

Olgu Sunumu

# Hodgkin Hastalığında Otoimmün Hemolitik Anemi ve Evans Sendromu: İki Olgu Sunumu

Cengiz Demir\*, Murat Atmaca\*\*, Eyüp Taşdemir\*, Mustafa Yılmaz\*, İmdat Dilek\*\*\*

## Özet

Hodgkin lenfomaya eşlik eden coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi ilk olarak 1967 yılında tanımlanmıştır. Hodgkin lenfoma otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni birlikteliği nadirdir. Otoimmün hemolitik anemi Hodgkin lenfomadan önce, tanı sırasında veya tanıdan yıllar sonra ortaya çıkabilir. Burada 16 yaşında, servikal lenfadenopati ve hemolitik kriz ile başvuran ve otoimmün hemolitik anemi tanısı alan ve 34 yaşında 2 yıl önce noduler sklerozan tip hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi edilen ve kliniğimize trombositopeni ve hemolitik anemi ile yatırılıp evans sendromu tanısı konulan iki kadın olgu sunuldu. Birinci olgu immünsüpresif ve splenektomi tedavilerine dirençliydi. Olguda hemolitik anemi nedeni ile splenektomi yapıldıktan sonra portal ven trombozu gelişti. Hodgkin lenfoma tanısı sonrası uygulanan kemoterapi ile hastanın hemolitik anemisi düzeldi. İkinci olgu immünsüpresif tedaviye cevap verdi. Lenfoma nüksü açısından değerlendirilen hastada nüks saptanmadı.

Sonuç olarak; bu olgular bize nadir de olsa otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeninin hodgkin lenfoma ile birlikte veya hastalık remisyona girdikten sonra görülebileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni, hodgkin lenfoma

Farklı hastalık gruplarında eritrositlere karşı gelişen oto antikorlar immün hemolitik anemi ve trombositopeniye yol açabilmektedir. Buna karşın olguların çoğu (%50-70) idyopatiktir (1). Kollajen vasküler hastalıklar, Epstein-Barr virüsü, Hepatit C virüsü gibi infeksiyonlar, hematolojik ve hematolojik olmayan maligniteler otoimmün hemolitik anemiye eşlik eden veya patogenezinde rolü olan nedenler arasındadır (2, 3). Bu hastalıkların başında non-Hodgkin lenfoma ve kronik lenfositer lösemi gibi lenfoproliferatif hastalıklar gelmektedir (4). Hodgkin lenfomada otoimmün hemolitik anemi

nadirdir ve erişkinlerde çocuklardan sık görülmektedir (4-6). Otoimmün hemolitik anemi Hodgkin lenfomadan önce, tanıyla birlikte eşzamanlı veya tanıdan yıllar sonra ortaya çıkabilir. Splenektomi sonrası venöz trombozlar da görülebilmektedir (7). Burada 16 yaşında, servikal lenfadenopati ve hemolitik kriz ile başvuran ve otoimmün hemolitik anemi tanısı alan ve 34 yaşında 2 yıl önce noduler sklerozan tip hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi edilen ve kliniğimize trombositopeni ve hemolitik anemi ile yatırılıp evans sendromu tanısı konulan iki kadın olgu sunuldu.

## Olgu Sunumu

**Olgu 1;** On altı yaşında kadın hasta. Acil servisimize yaklaşık iki haftadır devam eden halsizlik, yorgunluk, vücudunda ve gözlerinde sararma ve gece terlemesi şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenede sklera ve cilt ikterik idi. Boyunda sağ servikal bölgede 2x3 cm boyutunda lenfadenopati (LAP) vardı. Kardiyak muayenede kalpte en iyi aort odağında duyulan 3/6 sistolik ejeksiyon üfürümü mevcuttu. Batın muayenesinde dalak kot altında 3 cm ele gelmekteydi. Yapılan laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Periferik kan incelemesinde eritrositler normokrom, makrositer gözlemlendi. Retikülositozu mevcuttu. Direk ve indirek

\*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD. Van

\*\*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji BD. Van

\*\*\*Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

**Yazışma Adresi:** Dr. Cengiz Demir

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. Hematoloji BD.

Maraş Cad. 65200 Van, Türkiye

Tel: 0 432 2164706

Fax: 0 432 2167519

E-mail: drcengizdemir@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 12.03.2010

Makalenin Kabul Tarihi: 23.04.2010

Coombs testleri negatif bulundu. Osmotik frajilite ve enzim eksikliklerine yönelik yapılan tetkikler normaldi. Anti nükleer antikor ve hepatit markerleri negatifti. Boyundaki LAP'dan yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu reaktif hiperplazi olarak geldi. Coombs negatif hemolitik anemi düşünülerek 1mg/kg/gün prednizolon tedavisi başlandı. Tedavi ile cevap alındı. Steroid dozu azaltıldığında hastalığı nüks etti. Hemolitik krizler nedeni ile 5 kez servise yatırıldı. Son yapılan eksizyonel LAP biyopsi sonucu kronik lenfadenit olarak geldi. Hastaya ileri tetkik için gönderildiği hastanede hemolitik anemi nedeniyle splenektomi yapıldı. Dalak histopatolojisinin normal bulunduğu öğrenildi. Hastaya splenektomiden sonra steroid tedavisi başlanmıştı. Bir ay sonra tekrar sarılık, halsizlik, ateş, karın ve bel ağrısı şikâyetleri ile servismize yatırıldı. Batın muayenesinde yaygın hassasiyeti bulunan hastanın ayakta direkt batın grafisinde hava sıvı seviyeleri mevcuttu. Abdomen ultrasonografisinde pelvik bölgede sıvı dışında patoloji saptanmadı. Çekilen batın tomografisinde vena mezenterika süperiordan splenik vene ve karaciğer hilusuna uzanım gösteren, akıma izin veren trombüs saptandı (Resim 1). Heparin ve warfarin tedavisi başlandı. Olgunun protein C, protein S, antitrombin III ve aktive protein C rezistansı normal sınırlardaydı. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri açısından bakılan CD55 ve CD59 düzeyleri de normal idi.



Resim 1. Vena mezenterika süperiordan splenik vene ve karaciğer hilusuna uzanım gösteren, akıma izin veren trombüs.

Taburcu sonrası hasta tekrar hemolitik kriz ile başvurdu. Tekrar edilen direkt Coombs testi pozitif olarak saptandı. Steroid tedavisi yeniden başlandı ve üç ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Sonrasında tedaviye 200 mg/gün dozunda

siklosporin eklendi. On beş gün sonra yaygın karın hassasiyeti ve sarılıkta artış olması üzerine yapılan tetkiklerde direkt bilirübin 20 mg/dl olarak saptandı. Batın ultrasonografisinde kolelitiazis saptandı. Siklosporin tedavisi kesildi. Boyunda yeni gelişen lenf bezlerinden biri tanı amaçlı çıkarıldı. Olguya Hodgkin lenfoma (miks sellüler tip) tanısı konularak 6 kür ABVD (Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) tedavisi verildi. Tam remisyona giren hasta 2,5 yıldır hastaliksız ve semptomsuz olarak izlenmektedir.

**Olgu 2;** Otuz dört yaşında kadın hasta iki yıl önce gece terlemesi, ateş, boyun sol tarafında şişlik, nefes darlığı şikâyetleri ile başvurduğu merkezde, boyundan alınan lenf bezi biyopsisinden noduler sklerozan tip Hodgkin lenfoma tanısı konmuş. Tedavi olarak altı kür ABVD + radyoterapi uygulanmış. Hastanın son iki aydır nefes darlığı ve gözlerinde sararma şikâyetlerinin olması üzerine kliniğimize başvurdu. Başvuru esnasında Ateş 37 °C, Kan basıncı: 100/70 mmHg, nabız 108/dakika, skleralar ve cilt ikterik bulundu. Yapılan laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar parametreleri	Olgu 1	Olgu 2
Lökosit	6x10 <sup>9</sup> /L	11x10 <sup>9</sup> /L
Hemoglobin	3.2 g/dL	7.5g/dL
Trombosit	340x10 <sup>9</sup> /L	32x10 <sup>9</sup> /L
Total bilirübin	5.1 mg/dL	8.8 mg/dL
İndirekt bilirübin	4.3 mg/dL	7.6 mg/dL
Laktik dehidrogenaz	868 U/L	980 U/L
Retikülosit	%12	% 8

Hepatit markerleri negatif olarak bulundu. Periferik kan incelemesinde polikromazi, bol sferositler, anizositoz-poikilositoz ve normoblastlar görüldü. Her alanda ikili-üçlü trombositler vardı. Direkt ve indirekt Coombs testleri pozitif idi. Batın ultrasonografisinde dalak 140 mm ve karaciğer boyutları normal olarak ölçüldü. Otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeninin birlikte olmasından dolayı Evans sendromu tanısı kondu ve 1mg/kg/gün steroid başlandı. Daha önce Hodgkin lenfoma tanısı alan hastada nüks düşünülerek çekilen batın ve toraks tomografilerinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Steroid tedavisine cevap veren hastanın hemoglobin ve trombosit sayısı birinci ayın sonunda normal değerlere yükseldi. İki ay sonra doz azaltılarak kesildi. Beş aydır takip edilen hastanın hemoglobin ve trombosit sayısı normal değerlerde seyretmektedir.

## Tartışma

Lenfoproliferatif hastalıklar ve otoimmün hastalıkların birlikteliği bilinmektedir. Varoczyve arkadaşları 940 malign lenfomalı olguda yaptıkları epidemiyolojik çalışmada, olguların %16 kadarında otoimmün hastalık tespit etmişlerdir. Bu çalışmadaki 519 Hodgkin hastasının ise sadece birinde otoimmün hemolitik anemi saptamışlardır (8). Malignitelere eşlik eden otoimmün hemolitik aneminin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tümör ilişkili antijenlerin indüklediği antikörlerin eritrositlerle çapraz reaksiyonu, immün komplekslerin eritrositler tarafından absorpsiyonu, B hücreli lenfomalarda tümörün kendisinin otoantikör üretmesi olası mekanizmalar olarak ileri sürülmektedir (9,10). Hodgkin lenfomada tanı sırasında olguların %40 kadarında anemi tespit edilmiştir (11). İleri evre hastalıkta anemi daha çok görülmektedir. Anemi, olguların çoğunda kronik hastalığa bağlıdır. Hodgkin lenfoma ile birlikte Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi nadir vaka sunumları şeklindedir (12, 13). Literatürde immün hemolitik anemi ile beraber immün trombositopeni (Evans sendromu) ve lökopeninin Hodgkin lenfomaya eşlik ettiği vakalar da bildirilmiştir (8, 14, 15, 16). Birinci olgumuzda sadece otoimmün hemolitik anemi, ikinci olguda ise otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni (Evans sendromu) birlikte idi. Otoimmün hemolitik anemi Hodgkin lenfomadan önce, tanıyla birlikte veya tanıdan yıllar sonra ortaya çıkabilir (14). Hodgkin lenfomada otoimmün hemolitik aneminin prognozu olumsuz etkilemediği, ancak relaps için haberci olabileceği bildirilmektedir. Birinci olgumuzda otoimmün hemolitik anemi ve hodgkin lenfoma birlikte idi. İkinci olguda ise otoimmün hemolitik anemi hodgkin lenfoma tedavisinden sonra, hasta remisyonda iken ortaya çıkmıştı.

Hodgkin lenfomaya eşlik eden otoimmün hemolitik anemili olgular steroid tedavisine ek olarak uygulanan kemoterapi ile remisyon rahatlıkla sağlanır (8, 14). Hodgkin lenfoma ile eş zamanlı otoimmün hemolitik anemi durumunda kemoterapisiz tedavi yaklaşımı sonuçsuz kalabilir. Birinci olgumuzda hodgkin lenfoma teşhis edilinceye kadar geçen sürede uygulanan kortikosteroid, splenektomi ve siklosporin tedavilerine cevap alınamadı. Hastanın hemolitik anemisi Hodgkin lenfomanın tedavisi sonrasında düzeldi. İkinci hastamızda ise hemolitik anemi ve trombositopeni sadece steroid tedavisi ile düzeldi ve hasta halen remisyonda.

Değişik nedenlere bağlı olarak yapılan splenektomi sonrası olguların %1 kadarında ciddi

bir komplikasyon olan portal ven trombozu gelişmektedir (9). Bu hastalara uzun süreli izlem ve düşük molekül ağırlıklı heparin ile splenektomi öncesi kısa süreli tromboprofilaksi önerilmektedir (17). Splenektomi sonrası abdominal semptomları olan hastalarda venöz trombozlar akla gelmelidir. Olgumuzda da şiddetli karın ağrısı sonrası çekilen batın tomografisinde mezenter, splenik ve portal vende trombüs saptandı. Antikoagulan ve kemoterapi sonrasında trombüsler tamamen kayboldu.

Sonuç olarak; bu olgular bize nadir de olsa otoimmün hemolitik anemi ve trombositopenin hodgkin lenfoma ile birlikte veya hastalık remisyona girdikten sonra görülebileceğini göstermektedir.

## Autoimmune hemolytic anemia and evans syndrome in hodgkin's disease: Report of two cases

### Abstract

*Coombs positive autoimmune hemolytic anemia, accompanied to Hodgkin's lymphoma, was firstly defined in 1967. Hodgkin's disease along with autoimmune hemolytic anemia is rare. Autoimmune hemolytic anemia may appear before Hodgkin's disease, during the diagnosis, or years after the diagnosis. Here, two women cases, one of 16-year-old applying with cervical lymphadenopathy and hemolytic crisis and receiving autoimmune hemolytic anemia diagnosis and the other 34-year-old, two years ago treated with diagnosis of nodular sclerosing type of Hodgkin's lymphoma with thrombocytopenia and hemolytic anemia (Evans syndrome) were presented. The first case was resistant to the immunosuppressive treatment and splenectomy. Because of the hemolytic anemia, portal vein thrombosis developed after the splenectomy. After the diagnosis of Hodgkin's disease, hemolytic anemia of the patient improved after chemotherapy. The second case responded to the immunosuppressive treatment. The patient was evaluated for lymphoma recurrence and no recurrence was determined. In conclusion; these cases show that during the diagnosis or after the remission of Hodgkin's lymphoma, autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia can be seen.*

**Key words:** Autoimmune hemolytic anemia, thrombocytopenia, hodgkin's lymphoma

## Kaynaklar

1. Dömen RE. An overview of immune hemolytic anemias. Cleve Clin J Med 1998; 65(2):89-99.
2. Neff AT Autoimmune hemolytic anemias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrob's

- Clinical Hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2004. p.1157-1182.
3. Cunningham MJ, Silberstein LE Autoimmune Hemolytic Anemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. Hematology Basic Principle and Practice. 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.693-707.
  4. Sierra RD. Coombs-positive hemolytic anemia in Hodgkin's disease: case presentation and review of the literature. *Mil Med* 1991; 156(12):691-692.
  5. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. Erythrocyte autoantibodies, autoimmune haemolysis, and carcinoma. *J Clin Pathol* 1994; 47(4):340-343.
  6. Brady-West DC, Thame J, West W. Autoimmune haemolytic anaemia, immune thrombocytopenia, and leucopenia. An unusual presentation of Hodgkin's disease. *West Indian Med J* 1997; 46(3):95-96.
  7. Negaard HF, Iversen PO, Østenstad B, Iversen N, Holme PA, Sandset PM. Hypercoagulability in patients with haematological neoplasia: no apparent nitiation by tissue factor. *Thromb Haemost* 2008; 99(6):1040-1048.
  8. Váróczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illés A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases--a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int* 2002; 22(6):233-237.
  9. Olson MM, Ilada PB, Apelgren KN. Portal vein thrombosis. *Surg Endosc* 2003; 17(8):1322.
  10. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27(4):750-756.
  11. Kaplan HS. Hodgkin's disease, 2nd ed. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
  12. Bowdler AJ, Glick IW. Autoimmune hemolytic anemia as the herald state of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1966; 65(4):761-767.
  13. Eisner E, Ley AB, Mayer K. Coombs'-positive hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1967; 66(2):258-273.
  14. Chu JY. Autoimmune hemolytic anemia in childhood Hodgkin's disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982; 4(2):125-128.
  15. Ertem M, Uysal Z, Yavuz G, Gözdaşoğlu S. Immune thrombocytopenia and hemolytic anemia as a presenting manifestation of Hodgkin disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17(2):181-185.
  16. Brady-West DC, Thame J, West W. Autoimmune haemolytic anaemia, immune thrombocytopenia, and leucopenia. An unusual presentation of Hodgkin's disease. *West Indian Med J* 1997; 46(3):95-96.
  17. Bergqvist D. Venous thromboembolism in cancer patients: expanding horizons. *Semin Thromb Hemost* 2002; (3):19-23.