

## OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ

Zülfikar Işık\*

Erol Kurtoğlu\*\*

Yıldız Atalay\*\*\*

**GİRİŞ :** Otoimmun hemolitik anemiler (OİHA) otoantikorlarla meydana gelen bir sendromdur. Otoantikorlarla çevrili eritrositler mononükleer fagositik sistemin makrofajları için duyarlı hale getirilmekte ve fagosite edilmektedir.

OİHA'de iki tip antikor görülmektedir. Sıcakla reaksiyon veren IgG tabiatında sıcak (Warm) antikorlar ve soğukla reaksiyon veren (COLD) IgM sınıfında antikorlar.

Çocukluk yaşlarında sıcak antikorlara bağlı hemolitik anemi daha sık görülmekte ve çok defa ağır bir hemolitik anemiye sebep olmaktadır. Mortalite halen % 38'in üstündedir (7). Tedavinin esası; glukokortikoidler ve gerektiğinde splenektomidir. Glukokortikoidler, makrofajlarda F<sub>3</sub> ve C<sub>3</sub>b reseptörlerinin aktivitesini inhibe etmekte ve böylece eritrositlerin makrofajlara yapışmaları ve fagositozu sınırlı kalmaktadır. Dolayısıyla mononükleer fagositik sistemde sekestrasyon azalmakta ve antikorlarla kaplanmış eritrositlerin ömürleri de uzamaktadır.

Steroide refrakter veya devamlı kullanma zorunluğu doğan Vak'alarda splenektomiye indikasyon doğmaktadır. Splenektomi ile çok sayıda makrofaj kitlesi kaldırılmış olacağından refrakter vak'aların yarısından fazlasında olumlu sonuç alınmaktadır. Bununla beraber geç relaps pek de seyrek değildir. Transfüzyonlar genellikle hastayı hayatta tutabilmek için zorunludur.

\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

\*\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

\*\*\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Doçent Dr.

Bu yazıda ağır otoimmün hemolitik anemi gösteren ve prednison tedavisine çok iyi cevap veren 3 aylık bir erkek çocuk takdim edilecektir.

Olgu : B.A., 3 aylık erkek çocuk. Hastaneye, hızla gelişen solukluk, bitkinlik ve dalgınlık nedeni ile kabul edildi. Bir gün öncesine kadar sağlıklı olan bebeğin aniden renginin solduğu ve solukluğunun gittikçe arttığı öğrenildi. Hikayesinde bir erkek kardeşinin 2 aylıkken bir gece içinde renginin solarak ertesi gün yatağında ölü bulunduğu bildirildi.

Fizik muayenede rengi ileri derecede soluk, dalgın, etrafla ilgisiz, uyarılara cevap alınamıyordu. Karaciğer ve dalak orta sertlikte kosta kenarını sırası ile 4 ve 2 cm. geçiyordu.

Laboratuvar bulgularında hemoglobin : 3.0 gr/dl, beyazküre :  $30 \times 10^9/1$ , retikülosit : % 12. Periferik yaymada : normoblastlar mevcuttu. Trombosit sayısı azalmıştı. Kan gurubu : A Rh (+) idi. Kemik iliğinde eritroid hiperaktivite mevcuttu. İdrarda bilirubin yoktu, ürobilinojen müsbetti. Gaitada gizli kan mevcut değildi. Direkt coombs testi müsbet bulundu.

Hastaya hızla 20 ml/kg konsantre eritrosit süspansiyonu verildi. Genel durumu biraz düzeldi. Yatışının üçüncü günü solukluk yeniden arttı ve subikter gelişti. Yatışının beşinci günü ikter azaldı ve renk solukluğu arttı. Hemoglobin : 5 gr/dl, hematokrit : % 15, beyazküre :  $10 \times 10^9/1$ , retikülosit : % 7 idi. Kan transfüzyonlarına devam edilirken 30 mg/gün 3 doz halinde prednison tedavisine başlandı. Steroid tedavisinden sonra hemoglobin ve hematokritte düşme olmadı.

Hastanın genel durumu hızla düzeldi ve retikülosit % 2,5'a indi. Toplam 4 defa 20 cc/kg'dan eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Transfüzyonlara son verildi. Bir ay süre ile aynı dozda steroide devam edilmek üzere hastaneden çıkarılan hasta haftada bir kontrole gelmekte ve steroid dozu hastane kontrolünde azaltılmaktadır.

### TARTIŞMA

Otoimmün hemolitik anemilere, çocukluk yaşlarında sık rastlanılmaz. Yapılan çalışmalara göre insidans genel popülasyonda 75.000 de 1'dir (7). Hemolize neden olan antikorlar daha önce de belirtildiği gibi iki tiptir. Sıcak tip OİHA çocuk ve gençlerde, soğuk tip antikorlara bağlı hemolitik anemiler ise daha çok ileri yaşlarda görülmektedir (7).

Vak'aların çoğunda neden bulunamaz ve idiopatik OİHA olarak adlandırılır. Pirofsky'ye göre vak'aların % 18,2'si primer (idiopatik) % 81,8'i sekonderdir. Başlıca semptomlar halsizlik, baş dönmesi, solukluk, ateş, sarılık, splenohepatomegali ve lenfadenopati.

OİHA, süt çocukluğu döneminde sık görülmekle birlikte 3-4 yaşlarından sonra sıklık azalmaktadır (9). Literatürde bildirilen en küçük OİHA vak'ası 6 haftalığı (9). Lenfoid sistemin gelişmemiş olması ve otoantikör yapımının gecikmesi nedeni ile 2-3 aylıktan daha küçük bebeklerde nadirdir. Hastamız 3 aylıktı. Pirofsky (1976)'nin 230 vak'ayı içeren serisinde en sık rastlanılan semptomlar sırası ile; anemiye ait belirtiler; solukluk, halsizlik, dispne, kalp yetmezliği, ödem, konfüzyon, hemolize ait belirtiler; ikter, koyu idrar, hemoglobinuria ve diğer belirtiler; ateş, kanama, gastrointestinal komplikasyonlardır (7). Bizim hastamızda da solukluk, dalgınlık, ve etrafla ilgisizlik en önemli bulgulardı. Gene aynı seride sık tesbit edilen başlıca fizik bulgular sırasıyla; splenomegali (% 52), hepatomegali (% 45), lenfadenopati (% 34) sarılık (% 21), thyromegali (% 10), ödem (% 6), kalp yetmezliği (% 5), solukluk (% 4) olarak bildirilmektedir (7).

Hastamızda da hepatomegali, splenomegali, solukluk, hafif ikter mevcut idi.

Soğuk antikorlarla oluşan soğuk hemaglutinin sendromu soğukta kulaklarda ve parmaklarda ağrılı şişliklerle beliren Raynaud fenomenine benzer bir durumla birliktedir. Anemi hafif ve intermittandır. Soğuğa maruz kalışla ilgilidir. Sarılık ve splenomegali daha azdır. Fakat soğukta oluşan hemoglobinüri görülebilir (6). Sıcak OİHA'da hemolitik aneminin, polikromazi ve psödomakrositoz gibi belirtileri yanında belirgin sferositoz vardır. Osmotik direncinin azalışı ve otohemolizinin artışı sferositoz derecesiyle kabaca orantılıdır.

IgG antikorları, genellikle 7-S tipinde inkomplet sıcak antikorlardır. Eritrositlerde in vivo hemoliz ve sferositoz yapar. Fakat invitro hemoliz yapmaz. Bu durum özellikle dalakta RES makrofajlarının etkileşimi sonucudur. Çünkü antikor kaplı hücreler hemoliz için uygundur. Monositler IgG kaplı bu fagositik hücrelerle temastan sonra hücreleri kısmen içeri alırlar. Membran kaybı sonucu eritrosit artığı sferositik olur (6). Bilindiği üzere otoimmün hemolitik anemilerin patofizyolojisinde hücre membran reseptörlerinein önemi büyüktür. Retikuloendotelial sistem hücrelerinde, komplemanın 3. komponentinin opsonik aktif fragmantları ve immunglobulin G'nin Fc fragmantına

ait reseptörler tarafından proteinlerle kaplanmış eritrositler dolaşımından temizlenirler (5).

Hastaların hematokritleri hızlı veya yavaş düşebilir. Hızlı düşüş hemolitik krize delalet eder. Lökosit sayısı, eşlik eden hastalığa bağlı olarak değişir. Trombosit sayısı geniş değişiklikler gösterir ( $\text{mm}^3$  de 1000'den az, normal veya 1 milyondan çok olabilir). (7). Hastamızda da kısmi bir trombopeni, düşük hemotokrit, hafif yüksek lökositöz tesbit edilmiştir.

Genellikle OİHA'da kronik ve persistan bir retikülositozis mevcuttur. Pirofsky'ye göre teşhis ve tedavi öncesi ilk muayenede 195 hastadan 91 tanesi veya serinin % 49'u, % 2'den az normal retikülosit değerlerine sahipti (7).

Anemik stres ve anoksi, kemik iliğinde eritrosit yapımını önemli ölçüde hızlandırmaktadır. Buna uygun olarak hastamızda da kemik iliğinde eritroid hiperplazi tesbit edilmiştir. Sekonder tip OİHA'da ise bazı etkenler kemik iliğinin kompensasyon yeteneğini sınırlarlar. Ayrıca eritrosit otoantikörleri, eritrosit prekürsörlerini hasara uğratarak, onların hızlı çoğalmalarını önleyebilirler. Kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler gözlenebilir. Bu değişiklikler folik asitin nisbi eksikliği ve kısmen kompanse edilen hemoliz ile ilişkil olan aşırı eritropoetik aktivite nedeni ile olmaktadır (8).

OİHA teşhisi, hastaların kırmızı kan hücrelerinin yüzeylerindeki anitikor ve/veya komplemant komponentlerinin direkt olarak tesbiti ile tam ve doğru olarak konur. Bu da direkt Coombs antiglobulin testi ile kolayca yapılır. Aglutinasyon, eritrositlerin yüzeyinde IgG'nin mevcudiyetini gösteren anti-IgG ile meydana gelir. Halbuki anti  $C_3$  ayırıcı ile aglutinasyon, eritrosit yüzeyinde komplemantın mevcudiyetini gösterir (8). IgG antikörleri genellikle 7-S tipinde inkomplet sıcak antikörlerdir. Negatif bir Coombs testi sıcak tip OİHA'yı tanı dışı bırakmaz. Hastamızda da Coombs testinin müsbet bulunması tanımızı doğrulamaktadır.

OİHA'ların tedavilerinde değişik yöntemler uygulanmıştır.

Bunların başında kortikosteroidler gelmektedir. İdiopatik tip OİHA'lı vak'alarda yüksek doz kortikosteroid kullanımı ile hastaların % 80'inde olumlu cevap alınmıştır. Hastamızda 30 mg/gün oral prednisolon kullanıldı. Bir ay süre ile aynı dozda devam edilerek 6 hafta içinde yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi planlandı.

Kortikosteroid kullanımında hemotolojik cevap genellikle 7 gün içindedir. Bu cevap hemoglobin ve hematokritte artış, retikülositte paradoksal bir artış, diğer hemoliz belirtilerinde azalma olarak belirmektedir. Hastanın, yatışında ileri derecede anemi ve şokta bulunması nedeniyle 4 defa eritrosit süspanasyonu verildi. Hastaya kortikosteroid başlandıktan itibaren hemoglobin; 10,1 gr/dl'den 11'5 gr/dl'ye, hematokrit; % 30'dan % 35'e yükseldi. Hastanın daha sonraki takibinde, hemoglobin ve hematokrit de düşme tesbit edilmedi.

Kortikosteroidlere cevap vermeyen vakalarda, sırasıyla; splenektomi, immunosupressif tedavi, plazma exchange'si kullanılmaktadır (2). Multipli transfüzyon gerektiren OİHA'lı vakalarda demir birikimini ortadan kaldırmak için desferrioxamine ve C vitamini kullanımının olumlu etkileri bildirilmiştir (2).

Son zamanlarda, otomatik kan hücre ayırıcıları sayesinde, dirençli akut OİHA hastalığının tedavisinde ilave bir terapötik yöntem olarak kırmızı kan hücre antikorlarını uzaklaştırmak amacı ile plazma exchange'inin kullanımı imkânı sağlandı (3).

Başka bir çalışmada ise, trombosit-vinca alkaloid kompleksinin steroid ve splenektomiye refrakter OİHA tedavisinde, faydalı neticeler verdiği rapor edilmiştir (1). Benzer şekilde, diğer tedavilere refrakter OİHA'da, vinblastin bağlayan trombositlerin kullanımı ile iyi sonuç alındığı ileri sürülmüştür (4). Literatürde belirtildiği gibi, çocuklarda görülen OİHA, genellikle steroide iyi cevap vermektedir. Hastamızda da steroid etkili olmuş ve bugüne kadar relaps gözlenmemiştir.

## SUMMARY

### Autoimmune Hemolytic Anemia

Autoimmune hemolytic anemia is not an uncommon disease. IgG induced immunohemolytic anemia in childhood is usually an acute that responds well to corticosteroid therapy and transfusion. IgG induced immune hemolytic anemia «warm hemagglutinin disease» may occur in young people and children. However, IgM induced immunohemolytic anemia «cold hemagglutinin disease» usually occurs in older individuals. We observed a severe autoimmune hemolytic anemia in a child of three months age. The hemolysis was controlled with corticosteroid therapy in dosages equivalent to 30 mg. Prednisone a day and four units blood transfusion.

Administration of steroid was reduced to minimal doses after one month. Relapses has not occurred.

### ÖZET

Otoimmün hemolitik anemi yaygın olmayan bir hastalıktır. Çocuklarda IgG'nin rol oynadığı immün hemolitik anemi genellikle kortikosteroid tedavisi ve transfüzyona iyi cevap veren akut bir hastalıktır. IgG'nin rol oynadığı immün hemolitik anemi «sıcak hemaglutinin hastalığı» gençler ve çocuklarda ortaya çıkabilir. Buna mukabil, IgM, in rol oynadığı immün hemolitik anemi «soğuk hemaglutinin hastalığı» genellikle yaşlı kişilerde vuku bulur.

Biz, üç aylık bir erkek çocukta, ağır otoimmün hemolitik anemi gözledik. Hemoliz, 30 mg prednison/gün dozunda kortikosteroid ve dört ünite kan transfüzyonu uygulaması ile kontrol altına alındı. Steroid uygulaması bir ay sonra minimal doza düşürüldü. Relaps vuku bulmadı.

### KAYNAKLAR

1. Ahn YS, Harrington WJ. et al. : Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia With Vinca Loaded Platelets. JAMA, 1983, 249 : 2189-2194.
2. Andersen OE, Taaning E, Rosenkvitst Moller NE Mogensen HH. : Autoimmune Hemolytic Anemia. Treated With Multiple Transfusions, Immunosuppressive Therapy, Plasma Exchange, and Desferrioxamine, Acta Paediatr Scand 1984. 73 : 145-148.
3. Bernstein L, Schneider B.K. and Naimen J.L. Plasma exchange in autoimmune hemolytic anemia, J Paediatr, 1981 : 98 : 774-776.
4. Gertz Ma, et al. : Vinblastine-loaded platelets for autoimmune hemolytic anemia. Ann Intern Med. 1980 : 95 : 325-326.
5. Frank MM, Shreiber AD, Atkinson JP, and Jaffe JC : NIH Conference Pathophysiology of immune hemolytic anemia. Ann intern Med : 1977, 87 : 210-222.
6. Michael L.N. Villough by. : Autoimmune Hemolytic Anemia. Çevr. Ulukutlu, L. Yıldız, İ. Paediatrik Hematoloji : 1983 : 240-251.
7. Pirofksky B et al. : Immuno hemolytic anemia. Semin. Hematol. 1976, 12 : 252-261.
8. Schreiber AD. : Autoimmune hemolytic anemia in; Baehner RI. ed. Paiatric Hematology Paiatric Clin North Am 1980 : 27 : 253-267.
9. Zuelzer WW, et al. : Autoimmune Hemolytic Anemia. Naturel History and Viral Immunologic interactions in childhood. Am J. Med. 1970, 49 : 80-93.