



Novosti u dijagnostici i liječenju autoimunosne hemolitičke anemije

New insights in diagnostics and treatment of autoimmune haemolytic anaemia

Mirela Raos^{1,2,3} , Dražen Pulanić^{3,4}, Sanja Maljković², Branka Golubić Čepulić^{1,2,3,5}

¹ Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

² Zdravstveno veleučilište Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

⁵ Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Deskriptori

AUTOIMUNOSNA HEMOLITIČKA ANEMIJA

– dijagnoza, klasifikacija, liječenje; AUTOANTITIJELA

– imunologija, u krvi; ERITROCITI – analiza,

imunologija; ANTIGLOBULINSKI TEST – metode;

HEMOGLOBIN; IMMUNOGLOBULIN E;

IMMUNOGLOBULIN G; IMMUNOGLOBULIN M;

KORTIKOSTEROIDI – terapijska uporaba;

RITUKSIMAB – terapijska uporaba; TRANSFUZIJA KRV

Descriptors

ANEMIA, HEMOLYTIC, AUTOIMMUNE – classification,

diagnosis, therapy; AUTOANTIBODIES – blood,

immunology; ERYTHROCYTES – analysis, immunology;

COOMBS TEST – methods; HEMOGLOBINS;

IMMUNOGLOBULIN E; IMMUNOGLOBULIN G;

IMMUNOGLOBULIN M;

ADRENAL CORTEX HORMONES – therapeutic use;

RITUXIMAB – therapeutic use; BLOOD TRANSFUSION

SAŽETAK. Autoimunosna hemolitička anemija je rijetka bolest imunskog sustava koju karakterizira hemoliza vlastitih eritrocita uzrokovana autoprotutijelima i/ili aktiviranim komponentama komplementa. Ovisno o osnovnoj bolesti, autoimunosna hemolitička anemija može biti primarna ili sekundarna, a prema serološkim karakteristikama autoprotutijela dijeli se na toplu, hladnu i miješanu. Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju pozitivnog rezultata direktnog antiglobulinskog testa, anemije i prisutnih laboratorijskih pokazatelja hemolize. U vrlo rijetkim slučajevima mogući su oblici autoimunosnih hemolitičkih anemija s negativnim direktnim antiglobulinskim testom. Uz preciznu imunohematološku dijagnostiku potrebnu za razlikovanje pojedinih vrsta autoimunosnih anemija, za pravilno liječenje nužna je i dijagnostika osnovne bolesti. U liječenju toplih autoimunosnih hemolitičkih anemija najčešće se primjenjuju kortikosteroidi, a u težim slučajevima i rituksimab. Kod hladnih autoimunosnih hemolitičkih anemija važno je utopiti bolesnika i izbjegavanje hladnoće, a medikamentozno liječenje rituksimabom s bendamustinom ili bez njega potrebno je u težim slučajevima. U refraktornim slučajevima paroksizmalne hladne hemoglobinurije uz rituksimab se primjenjuju imunosupresivni lijekovi. Za miješanu autoimunosnu hemolitičku anemiju uz kortikosteroide se preporučuje rano primijeniti rituksimab. U liječenju simptomatske anemije primjenjuje se transfuzijsko liječenje, a za liječenje životno ugroženog bolesnika moguće je primijeniti intravenske imunoglobuline, plazmaferezu, a u rijetkim slučajevima retikulocitopenije i eritropoetin. Novi lijekovi, koji su trenutno u kliničkim istraživanjima, obećavajući su za liječenje teških oblika autoimunosnih hemolitičkih anemija, kao što su komplementom posjedovane autoimunosne hemolitičke anemije ili refraktorni oblici hladnih autoimunosnih hemolitičkih anemija. Za praćenje terapijskog učinka autoimunosnih hemolitičkih anemija važno je poznavati kriterije kojima se definira odgovor na terapiju i ishod bolesti. Cilj ovoga preglednog rada jest prikazati aktualna saznanja o dijagnostici i liječenju te praćenju učinka terapije autoimunosnih hemolitičkih anemija.

SUMMARY. Autoimmune haemolytic anaemia is a rare disease of the immune system characterized by haemolysis of patient's own red blood cells caused by autoantibodies and/or activated components of the complement. Depending on the underlying disease, autoimmune haemolytic anaemia can be primary or secondary, and according to the serological characteristics of autoantibodies, it is divided into warm, cold and mixed. The diagnosis of the disease is made on the basis of a positive result of a direct antiglobulin test, anaemia and the presence of laboratory parameters for haemolysis. In very rare cases, direct antiglobulin test negative-autoimmune haemolytic anaemias are possible. For the proper treatment, in addition to precise immunohaematological diagnostics to distinguish between certain types of autoimmune haemolytic anaemia, the diagnosis of the underlying diseases is required. Corticosteroids, and in severe cases, rituximab are usually used to treat warm autoimmune haemolytic anaemia. In cold autoimmune haemolytic anaemia warming up a patient is important and avoiding exposure to cold temperatures is recommended, but in severe cases administration of rituximab, with or without bendamustine is required. In refractory cases of paroxysmal cold haemoglobinuria rituximab is used with immunosuppressive drugs. Corticosteroids with early administration of rituximab are recommended for the treatment of mixed autoimmune haemolytic anaemia. In the treatment of symptomatic anaemia blood transfusion is applied, and for the treatment of life-threatening patient it is possible to apply intravenous immunoglobulins, plasmapheresis and in rare cases of reticulocytopenia also erythropoietin. New drugs that are offered in clinical trials are promising for the treatment of severe forms of autoimmune haemolytic anaemias, such as complement-mediated autoimmune

Rad je napravljen u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju KBC-a Zagreb i u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Mirela Raos, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-6588-7886>, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: mraos@kbc-zagreb.hr

Primljeno 17. siječnja 2022., prihvaćeno 31. kolovoza 2022.

haemolytic anaemias or refractory forms of cold autoimmune haemolytic anaemias. For monitoring the therapeutic effect of autoimmune haemolytic anaemias, it is important to know the criteria which define the response to therapy and the outcome of the disease. The aim of this review paper is to present the current knowledge in the diagnostics and treatment of autoimmune haemolytic anaemias, and monitoring the therapeutic effect in autoimmune haemolytic anaemias.

Imunosna hemolitička anemija (engl. *immune haemolytic anaemia*, IHA) je stanje u kojem se protutijela vežu na antigene izražene na površini eritrocita, što rezultira njihovom hemolizom. Prema antigenima koji potiču stvaranje protutijela, IHA se dijeli na autoimunosnu (engl. *autoimmune haemolytic anaemia*, AIHA), aloimunosnu i lijekovima uzrokovanu IHA-u (engl. *drug induced-immune haemolytic anaemia*, DI-IHA). Aloimunosna IHA može se dalje podijeliti na: (i) hemolitičku transfuzijsku reakciju (engl. *haemolytic transfusion reaction*, HTR), (ii) hemolitičku bolest fetusa i novorođenčeta (engl. *haemolytic disease of the foetus and newborn*, HDFN) i (iii) sindrom putujućih limfocita (engl. *passenger lymphocyte syndrome*, PLS) uzrokovan limfocitima davatelja nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica i organa.¹ Opaženo je da više od 150 različitih lijekova može uzrokovati stvaranje autoprotutijela kod DI-IHA-e.²

AIHA je stečena autoimunosna bolest karakterizirana stvaranjem autoprotutijela razreda imunoglobulina (Ig) G, IgM i IgA, usmjerenih na vlastite eritrocitne antigene, koja uz aktivaciju sustava komplementa ili bez nje uzrokuju hemolizu i anemiju. Dijagnoza se postavlja pozitivnim direktnim antiglobulinskim testom (DAT) uz prisutne pokazatelje hemolize. AIHA je rijetka bolest koja se javlja u jednome do tri slučaja na 100.000 stanovnika godišnje.³ Zahvaća sve dobne skupine, ali se u više od 70% slučajeva javlja kod bolesnika starijih od 40 godina.⁴ Češća je kod žena nego kod muškaraca. Točan mehanizam nastanka AIHA-e za sada je nepoznat. U gotovo pola slučajeva AIHA je primarna, ili se javlja u sklopu neke druge osnovne bolesti, najčešće kod limfoproliferativnih poremećaja, drugih autoimunskih bolesti, imunodefijencija, tumora i infekcija.

Stopa hemolize i težina anemije ovisi o razredu i podrazredu autoprotutijela, sposobnosti aktivacije sustava komplementa, temperaturnom rasponu i titru autoprotutijela. Prema temperaturnom rasponu djelovanja autoprotutijela, AIHA se dijeli na toplu (65 – 70%), hladnu (20 – 25%) i miješanu (5 – 8%)⁵. Klasično, toplu AIHA-u uzrokuju IgG autoprotutijela koja optimalno reagiraju na 37°C, dok hladnu AIHA-u uzrokuju IgM autoprotutijela koja optimalno reagiraju na 4°C. Najčešće hladne AIHA su bolest hladnih aglutinina (engl. *cold agglutinin disease*, CAD), odnosno sindrom hladnih aglutinina (engl. *cold agglutinin syndrome*, CAS), koji su posredovani hladnim IgM autoprotutijelima (tzv. hladnim aglutininima). Paroksiz-

malna hladna hemoglobinurija (engl. *paroxysmal cold haemoglobinuria*, PCH) posredovana bifazičnim IgG autoprotutijelima (tzv. hladnim hemolizinima) vrlo je rijetka (1%).

U ovom radu opisane su nove spoznaje o dijagnostici i liječenju AIHA-e te o praćenju odgovora na terapiju i ishodu bolesti. Posebno su objašnjena imunohepatološka testiranja za određivanje seroloških karakteristika autoprotutijela nužnih za razlikovanje pojedinih vrsta AIHA, o čemu ovisi liječenje bolesti. Dodatno su opisani novi lijekovi koji su trenutačno u kliničkim istraživanjima, a obećavajući su za liječenje teških oblika AIHA-e, kao što su komplementom posredovane AIHA ili refraktorni oblici hladnih AIHA.

Dijagnostika autoimunosne hemolitičke anemije

Dijagnoza AIHA-e postavlja se na temelju kliničke slike, hematoloških i biokemijskih laboratorijskih nalaza koji ukazuju na hemolizu te imunohepatoloških testova koji ukazuju na prisutnost autoprotutijela i/ili aktiviranih komponenti komplementa vezanih za eritrocite bolesnika. Prije postavljanja dijagnoze AIHA-e potrebno je isključiti druge hemolitičke bolesti ili stanja koja mogu imati pozitivan DAT, kao što su: DI-IHA, HTR, HDFN, PLS te liječenje intravenskim imunoglobulinima (IVIG).⁶ Također je potrebno isključiti sva neimunosna stanja i bolesti povezana s hemolizom koja mogu biti nasljedna i stečena. Neimunosne nasljedne hemolitičke bolesti su membranopatije, enzimopatije i hemoglobinopatije. Neimunosna stečena stanja i bolesti povezana s hemolizom jesu: paroksizmalna noćna hemoglobinurija (engl. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH), mikroangiopatska hemolitička anemija (engl. *microangiopathic haemolytic anaemia*, MAHA), hemolitičko-uremijski sindrom (engl. *haemolytic-uraemic syndrome*, HUS) i diseminirana intravaskularna koagulacija (engl. *disseminated intravascular coagulation*, DIC).

Hematološki i biokemijski testovi

Osnovni pokazatelji anemije jesu snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Hemoglobin je najbolji pokazatelj težine i ishoda hemolitičke bolesti. Prema vrijednosti koncentracije hemoglobina, hemolitička anemija se može podijeliti na blagu (>100 g/L), srednje tešku (80–100 g/L), tešku (60–80 g/L) i vrlo tešku (<60 g/L)⁷. Retikulocitoza je posljedica kompenzacijskog

TABLICA 1. SEROLOŠKE KARAKTERISTIKE AUTOPROTUTIJELA KOD BOLESNIKA S AUTOIMUNOSNOM HEMOLITIČKOM ANEMIJOM
 TABLE 1. SEROLOGICAL CHARACTERISTICS OF AUTOANTIBODIES IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HAEMOLYTIC ANAEMIA

	Topla AIHA / Warm AIHA	CAD i CAS / CAD and CAS	PCH / PCH	Miješana AIHA / Mixed AIHA
Ig / Ig	IgG	IgM	IgG	IgG + IgM
DAT poly / DAT poly	+	+	+	+
DAT mono anti-IgG / DAT mono anti-IgG	+	-	-	+
DAT mono anti-C3d / DAT mono anti-C3d	+/-	+	+	+
IAT / IAT	+	-	-	+
Eluat / Eluate	+	-	-	+
Temperaturni raspon / Temperature range	Optimalno na 37°C / Optimal at 37°C	Optimalno na 4°C / Optimal at 4°C	4°C → 37°C	Uobičajeno ≥37°C / Commonly ≥37°C
Specifičnost protutijela / Antibody specificity	Polispecifično; Rh/ostali / Polyspecific; Rh/other	I/i	P	Polispecifično; Rh/ostali, I/i / Polyspecific; Rh/other, I/i

AIHA – autoimunosna hemolitička anemija / autoimmune haemolytic anaemia; CAD – primarna bolest hladnih aglutinina / primary cold agglutinin disease; CAS – sekundarni sindrom hladnih aglutinina / secondary cold agglutinin syndrome; DAT – direktni antiglobulinski test / direct antiglobulin test; IAT – indirektni antiglobulinski test / indirect antiglobulin test; Ig – imunoglobulin / immunoglobulin; PCH – paroksizmalna hladna hemoglobinurija / paroxysmal cold haemoglobinuria; Rh – Rhesus

odgovora koštane srži na anemiju. Ponekad je proizvodnja eritrocita uslijed bolesti koji utječu na koštanu srž nedovoljna, npr. kod onkohematoloških bolesti, infekcija, nedostatka željeza ili vitamina B₆ i B₁₂. U takvim slučajevima broj retikulocita može biti smanjen. Retikulocitopenija je u bolesnika s AIHA-om rijetka pojava koja kod intenzivne hemolize obično ima smrtni ishod.⁸

Laboratorijski pokazatelji hemolize jesu porast vrijednosti bilirubina, posebice nekonjugiranog, porast enzima laktat dehidrogenaze (LDH) i sniženje vrijednosti haptoglobina. Također, može biti prisutna hemoglobinemija i hemoglobinurija, prilikom čega je slobodni hemoglobin u plazmi i urinu pokazatelj teške intravaskularne hemolize. Bilirubin je dobar pokazatelj terapijske učinkovitosti jer se vraća na normalnu vrijednost ili na 10% od normalne vrijednosti četiri sata nakon prestanka hemolize. LDH je također povišen tijekom hemolize, u ekstravaskularnoj hemolizi uglavnom je blago povišen, dok je u intravaskularnoj hemolizi četiri do pet puta viši od normalne vrijednosti. Povišeni LDH može biti uzrokovan nekom drugom bolešću ili stanjem, npr. infarktom miokarda, leukemijom, drugim zloćudnim bolestima, mišićnom distrofijom. Haptoglobin veže slobodni hemoglobin u serumu, a jako je smanjen tijekom intravaskularne, kao i ekstravaskularne hemolize. Haptoglobin predstavlja najosjetljiviji marker hemolize koji se posljednji normalizira nakon prestanka hemolize. Ostali uzroci sniženog haptoglobina mogu biti oštećenje jetre, pothranjenost i kongenitalna hipohaptoglobinemija.⁷ U intravaskularnoj hemolizi dolazi do porasta methe-

malbumina koji se stvara kada albumin veže slobodni hemoglobin oslobođen iz raspalih eritrocita.

Kod bolesnika s AIHA-om u citološkom krvnom razmazu može se opaziti polikromazija kao znak preuranog oslobađanja eritrocita iz koštane srži i makrocitoza, kao dokaz prisutnosti mladih oblika stanica. Bolesnici s toplom AIHA-om, uz navedeno, u krvnom razmazu mogu imati sferocitozu koja upućuje na oštećenje stanične membrane eritrocita, a bolesnici s CAD-om ponekad imaju aglutinirane eritrocite.

Imunohematološki testovi

Imunohematološkim testiranjem određuju se serološke karakteristike autoprotutijela i vrste AIHA-e (tablica 1). Preduvjet za preciznu imunohematološku dijagnostiku AIHA-e jest pravilno rukovanje uzorkom koje obuhvaća sve faze predanalitike: od uzimanja uzorka na odjelu ili klinici, preko transporta uzorka i primitka u laboratorij, do centrifugiranja uzorka kojim se odvajaju eritrociti od plazme odnosno seruma. Kod sumnje na hladnu AIHA-u pravilno rukovanje uzorkom podrazumijeva njegovo vađenje, transport i pohranu do centrifugiranja i odvajanja eritrocita i plazme, odnosno seruma na toplom (37°C), radi sprječavanja *in vitro* autoadsorpcije hladnih autoprotutijela na eritrocite. Iz uzorka se prije testiranja može opaziti spontana aglutinacija uslijed vezanja velike količine autoprotutijela za eritrocite ili se opaža hemoliza uzrokovana aktivacijom komplementa. Opažanje iz uzorka može dati naznaku da se radi o bolesniku s AIHA-om.

DAT je osnovni dijagnostički test kojim se razlikuje imunološka od neimunološke hemolize. On se temelji

na principu vezanja protutijela na antihumani globulinski (AHG) serum, čime se otkriva prisutnost auto-protutijela i/ili aktiviranih komponenti komplementa vezanih na eritrocite bolesnika. Za izvođenje DAT-a primjenjuje se uzorak krvi uzet s antikoagulansom, etilendiamintetraoctenom kiselinom (EDTA). Eritrociti se odvajaju od plazme centrifugiranjem na 3000 okretaja kroz pet minuta. Talog eritrocita potrebno je prije testiranja višekratno (tri do šest puta) oprati u fiziološkoj otopini, kako bi se uklonili nevezani proteini. Test se izvodi uz pomoć polispecifičnoga antiglobulinskog reagensa koji otkriva autoprotutijela IgG razreda i/ili aktivirane C3d komponente komplementa. Za određivanje specifičnosti vezanog autoprotutijela koriste se monospecifični reagensi anti-IgG, -IgM, -IgA, -C3c i -C3d. Za uklanjanje vezanih protutijela s eritrocita bolesnika izvodi se elucija, a eluat se potom ispituje u indirektnom antiglobulinskom testu (IAT) s komercijalnim test eritrocitima za određivanje specifičnosti protutijela.⁹ U rijetkim slučajevima DAT može biti negativan kod bolesnika s AIHA-om. Razlog negativnog DAT-a može biti vrlo mala količina vezanih IgG, ili vezana samo IgA ili IgM autoprotutijela na eritrocitima, što se ne može otkriti standardnim testiranjem. U testiranju je potrebno primijeniti druge metode koje mogu otkriti niže količine vezanih IgG protutijela, npr. protočnu citometriju¹⁰, koncentriranje eluata, mitogenima stimulirani DAT¹¹, dvostruki DAT ili monospecifične reagense IgA, odnosno IgM¹²⁻¹³. Međutim, DAT nije specifičan test za AIHA-u, budući da može biti lažno pozitivan uslijed nekih stanja i bolesti, npr. bolesti bubrega i jetre, infekcija, autoimunskih bolesti, malignih bolesti, primjene imunoglobulina, npr. IVIG, antitimocitnog imunoglobulina, Rhesus (Rh) imunog imunoglobulina.

IAT-om se otkrivaju antieritrocitna protutijela IgG razreda prisutna u serumu, plazmi ili eluatu bolesnika. Kod bolesnika s AIHA-om rezultat IAT-a može, ali i ne mora biti pozitivan, što ovisi o afinitetu vezanja autoprotutijela za eritrocite i o količini autoprotutijela. Ako je afinitet autoprotutijela velik, većina autoprotutijela bit će vezana za eritrocitnu membranu, a ako je mali, autoprotutijela će se nalaziti i u serumu. Ako je IAT pozitivan, potrebno je ustanoviti jesu li uz autoprotutijela u serumu bolesnika prisutna i aloprotutijela. Aloprotutijela mogu biti klinički značajna te ukoliko ostanu neotkrivena mogu uzorkovati HTR. Budući da autoprotutijela uobičajeno reagiraju sa svim eritrocitima, za otkrivanje aloprotutijela potrebno je primijeniti specifične postupke adsorpcije autoprotutijela. Adsorpcija je postupak uklanjanja autoprotutijela iz seruma bolesnika, kako bi u adsorbiranom serumu ostala samo aloprotutijela za njihovo otkrivanje i identifikaciju. Topla autoprotutijela uklanjaju se postupkom tople adsorpcije koja može biti autologna ili alo-

gena. Ako bolesnik nije primio transfuziju eritrocitnih pripravaka unutar zadnja tri mjeseca, izvodi se autologna adsorpcija u kojoj se primjenjuju eritrociti bolesnika. Alogena adsorpcija se izvodi ukoliko je bolesnik primio transfuziju unutar tri mjeseca ili za adsorpciju nisu dostupni vlastiti eritrociti. Hladna autoprotutijela rijetko će prikriti klinički značajna aloprotutijela ako se testiranje izvodi na 37°C u IAT-u uz primjenu anti-IgG reagensa.⁹

Klinički značaj hladnih autoprotutijela određuje se titrom protutijela, gdje je značajan titar ≥ 64 na 4°C. Titrom protutijela određuje se najveće razrjeđenje seruma u kojemu se opaža aglutinacija. Služi za semikvantitativno određivanje količine autoprotutijela i njihov aviditet. Za određivanje temperaturnog raspona djelovanja hladnih autoprotutijela potrebno je učiniti odvojena testiranja na temperaturama od 4°C, 20°C, 30°C i 37°C¹⁴. Nadalje, potrebno je odrediti specifičnost hladnih autoprotutijela: anti-I, anti-IH, anti-i. Donath-Landsteinerov test primjenjuje se u otkrivanju bifazičnih IgG autoprotutijela. U testu se plazma bolesnika inkubira s P antigen pozitivnim test eritrocitima krvne grupe 0 na 0°C, pa potom na 37°C. Kao izvor komplementa koristi se svježi serum darivatelja. Rezultat je pozitivan ako je nakon inkubacije opažena aglutinacija, odnosno hemoliza.¹⁴ Za izvođenje kliničkog značaja hladnih autoprotutijela i Donath-Landsteinerovog testa potreban je serumski uzorak.

Klasifikacija autoimunosne hemolitičke anemije

Točna klasifikacija AIHA-e i dijagnoza osnovne bolesti imaju značajnu ulogu u daljnjem liječenju (tablica 2).

Topla autoimunosna hemolitička anemija

Kod tople AIHA-e autoprotutijela su optimalno reaktivna na temperaturi od 37°C. U gotovo svim slučajevima na eritrocitima bolesnika prisutna su samo IgG autoprotutijela, koja su najčešće usmjerena na eritrocitne antigene iz Rh sustava krvnih grupa. Uz IgG, mogu biti prisutna i IgA ili IgM autoprotutijela. Iznimno rijetko, eritrociti su obloženi samo IgA ili IgM autoprotutijelima, koja optimalno reagiraju na 37°C.³ Topla autoprotutijela IgG razreda otkrivaju se IAT-om, dok se topla autoprotutijela IgM razreda otkrivaju direktnom aglutinacijom koja je najjača na 37°C.

Aktivacija komponenata komplementa prisutna je u gotovo polovici slučajeva AIHA-e uzrokovanih toplim IgG autoprotutijelima, karakterizirano prisutnošću C3d komponente komplementa na eritrocitima. Ovisno o podrazredu, autoprotutijela IgG razreda različito aktiviraju sustav komplementa: dok autoprotutijela podrazreda IgG₁ i IgG₃ aktiviraju komplement i uzrokuju hemolizu (autoprotutijela podrazreda IgG₃ češće

TABLICA 2. KLASIFIKACIJA AUTOIMUNOSNE HEMOLITIČKE ANEMIJE
TABLE 2. CLASSIFICATION OF AUTOIMMUNE HAEMOLYTIC ANAEMIA

Serološke karakteristike autoprotiljela / Serological characteristics of autoantibodies	Primarna vs sekundarna AIHA / Primary vs secondary AIHA	Osnovna bolest kod sekundarne AIHA-e / Underlying disease of secondary AIHA
Toplo reaktivna autoprotiljela / Warm reactive autoantibodies	– primarna topla / primary warm – sekundarna topla / secondary warm	– maligna bolest: CLL, limfom, solidni organ / malignant disease: CLL, lymphoma, solid organ – virusne infekcije: HCV, HIV, CMV, VZV / viral infections: HCV, HIV, CMV, VZV – autoimunosne bolesti: SLE, RA, PBC, ulcerozni kolitis / autoimmune diseases: SLE, RA, PBC, ulcerative colitis – imunodeficijencije (CVID) / immunodeficiencies (CVID) – stanje nakon transplantacije / condition after transplantation
Hladno reaktivna autoprotiljela / Cold reactive autoantibodies	– primarna CAD / primary CAD – sekundarna CAS / secondary CAS	– maligna bolest: CLL, limfom, solidni organ / malignant disease: CLL, lymphoma, solid organ – bakterijska infekcija: <i>Mycoplasma pneumoniae</i> / bacterial infection: <i>Mycoplasma pneumoniae</i> – virusne infekcije: IM, EBV, CMV, HCV, HIV, VZV, Rubella virus, Parvo B19 / viral infections: IM, EBV, CMV, HCV, HIV, VZV, Rubella virus, Parvo B19 – autoimune bolesti / autoimmune diseases
	– primarna PCH / primary PCH – sekundarna PCH / secondary PCH	– bakterijske infekcije: <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i> / bacterial infections: <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i> – virusne infekcije: <i>Influenza</i> , CMV, IM, <i>Adenovirus</i> , VZV, <i>Morbilli virus</i> , <i>Mumps virus</i> / viral infections: <i>Influenza</i> , CMV, IM, <i>Adenovirus</i> , VZV, <i>Morbilli virus</i> , <i>Mumps virus</i>
Miješano reaktivna autoprotiljela (topla i hladna) / Mixed reactive autoantibodies (warm and cold)	– primarna miješana / primary mixed – sekundarna miješana / secondary mixed	– maligna bolest (limfom) / malignant disease (lymphoma) – autoimunosne bolesti (SLE) / autoimmune diseases (SLE) – infekcija / infection

AIHA – autoimunosna hemolitička anemija / autoimmune haemolytic anaemia; CAD – primarna bolest hladnih aglutinina / primary cold agglutinin disease; CAS – sekundarni sindrom hladnih aglutinina / secondary cold agglutinin syndrome; CLL – kronična limfocitna leukemija / chronic lymphocytic leukemia; CMV – citomegalovirus / cytomegalovirus; CVID – obična varijabilna imunodeficijencija / common variable immune deficiency; EBV – Epstein-Barrin virus / Epstein Barr virus; HCV – virus hepatitisa C / hepatitis C virus; HIV – virus humane imunodeficijencije / human immunodeficiency virus; VZV – *Varicella zoster virus* / varicella zoster virus; IM – infektivna mononukleoza / infectious mononucleosis; PBC – primarna bilijarna ciroza / primary biliary cholangitis; PCH – paroksizmalna hladna hemoglobinurija / paroxysmal cold haemoglobinuria; RA – reumatoidni artritis / rheumatoid arthritis; SLE – sistemski lupus eritematosus / systemic lupus erythematosus

i jače aktiviraju komponente komplemента od IgG₁ autoprotiljela), autoprotiljela podrazreda IgG₂ i IgG₄ ju ne uzrokuju. Topla IgM autoprotiljela snažno aktiviraju sustav komplemента.

Za toplu AIHA-u karakteristična je ekstravaskularna hemoliza koja se odvija u slezeni uz pomoć makrofaga. Međutim, fagocitoza može biti nepotpuna, što rezultira nastankom sferocita koji se uklanjaju ponovnim prolaskom kroz slezenu. Ako je dovoljna količina autoprotiljela vezana na eritrocite, može doći do vezanja C1q komponente komplemента i aktivacije komplemента klasičnim putem. C1s komponenta komplemента cijepa C4 i C2 na fragmente, pa se nadalje stvaranjem C4b2a cijepa C3 komponenta komplemента na C3a i C3b. Fagocitoza eritrocita obloženih C3b komponentama komplemента odvija se u retikuloendotelnim stanicama jetre. Intravaskularna hemoliza preko C5b6789 dovodi do stvaranja terminalnoga litičkog kompleksa (engl. *membrane activating complex*, MAC), ali nije česta pojava u toplim AIHA, osim

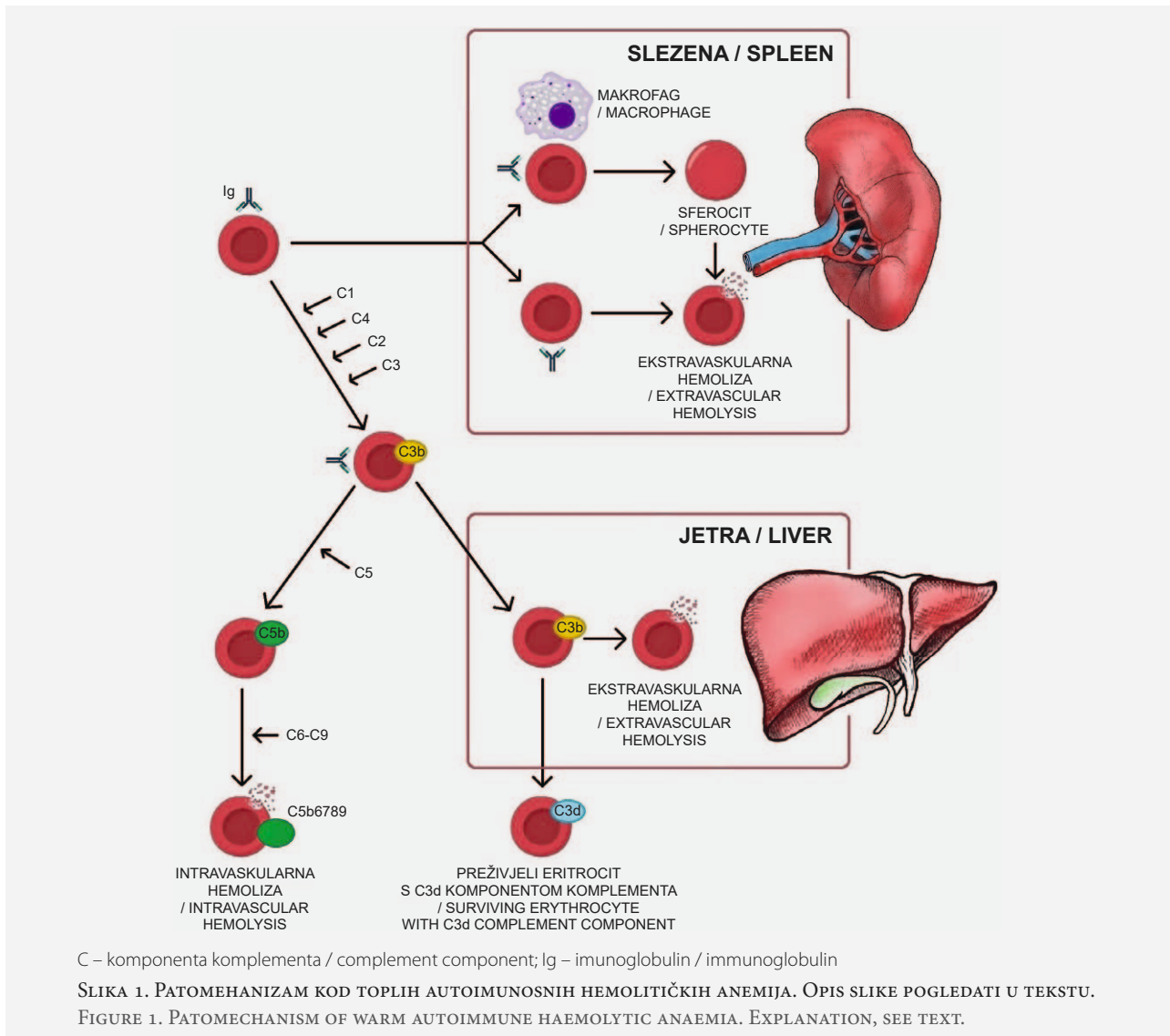
ukoliko se radi o toplim IgM autoprotiljelima.¹⁵ Pato mehanizam za toplu AIHA-u prikazan je na slici 1.

Topla AIHA obično se razvija postupno kroz nekoliko tjedana ili mjeseci, a do pojave simptoma dolazi nakon što koštana srž više ne može nadoknaditi gubitak eritrocita. Neki bolesnici neće razviti simptome anemije, dok se kod simptomatskih bolesnika s vremenom pojavljuju znakovi umora, bljedoće, žutila kože i bjeloočnica, vrtoglavica, dispneja i tahikardija. Neki bolesnici mogu razviti i ozbiljnije komplikacije, koje uključuju splenomegaliju, smanjenu bubrežnu funkciju i akutno zatajenje bubrega.¹⁶ Bolesnici s toplim IgM autoprotiljelima zbog aktivacije komponenti komplemента i intravaskularne hemolize imaju teže simptome i veći postotak smrtnosti.¹⁷

Hladna autoimunosna hemolitička anemija

Bolest hladnih aglutinina

CAD je uzrokovan hladnim IgM autoprotiljelima u titru ≥ 64 (najčešće >1024), čija je optimalna tempe-



ratura djelovanja na 4°C, ali može biti >30°C. IgM autoprotutijela usmjerena su na „I“ ili „i“ antigene na eritrocitnoj membrani. U vrlo rijetkim slučajevima, titar autoprotutijela može biti <64, ali su IgM autoprotutijela širokoga temperaturnog raspona djelovanja (>30°C). IgM autoprotutijela širega temperaturnog raspona djelovanja jače su patogena.^{18–19}

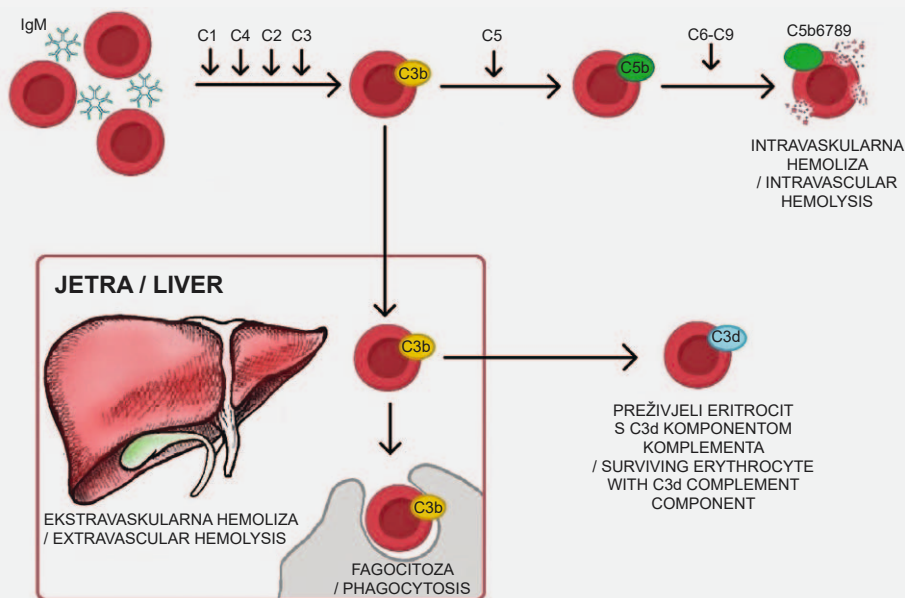
Protokom krvi kroz hladnije dijelove tijela, npr. okrajine, IgM autoprotutijela se vežu na eritrocite. Vežanjem C1q komponente pokreće se klasični put aktivacije komplementa. Kada se aglutinirani eritrociti obloženi C3b cirkulacijom vrate u toplije dijelove tijela, IgM autoprotutijela se odvajaju od eritrocita. Jedan dio eritrocita obloženih C3b-om fagocitira se u jetri gdje dolazi do ekstravaskularne hemolize, dok se drugi dio vraća u krvotok noseći C3d komponentu komplementa. Aktivacijom C5 dolazi do stvaranja MAC-a, što rezultira intravaskularnom hemolizom.¹⁵ Patomehanizam za CAD prikazan je na slici 2.

Većina bolesnika s CAD-om ima kroničan oblik AIHA-e koji nije težak, već ovisi o sezoni. Bolesnici često nemaju simptome sve dok ne budu izloženi hladnoći ili nekoj virusnoj infekciji. Uz uobičajene simptome anemije kod CAD-a se vrlo često javlja Raynaudov sindrom i akrocijanoza koja uključuje prste, nos i uši.¹⁶

Paroksizmalna hladna hemoglobinurija

PCH karakteriziraju bifazična autoprotutijela IgG razreda koja se na niskim temperaturama (4°C) vežu za eritrocite, ali ih ne aglutiniraju, a na višim temperaturama (37°C) aktiviraju komplement i uzrokuju hemolizu. Najčešće dolazi do kaskadne reakcije i stvaranja MAC-a, odnosno intravaskularne hemolize. Ostatak eritrocita obloženih samo C3b komponentama komplementa fagocitira se u jetri.¹⁵ Patomehanizam karakterističan za PCH prikazan je na slici 3.

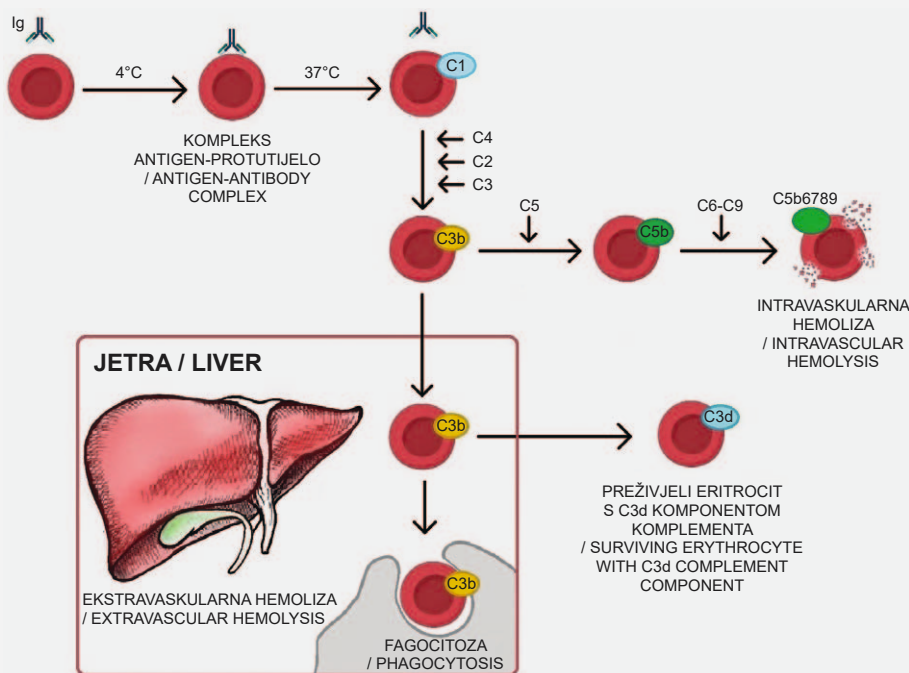
Budući da se bifazična IgG autoprotutijela ne otkrivaju IAT-om, dijagnostika PCH je često otežana. Na



C – komponenta komplementa / complement component; Ig – imunoglobulin / immunoglobulin

SLIKA 2. PATOMEHANIZAM KOD BOLESTI HLADNIH AGLUTININA. OPIS SLIKE POGLEDATI U TEKSTU.

FIGURE 2. PATOMECHANISM OF COLD AGLUTININ DISEASE. EXPLANATION, SEE TEXT.



C – komponenta komplementa / complement component; Ig – imunoglobulin / immunoglobulin

SLIKA 3. PATOMEHANIZAM KOD PAROKSIZMALNE HLADNE HEMOGLOBINURIJE. OPIS SLIKE POGLEDATI U TEKSTU.

FIGURE 3. PATOMECHANISM OF PAROXYSMAL COLD HAEMOGLOBINURIA. EXPLANATION, SEE TEXT.

eritrocitima su uobičajeno prisutne samo aktivirane komponente komplementa, dok se DAT-om ne otkrivaju IgG autoprotutijela. Bifazična IgG autoprotutijela ili Donath-Landsteinerova autoprotutijela mogu se dokazati samo istoimenim tzv. Donath-Landsteinerov-

vim testom. Test se izvodi u dvije faze čiji se princip temelji na bifazičnom djelovanju IgG autoprotutijela: prva faza djelovanja je na 4°C, a druga faza na 37°C. Donath-Landsteinerov test često je lažno negativan, stoga se PCH kod negativnog nalaza testa ne smije is-

ključiti. Dijagnostika PCH je izuzetno teška, a na PCH će često upućivati teška intravaskularna hemoliza, uz prethodno isključivanje klinički značajnih IgM autoprotutijela.

PCH se najčešće pojavljuje među djecom kao prolazna sekundarna akutna bolest nakon infekcije. Nekoliko minuta ili sati nakon izlaganja hladnoći bolesnik razvija bolove u leđima ili nogama, grčeve u trbuhu i glavobolju. Nakon pojave simptoma može se opaziti hemoglobinurija, hemoglobinemija i bilirubinemija, dok je anemija teška i progresivna. Svi simptomi mogu proći za nekoliko sati ili potrajati nekoliko dana.⁶

Miješana autoimunosna hemolitička anemija

Miješana AIHA ima obilježja tople i hladne AIHA-e. Ona se sastoji od kombinacije toplih IgG i hladnih IgM autoprotutijela. Imunohematološkim ispitivanjem potrebno je odvojeno dokazati topla i hladna autoprotutijela. Testiranje predstavlja poseban izazov budući da su sve faze testiranja pozitivne. Bolesnici s miješanom AIHA-om najčešće imaju kronični oblik bolesti s teškom hemolizom. Vrijednost hemoglobina je vrlo često niža od 60 g/L, a češći su i slučajevi retikulocitopenije.²⁰

DAT-negativna AIHA

DAT-negativna AIHA dokazuje se osjetljivijim metodom ili specifičnim IgM, odnosno IgA monospecifičnim serumom. Ukoliko su imunohematološki testovi negativni, a prisutni su znakovi hemolize te su isključeni svi drugi uzroci hemolize i postoji odgovor na terapiju steroidima, može se zaključiti da se radi o DAT-negativnoj AIHA-i. Bolesnici s DAT-negativnom AIHA-om često imaju teški tijek bolesti s teškom hemolizom.²⁰

Liječenje autoimunosne hemolitičke anemije

Točna dijagnostika AIHA-e vrlo je važna, budući da klinička slika, tijek bolesti i liječenje ovise o serološkim karakteristikama autoprotutijela. Kod bolesnika s AIHA-om neophodna je kvantitativna procjena učinka liječenja i ishoda bolesti (tablica 3). Prema laboratorijskim nalazima hematološkog oporavka i pokazateljima hemolize te ovisnosti o transfuzijskom liječenju, odgovor na terapiju može se podijeliti na kompletan odgovor, odgovor i nedostatak odgovora. Trajanje odgovora na terapiju mjeri se od postizanja kompletnog odgovora ili odgovora do njegovog gubitka. Steroidna rezistencija definira se kao neuspjeh postizanja hematološkog odgovora unutar tri tjedna nakon primanja najmanje 1 mg/kg prednizona (ili ekvivalentne doze metilprednizolona). Steroidna ovisnost je potreba za nastavkom primjene prednizona u dozi većoj od 10 mg na dan kako bi se održao odgovor. Ishod bolesti može biti remisija ili refraktorna bolest.

Preporuke za dijagnostiku, liječenje i praćenje učinka terapije AIHA temelje se na nacionalnim i međunarodnim smjernicama.^{21–22} Godine 2017. utemeljena je skupina međunarodnih stručnjaka iz područja AIHA-e (*First International Consensus Group*) s ciljem pregleda publiciranih radova o AIHA-ama, utvrđivanja dijagnostičkih kriterija i praćenja ishoda AIHA-e, koji će služiti kao okvir za buduća klinička istraživanja. Godine 2019. izdane su smjernice međunarodnih stručnjaka za liječenje i terapijski odgovor AIHA-e.²³ Liječenje se razlikuje prema vrsti AIHA-e, a po potrebi se sastoji od više linija terapije.

Liječenje tople autoimunosne hemolitičke anemije

U slučaju sekundarne tople AIHA-e liječenje je usmjereno liječenje osnovne bolesti. Teži oblici bolesti zahtijevaju terapiju koja može uključivati kortikosteroide, rituksimab, imunosupresivne lijekove i/ili splenektomiju.

U prvoj liniji terapije primjenjuju se kortikosteroidi u dozi od 1 mg/kg prednizona ili ekvivalentne doze metilprednizolona dnevno kroz dva do tri tjedna, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze. Ukoliko nakon prvih dva do tri tjedna terapije ne dođe do promjene u razini hemoglobina (>100 g/L), terapija se smatra nedjelotvornom. Očekivano je da će terapija kortikosteroidima djelovati u 70 – 85% bolesnika, dok će ostali trebati drugu liniju terapije. Od bolesnika koji su odgovorili na terapiju, 30% njih će ostati u remisiji nakon što se ukinu kortikosteroidi, dok će njih 50% morati nastaviti s primjenom kortikosteroida, a 20% će zahtijevati dodatno drugu liniju terapije.²⁴ U slučaju težih toplih AIHA uz kortikosteroide se može primijeniti i rituksimab.

Druga linija terapije sastoji se od intravenske primjene rituksimaba u dozi od 375 mg/m² tjedno kroz četiri tjedna ili njegove primjene u dozi od 1 g prvoga i petnaestoga dana terapije. Potrebno vrijeme za odgovor na ovu terapiju jest jedan do tri mjeseca. U 30% slučajeva koji su imali pozitivan odgovor na rituksimab došlo je do recidiva nakon tri godine.²⁵

U trećoj i kasnijim linijama terapije nakon procjene učinka i rizika primjenjuju se drugi imunosupresivni lijekovi ili splenektomija. Liječenje AIHA-e imunosupresivnim lijekovima obuhvaća primjenu azatioprina, ciklosporina i mikofenolata. Zbog potencijalnih komplikacija liječenja splenektomiju valja izbjegavati, posebno u kombinaciji s drugim autoimunskim bolestima i imunodeficijencijama.²³

Liječenje hladne autoimunosne hemolitičke anemije

Liječenje CAD-a ovisi o težini simptoma bolesti, dok liječenje CAS-a ovisi o osnovnoj bolesti. Liječenje

TABLICA 3. PRAĆENJE TERAPIJSKOG UČINKA KOD BOLESNIKA S AUTOIMUNOSNOM HEMOLITIČKOM ANEMIJOM
 TABLE 3. MONITORING OF THERAPEUTIC EFFECT IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HAEMOLYTIC ANAEMIA

Praćenje terapijskog učinka / Monitoring of therapeutic effect	Vrste odgovora/ishoda bolesti / Types of responses/disease outcome	Kriteriji za definicije odgovora i ishoda bolesti / Criteria for response definitions and disease outcome
Odgovor na terapiju / Response to therapy	Kompletan odgovor / Complete response	– normalizacija hemoglobina, bez dokaza hemolize (normalni bilirubin, LDH, haptoglobin i retikulociti), bez transfuzijskog liječenja / normalisation of haemoglobin, no evidence of haemolysis (normal bilirubin, LDH, haptoglobin and reticulocytes), absence of transfusion – za bolest hladnih aglutinina, dodatni kriteriji kompletnog odgovora uključuju nestanak akrocijanoze, nestanak klonalnih B stanica i nestanak klonalnog IgM / for cold agglutinin disease, additional criteria include disappearance of acrocyanosis, absence of clonal B cells, and absence of clonal IgM
	Odgovor / Response	– porast hemoglobina za > 20 g/L ili normalizacija hemoglobina bez biokemijske rezolucije hemolize te bez transfuzijskog liječenja zadnjih 7 dana / increase in haemoglobin by > 20 g/L or normalization of haemoglobin without biochemical resolution of haemolysis and absence of transfusion for the last 7 days
	Bez odgovora / No response	– neuspjeh postizanja odgovora / failure to achieve a response
Ishod bolesti / Outcome of the disease	Remisija / Remission	– mjereno od postizanja kompletnog odgovora bez primanja bilo kakve terapije za AIHA-u do gubitka kompletnog odgovora / measured from the achievement of complete response without any AIHA treatment, to loss of complete response
	Refraktorna bolest / Refractory disease	– neuspjeh odgovora na barem 3 linije terapije; u toploj AIHA-i navedeno uključuje splenektomiju i/ ili bar jedan imunosupresiv / failure to respond to at least 3 lines of therapy; in warm AIHA including splenectomy and/or at least one immunosuppressant

AIHA – autoimunosna hemolitička anemija / autoimmune haemolytic anaemia; Ig – imunoglobulin / immunoglobulin; LDH – laktat dehidrogenaza / lactate dehydrogenase

nije potrebno ukoliko je hemoglobin >100 g/L, s iznimkom kada je riječ o bolesnicima s ishemijskom kardiomiopatijom, kroničnom opstruktivnom bolesti pluća ili teškim Raynaudovim sindromom. Ponekad se simptomi mogu kontrolirati izbjegavanjem hladnoće. Terapija za hladnu AIHA-u razlikuje se od one u primjeni za toplu AIHA-u.

Prva linija terapije kod CAD-a je primjena rituksimaba. U ispitivanjima se pokazalo da je oko 50% bolesnika imalo kompletan odgovor na ovu terapiju,²⁶ dok je u kombinaciji rituksimaba i bendamustina oko 70% bolesnika imalo odgovor na terapiju.²⁷

U drugoj liniji terapije primjenjuje se rituksimab u kombinaciji s bendamustinom, ako nije upotrijebljen u prvoj liniji terapije. Druga mogućnost je ponovna primjena samo rituksimaba, ako je remisija trajala godinu dana ili više. Rituksimab u kombinaciji s fludara binom može se razmotriti u drugoj ili kasnijoj liniji terapije za liječenje odraslih bolesnika koji su u dobrom fizičkom stanju. Odgovor na ovu terapiju opažen je u otprilike 75% bolesnika.²⁸

PCH je kratka bolest kod koje se liječe simptomi u izbjegava hladnoća. U kroničnim i refraktornim slučajevima za liječenje se mogu primijeniti imunosupresivni lijekovi u kombinaciji s rituksimabom.²³

Liječenje miješane autoimunosne hemolitičke anemije

Liječenje miješane AIHA-e nije dovoljno istraženo. Bolesnici s miješanom AIHA-om imaju česte relapse bolesti. U liječenju se preporučuje rana primjena kortikosteroida u kombinaciji s rituksimabom, dok se splenektomija pokazala neučinkovitom i nije preporučena za liječenje bolesnika s miješanom AIHA-om.²³

Transfuzijsko liječenje

Transfuzijsko liječenje eritrocitnim pripravcima potrebno je za održavanje stabilne razine hemoglobina tijekom liječenja AIHA-e osnovnim lijekovima. Prag za transfuzijsko liječenje najčešće je vrijednost hemoglobina <60 g/L do 80 g/L. Međutim, kod bolesnika koji ne pokazuju znakove teške hemolize i pogoršanje simptoma anemije, transfuzijsko liječenje se ne preporučuje zbog mogućnosti da aloprotutijela ostanu prikrivena polispecifično-reaktivnim autoprotutijelima. Aloprotutijela su prisutna u otprilike jedne trećine bolesnika s autoprotutijelima te ukoliko ostanu neotkrivena mogu uzrokovati HTR i dodatno pogoršati stanje bolesnika.²⁹

Uslijed prisutnih autoprotutijela nemoguće je pronaći podudarnu krv za transfuzijsko liječenje budući da je

križna reakcija nepodudarna. Za otkrivanje aloprotutijela potrebno je primijeniti testove adsorpcije. Primjenom najmanje nepodudarne križne reakcije ne isključuje se prisutnost klinički značajnih aloprotutijela, stoga se ona ne smije primijeniti umjesto adsorpcijskih testova. U hitnim stanjima, kada nema dovoljno vremena za zahtjevna testiranja, moguće je primijeniti razrijeđeni serum. Pretpostavlja se da će u razrijeđenom serumu ostati samo klinički značajna aloprotutijela, što nije uvjet za otkrivanje slabo reaktivnih aloprotutijela.³⁰ Zbog smetnji u serološkim testiranjima bolesnika s autoprotoptutijelima, umjesto adsorpcijskih testova u posljednje vrijeme sve se više predlaže primjena molekularne dijagnostike.³¹ U cilju sprječavanja aloimunizacije i HTR-a te skraćivanja vremena za izdavanje krvi često životno ugroženog bolesnika s AIHA-om, transfuzijsko liječenje se preporučuje provesti s antigen podudarnim eritrocitnim pripravcima u Rh, Kell, Kidd, Duffy i MNS sustavima krvnih grupa.³²

Iako je zbog prisutnih autoprotoptutijela križna reakcija nepodudarna, transfuzijsko liječenje ne smije biti uskraćeno simptomatskim bolesnicima s AIHA-om.^{33–34} Ako su u krvi prisutna samo autoprotoptutijela, kod bolesnika neće doći do akutne HTR, već će životni vijek transfundiranih eritrocita biti jednak onom eritrocita bolesnika.⁴ Rizik hemolize tijekom transfuzije može se izbjeći kod hladnih AIHA polaganom primjenom transfuzije i grijanjem pripravka u posebnim grijačima za krv.⁶

Liječenje životno ugroženog bolesnika

Kod životno ugroženih bolesnika kojima se navedenom terapijom ne može održati prihvatljiva vrijednost hemoglobina kao pomoćna terapija može se primijeniti IVIG, plazmafereza, a u teškim slučajevima AIHA-e s retikulocitopenijom i eritropoetin.²³

IVIG se nije pokazao posebno učinkovitim za liječenje bolesnika s AIHA-om, ali ga je moguće primijeniti u nekih bolesnika s teškom AIHA-om u dozi od 0,5 g/kg dnevno tijekom pet dana u kombinaciji s kortikosteroidima.

Plazmafereza se primjenjuje u vrlo malom broju slučajeva tople AIHA-e, uglavnom kada bolesnici nemaju odgovor na glukokortikoide ili IVIG, a životno su ugroženi. Rezultati plazmafereze su nedosljedni, a remisija je kratka.

Kod teških slučajeva AIHA-e povezane s retikulocitopenijom moguće je primijeniti rekombinantni eritropoetin (EPO) koji smanjuje anemiju poticanjem proizvodnje eritrocita.

Lijekovi u kliničkim istraživanjima

Nekoliko novih lijekova za liječenje AIHA-e još je u kliničkim istraživanjima. Inhibitor tirozin kinaze (fostamatinib), koji se pokazao učinkovitim u životinj-

skim modelima jer smanjuje razgradnju eritrocita i trombocita, odobren je od američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) za liječenje kronične imunosne trombocitopenije (engl. *immune thrombocytopenia*, ITP), a trenutno je u kliničkim istraživanjima za liječenje AIHA-e.³⁵ Inhibitori Brutonove tirozin-kinaze ili BCL2 (ibrutinib) smanjuju stvaranje IgM monoklonskog proteina pa se njihova primjena istražuje za liječenje slučajeva refraktornog CAD-a.³⁶ Inhibitori komplementa trenutno su u kliničkim istraživanjima za slučajeve teške AIHA-e posredovane komplementom: anti-C1s protutijelo (sutimlimab), anti-C3 protutijelo (pegceptakoplan) i anti-C5 protutijelo (ekulizumab).¹⁸ Sutimulimab (TNT009, BIVV009) je monoklonsko protutijelo koje inhibira C1s podjedinicu C1 komponente komplementa klasičnog puta aktivacije komplementa. Pegceptakoplan (*APL-2*) selektivno se veže za C3 komponentu komplementa te blokira cijepanje C3 komponente na C3a i C3b komponentu uz pomoć C3 konvertaze. Ekulizumab blokira aktivaciju komplementa na razini C5 komponente komplementa. Uspješnost njihove primjene pokazala se u liječenju PNH koja, iako nije posredovana protutijelima, također ima patomehanizam posredovan komplementom.

Zaključak

AIHA je vrlo rijetka autoimunska bolest uzrokovana autoprotoptutijelima usmjerenima na vlastite eritrocite. Imunohematološka dijagnostika potrebna za razlikovanje pojedinih vrsta AIHA-e vrlo je zahtjevna. Liječenje AIHA-e ovisi o vrsti AIHA-e i o osnovnoj bolesti. Za toplu AIHA-u primjenjuju se glukokortikoidi, a u težim slučajevima i rituksimab. Imunosupresivni lijekovi primjenjuju se kao sljedeća linija terapije u slučaju relapsa ili u slučaju refraktorne bolesti, a splenektomija se danas sve rjeđe provodi. U hladnim AIHA-ma liječenje je potrebno samo u težim slučajevima, a sastoji se od primjene rituksimaba, s primjenom bendamustina ili bez njega, te izbjegavanja hladnoće i utopljanja bolesnika. Kod miješanih AIHA u liječenju se preporučuje rana primjena glukokortikoida uz rituksimab, a kod PCH se također preporučuje izbjegavanje hladnoće, utopljanje bolesnika i u refraktornim slučajevima primjena imunosupresivnih lijekova uz rituksimab. Za liječenje životno ugroženih bolesnika primjenjuje se potporo transfuzijsko liječenje eritrocitnim pripravcima, IVIG i postupci plazmafereze, a kod vrlo teških slučajeva s retikulocitopenijom može se primijeniti i eritropoetin. Za praćenje terapijskog učinka kod AIHA-e važno je poznavati kriterije kojima se definira odgovor na terapiju i ishod bolesti. Nekoliko lijekova koji se nalaze u kliničkim istraživanjima obećavajući su za liječenje teških slučajeva AIHA-e, kao što su komplementom posredovane AIHA-e ili refraktorni oblici hladnih AIHA.

INFORMACIJA O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: MR, BGĆ

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: /

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: MR, DP, SM, BGĆ

KRITIČKA REVIZIJA: MR, DP, SM, BGĆ

LITERATURA

- Grgičević D, Jakšić B. Autoimunosna hemolitička anemija (AIHA). U: Grgičević D, ur. *Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 349–58.
- Garraty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. *Immunohematology*. 2014;30(2):66–79.
- Petz LD, Garraty G. *Immune hemolytic anemias*. 2. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004.
- Chaudhary RK, Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. *Asian J Transfus Sci*. 2014;8(1):5–12.
- Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):351–59.
- Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):382–9.
- Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers*. 2015;2015:1–7.
- Fattizzo B, Zaninoni A, Nesa F, Sciumbata VM, Zanella A, Cortelezzi A i sur. Lessons from very severe, refractory, and fatal primary autoimmune hemolytic anemias. *Am J Hematol*. 2015;90(8):E149–51.
- Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM. *Technical Manual*. 18. izd. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2014, str. 425–39.
- Fayek MH, Saad AA, Eissa DG, Tawfik LM, Kamal G. Role of gel test and flow cytometry in diagnosis of Coombs' negative autoimmune haemolytic anaemia. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(3):311–9.
- Barcellini W, Revelli N, Imperiali FG, Villa MA, Manera MC, Paccapelo C i sur. Comparison of traditional methods and mitogen-stimulated direct antiglobulin test for detection of anti-red blood cell autoimmunity. *Int J Hematol*. 2010;91(5):762–9.
- Bartolmäs T, Salama A. A dual antiglobulin test for the detection of weak or nonagglutinating immunoglobulin M warm autoantibodies. *Transfusion*. 2010;50(5):1131–4.
- Barcelini W. Pitfalls in the diagnosis of autoimmune haemolytic anaemia. *Blood Transfus*. 2015;13(1):3–5.
- Judd WJ, Susan TJ, Storry J, Judd WJ. *Judd's Methods in Immunohematology*. Bethesda: AABB Press; 2008, str. 407–72.
- Berentsen S. Role of Complement in Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Hemother*. 2015;42(5):303–10.
- Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2002;69(4):258–71.
- Arndt PA, Leger RM, Garraty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. *Transfusion*. 2009;49(2):235–42.
- Berentsen S. Complement Activation and Inhibition in Autoimmune Hemolytic Anemia: Focus on Cold Agglutinin Disease. *Semin Hematol*. 2018;55(3):141–9.
- Berentsen S, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):455–71.
- Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E i sur. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014;124(19):2930–6.
- Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anemia. *Br J Haematol*. 2017;176(3):395–411.
- Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;177(2):208–20.
- Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA i sur. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020;41:100648.
- Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014;99(10):1547–54.
- Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbou M, Le Guenno G i sur. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol*. 2017;92(1):23–7.
- Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H i sur. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*. 2004;103(8):2925–8.
- Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J i sur. Bendamustine plus rituximab for chronic-cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood*. 2017;130(4):537–41.
- Berentsen S, Randen U, Vågan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, Jacobsen EM i sur. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood*. 2010;116(17):3180–4.
- Petz LD. Emergency Transfusion Guidelines for Autoimmune Hemolytic Anemia. *Lab Med*. 2005;36(1):45–8.
- Barros MM, Langhi Jr DM, Bordin JO. Autoimmune hemolytic anemia: transfusion challenges and solutions. *Int J Clin Transf Med*. 2017;5:9–18.
- Raos M, Lukic M, Pulanic D, Vodanovic M, Cepulic BG. The role of serological and molecular testing in the diagnostics and transfusion treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Blood Transfus*. 2021 Oct 15. doi: 10.2450/2021.0235-21. Online ahead of print.
- Sapatnekar S, Figueroa PI. How do we use molecular red blood cell antigen typing to supplement pretransfusion testing? *Transfusion*. 2014;54(6):1452–8.
- Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Brit J Haematol*. 2004;124:712–6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04841.x.
- Yürek S, Mayer B, Almahallawi M, Pruss A, Salama A. Precautions surrounding blood transfusion in autoimmune haemolytic anaemias are overestimated. *Blood Transfus*. 2015;13(4):616–21.
- Kuter DJ, Agajanian R, Arnold DM, Boxer M, Broome C, Field JJ i sur. Fostamatinib, a spleen tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of warm antibody autoimmune hemolytic anemia: initial results of the multicenter, open label extension of the soar phase 2 study. *Blood*. 2018;132:3612.
- Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R i sur. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1430–40.