

OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ (STEROİD TEDAVİSİNDE CEVAP VEREN 3 AYLIK BİR BEBEK)

Dr. Züfekar Işık (x)
Dr. Erol Kurtoğlu (xx)
Dr. Yıldız Atalay (xxx)

ÖZET :

Otoimmün hemolitik anemi yaygın olmayan bir hastalıktır. Çocuklarda Ig G'nin rol oynadığı immün hemolitik anemi genellikle kortikosteroid tedavisi ve transfüzyona iyi cevap veren akut bir hastalıktır. Ig G'nin rol oynadığı immün hemolitik anemi "sıcak hemaglutinin hastalığı" gençler ve çocuklarda ortaya çıkabilir. Buna mukabil Ig M'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. Hemo-
liz 30 mg prednison/gün dozunda kortikosteroid ve dört ünite kan transfüzyonu
uygulaması ile kontrol altına alındı. Steroid uygulaması bir ay sonra minimal doza
düşünüldü. Relaps vuku bulmadı.*

GİRİŞ :

Otoimmün 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 Ig G tabiatında sıcak (Warm) antikorlar ve soğukla reaksiyon veren (Cold) Ig M sınıfında antikorlar.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Yardımcı Doçent Dr.

Çocukluk yaşlarında sıcak antikorlara bağlı hemolitik anemi daha sık görül-
mekte ve çok defa ağır bir hemolitik anemiye sebep olmaktadır. Mortalite halen
% 38'in üstündedir (7). Tedavinin esası; glukokortikoidler ve gerektiğinde spl-
lenektomidir. Glukokortikoidler, makrofajlarda F3 ve C3b reseptörlerinin aktivi-
tesini inhibe etmekte ve böylece eritrositlerin makrofajlara yapışmaları ve fagosit-
tozu sınırlı kalmaktadır. Dolayısıyla mononükleer fagositik sistemde sekestrasyon
azalmakta ve antikorlarla kaplanmış eritrositlerin ömürleride uzamaktadır.

Steroidde refrakter veya devamlı kullanma zorunluğu doğan vak'alarda spl-
lenektomiye 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.

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

OLGU: B.A., 3 aylık erkek çocuğu. Hastaneye, hızla gelişen solukluk, bitkin-
lik 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 aylıken bir gece içinde renginin solarak ertesi gün yatağında ölü
bulunduğu bildirildi.

Fizik muayenede renk 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, beyaz küre: $30 \times 10^9/1$,
retikülosit: % 12, periferik yaymada: normoblastlar mevcuttu. Trombosit sayısı
azalmıştı. Kan grubu: A Rh (+) idi. Kemik iliğinde eritroid hiperaktivite mev-
cuttu. İdrarda bilirubin yoktu, ürobilinojen müsbetti. Gaitada gizli kan mevcut
değildi. Direkt coombs testi müsbet bulundu.

Hastaya hızla 20 ml/kg konsantrite eritrosit süspansiyon verildi. Genel duru-
mu biraz düzelmşti. Yatışının üçüncü günü solukluk yeniden arttı ve subikter ge-
lišti. Yatışının beşinci günü ikter azaldı ve renk solukluğu arttı. Hemoglobin: 5
gr/dl, hemotokrit: % 15, beyazküre: $10 \times 10^9/1$, retikülosit: % 7 idi. Kan transfü-
zyonlarına devam edilirken 30 mg/gün 3 doz halinde prednisone tedavisine başlandı.
Steroid tedavisinden sonra hemoglobin ve hemotokritte düşme olmadı. Hastanın
genel durumu hızla düzeldi. 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 steroidde devam edilmek üzere hastaneden çıkarılan hasta hafta-
da bir kontrole gelmekte ve steroid dozu hastane kontrolünde azaltılmaktadır.

TARTIŞMA: Otoimmün hemolitik anemilere, çocukluk yaşlarında sık rast-
lanılmaz. Yapılan çalışmalara göre insidans genel popülasyonda 75.000'de 1 dir

(7). Hemolize neden olan antikörler daha öncede belirtildiği gibi iki tiptir. Sıcak tip OİHA çocuk ve gençlerde, soğuk tip antikörlere bağlı hemolitik anemiler ise daha çok ileri yaşlarda görülmektedir (7).

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

OİHA, süt çocukluğu döneminde sık görülmekle birlikte 3-4 yaşlarından sonra sıklık azalmaktadır. (9) Literatürde bildirilen en küçük OİHA vak'ası 6 haftalık (9). Lenfoid sistemin gelişmemiş olması ve otoantikör yapımının gecikmesi nedeni ile 2-3 aylıktan daha küçük bebeklerde nadirdir. Hastamız 3 aylıktı. Pirofsky (1976)'nın 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 koplikasyonlar. (7) Bizim hastamızda da solukluk, dalgınlık ve etrafı ilgisizlik en önemli bulguları. Gene aynı seride sık tesbit edilen başlıca fizik bulgular sırasıyla splenomegali (% 52), hepatomegali (% 45), lenfadenopati (% 34), sarılık (% 21), tiromegali (% 10), ödem (% 6), kalp yetmezliği (% 5), solukluk (% 4) olarak bildirilmektedir. (7) Hastamızda da hepatomegali, splenomegali, solukluk, hafif ikter mevcut idi.

Soğuk antikörlerle oluşan soğuk hemaglutinin sendromu, soğukta kulaklarda ve parmaklarda ağrılı şişliklerle beliren Raynaud fenomenine benzer bir durumla birlikte. Anemi hafif ve intermittandır, yine soğuğa maruz kalışla ilgilidir. Sarılık ve splenomegali daha azdır, fakat soğukta oluşan hemoglobinüri görülebilir (16). Sıcak OİHA'da hemolitik aneminin, polikromazi ve psödomakrositoz gibi belirtileri yanında belirgin sferositoz vardır. Osmotik direncin azalışı ve otohemolizinin artışı sferositoz derecesiyle kabaca orantılıdır.

Ig G antikörleri, genellikle 7-S tipinde inkomplet sıcak antikörlardır. Eritrositlerde invivo hemoliz ve sferositoz yapar. Fakat invitro hemoliz yapmaz. Bu durum özellikle dalakta RES makrofajlarının etkileşimi sonucudur. Çünkü antikör kaplı hücreler hemoliz için uygundur. Monositler Ig G kaplı ve 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 reseptörlerinin önemi büyüktür. Retikuloendotelial sistem hücrelerinde, komplemanın 3. komponentinin obsonik aktif fragmentları ve immunglobulin G'nin Fc fragmentına ait reseptörler tarafından proteinlerle kaplanmış eritrositler dolaşımdan temizlenirler (5).

Hastaların hematokritleri hızlı veya yavaş düşebilir. Hızlı düşüş hemolitik krize delalèt eder. Lökosit sayısı, eşlik eden hastalığa bağlı olarak değişir. Trombosit anomalileri geniş değişiklikler gösterir. (mm³ de 1000'den az, normal veya bir

milyondan çok olabilir) (7). Hastamızda da kısmi bir trombopeni düşük hemokrit, hafif yüksek lökositöz tesbit edilmiştir.

Genellikle OİHA'da kronik ve persistan bir retikülositozis mevcuttur. Pirofsky'e 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 İHA'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 ilişkili olan aşırı eritropoetik aktivite nedeni ile olmaktadır (8).

OİHA teşhisi, hastaların kırmızı kan hücrelerini yüzeylerindeki antikor ve/veya komplement komponentlerinin direkt olarak tesbiti ile tam ve doğru olarak konur. Bu da direkt bir coombs antiglobulin testi ile kolayca yapılır. Aglutinasyon, eritrositlerin yüzeyinde Ig G'nin mevcudiyetini gösteren anti-Ig G ile meydana gelir. Halbuki anti C3 ayırıcı ile aglutinasyon eritrosit yüzeyinde komplementinin mevcudiyetini gösterir (8). Ig G antikorları genellikle 7-S tipinde inkomplet sıcak antikorlardır. 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 süreyle aynı dozda devam edilerek 6 hafta içinde yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi planlandı.

Kortikosteroid kullanımında hematolojik cevap genellikle 7 gün içindedir. Bu cevap hemoglobin ve hematokritte artış retikülositte paradoksal bir artış, diğer hemoliz belirtilerinde azalma olarak belirlemektedir. 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 ve daha sonraki takibinde hemoglobin ve hematokrit de düşme tesbit edilmedi.

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

Son zamanlarda otomatik kan hücre ayırıcılarının sayesinde dirençli akut OİHA hastalığının tedavisinde ilave bir trapötik yöntem olarak kırmızı kan hücre

antikorlarını uzaklaştırmak amacı ile plazma değişimi kullanımını imkânını sağladı (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 steroidle iyi cevap vermektedir. Hastamızda da steroid etkili olmuş ve bugüne kadar relaps gözlenmemiştir.

Yazının hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı Sayın Hocamız Prof. Dr. Ayten Arcasoy'a teşekkürü borç biliriz.

Autoimmune Hemolytic Anemia

SUMMARY: Autoimmun hemolytic anemia is not an uncommon disease. Ig G induced immunohemolytic anemia in childhood is usually an acute disease that responds well to corticosteroid therapy and transfusion. Ig G induced immune hemolytic anemia "warm hemagglutinin disease" may occur in young people and children. However, Ig M induced immun hemolytic anemia" cold hemagglutinin disease" usually occur in older individuals. We observed a severe autoimmune hemolytic anemia in a child of three month age. The hemolysis was controlled with corticosteroid therapy in dosages equivalent to 30 mg. prednisone a day and four unit blood transfusion.

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

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. Auto-immune hemolytic anemia. Treated with multiple transfusions. Immunosuppressive therapy, Plasma exchange, and Desferrioxamine. *Acta. Pediatr. Scand.* 1984, 73: 145-148.

3- Bernstein L, Scheneider, BK. and Naimen jL. Plasma exchange in auto-immune hemolytic anemia. *j. Pediatr*, 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, Shrieber Ad, Atkinson JP, and jaffe jc; Nih conference pathophysiology of immuno hemolytic anemia. *Ann Intern Med*; 1977; 87: 210-222.

6- Michael LN, Willough BY: Autoimmune Hemolytic Anemia. Çevr. Ulukutlu L, Yıldız İ. *Pediatric Hematology*. 1983; 240-251.

7- Pirofsky B, et al. Immuno-hemolytic anemia. *Semin. Hematol.* 1976; 12: 252-265.

8- Schreiber Ad. Autoimmune hemolytic anemia. *Pediatric Hematology* *Pediatr. Clin. North. Am.* 1980; 27: 253-267.

9- Zuelzer WW, et al. Autoimmune hemolytic anemia. Natural history and viral immunologic interactions in childhood. *Am. j. Med.* 1970; 49: 80-93.