

Bir Soğuk Aglütinin Olgusu (IgG Kappa ve IgM Lambda Biklonal Gammopati)

A Case of Cold Agglutinin (IgG Kappa and IgM Lambda Biclonal Gammopathy)

Arzu Oran

Manisa Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Manisa, Türkiye

Başvuru Tarihi: 15 Ağustos 2019

Kabul Tarihi: 26 Ağustos 2019

ÖZET

Amaç: Soğuk aglütinin hastalığı, düşük ısılarda eritrosit üzerindeki polisakkarit tipi antijenlere karşı oluşan IgM tipi antikorların (nadiren IgA veya IgG) sebep olduğu nadir bir otoimmün hemolitik anemidir. Soğukta aktifleşen antikorların eritrositlerin zarında dejenerasyon ve otoaglutinasyon oluşturması sonucu eritrosit sayısı düşük, hemogloblin değeri ise eritrosit sayısı ile bağdaşmayacak derecede yüksek bulunabilir.

Olgu sunumu: Dahiliye Hematoloji polikliniğine başvuran 81 yaşında erkek hastadan istenen hemogram analizinden ölçülebilir değer alınamaması üzerine numune tüpü incelendiğinde, cıdarında gözle görülebilir aglutinasyon varlığı tespit edildi. Soğuk aglütinin hastalığı ön tanısı düşünülerek, numune 37°C benmaride 15 dakika bekletildi. Tüp içindeki aglütininlerin kaybolmasıyla tekrar cihaza verilen numunede eritrosit sayısının okunabilir düzeye gelmesi ve hemogloblin/hematokrit oranının uygun olması üzerine yapılan ölçüm doğru kabul edilerek onaylandı. İmmünifikasyon elektroforez analizi sonucunda IgG kappa ve IgM lambda biklonal gammopati saptandı. Hastanın kan grubu analizi hem oda ısısındaki hem de benmari ile ısıtılmış tüpte O Rh (+) bulundu.

Sonuç: Hemogram analizi sonuçlarında parametreler birbiri ile uyumsuz ise ve oda ısısındaki tüpte aglutinasyon gözlenildiğinde soğuk aglütinin hastalığı akla gelmeli, numune benmaride 37 °C'de bekletilmeli, zaman kaybetmeden otomatize hemogram cihazında çalışılmalıdır.

Anahtar sözcükler: soğuk aglütinin hastalığı; otoimmün hemolitik anemi; protein elektroforezi

Arzu Onan : <https://orcid.org/0000-0002-3018-5654>

Yazışma adresi: Arzu Oran
Manisa Şehir Hastanesi, Tıbbi
Biyokimya, Manisa, Türkiye
e-mail: drarzuoran@gmail.com

ABSTRACT

Background: Cold agglutinin disease; is a rare autoimmune hemolytic anemia caused by IgM antibodies (rarely IgA or IgG) against polysaccharide antigens on erythrocytes at low temperatures. As the cold activated antibodies cause degeneration and autoagglutination in the erythrocytes membrane, the erythrocyte count may be low and the hemoglobin value may be too high to be incompatible with the erythrocyte count.

Case report: A 81-year-old male patient was admitted to the Internal Medicine Hematology Clinic. Patient requested hemogram test can not be worked on otomatize hemogram analyzer. Agglutinated erythrocytes were observed when the hemogram tube was examined. Considering the prediagnosis of cold agglutinin disease, the sample was kept at 37°C for 15 minutes. Upon the observation that the agglutinins were lost in the tube, the measurement on the count of erythrocyte and the hemoglobin/hematocrit ratio were considered to be correct and confirmed. IgG kappa and IgM lambda biclonal gammopathy was detected in the immunofixation electrophoresis study. In addition, the patient's blood group analysis was performed tube at room temperature and tube bathed at 37°C for 15 minutes. O Rh (+) results were obtained in both studies.

Results: When the discordance of the parameters is noticed and the agglutination is observed in the tube at room temperature, cold agglutinin disease should be considered and the sample should be kept at 37 °C in the benmari. Then the sample should be worked on the hemogram analyzer immediately.

Keywords: Cold agglutinin disease, Autoimmune hemolytic anemia and protein electrophoresis

GİRİŞ

Otoimmün hemolitik anemiler arasında yer alan soğuk aglütinin hastalığı (SAH); eritrosit üzerindeki polisakkarit tipi antijenlere karşı oluşan IgM tipi antikolar (nadiren IgA veya IgG) sebebi ile gelişir. Primer (idiyopatik) olabileceği gibi viral enfeksiyonlara (*Mycoplasma pneumoniae*, EBV) ya da immün sisteme ait tek bir klonun neoplastik büyümesine ikincil ortaya çıkabilir (1).

Klinikte genellikle hafif-orta derecede anemi bulgularına eşlik eden soğuğa maruziyette akrosiyanoz, deri ülserleri gibi periferik damar tıkanıklıkları ve soğuk gıda alımını takiben ağrı gibi belirtiler görülebilir (2).

İmmün hemolitik anemilerde %95 oranında direk Coombs pozitifliği yanısıra numunenin oda ısısında yapılan periferik yaymasında eritrositlerin aglütine olduğu görülmektedir (3). Tanıda yüksek titrede soğuk aglütininlerin varlığının gösterilmesi önemlidir. Antikoların aktif olmaya devam ettiği en yüksek sıcaklık yani termal amplitüd, hastalığın laboratuvar bulgularının ortaya çıkması ile yakından ilişkilidir. Genelde 25 °C'nin altında olan bu değer arttıkça hastalığın şiddeti de artmaktadır. Bu hastalarda operasyon öncesi plazmaferez uygulanabilir. Ameliyathane ısısının ayarlanması ve operasyon sonrası hastaya uygulanacak soğuk uygulamalar da

şiddetli hemolize neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Ayrıca intravenöz sıvıların ve kanın hastaya ısıtılarak verilmesi önerilmektedir (4).

Soğukta aktifleşen antikoların eritrositlerin zarında dejenerasyon oluşturması ve otoagglütinasyona uğraması sonucu oluşan eritrosit kümeleri (200 fLden büyük) otomatize hemogram cihazında eritrosit olarak algılanamaz. Bu nedenle, eritrosit sayısı düşük çıkar. Farklı bir kanalda eritrositler lizise uğratarak ölçülen hemoglobin değeri eritrosit sayısı ile bağdaşmayacak derecede yüksek bulunur. Hematokrit değeri ise eritrosit sayısının MCV ile çarpımı sonucu hesaplandığından düşük bulunur. Eritrosit kümeleri genellikle lökosit olarak sayılır. Bu hastalarda hemolize bağlı olarak kan grubu yanlış saptanabilir, sonuç AB Rh (+) çıkabilir. Ya da transfüzyondan önce sağlıklı bir çapraz karşılaştırma yapılamaz (4).

Tedavide hafif semptomlu olgularda soğuğa maruziyetten kaçınma, sıcak ortamda bulunma gibi önlemler ve destek tedavileri ön plandadır. Bulgu ve belirtiler şiddetli ise veya cerrahi bir girişim planlanıyorsa plazmaferez işlemi uygulanabilmektedir. Bu hastalarda kan sayımı yapılırken de benmari ile tüpün ısıtılması, transferi ve hızlı bir şekilde ölçümün yapılması uygun bir yöntem olarak kullanılmaktadır (5).

OLGU SUNUMU

Anemi nedeniyle Manisa Şehir Hastanesi hematoloji polikliniğine başvuran 81 yaşında erkek hastadan K3-EDTA'lı tüpe alınan numune, hemogram tetkiki için merkez laboratuvarındaki SYSMEX N-1000 cihazında çalışıldı. Hemogram parametrelerinin tamamının okunamaması üzerine numune çalışması tekrarlandığında parametrelerin birbiri ile uyumsuz olduğu gözlemlendi. Numune tüpü incelendiğinde cidarında aglütinasyonların varlığı tespit edildi.

Numuneden yapılan periferik yaymada eritrositlerde kümeleşme ve anizozitoz varlığı yanısıra tüp cidarında görülen aglütinasyonlardan dolayı soğuk aglütinin hastalığı düşünülerek, numune 37°C benmaride 15 dakika bekletildi. Tüp cidarındaki aglütinasyonların kaybolduğunun gözlenmesi üzerine numune vakit kaybetmeden analizöre verildi.

Oda ısısındaki K3-EDTA'lı tüpte eritrosit sayısı $0.18 \cdot 10^6 / \mu\text{L}$, hematokrit % 1.8, MCH 511 pg ve MCHC 511g/dL, hemoglobin 9.2 g/dl, benmari usülü 37°C'de ısıtılan K3-EDTA'lı tüpte eritrosit sayısı $3.12 \cdot 10^6 / \mu\text{L}$, hematokrit %28.4, MCH ve MCHC ise 29.8 pg ve 32.7 g/dl, hemoglobin 9.3 g/dl olarak ölçüldü. Bu veriler olgumuzun soğuk aglütinin hastalığı ön tanısını desteklemektedir.

Eritrosit sayısındaki düzelme ve hemoglobin/hematokrit oranının uygun olması üzerine yapılan ikinci ölçüm doğru kabul edildi. Ayrıca ısıtılan tüpten yapılan periferik yay-

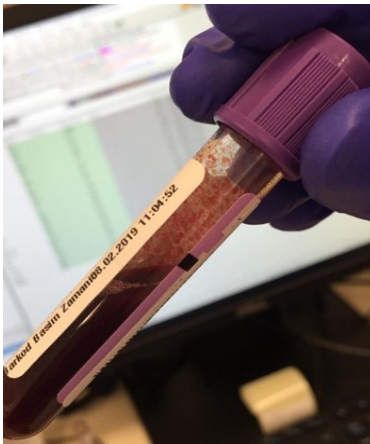
mada eritrosit kümeleşmesinin kaybolduğu ve eritrositlerin seçilebildiği gözlemlendi. İlgili hekim aranarak konu hakkında bilgi verildi. Hastanın yapılan protein elektroforezinde (PE) monoklonal gammopati, immüfiksasyon elektroforezinde (IF) ise IgG kappa ve IgM lambda biklonal gammopati saptandı. Hastanın oda ısısındaki ve benmari de 37°C'de 15 dakika bekletilmiş numunesinden yapılan kan grubu tetkikinde her iki tüpte de O Rh(+) sonucu elde edildi.

Hasta ile yapılan görüşmede, 3 yıl öncesine kadar herhangi bir şikayeti olmadığı, ancak son 3 yıldır sürekli baş ve göğüs ağrısı gibi sebepler ile hastaneye geldiği, 3 yıl içinde 3 kez koroner anjiyografi yapıldığı fakat stent takılmadığı, periferik damar tıkanıklığı sebebi ile de kalp damar cerrahisi polikliniğinde takip edildiği öğrenildi.

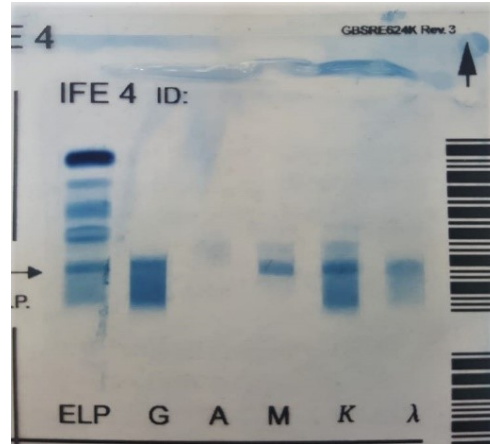
Tablo 1. Hemogram parametrelerinde oda ısısı ve 37 °C Benmari de 15 dakika bekletme sonrası

Table 1. Hemogram parameters at room temperature and tube bathed at 37°C for 15 minutes

Test Adı	Oda ısısı	Benmari (37°C) sonrası
NEU ($10^3/\mu\text{L}$)	4.44	2.72
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	0.18	3.12
HGB g/dL	9.2	9.3
HCT (%)	1.8	28.4
MCV (fL)	100	91
MCH (pg)	511	29.8
MCHC (g/dL)	511	32.7
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	459	172
RDW-CV (%)	0	17.4
RDW-SD (fL)	0	46.5



Resim 2. Protein elektroforezi
Picture 2. Protein electrophoresis



Resim 1. Tüpün oda ısısındaki görünümü
Picture 1. View of tube at room temperature



Resim 3. İmmünfiksasyon elektroforezi
Picture 3. Immunfixation electrophoresis

TARTIŞMA

SAH, eritrosit zarındaki 'I' antijenine karşı, çoğunlukla IgM yapısındaki nadiren de IgG, IgA veya κ , λ hafif zincir yapısındaki antikorlara bağlı olarak gelişir. Sağlıklı bireylerde de bu antikorlar düşük titrede bulunabilir. Antikorlar eritrosit zarındaki reseptörüne tutunarak C3b üzerinden kompleman sistemini aktive eder. C3b kaplı hücreler ağırlıklı olarak karaciğerde makrofajlar tarafından alınır ve hemolize neden olur. 2006 yılında bir klinik çalışmada primer kronik soğuk aglütinin hastalığı olan 86 hastadan yapılan IF analizinde, %90 IgM, %3.5 IgG, %3 IgA sınıfı monoklonal gammopati izlenmişken, sadece %2 biklonal IgM ve IgG tespit edilmiştir. Aynı çalışmada %94 kappa, %2.5 lambda hafif zinciri gözlenmiştir (6). Bizim olgumuzun IF analizinde nadir görülen IgG kappa ve IgM lambda biklonal gammopati tespit edildi.

Hastalığın bulgularının şiddetini ve hemolitik aneminin derecesini, serumdaki antikor konsantrasyonu ve daha da önemli olarak

termal amplitüd yani antikorların aktif olmaya devam ettiği en yüksek sıcaklık belirlemektedir (3).

Hastalığın tanısı; hemolitik anemi, retikülositoz, hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği ve Coombs testi (+)'liğiyle konur. Antikor titresi ve termal amplitüd seviyesi önemlidir (4).

Bu hastalarda özellikle kan bankalarında kan grubunun yanlış saptanması, kanın ısıtılmadan verilmesi, ya da ameliyat sırasında ortam ısısının düşüklüğüne bağlı olarak intravasküler hemoliz gibi sıkıntılar yaşanabilmektedir. 2010 yılında Lodi ve arkadaşlarının vaka sunumunda 48 yaşındaki erkek hastada, soğuk aglütinin hastalığı nedeniyle yanlış kan grubu tayini sonucu yanlış kan transfüzyonuna bağlı komplikasyonlar bildirilmiştir (7). Olgumuzda kan grubu çalışması hem oda ısısındaki tüpte hem de ısıtılan tüpte 0 Rh(+) bulunmuştur.

Tedavide esas olan, atakların önüne geçmektir. Bu hastalara soğuk yiyeceklerden kaçınıl-

ması, sıcak tutacak giysiler kullanımı ve sıcak bölgelerde yaşanması önerilir (8). SAH'da hemoliz dalak dışında gerçekleştiğinden, tedavide splenektomi faydalı değildir (9).

SAH'da eritrosit ve hematokrit sayısı hemolize bağlı olarak düşmektedir. Soğukta aktiveleşen antikörlerin eritrositlerin zarında dejenerasyona neden olması ve eritrositlerin otoaglutinasyonuna bağlı olarak da MCV, özellikle de MCH ve MCHC normal değerlerin üzerinde ölçülmektedir (1,2). Olgumuzda eritrosit ve hematokrit sayısı oda ısısında yapılan ölçümde oldukça düşük bulunmuştur.

Otomatize hemogram cihazları, eritrosit zarındaki hasara bağlı olarak büyüyen, 200 fL'den büyük eritrosit kümelerini eritrosit olarak algılayamamakta, nötrofiller ile karıştırılmaktadır (1,2). Olgumuzda oda ısısındaki tüpte saptanan nötrofil sayısı, benmari ile ısıtılan tüpteki numuneye göre daha yüksek saptanmıştır. Yine hematokrit değerini otomatize cihazların MCV ve eritrosit sayı-

mından faydalanarak hesaplaması nedeniyle beklenenden daha düşük çıktığı bilinmektedir (1,2).

Olgumuzda hemoglobinin değeri düşük eritrosit sayısı ile bağdaşmayacak derecede yüksek bulunmuştur (9.2 g/dl). Çünkü otomatize hemogram cihazları hemoglobini eritrositleri lizise uğratarak farklı bir kanalda ölçmektedir (1). Oda ısısındaki tüp (9.2 g/dl) ve 37°C'deki tüp (9.3 g/dl) arasında hemoglobinin düzeylerinde fark bulunmadı.

Sonuç olarak, hemogram analizinde parametrelerin birbiri ile uyumsuzluğu fark edildiğinde öncelikle hemogram tüpünde aglutinasyon varlığı kontrol edilmelidir. Bu durumda soğuk aglütininin hastalığı akla gelmeli, tüp benmari'de 37°C'de bekletildikten sonra zaman kaybetmeden otomatize hemogram cihazında tekrar çalışılmalıdır. Böylece yeni numuneye gerek duyulmadan hastanın vakit kaybetmeden doğru tanı alması sağlanarak yanlış tedavilerin önüne geçilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Neff TA. Autoimmune Haemolytic Anaemias. Wintrobe's Clinical Haematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2003;1157-82.)
2. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. Blood 2013;122(7):1114- 21.)
3. Zilow G, Kirschfink M, Roelcke D. Red cell destruction in cold agglutinin disease, Transfusion Medicine And Hemotherapy 1994 ; 21 (6) : 410 – 415)
4. Kulaksızoğlu S ve ark. , Soğuk Aglütinin hastalığında Tam Kan Sayımı, Türk Klinik Biyokimya Derg 2015; 13(2): 69-73
5. Berentsen S, Beiske K, Tjonnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: An update on the pathogenesis, clinical features and therapy. Haematology. 2007; 12(5): 361-70.
6. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients Haematologica. 2006 Apr;91(4):460-6.
7. Lodi G, Resca D, Reverberi R. Fatal cold agglutinin-induced haemolytic anaemia: a case report. Journal of Medical Case Reports. 2010, 4:252.
8. Nydegger UE, Kazatchkine MD, Miescher PA. Immunopathologic and clinical features of hemolytic anemia due to cold agglutinins. Semin Hematol 1991;28(1):66-77.
9. Dacie JV. The Haemolytic Anaemias. In: The Auto-immune Haemolytic Anaemias. 3rd ed. Vol. 3. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1992:502-520.