

Auto-immuun Hemolytische Anemie (AIHA) Transfusie



Marit Jalink

Internist-hematoloog Amsterdam UMC, AMC
Promovendus, Sanquin CCTR

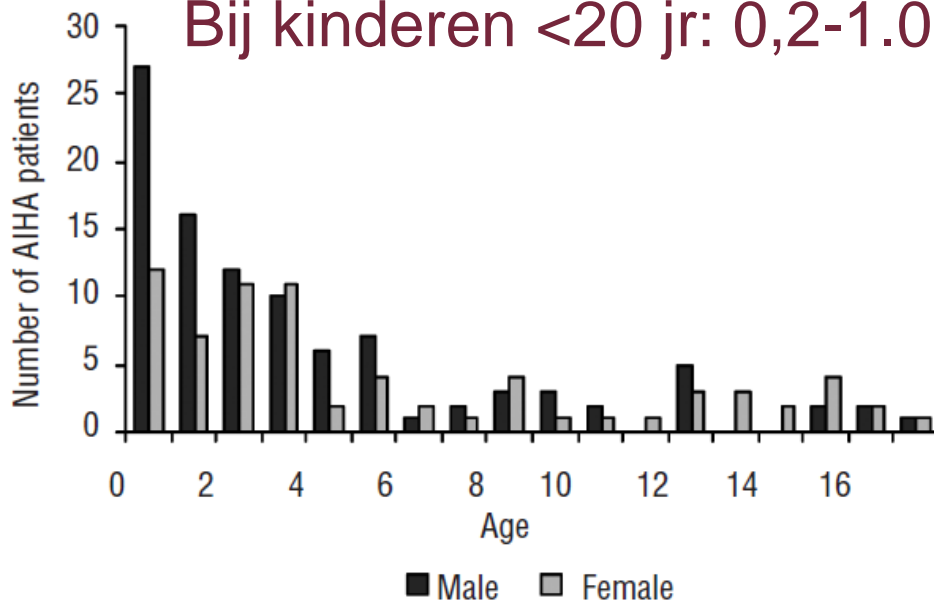
15 mei 2019

Auto immuun hemolytische anemie

Een anemie die ontstaat door in- en/of extravasculaire hemolyse (afbraak) van erythrocyten ten gevolge van autoantistoffen (met of zonder complement activatie)

Jaarlijkse incidentie 1-3 per 100.000

Bij kinderen <20 jr: 0,2-1.0 per 1.000.000 personen



Ladogna et al, Blood Transfusion 2017
Aladjidi et al, Haematologica 2011

Wat komt er aan de orde?

- Verschillende typen AIHA
- Etiologie van AIHA
- Bloedtransfusie bij AIHA

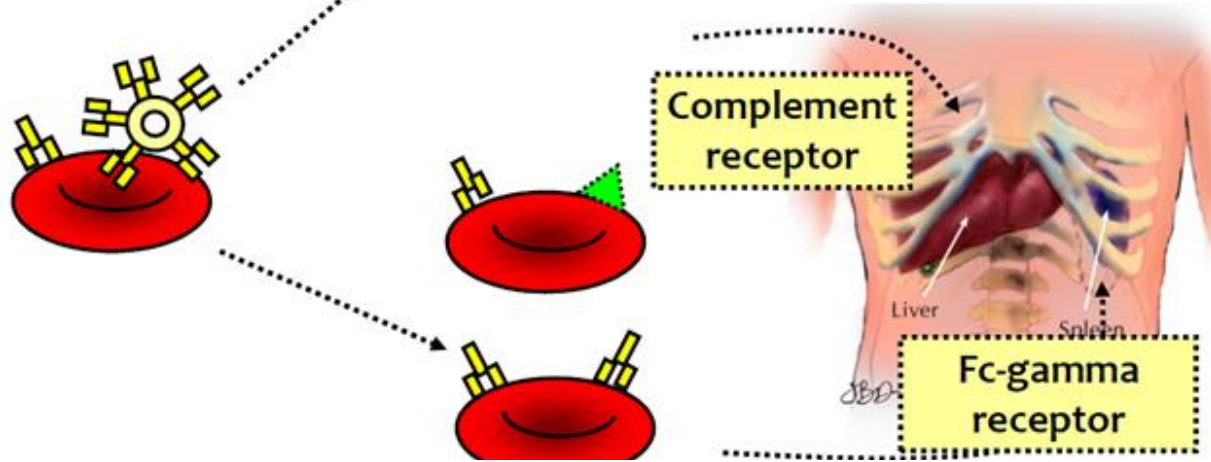
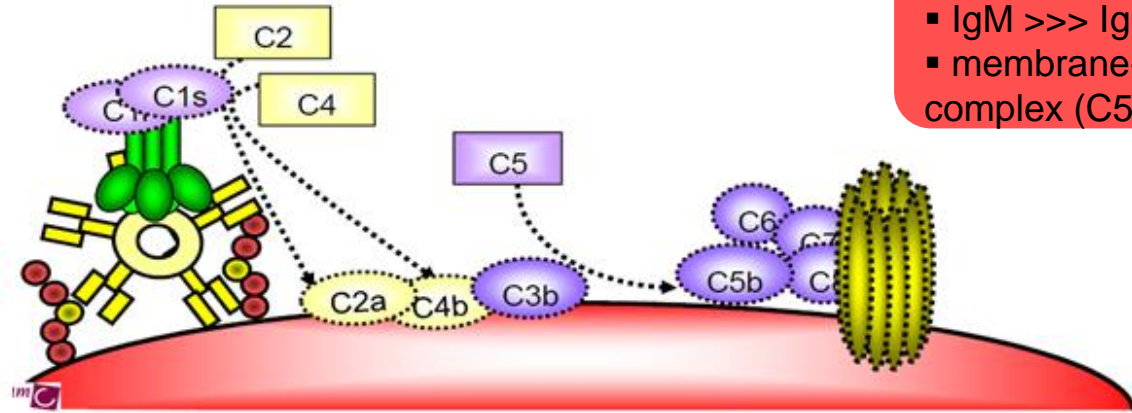
Autoimmuune Hemolytic Anemia (AIHA)

	Warm	Koud (CAD)	Bifasisch (PCH)
Frequentie	~60-70%	~20-25%	~2-5% Met name bij kinderen
Isotype	Meestal IgG (\pm IgM, <1% IgA)	IgM	IgG
DAT	IgG (In 20% + complement , IgA)	Complement	Complement
Thermale amplitude	Binding 37°C	Binding <30°C	Meestal <20°C
Complement activatie	Kan	Vaak	IgG binding bij lage temp, complement activatie bij 37°C

AIHA: afbraak mechanismen

Intravasculaire hemolyse

- IgM >>> IgG
- membrane-attack complex (C5-C9)



Extravasculaire hemolyse

- IgG en IgM
- C3b depositie: lever
- Fcγ: milt

Onderzoek bij AIHA

- 1) 'Klinische' vraagstelling: kenmerken v.d. antistoffen (IgG/ IgM/ IgA, complementactivatie, specificiteit, temp.amplitude)**
 - Afbraakmechanisme
 - Belangrijke kennis voor therapie keuze

- 2) Transfusievraagstelling**
 - Uitsluiten/ aantonen klinisch belangrijke auto- en allo-antistoffen
 - Selectie erythrocytenconcentraat

- 3) Onderzoek naar onderliggend lijden**

Warmte autoantistoffen

- Primair (Idiopathisch)
- Secundair
 - Infecties: HCV, HIV, CMV, VZV, Pneumococcen, Leishmaniasis, tuberculose
 - Auto-immuunziekten/immuundysregulatie : SLE, M.Sjögren, sclerodermie, sarcoidose, IBD, PBC, PID, CVID of andere immuundef. Syndromen
 - Maligniteiten: lymfoproliferatief, evt solide
 - Post-transplantatie: alloSCT, orgaanTx

Koude autoantistoffen

- Idiopathisch (primair)
- Secundair
 - Infecties: Mycoplasma, viraal (m.n. EBV,)
 - Auto-immuunziekten / immuundysregulatie: SLE, M. Sjogren, sclerodermie, sarcoidose, IBD, PBC
 - Maligniteiten: lymfoproliferatief, evt solide
 - Post-transplantatie: alloSCT, orgaanTx

AIHA: etiologie (2)



Paroxysmale koude hemoglobinurie

- Primair (Idiopathisch)
- Secundair
 - Infecties: Adenovirus, Influenza, Syfilis, CMV, VZV, mazelenvirus, rubellavirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*

**Autoimmune hemolytic anemia in childhood: serologic features
in 100 cases**

*Stefania Vaglio, Maria Cristina Arista, Maria Paola Perrone, Gabriella Tomei, Anna Maria Testi,
Serelina Coluzzi, and Gabriella Girelli*

TABLE 2. Distribution of 100 patients with AIHA based on disease association and serologic findings

Condition	Warm AIHA	Cold AIHA	PCH	Mixed AIHA
Idiopathic AIHA	38	6	0	2
Autoimmune diseases		0	0	
ITP	9			
SLE	1			2
Infectious diseases	6	6	6	
Neoplasia	0	5	0	0
Hematologic disorder				
Sickle cell anemia	1	0	0	0
Thalassemia major	3	1		
Myelodysplasia	4	0		
Non-Hodgkin's lymphoma	1	3		
Chronic myelogenous leukemia	0	1		
Acute myelogenous leukemia	0	1		
Acute lymphoblastic leukemia	0	3		
Liver and kidney transplant	1	0	0	0
Total	64	26	6	4

Warm: 59% primair, 41% secundair
Koud: 23% primair, 77% secundair

New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children

Nathalie Aladjidi,¹ Guy Leverger,² Thierry Leblanc,³ Marie Quitarie Picat,⁴ Gérard Michel,⁵ Yves Bertrand,⁶ Brigitte Bader-Meunier,⁷ Alain Robert,⁸ Brigitte Nelken,⁹ Virginie Gandemer,¹⁰ Hélène Savel,⁴ Jean Louis Stephan,¹¹ Fanny Fouyssac,¹² Julien Jeanpetit,¹ Caroline Thomas,¹³ Pierre Rohrlich,¹⁴ André Baruchel,³ Alain Fischer,⁷ Geneviève Chêne,⁴ and Y. Perel,¹ for the Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE)

¹CHU Bordeaux, Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE), ²Paris-Trousseau, ³Paris-Robert Debré, ⁴Marseille, ⁵Lyon, ⁶Paris-Necker, ⁷Toulouse, ⁸Lille, ⁹Rennes, ¹⁰Saint Etienne, ¹¹Nancy, ¹²Nantes, ¹³Besançon, ¹⁴Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique (USMR) and CIC-EC7, CHU Bordeaux

Haematologica, 2011

Immunology

DAT (n=265) (%)

Ig G	42
Ig G + C3d	32
C3d	24
Ig A	1

- Follow-up van 3 jaar
- 63% was secundair aan onderliggend lijden
- 22% onderliggende infectie, maar ~50% bleek toch onderliggend immunologische dysfunctie te hebben – “initiating ipv causal factor”

AIHA en bloedtransfusie

Belangrijke vragen:

1. Is transfusie nu nodig?
 2. Is er tijd voor uitgebreid pre-transfusie onderzoek?
- Zijn er klinische tekenen van hypoxie?



Analist belt: “alle uitslagen zijn positief....”

- Type: RBC zijn beladen met auto-antistoffen
- Screen: patiënten serum reageert met alle testerythrocyten

Wat is de uitslag van de DAT?



Transfusie bij AIHA – terughoudend?

- Kans op versnelde afbraak van donorerythrocyten
 - Wel tijdelijke verbetering van hypoxemie
- Booster van immuunsysteem: kans op toename auto- en risico op allo-antistoffen
 - Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva kan transfusieopbrengst verbeteren en antistofvorming verminderen

Serologisch onderzoek bij AIHA

- Antigeentyping (snel Rh + K en later uitgebreid Kidd Duffy Ss)
- Uitsluiten van allo-antistoffen (anti-Wr(a))
- Specificatie van autoantistoffen

CBO richtlijn:

Selecteer voor patiënten met auto-immuun hemolytische anemie Rh- fenotype en K compatibel donorbloed ter voorkoming van de vorming van alloantistoffen.

Aanbeveling 3.7.3

Ter voorkoming van alloantistofvorming dient indien mogelijk rhesusfenotype- en K-compatibel bloed geselecteerd te worden voor patiënten met AIHA.

Hoe vaak komen alloantistoffen voor bij AIHA patiënten?

3.7.3 Selectie van erythrocyten voor patiënten met auto-immuun hemolytische nemie (AIHA)

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij patiënten met AIHA ten gevolge van klinisch belangrijke autoantistoffen is de kans op aanwezigheid van alloantistoffen of allo-antistofvorming relatief aanzienlijk (tot boven 30%) (Engelfriet 2000).

Zie verder paragraaf 4.4.5.

Conclusie 3.7.3

	Door selecteren van rhesusfenotype compatibel en K-negatief bloed daalt de incidentie van alloimmunisatie bij patiënten met AIHA.
Niveau 3	

	<i>C Engelfriet 2000</i>
--	--------------------------



Acute situatie – transfusie

Serologisch onderzoek kost tijd

Transfusie niet uitstellen!
Kliniek van de patient is altijd leidend!

- Nood: Rh en K compatibel (O neg, K neg als echt geen tijd)
- Indien uitgebreidere antigeentypering van patiënt bekend, transfusie op typering

CBO richtlijn bloedtransfusie, 2011 AIHA

Overi
Aange
gevolg
moge
erytro
Duffy-
aanwe
Kidd
serologisch met monoklonale reagentia vast te stellen. Voor alle andere gevallen (antigenen in het Duffy-systeem en typering van personen die de laatste drie maanden zijn getransfundeerd) bestaat de mogelijkheid op DNA-niveau te typeren (Rozman 2000).

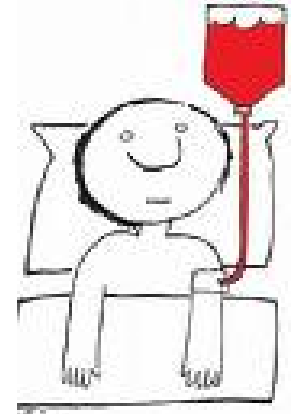
Bij voorkeur is matchen voor Kidd, Duffy en Ss antigenen ook aangewezen (dit in volgorde van belang) **als de aanwezigheid van alloantistoffen niet kan worden uitgesloten.**

et AIHA ten
angrijk (zo
met donor
voor Kidd-,
id) als de
het Rhesus,

Aanbeveling 3.7.3

Ter voorkoming van alloantistofvorming dient indien mogelijk rhesusfenotype- en K-compatibel bloed geselecteerd te worden voor patiënten met AIHA.

Transfusieadvies (1)



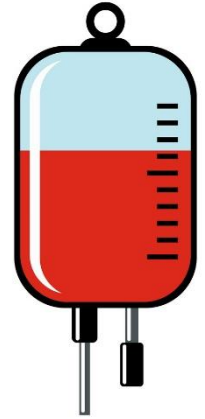
Transfusie op geleide van kliniek –

- Langzaam, minimale hoeveelheden: cave complicaties van transfusie-overload en incompatibiliteit

Discussie over hoeveelheid ml/kg

- *Guideline Blood Transfusion 2017 – Ladogana et al:*
3-5 ml/kg in max 4h
- *CBO Richtlijn* – Hb < 3mmol/L, bij kinderen 5 ml/kg
- **Praktijk**: vaak 15 ml/kg (tot 17,5 kg) – afhankelijk van Hb

Transfusieadvies (2)



1. Compatibel voor alloantistoffen
2. Preventie alloantistofvorming (CBO richtlijn: Rh en K compatibel en indien nodig voor Kidd > Duffy > S > s)
3. (Indien mogelijk) Compatibel voor specifieke autoantistoffen (bij ernstige hemolyse risico op allo-antistof afwegen)
4. Parvo B19 getest
5. Overweeg warme transfusie indien koude auto-antistoffen/bifasische antistoffen

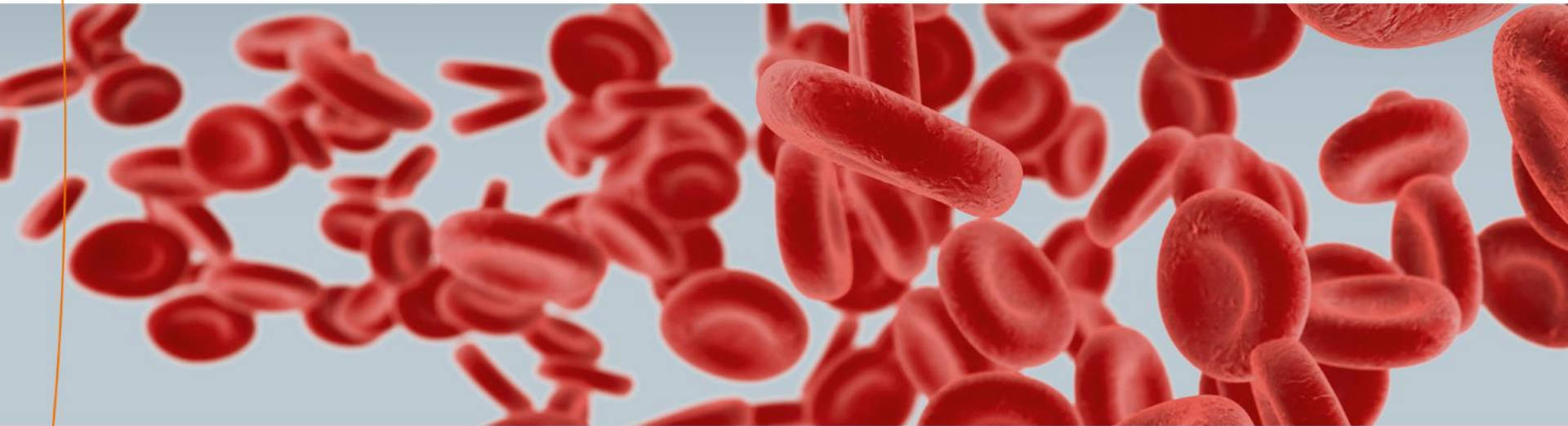
Transfusie niet uitstellen!
Kliniek van de patient is altijd leidend!



DRAIHA study



Data Registry of AutoImmune Hemolytic Anemia, to improve diagnostic testing for the development of personalized treatment protocols in AIHA patients



M. Jalink

Prof. M. de Haas en Prof. S.S. Zeerleder



DRAIHA-study

- Observationele (multicenter) cohort studie
- **Inclusie criteria:**
 - Patiënten (> 3 maanden oud):
 - DAT+ met positief eluaat en hemolyse
 - DAT+ met complement en klinisch hemolyse
 - Bloeddonors: DAT+ met positief eluaat of klinisch relevante koude auto-antistoffen



Primaire doel:

- Het bepalen van de relatie tussen de serologische eigenschappen van autoantistoffen en het klinisch beloop van patiënten met AIHA
→ o.a. specificiteit, affiniteit, mate van complementactivatie, glycosylatie van autoantistoffen

Secundaire doelen:

- Vaststellen van diagnostische voorspellers voor een veilige en efficiënte bloedtransfusie in AIHA patiënten
- Het bepalen van de klinische consequentie van een positieve DAT in bloeddonors → Schrijven van een klinische richtlijn voor follow-up en counseling van donors



Amsterdam UMC:	J.M.I. Vos en J.H. Klinkspoor
Erasmus MC:	P. te Boekhorst en H. Russcher
HagaZiekenhuis:	J.L.H. Kerkhoffs en F. Hudig
Isala Klinieken:	O. Visser en J.M.M. Rondeel
Jeroen Bosch Ziekenhuis:	D.E. Issa en N.C.V. Péquériaux
Kennemer Gasthuis:	I. Houtenbos en B.A. de Boer
LUMC:	J.J. Zwaginga, L.E.M. Oosten en A. Albersen
Maastricht UMC:	E.A.M. Beckers en Y. Henskens
Medisch spectrum Twente:	C. van Rooijen en J. Slomp
OLVG:	W. Terpstra en A. Leyte
Radboud UMC:	D. Evers en A. van den Bos
St. Antonius Ziekenhuis:	H.R. Koene en C.M. Hackeng
UMC Groningen:	A.B.U. Mäckelburg en M.V. Lukens
UMC Utrecht:	E.J. van Beers en K.M.K. de Vooght

Samenvatting

- Serologisch onderzoek geeft belangrijke aanwijzingen voor onderliggende pathofysiologie en geschikte behandelingen
Isotype – thermale amplitude – complement activatie
- AIHA lijkt bij kinderen vaak secundair voor te komen (infecties, auto-immuunziekten)
- Transfusie op geleide van de kliniek – *“treat first what kills first”*
- Lage incidentie – weinig RCT’s, samenwerken en registreren van belang!

