

# تشخيص وعلاج فقر الدم الإنحلالي بالمناعة الذاتية من النوع الدفئي

## Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia of warm type

عبد الجبار سلامة، قسم أمراض النساء مع مركز جراحة الأورام ، مستشفى شاريتيه الجامعي حرم فيرشو ، برلين ، ألمانيا

Abdulgabar Salama, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie, Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany

فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية (ف.د.إ.م.ذ) هو مجموعة من الاضطرابات المميزة جيداً. حيث يمكن التمييز بينها وبين غيرها من أنواع فقر الدم الانحلالي غير المناعي عن طريق الاختبارات السريرية والمخبرية والمصلية. ومع ذلك، قد تؤدي العديد من المظاهر السريرية المضللة و/أو النتائج المصلية إلى تشخيص متأخر و/أو خاطئ. فلا يمكن التحقق من صحة تشخيص ف.د.إ.م.ذ لا عن طريق النتائج السريرية ولا المصلية لوحدها، يبقى الجمع بين الصورة السريرية والمصلية معاً إلزامي للإفاء بمعايير التشخيص والعلاج. وحتى الآن، يستند علاج فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية الأولي من النوع الدفئي (warm type) أساساً على كبت المناعة (immunosuppression). ومع ذلك، لا يستجيب العديد من المرضى بشكل مناسب للعلاج، فقد يصاب المرضى الذين عولجوا بتأثيرات جانبية شديدة بسبب كبت المناعة غير المتحكم فيه أو المختلط أو الطويل الأمد. وعلى الرغم من أن بعض الجهود يتم بذلها لتوجيه الأطباء حول كيفية العلاج المناسب للمرضى الذين يعانون من هذا المرض، إلا أنه يجب النظر في عدد من الجوانب الفردية قبل العلاج. ويعتبر نقل الدم هو الإجراء الأكثر فعالية بالنسبة للمرضى الذين يطورون أو قد يطورون نقص الأكسجة بفقر الدم (hypoxic anemia). ولا يزال العلاج "المعياري" القديم الذي يستخدم إعطاء الستيرويدات المتحكم فيه مع أو بدون الأزاثيوبرين (azathioprine) أو السيكلوفوسفاميد (cyclophosphamide)، عندما يُكْمَل بالعوامل المحفزة لإنتاج الكريات الحمراء (erythropoiesis)، الأكثر فعالية في علاج النوع الدفئي من ف.د.إ.م.ذ. إن الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (monoclonal) العلاجية المستخدمة حديثاً غير نوعية وتبقى غير فعالة في كثير من الأحيان. يمكن استخدام ريتوكسيماب (Rituximab) أو مضادات أجسام وحيدة النسيلة أخرى بدلاً من استئصال الطحال عند المرضى المقاومين للعلاج. وسيكون العلاج المثالي هو تحديد وإزالة الأصل المسبب للمناعة الذاتية و/أو تصحيح أو إعادة برمجة عوامل المناعة غير المنظمة.

**A**utoimmune hemolytic anemias (AIHAs) are well-characterized disorders. They can be differentiated from one another and from other non-immune hemolytic anemias by clinical, laboratory and serological testing. However, several misleading clinical presentations and/or serological findings may result in delay and/or misdiagnosis. A true diagnosis of AIHA can neither be verified by clinical nor serological findings alone. A collective clinical and serological picture remains obligatory for fulfilling the criteria of diagnosis and therapy. Until now, treatment of primary autoimmune hemolytic anemia of the warm type (wAIHA) is primarily based on immunosuppression. However, many patients do not respond adequately to treatment, and treated patients may develop severe side effects due to uncontrolled, mixed and/or long-lasting immunosuppression. Although some effort has been made to guide physicians on how to adequately treat patients with AIHA, a number of individual aspects should be considered prior to treatment. Blood transfusion is the most rapidly effective measure for patients who develop or may develop hypoxic anemia. The old "standard" therapy using controlled steroid administration with or without azathioprine or cyclophosphamide is, when complemented with erythropoiesis-stimulating agents, still the most effective therapy in wAIHA. The newly used therapeutic monoclonal antibodies are non-specific and remain frequently ineffective. Rituximab or other monoclonal antibodies may be used instead of splenectomy in isolated therapy-refractory patients. The ideal therapy would be the identification and elimination of the causative origin of autoimmunization and/ or the correction or reprogramming of the dysregulated immune factors.

على الرغم من أن فقر الدم الانحلالي الذاتي (AIHA) غير شائع، إلا أنه يبقى من أكثر أمراض المناعة الذاتية البشرية وصفاً. وينجم هذا المرض عن إنتاج أجسام مضادة ذاتية نوعية ضد خلايا الدم الحمراء (خ.د.ج) محفزة و/أو غير محفزة للمناعة المتممة (complement). قد تؤدي هذه الأجسام المضادة إلى تدمير خ.د.ج على نطاق متغير (انحلال الدم) وفقر الدم. إن السمة الموحدة لكل أنواع فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية هو إيجابية الاختبار المضاد للغلوبولين (direct antiglobulin test). ومع ذلك، لا يرتبط هذا الاستنتاج دائماً بأمراض فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية، كما أنه لا يمكن دائماً استبعاده في حال بقاء الاختبار المضاد للغلوبولين سالباً. وبشكل عام، تكون النتائج التي تم الحصول عليها من الاختبار المضاد للغلوبولين غير كافية أو بدون قيمة في غياب المعلومات السريرية المتعلقة بالمرض وعدم تحديد الأجسام المضادة الذاتية الموجهة ضد مستضدات الخلايا الحمراء الذاتية والتي تسبب في تدميرها. أما في الحالات المشتبه بها، يجب أن تؤخذ عدة جوانب بعين الاعتبار: التاريخ الطبي والعلامات وكذا بدايتها ومسارها، وصفة الإنحلال الدموي (انحلال الدم داخل و/أو خارج الأوعية الدموية)، والعداوى الحالية، والمرضاة المشتركة وكذا الأدوية المستعملة. في حال تم التعرف على انحلال الدم، فإن نتائج الإختبار المضاد للغلوبولين مفيدة ليس فقط في تأكيد وجود نوع من انحلال الدم بالمناعة الذاتية ولكن أيضاً في تمييزه. بشكل عام، يقسم فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية إلى عدة أنواع: النوع البردي (Cold)، والنوع الدفئي (warm) والنوع البردي الإنتيابي (Donath-Landsteiner)، والنوع المختلط وكذلك النوع المُحدث بالأدوية (drug-induced). وعادة ما يتميز كل نوع بنتائج سريرية ومصلية خاصة. قد يحدث التباس في أي نوع، ولكنه أكثر شيوعاً في ف.د.إ.م.د. من النوع الدفئي والنوع المُحدث بالأدوية. والأهم من ذلك، أن دراسة

نوع وخصائص مضاد الأجسام الذاتي المسبب للمرض تلعب دوراً في علاج المريض ونتائجه. ومع ذلك، عادة ما يتم بدء العلاج بشكل مستقل عن سلوك مضادات الأجسام الذاتية. أما في الحالات التي يتعذر فيها تعويض تدمير خلايا الدم الحمراء بزيادة إنتاجها (erythropoiesis)، فقد يطور المرضى المصابون نقص التأكسج بفقر الدم (hypoxemic anemia) والذي يتطلب علاجاً عاجلاً وداماً. ومع ذلك، لا يوجد أي دواء متوفر يمكن أن يوقف فجأة أو يعوض انحلال الدم بشكل كبير. بالإضافة إلى ذلك، لا تكون الأدوية التي تؤخذ فعالة دائماً، ولا يمكن التنبؤ بالأثر المفيد لها. وتستند حالياً جميع خيارات العلاج على الدراسات الاسترجاعية الصغيرة، وتقارير الحالات، والتوصيات، والعلاجات التقليدية، أو خبرات تجريبية ذاتية. وعلاوة على ذلك، فإن جميع الأدوية المستخدمة في علاج فقر الدم بالمناعة الذاتية موجهة بشكل واسع أو جزئي ضد نظام المناعة الطبيعي للمريض، مما قد يؤدي إلى تعطيل جهاز المناعة بشكل كبير أثناء العلاج. وعلى الرغم من أن بعض الجهود يتم بذلها لتوجيه الأطباء حول كيفية العلاج المناسب للمرضى الذين يعانون من هذا المرض، إلا أنه يجب النظر في عدد من الجوانب الفردية قبل العلاج. واستناداً إلى خبرتي المصلية والسريرية وتحليل الدراسات المستندة إلى أدلة، فإننا لا نزال بعيدين عن أي تدابير علاجية محسنة لجميع مرضى فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية، ويعتبر نقل الدم هو الإجراء الأكثر فعالية بالنسبة للمرضى الذين يطورون أو قد يطورون نقص الأكسجة بفقر الدم. ويتم عادة قبول الستيرويدات كأدوية الخط الأول في علاج ف.د.إ.م.د. ومع ذلك، فإن الستيرويدات تبقى ممنوعة الاستعمال نسبياً أو كلياً عند العديد من المرضى الذين يعانون من المراضة المشتركة (co-morbidities)، بما في ذلك مرض السكري وارتفاع ضغط الدم غير المضبوط، والسمنة، وهشاشة العظام، والقرحة الهضمية، والذهان

(psychosis)، وإعتماد عدسة العين، والإبتسار (prematurity) (عند الأطفال). أما المرضى الذين لا يستجيبون بشكل كافٍ للكورتيكوستيرويدات قبل تطور الآثار الجانبية و/أو في غضون 2-3 أسابيع مع أخذ الأزاثيرين (3-4 مغ/كغ/يوم) لوحده أو مع جرعات كافية من الستيرويدات فهم كبار السن و/أو مرضى السكري. ويتم وصف جرعة منخفضة من سيكلوفوسفاميد (cyclophosphamide) عبر الفم (1-2 مغ/كغ/يوم) مع الستيرويدات للمرضى الذين لا يستجيبون بشكل جيد أو لا يطبقون العلاج بالأزاثيرين (azathioprine) أو ميكوفينوليت موفيتيل (mycophenolate mofetil) و/أو جرعات عالية من الستيرويدات. ريتوكسيماب (Rituximab) هو مضاد أجسام وحيد النسيلة قوي ضد عنقود التمايز CD20 يؤدي إلى تدمير الخلايا الليمفاوية ب عبر تنشيط المناعة المكتملة. التأثير الفعلي للعلاج أحادي الدواء بريتوكسيماب غير معروف، وليست هناك إمكانية لوصف المرضى الذين قد يستجيبون للعلاج باستخدام ريتوكسيماب لوحده كعلاج الخط الأول أو الثاني. واستناداً إلى البيانات المتوفرة، قد يستجيب ما يقارب 38% إلى 70% من مرضى ف.د.م.د. لاستئصال الطحال، على الرغم من أن البيانات المتعلقة ببدء المرض الدائمة تظل غير واضحة. إن تجاربي الخاصة مع استئصال الطحال عند المرضى المصابين بحالات شديدة من المرض والمرضى المقاومين للعلاج غير واعدة إلى حد ما. أما في الآونة الأخيرة، فقد قمنا بنجاح بمعالجة سلسلة من مرضى ف.د.إ.م.د. بالإرثروبويتين المؤتلف (recombinant erythropoietin) و/أو بديله الحيوي (biosimilar). ويمكن تفسير التأثير النافع لهذا العلاج بآليات مختلفة، بما في ذلك التحفيز الإضافي لتكوين الكريات الحمر، وانخفاض عدد مضادات الأجسام الذاتية مقارنة بالكريات الحمر، وكذلك إطالة عمر هذه الأخيرة واحتمالية تثبيط موتها المبرج (eryptosis)

**A**lthough autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is uncommon, it remains one of the best characterized human autoimmune diseases. It results from the production of specific complement and/or non-complement-activating autoantibodies (aab) to red blood cells (RBCs). These aab may lead to RBC destruction of variable extent (hemolysis) and anemia. The unifying characteristic of all immune hemolytic anemias is a positive direct antiglobulin test (DAT). However, this finding is not always associated with autoimmune hemolytic anemias (AIHAs), and immune hemolysis cannot always be excluded when the DAT remains negative.

In general, results obtained by the DAT are of little or no value without relevant clinical information and detection of 'true' autoantibodies (aab) directed against autologous RBC antigens being capable of causing RBC destruction. In suspected cases, several aspects should be taken into consideration: medical history, signs, start, course, haemolytic character (extra- and/or intravascular hemolysis), current infections, co-morbidities and use of drugs. If hemolysis is recognizable, the DAT results are not only helpful in the verification of AIHA but also in its differentiation. In general, AIHAs are classified as warm, cold, paroxysmal cold (Donath-Landsteiner), mixed, and drug-induced. Each form is usually characterised by clinical and serological findings. Confusion may occur for each type, but most commonly in AIHA of the warm type and in drug-induced forms. Most importantly, the class and characteristics of the causative aab play a role in the patient's treatment and outcome. However, treatment is usually commenced independ-

ent of aab behavior. In cases where RBC destruction cannot be compensated by an increase of erythropoiesis, the affected patients may develop hypoxemic anemia which invariably requires urgent treatment. However, there is no drug available which can abruptly halt or compensate significant hemolysis. In addition, none of the administered drugs are always effective, and the beneficial effect is not predictable. Currently, all treatment options are based on small retrospective studies, case reports, recommendations, traditional treatments, or self-empirical experiences. Moreover, all of the drugs used in the treatment of AIHA are largely or partly directed against the patient's natural immune system, which may, in turn, extensively derail the immune system due to treatment. Although some effort has been made to guide physicians on how to adequately treat patients with AIHA, a number of individual aspects should be considered prior to treatment. Based on my serological and clinical experience and the analysis of evidencebased studies, we remain far from any optimized therapeutic measures for all AIHA patients. Blood transfusion is the most rapidly effective measure for patients who develop or may develop hypoxic anemia. Steroids are generally accepted as the first-line therapy in wAIHA. However, steroids are relatively or entirely contraindicated in many patients with comorbidities, including diabetes and uncontrolled hypertension, obesity, osteoporosis, peptic ulcer, psychosis, cataract, and prematurity (children). Patients, who do not adequately respond to corticosteroids prior to the development of side effects and/or within 2–3 weeks with azathioprine (3–4 mg/kg/day) alone or in combination with

adequate doses of steroids, i.e., elderly patients and/or patients with diabetes. Low-dose oral cyclophosphamide (1–2 mg/kg/day) in combination with steroids is indicated in patients who do not respond well or do not tolerate treatment with azathioprine or mycophenolate mofetil and/or high-dose steroids. Rituximab is a potent anti-CD20 monoclonal antibody that destroys B lymphocytes via complement activation. The actual effect of a rituximab monotherapy is unknown, and there is no possibility to characterize patients who may respond to treatment with rituximab alone as a first- or second-line therapy. Based on the available data, approximately 38–70% of patients with AIHA may respond to splenectomy, although data regarding durable remission remain unclear. My own experiences with splenectomy in severely affected and therapy-refractory patients are rather unpromising. Recently, we successfully treated a series of AIHA patients with recombinant erythropoietin and/or erythropoietin biosimilar. The beneficial effect of this treatment may be explained by different mechanisms, including further stimulation of erythropoiesis, decrease in the number of aab per RBC, prolongation of RBC lifespan, and presumably inhibition of eryptosis.

## References

1. Petz LD, Garraty G: Immune Hemolytic Anemias, 2nd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2004.
2. Salama A. Clinically and/or Serologically Misleading Findings. Surrounding Immune Haemolytic Anaemias. *Transfus Med Hemother* 2015;42:311–315.
3. Salama A. Treatment Options for Primary Autoimmune Hemolytic Anemia: A Short Comprehensive Review. *transfus Med Hemother* 2015;42:294–301.