



Januari 2009

Immunmedierad hemolytisk anemi (IHA) hos hund

Inger Lilliehöök, leg vet, VMD

Helene Hamlin, leg vet, VMD

Bakgrund

Immunmedierad hemolytisk anemi (IHA) är en relativt vanlig orsak till anemi hos hund. AIHA, IMHA är andra förkortningar på samma sjukdom. Vid IHA fäster kroppsegna antikroppar på erythrocyternas cellmembran, vilket stimulerar immunförsvaret att bryta ned erythrocyterna vilket leder till hemolys.

Orsaken till att det finns en onormal mängd autoantikroppar riktade mot erythrocyterna kan vara att normala reglerande immunologiska mekanismer av någon anledning satts ur funktion. Det kan också bero på förändringar på erythrocyternas cellyta på grund av intracellulära parasiter, infektioner, läkemedel, neoplasier eller andra immunologiska sjukdomar som t.ex. SLE. Några läkemedel som rapporterats kunna utlösa IHA är pencillin, trimetoprim-sulfa och methimazole. Blodtransfusion med inkompatibelt blod är en annan anledning till immunmedierad hemolys.

Antikropparna är oftast av IgG- och/eller IgM- typ. Även IgA-antikroppar och komplement (C₃) kan dock medverka i hemolysen. Makrofager i framförallt mjälten, men även i lever och benmärg, identifierar antikropparna på erythrocyterna, vilket leder till fagocytos av de antikroppsmerka erythrocyterna och extravasal hemolys.

Ibland ses även nedbrytning av erythrocyter direkt i blodet, en intravasal hemolys, vilket innebär en allvarligare form av IHA. Denna form är ofta helt/delvis IgM-medierad. IgM-antikroppsstrukturen är större än IgG och kan fästa på flera erythrocyter, vilket kan ge upphov till stora aggregat av erythrocyter, sk spontanagglutination. Det kan i sin tur leda till aktivering av komplementfaktorer och intravasal hemolys. Nekros/vävnadsskadan i form av de lysterade erythrocyterna leder till kraftigt inflammatoriskt svar och risk för livshotande trombildning och DIC.

Förekomst

Vissa raser drabbas oftare än andra, vilket talar för en ökad genetisk disposition hos dessa för att utveckla sjukdomen. I Sverige ses IHA i ökad utsträckning hos framför allt Irländsk setter, springer- och cocker spaniel. Även om det finns en genetisk disposition hos vissa hundar är det ofta någon utlösande faktor såsom t.ex. infektion, läkemedel som gör att sjukdomen bryter ut. Sjukdomen drabbar ofta unga vuxna och medelålders hundar (ofta ca 2-6 års ålder). I vissa studier är det beskrivet att tikar drabbas i högre utsträckning än hanhundar.



Kliniska fynd

Symptomens svårighetsgrad är beroende av hur kraftig nedbrytningen av röda blodkroppar är och hur lång tid det tagit för sjukdomen att utvecklas. Sjukdomens utveckling kan gå mycket fort och vara livshotande. Snabbt insatt intensivvård är då nödvändig. Hos en drabbad hund kan man se bleka slemhinnor, trötthet och apati. Ibland ser man även feber, matvägran, kräkningar och/eller diarré, förstörd mjälte och/eller lever och ibland även ikterus.

Det är relativt vanligt med sekundär leverskada på grund av hypoxi, tromber och överbelastning av levers kapacitet att bryta med hemoglobin vid IHA. Extravasal hemolys leder till mjält- och leverförstoring. I fall med intravaskulär hemolys och mycket fritt hemoglobin ses ofta röd urin på grund av hemoglobinuri. Feber (och eventuellt lymfknuteförstoring) orsakas av den kraftiga inflammatoriska reaktionen. Vid allvarliga fall kan tackykardi och systoliskt blåsljud samt dyspné förekomma på grund av lungembolier.

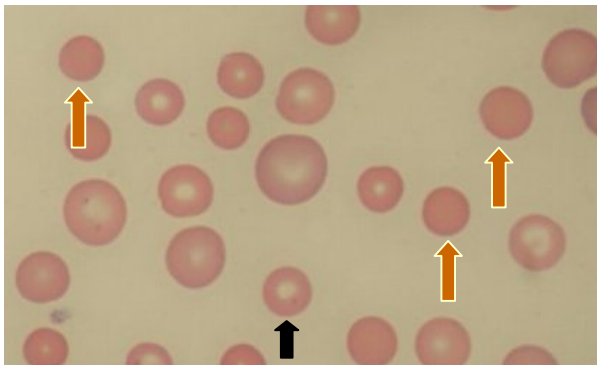


Bild 1. Blodbild i mikroskop vid immunmedierad hemolytisk anemi. En normal erythrocyt är markerad med en svart pil. Gula pilarna markerar tre sfärocyter. De stora och lite blåare cellerna är omogna erythrocyter, dvs tecken på regeneration (polykromasi).

Hematologi, kliniskt kemi och hemostas

Vanligtvis ses en måttlig till grav anemi, som är kraftigt regenerativ med många retikulocyter. En del fall kan dock vara preregenerativa (benmärgen har inte hunnit släppa ut retikulocyter i blodet) vid första undersökningen. Mer sällan ses icke regenerativa fall av IHA (se nedan).

Diagnostiska fynd i blodbilden:

* Sfärocyter ses i ca 80-90% av fallen (bild 1) och är ganska specifika för IHA. I blodutstryk ser sfärocyter ut att vara lite mindre, rundare och mörkare än vanliga erythrocyter. De har dock normal volym i hematologiinstrument. Sfärocyter är erythrocyter som har fått skador på sitt cellmembran, vilket leder till att de förlorat sin bikonkava form och blir därför sfäriska och mera rigida. Detta innebär att de har sämre förmåga att förflytta sig i kapillärerna och får även kortare livslängd.



* Spontanagglutination förekommer i ca 30-40% (bild 2) av fallen. Spontanagglutination kontrolleras genom att lite EDTA-blod blandas med NaCl (1:5) i ett provrör. Placera en liten droppe av det spädda provet på objektsglas, lägg på täckglas och avläs direkt i mikroskop, om aggregaten kvarstår tyder det på spontanagglutination.

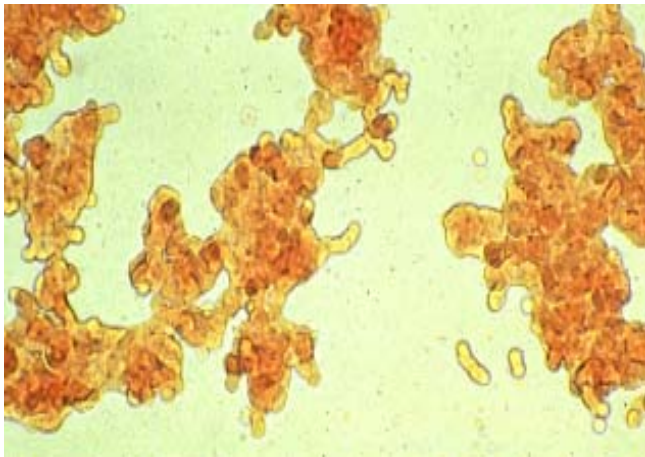
Andra hematologiska fynd:

I blodbilden vid mikroskopering ses utöver sfärocyter oftast även de vanliga tecknen på regeneration såsom tydlig polykromasi, anisocytos, Howell-Jollykroppar, kärnförande erythrocyter och ibland basofil punktering. Vid regenerativa anemier förväntas MCV vara förhöjt och MCHC sänkt, men det är mycket vanligt att MCHC blir stort (falskt högt) av agglutination och fritt hemoglobin i plasma. I leukocytbilden ses hos hund ofta lindrig till kraftig neutrofil med vänsterförskjutning och monocytos.

Ofta ses förhöjningar på leverparametrarna (gallsyror, ALAT, ALP, GLDH o bilirubin). Serumjärn förväntas vara högt vid hemolytiska anemier. Järn transporteras normalt i blodet med transferrin. Fritt järn är toxiskt och kan bland annat leda till leverskada.

Vid intravasal hemolys ses vanligen även utslag för hemoglobin i urin - utan fynd av erythrocyter vid undersökning av urinsedimentet i mikroskop.

Hemostas: Tecken på DIC ses hos många patienter (50-60% i vissa studier) i form av t.ex. låga trombocyter, högt D-dimer och förlängda APTT o PK/PT.



Figur 2. Blod från en hund med IHA.

Blodet är spätt med NaCl, men fortfarande ses tydlig spontanagglutination vid mikroskopering

Diagnos

När en hund misstänks ha IHA är det viktigt att ta prover för att försöka säkerställa diagnosen.



Man bör alltid utföra analys med fullständig hematologi, kontroll av eventuell spontanagglutination samt kontroll av lever, njurar och protein/albumin. Gör även manuell hematokrit-bestämning. Blodprover som lämnas till laboratoriet ska även åtföljas av

blodutstryk från färskt EDTA-blod. Blodutstryk skall bedömas i mikroskop vid alla anemiutredningar.

Diagnosen ställs med hjälp av fynd av spontanagglutination eller sfärocyter i blodutstryket, vilket är tämligen säkra tecken på IHA. Monocyter som har fagocyterat erythrocyter är ett säkert, men mera ovanligt tecken på IHA. Man bör misstänka IHA vid framförallt allvarliga akuta regenerativa anemier, där andra anledningar kan uteslutas, såsom blodförlust, oxidativa förgiftningar och blodparasiter. Diagnosen av IHA kan dock ibland vara besvärlig. Sfärocyter, eller inte, kan ibland vara svårt att avgöra speciellt för andra än de som har stor vana att bedöma erythrocytmorfologi. Sfärocyter kan även ses efter blodtransfusion, samt (oftast ganska få) vid hemolys på grund av hypofosfatemi och zinkförgiftning.

Coombs/Direct antibody test (DAT) är tänkt att påvisa antikroppar på erythrocyternas cellyta, men analysen är svår och fungerar ofta ganska dåligt. Det är vanligt med falskt negativt resultat eftersom metoden inte är speciellt känslig. I vissa fall vid andra sjukdomar och infektioner förekommer antikroppar som kan ge falskt positivt resultat. Om hunden har fastställd spontanagglutination talar det för immunmedierad agglutination dvs samma som ett positivt Coombs. Coombs bör då ej utföras eftersom agglutinationen stör vid utförandet av testet.

Erythrocyterna får nedsatt osmotisk resistens vid IHA och lyserar lätt vid minskad osmos. Nedsatt osmotisk resistens är vanligt vid flera olika hemolytiska anemier och är inte specifikt för IHA

Det förekommer fall av IHA där antikropparna angriper de erytroida precursorceller i benmärgen, vilket gör att man inte ser tecken på regeneration. Förekomst av sfärocyter i dessa fall varierar. IHA kan även vara en anledning till "pure red blood cell anemia". En annan anledning till bristande regeneration vid IHA kan vara samtidig benmärgsskada av annan anledning.

Behandling och prognos

Man bör leta efter och åtgärda eventuell primärorsak till IHA, såsom behandling med vissa läkemedel, infektion, mm. Snabbt insatt intensivvård kan vara nödvändig vid mycket akuta förlopp.

Den immunmedierade delen av IHA behandlas vanligen med prednisolon 2-4mg/kg och dag, vilket sedan successivt minskas under veckor-månader. Kortison både minskar kroppens inflammatoriska svar och produktion av antikroppar, samt nedreglerar Fc γ -receptorn på makrofager, vilket leder till minskad hemolys.

Andra immunomodulerande läkemedel kan också användas. I första hand azathioprin kan sättas in om effekten av kortison inte är tillräcklig eller om förloppet är mycket akut.



Azathioprin-dosen bör vara ca 1,5-2mg/kg och dag initialt. För att undvika att dela dessa tabletter beror dosen också till viss del på hur det går att anpassa i förhållande till patientens vikt. Azathioprin kan med fördel kombineras med prednisolon-behandling, ofta ges då prednisolon i ca 2 mg/kg och dag. På sikt försöker man sedan trappa ned även denna

behandling. Alternativ till azathioprin som immunomodulerande läkemedel kan vara cyclophosphamide, men det används sällan i Sverige.

Understödjande behandling, t.ex. extra syrgastillförsel och vätsketerapi, kan vara nödvändigt.

Blodtransfusion ges vanligtvis endast vid mycket grava anemier. Det syntetiska blodpreparatet Oxyglobin kan också vara ett alternativ. Acetylsalicylsyra i mycket låg dos (0,5mg/kg) har med framgång använts i vissa studier för att minska risken för trombbildning.

Andra behandlingsstrategier som nämns i litteraturen är humant intravenöst immunoglobulin, danazol, leflunomide, cyclosporin och plasmapheresis. Mjälttextirpation är en kontroversiell åtgärd i detta sammanhang.

Prognosen vid IHA är generellt sett avvaktande. Det är mycket varierande hur olika individer svarar på behandlingen. Recidiv är relativt vanligt efter avslutad behandling. Hundar med kraftig intravasal hemolys har sämre prognos på grund av ökad risk för livshotande tromboembolier och DIC. Hos hundar som dött av IHA ses tecken på koagulopati med trombbildning, blödningar och ischemisk nekros i många organ orsakade av anemisk hypoxi och tromboembolier.

Flera uppföljande återbesök med blodprovskontroller kan vara nödvändigt under många veckor efter insatt behandling.

Immunmedierad hemolytisk anemi hos katt

IHA är betydligt ovanligare hos katt än hos hund och det finns få publicerade fall/studier. Ofta finns det en annan bakomliggande sjukdom, t.ex. Mycoplasma hemofelis, FeLV, mfl, som orsakar IHA hos katt. Mycket av det som ovan är beskrivet för hund gäller även katt, men bilden varierar mer. IHA hos katt kan vara lindrig till kraftig, akut eller mera kronisk. Diagnosen IHA är även svårare att ställa hos katt eftersom erytrocyterna normalt ser ut som sfärocyter.