



RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

Yetişkinlerde Otoimmün Hemolitik Anemi: Vaka Serisi Autoimmune Hemolytic Anemia in Adults: Case Series

Hatice Beyazal Polat¹, Teslime Ayaz¹

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç hastalıkları ABD, Rize

ORCID

Hatice Beyazal Polat. <https://orcid.org/0000-0002-7947-6874>

Teslime Ayaz. <https://orcid.org/0000-0002-3468-1428>

Geliş Tarihi / Received: 3.12.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 24.03.2020

Sorumlu yazar: Dr. Teslime Ayaz

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç hastalıkları ABD

Rize, Türkiye

Phone: +90 533 741 51 48

Fax: +90 464 2170364

E-mail: teslime.ayaz@erdogan.edu.tr

Özet:

Amaç: Otoimmün Hemolitik Anemi (OİHA), hastanın kendi eritrositlerine karşı gelişen antikörler nedeni ile anemi gelişen bir hastalıktır. İdiopatik olabileceği gibi altta yatan ikincil bir nedenle de gelişebilir. Bu çalışmada OİHA nedenleri, tedavi yaklaşımları ve prognozları tartışılmıştır.

Gereç ve yöntemler: Nisan 2014-Nisan 2019 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları servislerinde OİHA tanısı alan 9 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, kan tetkikleri, radyolojik verileri ve uygulanan tedaviler incelenmiştir.

Bulgular: OİHA tanısı alan ortalama yaşı 65,8 yıl ,

3'ü erkek 6'i kadın olan toplam 9 hasta değerlendirilmiştir. 2 hastada etyolojide ilaç, 2 hastada SLE(Sistemik Lupus Eritematosisi), 1 hastada NHL(NonHodgkin Lenfoma), 1'inde meme kanseri, 1'inde mide kanseri, 1 hastada idiyopatik, 1 hastada ise ileri tetkiğe izin verilemediği için etyolojisi saptanamamıştır.

Hastaların hepsinde intra venöz 6-8 haftalık prednizolon tedavisinin ardından hemoliz tablolarının düzeldiği görülmüştür. NHL olan hastanın nüks olduğu saptanmıştır ve hastaya primer hastalığına yönelik tedavi başlanmıştır. Hastaların hiçbirinde mortalite görülmemiştir.

Sonuç: OİHA tanısı klinik ve laboratuvar bulgularla konulur. OİHA, önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Uygun tanı ve tedavi



yaklaşımıyla morbidite ve mortaliteyi azaltmak mümkündür.

Objective: Autoimmune Hemolytic Anemia (OHRA) is anemia that develops due to antibodies against the patient's own erythrocytes. It may be idiopathic or may develop for an underlying secondary cause. In this study, the reasons, treatment approaches and prognosis of OIBA are discussed. **Material and methods:** Medical records of 9 patients diagnosed with OIH between April 2014 and April 2019 in Recep Tayyip Erdogan University Medical Faculty Hospital Internal Medicine Department were retrospectively evaluated. Patients' demographic characteristics, comorbidities, drugs used, blood tests, radiological data and treatments were examined. **Results:** A total of 9 patients (3 male, 6 female) with a mean age of 65.8 years were evaluated. The etiology

Anahtar Kelimeler : Erişkin, Anemi, hemolitik, otoimmün

could not be determined because 2 patients had no etiology of drug, 2 had SLE (Systemic Lupus Erythematosus), 1 had NHL (NonHodgkin Lymphoma), 1 had breast cancer, 1 had stomach cancer, 1 had idiopathic and 1 had no further investigation. In all patients, hemolysis improved after 6 to 8 weeks of prednisolone treatment. The patient with NHL had a relapse, and treatment for primary disease was initiated. None of the patients had mortality. **Conclusion:** The diagnosis of OIDA is made by clinical and laboratory findings. OIBA can be a major cause of morbidity and mortality. It is possible to reduce morbidity and mortality with appropriate diagnosis and treatment approach.

Key words: Autoimmune, Hemolytic, Anemia

Giriş:

Otoimmün Hemolitik Anemi (OİHA), hastanın kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucunda, eritrositlerin parçalanması ve anemi ile seyreden bir hastalıktır. Yetişkinlerde yaklaşık 1/100.000 oranında görülür. Erkek ve kadında eşit sıklıkta gözlenir¹. İdiyopatik olabileceği gibi, ilaçlar, immün yetmezlikler, enfeksiyonlar, diğer otoimmün hastalıklar veya malignitelere ikincil olarak ortaya çıkabilir. OİHA özellikle hematolojik malignitelere tanıdan önce, tanıyla birlikte yada tanıdan yıllar sonra ortaya çıkabilir. Fizyopatolojisi göz önünde bulundurularak ılık, soğuk veya karma tip OİHA şeklinde de sınıflandırılabilir. OİHA tedavi yaklaşımında kortikosteroidler, splenektomi, immünsüpresif ajanlar, monoklonal antikorlar ve altta yatan hastalığın tedavisi şeklindedir². Mortalite altta yatan hastalığa göre değişmektedir³.

Bu çalışmada otoimmün hemolitik anemi tespit edilen 9 hastanın etyolojisi, tedavi yaklaşımları, prognozları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve yöntem:



Nisan 2014-Ocak 2019 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları servisinde OİHA tanısı ile yatırılıp tedavi edilen 9 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, kan tetkikleri, radyolojik verileri, uygulanan tedaviler incelenmiş ve değerlendirilmiştir.

Otoimmün hemolitik anemi tanısı, hemoglobin düşüklüğü, periferik yaymada fragmente eritrositlerin görülmesi, retikülosit değerlerinde artış ve direkt Coombs testi (IgG+C3) pozitifliği ile konulmuştur. Ayrıca sekonder nedenlerin saptanması için yapılan ANA, anti dsDNA tetkikleri, viral markerları, batın-toraks bilgisayarlı tomografileri, kadınlarda mamografi sonuçları değerlendirilmiştir. Tüm hastalara uygulanan tedaviler gözden geçirilmiştir. Hastaların takibinde nüks gelişip gelişmediği, mortalite olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Çalışma için kurumumuz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/05/2019 tarihli 2019/80 karar no'su ile etik kurul onayı alınmıştır.

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılmış, istatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı ile yapılmıştır.

Bulgular:

Çalışmada OİHA tanısı konan 3'ü erkek, 6'sı kadın toplam 9 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $65,8 \pm 9,65$ yıl (min:54,max:79) olarak hesaplanmıştır. Hastaların geliş hemoglobinleri(Hb) ortalama $6,5 \pm 1,55$ gr/dl olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 3'ünde ek hastalık olarak hipertansiyon, birinde hiperlipidemi, birinde koroner arter hastalığı olduğu görülmüştür. Hastaların genel özellikleri tablo 1 de gösterilmiştir.

Bir hastanın kayıtlarında 1 yıl önce mide adeno kanser tespit edilmiş, total gastrektomi yapılmış sonrasında ek tedavi planlanmadığı görülmüştür. Bir hastanın kayıtlarında ise 3 yıl önce meme invaziv duktal kanser nedeni ile sol mastektomi, lenf diseksiyonu yapılmış, sonrasında kemoterapi aldığı saptanmıştır. Bir hastanın 6 yıldır Kronik Lenfositik Lösemi(KLL) tanısı ile izlendiği son bir yıldır Fludarabin kullandığı anlaşılmıştır.

OİHA etyolojilerine bakıldığında; iki hastada ilaca bağlı olduğu hastaların birinde amoksisilin-klavulonik asit,diğerde fludarabin kullanımı görülmüştür., 2 hastada SLE,



birinde NHL, birinde meme ca, birinde mide ca tespit edilmiştir. bir hastada sekonder neden bulunamamıştır. Bir hastada ise ileri tetkige izin vermediği için OİHA etyolojisi saptanamamıştır (Tablo 2). Etyolojisinde amoksisilin-klavulonik asit bulunan ve etyolojisi saptanamayan hastalarda nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı gibi iskemik semptomlar tespit edilmiş ve sadece bu iki hastaya eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştır. Bu hastalarda herhangi bir transfüzyon reaksiyonu gelişmediği görülmüştür. Hastaların hepsinde intravenöz prednisolon başlanmış ve ortalama 4 haftada Hb değerlerinin yükseldiği görülmüştür. 6-8 haftalık prednizolon tedavisinin ardından hemoliz tablolarının düzeldiği tespit edilmiştir. Tedavi sürelerinin 4 ile 12 ay arasında olduğu görülmüştür. NHL olan bir hastada nüks olduğu saptanmıştır ve hasta primer hastalığına yönelik tedavi başlanmıştır. SLE saptanan 2 hastada SLE'e yönelik tedavi başlanmıştır. Etyolojide fludarabin kullanımı olan hastada fludarabin tedavisi kesilmiştir. 8 aylık takipte OİHA nüks görülmemiştir. Tanısal girişime izin vermeyen hastanın 16 ay sonra OİHA tablosunun tekrarladığı görülmüştür. Bu hastaya tekrar iv streoid başlanmıştır. İkinci kez tedavi sonrası 6. haftada hemoliz tablosunun düzeldiği, 8. ayda tedavinin sonlandırıldığı saptanmıştır. Etyolojide mide ca düşünülen hastanın yapılan değerlendirme sonrası mide ca nüks olduğu saptanmış buna yönelik tedavi başlanmıştır. Meme ca tespit edilen hastada ise meme ca nüksü saptanmamış, hasta takibe alınmıştır.

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri

Hastalar	Cinsiyet	Yaş(yıl)	Ek hastalık	İlaç
1	E	68	-	Amoks-klavu a
2	K	66	HT	Amlodipin
3	K	54	HT,Meme ca	Ramipril,ASA
4	K	70	HL	Rosuvastatin
5	K	79	HT	İndapamid
6	K	60	Mide ca	Parasetamol,
7	E	55	NHL	PPI, ASA
8	E	75	KLL	Fludarabin
9	K	77	KAH	Klopidogrel, Atorvastatin



HT: Hipertansiyon, ca: Kanser,HL: Hiperlipidemi, NHL: Non Hodgkin lenfoma, KLL: Kronik Lenfositik lösemi, Amok-klav: Amoksisilin-klavulonik asit, ASA: Asetil salisilik asit, PPI: Proton pompa inhibitörü, KAH:Kroner arter hastalığı

Tablo 2: Hastaların laboratuvar değerleri ve etyolojileri

Hastalar	Geliş Hb(gr/dl)	Düzeltilmiş retikülosit(%)	Plt	Coombs testi	Etyoloji
1	6,2	6,6	268000	+	İlaç
2	8	7,8	211000	+	SLE
3	6,6	8,3	336000	+	Meme ca
4	7,9	11,3	298000	+	SLE
5	4,3	6,0	334200	+	-
6	6,6	4,2	198000	+	Mide ca
7	7,4	5,1	125000	+	NHL
8	5,4	5,6	60000	+	İlaç
9	6,6	6,5	135000	+	İdiopatik

SLE: Sistemik lupus eritematosus, Ca: Kanser, NHL: Non Hodgkin lenfoma

Tartışma :

OİHA tanısı klinik ve laboratuvar bulgularla konulur. Tek başına Coombs testi (Direkt anti-globulin testi) pozitifliği tanı için yetersizdir. OİHA tanısı için Coombs testi pozitifliğine eşlik eden diğer laboratuvar ve klinik bulguların birlikte bulunması gerekir.

OİHA etyolojisinde, son yıllarda tanısal yaklaşımların gelişmesi sonucu sekonder nedenler daha sık saptanmaya başlanmıştır. Sekonder OİHA nedenleri sıklıkla ilaçlar, enfeksiyonlar, SLE ve özellikle hematolojik malignitelerdir. Zulfiqar ve arkadaşlarının 75 yaş üzeri 10 kişilik OİHA'li vaka serilerinde etyolojide 5 hastada lenfoproliferatif hastalık, 3 hastada idiyopatik, 2 hastada soğuk aglutininler saptandığı bildirilmektedir⁴.

OİHA etyolojisinde özellikle hematolojik maligniteler göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Hematolojik malignitelerden lenfomaların otoimmün hastalıklara eşlik etmesi olasılığı vardır. Varoczy ve arkadaşlarının malign lenfoma ve otoimmün hastalık ilişkisini araştırdığı 940 hastalık bir çalışmada, 519 Hodgkin lenfoma vakası incelenmiş, 45 (%8.6) hastada otoimmün hastalık tespit edilmiştir. Bu hastalar içinde bir hastada OİHA saptanmıştır⁵. OİHA lenfomaların ilk prezentasyonu olabileceği gibi tedaviden sonra da ortaya çıkabilir. Ayrıca



relapsın habercisi olabileceği de belirtilmektedir. Bu yüzden OİHA tanısı konulmuş bir hasta lenfoma yönünden incelenmelidir⁶.

Bu çalışmada 9 vakanın birinde remisyonda NHL nedeni ile takipte iken OİHA gelişmiş ve NHL nüksü tanısı almıştır.

İlaça bağlı OİHA ilaç, eritrosit membranı ve immün sistem arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur⁷. Diğer OİHA'ye göre daha ağır seyredebilir. İlaça bağlı OİHA gelişiminde sorumlu en yaygın ilaçlar antimikrobik ajanlardır⁷. Bu çalışmada iki vakada ilaca bağlı OİHA saptanmıştır.

SLE'de anemi özellikle aktif dönemde sıklıkla görülür. SLE için karakteristik anemi tipi OİHA'dır⁸. Hastalığın tedavisi ile anemi de düzelmektedir. Bu çalışmada iki hastada SLE'ye bağlı OİHA saptanmıştır.

Genel olarak OİHA'de tedaviyi aneminin ağırlığı ve gelişim hızı etkilemektedir. Derin anemide, kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığı varlığında transfüzyon ihtiyacı olabilmektedir.

İlaça bağlı OİHA tedavisinde çoğu kere sorumlu ilacın kesilmesiyle tablo düzelmektedir⁹. Nadiren transfüzyon ve steroid tedavisi gerekmektedir.

Tedavide ayrıca altta yatan hastalık tedavisi yanında ılık tip OİHA'da prednizolon, splenektomi, immünesupresif ajanlar ve başta rituksimab olmak üzere monoklonal antikorlar tedavi seçenekleri arasındadır. Soğuk tip OİHA'da ise plazmaferez, immünesupresif ajanlar ve rituksimab, steroid ve splenektomiden daha etkili olmaktadır. OİHA'de eritrosit süspansiyonu hemolizi arttırılabileceğinden dolayı zorunlu olmadıkça transfüzyondan kaçınılmalıdır⁹. Kronik hemoliz varlığında hastalarda folik asit eksikliği geliştiği için folik asit tedavisi verilmelidir¹⁰.

OİHA'de prognoz, altta yatan hastalığa bağlıdır¹¹. Steroid tedavisi, hastalığın prognozunu dramatik olarak değiştirmektedir. Kontrol altına alınamayan, ölümlü sonuçlanan olgular nadirdir.

Bizim 9 vakalık serimizde hastaların hepsine intra venöz steroid verildiği görülmüştür. Sadece iki hastada nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi iskemik semptomları olduğu için eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştır. Hastaların hepsinde steroid tedavisi sonrasında hemoliz tablosu düzelmiştir. İki hastada steroid tedavisi yanında nüks eden NHL ve mide kanserine yönelik tedavinin de başlanmış olduğu görülmüştür. Bu çalışmada hastaların hiçbirinde mortalite saptanmamıştır.



Sonuç:

OİHA, bazı ilaçların kullanımı sonucunda gelişebileceği gibi ciddi bir çok hastalığın ilk prezentasyonu olabilir. Ayrıca tanı konmuş bir çok hastalığın seyri sırasında gelişebilir. Bu vakaların yaklaşımında doğru tanısal testler ve tedavi ile morbidite ve mortalite oranları azaltılabilir.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Bu makale için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar:

1. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol 69:258-271, 2002.
2. Bas GF , Tuscano ET , Tuscano JM . Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia Autoimmun Rev. 2014 Apr-May; 13 (4-5): 560-4
3. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood 2010;116:1831-1838.
4. Zulfiqar AA, Pennaforte JL, Andres E. Autoimmune Hemolytic Anemia in Individuals Aged 75 and Older: A Study of 10 Individuals. J Geriatr Soc . 2016 Jun; 64 (6): 1372-4
5. 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.
6. Mujahid A, Rizvi, Andrew M. Evens, Martin S. Tallman, Beverly P. Nelson and Steven T. Rosen. T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. Blood 2006; 107: 1255-1264.
7. Stockwell DC, Bell MJ, Wong EC, Luban NL. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia and hepatitis in an adolescent with hemoglobin sc disease (hbsc): 640. Crit Care Med 2004; 32(12):A180.
8. Bertolaccini ML, Hughes GRV, Khamasta MA .Systemic lupus erythematosus. In Daignostic Criteria in Autoimmune Diseases, Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME (eds) Humana Press, NewJersey USA, 2008 pp:3-8.
9. Shah A. Acquired hemolytic anemia. Indian J Med Sci 2004;58:533-6.
10. Neff AT.Autoimmune hemolytic anemias.In:Wintrob's Clinical Hematology. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B(eds).11th ed. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins 2004:1157- 1182.
11. Cunningham MJ, Silberstein LE.Autoimmune Hemolytic Anemia.In:Hematology Basic Principle and Practice.Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds).4th ed.Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone 2005:693-707.