

AUTOIMMUN HEMOLYTISK ANEMI VPHs VÅRDPROGRAM

Sammanställt av Jacek Winiarski 2008-05-26

Bakgrund

Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA) kan ses i alla åldrar och folkgrupper med en incidens som angivits till 1-3 fall/100 000 invånare/år, således betydligt lägre än för t.ex. ITP och leukemi. Autoantikropparna vid AIHA är som vid andra autoimmuna sjukdomar riktade mot publika antigen och mindre ofta mot definierade blodgruppsantigen. De antigena epitopena finns på glykoproteiner i Rh-komplexets skelett och i cellmembranet eller på glykoforin A, d.v.s. antigen som finns hos nästan alla individer och blodgivare. Detta till skillnad från situationen vid alloimmunisering, då individen istället bildar alloantikroppar mot antigen som den själv saknar. Det kan exempelvis ske efter en blodtransfusion med ett främmande blodgruppantigen eller när en Rh-negativ mor har bildat antikroppar mot ett RhD-positivt foster.

Primär och sekundär AIHA. AIHA klassificeras som primär eller sekundär beroende på om den uppträder isolerat eller associerad till annan sjukdom, exempelvis infektion eller olika immunologiska sjukdomar. Hos vuxna är det ofta kopplat till lymfoproliferativa sjukdomar som B-CLL och lymfom.

Varm- och köld-AIHA. Den andra praktiskt viktiga indelningen är i varm- och köldtyp, alltefter autoantikropparnas temperaturberoende affinitet till erythrocyter. Varmtypen är den vanligaste, antikropparna har högst affinitet vid kroppstemperatur och är normalt av IgG-klass. I regel är de inte blodgrupps specifika men kan ibland vara riktade mot olika Rh-antigen. Vid köld-AIHA är antikropparna av IgM- eller ibland IgG klass och binder bäst vid lägre temperaturer, vanligen till blodgruppsantigenet I. Blandbilder av köld- och varmtyp kan förekomma.

Paroxysmal köldhemoglobinuri. En relativt ovanlig variant, tidigare associerad till syfilis, men som hos barn kan inträffa efter viroser är paroxysmal köldhemoglobinuri. Autoantikropparna i regel är av IgG-klass och binder till antigenet P. De har högst affinitet vid +4 C, medan den hemolytiska aktiviteten är maximal vid kroppstemperatur (Donath-Landsteiner antikroppar).

Intravasal och extravasal hemolys. Autoantikropparnas immunglobulinklass påverkar även själva hemolysmekanismen. De IgG-antikroppsstäckta blodkropparna hemolyseras främst extravasalt då de fångas upp av mjältens IgG-Fc-receptorförsedda makrofager. Dessa fagocyterar den avgränsade del av erythrocytmembranet som de är i kontakt med. När cellens yta och stabilitet därmed minskas mer än volymen, antar erythrocyten en sfärisk form (sfärocyt). De sfäriska blodkropparna har svårt att passera igenom endotelspringorna in i sinusoiderna och fastnar i mjältens makrofagkantade korder. Makrofagerna i mjälten saknar emellertid Fc- receptorer för IgM. Den pentamera IgM-molekylen binder dock komplement (C3) effektivare än IgG vilket leder till att IgM-täckta erythrocyter i stället fagocyteras extravasalt i levern av C3b-receptorförsedda Kupfferceller eller hemolyseras intravasalt av aktiverat komplement.

Klinik

Som vid andra hemolyssjukdomar ser man en varierande grad av anemi och ikterus med trötthet, takykardi och blåsljud och mjälten kan vara palpabel. Symptomgraden står i relation till hemolys hastigheten. Hemoglobinuri (röd till coca-colafärgad urin som innehåller fritt Hb, men inte erythrocyter) som är karakteristiskt för intravasal hemolys förekommer vid varm AIHA, men är ett mer påtagligt fenomen vid favism/G6PD-brist liksom vid köldhemolys eller paroxysmal köldhemoglobinuri. AIHA kan debutera med en dramatiskt hastig hemolys, men oftare har patienten hunnit anpassa sig och är relativt måttligt påverkad trots mycket lågt Hb. Okontrollerad immunhemolys är potentiellt livshotande och måste omhändertas och behandlas akut.

Utredning

Laboratorieprover. Vid hemolytisk anemi är retikulocyttalet ökat, även om det kan vara normalt i ett tidigt debutskede. Ett lågt retikulocyttal vid samtidig hemolys talar i första hand för parvovirusinfektion och en aplastisk kris. I mer ovanliga fall kan reticulocytopeni orsakas av autoimmun påverkan även på erythrocytförstadierna. I

serum är okonjugerat bilirubin förhöjt, liksom LD och ASAT. Haptoglobin som binder fritt Hb konsumeras och är lågt. Hos småbarn med naturligt låga värden på haptoglobin är provet av begränsat värde. Förhöjt CO-Hb kan påvisas, då koloxid frigörs från nedbrutet hemoglobin. På blodutstryk kan man vid AIHA se sfärocyter, polykromasi och autoagglutination av erythrocyter, det senare främst vid köldhemolys. I urinen påvisas hemoglobin och urobilinogen. Med sfärocytosen följer en nedsatt osmotisk resistens.

DAT. Ett direkt antiglobulintest (DAT eller Coombs test) skall utföras tidigt i utredningsgången av ett oklart hemolytiskt tillstånd, för att utesluta AIHA. För diagnosen AIHA fordras en kliniskt (med nämnda prover) påvisbar hemolys, såväl som en positiv DAT. En positiv DAT, utan påvisbar hemolys, kan ibland förekomma hos multitransfunderade patienter, vid andra autoimmuna sjukdomar eller hos framför allt äldre i övrigt friska individer. DAT är en numera automatiserad screeningmetod som påvisar om antikroppar och/eller komplement finns bundna till erythrocytens membran med ett antiserum som består av antikroppar riktade mot IgG och C3d. Om DAT är positiv gör laboratoriet en utvidgad utredning vad gäller bundet komplement och antikropparnas klass (IgG eller IgM), affinitet vid olika temperaturer och antigenspecificitet. Förekomst av fritt cirkulerande erythrocytantikroppar undersöks med indirekt antiglobulintest, (IAT) efter inkubering av kontrollerythrocyter med patientserum. Vid köldhemolys eller paroxysmal köldhemoglobinuri kan DAT vara positiv bara för C3b, då de komplementaktiverande antikropparna har frigjort sig från erythrocyterna.

DAT negativ AIHA. Även om diagnosen AIHA oftast snabbt kan fastställas med hjälp av DAT förekommer undantagsvis DAT-negativa AIHA fall, där det är svårt att utan specialtekniker påvisa autoantikroppar. I ovanliga fall kan autoantikropparna vara av IgA-klass och dessa upptäcks inte i rutinscreening. Vid oklara sfärocytiska hemolystillstånd där AIHA inte kan verifieras kan man behöva utesluta hereditär sfärocytos eller t.ex. pröva ex juvantibus behandling med steroider om man har kliniskt misstänker AIHA.

Donath-Landsteiner test. Detta test kan göras efter överenskommelse med transfusionmedicinskt laboratorium vid misstänkt paroxysmal köldhemoglobinuri. Med direkt eller indirekt teknik görs det sekventiellt vid kyla och vid +37 C, för att påvisa bifasiska Donath-Landsteiner antikroppar (se ovan). På grund av provets uttalade temperaturkänslighet gäller särskilda provtagningsrutiner.

Utredning vid hemolys

Fynd vid AIHA

| | |
|---|--|
| Hb EPK hematokrit | Kraftigt sänkta |
| MCV MCH TPK CRP | Normala, TPK kan dock vara sänkt eller reaktivt ökad |
| B-celler blodbild | Sfärocytos polykromasi |
| Reticulocyter | Ökade, kan var låga första dygnet eller vid parvoinfektion |
| Bilirubin, okonjugerat | Förhöjt |
| ASAT LD | Ökade |
| Haptoglobin | Sänkt |
| DAT | Positiv (undantagsvis negativ, se text) |
| Hb och urobilinogen i urin | Påvisbart |
| Blodgruppering, blodbeställning, förenlighetsprovning | Svårt att finna förenliga blodenheter |

Kompletterande utredning vid AIHA

| |
|--|
| Frekventa Hb/ Htk kontroller vare 3-4 h vid akut hemolys. Följ kreatinin vid hemoglobinuri |
| Utvidgad blodgruppsserologisk utredning i samråd med transfusionsmedicin |
| Elfores med kvantifiering av IgG A M (ta prov innan transfusion och IvIgG !) |
| ANA, Anti-DNA, TSH, thyreoideaantikroppar (ta prov innan transfusion och IvIgG!) |
| Serologier och PCR vid misstänkt infektion: mycoplasma, EBV, parvo, mm (ta prov som ovan) |

Differentialdiagnos

Som ovan nämnts utesluter en positiv DAT normalt sett andra akuta och vanligare hemolyssjukdomar som G6PD-brist, hereditär sfärocytos eller HUS/TTP.

Primär och sekundär AIHA. Proportionen mellan primära fall av AIHA och de sekundära sjukdomsassocierade fallen (25-40 %) varierar i de få översikter som finns. Varm AIHA kan åtfölja en rad autoimmuna sjukdomar och immunbristtillstånd, t.ex. SLE, lymfom, ITP, autoimmun hepatit och ulcerös kolit. Det kan komplicera efterförloppet vid stamcellstransplantation med obesläktad eller oförenlig givare. Köldhemolys kan följa på infektioner främst med mykoplasma och en rad andra bakterier eller virus.

AIHA och immunbrist. Varm AIHA kan associeras till flera immundefekter. Vid common variable immunodeficiency (CVID), en icke könsbunden hypogammaglobulinemi, kan AIHA vara ett debutsymptom eller komma senare i förloppet.

AIHA och ALPS. En annan sällsynt immunopati är autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS). Symptomen är lymfadenopati, stor lever och mjälte med autoimmuna fenomen som AIHA och trombocytopeni. ALPS kan också te sig som ett Evans syndrom. Patienten har förhöjda immunoglobulinnivåer samt en patologiskt ökad population av CD4 och CD8 negativa (dubbelnegativa) T-celler som uttrycker alfa/beta T-cellsreceptor. Orsaken är en defekt i FAS-medierad apoptos.

Evans syndrom. AIHA, ITP och autoimmun neutropeni kan ibland debutera hos en individ vid olika tidpunkter eller uppträda parallellt. Tillståndet tyder på en dysregulation av immunsystemet, är svårbehandlat och kan ha en allvarlig prognos. ALPS bör uteslutas vid Evans syndrom.

Läkemedelsutlöst AIHA. Läkemedelsberoende autoantikroppar kan bildas i samband med behandling, bl.a. med olika betalaktamantibiotika och NSAID. Fenomenet är ovanligt under barndomen, kanske då barn sällan exponeras tillräckligt länge för läkemedel så att symptom hinner uppstå.

Prognos

Hos en övervägande del av barnen med varm AIHA kan hemolysen kontrolleras med prednisolon eller efter tillägg av immunosuppressiva och behandlingen kan avslutas inom 3-12 månader. Recidiv är inte ovanliga efter avslutad behandling. Sekundära fall kopplade till andra immunopatier är ofta mer komplicerade med en prognos som är avhängig grundsjukdomen. De köld- AIHA varianter som ses hos barn är vanligen postinfektiösa och kortvariga.

Behandling

Varm AIHA

Graden av anemi och hemolyshastigheten är avgörande för vilka åtgärder som måste vidtas då sjukdomsbilden kan variera från lindrig till direkt livshotande. Hb och hematokrit måste därför initialt kontrolleras med ett par timmars intervall tills man får en uppfattning om hemolyshastigheten. Därefter görs frekventa kontroller var 4e- 6e timme tills Hb-fallet avstannat. I akutskedet måste man bedöma om blodtransfusion behövs och inte dröja med att sätta in kortikosteroider som är basbehandlingen vid AIHA.

Blodtransfusion. I alla akuta fall av hemolytisk anemi beställs blodgruppering och DAT och man bör ha förenlighetsprövat/korstestat erytrocytkoncentrat i beredskap.

Jourhavande tar direktkontakt med transfusionsläkare så att fördröjning av provsvar och alltför långdragen korstestning av erytrocytkoncentrat undviks i de DAT-positiva fallen. Det går i dessa fall i regel inte att hitta helt kompatibla blodenheter, eftersom erytrocytantikropparna interagerar i förenlighetstestet. Man måste därför acceptera de enheter som korsreagerar minst med patientserum. Då antikropparna i patientens serum förstör erytrocyter från i praktiken alla blodgivare måste andra överväganden göras inför en eventuell blodtransfusion än vid icke immunmedierade hemolytiska anemier. Till skillnad från t.ex. situationen vid G6PD-brist, sickle-cell anemi eller

hereditär sfärocytos kan man vid AIHA bara räkna med en mycket kortvarig effekt av en transfusion. Det finns även en ökad risk för transfusionsreaktioner. Det är ändå nödvändigt och livräddande att transfundera vid hotande påverkan på vitala funktioner. Det gäller barn med snabbt sjunkande Hb, från t.ex. 80 g/l till 70 g/l på ett par timmar, men inte nödvändigtvis ett helt opåverkat barn med ett lågt men stabilt Hb kring 50-60 g/l. Transfusion av filtrerat erythrocytkoncentrat 10 ml/kg ges på 3 timmar och under skydd av i v metylprednisolon (se nedan). Enheterna strålas inte om inte patienten har en känd T-cellsdefekt eller står på tung immunosuppressiv behandling. Transfusioner ges sparsamt för att upprätthålla ett Hb över 60-70 g/l. Se även VPHs vårdprogram om transfusioner.

Prednisolon. Vid symptomgivande AIHA är det motiverat att behandla med prednisolon. Även vid AIHA associerad till SLE eller andra immunologiska sjukdomar induceras remission i en majoritet av fallen. I akutskedet och vid snabb hemolys är det lämpligt att börja med metylprednisolon (SoluMedrol) 5 mg/kg som i.v. infusion på 15-30 minuter. Detta ges 2 ggr dagligen under de första 2-3 dyggen. Man går sedan över till peroralt prednisolon 2 mg/kg/dag uppdelat på 3 doser tills hemolysen avstannat. Vid långsammare hemolys hastighet, då patienten inte kräver upprepade blodtransfusioner för att hålla Hb, kan man istället börja med peroralt prednisolon 2 mg/kg/dag uppdelat i 3 doser. Det kan dröja 2-3 veckor innan hemolysen avtar och Hb stabiliseras. Sjunkande bilirubin och reticulocyter tyder på att man uppnått en önskad hämmande effekt på makrofagerna och man kan då, på en vecka försöka halvera dosen till 1 mg/kg. Den fortsatta nedtrappningen bör ske mycket konservativt och styrs av en normalisering av hemolystecken i form av bilirubinstegring och reticulocytos. Man får motivera patient och föräldrar att det kan behövas behandling under 6-12 månader. I en del postinfektiosa fall som snabbt remitterar kan nedtrappning ske inom 1-3 månader. Familjen måste från början informeras om biverkningarna av prednisolon och att patienten blir temporärt cushingoid. Man försöker att med små sänkningar om först 5 mg och senare högst 2.5 mg varannan vecka nå den lägsta dos som inte följs av stigande bilirubin eller reticulocyter. Välmenande tidiga utsättningsförsök leder oftast till bakslag och kräver då omstart med höga doser och en totalt sett högre exposition för kortison. Om hemolysen

inte kan kontrolleras med enbart prednisolon bör man efter 2-3 v lägga till annan behandling. Azatioprin som också kan ges i steroidsparande syfte är ofta ett bra komplement, men även andra immunmodulerande preparat enligt nedan kan komma ifråga.

Det kan ibland vara svårt att komma längre än till en situation av balanserad hemolys, d.v.s. att patienten håller ett nära normalt Hb med hjälp av en ökad erythropoes, med en fortsatt reticulocytos och bilirubinstegring. Detta kan inte ses som en långsiktigt hållbar målsättning, utan en komplett remission bör då eftersträvas med andra medel..

Azatioprin. Azatioprin (Imurel) är ett immunosuppressivt derivat av 6-merkaptopurin och är ett ofta använt komplement vid steroidrefraktär AIHA. Även 6-merkaptopurin (Puri-Nethol) kan användas. Dokumentationen vid behandling av pediatrik AIHA inskränker sig till enstaka positiva fallrapporter från 60-talet (Hitzig W & Massimo L. Blood, 1966). Erfarenhet talar också för att azatioprin i kombination med prednisolon är verksamt i många fall där man inte uppnår remission med enbart steroider. Vanlig dosering är 1-3 mg/kg i gradvis upptrappning under ett par veckor. Tabletter finns på 25 och 50 mg och de bör inte delas, utan man kan exempelvis ge alternerande 25 respektive 50 mg varannan dag. Det rekommenderas att man kontrollerar att patienten inte har en medfödd brist på tiopurinmetyltransferas (TPMT) som leder till ökad toxicitet av merkaptopurinderivat. Blodstatus, leverenzymmer och kreatinin följs regelbundet, inledningsvis varje till varannan vecka och dosjustering görs vid påverkan på framförallt neutrofila ($<2.0 \times 10^9/l$), trombocyter eller levervärden. Vid långvarig behandling kan även produktionen av immunglobulin påverkas varför Ig-nivåerna bör kontrolleras 2ggr/år. Behandlingen kan avslutas då man uppnått en stabil remission utan tecken på kvarstående hemolys (normala reticulocyter och bilirubin) och efter det att prednisolon nedtrappats till en minimal nivå på 2.5–5 mg/dag.

Rituximab (Mabthera). Rituximab är en chimärisk murin/human monoklonal antikropp riktad mot CD 20 som är en markör för B-lymfocyter. Upprepad tillförelse av rituximab leder till en reduktion av B-lymfocyter och i en del fall till en långvarig men övergående hypogammaglobulinemi. Rekommenderad dosering är vid B-cellslymfom 375 mg/m², en gång i veckan, upprepat 4 gånger. Denna dos har tillämpats även vid andra

sjukdomar. Intrycket är att man kan nöja sig med färre doser om man tidigt får en bra respons. Flera rapporter tyder på en god effekt med bestående eller långvarig remission i över 90 % av fallen vid steroid – och cytostatikarefraktär varm-AIHA hos barn. Trots omfattande biverkningspotential tolereras preparatet vanligen väl vid AIHA, när det ges under steroid- och antihistaminskydd och med anafylaxiberedskap. Då allvarliga reaktioner kan uppträda under minst ett dygn efter infusionen (se FASS) så brukar behandling ges i slutenvård. Preparatet bör användas på enheter med erfarenhet av avancerad immunosuppressiv behandling. Det kräver långtidsuppföljning vad gäller eventuella effekter på immunsystemet. Hypogammaglobulinemi kan uppträda först långt tid (3-6 månader) efter behandlingen och patienten bör då få substitution med gammaglobulin.

Tills mer långtidserfarenhet har vunnits med Rituximab kan det ha tillämpning främst i de fall som inte inom 4-6 veckor svarat på prednisolon och azatioprin. En helt dominerande andel av de primära varm-AIHA fall kan kontrolleras med prednisolon eller spontanläker inom ett par månader. Därför finns det anledning att inledningsvis vara mycket försiktig att ge en så uttalat immunosuppressiv behandling till patienter som först senare kan visa sig ha en grundläggande immundysregulation eller immundefekt. Det kan i dessa fall bli svårt att avgöra om en eventuell hypogammaglobulinemi orsakas av en primär defekt eller av Mabthera.

Immunglobulin i högdos i.v. IvIgG i höga doser upp emot 5 g/kg, d.v.s. högre än vid akut ITP, kan ha i en del fall ha en verkan som är relativt kortvarig. Detta och den höga kostnaden gör att IvIgG inte är ett förstahands- eller andrahandsalternativ. IvIgG har däremot sin plats vid associerad parvovirusinfektion/aplastisk kris med reticulocytopeni. En del fall av AIHA åtföljs av en autoimmun erytroblastopeni där man kan överväga IvIgG som ett komplement till övrig behandling. Om plasmaferes tillgrips vid akut svår immunhemolys kan högdos IvIgG ges under flera dagar efter avslutad aferes. Detta kan eventuellt motverka en rekyl av antikroppsproduktionen efter plasmaferesen, tillsammans med steroider och annan immunosuppression.

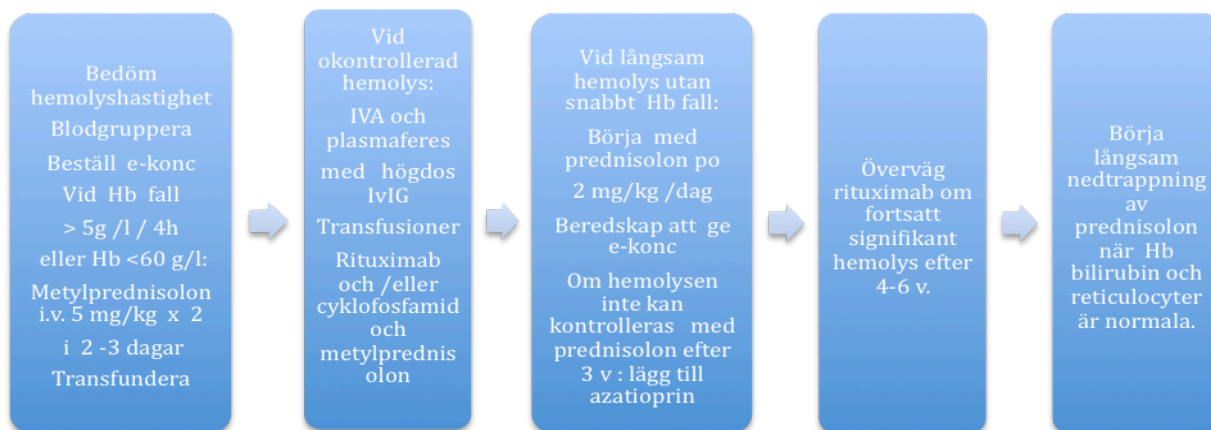
Övrig kemoterapi och immunosuppressiva. Cyklofosfamid i låg- såväl som högdos har använts vid AIHA och kan liksom andra immunosuppressiva cytostatika eller

cyklosporin A övervägas då man inte når remission med ovan nämnda behandling eller med splenektomi. Liksom rituximab används alemtuzumab (MabCampath) vid B-CLL hos vuxna och har då visat sig ha effekt på AIHA. Alemtuzumab är en monoklonal som riktas mot CD52 som finns på såväl B- lymfocyter som T-lymfocyter, men tycks inducera färre bestående remissioner än rituximab.

Splenektomi. Splenektomi är ett alternativ som endast undantagsvis kommer ifråga, i synnerhet hos barn före skolåldern, eller ens före puberteten vid denna sjukdom.

Ingreppet kan enligt litteraturen förväntas vara verksamt i över 60 % av fallen av varm-AIHA, men inte vid köldvarianterna då hemolysen i dessa fall i huvudsak sker intravasalt eller i levern. Ingreppet kan vara aktuellt om andra alternativ inklusive steroider, immunsuppression och rituximab misslyckats och patienten har en grav kronisk eller livshotande AIHA. Det finns rapporter om att partiell splenektomi kan vara effektiv vid AIHA, men detta kräver öppen kirurgi och kan ej utföras laparoskopiskt, vilket får ses som standard idag vid elektiv splenektomi. Se VPHs vårdprogram om splenektomi angående de överväganden och förberedelser (inklusive vaccinationer) som bör göras före splenektomi.

Handläggning av varm AIHA



Köld AIHA. Svåra fall av köldhemolys eller paroxysmal köldhemoglobinuri är ovanliga hos barn. Behandlingen inriktas mot grundsjukdomen och att på alla sätt hålla patienten varm, då hemolysen pågår vid vanlig hudtemperatur. Vid uttalad hemoglobinuri skall patienten vätskas upp för att minska risken för njurskada och njursvikt. Vätskebalans och njurfunktion skall följas.

Annorlunda behandling än av varm AIHA. Köldtypen med IgM-antikroppar svarar i regel inte på kortikosteroider. Vid fall med IgG antikroppar av köldtyp eller vid den paroxysmala typen med IgG antikroppar, kan man dock få effekt med prednisolon. Splenektomi är som ovan nämnt inte effektiv vid IgM-medierad hemolys.

Plasmaferes. Vid svår köldhemolys är plasmaferes användbar då IgM-antikroppar, till skillnad från IgG, till övervägande del finns i cirkulationen. Behandlingen kombineras vanligtvis med immunosuppression (t.ex. cyklofosamid eller rituximab) i den mån köldhemolysen är kronisk, vilket framför allt gäller vid lymfoproliferativ sjukdom hos vuxna.

Blodtransfusion. Som vid varm AIHA gäller att blod bara ges vid hotande påverkan på vitala funktioner. Blodplasma är en komplementkälla som kan förvärra eventuell intravasal komplementmedierad hemolys, varför man om möjligt ger tvättade erytrocytkoncentrat. I dessa fall finns oftare en blodgruppspecificitet mot I eller P och man eftersträva att använda givare som saknar dessa blodgrupper, dessa blodgivare är dock ovanliga. Vid köldhemolys skall det infunderade erytrocytkoncentratet värmas till kroppstemperatur med lämpligt aggregat. Även infusionsområdet, t.ex. armen, bör värmas med värmefilt eller dylikt och om möjligt bör rummet liksom patienten hållas varma.

Referenser

Ware RE. Autoimmune hemolytic anemia. I Nathan DG, Orkin SH et al, red. Nathan and Oskis Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Saunders, Philadelphia, 2003.

Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. American Journal of Hematology.69:258-271, 2002.

Vaglio S, Arista MC, Perrone MP et al. Autoimmune hemolytic anemia in childhood: Serologic features in 100 cases. *Transfusion*. 47:50-54, 2007

Hitzig WH, Massimo L. Treatment of autoimmune hemolytic anemia in children with azathioprine (Imuran). *Blood*.28:840-850,1966.

Giulino LB, Bussel JB, Neufeld EJ et al. Treatment with Rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. *Journal of Pediatrics*. 150:338-344, 2007.

Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *British Journal of Haematology* 132: 125–137, 2005.

Vårdprogrammet sammanställt för VPH i maj 2008 av Jacek Winiarski, Sektionen för hematologi, immunologi och HIV, Barnmedicin 1, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.
E-mail: jacek.winiarski@ki.se