



Autoimmunhämolytische Anämien:

Diagnostik und Therapie

Dr. med. Dr. rer. nat. Ingvild Birschmann
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation



Autoimmunhämatologische Erkrankungen

- := charakterisiert durch die Bildung von AK gegen Proteine oder Zellen des Bluts

- Erkrankungen
 - ITP
 - AIHA
 - Erworbene Hämophilie
 - TTP/HUS

- prinzipieller Mechanismus: Verlust der Selbsttoleranz + autoreaktive zelluläre und humorale Immunantwort

- prinzipielle Behandlung
 - Kortikosteroide
 - Immunsuppressiva/cytotoxische Medis
 - Milzentfernung

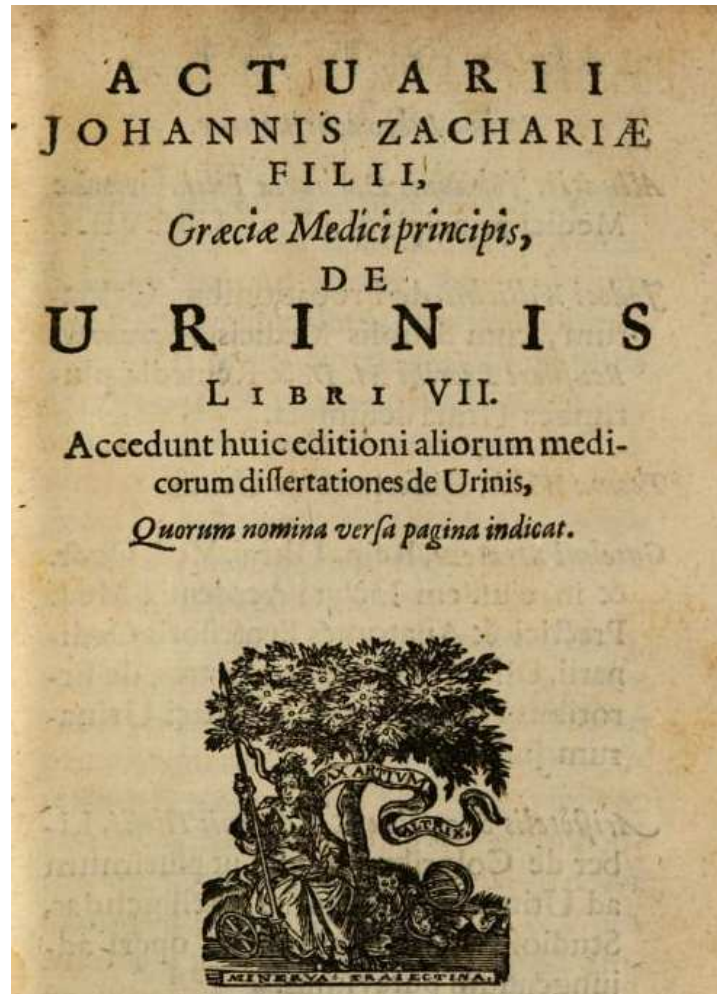


Gliederung

- Allgemeines
- Symptomatik
- Die Diagnose der AIHA – der „Robert-Lembke“-Plan
- Behandlungsoptionen



Historie





Einteilungen

- Wärmetyt 1:100.000
 - Primär/idiopathisch
 - Sekundär
 - Lymphoproliferative Erkrankungen (Lymphome)
 - Autoimmunerkrankheiten (SLE, Colitis ulcerosa)
 - Nicht-Lymphatische Malignitäten (Ovarial-Ca)
- Kältetyt 1:1.000.000
 - Primär/idiopathisch (vielfach Zeichen eines okkulten Lymphoms)
 - Sekundär
 - Lymphoproliferative Erkrankungen (Lymphome, M.Waldenström)
 - Infektionen (Mykoplasmen, Epstein-Bar-Virus)
- Paroxysmale Kältehämolglobinurie (AIHA vom Donath-Landsteiner-Typ)
= Biphatische Hämolysine
 - Idiopathisch
 - Sekundär
 - Postviral; Syphilis
- Medikamentös induzierte Immunhämolysie
 - Bes. nichtsteroidale Antirheumatika (insbesondere Diclo), Cephalosporine, Tuberkulostatika



Häufigkeit der AIHA bei sekundärer Form

Grunderkrankung	Frequenz
CLL	4,3 – 9 %
Makroglobulinämie	16 %
NHL (außer CLL)	0,23 – 2,6 %
AILD	17,8 %
M. Hodgkin	0,19 – 1,7 %
SLE	6,6 – 7,5 %
APS	9,7 %
Ulzerierende Colitis	1,4 – 1,7 %



Klinik

□ Wärme und Kälteagglutinine

■ Wärmetyt

- Zeichen einer Anämie
- Müdigkeit, Blässe, Leistungsintoleranz
- Selten: Hämoglobinurie

■ Kältetyt

- Zeichen einer Anämie
- Müdigkeit, Blässe, Leistungsintoleranz
- Selten: Hämoglobinurie
- Zyanose der exponierten Akren
(ohne reakt. Hyperämie wie beim Raynaud)



„gefühlte“ Hinweise

□ Verhalten

■ bei Kälteagglutination

- Agglutination bereits im Röhrchen sichtbar
- Ausstriche unangewärmt schlecht durchführbar
- Schwierigkeiten bei der automatischen Blutbilderstellung
- Schwierigkeiten bei der Kreuzprobe

□ optische Hinweise

- Überstand „rötlich“ vor allem bei intravasaler Hämolyse
- Überstand „gelblich“ bei extravasaler Hämolyse

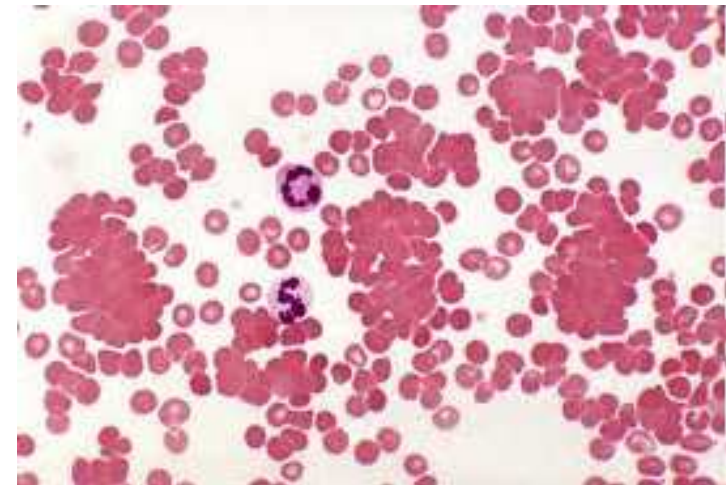
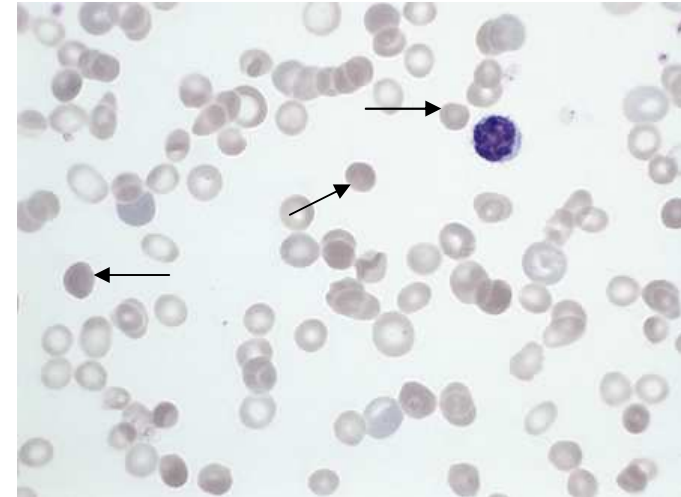
□ Blutausstrich

■ Wärmeagglutinine

- Mikrosphärozyten
- Geldrollenbildung, aber keine Agglutinate

■ Kälteagglutinine

- Agglutinate





Diagnostik oder der „Robert-Lembke“-Plan

1. Handelt es sich wirklich um eine hämolytische Anämie?
2. Ist es eine immun- oder nicht-immun hämolytische Anämie?
3. Welcher Typ an AK liegt vor?
4. Primäre oder sekundäre Form?



Die Diagnose – ein „Robert-Lempke“-Plan

1. Nachweis, dass es sich um eine Hämolytische Anämie handelt

■ Blutausstrich:

- Normo- bis makrocytär (Retis)
- Anisocytose
- Sphärocyten
- Agglutination

■ Klinische Chemie

- Haptoglobin ↓
- Retikulozytenzahl ↑

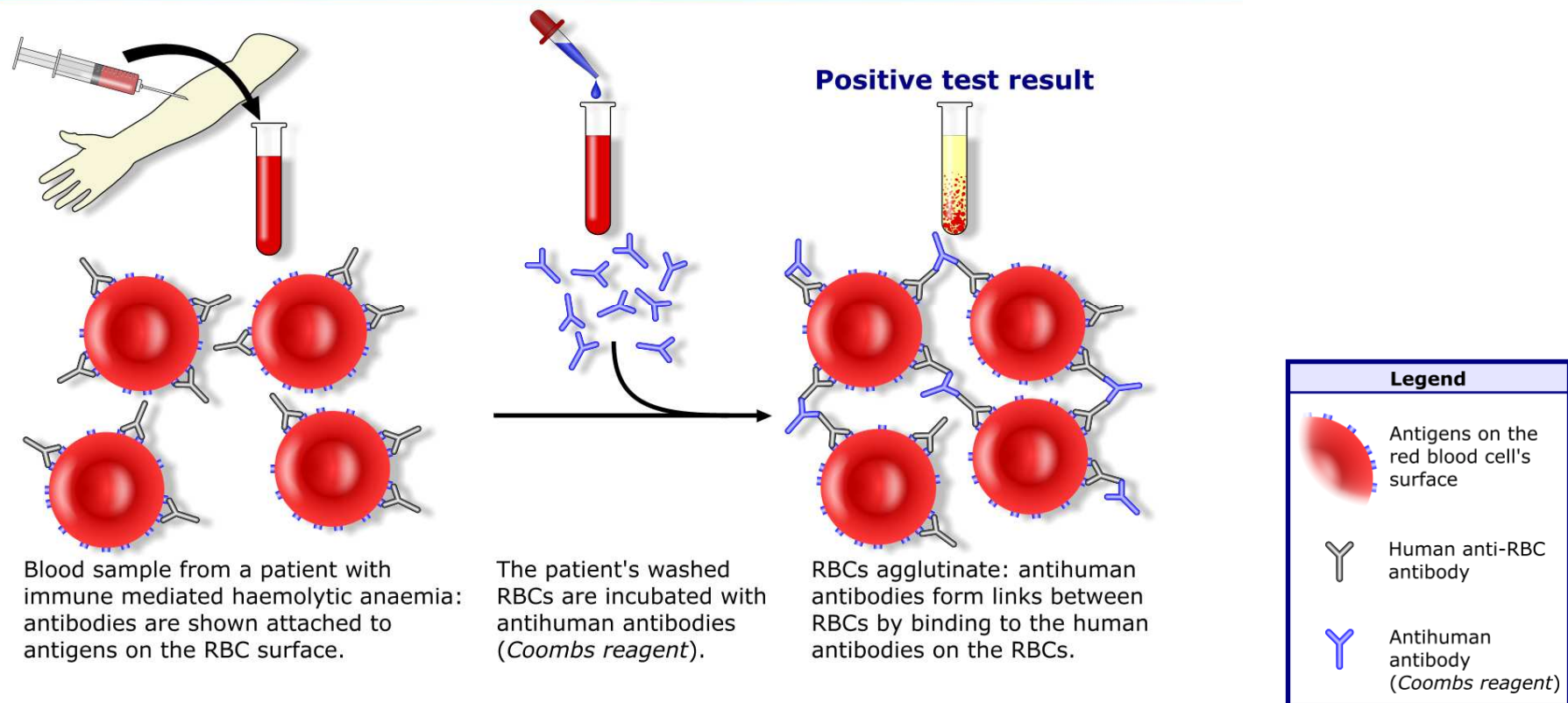
- Indirektes Bilirubin ↑
- Urobilinogen (Urin) ↑
- LDH ↑ (Verlaufsparemeter)



Die Diagnose – ein „Robert-Lempke“-Plan

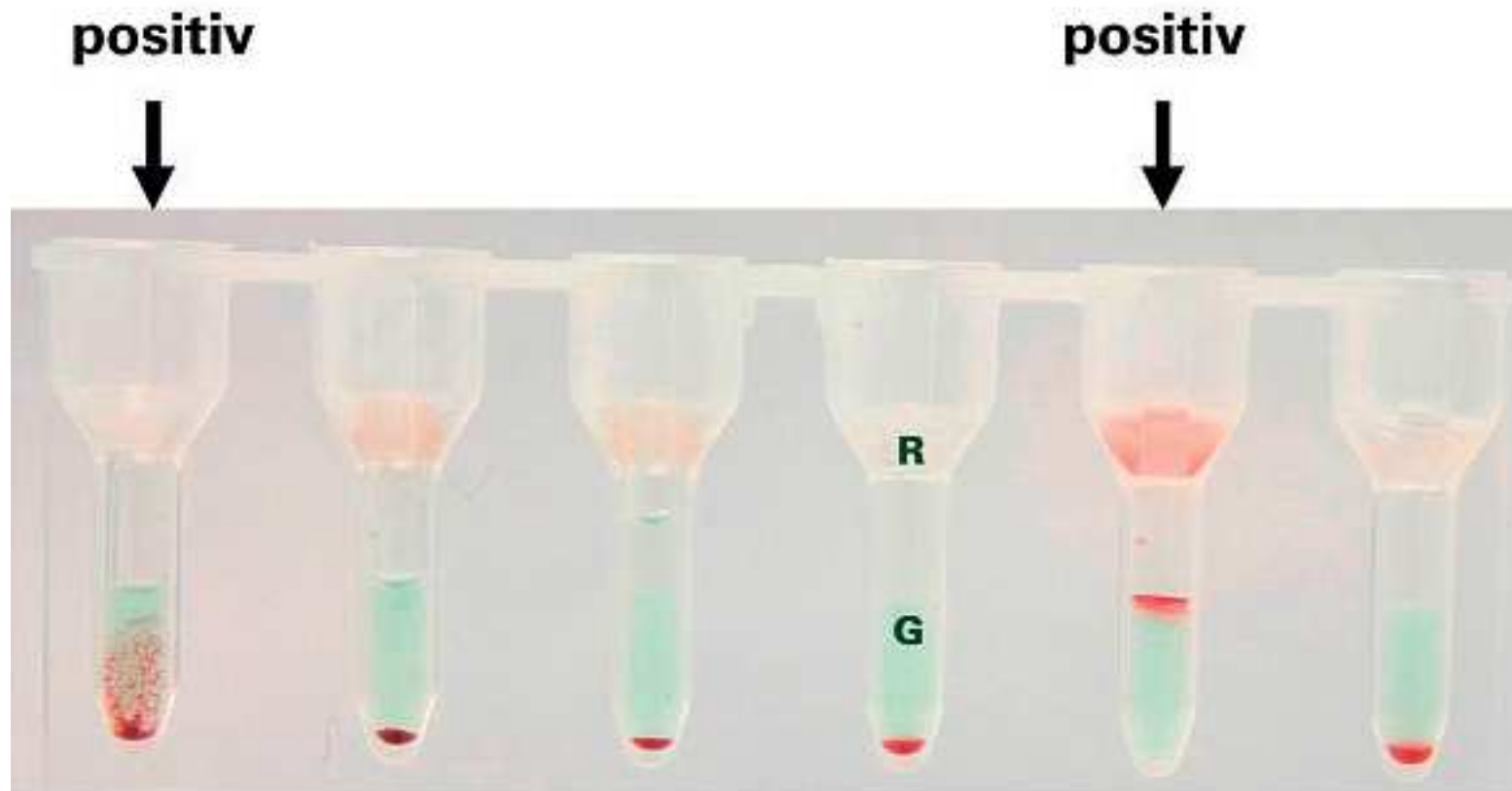
2. Differenzierung der Immun – von der Nicht-Immun hämolytischen Anämie →
Coombs test (DAT)

Direct Coombs test / Direct antiglobulin test





Polyspezifischer direkter Coombs





Die Diagnose – ein „Robert-Lempke“-Plan

3. Welcher AK liegt vor?

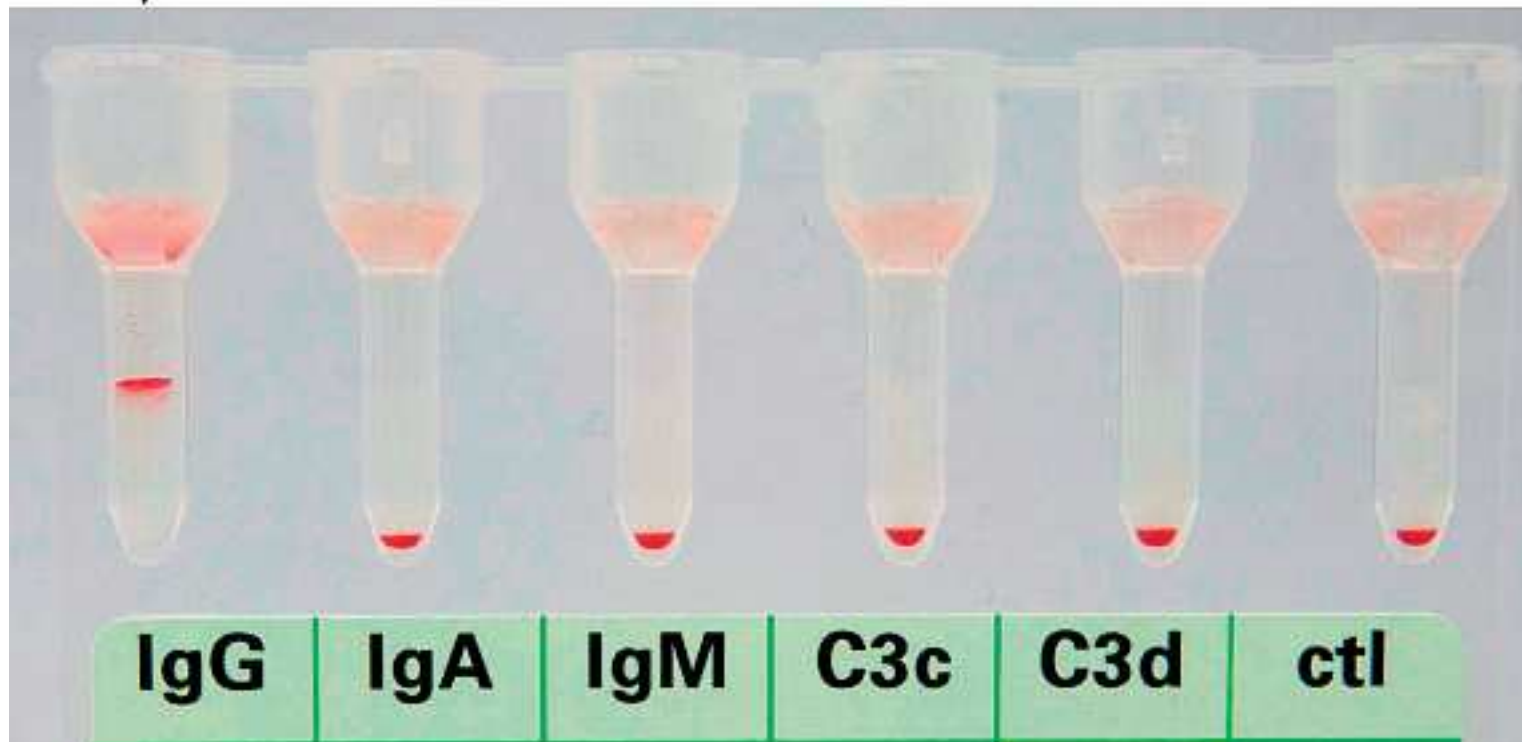
- Warme AK ? WA-AIHA:
 - IgG: 20 – 66 %
 - IgG + C3d: 24 – 64 %
 - Komplement allein: 7 – 14 %
 - IgM (+/-C3d) oder IgA: selten, mit starker Hämolyse

- Kälte AK?
 - IgM (gegen Polysaccharide)



Monospezifischer direkter Coombs

positiv





Kälteagglutinine

- monoklonal
- Antikörper reagiert mit dem Ag bei 4°C, Zellyse findet bei 37°C statt
- wichtig ist zu der AK-Aktivität (CA-Titer ≥ 64) auch die thermale Amplitude
- in der Regel intravasale Hämolyse (Eryabbau in der Leber)



DL-AIHA

- nur Kinder unter 10 Jahren, meist nach Virus-Infekten (früher auch Lues)
- Beginn akut mit intravasaler schwerer Hämolyse durch Komplementaktivierung
- meist polyklonaler, niedrigtitriger IgG-Ak (selten IgM) gegen Ery-Antigen P;
- Bindung bei 4°, Komplementaktivierung bei >10°
- Direkter Coombs-Test: C3d
- Eluat mit indirektem Coombs-Test: meist negativ bis schwach positiv für IgG
- DL-Test
- reversibel



Die Diagnose – ein „Robert-Lempke“-Plan

3. Welcher AK liegt vor?

- Warme AK ? WA-AIHA:
 - IgG: 20 – 66 %
 - IgG + C3d: 24 – 64 %
 - Komplement allein: 7 – 14 %
 - IgM (+/-C3d) oder IgA: selten, mit starker Hämolyse

- Kälte AK?
 - IgM (gegen Polysaccharide)

4. Primäre oder sekundäre Form?



Medikamenten-AIHA

□ Häufigste Auslöser:

- Chemotherapeutika: Purinanaloga (Fludarabin, Cladribin), Platin-Analoga
- Antibiotika (Cephalosporine, Penicilline, β -Lactamase-Hemmer)
- NSAR (Diclofenac),
- Tuberkulostatika

□ *Medikamenten-induziert:*

- wie Wärme-AIHA, frühestens nach ca. 5-6 Tagen der Exposition
- typisches Beispiel: Purinanaloga bei CLL-Therapie

□ *Medikamenten-abhängig:*

- meist Beginn akut mit intravasaler schwerer Hämolyse durch Komplementaktivierung
- Eluat nur positiv in Anwesenheit des Medikamentes / Metaboliten
- → entsprechendes Serum oder Urin muss dem Testansatz (auch beim Waschen) zugegeben werden
- typisches Beispiel: Antibiotika

Direkter Coombs Test: pos

Monospezifischen direkten Coombs Test durchführen:

Anti-IgG: pos
Anti-Komplement: neg

Anti-IgG: pos
Anti-Komplement: pos

Anti-IgG: neg
Anti-Komplement: pos

medikamenten-
Induziert ?

Kälteagglutinin-Titer:

-

+

Kälteantikörper AIHA

medikamenten-
Induziert ?

+

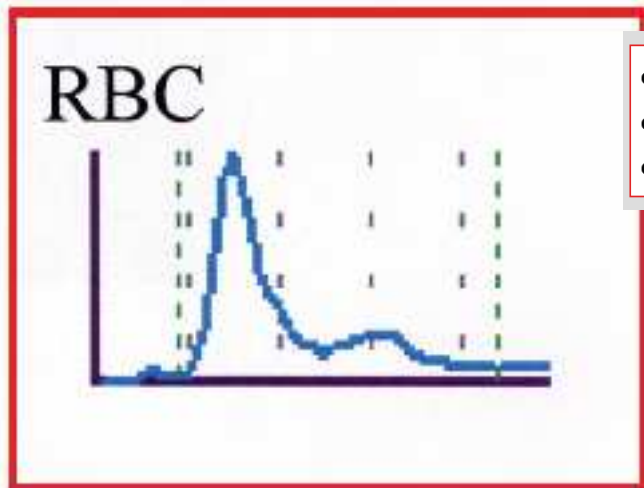
-

Medikamenten-induzierte AIHA

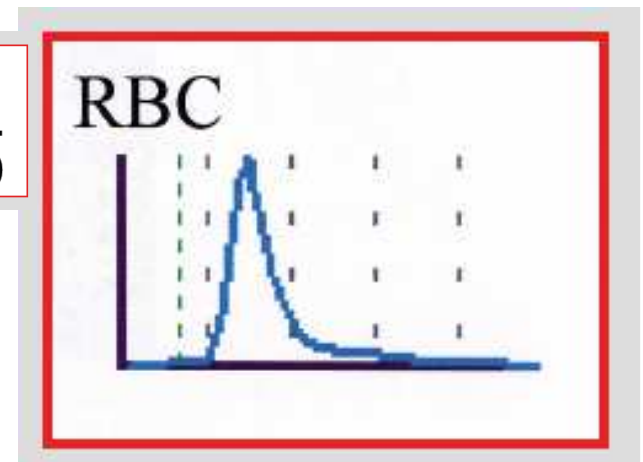
Wärmeantikörper AIHA



Wirkung einer guten Präanalytik



- Transport der Probe bei 37°C
- Vorwärmen der Reagenzien etc.
- Waschen mit warmen Isoton (!)





Therapie

□ Prinzipiell:

- Korrektur der Anämie unter Kontrolle der vitalen Parameter (u.a. Kreatinin und Urinmenge)
- Hämolyse vermindern/stoppen
- Behandlung der zugrundeliegenden Grundkrankheit

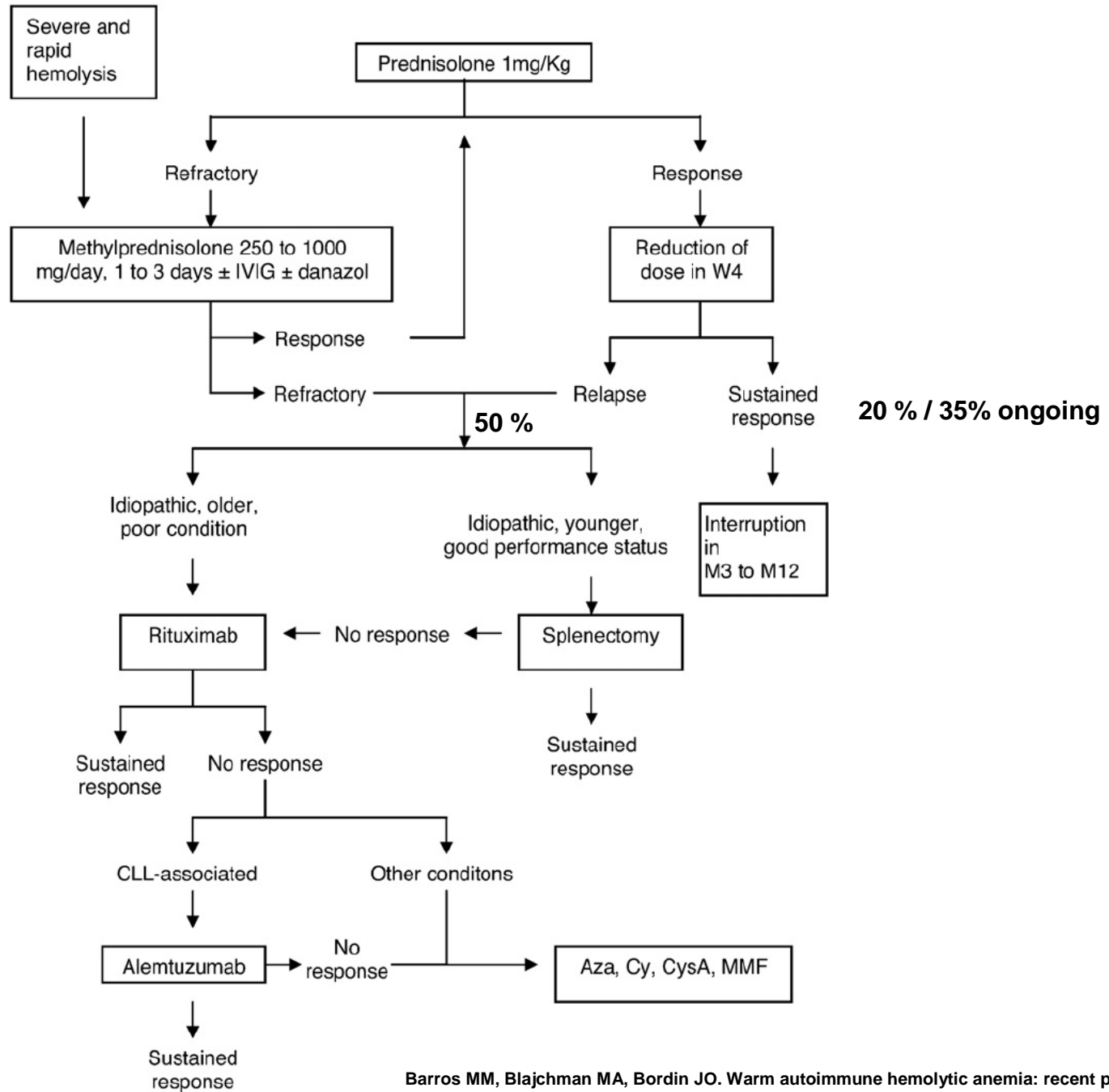


Therapie

Treatment of AIHA

Treatment recommendations for AIHA patients are based on results from relatively small cohort studies (with heterogeneous patient samples), on results from case reports, or from expert opinions.

Valent and Lechner; Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults; 2008





Weitere Therapieoptionen

Table 3. Suggested treatment algorithm in warm antibody AIHA*

Type of AIHA	First line	Second line	Third line
Idiopathic, young, good condition	Steroids +/- HdIgG	Splenectomy	Cy, Aza, MMF, CyA, Rituximab
Idiopathic, older, poor condition	Steroids +/- HdIgG	Rituximab	
CLL-associated	Steroid +/- HdIgG	Splenectomy	Cy, Aza, MMF, CyA, Rituximab, Campath
Fludarabine/cladribine induced	Steroid +/- HdIgG	Rituximab	
High malignant NHL (B-and T-cell)	Chemotherapy (including steroids)		
Autoimmune lymphoproliferative syndrome	Mycophenolate Mofetil		
Ovarian dermoid cysts, renal cancer	Surgery		
Autoimmune disorders	Steroids/HdIgG	Cy, Aza, CyA	
Post-transplant	Rituximab		
Viral infections	None (transfusion)		

HdIgG High dose immunoglobulin; *Cy* Cyclophosphamide; *Aza* Azathioprine; *MMF* Mycophenolate Mofetil; *CyA* Cyclosporin A. *The suggested algorithm is based on published data [1, 29, 30, 43, 45, 67, 94–154] and expert recommendations.

Valent and Lechner; Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults; 2008



Autoimmunhämatologische Erkrankungen

- := charakterisiert durch die Bildung von AK gegen Proteine oder Zellen des Bluts

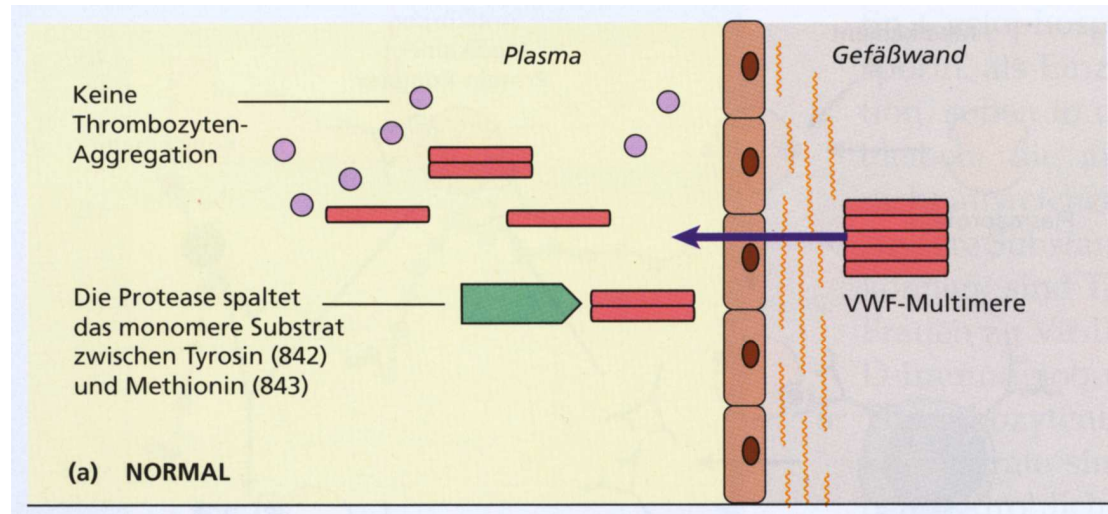
- Erkrankungen
 - AIHA → AK gegen Erys
 - ITP → AK gegen Plättchen
 - TTP/HUS
 - Erworbene Hämophilie

- prinzipieller Mechanismus: Verlust der Selbsttoleranz + autoreaktive zelluläre und humorale Immunantwort

- prinzipielle Behandlung
 - Kortikosteroide
 - Immunsuppressiva/cytotoxische Medis
 - Milzentfernung



TTP: mögliche Pathogenese





Take-home messages

- AutoimmunhämATOlogische Erkrankungen (AIHA, ITP, TTP/HUS, Hemmkörperhämophilie) sind Erkrankungen mit geringer Fallzahl
- gerade bei diesen Erkrankungen ist ein gutes Zusammenspiel zwischen der Klinik und den Fächern der Labormedizin und Transfusionsmedizin Voraussetzung für eine optimale Therapie der Patienten
- AIHA
 - Voraussetzungen für eine optimale Therapie: solide Anamnese (Grunderkrankung, Infektionen, Trigger,.....)
 - Grundpfeiler der Diagnostik: Anämie, Hämolysezeichen, AK gegen Erythrozyten
 - Therapie: größere Studien?
 - Idiopathische AIHA: Glucocorticosteroide – Splenektomie – Rituximab,..
 - Kälteagglutinine: symptomatisch (Kälteexposition↓) – Rituximab?

**Klinik für Hämatologie,
Hämostaseologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Medizinische Hochschule
Hannover
Experimentelle Hämostaseologie/
Thrombozytenambulanz**



Arbeitsgruppe

- Tatjana Gripp
- Tobias Flieder
- Caro Kuhlmann
- Maren Brandt
- Anja Zamow
- Judith Schmökel

- Arnold Ganser

Birschmann.Ingvild@mh-hannover.de

0511 5328677