που επιδεινώνονται μετά από έκθεση στο ψύχος.

Εργαστηριακά Ευρήματα

Το κύριο αιματολογικό εύρημα είναι η αναιμία, η βαρύτητα της οποίας ποικίλει ανάλογα με τον τίτλο και το θερμοκτικό εύρος του αντισώματος, την έκθεση σε χαμηλές θερμοκρασίες και την ηλικία. Στα παιδιά η τιμή της αιμοσφαιρίνης συχνά είναι <5g/dl. Τα ΔΕΚ μπορεί να είναι στην αρχή χαμηλά σε αριθμό. Αντίστοιχα, μπορεί να παρατηρηθεί αρχικά λευκοπενία που ακολουθείται από φυσιολογικά ή αυξημένα λευκά στη φάση της ανάρρωσης. Τα αιμοπετάλια συνήθως δεν επηρεάζονται. Στους ενήλικες η αναιμία είναι συνήθως μετρίου βαθμού, με επιδείνωση κατά τους χειμερινούς μήνες.

Το χαρακτηριστικό εύρημα είναι η αιμοσφαινουρία, που όμως δεν εμφανίζεται σε όλους τους ασθενείς. Η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει εργαστηριακά ευρήματα ενδαγγειακής αιμόλυσης (πίνακας 1) με μειωμένο συμπλήρωμα και αιμοσιδηρουρία. Στο επίχρισμα μπορεί να ανευρεθεί συγκόλληση ερυθρών, πολυχρωματοφιλία, εμπύρηνια ερυθρά, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, σφαιροκυττάρωση, και στα οξεία επεισόδια ερυθροφαγοκυττάρωση από τα πολυμορφοπύρηνια και

τα μονοκύτταρα. Τέλος, η ΠΑΨ μπορεί να προκαλέσει οξεία νεφρική ανεπάρκεια.⁷⁵

Η άμεση Coombs είναι θετική με anti-C3 και αρνητική με anti-IgG εκτός και αν πραγματοποιηθεί σε χαμηλότερες θερμοκρασίες. Η εξέταση Donath-Landsteiner αναπτύχθηκε για να ανιχνεύει διφασικά IgG αυτοαντισώματα που είναι υπεύθυνα για ΠΑΨ. Περιλαμβάνει *in vitro* εξέταση για αιμόλυση με ορό ασθενούς, πλυμένα ερυθρά γνωστής ομάδας αίματος που εκφράζουν το αντιγόνο P και νωπό ορό (ως πηγή συμπληρώματος). Ένας αριθμός δειγμάτων επωάζεται μόνο στους 0-4°C, άλλα δείγματα επωάζονται μόνο στους 37°C, και άλλα δείγματα επωάζονται πρώτα στους 0-4°C για 30 min και μετά στους 37°C για 60 min με σκοπό να ενεργοποιηθούν τα συστατικά του συμπληρώματος που συνδέονται και δρουν αργότερα. Κατά την εξέταση, εάν υπάρχει αντίσωμα, εμφανίζεται αιμόλυση. Αιμόλυση δε θα εμφανισθεί στο δείγμα που διατηρείται σταθερά στους 37°C. Η διαγνωστική αυτή δοκιμασία δεν είναι πολύ ευαίσθητη, καθώς τα φυσιολογικά ερυθρά αιμοκύτταρα δύσκολα με ανθρώπινο συμπλήρωμα. Έτσι, σε αρκετούς ασθενείς με ΠΑΨ και χαμηλούς ή μέτριους τίτλους αντισώματος, δεν τίθεται η διάγνωση. Για την αύξηση της ευαισθησίας της μεθόδου έχουν περιγραφεί άλλες μέθοδοι που όμως δεν χρησιμοποιούνται ευρέως, όπως η χρησιμοποίηση ερυθρών PNH, που εμφανίζουν μεγάλη ευαισθησία στη λύση με συμπλήρωμα.

Θεραπεία

Η θεραπεία του οξέος επεισοδίου στα παιδιά είναι κυρίως συμπτωματική, καθώς οι περισσότερες μορφές ΠΑΨ είναι αυτοπεριοριζόμενες. Περιλαμβάνει κυρίως τη διατήρηση του ασθενούς σε θερμό περιβάλλον και το συχνό έλεγχο της αιμοσφαιρίνης, διότι η αναιμία μπορεί αιφνιδίως να επιδεινωθεί. Εάν χρειάζεται μετάγγιση αίματος, ιδανικά θα έπρεπε να χορηγηθούν P-αρνητικές μονάδες, οι οποίες είναι εξαιρετικά σπάνιες. Οι P-θετικές μονάδες μπορεί να είναι αποτελεσματικές, αρκεί να χορηγούνται θερμές. Τα κορτικοειδή δεν είναι αποτελεσματικά σε όλες τις περιπτώσεις, συχνά όμως χρησιμοποιούνται σε βαριά αναιμικούς ασθενείς. Η σπληνεκτομή δεν ωφελεί. Σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις η πλασμαφαίρεση μπορεί προσωρινά να ανακόψει την αιμόλυση. Θεω-

ρητικά, λόγω της συμμετοχής του συμπληρώματος στην αιμόλυση, δραστική θεραπεία θα ήταν το eculizumab, αντίσωμα κατά του C5, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα για την χρήση του στην ΠΑΨ.^{76,77}

Στα χρόνια επεισόδια η θεραπεία είναι συνδυασμός της αποφυγής του ψύχους και της χρήσης ανοσοκατασταλτικών, αρχικά κορτικοειδών και επί αποτυχίας κυκλοφωσφαμίδης και αζαθειοπρίνης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του rituximab.⁷⁸ Η σπληνεκτομή δεν ενδείκνυται καθώς ο σπλήνας δε συμμετέχει στην παθογένεση της ΠΑΨ. Η σύφιλη πρέπει να αποκλείεται σε ασθενείς με χρόνια ΠΑΨ. Εάν υπάρχει, η θεραπεία της είναι η λύση για την αιμόλυση.

ΜΕΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ AAA

Μερικοί ασθενείς με AAA από θερμά αντισώματα μπορεί να εμφανίζουν και ψυχρά αντισώματα. Τα ψυχρά αντισώματα στην πλειονότητα τους δεν είναι κλινικώς σημαντικά, ωστόσο περιστασιακά έχουν μεγάλο θερμικό εύρος (μεγαλύτερο από 30°C) ή υψηλούς τίτλους (>1:1000 στους 0-4°C), χαρακτηριστικά δηλ. συμβατά με σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών. Οι μεικτού τύπου AAA μπορεί να είναι ιδιοπαθείς ή δευτεροπαθείς οφειλόμενες σε λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα ή ΣΕΛ. Οι ασθενείς στις περισσότερες περιπτώσεις έχουν χρόνια πορεία με εξάρσεις, κατά τις οποίες παρατηρείται επιδείνωση της αναιμίας με αιμοσφαιρίνη της τάξεως των 5.0 g/dl. Αυτές οι εξάρσεις δε φαίνεται να σχετίζονται με έκθεση στο ψύχος και δεν προκαλούν ακροκυάνωση ή φαινόμενο Raynaud.²

Η άμεση Coombs είναι θετική και για το IgG και για το C3. Στην μεικτού τύπου AAA εμφανίζονται δυσκολίες τόσο στην ανίχνευση των αντισωμάτων όσο και στη διασταύρωση. Το έκλουμα τυπικά αναδεικνύει παναντίσωμα θερμό του τύπου IgG. Το ψυχρό αντίσωμα συνήθως έχει ειδικότητα έναντι του I αντιγόνου αλλά έχει παρατηρηθεί και ειδικότητα για το i. Αν κριθεί απαραίτητη η μετάγγιση, θα επιλεγούν οι λιγότερο ασύμβατες μονάδες.

Οι μεικτού τύπου AAA ανταποκρίνονται στη θεραπεία όπως η AAA από θερμά αντισώματα. Έτσι οι ασθενείς ανταποκρίνονται στα στεροειδή και ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή ακόμα και στη σπληνεκτομή. Αν υπάρχει υποκείμενο νόσημα πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία.

Autoimmune haemolytic anaemia (AIHA)

by Flora Kontopidou¹, Helen Sinni², Theodoros P. Vassilakopoulos²

¹2nd Clinic of Internal Medicine National and Kapodistrian University of Athens, Ippokration Hospital, Athens, ²Hematology Clinic National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Goudi, Athens, Greece

ABSTRACT: AIHA is an uncommon but potentially fatal condition. It results from autoantibodies with specificity against red blood cell (RBC) antigens leading to the premature removal of red cells from the circulation. Anemia may occur if the rate of red cell removal exceeds the ability of the bone marrow to produce new red cells. AIHA may be idiopathic or secondary to drugs or underlying conditions such as lymphoproliferative disease, viral or mycoplasmal infection, or autoimmune disorders. Cases of AIHA generally are classified according to the characteristic temperature reactivity of the RBC autoantibody and include warm AIHA, cold agglutinin syndrome, paroxysmal cold hemoglobinuria and mixed-type AIHA. The diagnosis is based on the clinical presentation and a serologic work up which includes the documentation of the presence of hemolysis along with demonstration of the presence of an autoantibody and/or complement components on the surface of the patient's red cells [usually by the direct antiglobulin (Coombs') test]. The aim of treatment of AIHA is to reverse the hemolytic process either by reducing antibody production or by removing the primary site of destruction, or by reducing the interaction between splenic macrophages and the antibody-coated RBCs. Unfortunately, the evidence available for the treatment of AIHA is sparse and of low methodologic quality, based predominantly on small case series. Glucocorticoids are frequently used as the first therapy for warm AIHA. Splenectomy is the most commonly described treatment for relapsed or refractory AIHA. Other effective agents include rituximab and immunomodulatory drugs. The most useful single therapy in cold agglutinin disease is avoidance of cold exposure, while rituximab (with or without cytotoxic treatment) forms the basis of drug therapy, when such intervention is required. Packed red cell transfusions are used only when AIHA presents as a medical emergency in patients with underlying cardiac disease.

Βιβλιογραφία

1. Babior BM, Stossel TP (Eds). Red blood cell diseases: Red cell production, red cell indices, and the reticulocyte count. In: Hematology. A Pathophysiological Approach. Churchill Livingstone, New York 1984; 13-23.
2. Gehrs BC, Friedber RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol. 2002; 69:258-271.
3. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. Blood Rev. 2010; 24:143-150.
4. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. Br J Haematol. 2011; 154:644-653.
5. Engelfriet CP, Borne AE, Beckers D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia: serological and immunochemical characteristics of the autoantibodies; mechanisms of cell destruction. Ser Haematol. 1974; 7:328-347.
6. Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. Transfus Med Rev. 2010; 24:195-210.
7. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemia in adults. Blood. 2010; 116:1831-1838.
8. Stahl D, Lacroix-Desmazes S, Heudes D, et al. Altered control of self-reactive IgG by autologous IgM in patients with warm autoimmune hemolytic anemia. Blood. 2000; 95:328-335.
9. Ward FJ, Hall AM, Cairns LS, et al. Clonal regulatory T cells specific for a red blood cell autoantigen in human autoimmune hemolytic anemia. Blood. 2008; 111:680-687.
10. Zupańska B, Lawkiewicz W, Górska B, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in children. Br J Haematol. 1976; 34:511-520.
11. Sokol RJ, Stamps R, Booker DJ, et al. Posttransplant immune-mediated hemolysis. Transfusion. 2002; 42:198-204.
12. Sallah S, Sigounas G, Vos P, et al. Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodgkin's lymphoma: characteristics and significance. Ann Oncol. 2000; 11:1571-1577.
13. Hodgson K, Ferre G, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. Haematologica. 2011; 96:752-761.
14. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, Siakan-taris MP, Kontopidou FN, Angelopoulou MK. B-chronic lymphocytic leukemia: practical aspects. Haematol Oncol. 2002; 20:103-146.
15. Lechner K, Chen YA. Paraneoplastic autoimmune cytopenias in Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2010; 51:469-474.
16. Dimou M, Angelopoulou MK, Pangalis GA, et al. Autoimmune haemolytic anemia and autoimmune thrombocytopenia at diagnosis and during follow-up of Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2012; 53:1481-1487.

17. Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, et al. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2000; 108:198-204.
18. Lambert JF, Nydegger UE. Geoepidemiology of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev.* 2010; 9:A350-354.
19. Marchand A, Galen RS, Van Lente F. The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. *JAMA.* 1980; 243:1909-1911.
20. Chaplin H Jr. Clinical usefulness of specific antiglobulin reagents in autoimmune hemolytic anemias. *Prog Hematol.* 1973; 8:25-49.
21. Wheeler CA, Calhoun L, Blackall DP. Warm reactive autoantibodies: clinical and serologic correlations. *Am J Clin Pathol.* 2004; 122:680-685.
22. Sachs UJ, Röder L, Santoso S, et al. Does a negative direct antiglobulin test exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A prospective study of 504 cases. *Br J Haematol.* 2006; 132:655-656.
23. Bencomo AA, Diaz M, Alfonso Y, et al. Quantitation of red cell-bound IgG, IgA, and IgM in patients with autoimmune hemolytic anemia and blood donors by enzyme-linked immunosorbent assay. *Immunohematology.* 2003; 19:47-53.
24. Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. *Transfusion.* 2009; 49:235-242.
25. Kamesaki T, Toyotsuji T, Kajii E. Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia: a study of 154 cases. *Am J Hematol.* 2013; 88:93-96.
26. Kamesaki T, Oyamada T, Omine M, et al. Cut-off value of red-blood-cell-bound IgG for the diagnosis of Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2009; 84:98-101.
27. Sallah S, Wan JY, Hanrahan LR. Future development of lymphoproliferative disorders in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Clin Cancer Res.* 2001; 7:791-794.
28. Olayemi E, Awodu OA, Bazuaye GN. Autoimmune hemolytic anemia in HIV-infected patients: a hospital based study. *Ann Afr Med.* 2008; 2:72-76.
29. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA.* 1998; 279:217-221.
30. Crowther M, Chan YL, Garbett IK, et al. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood.* 2011; 118:4036-4040.
31. Dameshek W, Rosenthal MC, Schwartz LI. The treatment of acquired haemolytic anaemia with adrenocorticotrophic hormone. *N Engl J Med.* 1951; 244(4):117-127.
32. Akpek G, McAneny D, Weintraub L. Comparative response to splenectomy in Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia with or without associated disease. *Am J Hematol.* 1999; 61:98-102.
33. Balague C, Targarona EM, Cerdan G, et al. Long term outcome after laparoscopic splenectomy related to hematologic diagnosis. *Surg Endoscop.* 2004; 18:1283-1287.
34. Flowers JL, Lefor AT, Steers J, et al. Laparoscopic splenectomy in patients with hematologic diseases. *Ann Surg.* 1996; 224:19-28.
35. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study [letter]. *J Thromb Haemost.* 2010; 8:1413-1416.
36. Zaja F, Iacona I, Masolini P, et al. B-cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia. *Haematologica.* 2002; 87:189-195.
37. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *MayoClin Proc.* 2003; 78:1340-1346.
38. Narat S, Gandla J, Hoffbrand AV, Hughes RG, Mehta AB. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica.* 2005; 90:1273-1274.
39. D'Arena G, Califano C, Annunziata M, et al. Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 11 adult patients. *Eur J Haematol.* 2007; 79:53-58.
40. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, et al. and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol.* 2009; 84:153-157.
41. Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, et al. Rituximab in autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med.* 2009; 266:484-491.
42. Peñalver FJ, Alvarez-Larrán A, Díez-Martin JL, et al. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol.* 2010; 89:1073-1080.
43. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol.* 2011; 4:607-618.
44. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biological studies. *Blood.* 2012; 119:3691-3697.
45. Dierickx D, Verhoef G, Delannoy A. Rituximab in patients with refractory autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol.* 2011; 90:985-986.
46. Gómez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, et al. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood.* 2010; 116:4783-4785.
47. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, et al. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2002; 100:704-706.
48. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and autoimmune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol.* 2002; 117:712-715.
49. Majer RV, Hyde RD. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Clin Lab Haematol.* 1988; 10:391-395.
50. Ruivard M, Tournilhac O, Montel S, et al. Plasma exchanges do not increase red blood cell transfusion efficiency in severe

- autoimmune hemolytic anemia: a retrospective case-control study. *J Clin Apher*. 2006; 21:202-206.
51. Garratty G, Petz LD. Approaches to selecting blood for transfusion to patients with autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion*. 2002; 42:1390-1392.
 52. Jefferies LC. Transfusion therapy in autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1994; 8:1087-1104.
 53. Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Haematologica/The Hematology J*. 2005; 91:439-441.
 54. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2011; 153:309-317.
 55. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica*. 2006; 91:460-466.
 56. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. Prepublished online June 11, 2013; doi: 10.1182/blood-2013-02-474437.
 57. Feizi T. Monotypic cold agglutinins in infection by mycoplasma pneumoniae. *Nature*. 1967; 215:540-542.
 58. Horwitz CA, Moulds J, Henle W, et al. Cold agglutinins in infectious mononucleosis and heterophil-antibody-negative mononucleosis-like syndromes. *Blood*. 1977; 50:195-202.
 59. Evans RS, Turner E, Bingham M, et al. Chronic hemolytic anemia due to cold agglutinins. II. The role of C' in red cell destruction. *J Clin Invest*. 1968; 47:691-701.
 60. Potter KN. Molecular characterization of cold agglutinins. *Transfus Sci*. 2000; 22:113-119.
 61. Michaux L, Dierlamm J, Wlodarska I, et al. Trisomy 3 is a consistent chromosome change in malignant lymphoproliferative disorders preceded by cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 1995; 91:421-424.
 62. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*. 2004; 103:2925-2928.
 63. Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47:253-260.
 64. Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood*. 2010; 116:3180-3184.
 65. Siami FS, Siami GA. A last resort modality using cryofiltration apheresis for the treatment of cold hemagglutinin disease in a Veterans Administration hospital. *Ther Apher Dial*. 2004; 8:398-403.
 66. Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol*. 2007; 138:422-429.
 67. Röth A, Hüttmann A, Rother RP, et al. Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. *Blood*. 2009; 113:3885-3886.
 68. Bommer M, Hochsmann B, Flegel WA, Doehner H, Schrezenmeier H. Successful treatment of complement mediated refractory haemolysis associated with cold and warm autoantibodies using eculizumab [abstract]. *Haematologica/The Hematology J*. 2009; 94(Suppl. 2):241-242.
 69. Carson KR, Beckwith LG, Mehta J. Successful treatment of IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia with bortezomib. *Blood*. 2010; 115:915.
 70. Gueli A, Gottardi D, Hu H, et al. Efficacy of rituximab bendamustine in cold agglutinin hemolytic anemia refractory to previous chemo-immunotherapy treatments: a case report. *Blood Transfus*. 2013; 11:311-314.
 71. Bauduer F. Rituximab: a very efficient therapy in cold agglutinins and refractory autoimmune haemolytic anaemia associated with CD20-positive, low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001; 112:1085-1086.
 72. Donath J, Landsteiner K. Über paroxysmale hämoglobinurie. *Münch Med Wochenschr*. 1904; 51:1590-1593.
 73. Bird GW, Wingham J, Martin AJ, et al. Idiopathic non-syphilitic paroxysmal cold haemoglobinuria in children. *J Clin Pathol*. 1976; 29:215-218.
 74. Levine P, Celano MJ, Falkowski F. The specificity of the antibody in paroxysmal cold hemoglobinuria (P.C.H.). *Ann N Y Acad Sci*. 1965; 124:456-461.
 75. Wise SC, Tinsley SH, Cook LO. Paroxysmal cold hemoglobinuria: a case report. *Immunohematology*. 2012; 28:118-123.
 76. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev*. 2012; 26:107-115.
 77. Mantadakis E, Bezirgiannidou Z, Martinis G, et al. Recurrence of paroxysmal cold hemoglobinuria in a boy after physical cooling for fever. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33:40-42.
 78. Koppel A, Lim S, Osby M, et al. Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfusion*. 2007; 47:1902-1904.