

Tilfelli mánaðarins

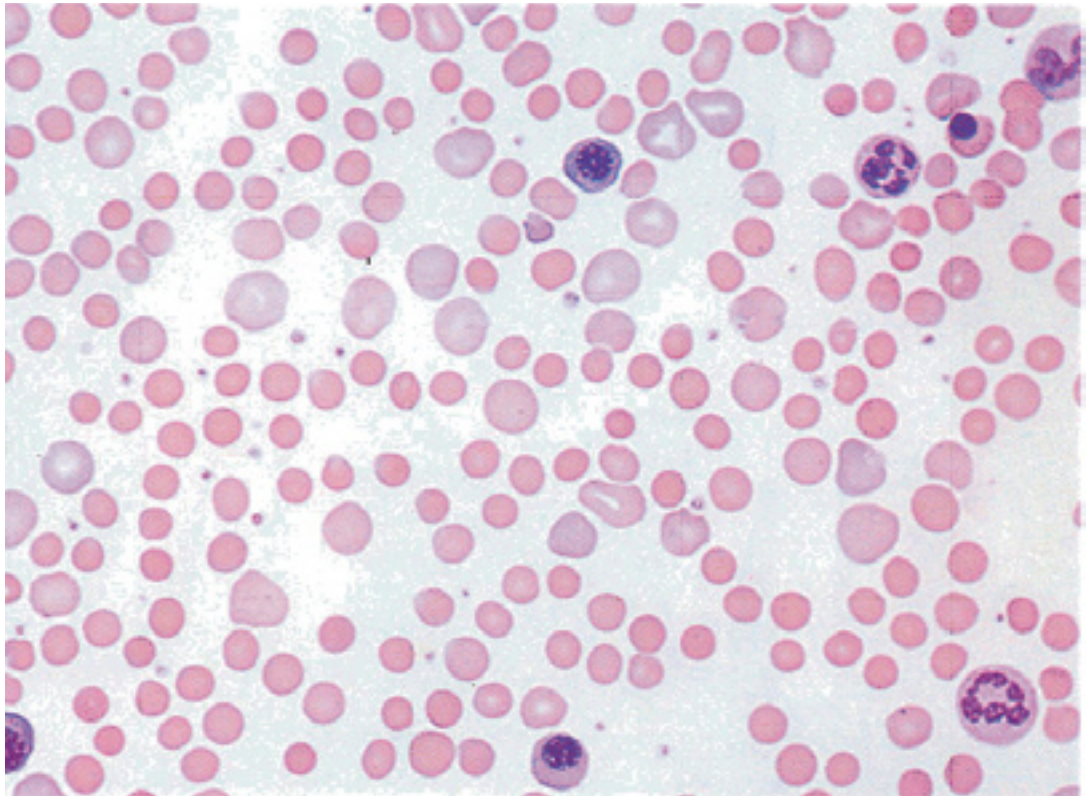
**Róbert
Pálmason¹**
deildarlæknir

**Hlíf
Steingrímisdóttir²**
blóðmeinafræðingur

Tæplega áttæð áður hraust kona leitaði á heilsugæslustöð vegna nokkurra vikna sögu um vaxandi slappleika, lysterleysi og mæði. Við skoðun reyndist hún áberandi fól og kvartaði um mæði. Að öðru leyti var skoðun ómarkverð. Gert var skyndipróf á blóðrauða sem mældist 44 g/L. Hún var því send á Landspítala til frekari uppvinnslu. Við komu á bráðamóttöku kvartaði

hún um mæði en skoðun leiddi ekkert nýtt í ljós. Hún tók engin lyf og ekki sást merki um blóð í hægðum (neikvætt Hemocult[®]). Nákvæmari mælingar á blóðhag sýndu verulegt blóðleysi með blóðrauðagildi 45 g/L, MCV 120fL (vikmörk 80-97fL) og RDW 26,5% (vikmörk 10,6-13,2%). Fengið var blóðstrok sem sýnt er á mynd 1.

Hver er líklegasta greiningin og meðferð?



Mynd 1. Blóðstrok.

¹Lyflækningasviði,
²blóðlækningadeild
Landspítala

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Róbert Pálmason,
lyflækningadeild
Landspítala

robertpa@landspitali.is

Svar við tilfelli mánaðarins

Case of the month:
Autoimmune hemolytic
anemia.
Icel Med J 2009; 95: 203-5

Hér er um að ræða tegund eyðingarblóðleysis sem kallast sjálfsofnæmisrauðalosblóðleysi (e. *Auto-Immune Hemolytic Anemia, AIHA*).¹ Þetta er stórfrumblóðleysi (MCV 120 fL) og á blóðstrokinu sjást greinilega hnatt-rauðkorn og aukning á netfrumum (mynd 2).

Eyðingarblóðleysi getur verið arfgengt eða áunnið og er hægt að skipta í innanæða eyðingu vegna beinna áverka á rauðkornunum eða utanæða eyðingu í milta vegna ræsingu átfruma gegn þeim. Arfgengt eyðingarblóðleysi stafar fyrst og fremst af efnaskiptagöllum í rauðkorninu sjálfu eða byggingargöllum í frumuhimnu eða blóðrauða. Áunnið eyðingarblóðleysi getur meðal annars komið í kjölfar sýkingar, sést við ofnæmisviðbrögð við blóðgjöf eða gegn lyfjum, dreifða blóðstorku (DIC), beina áverka til dæmis frá gervihjartalokum, rauðkornaeyðingu nýbura eða AIHA auk annarra sjaldgæfari orsaka. Iðulega er lækun á óbundnu haptóglóbíni sem bindur frían blóðrauða en magn hans eykst við eyðingarblóðleysi. Hækkun sést yfirleitt á ótengdu bílirúbíni og LDH. Í þessu tilfelli var bílirúbín hækkað eða 66 $\mu\text{mol/L}$ ásamt því að LDH var verulega hækkað eða 1260 U/L. Haptóglóbín var sömuleiðis töluvert lækkað (0,10g/L). Einkennandi fyrir eyðingarblóðleysi eru hækkaðar netfrumur í blóði sem er vísbending um heilbrigða mergstarfsemi sem reynir með aukinni framleiðslu að vinna á móti eyðingunni. Í tilfellinu var netfrumutalning há sem endurspegladist í mjög háu MCV.

Einkenni eyðingarblóðleysis eru yfirleitt hin almennu einkenni blóðleysis eins og sást í þessu tilfelli, svo sem þreyta, mæði, minnkað úthald og hjartsláttur. Sértek einkenni eyðingarblóðleysis sjást frekar við hraðan sjúkdómsgang og eru þau helst dökkan litabreytingar á þvagi vegna útskilnaðar blóðrauða auk þess sem gula, bjúgur, eitlastækkar, miltisstækkun og lifrastækkun getur sést.²

Orsök AIHA eyðingarblóðleysis eru sjálfsmótefni sem myndast gegn mótefnavökum á yfirborði rauðkorna. Í um 80% tilfella er því miðlað með IgG sjálfsmótefnum og bindast þau þá mótefnavökum á yfirborði rauðkorna við líkamshita og kallast þá hitakekkjunarmótefni. Ef sjálfsmótefnin eru IgM þá bindast þau fjölsykrum á yfirborði rauðkorna við $<37^\circ\text{C}$ hita og kallast þá kuldaekkkjunarmótefni. Í kjölfarið eru þau fjarlægð af átfrumum ónæmiskerfisins. Oft fjarlægja átfrumurnar einungis hluta af frumuhimnu rauðkornanna og breytist þá lögun þeirra úr því að vera tvíhvolfa í kúlulaga og kallast þá hnatt-rauðkorn. Þau geta síður aðlagð sig að þröngum æðum og brotna því frekar niður.

Ef um eyðingarblóðleysi er að ræða og grunur er um AIHA þá er framkvæmt beint Coombs-próf. Þar eru rauðkorn sjúklings þvegin og þeim blandað við mótefni gegn IgG og þáttum magnakerfis (e. *compliments*) á yfirborði þeirra. Prófið er jákvætt ef rauðkornin kekkjast og bendir það til að mótefni

séu á yfirborði þeirra. Þessi mótefni geta þó sést án þess að um eyðingarblóðleysi sé að ræða, til dæmis vegna ofnæmisviðbragða við blóðgjöf, aukaverkana lyfja, við sjálfsofnæmissjúkdóma auk ýmissa blóðsjúkdóma.² Nauðsynlegt er að greina nánar sjálfsmótefnin á yfirborði rauðkornanna og er sú greining forsenda þess að hægt sé að staðfesta að um AIHA sé að ræða.

Erlendar rannsóknir benda til að nýgengi sjúkdómsins sé um 1-3 á hverja 100.000 og er það tvöfalt algengara hjá konum.² Líkt og var raunin í þessu tilfelli finnst í flestum tilfellum engin ástæða þess að sjúklingar þróa með sér AIHA með hitakekkjunarmótefnum, enda þótt slík mótefni geti sést við ýmsa sjálfsofnæmis- og bandvefssjúkdóma, til dæmis í rauðum úlfum, en einnig við illkynja blóðsjúkdóma, svo sem langvinnt eítillfrumu-hvítblæði³ og Non-Hodgkins eitlakrabbamein. Auk þess getur AIHA sést við ýmsar veirusýkingar.

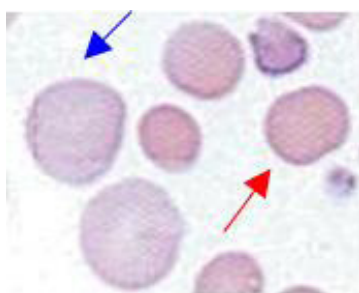
Hjá fullorðnum er sjúkdómangurinn yfirleitt langvinnur. Ef blóðleysið er mikið þarf sjúklingurinn iðulega blóðgjöf og er þá mikilvægt að finna heppilega blóðgjafa með aðstoð Blóðbankans. Einnig er mikilvægt að kanna hvort um undirliggjandi orsök sé að ræða og meðhöndla hana. Auk þess er mælt með því að sjúklingar taki fólínsýru.² Meðferðin við AIHA með hitakekkjunarmótefnum miðast fyrst og fremst að því að minnka framleiðslu sjálfsmótefnanna eða tempra viðbrögð líkamans við þeim. Eru sterar oftast kjörmeðferð⁴ en ef svörum er léleg er hægt að grípa til ónæmisbælandi eða frumudrepani lyfja, oftast azathioprine eða cyclophosphamide.⁵ Einnig kemur til greina að fjarlægja miltað með skurðaðgerð⁶ og gefa immúnóglóbúlín í æð til að að tempra viðbrögð líkamans við sjálfsmótefnunum. Loks hefur í erfiðari tilfellum verið notuð einstofna mótefni gegn B-eítillfrumum (rituximab) með ágætis árangri.⁷

Við innlögn fékk sjúklingurinn okkar fjórar einingar af rauðkornaþykknir og var hún sett á háskammta stera-meðferð. Þrátt fyrir þá meðferð var hún enn með virkt eyðingarblóðleysi og lág í blóðrauða og því var bætt við cyclophosphamide með góðri verkun. Um þremur mánuðum síðar var hún komin af báðum lyfjunum og nú ári síðar hefur enn ekki borið á blóðleysi aftur.

Þakkir fá Engilbert Sigurðsson og Tómas Guðbjartsson fyrir ábendingar og yfirlestur.

Heimildir

1. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med* 2005; 353: 498-507.
2. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002; 69: 258-71.
3. D'Arena G, Cascavilla N. Chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1072-80.
4. Petz LD. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 411-6.
5. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002; 100: 704-6.
6. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005; 42: 131-6.
7. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008; 141: 149-69.



Mynd 2. Stækkun af mynd 1. Hér sést netfruma (blá ör) og hnatt-rauðkorn (rauð ör).