Hämatologie: Neues bei Diagnose und Therapie der immunhämolytischen Anämien

Jean-François Lambert[a,c], Lorenz Risch[d], Urs E. Nydegger[b,c]

[a] Service d'hématologie, CHUV, Lausanne, [b] Transfusion Therapy Consultancy TTC, Bern,
[c] Mitglied der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie, [d] Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, Schaan und Liebefeld

Der Beginn des 21. Jahrhunderts bringt Neuerungen in Laboranalyse und Therapie der Autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA), einem Klassiker der Hämatologie. Dank Flusszytometrie, Molekularbiologie sowie den therapeutischen monoklonalen Antikörpern Rituximab und Eculizumab können wir Patienten mit AIHA nun besser betreuen.

AIHA entsteht durch einen Abbau roter Blutkörperchen in der Peripherie. Die Halbwertszeit der roten Blutkörperchen beträgt statt der normalen ~100 nur noch einige wenige Tage: Es entstehen dann Sphärozyten und Membrantrümmer, im Blutausstrich leicht erkennbar. Wegen einer Fehlregulation des Immunsystems werden die eigenen Erythrozyten zerstört. Diese Zerstörung hängt von Antikörpern oder Komplement (C) ab, die eine direkte Lyse oder eine Phagozytose durch Zellen mit Fc- oder C-Rezeptoren induzieren.

In der Pädiatrie sieht man diese Erkrankung selten als Folge von Virusinfektionen; sie ist dann selbstlimitierend. Eher häufig wird sie bei Kindern mit primärer Immundefizienz beobachtet (PID). Meist sind jedoch Erwachsene betroffen, und hier entwickelt sich tendenziell eine schwerere, behandlungsbedürftige Anämie.

Man unterscheidet je nach Autoantikörper verschiedene Formen der AIHA. Diese Antikörper können bei Körpertemperatur oder aber bei tieferen Temperaturen aktiv sein (Temperaturbereich: 30, 21 oder gar 4 °C), und man unterteilt sie daher in Wärme- oder Kälteagglutinine. Die klinische Klassifikation basiert darauf, ob eine Grunderkrankung vorliegt oder nicht (Tab. 1) [1].

Temperaturbereich und Hämolysetyp

Die Bindungen zwischen antierythrozytären Antikörpern und Antigenen auf der Erythrozytenoberfläche sind schwach und von der Temperatur abhängig, bei der die Antikörper aktiv sind.

Die meisten Kälteantikörper gehören zur Klasse IgM und lösen eine Lyse durch Komplement (C) aus. Es gibt auch IgG-Antikörper, die sich ähnlich verhalten, die Donath-Landsteiner-Antikörper (DL, paroxysmale Kältehämoglobinurie); sie bringen C bei Temperaturen <25 °C an die Erythrozytenoberfläche und lösen sich wieder. Die Hämolyse wird dann durch Aktivierung von C bei 37 °C ausgelöst.

Medikamente können auch eine AIHA induzieren, indem sie selbst oder Metaboliten von ihnen das «Autoantigen» darstellen. Dabei unterscheidet man drei Typen von Immunreaktionen:

- den Haptentyp, bei dem durch nichtkovalente Bindung des Medikaments an die Eythrozyten das Antigen entsteht, auf das der Antikörper zielt;
- durch ein bestimmtes Medikament induzierte Autoantikörper reagieren mit einem Autoantigen auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen, wodurch eine medikamentenunabhängige Hämolyse ausgelöst wird;
- C-aktivierende Antikörper-Medikamenten-Immunkomplexe können eine medikamentenabhängige unspezifische Hämolyse auslösen.

Das Medikament, das am häufigsten mit AIHA in Zusammenhang gebracht wird, ist Ceftriaxon (Rocephin®) [3]. Eine erhöhte Inzidenz von AIHA wurde bei Patienten beobachtet, die Nucleosidanaloga von Purin für maligne hämatologische Erkrankungen erhielten. Oxaliplatin, das bei kolorektalen Karzinomen eingesetzt wird, kann, wie auch Cisplatin, eine Adsorption von nichtimmunologischen Proteinen an die roten Blutkörperchen bewirken und so die Bildung medikamentenabhängiger Antikörper hervorrufen [1].

Eine zunehmende Zahl monoklonaler Antikörper kommt auf den Markt. In seltenen Fällen können sie AIHA hervorrufen [4].

Eine AIHA nach Stammzelltransplantation eines AB0-inkompatiblen Spenders durch Lymphozytenübertragung vom Spender kann vorkommen; zum Glück ist die Hämolyse in der Regel vorübergehender Natur [5].

Hinter den drei Hauptgruppen von Autoantikörpern, also Wärme- und Kälteantikörpern sowie DL, steht eine Vielzahl von möglichen Ätiologien, wie Abbildung 1 illustriert.

Die Mechanismen bei der Hämolyse sind je nach Antikörpersubtyp verschieden (Abb. 2). Bei den Wärmeantikörpern bleibt die genaue Antigenspezifizität meist unbekannt.

Bei den Kälteantikörpern löst die C-Reaktionskette (C3b) eine Phagozytose aus, hauptsächlich in der Leber durch die Kupffer-Zellen. Bei niedrigen IgM-Titern bleibt die Membranperforation durch den Membran-angreifenden Komplex (MAK) von untergeordneter Bedeutung (Abb. 2B).

Bei der Kälteagglutininkrankheit kommt die mit den AB0- und Lewis-Blutgruppen assoziierte I/i-Gruppe ins Spiel. Anti-i-spezifische Agglutinine sind polyklonal und werden bei Kindern nach viralen Infektionen beobachtet. Polyklonale anti-I-spezifische Antikörper treten klassischerweise bei Pneumonien durch Mykoplasmen auf, während monoklonale anti-I-spezifische Antikörper bei lymphoproliferativen Syndromen auftreten [2].

Jean-François Lambert

© CHUV-CEMCAV 2008

Tabelle 1. Klassifikation der autoimmunhämolytischen Anämien.

Autoantikörper		Alloantikörper
Primär	Sekundär	
Idiopathisch	Lymphoproliferatives Syndrom	Schwangerschaft
	Infektionen	Nach Transfusion
	Systemische Autoimmunerkrankungen	Nach Transplantation von Stammzellen oder soliden Organen
	Medikamente	
	Anderes	

Tabelle 2. Beschwerden und Befunde bei autoimmunhämolytischer Anämie.

	Anteil (Prozent)	Bemerkungen
Dyspnoe	60–70%	In schweren Fällen
Blässe	100%	Hb <80 g/l
Splenomegalie	20%	Messung im Ultraschall
Ikterus	60%	
Tachykardie	50%	Bei Belastung

Tabelle 3. Abnorme Laborbefunde bei autoimmunhämolytischer Anämie.

	Anteil (Prozent)	Bemerkungen
Hyperbilirubinämie	80%	Erhöhung des nichtkonjugierten Bilirubin
Erhöhte LDH	100%	Isoform 5
Retikulozytose	100%	
Coombstest	90% durch Agglutination	95% durch Flusszytometrie

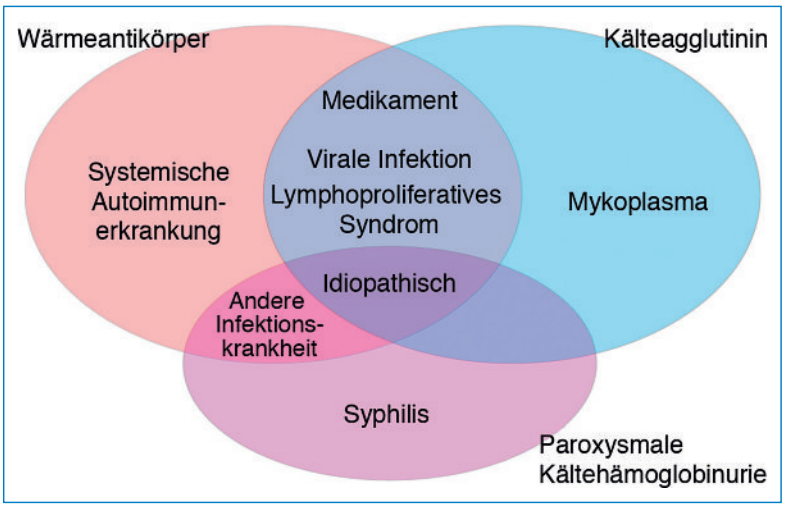

Abbildung 1
Die drei Antikörper, die bei der autoimmunhämolytischen Anämie eine Rolle spielen. Wärmeantikörper (oben links) treten typischerweise bei Autoimmunerkrankungen auf, Kälteantikörper (oben rechts) bei Mykoplasmapneumonien. Schliesslich (unten) können Infektionen mit Treponema pallidum durch eine paroxysmale Kältehämoglobinurie kompliziert werden. Der sich überschneidende Bereich in der Mitte zeigt die Ursachen, die alle Arten von Antikörpern hervorrufen können.

Die mit DL-Antikörpern assoziierte paroxysmale Kältehämoglobinurie hat einen biphasischen Verlauf; bei Kälte wird IgG, bei Wärme anschliessend C gebunden, was im Wesentlichen zu einer Hämolyse wegen Perforation der Zellmembran durch MAK führt (Abb. 2C). Hierbei bildet das P-Antigen auf den roten Blutkörperchen die Zielstruktur für den Antikörper.

Neues bei der Diagnose von AIHA

Klassische Klinik und Laborbefunde sind in Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

Opsonisierende und hämolytische Wirkungen von C können je nach Individuum unterschiedlich sein. Wie Pariser Forscher kürzlich gezeigt haben, kann über den alternativen Weg der Komplementaktivierung durch Verstärkung der C3b-Bildung eine Überfunktion resultieren [6]. Man hat festgestellt, dass Mutationen in den Genen für C3 und Faktor B komplementabhängige Krankheiten wie hämolytisch-urämisches Syndrom begünstigen. Es könnten sich durchaus auch bei Patienten mit ausgeprägter, sehr aktiver AIHA derartige Mutationen finden, es sei denn, das Kontrollprotein Cb4-binding-protein und Faktor H seien in der Lage, die C-Aktivierung auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen zu verhindern [7]. Die genetische Analyse von C hat bisher noch nicht Eingang in die Routinediagnostik bei AIHA gefunden, aber bis dahin dürfte es nicht mehr lange dauern.

Man sollte diese Tests zusammen mit den klinischen Befunden betrachten. Im Blutausstrich können Mikrosphärozyten (partielle Phagozytose der Membran) und Polychromasie (Erythrozytenregeneration) beobachtet werden. Dank der Leistungsfähigkeit der heutigen diagnostischen Methoden kann man häufig eine sekundäre Ursache finden, so dass die idiopathische Form eine Ausschlussdiagnose darstellt.

Der ursprüngliche Coombs-Test kann auch bei Vorliegen einer AIHA negativ bleiben [10]. Nicht zuletzt deshalb hat die Suche nach neueren diagnostischen Ansätzen zugenommen: Mit dem System CellAVision® lassen sich Sphärozyten automatisch erkennen [11]. Mittels Flusszytometrie können die an der Oberfläche der Erythrozyten fixierten Antikörper um einiges sensitiver nachgewiesen werden. Erythrozytenmembran-fixierte Antikörper werden so sichtbar und lassen Rückschlüsse auf die Klasse der IgG, IgA oder IgM sowie den Anteil der belegten Erythrozyten [12]. IgG2 greifen die roten Blutkörperchen weniger an [13].

Trotz fehlender signifikanter Korrelation zwischen der Stärke der Agglutination im Coombs-Test und den Resultaten der Flusszytometrie ist heute anerkannt, dass letztere die genaueren Resultate liefert [14]. Es lassen sich damit auch die physiologischen Werte der verschiedenen Subklassen von IgG bestimmen [15]. Eine Zahl von durchschnittlich 80 000 bis 120 000 Molekülen von IgG1 und etwa 40 000 Molekülen von IgG2a pro Erythrozyt wurde gemessen. Diese physiologische Fixation von IgG spielt eine wichtige Rolle beim Transport von Immunkomplexen im Blut [16].

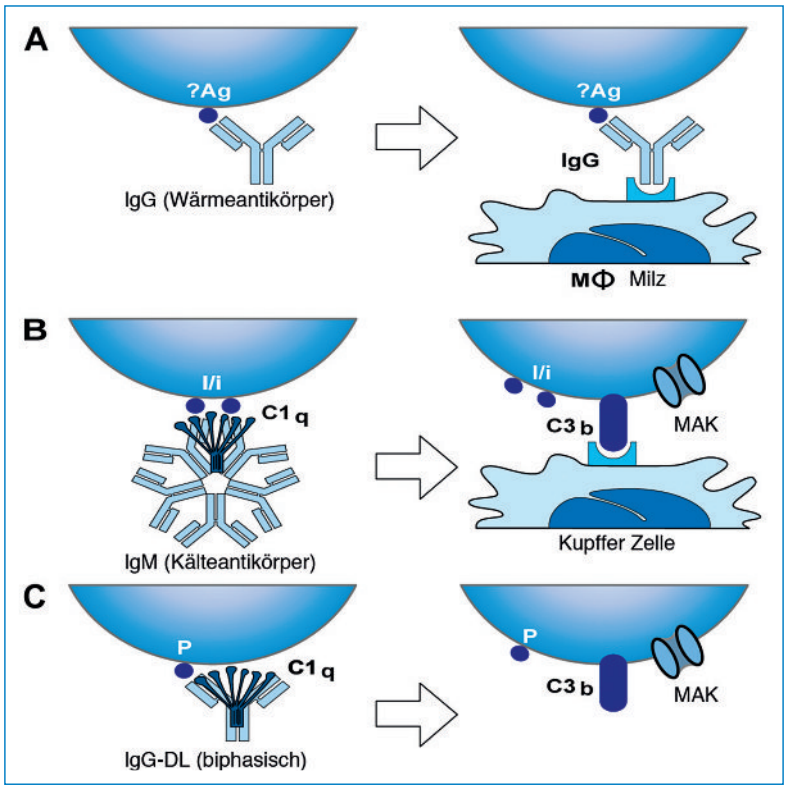

Abbildung 2
Immunpathologische Grundlagen der Hämolyse in Abhängigkeit vom Antikörpertyp.

A Bei der mit den bei 37 °C reagierenden IgG-Autoantikörpern, den sogenannten Wärmeantikörpern, assoziierten autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA) binden die IgG mit Hilfe eines auf der Membran sitzenden Autoantigens an die roten Blutkörperchen. Dadurch entsteht auf der Erythrozytenoberfläche ein unlöslicher Antigen-Antikörperkomplex, der sogenannte «Immunkomplex». Dann wird das rote Blutkörperchen durch eine spezifische Interaktion mit dem Fc-Rezeptor durch die Milzmakrophagen eingefangen. Man beachte, dass diese Verhältnisse bei Medikamenten-induzierten AIHA teilweise auch zutreffen können.

B Bei der durch Kälteantikörper hervorgerufenen AIHA binden IgM an die erythrozytären Antigene I/i, wobei gleichzeitig C1q gebunden wird. Bei höherer Temperatur löst sich das IgM, wobei die C-Aktivierung weiter fortschreitet und es zur Opsonisierung (C3b) und/oder Perforation durch den Membran-angreifenden Komplex (MAK) kommt. Meist wird die Hämolyse dadurch ausgelöst, dass die hepatischen Makrophagen (Kupffer-Zellen) an C3b anbinden. So gesehen, nennen wir Hämolyse auch jene Ertyhrozyten-zerstörenden Vorgänge, wie sie sich in der Leber abspielen.

C Bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie interagiert das Donath-Landsteiner-IgG auf der Erythrozytenoberfläche mit dem P-Antigen, wodurch es zur Komplementbindung kommt. Bei höheren Temperaturen löst es sich wieder. Zur Hämolyse kommt es dann durch Aktivierung des Membran-angreifenden Komplexes (MAK).

Behandlung

AIHA kann sehr unterschiedlich schwer sein. Eine mässige Hämolyse ist durch eine gesteigerte Bildung von Retikulozyten kompensierbar. Hingegen stellt eine massive Hämolyse immer noch eine vitale Notfallsituation dar. In solchen Situationen kann es vorkommen, dass bei der Verträglichkeitsuntersuchung Autoantikörper oder bedeutungslose Alloantikörper reagieren. In solchen Fällen muss die notfallmässige Transfusion mit dem am wenigsten unverträglichen Blut vorgenommen werden. Glukokortikoide können die Hämolyse verlangsamen. Man postuliert, dass die Milz nicht nur beim Erythrozytenabbau, sondern auch bei der Produktion von Autoantikörpern eine Rolle spielt. In Fällen, wo eine Substitutionsbehandlung mit Transfusionen oder eine langdauernde, hochdosierte Kortikoidtherapie nötig wird, bleibt eine Splenektomie nach wie vor indiziert. Seit nun das bei steroidrefraktären Fällen [17, 18] durch spezifische Zerstörung der B-Zellen auf die Antikörperproduktion einwirkende Rituximab (anti-CD20) verfügbar ist, muss aber nur noch splenektomiert werden, wenn dieses versagt.

Auch Immunsuppression durch Danazol stellt in solch schwierigen Fällen eine Option dar. Da der die Zusammensetzung von MAK blockierende monoklonale Antikörper Anti-C5 (Eculizumab, Soliris®, Alexion) in der Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämaglobinurie (PNH) wirksam ist, könnte man sich – jetzt gerade eine brandaktuelle Diskussion – vorstellen, diesen Antikörper auch bei AIHA einzusetzen [19]. Das in der Schweiz seit letztem Jahr für PNH zugelassene Eculizumab ist sehr teuer und nicht frei von Nebenwirkungen (Gallensteine, Myalgien, Harnwegsinfekte, siehe www.kompendium.ch), aber uns scheint, dass die zur palliativen Behandlung einer akuten Hämolyse bei AIHA für eine beschränkte Dauer benötigten Dosen für die Patienten weniger belastend wären als bei der Behandlung der PNH.

Korrespondenz:
Dr Jean-François Lambert
Service d'Hématologie
CHUV
CH-1011 Lausanne
jean-francois.lambert@chuv.ch

Empfohlene Literatur

– Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. Semin Hematol. 2005;42(3):137–44.
– Lin JS, Hao TC, Lyou JY, Chen YJ, Liu HM, Tzeng CH, et al. Clinical application of a flow cytometric direct antiglobulin test. Transfusion. 2009;49(7):1335–46.
– Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffet A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. J Intern Med. 2009.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Anémies immuno-hémolytiques: nouveautés diagnostiques et thérapeutiques 2009

Neues bei Diagnose und Therapie der immunhämolytische Anämien 2009

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 Arndt P, Garratty G, Isaak E, Bolger M, Lu Q. Positive direct and indirect antiglobulin tests associated with oxaliplatin can be due to drug antibody and/or drug-induced nonimmunologic protein adsorption. Transfusion 2009;49(4):711-8.

2 Duffy T. Autoimmune hemolytic anemia and paroxysma nocturnal hemoglobinuria. In: Simon TL SB, Strauss, RG, Snyder EL, Stowell C.P. Petrides M, editor. Rossi's Principles of Transfusion Medicine. Chichester: Wiley-Blackwell, 2009:321-343.

3 Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. Semin Hematol 2005;42(3):137-44.

4 Elimelakh M, Dayton V, Park KS, globules rougesuessner AC, Sutherland D, Howe RB, et al. Red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia following immunosuppression with alemtuzumab, mycophenolate, and daclizumab in pancreas transplant recipients. Haematologica 2007;92(8):1029-36.

5 Stussi G, Halter J, Bucheli E, Valli PV, Seebach L, Gmur J, et al. Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood globules rougesoup incompatible hematopoietic stem cell transplantation by pretransplant reduction of host anti-donor isoagglutinins. Haematologica 2009;94(2):239-48.

6 Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, Blouin J, Dimitrov JD, Dragon-Durey MA, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. Blood 2009;114[13):2837-45.

7 Trouw LA, Bengtsson AA, Gelderman KA, Dahlback B, Sturfelt G, Blom AM. C4b-binding protein and factor H compensate for the loss of membrane-bound complement inhibitors to protect apoptotic cells against excessive complement attack. J Biol Chem 2007;282(39):28540-8.

8 Naithani R, Aglobules rougesawal N, Mahapatra M, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Autoimmune hemolytic anemia in children. Pediatr Hematol Oncol 2007;24(4):309-15.

9 Bellia M, Georgopoulos J, Tsevrenis V, Nomikou E, Vgontza N, Kontopoulou-globules rougesiva I. The investigation of the significance of a positive direct antiglobulin test in blood donors. Immunohematology 2002;18(3):78-81; discussion 81.

10 Sachs UJ, Roder L, Santoso S, Bein G. Does a negative direct antiglobulin test exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A prospective study of 504 cases. Br J Haematol 2006;132(5):655-6.

11 Ceelie H, Dinkelaar RB, van Gelder W. Examination of peripheral blood films using automated microscopy; evaluation of Diffmaster Octavia and Cellavision DM96. J Clin Pathol 2007;60[1):72-9.

12 Lin JS, Hao TC, Lyou JY, Chen YJ, Liu HM, Tzeng CH, et al. Clinical application of a flow cytometric direct antiglobulin test. Transfusion 2009;49(7):1335-46.

13 Stahl D, Sibrowski W. IgG2 containing IgM-IgG immune complexes predominate in normal human plasma, but not in plasma of patients with warm autoimmune haemolytic anaemia. Eur J Haematol 2006;77(3):191-202.

14 Chaudhary R, Das SS, Gupta R, Khetan D. Application of flow cytometry in detection of red-cell-bound IgG in Coombs-negative AIHA. Hematology 2006;11(4):295-300.

15 Mazza G, Day MJ, Barker RN, Corato A, Elson CJ. Quantitation of erythrocyte-bound IgG subclass autoantibodies in murine autoimmune haemolytic anaemia. Autoimmunity 1996;23(4):245-55.

16 Nydegger UE. Immune complex pathophysiology. Ann N Y anticorpsad Sci 2007;1109:66-83.

17 Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffet A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. J Intern Med 2009.

18 D'Arena G, Califano C, Annunziata M, Tartarone A, Capalbo S, Villani O, et al. Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 11 adult patients. Eur J Haematol 2007;79[1):53-8.

19 Roth A, Huttmann A, Rother RP, Duhrsen U, Philipp T. Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. Blood 2009;113[16):3885-6.