

A. Müller<sup>1</sup> ■ R. Zimmermann<sup>2</sup> ■ S. W. Krause<sup>1</sup>

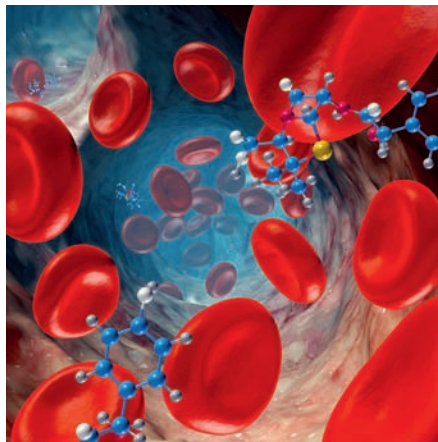
# Hemolitikus anémiák felnőttkorban

Kommentár: Dr. Benedek Szabolcs

A hemolitikus anémia a vörösvérsejtek élettartamának rövidülésével és fokozott vörösvérsejtképzéssel jár. Laboratóriumi jellemzői a megnövekedett retikulocitaszám, az LDH és az indirekt bilirubin szintjének emelkedése, a haptoglobinszint csökkenése. A specifikus kivizsgálás fő eszköze a Coombs-teszt, amely segít elkülöníteni az autoimmun hemolitikus anémiákat az egyéb kórképektől. További fontos kategória a fragmentációs szindrómák csoportja: ide tartozik a trombocitopéniával is járó hemolitikus urémiás szindróma és trombotikus trombocitopéniás purpura. Paroxizmális nokturnális hemoglobinúriában súlyos problémát jelent a trombózis gyakori előfordulása. A közlemény ismerteti a felnőttek hemolitikus anémiáinak főbb formáit, a korszerű diagnosztikus és terápiás stratégiákat.

**KULCSSZAVAK:** COOMBS-TEST, HEMOGLOBINÚRIA, HEMOLITIKUS ANÉMIA, HEMOLITIKUS-URÉMIÁS SZINDRÓMA, RETIKULOCITÁK, TROMBOTIKUS TROMBOCITOPÉNIÁS PURPURA

**A** nem specialista orvos a mindennapi munkájában legtöbbször vérzések okozta anémiával találkozhat, amelyek gyakran vashiánnyal is járnak. A krónikus betegségekkel kapcsolatos vasfelhasználási zavarok is gyakoriak, a hemolitikus anémiák viszont ritkábban fordulnak elő, így az orvosok is kevesebbet tudnak róluk. Az alábbi áttekintésben a diagnosztika és a terápia fő elemeit foglaljuk össze. Hemolízisről akkor beszélünk, ha a vörösvérsejtek élettartama a gyorsabb lebomlás miatt 100 nap alá csökken. Az egészséges vérképzés akár a vörösvérsejtek élettartamának jelentős rövidülését is ellensúlyozhatja (kompenzált hemolízis), ha azonban a vörösvérsejtek lebomlása nagyobb mértékű, mint a vörösvérsejtképzés – akár a hemolízis gyorsulása, akár



a hemolízist kísérő csontvelői vérképzési zavar miatt –, akkor kialakul az anémia.

Kórélettani jellemzőik alapján a hemolitikus anémiákat korpuzkuláris és extrakorpuzkuláris kórképekre oszthatjuk fel – az előbbiekben a kórfolyamat magukban a vörösvérsejtek-

ben zajlik, utóbbiakban a vörösvérsejtek környezetében keresendő a kiváltó tényező. A korpuzkuláris hemolitikus anémiák nagyrészt veleszületettek, az extrakorpuzkulárisak többnyire az élet folyamán alakulnak ki. Aszerint is különbséget tehetünk a hemolitikus anémiák között, hogy a sejtek szét- esése döntően intravazálisan következik-e be, vagy a makrofágok a lépben és más szervekben pusztítják el a már korábban károsodott sejteket. Mivel ezt a két esetet nem mindig lehet élesen elkülöníteni egymástól, és a betegség súlyosságától függően ingadozhat az intravazális és a szervekben történő vörösvérsejtbomlás aránya, a továbbiakban ezt a felosztást nem alkalmazzuk. A hemolízis legfontosabb okait az 1. táblázat tekinti át. A legtöbb diagnózist alább részletezzük, a ritka okokkal kapcsolatban a szakirodalomra utalunk.

## Klinikai tünetek, diagnosztika

Az anémia közismert tünetei – sápadtság, teljesítménycsökkenés, terhelési diszpnóé, szapora szívverés – nem specifikusak, az anémia diagnózisát csak a vérkép ismeretében lehet felállítani. Mint már említettük, a hemolízis az októl függően teljes mértékben kompenzált is lehet, és sokáig észrevétlen maradhat. Ilyenkor a hemolízis akut fokozódása (hemolitikus krízis) vagy a kompenzatorikusan megélenkült sejtkepzés zavara (aplasztikus krízis, pl. parvovirus B19 fertőzés következtében)<sup>5</sup> vezethet a tünetek megjelenéséhez.

A diagnózis felállításának első lépésében meg kell bizonyosodnunk

<sup>1</sup>ERLANGENI EGYETEMI KLINIKÁK, 5. Belgyógyászati Klinika, <sup>2</sup>ERLANGENI EGYETEMI KLINIKÁK, Transzfúziós Részleg

a hemolízis fennállásáról, és a kórképet el kell különítenünk az anémia egyéb (nem hemolitikus) formáitól. Bár a csontvelőből kimutatható az eritropoetikus hiperplázia, a biopszia a legtöbb esetben nem indikált. A vérképben megnövekedett számban található éretlen vörösvérsejtek, amelyeket metilénkéssel való intravitális festődésük alapján retikulocitáknak nevezünk. A retikulociták számát ma már többnyire áramlási citometriával, sejt számláló automatában határozzák

### 1. táblázat. A főbb hemolitikus anémiák

#### Extrakorpuszkuláris formák (túlnyomó részben szerzetek)

Immunológiai tényezők indukálta hemolízisek  
 Melegantitestek kiváltotta autoimmun hemolízis  
 Hidegantitestek kiváltotta autoimmun hemolízis  
 Gyógyszeresedéshez társuló immunhemolízis  
 Izoantitestek (transzfúziós reakció, allogén őssejt-transzplantáció utáni állapot)  
 Mechanikus hemolízisek (szívbillentyű, gyaloglási hemolízis)  
 Mikroangiopátiás hemolízis  
 Trombotikus-trombocitopéniás purpura  
 Hemolitikus-urémiás szindróma  
 Infekciók (pl. malária)  
 Toxikus hemolízis (pl. hipotóniás infúziók, kígyóméreg)  
 Hipersplenizmus

#### Korpuszkuláris, veleszületett formák

Membrándefektus (szferocitózis, elliptocitózis stb.)  
 Enzimdefektusok (glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiány, piruvátkináz-hiány stb.)  
 Hemoglobinopátiák (talasszémia, sarlósejtes anémia stb.): hemolízis és vércépzési zavar együtt

#### Korpuszkuláris, szerzett

Paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (PNH)

### 2. táblázat. Laboratóriumi paraméterek a hemolitikus anémia (HA) diagnosztikájában

Paraméter	Kóros eltérés HA-ban	Korlátok
Hemoglobin, hematokrit, vörösvérsejtszám	↓	Kompenzált hemolízis esetén normális
Retikulocitaszám	↑	Aplasztikus krízisben normális Százalékban megadva túlbecsüli az anémiával járó retikulocitaképzést
Laktát-dehidrogenáz	↑	Emelkedésének a hemolízisen kívül sok más oka is lehet
Haptoglobin	↓	Akutfázis-reakcióban nyílt föl
Hemopexin	↓	Kevéssé érzékeny
Szabad hemoglobin	↑	Kevéssé érzékeny, csak intravazális hemolízis esetén emelkedik
Bilirubin (indirekt)	↑	Egyénenként igen változó, kevésbé érzékeny

meg. A mérési eredmény valamelyest függ az alkalmazott festési módszertől. Ha a retikulociták mennyiségét a vörösvérsejtekhez viszonyítva (százalékban, vagy a régebbi szokás szerint ezrelékben) adják meg, ez az érték anémia esetén automatikusan megnő. Ezért ésszerűbb a térfogategységre vonatkozó retikulocitaszámot figyelembe venni. A retikulocitaszám növekedése az anémiára adott fiziológiás reakció. Ennek a növekedésnek a becslésére vezették be a retikulocita-produkciós indexet, amely segít megítélni, hogy a csontvelő elégséges vörösvérsejtképzéssel reagál-e az anémiára.<sup>11</sup> A mikroszkópos vércépből hagyományos panoptikus festés után makrocitózis és polikromázia mutatkozik. Alkalmanként eritroblasztokat látunk a perifériás vérben. Emellett egy sor klinikai kémiai hemolízis-paraméter is rendelkezésünkre áll, bár mindegyiknek megvannak a maga korlátai, amint azt a 2. és 3. táblázat mutatja. Az egyes anémiaformák tüneteit és diagnosztikáját kórképenként ismertetjük.

### Autoimmun hemolitikus anémiák

Autoimmun hemolitikus anémiában (AIHA) a vörösvérsejtek ellen termelt autoantitestek okozzák a hemolízist. A direkt Coombs-teszt (DCT) – más néven direkt antiglobulin teszt (DAT) – a vörösvérsejtek immunglobulinnal való fedettségének *in vivo* kimutatására szolgál. A vizsgálathoz EDTA-val antikoagulált teljes vért használnak, amelyből először a vörösvérsejteket körülvevő plazmával együtt kimossák a szabad antitesteket. Végül a sejteket közvetlenül antihumán globulinnal (Coombs-savóval) keverik össze. Az agglutináció igazolja a vörösvérsejtek *in vivo* szenzibilizálódását. A poliklonális Coombs-savó anti-IgG-t és anti-C3d-t tartalmaz. Ha arra gyanakszunk, hogy az autoimmun hemolízist más immunglobulin osztályba tartozó antitestek okozzák, akkor másfajta monospecifikus Coombs-savót is használhatunk, mindenképp anti-IgA-t és anti-IgM-et.<sup>8</sup>

**3. táblázat.** Retikulocitaszám és retikulocita-produkciós index

Paraméter	Referenciatartomány
Relatív retikulocitaszám* (%)	0,5–2,0%
Retikulocitaszám térfogategységben*	30 000–100 000/μl
RPI (retikulocita-produkciós index)	Normálérték: 1 Anémia rossz hatásfokú regenerációval: <2 Anémia megfelelő regenerációval: >3

RPI = százalékos retikulocitaszám × hematokrit / ((3,25–5 × hematokrit) × 0,45)

\*A referenciatartomány valamelyest függ attól, hogy az alkalmazott laboratóriumi automata milyen festési technikával működik

**Melegantitestek okozta autoimmun hemolitikus anémia**

A melegantitestek legtöbbször az IgG osztályba tartoznak, testhőmérsékleten reagálnak a vörösvérsejtekkel, és DCT-vel kimutathatók, esetleg C3d komplement alkalmazásával. Ez hasonlóságot jelent az autoimmun betegségekkel és a non-Hodgkin limfómával, s különösen a krónikus limfoid leukémiával (CLL). A hemolízis mértéke azonban nem feltétlenül korrelál az alapbetegség súlyosságával. Fludarabinnal, pentostatinnal vagy cladribinnal folytatott kezelés kiválthatja vagy súlyosbíthatja az AIHA-t. Az újonnan diagnosztizált, melegantitestek okozta AIHA jelentkezhet hiperakut formában, de kezdődhet lappangva is, később pedig gyakran krónikus vagy krónikus recidiváló lefolyású.

A terápiás ajánlások a klinikai tapasztalatokon és kis esetsorozatokon alapulnak, nagy vizsgálatokból származó adatok nem állnak rendelkezésre.<sup>8,10</sup> Kezdetben enyhe hemolízis figyelhető meg manifeszt anémia nélkül. Kortikoszteroiddal (1 mg/ttkg prednizolon, lassan leépítve) 80%-ban lehet remissziót elérni, ez az elsőként választandó kezelés. Ezzel egyidejűleg az esetleg fennálló autoimmun betegséget vagy limfómát is kezel-

ni kell. Ha a glükokortikoidok hatás-talanok, vagy ha a dózis csökkentése fellángoláshoz vezet, a lép eltávolítása lehet a megoldás. Az elsőként választandó további lehetőség a rituximab monoklonális antitest alkalmazása, de citotoxikus és immunszuppresszív gyógyszerek is adhatók, pl. azatioprin, ciklofoszfamid, ciklosporin A vagy mikofenolát-mofetil.

**Hidegantitestek okozta autoimmun hemolitikus anémia (hidegagglutinin-betegség)**

Ennek a betegségnek a tünetei egyrészt a hideg környezetben fokozódó anémiából fakadnak, másrészt a hideg okozta hemagglutináció akrocianózis formájában a kézen, lábon, fülön, orron jelentkezik. A hideg-autoantitestek túlnyomórészt az IgM osztályba tartoznak. Ezek csak a testhőmérsékletnél hidegebb környezetben reagálnak a vörösvérsejtek felszíni antigénjeivel. A diagnosztikus vizsgálatok során egyrészt hemolitikus anémiát találunk pozitív DCT-vel, amelyben C3d komplementkomponenssel fedett vörösvérsejtek mutathatók ki. A kiterjesztett diagnosztika hidegagglutininnek (csak hidegben reagáló antitestek) jelenlétét igazolja. Ez a lelet azonban csak nagy titer esetén diagnosztikus értékű, vagy akkor, ha nagy hőmér-

sékleti amplitúdót találunk (azaz ha nemcsak 4 °C-on megy végbe a reakció, hanem 30 °C-on is).

Az akut hidegagglutinin-betegséget infekciók válthatják ki, elsősorban *Mycoplasma pneumoniae* és Epstein-Barr-vírus-fertőzés; poliklonális IgM antitestek mutathatók ki. A súlyos lefolyás ritka, általában néhány héten belül spontán remisszió következik be. A kisgyermekek paroxizmális hideg-hemoglobinúriája szintén vírushatásokkal mutat összefüggést, és bifázisos IgG antitestek (Donath-Landsteiner-antitestek) okozzák. Klinikailag akut hemolízis figyelhető meg a hidegexpozíció után. Az állapot magától gyógyul. Kellemtlenebb a monoklonális IgM antitestek termelődésével járó krónikus hidegagglutinin-betegség, amely lehet idiopátiás, de nyirokrendszeri neopláziák kísérőjeként is jelentkezhet. Ez esetben gyakran az akrocianózis a középpontban álló tünet.

A hidegagglutinin-betegség kezelésének alapja a hidegexpozíció kerülése. A betegség krónikus formájában a szteroidok rendszerint hatástalanok. A limfómás megbetegedésekben alkalmazott citosztatikus kezelés a hemolízist is javíthatja. Különböző vizsgálatokban a rituximab monoklonális antitest hatásosnak bizonyult. A súlyos esetekben plazmaferezis alkalmazható.<sup>8,10</sup>

**Transzfúziós kezelés autoimmun hemolitikus anémiákban**

AIHA esetén szigorúan kell meghatározni a vörösvérsejt-transzfúzió indikációját. A transzfúzió előtt immunhematológiai vizsgálatokkal, további laboratóriumi tesztekkel és az anamnézis részletes felvételével tisztázni kell néhány kérdést. Fenn-

áll-e AIHA? Korábban átesett-e a beteg transzfúziós kezeléseken (a pozitív DCT nem lehet-e részben vagy teljes egészében hemolitikus transzfúziós reakció következménye)? Szerológiai-  
lag kimutathatók-e a transzfúzió szempontjából lényeges antitestek az autoantitesteken kívül? Különös nehézségeket támasztanak azok az esetek, amelyekben olyan sok autoantitest képződik, hogy a plazmában szabadon keringő, sejtekhez nem kötött autoantitestek zavarják az antitest-kimutatási tesztet. Ilyenkor különféle laboratóriumi technikákkal kereshetjük a választ arra a kérdésre, hogy jelen vannak-e a transzfúzió szempontjából lényeges alloantitestek is az autoantitesteken kívül. Ez gyakran nagy erőfeszítések árán is csak korlátozottan lehetséges. Ezért az AIHA-betegeket a transzfúzió bevezetésekor éppúgy, mint a transzfúzió után gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy felismerjük az esetleges akut vagy késleltetett hemolitikus transzfúziós reakciók jeleit. A járóbeteg-  
rendelésen transzfundált betegeket fel kell világosítani arról, hogy ha hemolízis klinikai jeleit észlelik, orvoshoz kell fordulniuk. Hidegagglutináció esetén testhőmérsékletű vérrrel kell végezni a transzfúziót.

### Gyógyszerrel kapcsolatos hemolitikus anémiák

A gyógyszer által kiváltott hemolitikus anémiák különféle mechanizmusokkal alakulnak ki, kórélettanuk és egymástól való elkülönítésük nem teljesen tisztázott.<sup>7,8,14</sup> A haptén típusú kórformában a gyógyszer a vörösvérsejtek membránjához kötődik, s ott a gyógyszerrel szembeni antitestképzést indukál. A hemolitikus anémia e formájának a penicillin a leggyako-

ribb kiváltó oka. Az immunkomplex típusú (neoantigén típusú) kórformában az antitestek immunkomplexet alkotnak a megfelelő gyógyszerrel, ez a vörösvérsejtekhez kötődik, ezáltal aktiválódik a komplementrendszer, és hemolízis következik be. Ezt a reakciósort pl. a cefalosporinok és a kinidin indíthatják el. Ebben a típusban a kórelfolyás súlyos lehet, intravazális hemolízis és veseelégtelenség is kialakulhat. A terápia alapja a kiváltó gyógyszer elhagyása, de esetenként szteroid adására vagy plazmaferezisre is szükség lehet. Az autoantitest típusú kórformában a kiváltó ok egyelőre ismeretlen. Ez esetben a gyógyszer adása következtében autoantitestek képződnek a vörösvérsejtekkel szemben. Tipikus kiváltó tényező a metildopa és újabban a fludarabin. Ez a forma a gyógyszer elhagyása után továbbra is fennállhat, ezért szteroidkezelés válhat szükségessé.

### Mikroangiopátiás hemolitikus anémiák (eritrocita-fragmentációs szindróma)

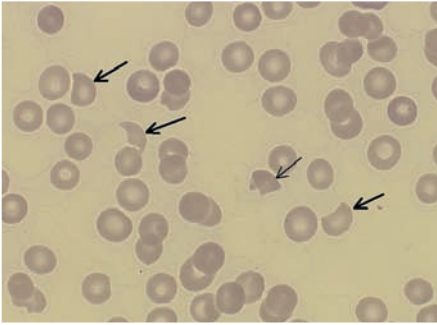
Ebbe a betegségecsoportba tartozik a trombotikus trombocitopéniás purpura (TTP), a hemolitikus-urémiás szindróma (HUS), valamint tágabb értelemben az itt nem tárgyalt EPH gesztózisok (terhességi ödémával, proteinúriával és hipertóniával járó kórképek) is. Ezekben a kórképekben a vérkenet trombopéniát mutat, valamint hemolitikus anémiát látunk fragmentocitákkal. A mikrotrombusok okozta csökkent perfúzió következtében szervműködési zavarok alakulhatnak ki. Mivel a TTP és a HUS klinikai megjelenése nagyon hasonló lehet, ezeket ma egyazon szindróma különböző megnyilvánulási formáiként tartjuk számon. Mi-

vel a TTP kórélettanát jobban értjük, a két kórképet az alábbiakban külön tárgyaljuk.<sup>1,12,17</sup>

### Trombotikus trombocitopéniás purpura (TTP)

A von Willebrand-faktor (vWf) ultrahosszú multimerként alakul ki az endotélben, majd az ADAMTS13 vWf-hasító proteáz közreműködésével (amely egy dizintegrinből és egy TSP-1-szerű doménekből felépülő metalloproteázból áll) kisebb darabokra hasad. TTP-ben az ADAMTS13 defektusa vagy hiánya miatt felszaporodnak az ultrahosszú vWf multimerek. Ez végül endotelkárosodáshoz és a vörösvérsejtek mechanikus destrukciójához vezet: extrakorpuszkuláris hemolitikus anémia lép fel, és csökken a perfúzió az érintett szervekben. A ritkább örökletes esetekben az ADAMTS13 genetikai defektusa a betegség oka, a szerzett (spontán kialakult) esetekben pedig legtöbbször az, hogy antitestek termelődnek az ADAMTS13-mal szemben. A trombopénia gyakran petechiákat, nyálkahártyavérzéseket okoz. A csökkenő szervperfúzió neuropszichiátriai tünetekhez, veseelégtelenséghez, szív- és májváltozásokhoz vezethet. A plazmaferezis bevezetése előtt nagy volt a klinikai tünetekben megnyilvánuló TTP letalitása.

A TTP diagnózisát akkor állíthatjuk fel, ha trombopéniát, Coombs-negatív hemolitikus anémiát és fragmentocitózist (ez >1% esetén diagnosztikus értékű) észlelünk (1. ábra), s mindezen nem kínálkozik más magyarázat (pl. disszeminált intravazális koagulopátia vagy beültetett műbillentyű). A diagnózist ezután speciális laboratóriumi vizsgálatokkal – az ADAMTS13-hiány kimutatásával – lehet megerősíteni, ezért a kezelés megkezdése előtt plaz-



1. ábra. Vérkenet fragmentocitákkal – a nyílak néhány jellegzetes sejttöredéket jelölnek. Trombociták egyáltalán nem láthatók

mát kell félretenni ehhez a vizsgálat-hoz. A speciális laboratóriumi vizsgálat eredménye azonban túl későn érkezik meg ahhoz, hogy ezt a terápiás döntéssel megvárjuk: alapos gyanú esetén késlekedés nélkül meg kell kezdeni a plazmaferezissel történő kezelést<sup>1,12</sup> az ultrahosszú vWf multimerek eliminálása és az ADAMTS13 hozzáférhetővé tétele érdekében.

A plazmaferezist humán plazmával kell végezni. Az újabb vizsgálatok szerint a TTP terápiarefrakter vagy recidiváló eseteiben a rituximab antitesttel végzett immunszuppresszió hatásos lehet.<sup>4</sup>

### Hemolitikus-urémiás szindróma

A hemolitikus-urémiás szindróma (HUS) döntően gyermekkori betegség, s legtöbbször verotoxint kötő mikroorganizmusok okozta fertőzés következménye. Leggyakoribb kiváltó oka az *Escherichia coli*. A HUS tüneteinek kialakulását gyakran véres hasmenéses epizód előzi meg. Gyógyszereket és más fertőzéseket is leírtak a lehetséges kiváltó tényezők között. HUS-ban is, akárcsak TTP-ben, mikroangiopátiás hemolitikus anémia és trombopénia alakul ki. Gyakran lép fel veseelégtelenség, és más szervek is érintettek lehetnek, köztük a központi idegrendszer.

A kezelés fő célja a beteg megfelelő hidrálása és az elektrolit-háztartás egyensúlyának helyreállítása.

A motilitást csökkentő gyógyszereket és az antibiotikumokat kerülni kell.

Humán plazma adásának vagy a plazmacserének HUS esetén nincs kimutatható haszna, de a TTP vagy HUS gyanújával orvoshoz kerülő betegeket kezdetben TTP ellen kell kezelni.<sup>1,12</sup>

### Paroxizmális nokturnális hemoglobinúria

Paroxizmális nokturnális hemoglobinúriában (PNH) a *PIG A* (foszfatidil-inozitol glikán A) gén szerzett mutációja a glikozil-foszfatidil-inozitol (GPI) horgonymolekula defektusához vezet, aminek következtében részben vagy teljesen hiányozni fognak a vérképzésből a GPI-asszociált fehérjék. Különösen a CD59 és a CD55 elvesztése fokozza ezeknek a sejteknek a komplementrendszerrel és az intravazális hemolízissel szembeni érzékenységét. A hemolízis mértéke attól függ, hogy a vörösvérsejtek mekkora hányada származik a PNH-klónból. A komplement aktiválásának foka is fontos tényező. A hemolízis akkor a legkifejezettebb, ha virális vagy bakteriális fertőzés aktiválja a komplementrendszert.

A fokozott éjszakai hemolízis, amire a betegség neve utal, a CO<sub>2</sub>-retenció miatt a nappalinál alacsonyabb éjszakai pH-értéknek és az ezzel kapcsolatos komplement-aktiválódásnak tulajdonítható. PNH-ban jelentősen megnő a vénás trombózis kockázata, s még nem típusos helyeken, így pl. a kapuérrendszerben vagy a májvénákban is kialakulhat

vénás trombózis. A trombotikus szövődmények jelentősen hozzájárulnak a PNH halálozásához és morbiditáshoz. A trombóziskockázat szintén összefüggést mutat a PNH-klón nagyságával.<sup>13</sup>

A diagnózist a GPI-hez horgonyzott antigének áramlási citometriás meghatározása igazolja, és szerzett Coombs-negatív hemolízis esetén mindig el kell végezteni ezt a vizsgálatot, amely a PNH-klón kvantifikálását is lehetővé teszi. Tudnunk kell, hogy a vörösvérsejtek meghatározásával alábecsüljük a PNH-klón nagyságát, hiszen a PNH-vörösvérsejtek idő előtt elpusztulnak. A klón nagyságának becsléséhez a retikulociták és/vagy a mieloid sejtek meghatározása szolgáltat releváns információt. A régebbi tesztek nem megbízhatók, ezért kerülendőek.

Kifejezett anémia esetén fontos a vörösvérsejt-koncentráttal történő sejtptótlás. Emellett trombózis után antikoagulációs kezelésre is szükség van. Vitatott kérdés, hogy indokolt-e az elsődleges – trombotikus esemény nélküli – antikoagulációs kezelés. A hemoglobinúria ismétlődő epizódjai vashiányhoz vezethetnek, az ismétlődő transfúziók viszont vastúlterhelést okozhatnak. Új terápiás lehetőség az eculizumab monoklonális antitest alkalmazása. Ez a hatóanyag a komplementrendszer C5 komponenséhez kötődik, s igen hatásosan gátolja a hemolízist és csökkenti a trombózishajlamot, de az ehhez szükséges tartós kezelés igen drága.<sup>2,9</sup> Az egyetlen kuratív terápia az allogén őssejt-transzplantáció.

### Öröklött hemolitikus anémiák

Az ide tartozó betegségek olykor csak felnőttkorban hívják fel magukra a figyelmet, különösen az enyhébb

**Főbb gyakorlati következtetések**

A hemolízis igazolásához több laboratóriumi paramétert kell párhuzamosan értékelni, mivel az egyes paraméterek zavaró hatásoknak vannak kitéve.

A leggyakoribb forma, az autoimmun hemolízis Coombs-tesztel igazolható. Nagy szükség van a klinikus és a transfúziót végző orvos szoros együttműködésére, különösen transfúzió előtt.

Ha a hemolízishez trombopénia társul, mindig gondoljunk a trombotikus trombocitopéniás purpura lehetőségére, és szükség esetén indítsunk plazmaferézist!

lefolyású esetekben, és olykor differenciáldiagnosztikai problémákat vehetnek fel.

**Hemoglobinopátiák.** Talasszémiákban öröklött génmutáció miatt rendelkezésünkre áll a hemoglobin béta-láncok és/vagy – ritkábban – az alfa-láncok mennyiségében. A homozigóta mutáns gén okozta thalassémia major kórformában a hemolízis és a rossz hatásfokú eritropoézis együtt súlyosabb anémiához vezet.<sup>16</sup> Thalassémia minorban klinikailag nem jelentős enyhe mikrociter anémia figyelhető meg. Sarlósejtes anémiában a hemoglobin béta-láncát érintő mutáció hemolitikus anémiát okoz, és a vörösvérsejtek az oxigén leadása után deformálódnak, végül mikrotrombusok és sokszervi infarktusok alakulnak ki – a betegség klinikai képét ezek a következmények határozzák meg.<sup>6</sup> Számos további, ritkább hemoglobinopátiát is ismerünk, a további diagnosztika első lépése a speciális laboratóriumban elvégzett hemoglobin-elektroforézis.

A szferocitózis a hemolízis viszonylag gyakori oka. A vörösvérsejtmembrán több különböző fehérjéjének mutációja okozhat szferocitózist.<sup>15</sup> A leggyakoribb kórformák autoszomális domináns öröklésmentet követnek. A vörösvérsejtek nehezen deformálható gömbszerű alakot vesznek fel. A tünetek spektruma az enyhe kompenzált hemolízistól a súlyos ané-

miáig terjed. A vörösvérsejtek fokozott képződése és lebomlása következtében krónikus hiperbilirubinémia léphet fel bilirubintartalmú epekövek korai kialakulásával, és az enyhe lép-nagyobbodás is jellemző tünet. Fertőzések, mindenekelőtt a parvovirus B19 fertőzés, hemolitikus vagy aplasztikus krízist válthatnak ki. A laboratóriumi rutinvizsgálatok leletei közül az emelkedett átlagos korpuszkuláris hemoglobin-koncentráció (MCHC) fontos támpont a diagnózis felállításához. Ennél valamivel specifikusabb jel a csökkent ozmotikus rezisztencia. Az egyetlen bevett terápia a lépeltávolítás, rendszeres transfúziókra csak a nagyon súlyos esetekben van szükség.

**Enzimdefektusok.** Az X kromoszómához kötött glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiány gyakran tünetmentes. Egyes érintettek fázisosan jelentkező hemolízisben szenvednek, a krónikus hemolitikus anémia ritka. Gyógyszerek, a fava bab fogyasztása és az oxidatív stressz – különösen fertőzések – kiválthatják vagy felerősíthetik a hemolízist, az érintetteknek kerülniük kell ezeket a triggereket.<sup>3</sup>

A piruvátkináz-hiány recesszíven öröklődik, a hibás gén homozigóta hordozóinál enyhébb vagy súlyosabb hemolízis léphet fel.

**Nyilatkozat.** S. W. Krause kongresszusi részvételhez utazási költségtérítést kapott a Roche cégtől (a rituximab antitest gyártójától). A többi szerző nem jelzett érdekütközést.

**HÄMOLYTISCHE ANÄMIEN BEIM ERWACHSENEN • VOL 136 / NO 45 / 2011 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT**

Levelezési cím: [www.medizin5.uk-erlangen.de](http://www.medizin5.uk-erlangen.de)

**Irodalom:**

- Allford S L, Hunt B J, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003;120:556–573
- Brodsky R A, Young N S, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;111:1840–1847
- Cappellini M D, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371:64–74
- Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al. Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab. *Transfusion* 2010;50:2753–2760
- Chisaka H, Morita E, Yaegashi N, et al. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia. *Rev Med Virol* 2003;13:347–359
- Dickerhoff R, Heimpe H. [Problems of adult sickle cell patients]. *Ther Umsch* 2010;67:245–250
- Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;73–79
- Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258–271
- Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110:4123–4128
- Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116:1831–1838
- Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood* 1987;69:820–826
- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589–600
- Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 2004;126:133–138
- Mueller-Eckhardt C, Salama A. Drug-induced immune cytopenias: a unifying pathogenetic concept with special emphasis on the role of drug metabolites. *Transfus Med Rev* 1990;4:69–77
- Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet* 2008;372:1411–26
- Tichelli A, Rovo A. [Clinical management of thalassaemia in adults]. *Ther Umsch* 2010;67:237–243
- Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:609–632

## Kommentár

Hemolitikus anémiák felnőttkorban

**A** szerzők a felnőttkori hemolitikus anémiák diagnosztikájáról és kezeléséről adnak áttekintést nem hematológus orvosok számára. A világos megfogalmazású, tömör, az alapvető ismereteket kitűnően összefoglaló közleményhez az alábbiakban néhány általam fontosnak tartott, elsősorban gyakorlati szempontú megjegyzést fűzök.

Ismeretes, hogy a kórházba kerülő betegek mintegy harmada vérszegény, és hogy az anémia hátterében jóval ritkábban áll a vérképzés, mint más szervrendszer betegsége.

### Általános diagnosztikus szempontok

Az anamnézis, a fizikális vizsgálat és az első tájékozódó laboratóriumi adatok (teljes vérkép és a számított eritroid mutatók, a retikulocitaszám és a perifériás vérkenet) értékelése az esetek többségében már megközelítő diagnózist ad. Az egyes anémiatípusok több mint kétharmadát a vasanyagcsere zavara: a primer és vérzéses vashiány, valamint az idült betegségeket kísérő vérszegénység teszi ki. A hemolitikus anémia előfordulása a nem trópusi területen jóval 10% alattira tehető, ezért ritkábban gondolunk rá.

A kóros mértékű vörösvérsejt-lebontás extra- és intravazálisan és természetesen kevert formában is előfordulhat, de az egyes patogenetikai formákat hasznos elkülönítenünk. Erre ad lehetőséget intravazális hemolízis esetén a plazma szabad hemoglobin-tartalmának jelentős emelkedése, a hemoglobinúria, az icterus hiánya, valamint a rapidabb kórfolyás. Az akut, életet veszélyeztető esetek ebből a csoportból kerülnek ki. A haptoglobin koncentrációjá-

nak ismerete – noha akutfázis-proteinről van szó – elengedhetetlen. Az alacsony vagy nem mérhető érték egyértelműen bizonyítja a hemolízist. Sokéves konziliáriusi tapasztalatom, hogy kevéssé értékeljük az anémiához viszonyított retikulocitaszám, illetve az átlagos vörösvérsejt-térfogatot (MCV) és a vörösvérsejtek átlagos



**Dr. Benedek Szabolcs**

Semmelweis Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

hemoglobin-koncentrációja (MCHC) hányadosok diagnosztikus jelentőségét. A retikulocitaszámnak mint az effektív vörösvérsejtképzés mutatójának ismerete nemcsak a hemolízis diagnózisához, hanem a kórfolyamat követéséhez is nélkülözhetetlen. Csökkenése a hemolízishez társuló aplasztikus krízis fenyegető előjele lehet, és sürgős beavatkozást (transzfúziót, intenzív ellátást) tehet szükségessé.

A hemolízis megállapítása után kötelező a perifériás kenet megtekintése a fragmentocitózis, szferocitózis, egyéb kóros sejtformák, magvas vörösvérsejtek stb. észlelése céljából. Ezt követő lépés az antitest-kimutatás, lehetőleg vércsoport-szerológiai laboratóriumban. Pozitivitás esetén az antitest típusának meghatározása következik: IgG, IgM szerkezetű, komplement elleni, meleg

vagy hideg reakcióoptimumú ellenanyagról van-e szó. Amennyiben igazoltuk a hemolízis immunpatológiai eredetét, a primer (idiopátiás) és szekunder (más betegséghez társuló) formát kell elkülönítenünk. A fenti lépéseknek azonnali terápiás konzekvenciái lehetnek.

A meleg típusú autoimmun hemolitikus anémia (AIHA) hátterében gyakran CLL vagy más, kis malignitású limfóma, szisztémás autoimmun betegség áll, a hideg típusú AIHA csaknem mindig szekunder, limfómához társul, ezért válik szükségessé az alapbetegséget célzó áramlási citometriás, csontvelő-hisztológiai, illetve vírus- és immunszerológiai, valamint leképező vizsgálatok elvégzése. Az AIHA kezelése a klinikai megjelenéstől függ.

### Általános terápiás szempontok

A frissen diagnosztizált, akut lefolyású eset osztályos ellátást igényel. A transzfúzió indikációja a hipoxia klinikuma mellett a csontvelő kompenzációs képességétől, a progresszió mértékétől, az alapbetegségtől és az antitest típusától függ. A fludarabin kiváltotta és a meleg típusú IgM antitest okozta hemolízisben szenvedő betegek mortalitása a legnagyobb. Még ma is előfordul, hogy az immunhemolízist a transzfúzió ellenjavallatának tekintik! A vérpótlás életmentő lehet, elmulasztása műhiba. A vérellátó szolgálattal történő szoros együttműködés, a vérkészítmény lassú beadása, monitorozás mellett a szövődmények gyakorisága nem emelkedik az átlag fölé. Akut esetben a nagy dózisú szteroidkezelés (200–1000 mg/nap) azonnal bevezetendő, kis molekulatömegű heparin (LMWH) adása mérlegelendő. A hemolízis gyakran társul immun-trombocitopéniával (Evanszindróma). Ez a kórforma az AIHA-val azonos kezelést igényel.

Krónikus lefolyású esetben is az elsőként választandó szer a szteroid: 40 mg/m<sup>2</sup>/nap, a klinikumtól függően fokozatosan csökkenő adagban, kb. 3 hónap után. A betegek 80%-a ér el teljes vagy részleges remissziót, teljes gyógyulás az esetek egyharmadában következik be.

Második vonalban a szplenektómia és a rituximab (CD20-ellenes monoklonális antitest) kedvező terápiás hatása bizonyított. A másodvonalbéli kezelés jelöltjei a szteroidrefrakter és a napi 10 mg-nál nagyobb adagú fenntartó szteroidot igénylő esetek. A lép laparoszkópos eltávolítása után teljes vagy részleges remisszió az esetek kétharmadában következik be. A perioperatív kockázat igen kicsi, ezrelékes nagyságrendű. A rituximab indikációját a szteroidra és/vagy szplenektómiára nem reagáló esetek képezik. A terápiás válasz aránya a 90%-ot is elérheti, de a remisszió legtöbbször átmeneti. További vizsgálatok dönthetik el, hogy a jelenleg csak „off-label” rituximab a szplenektómia előtt, illetve az egyéb immunszuppresszív szerek (IVIG, androgének, ciklosporin) közül elsőként alkalmazandó-e. A mindenre refrakter esetekben nagy dózisos ciklofoszfamidkezeléstől várható eredmény.

A hideg-autoantitestes AIHA kezelésében a rituximab az elsőként választandó szer. Szekunder AIHA esetén az alapbetegség – leggyakrabban limfóma – erélyes immun-kemoterápiája vezet eredményre, a Fludara ellenjavallt!

### **Kórformák**

A mikroangiopátiás hemolitikus anémiák a patogenezis molekuláris szintű megismerése és a terápiás eredmények ugrásszerű javulása miatt az érdeklődés homlokterébe kerültek. Döntő a korai diagnózis – trombocitopéniával járó fragmentociták (perifériás kenet!) hemolízis esetén az életmentő

plazmaferezis azonnal indítandó. Ma már hiba, ha a beteg a TTP minden egyes klasszikus diagnosztikus kritériumát „teljesítve”, idegrendszeri és vesekárosodással kerül ferezisre. Az ADAMTS13-aktivitás ismeretének differenciáldiagnosztikai jelentősége van a HELLP, a HUS, a szekunder formák elkülönítésében és a betegség követésében. Annak tisztázása, hogy az enzim aktivitásának csökkenését a szerzett vagy öröklött hiány vagy pedig a működését gátló antitestek okozzák-e, terápiás jelentőséggel bír. Az utóbbi esetben a rituximab akut vagy kúraszerű periodikus adása igen jó eredményt ad, alkalmanként a plazmaferezist is kiválthatja.

A mechanikus hemolízisek incidenciája az egyre gyakoribbá váló szív-érrendszeri eszközös beavatkozások révén nő. A transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás sönt, műbillentyű, érprotézis, graft, de maga az aortaszűkület, regurgitáció is gyakran okoz fragmentociták hemolízist. A műbillentyű elégtelenségének (leak) első tünete lehet a hemolitikus anémia!

A paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (PNH) szerzett klonális hemopoetikus őssejt betegség, melyet szeronegatív intravazális hemolízis, fokozott tromboziskészség és súlyos pánцитopénia jellemez. Molekuláris genetikai háttérének tisztázása az elmúlt évek eredménye. A komplementrendszer defektusának felismerése tette lehetővé a célzott terápiás ágens, az eculizumab kifejlesztését és alkalmazását.

A hereditár hemoglobinopátiák közül hazánkban viszonylag gyakran találkozzunk a sokszor vashiányos anémiaként kezelt béta-thalassaemia minor formával. Jelzett hemolitikus anémia, kismértékű lépnyújtódás mellett extrém mikrocitózis (MCV <70 fl), a perifériás kenetben pedig torz morfológiával bíró vörösvérsejtek jelenléte jellemzi, ugyan-

akkor vashiány nem mutatható ki. Vas pótlás ellenjavallt, csak terheségi anémia esetén mérlegelendő.

A szerzők táblázatukban a hemolízis okaként a nehezen definiálható „hiperszplenizmus szindrómát” is feltüntetnek. A diagnózist egyedül a lépeltávolítás utáni javulás támasztja alá. A lépnyújtódás lehet a hemolízis következménye is; az anémia oka csak részben a hemolízis, létrejöttében egyebek mellett a megnövekedett plazmavolumen, a lép pooling funkciója, fokozott fagocitózis is szerepel.

A „spur” (sarkantyú) -sejtes hemolízis súlyos májelégtelenségben, olykor rohamszerűen (Zieve-szindróma) jelentkeznek. A jellegzetes vörösvérsejtmorfológiát és csökkent élettartamot a vörösvérsejtmembrán lipidszerkezetének megváltozása okozza.

Végül hadd említsem meg a Wilson-kórhoz társuló – olykor egyetlen tünetként jelentkező – hemolitikus anémiát. Ilyenkor a cöroloplazmin-rezektív fehérje örökletes hiánya miatt a szérumban felhalmozódó szabad réz okoz oxidatív hemolízist. A kórkép felismerésével és penicillamin adásával nemcsak a hemolízist, hanem a súlyos májkárosodást is kivédhetjük.

Levelezési cím: nagysz@kut.sote.hu

### **Irodalom:**

1. Lehoczky D, Rák K. Klinikai hematológia. Medicina, 2006, 133–172
2. Benedek Sz, Hoffer I. Autoimmun haemolyticus anaemiák (AIHA) diagnózisa és kezelése. In: Lehoczky D, szerk. Hematológiai betegségek korszerű kezelése. Zafir Press, 2011, 29–37
3. Prohászka Z. A hemolitikus urémiás szindróma és a trombotikus thrombocytopeniás purpura molekuláris szemléletű klasszifikációja és diagnosztikájának aktuális kérdései. Orv Hetil 2008;149(27):1251–1261
4. Prohászka Z, Szilágyi Á, et al. A haemolyticus uraemiás szindróma diagnosztikájának és terápiájának aktuális kérdései. Hypertonia és Nephrológia 2011;15(2):67–73
5. Lechner K, Jäger U. How I treat Autoimmune Hemolytic Anemias in Adults, Blood, 2010;116:1831–1838
6. Gertz Z. Management of Cold Hemolytic Syndrome. Br J Haematol 2007;138:422–429