

Otoimmün Hemolitik Anemi

Erdal AYKER (*), Mehmet Serkan ÇINAR (**), Gamze GÖKÖZDOĞU (*), Zeliha AKSOY (*), Nail BAMBUL (**)

SUMMARY

Autoimmune Hemolytic Anemia

The essential features of autoimmune hemolytic anemia are shortened red blood cell survival in vivo and evidence of host antibodies reactive with autologous RBC, most frequently demonstrated by a positive direct anti-globulin reaction (Coomb's test). This anti-globulin is form mostly IgG. In this article a case of immunohemolytic anemia is presented.

Key words: Anemia, hemolysis, autoimmune

Anahtar kelimeler: Anemi, hemoliz, otoimmün

Otoimmün hemolitik anemi (OIHA), otolog eritrositlere karşı antikor yapımı ile karakterize bir anemi grubudur. Erkek ve kadında eşit gözlenir. İdiopatik OIHA sıklığı, bildirilen merkezlere göre tüm OIHA'nin % 20-80'ini oluşturmaktadır. İmmün hemolitik anemide eritrosit membranına antikorların ve/veya kompleman komponentlerinin bağlanması sonucu eritrosit yıkımı meydana gelir. Bu yıkım otoimmün, alloimmün ya da ilaçlara bağlı immünohemolitik anemilerdir. İmmün hemolitik anemilerde % 95 direkt Coomb's testi pozitifdir.

OLGU

30 yaşında, erkek, evli, 10 yıldır garson olarak çalışmakta. Daha önce herhangi bir yakınması olmayan hasta, son iki aydır giderek artan halsizlik, çabuk yorulma, eforla gelen nefes darlığı, çarpıntı, solukluk, gözlerde sararma şikayeti ile hastaneye başvuruyor. Acil serviste anemi ve ikter saptanan hasta tetkik ve tedavi amacıyla servise yatırılıyor. İlaç alımı, herhangi bir hastalık, kaza, ameliyat, kimyasal ajana maruz kalma öyküsü yok, soy geçmişinde özellik yok. On yıldır günde bir paket sigara içiyor. Eforla gelen nefes darlığı, çarpıntı ve halsizliği mevcut. Hematüri, hematemez, hematokezya, melana, ateş ve titreme nöbetleri yok.

Fizik muayene: 60 kg, 165 cm, arter basıncı 60/100 mmHg, nabız 86 atım/dakika, ritmik, ateş 37°C, şuur açık oryante, koopere, deri soluk, hafif ikterik, turgor, tonus normal, kon-

juktiva soluk, skleralar ikterik, oral mukoza soluk, tonsiller normal, lenfadenopati yok, solunum ve kardiyovasküler sistem doğal, batin muayenesinde karaciğer derin palpasyonda kot altında ele geliyor, traube kapalı, nörolojik ve diğer sistemler doğal.

Tetkikler: Hemogram: Lökosit 10.700/ml, eritrosit 2.05 milyon/ml, Hb 7.7 g/dL, Htc % 23.1, MCW 115.4 fl, MCH 36.5 pg, MCHC 33.1 g/dL, trombosit 280 bin/ml, sedimantasyon 50 mm/saat, SGOT, SGPT, GGT normal, LDH 526 U/L, albümin 4.2 g/dL, globülin 1.8 g/dL, total bilirubin 5.2 mg/dL, direkt bilirubin 0.2 mg/dL, indirekt bilirubin 5 mg/dL, diğer biyokimyasal tetkikler normal. Gaitada gizli kan negatif, idrar tetkikinde ürobilinojen (++) , mikroskopisi normal. Periferik yaymada; eritrositlerde anizositoz, poikülositoz, polikromazi, bol miktarda sferosit, yer yer makrositer, immatür, çekirdekli normoblastlar, normositler mevcut. Retikülosit % 12.7, hapto globulin 38 mg/dL (70-390 mg/dL) idi. Kemik iliği incelemesinde, kemik iliği hücreden zengin, belirgin eritroid hiperplazi, normoblastik maturasyon gösteren, yer yer megaloblastik değişim, miyelopoezde göreceli azalma, kesintisiz olgunlaşma megakaryosit sayısı normal. Özeago-gastro-duodnoskopide midede solukluk ve gastrit saptandı. Ayırıcı tanı için; toraks BT normal, tüm batin US'inde karaciğer ve dalağın üst sınırda olmasından başka patoloji saptanmadı. B12 ve folik asit seviyeleri normal, ANA ve romatoid faktör negatif, osmotik frajilite testi normal, sukroz lizis testi normal, serum demir ve demir bağlama kapasitesi normal, Anti HIV, Anti HCV, Anti EBV, Anti CMV ve HBs Ag negatif idi. Direkt Coomb's testinin pozitif olması otoimmün hemolitik anemi olduğunu düşündürdü, ilaç öyküsünün bulunmaması ve sekonder hastalıkları da elimine ettikten sonra, hastanın otoimmün hemolitik olduğuna karar vererek steroid başlandı. İlk iki gün İV, sonra oral 60 mg/gün metilprednol ve cytotec 2x1 tablet başlandı. Tedavinin üçüncü gününde hemoglobin 10.1 g/dL'ye, Htc % 28.4'e yükseldi, LDH 340 U/L, total bilirubin 2.8 mg/dL, indirekt bilirubin 2.3 mg/dL'ye düştü. Hasta taburcu edildi. bir ay sonra kontrolde, Hb 12.8 g/dL, Htc % 38.4 idi. Steroid dozu haftada 4 mg azaltılarak daha sonra kontrole çağrıldı.

TARTIŞMA

Otoimmün hemolitik anemide oluşan antikorlar % 80-90 IgG tipindeki antikorlardır. OIHA'de IgM sını-

fındaki antikorlar komplet antikorlardır, intravasküler hemolize neden olurlar, komplemanı fikse ederler ve düşük ısılarda aktiftirler (2). IgG sınıfındaki antikorlar inkomplet antikorlardır, 37°C’de maksimum aktivite gösterirler, komplemanı fikse etme yetenekleri değişkendir, hemolize neden olmazlar (3). IgG tarafından sensitize olmuş eritrositler dalak tarafından sekestre edilerek ekstravasküler hemoliz meydana gelir. Primer OIHA’in % 50 nedeni aydınlatılamamaktadır. Dikkatli izlem sonrasında primer OIHA’in altında lenfoproliferatif hastalık ve SLE geliştiği görülmektedir (3). OIHA’de sıcak antikorların etiyojisi bilinmemektedir. OIHA her yaşta görülebilir, 40 yaştan sonra artar, en yüksek sıklık yedinci dekattır. Belki de bunun nedeni, lenfoproliferatif malignitelerin yaşla beraber artmasıdır. Birçok olguda OIHA ailesel olarak gösterilmiştir, ama sıklıkla sporadiktir. OIHA’nin, HLA grubu ve diğer genetik faktörler ile ilişkisi gösterilememiştir. Otoantikorlar eritrosit membran proteinine karşı oluşmaktadır. Sıcak antikorların oluşmasındaki muhtemel mekanizma immünoregülasyondaki defekt sonrası kendi antijeni tanımmasından kaynaklanmaktadır (4,5,6).

Normal bireylerde 1/10.000 oranında direkt Coomb’s testi pozitif olabilmekte, ama bunlar asemptomatik seyretmektedirler (7). IgG sub-ünitlerine ve IgG miktarına bağlı olarak eritrositlerin yaşam süresi değişkendir. Eritrosit yüzeyindeki IgG1 ve IgG3 antikorlarının “Fc” kısmıyla makrofajın yüzey reseptörleri bağlanır ve C3b ve C4b kompleman sistemi aktive olur, hemoliz olabilmesi için plazmadaki kompleman regülatör proteinler (Faktör I ve H) ve kompleman yeterliliğine bağlıdır, sferosit şeklini alan eritrositler, dalakta Billroth kordlarında ve daha az miktarda da karaciğer Kupfer hücrelerinde yıkılırlar. Sferositözün miktarıyla hemoliz koreledir. Hemoglobüni, sıcak antikorlu OIHA’de yaygın değildir. Makrofajlar ve lenfositler hemolizde rol oynar. C3b ve C3d sitotoksiste için gerekli değildir, ancak IgG’nin etkisini potansiyelize eder. Monositler IgG ile kaplı eritrositleri bağımsız olarak fagosite ederler. Lenfositler de IgG kaplı eritrositleri lizis edebilirler (8,12).

Hastalar genellikle anemi, nadiren de ikter etyolojisi araştırılırken saptanır. Semptomlar genellikle sinsidir, şiddetli olgularda akut görülebilir. OIHA alta yatan hastalığı gölgeleyebilir. Fizik muayene normal olabilir. Şiddetli anemide orta derecede splenomegali, ateş, solukluk, sarılık, hepatomegali, hiperpne, taşikardi, angina ve kalp yetersizliği oluşabilir (13).

OIHA’de hemotokrit değişkendir, hemotokrit % 10’un altına düşebilir. Tanı, artmış retikülosit sayısı ve (+) direkt Coomb’s testi ile konur. Periferik yaymada polikromazi, retikülositozis, orta dereceli şiddetli olgularda sferositoz, şiddetli olgularda çekirdekli, fragmente eritrositler, monositlerce fagositoz edilmiş eritrositler görülebilmektedir. Nadiren retikülositlere karşı gelişen antikor sonucu retikülositopeni görülebilir. Seyrek olarak aplastik kriz görülebilmektedir. Kemik iliği incelemesinde genellikle eritroit hiperplazi ve altında yatan lenfoproliferatif hastalık saptanır. Sıklıkla lökositoz ve nötrofili vardır, daha seyrek lökopeni ve nötropeni vardır. Platelet tipik olarak normaldir, nadiren immünotrombositopeni ile beraber seyredir (Evans sendromu). Direkt hiperbilirubinemi orta derece yükselmiştir, ancak bilirubin normal olması tanıyı dışlamaz. Üriner ürebinojen artmıştır. Serum haptoglobulin düşük, laktat dehidrogenaz seviyesi yükselmiştir. Hiperakut hemolizde hemoglobinüri saptanır (14-16).

OIHA’nin tanısında eritrositlere karşı gelişen immünglobülin ve/veya komplemanın gösterilmesi gerekir. Tarama testinde Coomb’s testi kadar kompleman komponentleri de kullanılır. Seyrek olgularda IgM ve IgA antiserumu kullanılır. OIHA de sıcak antikorla oluşan antiglobulin reaksiyonunda üç patern vardır: Eritrositler sadece IgG ile kaplanmış, IgG ve kompleman ile kaplanmış veya tanımlanabilir immünglobülin olmamasına rağmen kompleman komponentleri ile kaplı olanlar. Kompleman daha çok C3 fragmanı ile ilişkilidir (16).

Coomb’s (-) OIHA’de çoğunlukla IgG antikorları çok düşüktür, bunlar özel metotlarla (*anti IgG tüketim assay, otoantikor artırma teknikleri, enzim bağımlı radyoimmunoassay gibi*) IgG ölçülebilir. IgG1, en çok ölçülen subgruptur. IgG1 ve IgG2 eritrositlerin hemolizinde en etkili olanlardır, bu da IgG2 ve IgG4’e göre daha çok kompleman bağlaması ve daha fazla makrofaja affinitesinin olmasından kaynaklanır (16).

OIHA’de antikorlar kırmızı küredeki nonspesifik proteinlere karşı oluşmaktadır, ancak neredeyse yarıya yakını Rh proteinine karşı oluşur. Oluşan antikorlar Rh (-) olanlarla da reaksiyona girmektedir (14,16).

Diğer sferositik hemolitik anemilerle (*herediter sferositoz, Zieves sendromu, klostridial infeksiyon, Wilson hastalığı*) ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Direkt Coomb’s

testinin herediter sferositozda negatif olması OIHA'nin ayırıcı tanısında önemlidir. Paroksizmal nokturnal hemoglobinürde Coomb's (-), idrar rengi koyu ve sukroz lizis testi pozitifdir. Mikroangiopatik hemolitik anemide, hemolitik üremik sendromda, trombotik trombositopenik purpurada sferositoz görülmesine rağmen periferik yaymada ayrılabilirler. Kan transfüzyonu yapılanlarda, organ transplantasyonu yapılanlarda alloimmunizasyon gelişebilmekte ve anamnez ayırıcı tanıya yardımcı olmaktadır. İlaç kullanımında Coomb's (+) olur, anamnezle ayırıcı tanısı yapılır. Soğuk antikorlarla oluşan hemolitik anemilerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır (17).

Tedaviyi aneminin ağırlığı ve gelişim hızı etkilemektedir. Derin anemisi olanlarda ve kalp hastalığı bulunanlarda transfüzyon ihtiyacı doğabilmektedir. Transfüzyon iki açıdan problem yaratmaktadır; cross-match'in zor olması ve transfüze edilen eritrositlerin de yaşamlarının kısa olmasından kaynaklanmaktadır. Glukokortikoid tedavi, hastalığın gidişatını dramatik olarak değiştirmektedir. Tam remisyon % 20 sağlanmakta, % 10 oranında da minimal ya da hiç cevap görülmemektedir. En iyi yanıt idiopatik ve SLE'li olgularda görülmektedir. Başlangıç dozu 1-2 mg/kg/gün (60-100 mg) olmakta, ancak kritik hastalarda 10-200 mg metilprednizolon intravenöz verilebilmektedir. Hematokrit stabilize olunca steroid haftada 5 mg azaltılarak 15-20 mg'a inilir, 2-3 ay bu dozda devam edilir veya 20-40 mg güneşirisi verilir. Kortikosteroid dozu 15 mg/gün üzerinde kullanılıyorsa splenektomi endikasyonu vardır. Splenektomi, özellikle splenomegalisi olan ve düşük miktarda sıcak antikorlu bulunan hastalarda yararlıdır (18). Splenektomiden % 30 yarar sağlanır (19). Steroid ve splenektomiye rağmen refrakter hemolitik anemide immünosupresyon tedavi uygulanır. İmmünosupresyonda siklofosamid, azatioprin, siklosporin, 6-merkaptopurin kullanılmaktadır (20). Diğer tedavi yaklaşımları; danazol 600-800 mg, özellikle immünotrombositopeni olanlarda kullanılabilir (21). İmmünglobulin 0.5-1 g/gün, 5 gün süreyle kullanımının hemolizi azalttığı gösterilmiştir (22). Plazmaferezis, splenektomi uygulanan olgular bildirilmiştir (23).

Prognoz, altta yatan hastalığın tedavisine bağlıdır. Primer İHA steroid, splenektomi veya her ikisi ile beraber % 75 kontrol altına alınır. Ölümle sonuçlanan ve kontrol altına alınamayan olgular nadirdir. Hemolizin

tüm bulgularının kaybolması sıklıkla karşılaşılan durum değildir. Genellikle, Coomb's testi pozitif devam eder. Aralıklı olarak hemolitik ataklar steroid kullanımını gerektirebilir. Splenektomi yapılan olgular daha stabil seyredir. Medikal tedavi görenlerde ölüm, genelde tromboemboli ve immün supresyona bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Coomba RRA, Mourant AE, Race EE: A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. Br J Exp Pathol 26:255, 1945.
2. Petz LD, Garratty G: Acquired immune hemolytic anemias. Churchill livingstone. London 1980.
3. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK: Autoimmune haemolysis: An 18 year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. Br Med J 282:2023, 1981.
4. Chaplin H, Avioli LV: Autoimmune hemolytic anemia. Arch Intern Med 137:346, 1977.
5. Pirofsky B: Hereditary aspects of autoimmune hemolytic anemia: A retrospective analysis. Vox Sang 14:334, 1968.
6. Worledge SM: The interpretation of a positive direct antiglobulin test. Br J Haematol 39:157, 1978.
7. Gorst DW, Rawlinson VI, Merry AH, et al: Positive direct antiglobulin test in normal individuals. Vox Sang 38:89, 1980.
8. Hollander L: Erythrocyte survival time in a case of acquired haemolytic anaemia. Vox Sang 4:164, 1954.
9. Schrelber AD, Frank MM: Role of antibody and complement in the immune clearance and destruction of erythrocytes. I. in vivo effects of IgG and IgM complement fixing sites. J Clin Invest 51:575, 1972.
10. Anderson CL, Looney RJ: Human Leukocyte IgG Fc receptors. Immunol Today 7:264, 1986.
11. Ravetch JV, Kinet JP: Fc receptors. Annu Rev Immunol 9:457, 1991.
12. Greenberg J, Curtis-Choen M, Gill FM, et al: Prolonged reticulocytopenia in autoimmune hemolytic anemia of childhood. J Pediatr 97:784, 1980.
13. Solheim BG, Albechtsen D, Egeland T, et al: Auto-antibodies against erythrocytes in transplant patients produced by donor lymphocytes. Transplant Proc 6:4520, 1987.
14. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, et al: Primary thrombocytopenic purpura and acquire hemolytic anemia: Evidence for common etiology. Arc Intern Med 87:48, 1951.
15. Pegels JG, Helmerhorst FM, van Leeuwen EF, et al: The Evans syndrome: Characterization of the responsible auto antibodies. Br J Haematol 51:445, 1982.
16. Leedy JP, Peterson P, Yeav MA, Bakemeler RF: Patterns of serologic specificity of human yG erythrocyte autoantibodies. J Immunol 105:667, 1970.
17. Issragrisil S, Kruatrachue M: An association of pregnancy and autoimmune hemolytic anemia. Scand J Haematol 31:3, 1983.
18. Murphy S, LoBuglio AF: Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 13:323, 1976.
19. Boddler AJ: The role of the spleen and splenectomy in autoimmune hemolytic disease. Semin Hematol 13:335, 1976.
20. Skinner MD, Schwartz RS: Immunosuppressive therapy. N Engl J Med 287:221, 1972.
21. Pignon JM, Poirson E, Rochant H: Danazol in autoimmune hemolytic anemia. Br J Haematol 83:343, 1993.
22. Bussel JB, Rundles CC, Abraham C: Intravenous treatment of autoimmune hemolytic anemia with very high dose gamma globulin. Vox Sang 41:264, 1986.
23. Shumak KH, Rock GA: Therapeutic plasma exchange. N Engl J Med 310:762, 1984.