ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

VII. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Otoimmun hemolitik anemi (OİHA), hastanın kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucunda, eritrositlerin parçalanması ve anemi ile karakterize bir hastalıktır. Çoğu hastada idyopatik olan bu durum, bazı otoimmun hastalıklara da eşlik edebilir.

TANI

Öykü

- Oto-antikor yapabilen diğer hastalıklar (kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar, v.b.,
- İlaç kullanımı,
- Yakınmaların soğukta ortaya çıkması,
- Daha önceki kan transfüzyonları ve doğum hikayesi sorgulanır.

Klinik bulgular

Klinik olarak aşağıdaki bulguların varlığında OİHA'dan şüphelenilir:

- Anemiye ait bulgular (solukluk, sarılık, takipne, taşikardi v.b.)
- Splenomegali: idyopatik veya sekonder şeklinde olabilir. Özellikle yaşlı bir hastada masif splenomegali ve lenfadenopati varsa lenfoproliferatif hastalıklar düşünülür.
- Soğukla karşılaşınca oluşan akrosiyanoz, kol ve bacaklarda livedo retikülaris.

Laboratuar bulguları (Tablo 22)

Genel Kurallar

- Antikorlar vücut ısısında (ılık antikorlar) veya daha düşük ısılarda (soğuk antikorlar) aktif olabilirler. Bu durumda ılık antikorlarla oluşan hemolizler klinikte her zaman değişik

derecede sorunlara neden olurken soğuk antikorlarla oluşanlar ancak düşük ısılarda sorun yaratırlar.

- Antikorların antijenlerine afinitesi farklı olabilir. Bu durumda antikor varlığı her zaman hemoliz olacağını işaret etmez (her Coombs pozitifliği hemoliz oluşturmaz). Aynı şekilde hemolizin şiddeti de hastadan hastaya farklı olabilir.

Tablo 22. Otoimmun hemolitik tanısında kullanılan laboratuar testleri

Tetkik	Açıklama	Özel durumlar
Tam kan sayımı	*Hemoglobin veya hematokrit düzeyi yaşa ve cinse göre düşük bulunur. *Anemi genellikle normokrom ve normositerdir. *Sferositoz nedeniyle MCHC, retikülositoz nedeniyle MCV artabilir.	*Lökosit ve trombosit sayısı genellikle normaldir. *Trombosit sayısı düşük ise immun trombositopenin de eşlik ettiği düşünülür (Evans sendromu).
Periferik kan yayması	*Ilık bir otoantikor varsa, polikromatofili ve sferositler; *Soğuk otoantikor varsa, aglütinasyon yapmış eritrositler	*Lenfoproliferatif hastalıklarda patolojik lenfoid hücreler görülebilir. *Altta yatan nedene uygun değişiklikler görülebilir.
Retikülosit	*Genellikle artar *Düzeltilmiş retikülosit sayısı >%5'dir *Retikülosit üretim indeksi artar *Mutlak retikülosit sayısı artar (> 150 x 10^3 /mm^3)	*Retikülositoz yapan diğer nedenler dışlanır (akut bir kanama sonrası, demir, folat veya B_{12} vitamini eksikliği tedavisi sonrası) *İntramedüller hemoliz de varsa hemolize rağmen retikülosit normal olabilir. Bu durumda diğer hemoliz kriterleri önem kazanır.
Kan biyokimyası	Serum indirekt bilirubin ve laktik dehidrogenaz düzeyi yükselir.	
Haptoglobin	Genellikle düşük bulunur.	*Akut faz reaktanı olduğu için, hastada inflamasyon varsa yüksek bulunabilir. *Otoimmun hemolitik anemi de olay daha çok ekstravasküler bölgede olduğu için normal de olabilir. *Kan transfüzyonu sonrası alındıysa, transfüzyon nedeniyle de düşük bulunabilir. Bu durumda testin değeri sınırlıdır.

Tablo 22. (Devam)

Direkt antiglobulin testi = Direkt Coombs testi (DAT)	*Tanısal tetkiktir. *Genellikle IgG ve C3 tabiatında ılık antikorlar nedeniyle oluştuğu için kullanılan ayıraç bu antikor ve komplemanı saptayacak polispesifik ayıraç olmalıdır. *Testin sonucu "+, ++, +++, ++++" şeklinde verilir. *İlaç hapten tipi otoimmun hemolitik anemi yapıyorsa test için kullanılacak eritrositler önce ilgili ilaçla inkübe edilir.	*Hiçbir hemoliz belirtisi göstermeyen bazı kişilerde (bazı kan donörleri gibi) direkt antiglobulin testi pozitif bulunabilir. Bu nedenle klinik paralellik önemlidir. *Yalancı negatif sonuçlar olabilir. Klinik tablo ısrarla hemolizi düşündürüyorsa ileri teknikler kullanılabilir. *Nadiren hastada otoimmun hemolitik anemi olduğu halde DAT negatif bulunabilir. *Bu durumda IgG ve C3 dışı antikorlar için (IgA veya IgM gibi) monospesifik ayıraçlar kullanılarak testler yapılabilir.
İndirekt Coombs testi	Direkt Coombs testi pozitif çıkan hastanın, serumunda ayrıca serbest otoantikor olup olmadığı indirekt Coombs testiyle aranır.	Tüm otoantikorlar eritrositlere bağlı ise test negatif bulunur.
Antikor tanımlaması	İndirekt Coombs pozitif olgularda antikorun hangi eritrosit antijenine karşı olduğunu saptamak için yapılır.	*Hastaların otoantikorları genellikle pan-reaktiftir. Bu nedenle tanımlanamayabilir. *İndirekt Coombs testi negatifse ileri tetkikler gerekebilir (elüsyon).
Soğuk aglütinasyon testi	Soğuk aglütinin hastalığından şüpheleniyorsa, testler soğuk ortamda (+4° ve +22° C) çalışılır.	
Elüsyon + Adsorbsiyon testi	Otoimmun hadiseye ayrıca alloantikorlar da eşlik ediyorsa (%32 oranda görülür), bu alloantikorları saptamak için yapılır.	Özelleşmiş laboratuarlarda yapılır.

Hastada OİHA olduğu halde, DAT'ın negatif olduğu durumlar:

- Eritrosit başına düşen Ig G molekül sayısının düşüklüğü,
- Otoantikorların Ig A veya M şeklinde olması,

- Otoantikorların afinitelerinin düşük olması.

İdyopatik OİHA'yi sekonder nedenlerden ayırmak için yapılacak testler:

1. Kollajen doku hastalıklarından ayırmak için: ANA, Anti DNA, lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorları, C3, C4, CH50
2. Kalıtsal immun yetersizliklerden ayırmak için: Kantitatif IgA, G, M, C3, C4, CH50, lenfosit alt grup analizi, çift negatif T hücre analizi
3. Lenfoproliferatif hastalıklardan ayırmak için: Lenfosit alt grup analizi, çift negatif T hücre analizi, akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi, Gerekirse kemik iliği aspirasyonu incelenmesi
4. Enfeksiyonlardan ayırmak için: Mikrobiyolojik seroloji tetkikleri

TEDAVİ

- Hastalığın tedavisi; hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, hastanın altta yatan diğer hastalıkları, tedaviye bağlı yan etkilerin varlığı ve şiddeti, vücudun hastalığı kompanse etme yeteneğine göre ayarlanmalıdır.

I. Ilık antikorlu OİHA tedavisi

a. Sekonder (altta yatan bir hastalığa bağlı) ise bu durum tedavi edilmelidir.

b. Kortikosteroid tedavisi:

- Tedavide ilk seçenektir.
- Prednizolon veya metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda bir veya ikiye bölünerek ağızdan veya parenteral başlanır.
- İstenen cevap elde edilemezse veya çok ağır anemi mevcutsa steroid dozu arttırılabilir.
- Hemoglobin düzeyi 10 g/dl ulaştığında doz yavaş olarak azaltılır. Genellikle önerilen, dozun 4-6 haftada 0,5

mg/kg/güne düşülmesidir. Bu doza ulaşıldıktan sonra günlük dozun 3-4 ay gibi bir sürede azaltılarak kesilmesi önerilir.

- Tedavi, hastaya göre 3- 12 ay ya da daha uzun sürebilir.
- Hastanın tedaviye cevabını takip etmek için aralıklı olarak tam kan sayımı, retikülosit ve Coombs testi yapılır.
- Direkt antiglobulin testi negatifleşmeden tedavi kesilmez.
- Steroid tedavisi kesildikten sonra otoimmun hemolitik anemi nüks edebilir. Bu nedenle hastalar tedavi kesildikten sonraki birkaç yıl izlenirler.
- Tedaviye 4-6 haftada yanıt alınamayan hastalarda veya kortikosteroid tedavisinin azaltıldığı dönemde remisyonda kalmayan hastalarda diğer tedavi seçenekleri düşünülür. Steroid tedavisi sonrasındaki tedaviler, hastanın ve doktorun ortak kararı ile seçilirler veya hastanın durumuna, doktorun tercihine göre şekillenebilir.

c. İmmunsupresif tedavi

- Steroid tedavisine cevap vermeyen ya da (yan etkileri nedeniyle) tolere edemeyen hastalarda, remisyon halini devam ettirebilmek için uzun süreli 15-20 mg/gün ya da 0,5 mg/kg/gün doz üzerinde prednisolon kullanan hastalarda immunsupresif tedavi önerilir.
- İmmunsupresif ilaçların etkileri genellikle 1 ay içinde ortaya çıkar. 4-6 aylık süre içinde tedaviye cevap alınamaması halinde tedaviye devam edilmesi önerilmez.
- İmmunsupresif ilaçlarla yapılan tedavideki en büyük yanlış, hastalara uzun süreli aynı dozda ilaç verilmesidir. Bu nedenle, lökosit sayısı $3x10^9$/l düşene kadar immünsupresif ilaç doz ayarlamasının yapılması önerilmektedir.
- Çocuk ve yetişkin hastalarda immunsupresif tedavi ikinci seçenek olarak kullanılabilir.

- **Siklosporin:** 5-10 mg/kg/gün PO dozunda ikiye bölünerek başlanır. Siklosporin kan düzeyine göre doz ayarlanır. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.
- **Rituksimab:** 375 mg/m^2/hafta İV infüzyon, hastanın cevabına göre 4 hafta uygulanır. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.

d. Splenektomi

- Hastanın anemisi yüksek doz steroid tedavisine rağmen düzelmiyorsa, aneminin düzelmesine karşın kullanılan steroid dozuna bağlı ağır yan etkiler varsa, sık tekrarlayan ve yüksek doz steroid gerektiren hemoliz mevcutsa splenektomi önerilebilir. Yetişkin hastalarda ikinci tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Ancak, çocuk hastalarda, seçilmiş olgularda splenektomi yapılabilir.
- Splenektomi sonrası hastalığın tekrarlayabileceği ve splenektomiye bağlı ağır enfeksiyonlar konusunda hasta uyarılır. Gerekli önlemler alınarak cerrahi uygulanır.
- Splenektomi öncesi, hastalar, pnömokok, meningekok ve H. İnfluenza'ya karşı aşılanır. Aşının splenektomiden 3 hafta önce yapılması önerilir. Bu aşıların tekrarı her 5 senede bir yapılır.
- Splenektomi sonrası penisilin profilaksisi önerilir.

e. Eritrosit transfüzyonu

- Mümkün olduğunca transfüzyondan kaçınılmalı. Ancak, hastanın hemoglobini kritik düzeye düştüğünde, tıbbi tedaviye cevap beklenirken hayat kurtarıcı olarak verilebilir.
- Antikor taramasıyla hastanın otoantikorunun hangi eritrosit antijenine karşı olduğu saptanabilirse, bu antijenin bulunmadığı bir eritrosit süspansiyonunun verilmesi idealdir. Bu durum mümkün değilse, uygunluk testleriyle en uygun olduğu saptanan eritrosit süspansiyonu verilir. (ABO ve Rh (D) uyumu yanısıra diğer Rh antijenleri ve Kell antijen uygunluğu özellikle önerilir)

- Genellikle hastaya çapraz karşılaştırma testleriyle kan bulunamaz. Bu durumda hasta ile aynı kan grubundan (ABO, Rh ve Kell antijenleri uyumlu) eritrosit süspansiyonunun yavaşça verilmesi, eğer hastanın kan grubu bilinemiyor veya tayin edilemiyorsa O Rh (-) eritrosit süspansiyonunun yavaşça ve hastanın yakın takibi ile verilmesi önerilir.

f. Diğer immunsupresif tedaviler: Yukarıdaki tedavilere cevap vermeyen hastalarda denenebilir.

- Danazol: 50-800 mg/gün dozunda ağızdan verilebilir.
- Siklofosfamid: Çocuklarda 50-100 mg/gün ağızdan, yetişkinde 100 mg/gün ağızdan yada 500-700 mg İV, her 3-4 haftada bir olacak şekilde verilebilir. Saç dökülmesi, gonadal toksisite, kemik iliği baskılanması, hematüri ve lösemi gelişme riski gibi ağır yan etkilerinin olduğu akılda tutulur. Tedavinin sabahları tek doz ve hidrasyonla birlikte verilmesi mesane irritasyon riskini azaltır.
- Azatiyoprin: Çocuklarda 25-200 mg/gün, yetişkinde 100-150 mg/gün veya 2 mg/kg/gün, dozunda ağızdan verilir.
- Mikofenolat mofetil (MMF): Çocuklarda 30-40 mg/kg/gün dozunda ikiye bölünerek ağızdan, yetişkinde 500-1000 mg/gün dozunda ikiye bölünerek başlanır ve yetişkinlerde 1000-2000 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.
- Vinkristin: 1 mg/m^2 dozunda İV haftada bir verilebilir.

g. İntravenöz immunoglobulin tedavisi: 0,5-1g/kg/gün dozunda 5 gün verilir.

- Hastanın otoimmun hemolitik anemisi yanı sıra immun trombositopenisi de varsa intravenöz immunoglobulin verilebilir.
- Steroid tedavisine yanıtsız veya steroid tedavisinin uygulanmadığı hastalarda hemoglobini kısa sürede yükseltmek için denenebilir.

h. Plazmaferez

- Verilen tedavilere cevap vermeyen hastalarda denenebilir.

ı. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu

- Tedaviye cevap vermeyen hastalar bu tedavi için değerlendirilir.

II. Soğuk antikorlu otoimmun hemolitik anemi tedavisi (Tablo 23)

Tablo 23. Soğuk aglutinini olan otoimmun hemolitik anemili hastalarda tedavi

Tedavi	Açıklama	Özel durumlar
Nedene yönelik tedavi	Altta yatan hastalığın tedavisi	Örnek; enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalık
Hastanın sıcak ortamlarda tutulması ve/ veya hastanın ısıtılması	Özellikle hafif bir hemoliz varsa tek başına yeterli olur.	
İmmunsupresif tedavi	Siklofosfamid 100-150 mg/gün dozunda verilir. Klorambusil 2-4 mg/gün dozunda verilir. Rituksimab 375 mg/ m^2/hafta İV infüzyon, 4 hafta uygulanabilir.	
Plazmaferez	İmmunsupresif tedaviye ek olarak yapılabilir.	Bu hastalarda, plazmaferez yapılırken, kanın ısısının düşürülmemesine dikkat edilir.
Transfüzyon desteği	Verilecek kan ile ilgili tüm testler 37°C'de yapılır. Uygunluk testleriyle saptanan en uygun kan verilir.	Kan verilirken, kanı 37°C'de tutabilecek bir ısıtıcı kullanılması önerilir.

III. İlaca bağlı otoimmun hemolitik anemi

- Her ilacın hemoliz yapma potansiyeli vardır. Tablo 24'de en bilinenler yazılmıştır.
- Bu duruma sebep olan ilacın bulunması ve kesilmesi tedavinin temelini oluşturur.

Tablo 24. Otoimmun hemolitik anemiye neden olan ilaçlar

Asetaminofen	Dietilstilbesterol	Omeprazol
Alfa-interferon	Doksepin	Penisillin G
Aminopirin	Eritromisin	Fenasetin
p-aminosalisilik asid	Fenfluramin	Podofilotoksin
Amfoterisin B	5-florourasil	Probenesid
Ampisilin	Hidralazin	Prokainamid
Karbenisilin	Hidrokloratiazid	Kinidin
Karbimazol	İbuprofen	Kinin
Karboplatin	İnsulin	Ranitidin
Sefotaksim	İzoniazid	Rifampin
Sefotetan	Levodopa	Stibofen
Sefoksitin	Mefenamik asid	Streptomisin
Seftazidim	Melfalan	Sulfonilüre türevleri
Seftriakson	Mesantoin	Sulindak
Sefaloridin	Metadon	Suramin
Sefalotin	Metisilin	Teniposid
Klorambusil	Metotreksat	Tiazidler
Klorpropamid	Metildepo	Tiopental sodyum
Sisplatin	Nafsilin	Tioridazin
Diklofenak	Nalidiksik asid	Triamteren

IV. Kronik hemolizi olan hastalar:

- Folik asit desteğine ihtiyaç duyulur.
- Aralıklı olarak demir eksikliği anemisi açısından da takip edilirler.

Yararlanılan Kaynaklar

1. Reardon JE, Marques MB. Laboratory evaluation and transfusion support of patients with autoimmune hemolytic anemia. Am J Clin Pathol 2006;125(suppl1):S71-S77.
2. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood 2010;116:1831-1838.
3. 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; as doi:10.3324/haematologica.2010.036053.
4. Packman CH. Hemolytic anemia resulting from immune injury. In: Kaushansky K, Licthman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, Eds. Williams Hematology, 8th edition, The Mc Graw Hill, China, 2010;pp777-798.
5. Barros MMO, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. Transfus Med Rev 2010;24:195-210.
6. Garraty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. Blood Rev 2010;24:143-150.
7. Ware RE. Autoimmune hemolytic anemia. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux IV SE, Eds. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 7th Ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009:pp613-658.