



Titel:	Autoimmun hæmolytisk anæmi
Forfattergruppe:	Niels Clausen, Steen Rosthøj, Henrik Hasle, Pernille Wendtland, Malgorzata Pulczynska Wason, Peder Skov Wehner, Mimi Kjærsgaard.
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Hæmatologisk onkologisk udvalg
Tovholders navn og mail:	Marianne Olsen & Birgitte Lausen . Email: birgitte.lausen@regionh.dk

Autoimmun hæmolytisk anæmi - AIHA

Indholdsfortegnelse

Autoimmun hæmolytisk anæmi - AIHA.....	1
Indholdsfortegnelse.....	1
Resume.....	1
Baggrund.....	2
Forekomst og klassifikation.....	2
Primær AIHA:.....	2
Sekundær AIHA.....	3
Symptomer og objektive fund.....	5
Differentialdiagnoser.....	5
Undersøgelser.....	5
Behandling.....	7
Monitorering.....	10
Referencer.....	10
Interessekonflikter.....	11
Appendiks.....	11

Resume

Autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA) er den hyppigste erhvervede (ekstraerytrocytære) hæmolyse hos børn og skyldes forekomst af autoantistoffer rettet mod specifikke erytrocytmembranantigener, som fører til øget erytrocytdestruktion. AIHA er meget sjælden og kan forekomme isoleret (primær AIHA) eller sekundært til anden sygdom. Retningslinien beskriver symptomer, udredning og behandling af primær AIHA, Evans syndrom og autoimmun lymfoproliferative syndrom.

Symptomerne er anæmi, ikterus, ofte splenomegali og evt. hæmoglobinuri og glandelsvulst. Det kliniske billede kan veksle fra let anæmi til et akut, livstruende forløb. Førskolebørn har oftest primær AIHA udløst af en infektion og oftest et mildt forløb med godt respons på prednison. Teenagere udvikler hyppigere sekundær AIHA.

Corticosteroid er første valgs behandling for AIHA. Sandsynligheden for mild, selvlimiterende hæmolyse er størst i tilfælde af anamnestisk nylig viral infektion.

For arvelig, intraerytrocytær hæmolytisk anæmi (arvelig sfærocytose, G6PD-mangel, pyrovatkinasemangel, thalassæmi og seglcelleanæmi) henvises til separate DPS vejledninger.

Baggrund

Hæmolyse betegner tilstande, hvor den normale erythrocyts levetid på ca. 120 dage er nedsat pga. øget erythrocytdestruktion. Hvis der opstår anæmi anvendes betegnelsen hæmolytisk anæmi. Foregår en hæmolytisk proces med normal hæmoglobin kaldes tilstanden kompenseret hæmolyse. Ved reduceret erythrocyt levetid øges erythropoiesen kompensatorisk op til en faktor 6 – 8, dvs. først ved erythrocytlevetid mindre end 20 dage kan der ikke længere kompenseres for den øgede destruktion. Erythrocytdestruktionen ved hæmolyse finder hyppigst sted som ekstravaskulær hæmolyse i miltens og leverens monocyt- og makrofagsystem. Intravaskulær hæmolyse med destruktion af erythrocytter i karbanen er sjælden.

Forekomst og klassifikation

Blandt de erhvervede og immunmedierede hæmolytiske anæmier er autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA) hyppigst hos børn. AIHA skyldes forekomst af autoantistoffer rettet mod specifikke erythrocytmembranantigener. Det fører til øget erythrocytdestruktion og dermed hæmolyse og anæmi. Autoantistofferne inddeles ud fra det termiske aktivitetsområde i varme- og kuldeantistoffer, hvor varmeantistoffernes aktivitet er maksimal omkring 37° C og kuldeantistoffernes optimale temperaturområde er under 32° C.

AIHA klassificeres som *primær* eller *sekundær* ud fra om hæmolysen forekommer isoleret eller som ledsagefænomen til anden sygdom – se tabel 1 (1).

Et fransk nationalt observationsstudie estimerede incidensen af AIHA til 2 – 4 tilfælde per million børn og unge under 20 år (2). Median alderen ved debut var 3,8 år, men AIHA kan forekomme i alle aldersgrupper. Spædbørn og førskolebørn vil hyppigst udvikle AIHA efter en infektion, hvorimod teenagere hyppigere udvikler sekundær AIHA (1).

Tabel 1. Klassifikation af AIHA hos børn⁽¹⁾

Primær AIHA

AIHA betinget af varmeantistof

Paroxystisk kuldehæmoglobinuri

Kuldeagglutinin syndrom

Sekundær AIHA

Systemisk autoimmun sygdom (f.eks. SLE)

Immundefekt

Evans syndrom

Autoimmune lymfoproliferativ syndrom (ALPS)

Infektioner

Malignitet (f.eks. leukæmi og lymfom)

Lægemiddelinduceret

Primær AIHA:

Primær autoimmun hæmolytisk anæmi – varmeantistoffer (v-AIHA):

v-AIHA er den hyppigste erhvervede hæmolytiske anæmi hos børn og udgør ca. 90% af tilfældene (3). Varmeantistoffer er hyppigst af typen IgG, hvoraf subtyperne IgG1 og IgG3 er de hyppigste (4). Antistofspecifiteten findes oftest indenfor rhesussystemet. Generelt er hæmolysen kraftigst, når erythrocytterne er sensibiliserede med både IgG og komplement. Hæmolysemekanismen ved varmeantistoffer er først og fremmest ekstravaskulær – se figur 1.

Den diagnostiske udredning afspejler ekstravaskulær hæmolyse. Coombs test er positiv for anti-IgG, anti-IgG+anti-C3d eller anti-C3d alene.

Symptomerne viser sig ved anæmi, ikterus og evt. hæmoglobinuri, samt ofte splenomegali. Det kliniske billede ved debut kan veksle fra mild anæmi til et akut, livstruende forløb (3). En del børn har anamnestisk infektion op til debut af v-AIHA (1).

For behandling af v-AIHA henvises til afsnittet om behandling.

Paroxystisk kuldehæmoglobinuri (PCH):

Sjælden form for hæmolyse, som forekommer hyppigere hos børn end hos voksne. Ses hos børn efter øvre luftvejsinfektioner, samt virale infektioner som morbilli, parotitis og rubella (5, 6).

Autoantistoffet er et IgG, termisk bifasisk hæmolysin, som bindes til erythrocytmembranen ved lave temperaturer (+4° C), hvorimod selve hæmolysen sker ved kropstemperaturer. Den diagnostiske udredning afspejler intravaskulær hæmolyse. Coombs test er positiv for IgG, hvis den er udført ved lav temperatur. De bifasiske autoantistoffer påvises ved Donath Landsteiners test, som udføres ved forskellige temperaturer.

Symptomer opstår anfaldsvis efter kuldepåvirkning i form af intravaskulær hæmolyse med anæmi og hæmoglobinuri. Ved hæmoglobinuri er urinen mørk / cola-farvet og indeholder frit Hb, men ikke erythrocytter. Anfaldene er ofte ledsaget af ben- og mavesmerter. Mellem anfaldene er barnet symptomfrit.

De fleste tilfælde er selvbegrænsende indenfor få dage og den vigtigste behandling er at undgå kuldepåvirkning. Ved udtalt hæmolyse med påvirket almentilstand kan blodtransfusion gives med opvarmet SAG-M, ligesom der vil være respons på behandling med corticosteroid (5, 6).

Kuldeagglutinin syndrom:

Postinfektiose kuldeagglutinin syndromer - oftest udløst af mycoplasma pneumonia - kan ses hos børn, men tilstanden er sjælden (3). Kuldeagglutinin syndrom er hos voksne patienter associeret til maligne lymfoproliferative B-celle sygdomme, men dette kendetegner ikke børnepopulationen (2). Autoantistoffet er polyklonalt IgM med komplementaktivering (C3d). Coombs test er positiv, men ofte kun for C3d, da IgM vaskes af under proceduren. Perifert udstryg viser erythrocytagglutination. Hæmolysemekanismen er både intra- og ekstravaskulær.

Symptomerne vil initialt domineres af den udløsende infektion, f.eks. mycoplasma pneumonia.

Herudover er symptomerne betinget af omgivelsernes temperatur med smertefuld erythrocytagglutination i fingre og tæer og hæmolyse med anæmi og hæmoglobinuri.

Behandlingen rettes mod den udløsende infektion, samt opvarmning af patienten. Ved evt. behov for blodtransfusion gives opvarmet SAG-M. I modsætning til PCH har corticosteroider ingen effekt (3). Hvis beskyttelse mod kulde og evt. lejlighedsvis blodtransfusion ikke er tilstrækkeligt til forebyggelse af symptomatisk anæmi vil rituximab være førstevalgs behandling (7).

Det er afgørende, at der ved intravaskulær hæmolyse opretholdes en høj renal gennemblødning og diurese (min. 2 ml/kg/t) (1).

Paroxystisk kuldehæmoglobinuri og kuldeagglutinin syndrom beskrives ikke yderligere i denne vejledning.

Sekundær AIHA

AIHA kan opstå som ledsage fænomen til en tilgrundliggende immunologiske sygdom, f.eks. primær immundefekt (PID), systemisk autoimmun sygdom, ITP (Evans syndrom) og autoimmun lymfoproliferativ syndrom og AIHA debutere ofte tidsmæssigt forskudt (både før og efter) den tilgrundliggende sygdom (8). Erkendelsen af evt. anden immunologisk sygdom er vigtig for valg af målrettet behandling, f.eks. knoglemarvstransplantation ved PID fremfor immunsupprimerende behandling.

En fransk national kohorte (CEREVANCE) inkluderede i perioden 2004 – 2007 265 børn under 18 år, som enten var i kontrolforløb for eller blev diagnosticeret med AIHA (2). Efter en median

follow-up på 3 år havde 53% (141/265) sekundær immunologisk AIHA fordelt som anført i tabel 2. 37% havde primær AIHA og 10% postinfektøs AIHA.

Tabel 2. Sekundær immunologisk AIHA blandt 265 børn i CEREVANCE kohorte

Immunological diseases ¹	Number of children	
	Before AIHA diagnosis	After AIHA diagnosis
Autoimmune disease	35	83
ITP (ie AIHA/ES) ²	28	71
Auto-immune hepatitis	1	4
Thyroiditis	2	1
Systemic lupus erythematosus		3
Immune neutropenia	1	
Rheumatic disease	1	
Type 1 diabetes	1	
Type 1 diabetes and hepatitis	1	
Graves' disease		1
Vitiligo		1
Giant cell hepatitis		1
Giant cell hepatitis and Crohn's disease		1
Primary immunodeficiencies	6	17
Humoral deficiency (adult "CVID")	4	6
Cellular non identified PID		5
Combined immunodeficiency	1	2
Autoimmune lymphoproliferative syndrome	1	2
Adenosine deaminase deficiency		1
HLA class 2 deficiency		1

CVID: combined variable immuno-deficiency. ¹Immunological disease in 141/265 children concerned 99 AIHA/ES, 19 AID, and 23 PID, including 23 children with initially well-documented infection. ²AIHA/ES began by ITP first in 28% of cases (28/99), by AIHA in 23% of cases (23/99), and by simultaneous ITP and AIHA in 49% of cases (48/99). For dissociated AIHA/ES, the median period between the first and second cytopenia was 2.9 years (range, 0.1 to 11.3 years).

Evans syndrom:

Evans syndrom (ES) kendetegnes ved forekomst af både AIHA og immun trombocytopeni (ITP) med positiv DAT og uden kendt ætiologi, dvs. ES er en eksklusionsdiagnose (9). Ved debut er der ofte enten AIHA eller ITP og den anden cytopeni tilkommer efter måneder eller år, hvilket forsinker diagnosen. Symptomerne knytter sig til cytopenien, dvs. bleghed, ikterus, evt. dyspnø, træthed ved AIHA og petekier, ecchymoser, slimhindeblødning ved ITP. ES udgjorde 37% (99/265) af børn under 18 år med AIHA i CAREVANCE kohorten (2). ES har ofte et kronisk forløb med hyppige eksacerbationer og remissioner med behov for langvarig immunsupprimerende behandling og der er rapporteret dødsfald (9).

Autoimmun lymfoproliferativ syndrom:

Autoimmun lymfoproliferativ syndrom (ALPS) er en sjælden genetisk sygdom forårsaget af en defekt i den FAS-medierede apoptotiske pathway førende til kronisk ikke-malign lymfoproliferation, autoimmun sygdom og sekundær cancer (oftest Hodgkin og non-Hodgkin lymfomer). ALPS klassificeres ud fra den pågældende mutation: 1) ALPS-FAS: germline mutation i *FAS* (70% af patienterne) 2) ALPS-sFAS: somatisk mutation i *FAS* begrænset til dobbelt-negative T-celler (DNT) (10% af patienterne). Sjældnere ses mutationer i *FASL* og *CASP10* (3). Flertallet af patienterne debuterer i en ung alder (median alder 10,5 måneder). Alle patienter har lymfeproliferation i form af enten lymfadenopathi, splenomegali eller hepatomegali. Hos 70% af patienterne ses autoimmune cytopeni(er) i form af AIHA, autoimmun neutropeni eller trombocytopeni, som kan være intermitterende, men oftest er kroniske (3).

De diagnostiske kriterier for ALPS er kronisk non-malign lymfeproliferation og påvisning af forhøjet antal DNT i perifert blod (begge obligate), samt et eller flere sekundære kriterier: påvisning af defekt Fas-medieret apoptose, påvisning af relevant mutation (*FAS*, *FASL*, *CASP10*), forhøjet vitamin B12, forhøjet IL-10 og IL-18, autoimmun cytopeni, polyklonal hypergammaglobulinæmi, biopsi med histologi forenelig med ALPS eller familiær disposition til ALPS (10).

Prognose:

Komplet remission af AIHA efter 2 og 5 år var i CAREVANCE kohorten henholdsvis 35% og 64% (2). IgG/IgG+C3d DAT var associeret med manglende remission efter en måneds behandling med corticosteroid og generelt lavere forekomst af komplet remission.

Dødeligheden ved AIHA er faldet til < 5% og skyldes enten infektion, hæmolyse eller den tilgrundlæggende primære sygdom (8).

Symptomer og objektive fund

AIHA viser sig hyppigst ved anæmi og ikterus. De hyppigste anæmisymptomer hos mindre børn er pylret, blege slimhinder, træthed, appetitløshed, tachycardi og dyspnø. Ikterus ses tydeligst i sclerae og håndflader. Særligt hos det yngre barn er AIHA forudgået af feber (8). Der kan forekomme ben – og mavesmerter og urinen kan være mørkfarvet (porter / cola-farvet).

Ved svær anæmi kan en systolisk uddrivningsmislyd opstå. Børn er - i modsætning til voksne med akut AIHA – ikke kardielt dekompenserede (2). Massiv hepato- og splenomegali skal rejse mistanke om underliggende infektion, malignitet eller ALPS (8).

Differentialdiagnoser

Den vigtigste differentialdiagnose er hereditær sfærocytose, hvor det kliniske billede og forandringer i perifert blod kan være identiske med AIHA. Påvisning af autoantistof ved udførelse af Coombs test er derfor en vigtig differentialdiagnostisk undersøgelse overfor hereditær hæmolytisk anæmi og positiv Coombs test (DAT) bekræfter diagnosen AIHA.

Undersøgelser

Udredningen og behandling af et barn med mistanke om AIHA indledes på den børneafdeling, hvortil barnet primært henvises og der bør konfereres med pædiatrisk afdeling med højtspecialiseret hæmatologisk funktion i regionen, idet hæmolysen kan udvikle sig hastigt.

1. Anamnese

Grundig anamnese med fokus på:

- Disposition til autoimmun sygdom. CEREVANCE studiet fandt, at 14% af børn med AIHA var disponeret til immunologisk sygdom (2)
- Symptomer som tegn på tidligere cytopenier
- Lægemidler
- Nylige eller aktuelle infektioner
- Symptomer på tilgrundliggende sygdom med mistanke om sekundær AIHA

2. Paraklinik

Paraklinikken skal målrettes udredning for øget erythropoiese (reticulocytose, forhøjet MCV), øget erythrocytdestruktion (forhøjet LDH og bilirubin, lavt haptoglobin), vurdering af erythrocytmorfologien (sfærocytter, polychromasi, agglutination), samt påvisning af evt. autoantistoffer.

Trin 1 (ved primære vurdering):

- Hb, MCV, MCHC, ferritin, reticulocytter, leukocytter og differentialtælling

- haptoglobin, LDH, bilirubin,
- kreatinin, karbamid, Na, K,
- ALAT, γ GT, CRP
- IgG, IgM, IgA
- Perifert udstryg
- DAT, evt. kuldeagglutinin titer, evt. Donath-Landsteiners test
- Blodtype og BAS test
- Urin-stix for blod og hæmoglobin

Trin 2 – målrettet screening for infektioner (supplerende undersøgelser når diagnosen er etableret):

- EBV, parvovirus B19 (IgG, IgM og antigen)
- HCV, HBV, HIV (IgG, IgM og antigen)
- Rota-, entero- og adenovirus, RS, influenzavirus mycoplasma pneumoniae

Trin 3 – immunologisk udredning (højtspecialiseret funktion)

- TBNK
- IgG subklasser (> 2 år)
- ALPS-screening: dobbelt negative T-celler, vitamin B12, IL10, IL18, evt. Fas-apoptose test
- ANA + anti-DNA
- Lupus antikoagulans og antifosfolipid antistof
- TPMT geno- og fænotype

Trin 4 – mistanke om malignitet (højtspecialiseret funktion)

- Lymfadenopathi og organomegali: UL abdomen, rtg thorax
- Evt. glandeextirpation
- Flere cypopenier og ved reticulocytopeni: knoglemarvsundersøgelse

3. Tolkning af udredning

- Ekstravaskulær hæmolyse: bilirubin vil ofte være flerfold forhøjet og LDH x 2-3 forhøjet. Intravaskulær hæmolyse: bilirubin vil ofte være moderat forhøjet og LDH op til x 10 forhøjet.
- Reticulocytopeni: Initial, transient reticulocytopeni var tilstede hos 39% af børn med AIHA i CEREVANCE kohorten, hvoraf kun tre kunne forklares ved parvovirus B19 infektion. Fænomenet skyldes formentlig autoimmun påvirkning af stamceller i knoglemarven (1, 2).
- DAT: Hvis positiv for anti-C3 og negativ for anti-IgG undersøges for kuldeagglutinin og evt. Donath Landsteiner test
- DAT: I enkelte tilfælde kan DAT være negativ trods klinisk og paraklinisk AIHA. Dette kan skyldes niveau af autoantistof bundet til erythrocytmembranen under detektionsgrænsen (1). Endvidere vil fund af positiv DAT forekomme hos ca. 1:10.000 prøver uden kliniske tegn til hæmolyse.

VIGTIGT at kontakte vagthavende læge i Blodbanken tidligt i udredning mhp. tolkning af DAT.

Behandling

Der findes ingen randomiserede, kontrollerede undersøgelser for behandling af børn med AIHA. Vejledningen til behandling baserer sig på kasuistikker, mindre opgørelser, samt evidens fra ekspertgruppe, dvs. evidensniveau IV.

v-AIHA:

Behandling af AIHA med varmeantistof retter sig initialt mod hurtig kontrol af den hæmolytiske proces og opretholdelse af en tilstrækkelig hæmoglobinkoncentration. Det kliniske billede ved debut kan veksle fra mild anæmi til et akut, livstruende forløb. Initialt skal hastigheden af hæmolyse derfor monitoreres med blodprøver (Hb, reticulocytter, LDH, bilirubin, haptoglobin) hver anden time.

1. valgs behandling:

1. Prednisolon

Prednisolon er førstevalg, som man ikke må være tilbageholdende med at opstarte. Flertallet af børn med v-AIHA responderer på prednisolon med responsrate på 50 - 80% (3, 7). Bivirkningerne til prednisolon er: hypertension, hyperglykæmi, vægtøgning, væksthæmning og risiko for avaskulær knoglenekrose. Husk at starte profylaktisk calcium og D-vitamin sammen med prednisolon.

- *Mild hæmolyse (Hb > 5,5 mmol/l):* Behandling kan evt. undlades, hvis barnet er upåvirket. Man bør dog følge barnet både klinisk og paraklinisk. Sandsynligheden for mild, selvlimiterende hæmolyse er størst i tilfælde af anamnestisk nylig viral infektion.
- *Moderat hæmolyse (Hb 4,0 – 5,5 mmol/l):* Hvis barnet er cirkulatorisk stabil og upåvirket startes p.o prednisolon 2 mg/kg/dg fordelt på 3 doser. Observation med blodprøver hver 4. – 6. time i de første 24 – 48 timer kan være nødvendigt.
- *Svær hæmolyse (Hb < 4,0 mmol/l):* Der startes behandling med i.v methylprednisolon (SoluMedrol) 1-2 mg/kg i.v over 30 min x 2 dgl i 2 – 3 døgn. Tæt observation med blodprøver minimum hver 6. time i de første 24 timer evt. længere tid afhængig af forløb er nødvendigt.

2. Blodtransfusion

Blodtransfusion skal – hvis muligt – undgås, da varmeantistoffer ofte er panreaktive medførende destruktion af transfunderede erythrocytter med risiko for forværring af hæmolyse og udvikling af hæmoglobinuri og nyresvigt (1). Det upåvirkede og cirkulatorisk stabile barn skal monitoreres tæt med blodprøver hver 4. – 6. time i de første 24 – 48 timer med henblik på behov for blodtransfusion.

- *Hastigt faldende Hb med 1 mmol/l over 2 – 3 timer eller cirkulatorisk påvirket barn:* Indikation for blodtransfusion. Der gives filtreret erythrocytkoncentrat 10 ml/kg over 3 timer forudgået af i.v methylprednisolon som ovenfor anført. Effekten af transfusion kan være kortvarig.

Risikoen for øget hæmolyse og reaktion under transfusionen må aldrig føre til fravalg af blodtransfusion hos det akut påvirkede barn med svær hæmolyse.

VIGTIGT at kontakte Blodbanken tidligt i forløbet, da det pga. erythrocytantoffer kan være vanskeligt at fremskaffe forlideligt blod.

2. valgs behandling:

20 – 30% af patienter med vAIHA vil få behov for anden behandling end prednisolon (7). Overvejelser om andenvalgs behandling bør føre til revurdering af patienten mhp. ikke erkendt sekundær AIHA og barnet henvises til videre behandling ved pædiatrisk afdeling med højt specialiseret hæmatologisk funktion.

Behandlingsstrategien skal tage udgangspunkt i det enkelte barn under hensyntagen til hæmolysens sværhedsgrad, bivirkninger og hæmatologisk respons.

Indikationerne for andenvalgs behandling er:

- Steroid refraktær, dvs. uændret hæmolyse efter 4 ugers behandling med højdosis prednisolon
- Kronisk v-AIHA, dvs. manglende komplet remission efter 6 måneders behandling. Således er kompenseret hæmolyse ikke et tilfredsstillende langsigtet respons.
- Høj vedligeholdelsesdosis > 10 mg prednisolon per dag med uacceptable bivirkninger

1. Rituximab (Mabthera):

Rituximab er et rekombinant monoklonalt antistof rettet mod CD20, som er markør for B-lymfocytter. Gentagne infusioner af rituximab fører til reduktion i antal B-lymfocytter og i en del tilfælde til langvarig hypogammaglobulinæmi. Den anbefalede dosis er $375 \text{ mg/m}^2 \times 1$ ugentligt i alt 4 gange. Forud for infusionen gives profylaktisk panodil, solu-medrol og tavegyl pga. risiko for allergisk reaktion.

Der ses effekt hos ca. 85% og komplet remission har ca. 50% (3, 7). Tiden til respons er variabel, men oftest indenfor en måned, dog først efter et par måneder hos enkelte patienter. Et studie af voksne patienter med v-AIHA har vist hurtigere indsættende og længere varende remission hos patienter med v-AIHA behandlet med prednisolon i kombination med rituximab sammenlignet med prednisolon som monoterapi (11).

En bekymring for behandling af børn med v-AIHA med intensiv immunsupprimerende behandling som rituximab er risiko for maskering af en tilgrundliggende, men endnu uerkendt immundefekt (12). Endvidere kan patienten være B-celle depleteret op til et år efter behandling med rituximab.

2. Mycophenolat mofetil (CellCept):

Mycophenolat mofetil (MMF) hæmmer de novo syntesen af guanosin, som ikke inkorporeres i DNA. T- og B lymfocytter er kritisk afhængige af de novo syntese af puriner og MMF har potent cytostatisk effekt på lymfocytter.

Da behandlingsrespons først indsætter efter 2 - 3 måneders behandling anvendes MMF som ”vedligeholdelsesbehandling” efter behandling med højdosis steroid og rituximab og 60 – 80% af patienterne opnår remission (12).

Den anbefalede dosis er $600 \text{ mg/m}^2 \times 2$ dagligt i 3 måneder med serumniveau i intervallet 1 – 3,5 $\mu\text{g/ml}$. Serumniveau kontrolleres til det ønskede niveau er opnået og specielt ved manglende behandlingsrespons.

Ved respons fortsættes behandling i 2 år med efterfølgende udtrapning over 6 måneder (12). Et studie af i alt 39 børn med autoimmun cytopeni behandlet med MMF fandt, at børnene tålte behandlingen godt uden øget forekomst af alvorlige infektioner (13). Der er dog rapporteret øget risiko for sekundær malignitet, hvorfor behandlingsvarighed ud over 2 år ikke anbefales.

Øvrige behandlingsmuligheder (ikke prioriteret rækkefølge):**1. Splenektomi:**

Splenektomi fører til remission hos flertallet af patienter med v-AIHA af IgG typen, men har ingen effekt ved forekomst af kuldeantistof, hvor hæmolysen primær er intravaskulær. Særligt hos børn < 5 – 7 år skal splenektomi udskydes til efter behandlingsforsøg med f.eks rituximab pga. risiko for infektioner med kapselbærende bakterier. Mortaliteten efter laparoskopisk splenektomi er < 1 % og der er risiko for langtidsfølger som sepsis, trombose og pulmonal hypertension.

2. Azatiopurin (Imurel):

Anvendes som steroidbesparende behandling hos børn med v-AIHA i tilfælde, hvor man ikke opnår remission af prednisolon og som alternativ til rituximab og MMF (3, 14). Immunsupprimerende behandling med størst effekt på T-lymfocytter, som ved påvirkning af T-helper cellen mindsker syntesen af autoantistoffer. Azatiopurin er et immunsupprimerende derivat af 6-mercaptopurin. Det anbefales, at barnet inden start af behandling undersøges for polymorfisme i enzymet thiopurine methyltransferase (TPMT) som kan medføre nedsat aktivitet af enzymet og øget toxicitet.

Startdosis er 1 mg/kg med gradvis øgning hver 2. uge til maksimalt 3 mg/kg. Tabletter á 25 og 50 mg uden delekærv, hvorfor doseringen gives alternerende f.eks 25 mg respektivt 50 mg hver 2. dag. Behandlingen monitoreres med hæmatologi og levertal (ALAT), nyrefunktion hver 2. uge, samt IgG x 2 årligt. Effekten er sen indsættende efter 1 – 3 måneder.

Azatiopurin seponeres ved stabil remission (normalisering af Hb, reticulocytter, bilirubin) og herefter nedtrappes prednisolon til 2,5 – 5 mg per dag.

3. Sjældent anvendte:

I sjældne behandlingsresistente tilfælde kan følgende alternativ immunsupprimerende behandling overvejes:

- Antimetabolit behandling (udover azatiopurin): mercaptopurine og thioguanine
- Signaling pathway inhibitors: tacrolimus og cyclosporin, sirolimus
- Cytotoxisk kemoterapi: cyclophosphamid, vincristin og vinblastin
- Intravenøs immunglobulin (IVIG)

I modsætning til behandling af ITP er responsraten ved behandling af børn med v-AIHA med IVIG kun ca. 30%, hvorfor IVIG *ikke* er første valgs behandling af v-AIHA (8). Hvis hæmolysen er svær eller kritisk kan IVIG 1 g/kg kombineres med i.v methylprednisolon, men effekten er ikke veldokumenteret.

Evans syndrom:

Tilsvarende v-AIHA er corticosteroid første valgs behandling af børn med ES (12).

Da ES ofte har et kronisk forløb med hyppige eksacerbationer og remissioner med behov for langvarig immunsupprimerende behandling er anbefalingen, at supplerende steroidbesparende behandling hurtigere påbegyndes hos børn med ES end som anført ved v-AIHA (3). Som anden valgs behandling anbefales MMF (CellCept) og ved manglende effekt Sirolimus (rapamycin). Rituximab er forbeholdt patienter med behandlingssvigt til p.o immunsupprimerende behandling og som alternativ til splenektomi, som ofte er ineffektivt ved ES.

Autoimmun lymfoproliferativ syndrom:

Isoleret lymfadenopathi kræver oftest ikke behandling. Da ALPS er en kronisk sygdom vil autoimmune cytopenier derimod ofte kræve langvarig eller gentagen behandling. Corticosteroid er førstevalgs behandling ved autoimmune cytopenier, dog kan IVIG forsøges ved isoleret trombocytopeni. Andenvalgs behandling af autoimmune cytopenier hos børn med ALPS er MMF (CellCept) eller Sirolimus (rapamycin) (3, 13).

Rituximab og splenektomi er relativt kontraindiceret hos patienter med ALPS pga. henholdsvis forøget risiko for vedvarende B-celle depletion efter rituximab og forøget risiko for pneumokoksepsis efter splenektomi.

Der er således behandlingsmæssige konsekvenser ved differentialdiagnostisk at skelne mellem primær AIHA, ES og ALPS (3).

Monitorering**Udtrapning af prednisolon:**

Stabiliseringen af den akutte hæmolyse med høj dosis prednisolon (2 mg/kg/dg) tager oftest 2 – 4 uger. Ved faldende bilirubin og reticulocytter kan prednisolon reduceres til 1 mg/kg/dg over en uge. Den videre udtrapning af prednisolon skal foregå langsomt med ca. 10 % hver 2. uge til den laveste dosering, som ikke medfører stigning i bilirubin eller reticulocytter.

Behandlingsvarigheden er ofte 6 – 12 måneder, men kan dog være kortere ved postinfektøs v-AIHA (3).

Referencer

1. RE W. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th Edition ed2009.
2. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011;96(5):655-63.
3. Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. *Pediatric clinics of North America*. 2013;60(6):1489-511.
4. Seve P, Philippe P, Dufour JF, Broussolle C, Michel M. Autoimmune hemolytic anemia: classification and therapeutic approaches. *Expert review of hematology*. 2008;1(2):189-204.
5. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood reviews*. 2008;22(1):1-15.
6. Slempt SN, Davisson SM, Slayten J, Cipkala DA, Waxman DA. Two case studies and a review of paroxysmal cold hemoglobinuria. *Laboratory medicine*. 2014;45(3):253-8; quiz e92.
7. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014;99(10):1547-54.
8. Vagace JM, Bajo R, Gervasini G. Diagnostic and therapeutic challenges of primary autoimmune hemolytic anaemia in children. *Archives of disease in childhood*. 2014;99(7):668-73.
9. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *British journal of haematology*. 2006;132(2):125-37.
10. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010;116(14):e35-40.
11. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *British journal of haematology*. 2013;163(3):393-9.
12. Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *British journal of haematology*. 2016;172(4):524-34.
13. Miano M, Scalzone M, Perri K, Palmisani E, Caviglia I, Micalizzi C, et al. Mycophenolate mofetil and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory

Primitive or Secondary Autoimmune Cytopenias: a single centre experience. British journal of haematology. 2015.

14. Hitzig WH, Massimo L. Treatment of autoimmune hemolytic anemia in children with azathioprine (imuran). Blood. 1966;28(6):840-50.

Interessekonflikter

Forfatterne har ingen interessekonflikter at deklære.

Appendiks

Stort set al udenlandsk litteratur anvender enheden g/dL for Hg. Omregningsfaktor til mmol/l er: mmol/l * 1,61 = g/dL, og omvendt g/dL * 0,6212 = mmol/l.