

# Hodgkin Hastalığına Eşlik Eden Otoimmün Hemolitik Anemi: İki Olgu Sunumu

Abdullah ALTINTAŞ, Orhan AYYILDIZ, Abdurrahman IŞIKDOĞAN,  
Engin ATAY, Ekrem MÜFTÜOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, DİYARBAKIR

## ÖZET

Otoimmün hemolitik anemi (OHA) yetişkinlerde yaklaşık 100.000'de 1 oranında, nadir görülen bir hastalıktır. Olguların %50-70'i idiyopatik kökenlidir. Ancak günümüzde ayrıntılı tetkik imkanları ve daha uzun süreli takip sonuçlarını değerlendirme olanaklarının artmış olması nedeniyle sekonder nedenli OHA'lere daha fazla oranda rastlamaktayız. Otoimmün hemolitik anemiye eşlik eden veya patogeneğinde rolü olan pek çok nedenler arasında hematolojik ve hematolojik olmayan tümörler de sayılabilir. Özellikle Kronik Lenfoid lösemi başta olmak üzere lenfoproliferatif maligniteler en fazla karşımıza çıkan hastalıklardır. Literatürde Hodgkin hastalığı ile OHA birlikteliği nadir olgu sunumları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu yazıda son üç yıl içinde kliniğimizde takip ettiğimiz biri tedaviden sonra, diğeri Hodgkin hastalığının ilk prezentasyonu olarak karşımıza çıkan, otoimmün hemolitik aneminin eşlik ettiği iki Hodgkin lenfoma olgusu takdim edilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmün Hemolitik Anemi, Hodgkin Hastalığı

## ABSTRACT

### Autoimmune Hemolytic Anemia Presented in Course of Hodgkin's Diseases: Report of Two Cases

Autoimmune hemolytic anemia is a rare disorder that the incidence is approximately 1/ 100000 in adults. 50-70 % of cases are idiopathic. Recently, the percentages of secondary causes have risen due to detailed investigation and long term follow up. Hematologic and nonhematologic malignancies plays an important role in the etiology and pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia that has many other causes. Lenfoproliferative malignencies, especially chronic lenfoid leukemia is the most striking disease. The association of Hodgkin's disease and autoimmune hemolytic anemia is being observed as rare case reports. We discussed two cases of Hodgkin's disease associated autoimmune hemolytic anemia in recent 3 years period. One was presented after therapy and the other was presented prior to therapy.

**Key Words:** Autoimmune Hemolytic Anemia, Hodgkin's Disease

## GİRİŞ

Otoimmün hemolitik anemi (OHA) yetişkilere yaklaşık 100.000'de 1 oranında görülen nadir bir hastalıktır (1). Olguların %50-70'i idyopatik olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Buna karşın günümüzde ayrıntılı tetkik imkanları ve daha uzun süreli takip sonuçlarını değerlendirme olanaklarından dolayı sekonder nedenlerin oranı gittikçe daha fazla artmaktadır. Otoimmün hemolitik anemiye eşlik eden veya patogeneğinde rolü olan nedenler arasında kollajen vasküler hastalıklar, enfeksiyonlar (Epstein-Barr virüsü, Hepatit C virüsü), hematolojik ve hematolojik olmayan tümörler sayılabilir (3-4). İmmün hemolitik anemiye eşlik eden hastalıklar içinde özellikle Kronik Lenfoid lösemi başta olmak üzere lenfoproliferatif maligniteler en fazla karşılaşılan nedenlerdir (3,5). Literatürde Hodgkin hastalığı (HH) ile OHA birlikteliği olgu sunumları şeklinde karşımıza çıkmaktadır (6). Otoimmün hemolitik anemi HH'nın ilk prezantasyonunda, tanı anında veya tanıdan yıllar sonra ortaya çıkabilir (7).

## OLGU 1

Yirmisekiz yaşında erkek hasta. Yaklaşık 11 ay önce gece terlemesi, ateş, uykusuzluk, nefes darlığı şikayetleri ile başvurduğu merkezde Noduler sklerozan Hodgkin lenfoma tanısı almış. Altı kür ABVD protokolünü yaklaşık 1.5 ay önce problemsiz tamamlayan hastanın bir hafta önce kulaklarında çınlama, halsizlik, yüzünde ve gözlerinde sararma şikayetleri başlamış. Başvuru esnasında Ateş 37°C, Kan basıncı: 110/60 mmHg, nabız 94/dakika, konjonktivalar soluk, skleralar ve cilt ikterik bulundu. Lökosit: 7020/mm<sup>3</sup>, Eritrosit sayısı: 1.230.000/ mm<sup>3</sup>, Hemogloblin: 6g/dl, Hematokrit: %14.3, Trombosit sayısı: 401.000/ mm<sup>3</sup>, Retikülosit: %12, Sedimentasyon 120/saat, C-reaktif protein: 11.5mg/l, Laktat dehidrogenaz: 1088 U/L, Total bilirubin: 8.21 mg/dl, Direkt bilirubin: 0.74 mg/dl, İndirekt bilirubin: 7.47 mg/dl, Hepatit B ve C virusları negatif olarak bulundu. Periferik yaymada normokrom normositer-makrositer eritrositler ve normoblast gözlemlendi. Direk ve İndirekt Coombs testleri pozitif idi. Batın ultrasonografisinde Dalak 135 mm, karaciğer normalden büyük, 177 mm olarak ölçüldü. Peripankreatik bölgede 1x0.8 cm'lik bir adet lenf bezi izlendi. Galyum sintigrafisinde

batında minimal tutulum izlendi. Olguya otoimmün hemolitik anemi tanısı kondu. Anemiye bağlı semptomları olan hastaya 100 mg/gün steroid başlandı ve 2 gün sonra iki ünite eritrosit süspan-siyonu transfüzyonu ile Hematokriti %24'e yükseltildi.

## OLGU 2

Otuzaltı yaşında erkek hasta. Yaklaşık iki aydır devam eden halsizlik, yorgunluk, vucudunda ve gözlerinde sararma şikayetleri mevcuttu. Bir ay önce mevcut şikayetleri ile gittiği merkezde retikülositoz ve direkt Coombs testinin pozitif bulunması üzerine otoimmün hemolitik anemi tanısı almış. Tanı anından itibaren 64 mg/gün steroid tedavisi almaya başlayan hasta steroid kullanırken geçici bir müddet semptomlarında düzelme olmasına karşın şikayetlerinin tekrar başlaması üzerine kliniğimize başvurdu. Hemogloblin düzeyi 3.3 g/dl, hematokriti %7.6, LDH yüksekliği, retikülositoz, Coombs pozitifliği saptanan hasta pulse steroid tedavisi ve üç ünite eritrosit süspan-siyonu transfüzyonunu takiben splenektomiye verildi. Dalak ve splenik hiler lenf nodlarının histopatolojisinde lenfoma tutulumuna ait olabilecek özellik yoktu. Kontrollerine devam eden hasta dört ay sonra halsizlik yorgunluk, vucudunda sararma şikayetleri ile kliniğimize tekrar yatırıldı. Yapılan tetkiklerinde batında multipl sayıda en büyüğü 5 x 2.5 cm olan lenfadenopatilerin saptanması üzerine laparoskopik lenf bezi biyopsisi yapıldı. Miks sellüler Hodgkin lenfoma tanısı konan hastaya ABVD kemoterapi protokolü başlandı. Altı kür ABVD sonrası tam remisyona giren hasta yaklaşık 3 yıldır hastalısız ve semptomsuz olarak yaşamaktadır.

## TARTIŞMA

Hodgkin hastalığında hemogloblin düzeyleri özellikle kronik hastalık anemisine bağlı olarak düşebilir. Buna karşın otoimmün hemolitik anemi HH'da muhtemel anemi nedenleri içinde nadir de olsa akla getirilmelidir. İlk olarak 1967 yılında Eisner ve arkadaşları tarafından Hodgkin hastalığına eşlik eden otoimmün hemolitik anemiye dikkat çekilmiş olup 219 olguluk seride insidansı %2.7 olarak bildirilmiştir (8). Son yıllarda ise vaka takdi-

mi şeklinde makaleler karşımıza çıkmaktadır. Otoimmün hemolitik anemi HH'dan önce , tanıyla birlikte simultane olarak veya tanıdan yıllar sonra ortaya çıkabilir (7). Literatürde immün hemolitik anemi ile beraber immün trombositopeni (Evans sendromu) ve lökopeninin eşlik ettiği vakalarda bildirilmiştir (9-10). Aslında malign lenfomalara otoimmün hastalıkların eşlik etmesi nadir rastlanan durumlar değildir. Varoczy ve arkadaşlarının malign lenfoma ve otoimmün hastalık ilişkisini araştırdığı 940 olguluk epidemiyolojik çalışmasında, 519 Hodgkin lenfoma olgusu incelenmiş, 45 (%8.6) olguda otoimmün hastalık tespit edilmiştir. Bu olgular içinde otoimmün hemolitik anemi ise yalnız bir olguda gözlenmiştir. Non-hodgkin lenfoma (NHL) olgularının aksine HH'da otoimmün hastalıkların tedaviden sonra daha fazla ortaya çıktığı gözlenmiştir (11). Lenfomalarda otoantikor sıklığının araştırıldığı bir çalışmada 84 Hodgkin lenfoma olgusu tetkik edilmiş, Anti-RNP ve anti-Sm antikorları %21.7 oranında pozitif bulunmuştur (12). NHL'de otoimmün hemolitik anemi gelişen olguların prognozu gelişmeyenlere göre daha kötü olarak bildirilmiştir(13). Hodgkin hastalığında ise immün hemolitik aneminin prognoza olumsuz katkısı yoktur. Fakat relapsın habercisi olabileceği belirtilmektedir (14). Buna karşın erken evre Hodgkin hastalığında hemoglobün düzeyinin 10.5 g/dl'den düşük olması bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (15). Malignitelere sekonder otoimmün hemolitik aneminin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Bu konuda çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. Olası mekanizmalar arasında ; Tümör ilişkili antijenlerin indüklediği antikorların eritrositlerle çapraz reaksiyonu, immün komplekslerin eritrositler tarafından absorpsiyonu, B hücreli lenfomalarda tümörün kendisinin otoantikor üretmesi (12), sitotoksik T lenfositlerin depresyonuna bağlı artmış otoantikor üretimi (16) sayılabilir. Bazı çalışmalarda HH'nın malign hücreleri olan Reed-Sternberg hücrelerinin T hücre orijinli olduğu öne sürülsede günümüzde bu hücrelerin çoğu olguda germinal merkez veya post-germinal merkez kökenli B lenfositlerden menşe aldığı kabul edilmektedir (15). Ayrıca Hodgkin lenfomada immünglobulin üretimi ve sirkulatuar immünkompleksler artmış, T hücrelerinin mitojenik uyarılara cevabı ve kutanöz hipersensitivite ise azalmıştır (17).

HH'na eşlik eden immün hemolitik aneminin tedavisi güçlük arzemez. Olgular steroid tedavisine, splenektomiye cevap verirler. Uygulanan kemoterapi ile remisyon rahatlıkla sağlanır (9-10,14). Bizim takip ettiğimiz, altı kür ABVD protokolü tamamlandıktan sonra hemolitik anemi ortaya çıkan olgu steroid tedavisine cevap verdi. Galyum sintigrafisinde batındaki minimal tutulum ve immün hemolitik aneminin relapsın öncüsü olabileceğide dikkate alınarak kemoterapi 8 siklusa tamamlandı. Olgu halen remisyonda. Hodgkin hastalığı tanısından önce hemolitik anemi ortaya çıkan olgumuz ise steroide refrakterdi, bu olguda 6 kür ABVD kemoterapisini takiben remisyona girdi ve halen remisyonda takip edilmektedir.

Sonuç olarak; Hodgkin hastalığında anemi nedenleri arasında otoimmün hemolitik anemi de düşünülmelidir. İmmün hemolitik anemi hastalığın ilk prezentasyonu olabileceği gibi tedaviden sonra da ortaya çıkabilir. Ayrıca relapsın habercisi olabileceği de belirtilmektedir .

#### KAYNAKLAR

1. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol 69:258-271, 2002.
2. Domen RE. An overview of immune hemolytic anemias. Cleve Clin J Med 65:89-99, 1998.
3. Neff AT. Autoimmune hemolytic anemias. In: Wintrob's Clinical Hematology. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B(eds). 11th ed. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins 2004:1157-1182.
4. 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 (eds). 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone 2005:693-707.
5. Mauro FR, Foa R, Cerretti T , et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical therapeutic, and prognostic features. Blood 95:2786-2792, 2000.
6. Ozdemir F, Yilmaz M, Akdoğan R, et al. Hodgkin's disease and autoimmune hemolytic anemia: case report. Med Princ Pract 14:205-207, 2005.

7. Chu JY. Autoimmune hemolytic anemia in childhood Hodgkin's disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 4:125-128, 1982.
8. Eisner E, Ley AB, Mayer K. Coombs'- positive hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 66:258-273, 1967.
9. Ertem M, Uysal Z, Yavuz G, Gozdasoğlu S. İmmun trombositopenia and hemolytic anemia as a presenting manifestation of Hodgkin disease. *Pediatr Hematol Oncol* 17(8):725-726, 2000.
10. Brady-West DC, Thame J, West W. Autoimmune haemolytic anaemia, immun thrombocytopenia, and leukopenia. An unusual presentation of Hodgkin's disease. *West Indian Med J* 46(3):95-96, 1997.
11. Varoczy L, Gergely L, Zeher M, et al. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases-a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int* 22(6):233-237, 2002.
12. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cell Molecul Dis* 27(4):750-756, 2001.
13. Sallah S, Sigounas G, Vos P, et al. Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodgkin's lymphoma: Characteristics and significance. *Ann Oncol* 11:1571-1577, 2000.
14. Levine MA, Thornton P, Forman SJ, et al. Positive coombs test in Hodgkin's disease: Significance and implications. *Blood* 55(4):607-611, 1980.
15. Diehl V, Re D, Josting A. Hodgkin's disease: Clinical manifestation, staging, and therapy. In: *Hematology Basic Principle and Practice*. Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds). 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone 2005:1347-1377.
16. Shah SJ, Warrier RP, Ode DL, et al. Immune thrombocytopenia and hemolytic anemia associated with Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 18(2):227-229, 1996
17. Horning SJ. Hodgkin Lymphoma. In: *Williams Hematology*. Beutler E, Lichtman BA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). 6th ed. McGraw-Hill Companies 2001:1215-1235.

**Yazışma Adresi:**

Yard. Doç. Dr. Abdullah Altıntaş  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim Dalı  
21280 DİYARBAKIR

e-mail: draaltintas@dicle.edu.tr

Tel: (0.412) 248 82 33

Faks: (0.412) 248 84 40