

# Sistemik lupus eritematosuzlu bir hastada soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi

Hemolytic anemia related to cold agglutinine in a patient with systemic lupus erythematosus

● Tahir Saygın Öğüt<sup>1</sup>, ● Ece Vural<sup>2</sup>, ● Bengisu Aslan<sup>1</sup>, ● Melis Dilbil<sup>1</sup>, ● Funda Erbasan<sup>1</sup>, ● Mustafa Ender Terzioğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

## Öz

Sistemik lupus eritematozus (SLE) otoimmün kronik enflamasyon ve otoantikörlerle karakterize, iyi bilinen bir hastalıktır. SLE hastalarının yaklaşık <10'unda, bu otoantikörlere bağlı olarak otoimmün hemolitik anemi (OHA) gelişebilmektedir. SLE'ye bağlı OHA'lar genellikle sıcak tip antikörler aracılığıyla gelişirler. SLE'de soğuk antikör aracılı hemolitik anemi son derece nadir olup, genellikle glukokortikoid tedavisine yanıtıdır. Bu yazıda, steroid tedavisine iyi yanıt veren soğuk aglütinin hemolitik anemisi olan bir SLE olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik lupus eritematozus, soğuk aglütinin, hemolitik anemi

## Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a well-known disease characterized by autoimmune chronic inflammation and autoantibodies. Autoimmune hemolytic anemia (AHA) may develop in <10% of SLE patients due to these autoantibodies. SLE-related AHAs usually develop through warm-type antibodies. Cold antibody-mediated haemolytic anemia in SLE is extremely rare and generally unresponsive to glucocorticoid therapy. In this article, a SLE case with cold agglutinin hemolytic anemia, who responded well to steroid treatment, is presented.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, cold agglutinin, hemolytic anemia

## Giriş

Sistemik lupus eritematozus (SLE), çok sayıda otoantikörün geliştiği, otoreaktif lenfositlerin etiyopatogeneizde önemli rol oynadığı multisistemik otoimmün bir hastalıktır. SLE'de anemi sık görülen bulgulardan biridir. Nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler ve kronik hastalık anemisi yanında direkt hastalığın bir komponenti olarak Coombs testi pozitif otoimmün hemolitik anemiler de gelişir. Ancak, SLE hastalarında soğuk aglütininlerle ilişkili hemolitik anemi çok nadirdir.<sup>[1]</sup> Soğuk aglütininler, lenfoma, multipl miyelom ve önemi belirsiz monoklonal gamopati gibi lenfoproliferatif hastalıklara sekonder olarak gelişir. Soğuk aglütininler bazen eritrositleri hedef alır ve hemolitik anemiye neden olur. Kortikosteroid tedavilerine iyi yanıt alınamayan bir hemolitik anemi türüdür. İmmünoşüpresif ve/veya sitotoksik tedavileri gerektirir.<sup>[2-4]</sup> Bu olgu takdiminde,

SLE'li bir hastada steroide iyi yanıt veren soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi olgusu paylaşılmıştır.

## Olgu Sunumu

Kırk dört yaşında kadın hasta, 19 yıl önce SLE tanısı aldı. Deri, eklem, böbrek, nörolojik tutulumları tespit edildi. Altı yıl önce intraserebral hemorajiye sekonder sol hemipleji gelişti. Antifosfolipid antikörleri pozitif olarak saptanan hasta steroid, immünoşüpresif ve antikoagülan tedaviler ile takip edildi. Aktif olarak hidroklorokin sülfat 2x200 mg, ramipril 2,5 mg/gün, levetirasetam 3x1000 mg/gün ve varfarin tedavisi almakta olan hasta halsizlik ve efor dispnesi şikayetiyle romatoloji departmanına başvurdu. Anamnezinde soğuk hava ile şikayetlerinde artış, akrosiyanoz veya raynaud fenomeni öyküsü yoktu. Tam kan sayımında hemoglobin 7,4 gr/dL, nötrofil 2270/mm<sup>3</sup>

## İletişim / Correspondence:

Asistan Tahir Saygın Öğüt, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 242 249 64 80 E-posta: tahirsayginogut32@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4189-3717

Geliş Tarihi / Received: 23.02.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 06.10.2021

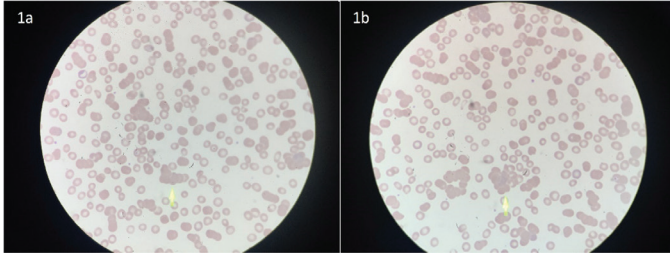
**Atıf / Cite this article as:** Öğüt TS, Vural E, Aslan B, Dilbil M, Erbasan F, Terzioğlu ME. Hemolytic anemia related to cold agglutinine in a patient with systemic lupus erythematosus. Ulus Romatol Derg 2021;13(3):137-139

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



ve trombosit 105 bin/mm<sup>3</sup> olarak saptandı. Mevcut anemisi normokrom normositer anemi (MCV 96 fL, MCH: 31 pg/hücre) ile uyumlu idi. Üç ay önce ki hemoglobin düzeyi 11,6 gr/dL olan hastanın laktat dehidrogenaz (LDH) 503 u/L (normal değeri 120-246 u/L) olarak yüksek, bilirubin seviyeleri normal ve düzeltilmiş retikülosit oranı %2 olarak saptandı. Periferik yaymasında eritrositlerde yaygın aglütinasyon izlendi (Şekil 1). C3: 0,49 g/dL (normal aralık, 0,81-1,57 g/dL), C4: 0,12 g/dL (normal aralık, 0,13-0,39 g/dL), anti ds-DNA (IFA): negatif ve anti ds-DNA (EIA): 373,9 olarak bulundu. Ig G düzeyinin 14,5 g/L (5,5-14,4 g/L) olarak normal sınırın üzerinde olduğu görüldü. Böbrek fonksiyon testi ve 24 saatlik idrarda protein düzeyi normaldi.



**Şekil 1.** 1/100 büyütmede periferik yaymada aglütinasyon gösteren eritrositler (1a ve 1b)

Hastadan direkt Coombs testi ve soğuk aglütinin testi istendi. Direkt Coombs testi (++) , Ig G ve kompleman C3d ile negatifti. Soğuk aglütinin testinin pozitif (+++) olduğu görüldü. Hematoloji departmanı tarafından değerlendirilen hastaya soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi tanısı konuldu. Hasta için soğuk ortamdaki kaçınma ve parenteral ürünlerin vücut sıcaklığına kadar ısıtılarak verilmesi planlandı. Hastaya pulse steroid tedavisi (metilprednizolon 250 mg/gün olmak üzere 3 gün süre ile) uygulandı ve sonrasında metilprednizolon 60 mg/gün per oral olarak devam edildi. Tedaviden bir hafta sonra hemoglobin seviyesinde artış ve LDH seviyesinde gerileme saptandı. Dirençli hemoliz olmadığı için intravenöz immünglobülin ve plazmaferez gibi diğer tedavilere ihtiyaç duyulmadı.

Soğuk aglütinin oluşumuna neden olabilecek lenfoproliferatif hastalık ve malignitelerin ekartasyonu için sistemik taramalar yapıldı. Jinekolojik ve meme muayenesi normal olarak değerlendirilirken, meme ultrasonografisi/mamografi ve sıvı bazlı sitolojide malignite ile ilişkili lezyon saptanmadı. Serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezinde monoklonal bant izlenmedi. Tümör florodeksiglikoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde karaciğerde segment 6'da 14x12 mm boyutlu hipodens hipometabolik kistik lezyonlar dışında patolojik lezyon saptanmadı. Sonuç olarak yapılan

incelemelerde malignite ve lenfoproliferatif hastalık lehine bir bulgu tespit edilmedi. Metilprednizolon tedavisi 3 haftada bir 4 mg/gün olacak şekilde azaltımı sağlandı. Tedavinin 6. ayında hastanın hemoglobin seviyesi 13 gr/dL ölçüldü ve hemoliz bulgusu yoktu.

## Tartışma

Soğuk aglütininin hastalığı soğuğa maruziyet sonucu eritrositlerdeki karbonhidrat I antijenine karşı Ig M sınıfı antikorların oluşması ile karakterize bir hemolitik anemi türüdür.<sup>[2]</sup> Hemolitik anemi SLE hastalarının %10'unda görülür. SLE'de görülen hemolitik anemi sıcak tip antikorlar aracılığıyla gerçekleşir. SLE'de soğuk antikorlar aracılı hemolitik aneminin görülmesi son derece nadirdir.<sup>[1,5]</sup> Diğer enflamatuvar hastalıklarda da nadir olgular şeklinde soğuk aglütininin hastalığı izlenmiştir. Romatoid artrit, sistemik skleroz, polimiyaljiya romatika ve erişkin başlangıçlı Still hastalığı bu hastalıklar arasındadır.<sup>[6-9]</sup> Ayrıca soğuk aglütininin hastalığı enfeksiyöz hastalıklardan mikoplazma pnömonisi, EBV enfeksiyonları ve COVID-19 enfeksiyonu ile de ilişkilendirilmiştir.<sup>[10]</sup>

Glukokortikoidlere zayıf yanıt nedeniyle genellikle tedavide ek olarak immünosüpresif ilaçlar ve/veya sitotoksik ilaçlar kullanılır.<sup>[3,4]</sup> Rituksimab ve kriyofiltrasyon aferezi (özellikle akut formda) birincil tedavilere yanıt alınmadığında kullanılabilir diğer tedavi yaklaşımlarıdır.<sup>[11]</sup> Bizim olgumuz, hem SLE'de nadir görülen soğuk aglütininin hastalığının görülmesi ve hem de steroide hızlı yanıt vermesi nedeni ile oldukça ilginçtir.

## Sonuç

Özetle, soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi SLE'de çok nadir görülen bir ekstrasvasküler hemolitik anemi tipi olmasına rağmen, bu hasta grubunda görülen hemolitik anemi nedenleri arasında soğuk aglütinlerin de rol oynayabileceğinin unutulmaması gereklidir. Hastadan onam alınmıştır.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hastadan onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.S.Ö., E.V., B.A., M.D., F.E., M.E.T., Konsept: T.S.Ö., E.V., M.E.T., Dizayn: T.S.Ö., E.V., M.E.T., Veri Toplama veya İşleme: T.S.Ö., Analiz veya Yorumlama: T.S.Ö., E.V., M.E.T., Literatür Arama: T.S.Ö., Yazan: T.S.Ö., E.V.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

### Kaynaklar

1. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006;65:144-8.
2. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol* 1975;4:167-80.
3. Zaja F, Russo D, Fuga G, et al. Rituximab in a case of cold agglutinin, disease. *Br J Haematol* 2001;115:232-3.
4. Berentsen S, Tjonnfjord GE, Brudevold R, et al. Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2001;115:79-83.
5. Srinivasan N, Oswal A, Garg S, Nahar J, Gosmonova A, Nahar R. Cold agglutinin induced hemolysis in a newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 2010;339:270-3.
6. Honne K, Nagashima T, Iwamoto M, Kamesaki T, Minota S. Glucocorticoid-responsive cold agglutinin disease in a patient with rheumatoid arthritis. *Case Rep Rheumatol* 2015;2015:823563. doi: 10.1155/2015/823563.
7. Oshima M, Maeda H, Morimoto K, Doi M, Kuwabara M. Low-titer cold agglutinin disease with systemic sclerosis. *Intern Med* 2004;43:139-42.
8. Nakamura H, Kamiya-Matsumoto K, Kawakami A, et al. A case of cold agglutinin disease in the course of treatment for polymyalgia rheumatica. *Mod Rheumatol* 2009;19:427-30.
9. Guzzini F, Banfi L, Camerone G, Florio G, Garelli S. Cold agglutinin hemolytic anemia in a patient with adult-onset Still's disease. *Haematologica* 1990;75:467-9.
10. Jacobs J, Eichbaum Q. COVID-19 associated with severe autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion* 2021;61:635-40.
11. Kotani T, Takeuchi T, Kawasaki Y, et al. Successful treatment of cold agglutinin disease with anti-CD20 antibody (rituximab) in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:683-5.