

BÖLÜM 53



Soğuk Aglütinin Hastalığı

Nebi Cankat GEYGEL¹
Funda TANRIKULU²

GİRİŞ

Hemoglobin (Hb), tam kandaki Hb konsantrasyonudur ve birimi gram/desilitre (g dL^{-1})'dir. Normal referans aralığı kadınlar için 12-16 g dL^{-1} iken, erkekler için 14-18 g dL^{-1} 'dir. Hematokrit (Hct) ise kırmızı kan hücrelerinin toplam kan içerisindeki paketlenmiş hacmidir ve toplam kan hacminin bir yüzdesi olarak (%) ifade edilir. Kadınlarda normal referans aralığı % 37-47 iken, erkeklerde % 42-50'dir. Hematokritin hemoglobine (Hb/Hct) oranı sağlıklı bireyler için 1/3 olmalıdır. Bu oranın hematokrit lehine artması günlük pratiğimizde hemokonsantrasyonun göstergesi olarak değerlendirilirken hemoglobin lehine artması son derece nadirdir. Etiyolojide Hb değerinde yalancı yükseklığe sebep olabilecek monoklonal immunglobulin A, G ya da M artışı (multipl miyeloma ya da waldenström makroglobulinemisi ilişkili) veya benzer bir mekanizma ile Hct düzeyinde yalancı düşüklüğe sebep olabilecek soğuk agglutininler olabilir (1).

VAKA TAKDİMİ

Sağ kolda servikal disk hernisi ilişkili olduğu düşünülen hafif kuvvet kaybı dışında hiç bir yakın-

ması olmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde de ek patolojik bulguya rastlanmadı. Benign prostat hiperplazisi için herhangi bir ilaç kullanmadığı DM tip 2 için metformin ve empagliflozin kullandığı kaydedildi. Tekrarlanan kan sayımında Hb 12.8 g dL^{-1} iken, Hct %14.8 idi (Tablo 1). Periferik yayma ile değerlendirildiğinde, ışık mikroskopu altında yaymada çok sayıda aglütine olmuş eritrosit kümeleri izlendi, atipik hücre görülmedi. Bu aşamada hasta erişkin hematoloji bölümüne konsülte edilerek tetkik ve takibine devam edildi. Öncelikle soğuk aglütinin hastalığı düşünülerek, hemogram testi için alınan kan örneği 37°C'ye ısıtılmış EDTA'lı tüpte, avuç içinde sıcak ortamda taşınmak suretiyle çalışıldı. Bu kan sayımı örneğinde Hb/Hct uyumsuzluğunun ortadan kalktığı (Hb 12.8 g dL^{-1} ve Hct %39) görüldü (Tablo 1). Kan biyokimyasında karaciğer ve böbrek testleri normal sınırlarda idi. Hafif anemisine sebep olabilecek olası nutrisyonel eksiklikler ve soğuk agglutinin hastalığı ilişkili olası hemoliz açısından, sonuçları tablo 2'de özetlenen ek kan testleri ile değerlendirildi. Nutrisyonel eksikliğinin olmadığı, aktif hemoliz düşündürecek anormal bulgusunun olmadığı ancak direk coombs testinin pozitif olduğu görüldü. C3 ve C4 kompleman seviyeleri

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, ORCID iD: 0000-0002-1585-520X

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., pepfunda@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-1878-1872

TARTIŞMA

Soğuk aglütinin hastalığı, nadir görülen otoimmün bir hemolitik anemidir. Tüm otoimmün hemolitik anemilerin yaklaşık olarak %20'sini oluşturur (2,3). 60 yaş üstü bireylerde daha sık görülmekle birlikte çocuklarda ve adölesanlarda da görülebilir (4,5). Hastalığın gelişiminden soğuk aglütininler sorumludur. Soğuk agglutininler eritrosit yüzeyindeki T antijenlerine karşı gelişmiş olan IgM tipi otoantikordlardır, Bu antikordlar normal vücut ısısının altındaki sıcaklıklarda eritrositlere bağlanarak aglütinasyona, ekstravasküler hemolize ve hemolitik anemi ilişkili klinik semptomlara yol açar (4,6). Soğuk agglutinin hastalığı primer (idyopatik) ya da sekonder olabilir. Sekonder sebepler çeşitli enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ya da lenfoproliferatif hastalıklar olabilir. Özellikle genç yaşta vakalarda hastalık mikoplazma, Ebstein-Bar virüsü ve sitomegalovirüs gibi enfeksiyonlara bağlı gelişebilir. Yetişkinlerde ise idyopatik tip vakaların büyük bir bölümünü oluşturur (7).

Dolaşımlarında soğuk aglütininlere sahip bireyler, eritrositlere antikor bağlanmasını artıran soğuğa maruz kalmadıkça veya maruz kalana kadar bu antikordların varlığından habersizdirler. Kliniğe coombs pozitif hemolitik anemi ya da akrosiyanoz, Reynaud fenomeni, livedo retikülaris ya da soğuk gıdaların tüketimi ile ortaya çıkan ağrı ve yutma güçlüğü gibi soğuk maruziyetine bağlı semptomlarla gelebilirler (2,5). Tanı için hemoliz varlığında, direk coombs testinin pozitifliği ve 4°C'de artmış soğuk agglutinin titresinin gösterilmesi yeterlidir (8,9). Soğuk aglütinin hastalığı düşünülen hastalardan alınan kan örnekleri 37 santigrat derecede ısıtılmış EDTA'lı tüpte yollanmalı yollanarak değerlendirilmelidir. Tedavide ilk yapılması gereken hastanın soğuk maruziyetinin engellenmesidir. Sekonder tip için altta yatan hastalığın tedavi edilmesi gereklidir. Primer tip hastalığı olanlarda ise hafif semptomlar ve ılımlı hemolitik anemi varlığında olguların sıcak ortamda tutulması ya da ısıtılması yeterlidir. Persistan, ağır semptom varlığında B-lenfoid hücrelere yönelik tedaviler (örneğin rituximab gibi) ve seçilmiş vakalarda plazmaferez önerilmektedir (9-11). Ek

olarak, bu hastalarda eritrosit transfüzyonu gerektiğinde kanı 37°C tutan bir ısıtıcı kullanılması gerektiği akılda tutulmalıdır (8).

SONUÇ

Soğuk aglütinin hastalığı nadir görülen ve doğru tanı için öncelikle akla gelmesi gereken bir hastalıktır. Soğuğa maruziyet ile ilişkili klinik semptomların varlığı ya da vakamızda olduğu gibi asemptomatik hastalık seyrinde anormal kan sayımı bulguları söz konusu olduğunda düşünülmesi ve başlangıç olarak kan örneklerinin normal vücut ısısında, ısıtılmış tüplerde analizinin temini sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kulaksızoğlu S, Ellidağ H, Eren E, Yılmaz N. Soğuk Aglütinin hastalığında Tam Kan Sayımı. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2015; 13(2): 69 - 73.
2. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):460-6.
3. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichelle I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014;124(19):2930-6.
4. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013;122(7):1114-21.
5. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood*. 2020;136(4):480-488.
6. Berentsen S, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):455-71.
7. Goldman, L, Scahfer A.I, Cecil, R. L. Autoimmune and Intravascular Hemolytic Anemi, Goldman-Cecil Medicine 26th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier. 2020;1040-1045.
8. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A; British Society for Haematology. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;176(3):395-411.
9. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2018;181(3):320-330.
10. Berentsen S, D'Sa S, Randen U, Małecka A, Vos JMI. Cold Agglutinin Disease: Improved Understanding of Pathogenesis Helps Define Targets for Therapy. *Hemato*. 2022; 3(4):574-594
11. Talisman R, Lin JT, Soroff HS, Galanakis D. Gangrene of the back, buttocks, fingers, and toes caused by transient cold agglutininemia induced by a cooling blanket in a patient with sepsis. *Surgery*. 1998;123(5):592-5.