

B-Hücre Lösemili Bir Çocukta Fatal Otoimmün Hemolitik Anemi

Fatal Autoimmune Hemolytic Anemia in a Child With B-Cell Leukemia

Meryem Albayrak

Specialist, M.D.
Department of Pediatric Hematology
Gazi University Medical Faculty
meryemtombak@yahoo.com

Zühre Kaya

Assist. Prof., M.D.
Department of Pediatric Hematology
Gazi University Medical Faculty
zuhrekaya@gazi.edu.tr

Ülker Koçak

Prof., M.D.
Department of Pediatric Hematology
Gazi University Medical Faculty
ulkerkocak@gazi.edu.tr

Türkiz Gürsel

Prof., M.D.
Department of Pediatric Hematology
Gazi University Medical Faculty
turkiz@gazi.edu.tr

Özet

Lösemi, lenfoma gibi hastalıklarda otoimmün hemolitik anemi (OIHA) çok nadirdir. On yaşında solukluk, inguinal lenfadenopati şikayetleriyle başvuran, kemik iliği biyopsisinde yaygın CD20 + B hücre infiltrasyonu ile B hücreli lösemi tanısı alan ve tedavi sırasında OIHA gelişen erkek olgu sunulmuştur. B-hücreli lösemide görülen OIHA genellikle kemoterapi ile iyileşen ancak nadiren, olgumuzdaki gibi steroid, immünglobulin, siklosporin, rituksimab gibi tedavilere yanıt vermeyen ve bu nedenle kemoterapinin uygulanmadığı olgularda fatal seyredebilir.

Anahtar kelimeler: **Lösemi; Lenfoma; Otoimmün Hemolitik Anemi; Rituksimab.**

Abstract

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is rare in leukemia, lymphoma. A ten-years-old boy with pallor, inguinal lymphadenopathy was diagnosed as leukemia with diffuse CD20+B cells in bone marrow biopsy and AIHA commenced during therapy. AIHA in B-cell leukemia rarely don't respond to steroid, immunoglobuline, cyclosporine, rituximab and allow to administer chemotherapy in which clinical course may be fatal as in our case.

Key words : **Autoimmune Hemolytic Anemia; Leukemia; Lymphoma; Rituximab.**

This study was presented at XIth National Pediatric Hematology Congress, 22-26 May 2007, Bursa- Turkey.

Submitted : May 14, 2008
Revised : August 21, 2008
Accepted : March 27, 2009

Corresponding Author:

Uzm. Dr. Meryem Albayrak
Department of Pediatric Hematology
Gazi University Medical Faculty
Ankara, Turkey

Telephone : +90 - 312 202 60 43
E-mail : meryemtombak@yahoo.com

Giriş

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), eritrosit yüzey antijenlerine bağlanan immünglobülin G ve/veya immünglobülin M tipi antikorlara bağlı intravasküler ve/veya retikuloendotelial sistemde eritrosit yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. Antikoron aktif olduğu vücut sıcaklığına göre soğuk, sıcak ve mikst tip olarak sınıflandırılır. OİHA'nin %13-15'ini oluşturan soğuk aglutinin hastalığında normal vücut ısısı ve/veya 10 °C üzerindeki ısılarda IgM ile kompleman bağımlı hemoliz başlar. Soğuk aglutinin hastalığı, malign hastalıklara eşlik eden OİHA'ler içinde en sık görüleni olup çoğunlukla B hücre kökenli lenfomalarda gelişir (1, 2). Malign hücrelerin ürettiği otoantikörlerin hastalığın patogeneğinde primer rol oynadığı düşünülmektedir (3, 4). B hücreli lösemiye eşlik eden OİHA'li olgu nadir görülmesi ve kemoterapi tedavisinin devamında sorun oluşturması nedeniyle sunuldu.

Olgu Sunumu

On yaşında erkek olgu, son haftalarda artış gösteren halsizlik, kilo kaybı ve kasıkta şişlik yakınmaları ile başvurdu. Dış merkezde lenf nodu biyopsisi yapıldığı ve lenfoma şüphesi ile sevk edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; bilateral submandibular en büyüğü 1x1,5cm, inguinalde 2x2,5 cm olan lenfadenopatiler, boyunda ödem, venöz dolgunluk ve masif hepatosplenomegali (karaciğer kot altında 11cm, dalak kot altında 13 cm) vardı. Tam kan sayımında, Hb 6,5 g/dl, Hct % 18,4, MCV 85,8 fl, MCH 30,6 pg, MCHC 35,6 g/dl, beyaz küre $11,8 \times 10^3/\text{mm}^3$, trombosit $236 \times 10^3/\text{mm}^3$, periferik yaymada % 48 parçalı, % 25 lenfosit, % 18 monosit, % 6 myelosit, % 2 çomak, % 1 blast saptandı. Biyokimyasında; BUN 25 mg/dl, kreatin 1,6 mg/dl, ürik asit 10,2 mg/dl, Ca 8,7 g/dl, P 2,2 mg/dl, Na 138 g/dl, K 4,6 mg/dl, Cl 102 gr/dl, LDH 508 U/L idi. Akciğer grafisinde mediastende genişleme izlendi. Direkt Coombs (4+), soğuk aglutinin (37 °C altında) pozitif idi. Kemik iliği aspirasyonunda %8 blast, lenf nodu ve kemik iliği biyopsisinde %80 CD20 (+) B lenfoblast saptanan olgu B hücreli lösemi + vena cava superior sendromu + tümör lizis sendromu + otoimmün hemolitik anemi tanıları ile izleme alındı; destek tedavisi ve BFM (Berlin Frankfurt Münster) 95 yüksek risk protokolü başlandı.

OİHA için 1 gr/kg intravenöz immünglobulin iki kez verildi. 10 mg/kg metilprednisolon (MP) başlandı. Bir hafta sonra Hb düzeyi 5 g/dl'de stabilize olduğundan, MP dozu üç haftada azaltılarak 2 mg/kg'a düşüldü.

İzleminde Hb düzeyi 3,1 g/dl'ye kadar düşüş gösterdi. Alıcı ile karşılaştırma (*cross-match*) yapılan 50 ünite eritrosit süspansiyonu içinde uygun verici bulunamadı. En az uyumsuz olan, subgrubu uygun, yıkanmış, ışınlanmış eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon desteği yapıldı. Rituksimab, 375 mg/m² dozda haftada bir toplam dört kez uygulandı. Hb düzeyi 9-10 gr/dl dolayında stabilize oldu ancak direkt Coombs testi negatifleşmedi. Kemoterapi tedavisinde Berlin Frankfurt Münster 95 Protokol 1A, yüksek risk 1, 2, 3 bloklarının bitiminde otoimmün hemolitik anemi alevlendi; ciltte kırmızı, ağrısız noduler lezyonlar oluştu, karaciğer büyüdü ve fasiyal sinir paralizisi gelişti. Cilt nodüllerinden alınan biyopside CD20 pozitif lenfoblast infiltrasyonu saptandı. Santral sinir sistemi tutulumu açısından yapılan tetkiklerde, beyin-omurilik sıvısı protein ve şeker düzeyi normal sınırlarda idi. Beyin-omurilik sıvısı sitosantrifüj incelemesinde hücre yoktu. Beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları normaldi. MP 10 mg/kg dozda başlandı. Rituksimab haftada bir, 6 kez verildi. MP ile hemoliz kontrol edilemedi ve steroide ikincil hipertansiyon geliştiğinden 5 mg/kg'dan siklosporin başlandı. Üçüncü haftada MP azaltılarak kesildi. Hemoliz şiddeti azalmakla birlikte tam yanıt alınmadı. Direkt Coombs 4+, Hb 3-4 g/dl düzeyinde seyretti. Otoimmün hemolitik anemisi kontrol altına alınmayan, immünsüpresif tedaviye rağmen, subgrubu uygun, yıkanmış, ışınlanmış eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sırasında ağır intravasküler hemoliz gelişen ve kalp yetmezliği bulguları ağırlaşan olguya kemoterapi verilemedi. Ailenin isteği ile taburcu edilen olgunun, bir hafta sonra kaybedildiği öğrenildi.

Tartışma

Otoimmün hemolitik anemi, lösemi ve lenfomada nadir görülen komplikasyonlardan birisidir. İlk olarak 1967 yılında Eisner (3) ve arkadaşları tarafından Hodgkin hastalığına eşlik eden otoimmün hemolitik anemiye dikkat çekilmiş; 219 olguluk seride insidansı % 2,7 olarak bildirilmiştir. Varoczy (5) ve arkadaşlarının lenfoma ve otoimmün hastalık ilişkisini araştırdığı 940 olguluk epidemiyolojik çalışmada 519 Hodgkin lenfoma olgusu incelenmiş, 45 (%8,6) olguda otoimmün hastalık tespit edilmiş; otoimmün hemolitik anemi ise bir olguda gözlenmiştir. Ülkemizden Altıntaş ve arkadaşları, biri Hodgkin hastalığının ilk prezentasyonu olarak, diğeri kemoterapi sonrası gelişen OİHA'nin eşlik ettiği iki lenfoma olgusu bildirmiştir (6). OİHA; lösemi, lenfoma gibi hastalıkların tanısı öncesinde, tedavisi sırasında veya sonrasında gelişebilir (4).

Sunulan olguda kemik iliği aspirasyonunda %8 oranında blast izlenirken kemik iliği biyopsisinde %80 oranında blast saptanmıştır. Kemik iliğinde lenfomatöz tutulumun diffüz veya fokal olabileceği bildirilmiştir (7). Sunulan olguda da fokal tutulum olduğu düşünülmüştür. Kemik iliği aspirasyonunda tek noktadan alınan örnekte blast sayısı yetersizken, daha geniş dokuyu kapsayan kemik iliği biyopsisinde daha fazla blast saptanmış olabilir.

Malignitelere ikincil otoimmün hemolitik anemi mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Tümör ilişkili antijenlerin indüklediği antikörlerin eritrositlerle çapraz reaksiyonu, immün komplekslerin eritrositler tarafından absorpsiyonu, B hücreli lenfomalarda tümörün kendisinin otoantikör üretmesi, sitotoksik T lenfositlerin azalmasına bağlı artmış otoantikör üretimi, olası mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür (8, 9).

Otoimmün hemolitik anemilerin tedavisinde prednizolon, intravenöz immünglobulin, plazmaferez, splenektomi, siklosporin, rituksimab ve kemik iliği nakli uygulanabilir. Dirençli ve tekrarlayan olgularda monoklonal antikör (Ritüksimab) iyi bir tedavi seçeneğidir. Ritüksimab spesifik olarak B lenfositlerin üzerindeki CD20 antijenine bağlanan kimerik insan/fare monoklonal antikördür. CD20 antijeni, özellikle B hücreli tümörlerde yüksek oranda ekspres edildiği için oldukça etkili bir hedefdir. Ritüksimabın B lenfositlere bağlanması ile birlikte dolaşımdaki ve lenf nodlarındaki CD20+ B hücreler hızla azalır (10, 11).

Kemoterapi uygulanabilen hastalarda OİHA'nin tedaviye cevap verdiği gözlenmiş, malign hücrelerin baskılanması ile otoantikör üretiminin kontrol altına alınabildiği belirtilmiştir (12). B hücreli lenfomalarda tümörün kendisinin antikör ürettiği bilinmektedir (8). Hastamızda ilk hemolitik atakta kemoterapi ile birlikte rituksimab uygulandığında tedavide başarı sağlanmış ancak relapsta şiddetli OİHA ve kalp yetmezliği nedeniyle kemoterapi verilememiş, hemoliz kontrol altına alınamamıştır. Kemoterapi ile baskılanamayan tümörün, hemolizi şiddetlendirdiği ve relapsta immünsüpresif tedavilere cevapsızlığın nedeni olduğu düşünülmüştür.

B-hücreli lenfoma ve lösemilerde görülen OİHA, genellikle kemoterapi ve destek tedavisi ile kontrol altına alınabilir. Nadiren, olgumuzda izlediğimiz gibi tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen şiddetli hemoliz; kemoterapi uygulanmasını engelleyebilir ve fatal seyredebilir. Hasta remisyonda iken kök hücre nakli hem malingnensiyi hem

de OİHA'yi kontrol edebilecek bir yaklaşım gibi gözükmeyle birlikte, OİHA'nin durdurulmadığı takdirde fatal seyredebileceği ve monoklonal antikör tedavisi dışında daha etkin tedavilere gereksinim olduğu hatırlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Crisp D, Pruzanski W. B-cell neoplasms with homogeneous cold-reacting antibodies (cold agglutinins). *Am J Med* 1982; 72: 915 – 922.
2. 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, editors. 4th Ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.693–707.
3. Eisner E, Ley AB, Mayer K. Coomb's-positive hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1967; 66:258–273.
4. Hauswirth AW, Skrabs C, Schutzinger C, Gauger A, Lechner K, Jaer U. Autoimmune hemolytic anemias, Evans' syndromes, and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:1139-1149.
5. Varoczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illes A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases—a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int* 2002; 22:233–237.
6. Altıntaş A, Ayyıldız O, Işıkdöğün A, Atay E, Müftüoğlu E. Hodgkin hastalığına eşlik eden otoimmün hemolitik anemi: iki olgu sunumu. *Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2006; 16:43–46.
7. Varan A, Cila A, Büyükpamukcu M. Prognostic importance of magnetic resonance imaging in bone marrow involvement of Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32:267-271.
8. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cell Molecul Dis* 2001; 27: 750 - 756.
9. Shah SJ, Warriar RP, Ode DL, Lele HE, Yu LC. Immune thrombocytopenia and haemolytic anemia associated with Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 227–229.
10. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435-445.
11. Gong Q, Ou Q, Ye S, et al. Importance of cellular microenvironment and circulatory dynamics in B cell immunotherapy. *J Immunol* 2005; 174:817-826.
12. Nobuoka A, Sakamaki S, Kogawa K, et al. A case of malignant lymphoma producing autoantibody against platelet glycoprotein Ib. *Int J Hematol* 1999; 70:200–206.