



# Soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemili çocuk hastada plazmaferez: olgu sunumu

Plasmapheresis in a child with cold antibody autoimmune hemolytic anemia: case report

Zeynep Canan Özdemir<sup>1</sup>, Özcan Bör<sup>1</sup>, Ener Çağrı Dinleyici<sup>2</sup>, Eylem Kırıl<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım ve Enfeksiyon Hastalıkları Birimi, Eskişehir, Türkiye

**Cite this article as:** Özdemir ZC, Bör Ö, Dinleyici EÇ, Kırıl E. Plasmapheresis in a child with cold antibody autoimmune hemolytic anemia: Case report. Turk Pediatri Ars 2017; 52: 169-72.

## Öz

Otoimmün hemolitik anemi, eritrosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikorlar nedeni ile oluşan hemoliz tablosudur. Birincil, ikincil ya da antikorların etkin oldukları ısıya göre sıcak ve soğuk tip olarak sınıflandırılır. Çocukluk çağında ender görülür. Klinik görünüm sıklıkla akut başlangıçlı, kendi kendini sınırlayıcı özelliindedir. Bu yazıda yüksek doz steroid ve intravenöz immünglobulin tedavisine dirençli, plazmaferez ile başarılı şekilde tedavi edilen bir olgu sunulmuştur. Üç yaşında erkek hasta bitkinlik, solukluk, koyu renkli idrar yapma yakınması ile getirildi. Başvuru anında hemoglobin düzeyi 5,8 g/dL idi. İndirekt bilirubin ve laktat dehidrogenaz düzeyi yüksek, haptoglobulin düzeyi ve retikülosit yüzdesi düşüktü. Anti C3 ile bakılan direkt coombs testi pozitif saptandı. Yaşamı tehdit eden anemisi olduğu için dört kez eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Yüksek doz steroid (30 mg/kg/gün, metilprednizolon) ve intravenöz immünglobulin (1 g/kg/gün, iki gün) tedavisi verildi. Tıbbi tedaviye yanıt alınmadığı için yatışının dördüncü gününde plazmaferez yapıldı. Plazmaferez sonrası transfüzyon gereksinimi olmadı. Plazmaferez tedavisi soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemili çocuklarda etkili olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Otoimmün hemolitik anemi, plazmaferez, soğuk antikor

## Abstract

Autoimmune hemolytic anemia is a picture of hemolysis which is caused by autoantibodies against red blood cell surface antigens. It is classified as primary, secondary or warm and cold autoimmune hemolytic anemia according to the temperature at which antibodies react. It is usually an acute and self-limiting condition. Here, we present a three-year-old male patient who presented with malaise, paleness, and dark-colored urine. His hemoglobin level was 5.8 g/dL, and increased indirect bilirubin and lactate dehydrogenase levels and decreased haptoglobin and reticulocyte levels were noted. A direct Coombs test was positive using anti-C3. Four erythrocyte suspension transfusions were given because the anemia was life-threatening. High-dose steroids (30 mg/kg/day, methylprednisolone) and intravenous immunoglobulin (1 g/kg/day, two days) treatments were unresponsive. Plasmapheresis was performed and no further transfusions were needed after plasmapheresis. Plasmapheresis treatment can be effective in children with cold type autoimmune hemolytic anemia.

**Key words:** Autoimmune hemolytic anemia, cold antibody, plasmapheresis

## Giriş

Otoimmün hemolitik anemi (OIHA); eritrosit yüzeyine bağlanan antikorlar ile ortaya çıkan, eritrositlerin yıkımı ile belirgin ender görülen bir hastalıktır. Süt çocukları ve çocuklarda çok ender olup, sıklığı yılda

2/1 000 000'dir (1). Tanı; anemi, hiperbilirubinemi, retikülositoz ve pozitif direkt coombs (DC) testi ile konur (2). Klinik görünüm belirtisiz olgulardan hemolitik anemi ve yaşamı tehdit eden akut hemolize kadar değişmektedir. Altta yatan hastalıklar, hemolizin hızı ve otoantikorun tipi klinik şiddeti belirlemektedir (1).

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Zeynep Canan Özdemir E-posta / E-mail: efecanan@yahoo.com

**Geliş Tarihi / Received:** 11.06.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 31.05.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

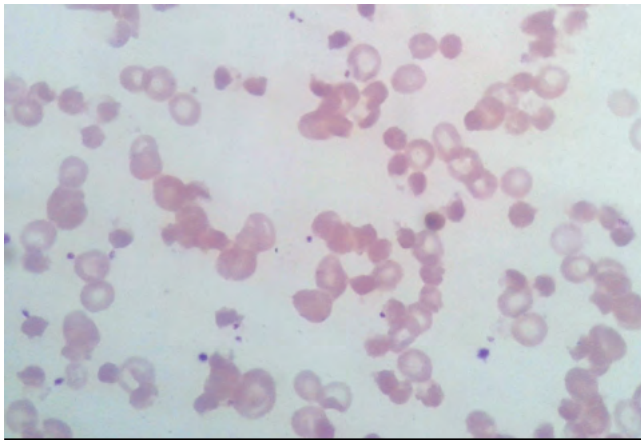
©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.2956

Otoimmün hemolitik anemiler soğuk ve sıcak olarak iki tipe ayrılır. Soğuk antikorlu tip, tüm otoimmün hemolitik anemi olgularının %16-32'sini oluşturur ve sıklıkla enfeksiyonlar sonrasında gelişir (1, 2). Genellikle kendini sınırlayıcı özellikte olup, birkaç hafta içerisinde düzelir (1, 2). Steroid ve intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi ile düzelmeyen olgularda plazmaferezin yararlı olabileceği gösterilmiştir (3, 4). Biz bu yazıda plazmaferez tedavisi ile düzelen bir soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemi olgusu sunduk.

## Olgu

Üç yaşında erkek hasta bitkinlik, solukluk ve koyu renkli idrar yapma yakınması ile getirildi. Öyküsünden; yirmi gün önce bronşit geçirdiği öğrenildi. Fizik bakıda; ateş: 38,5°C, kan basıncı: 80/40 mm/Hg, kalp tepe atımı (KTA): 150/dak, solunum sayısı: 40/dak, periferik oksijen saturasyonu: %90 idi. Genel durumu orta, cilt soluk görünümde, skleralar ikterik, karaciğer kot altında 2 cm ele geliyor, dalak ele gelmiyordu. Dinlemekle mezokardiyak odakta 1-2/6° sistolik üfürüm duyuldu. Hemogloblin: 5,8 g/dL, MCV: 81,7 fL, MCH: 28pg, MCHC: 34,2 g/dL, RDW: %13,3, retikülosit: %0,75, lökosit sayısı: 17 200/mm<sup>3</sup>, nötrofil sayısı:



Şekil 1. Periferik yayma görüntüsü

5 100/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı: 242 000/mm<sup>3</sup> bulundu. Periferik yaymada eritrositlerde rulo biçimi ve hemoliz bulgusu izlendi (Şekil 1). Total bilirubin: 4,62 mg/dL (0-1,1), direkt bilirubin: 0,5 mg/dL (0-0,2), LDH: 2205 IU/L (225-400), vitamin B<sub>12</sub>: 492 pg/mL ve folat: 10,92 ng/mL, ferritin: 1 496 mg/dL, haptoglobulin: 7,56 mg/dL (30-200), çoklu özgün DC testi (+), anti IgG ile DC (-), anti C3 ile DC (+) idi. Hemogloblin elektroforezi, osmotik frajilite, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz etkinliği testleri normal bulundu. İmmünglobulin düzeyleri yaşına göre normal sınırlardaydı. Toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs IgM(-), IgG (+), anti-HAV IgM (-), anti-HAV IgG (-), HbsAG(-), anti-Hbs (+), anti-HCV (-), Herpes Simpleks Tip 1/Tip 2 IgM ve IgG (-), Parvovirüs IgM ve IgG (-), Epstein Barr virüs VCA IgM ve IgG (-) ve ANA (-), anti dsDNA (-), lupus antikoagümanı (-), C3, C4 düzeyleri normaldi. Batın ultrasonografisinde hepatomegali (11cm) dışında bulgu yoktu. Hipoksemi, kan basıncı düşüklüğü ve kalp yetersizliği nedeni ile 10 cc/kg'dan eritrosit süspansiyonu (ES) verildi. Beden ısısı 38,5°C ve üzerinde olduğu için antibiyotik tedavisi (sefaperazon-sulbaktam/IV, klaritromisin/oral) başlandı. Şiddetli hemoliz tablosu, kan basıncı düşüklüğü, hipoksemi ve kalp yetersizliği bulguları devam ettiği için ikinci kez ES verildi. Transfüzyon sonrası hemogloblin düzeyi 5-6 g/dL arasında idi. Bilirubin yüksekliği de devam eden hastanın DC testi tekrarlandı. Çoklu özgün DC (++++)(Anti IgG (-), anti C3 (++++)) saptandı. Hastanın kanı +4°C'de inkübe edildiğinde tüp içerisinde gözle görülür şekilde aglütinasyon olması, oda ısısına alındığında ise aglütinasyonun kaybolması soğuk antikor varlığını destekledi. Bunun yanında idrarın kırmızı renkli olması (tam idrar tetkikinde kan reaksiyonu +++), ve dalak büyümesinin olmaması hemolizin damar içinde olduğunu desteklemekte idi. Hastamızın öyküsünde geçirilmiş enfeksiyon olması ve yatış sırasında devam eden ateşi nedeni ile öncelikle enfeksiyona ikincil OİHA düşünüldü. Yüksek doz steroid tedavisi olarak 30 mg/kg/gün metilprednizolon başlandı. Tedavi damar içine, tek dozda uygulandı. Steroidin birinci dozu sonrası hastanın hemogloblin düzeyi 4 g/dL'e kadar düştü.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar verileri ve uygulanan tedavi şekilleri

	Hb (g/dL)	Bilirubin (mg/dL)	LDH (IU/L)	Haptoglobulin	%Ret	Tedavi
Başvuruda	5,8	4,6	2205	7,56	0,75	ES
Birinci gün	5,8	4,5	2834	7,56		ES
İkinci gün	6,8	4,5	2750	7,56	0,84	Steroid+ İVİG
Üçüncü gün	5,1	4,4	2497	7,56		Steroid+İVİG+ES
Dördüncü gün	4,4	4,4	2450	7,56		Steroid+Plazmaferez+ES
Dördüncü gün (12 saat sonra)	8,2	3,5	1643	7,56		Steroid
Sekizinci gün	11,3	0,28	1385	46,9	14,5	Steroid

ES: eritrosit süspansiyonu; İVİG: intravenöz immünglobulin; Ret: retikülosit

Yüksek doz steroide karşın hemoglobinde düşme devam ettiği için 1 g/kg'dan iki gün İVİG verildi. Kalp yetersizliği, kan basıncı düşüklüğü ve hipoksemisi devam ettiği için bir kere daha ES transfüzyonu yapıldı. Soğuk antikor pozitifliği nedeni ile önceden ısıtılmış ES verildi. İntravenöz immünglobulin ve yüksek doz steroid tedavisine karşın hemoliz çok hızlı devam etti. Yatışının dördüncü gününde bir plazma hacminde taze donmuş plazma ile plazma değişimi yapıldı (Fresenius cihaz ile). İşlem öncesinde hipovolemik şok gelişmemesi için önceden ısıtılmış ES transfüzyonu yapıldı. Plazmaferez sonrası dördüncü günde retikülositi %14,5 oldu ve bir daha eritrosit verilmesi gerekmedi. Hastanın laboratuvar verileri ve uygulanan tedaviler Tablo 1'de verilmiştir. Yatışının 11. gününde hasta 12,1 g/dL hemoglobin düzeyi ile taburcu edildi. İki gün aralıklarla %50 doz azaltımı yapılarak bir hafta sonunda steroid tedavisi kesildi. Bir ay sonraki kontrolde DC testi negatifleşen hasta sorunsuz şekilde izlenmektedir. Yazılı hasta onamı hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

### Tartışma

Enfeksiyona ikincil otoimmün hemolitik anemide yakınmalar genellikle enfeksiyon başlangıcından iki-üç hafta sonra ortaya çıkar ve iki-üç hafta içinde de kendiliğinden düzelir (2). Hastaların çoğunda çoklu özgün ve anti C3 ile DC testi pozitif, anti IgG ile DC ise negatiftir (1). Hastamızda başvuru anında anti IgG ile bakılan DC testi negatif idi. Hemolizin şiddetli şekilde devam etmesi nedeni ile bir gün sonra tekrarlanan komplemanlı DC testinde 4+ şiddetinde reaksiyon saptandı ve hasta soğuk antikorlu OİHA olarak değerlendirildi. Otoimmün hemolitik anemili çocuk hastaların %39'unda retikülositopeni bildirilmiştir (5). Retikülositopeninin nedeni olarak, enfeksiyona ikincil olarak kemik iliğinin baskılanması, kemik iliğinde eritrosit öncü hücrelerinin immün aracılı mekanizma ile apoptozise uğraması gibi olası mekanizmalar öne sürülmüştür (6). Olgumuzda immün baskılayıcı tedavinin sekizinci gününde, plazmaferezden sonraki dördüncü günde belirgin retikülositoz (%14,5) saptandı. İmmün baskılayıcı tedavi ve plazmaferez sonrasında hem antikor üretimini azaltması, hem de dolaşımda var olan antikorların uzaklaştırılması yolu ile kemik iliğindeki eritrosit öncü hücrelerinin immün mekanizma aracılı yıkımı azaldığından, retikülosit sayısının artmış olabileceği düşünüldü.

Soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemi tanısı; hemolitik anemi, retikülositoz, hiperbilirubinemi, laktat dehidrogenaz yüksekliği ve klasik olarak anti IgG ile bakılan Coombs testinin (-), anti C3 ile bakılan Coombs testinin pozitif olması ile konulmaktadır (7). Swiecicki

ve ark. (7) soğuk aglütinin hastalığı tanısı konulmuş 89 erişkin hastayı geriye dönük olarak değerlendirdikleri çalışmada, olguların %90'ından fazlasında anti C3 ile bakılan Coombs testinin pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Hastamızda hemoliz bulgularının yanı sıra anti C3 ile Coombs testi pozitifliği olması, kan örneği +4°C'de inkübe edildiğinde tüp içerisinde gözle görülür şekilde aglütinasyon olması, oda ısısına alındığında ise aglütinasyonun kaybolması soğuk antikorlu OİHA tanısını desteklemektedir. Öyküsünde 20 gün önce geçirilmiş bir enfeksiyon ve yatışından beri eşlik eden ateş yakınlığı vardı. Bu nedenle hastamızda enfeksiyona ikincil soğuk antikorlu OİHA olabileceği düşünüldü. Çocuklarda soğuk antikorlu hastalık en sık olarak Mikoplazma ve Epstein Barr virüsü gibi enfeksiyonlar ile birlikte görülür (2). Olgumuzun Epstein Barr virüs serolojisi negatif saptanırken, Mikoplazma serolojisi çalışılmadı. İkincil otoimmün hemolitik anemiye neden olacak diğer hastalıklar açısından gönderilen bağ doku hastalıkları ile ilgili tetkiklerinde ise özellik saptanmadı. Hastamızda hematolojik maliniteyi destekleyen fizik bakı ve laboratuvar bulguları olmadığından, kemik iliği aspirasyonu yapılmadı.

Otoimmün hemolitik aneminin tedavisi etiolojiye ve klinik tablonun şiddetine göre değişmektedir (1). Viral enfeksiyonlar dışındaki enfeksiyonlara ikincil soğuk antikorlu hastalık genellikle geçici olduğundan tedavide antibiyotikler yararlı olabilmektedir (2). Bu hastalarda immün baskılayıcı tedavi ve plazmaferez ender olarak gerekmektedir (2). Bizim olgumuzda yaşamı tehdit eden immün hemolitik anemi olduğundan, antibiyotiğe ek olarak immün baskılayıcı olarak yüksek doz steroid tedavisi başlandı. Geçmiş yıllarda belirgin dalak büyümesi olan olgularda, 0,5-1 g/kg/gün, beş günlük yüksek doz İVİG kullanımının etkin olabileceği bildirilmiştir (8). Daha sonraki yıllarda yayınlanan rehberlere göre ise ancak yaşamı tehdit eden durumlarda yüksek doz İVİG kullanımı önerilmektedir (9). Olgumuzda da yaşamı tehdit eden anemi olduğu için steroide ek olarak İVİG tedavisi uygulandı. Ancak İVİG sonrası da hemoglobinde hızlı düşüş devam ettiği için tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirildi ve plazmaferez uygulandı.

Plazma değişimi, plazmadaki hastalıkla ilişkili dolanan antikorları ortadan kaldırmak yolu ile hastalığın tedavisinde etkili olmaktadır (1, 10). Otoimmün hemolitik anemide plazmaferez; acil olarak transfüzyon gereksinimi olan hastalarda immün baskılayıcı tedavilerin etkisi görülene kadar ve immün baskılayıcı tedavi ve splenektomi başarısız olup hastalığı tekrarlayan hastalarda üçüncü basamak tedavi olarak önerilmektedir (1). Amerikan Aferez Cemiyeti'nin Aferez Uygulama Komi-

tesisi, hastalıkları aferezin etkinliğine göre dört kategoriye ayırmıştır. En son yayımlanan 2010 rehberine göre yaşamı tehdit eden soğuk aglutinin hastalığı kategori II hastalıklar grubundadır. Kategori II hastalıklarda plazmaferez ikinci basamak tedavi olarak tek başına ya da diğer tedaviler ile birlikte önerilmektedir (10). Plazmaferez ile tedavi edilen immün hemolitik anemilerin klinik sonuçları olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Bir olgu sunumunda, şiddetli OIHA olan soğuk antikorlu hastada steroid ve İVİG tedavisine yanıt alınmadığı, plazmaferez sonrasında kalıcı remisyona elde edildiği bildirilmiştir (3). Akut gastroenterit sonrası soğuk hemaglutinin hastalığı gelişen beş yaşındaki kız hastada ise steroid ve İVİG ile düzelme sağlanmadığı, bir kez plazmaferez uygulaması sonrası ise transfüzyon gereksiniminin kalmadığı bildirilmiştir (4).

Aladjidi ve ark. (5) otoimmün hemolitik anemili 265 çocuk hastayı değerlendirdikleri geriye dönük çalışmada olguların %37'sinin birincil, %63'ünün ikincil OIHA olduğunu, ikincil olguların %10'unun geçirilmiş enfeksiyonla, %53'ünün ise immünolojik nedenlerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Başlangıçta enfeksiyon bildirilen olguların yaklaşık yarısında daha sonra immünolojik hastalıkların geliştiği gösterilmiş ve bu olguların süregelen seyir gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmacılar ikincil OIHA'lı olgularda iyi tanımlanmış bir enfeksiyon olsa da tam bir immünolojik araştırma ve uzun süreli izlem gerektiğini vurgulamışlardır.

Enfeksiyona ikincil soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemi olguları çoğunlukla hafif ve kendi kendini sınırlayıcı özellikte olsa da, bizim olgumuzda olduğu gibi ender olarak ağır klinik tablo ile gelebilmektedirler. Bu olgu nedeniyle ağır klinik tablo ile gelen hastalarda plazmaferez etkili bir tedavi şekli olduğunu, bununla birlikte daha sonradan ortaya çıkabilecek immün hastalıklar açısından uzun süreli izlemin uygun olduğunu vurgulamak istedik.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - Z.C.Ö., Ö.B.; Tasarım - Z.C.Ö., Ö.B.; Denetleme - Ö.B., E.Ç.D.; Kaynaklar - Z.C.Ö., Ö.B.; Malzemeler - E.Ç.D., E.K.; Veri Toplanması ya/ya da İşlemesi - Ö.Z.C., E.K.; Analiz ya/ya da Yorum - Ö.Z.C., Ö.B., E.Ç.D.; Dizin Taraması - Ö.Z.C., Ö.B.; Yazıyı Yazan - Ö.Z.C., Ö.B.; Eleştirel İnceleme - Ö.B., E.Ç.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the patient's parents.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - Z.C.Ö., Ö.B.; Design - Z.C.Ö., Ö.B.; Supervision - Ö.B., E.Ç.D.; Funding - Z.C.Ö., Ö.B.; Materials - E.Ç.D., E.K.; Data Collection and/or Processing - Ö.Z.C., E.K.; Analysis and/or Interpretation - Ö.Z.C., Ö.B., E.Ç.D.; Literature Review - Ö.Z.C., Ö.B.; Writing - Ö.Z.C., Ö.B.; Critical Review - Ö.B., E.Ç.D.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

- Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014; 99: 1547-54. [\[CrossRef\]](#)
- Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002; 69: 258-71. [\[CrossRef\]](#)
- Gordjani N, Kretschmer V, Töllner U, Rieger C. Fulminant autoimmune cold-type hemolysis with marked elevation of monothermic cold agglutinins. Successful therapy with membrane plasmapheresis. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990; 138: 454-6.
- Roy-Burman A, Glader BE. Resolution of severe Donath-Landsteiner autoimmune hemolytic anemia temporally associated with institution of plasmapheresis. *Crit Care Med* 2002; 30: 931-4. [\[CrossRef\]](#)
- Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011; 96: 655-63. [\[CrossRef\]](#)
- Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood* 1987; 69: 820-6.
- Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; 15: 1114-21. [\[CrossRef\]](#)
- Hilgartner MW, Bussel J. Use of intravenous gamma globulin for the treatment of autoimmune neutropenia of childhood and autoimmune hemolytic anemia. *Am J Med* 1987; 83: 25-9. [\[CrossRef\]](#)
- Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21: S9-56. [\[CrossRef\]](#)
- Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25: 83-177. [\[CrossRef\]](#)