

Overzichten

Acute hemolyse door koude-agglutinenen: een vorm van immuungemedieerde hemolytische anemie veroorzaakt door auto-antistoffen

D.W. SWINKELS¹, J.L. WILLEMS¹ en B.A. van DIJK²

Acute hemolytische anemie op basis van koude-agglutinenen is een verworven hemolytische anemie waarbij tijdens of na een infectie auto-antistoffen gevormd worden die gericht zijn tegen de eigen erythrocyten. Bij lage temperatuur veroorzaken deze auto-antistoffen agglutinatie van de erythrocyten gevolgd door hemolyse door complement binding en active-ring. Spontane agglutinatie van de rode cellen in buis of bloeditstrijkje vormt een belangrijke aanwijzing voor de diagnose; de positieve directe antiglobuline-test en een verhoogde titer van koude-agglutinenen maken deze definitief. Het klinisch beeld is meestal mild en self-limiting maar kan ook gecompliceerd verlopen. Tijdige behandeling bestaande uit bloedtransfusies en eventueel antibiotica is dan geïndiceerd.

Koude-agglutinenen zijn koude auto-antistoffen die gericht zijn tegen oppervlakte-antigenen van de erythrocyten met als gevolg dat deze bij lage temperatuur kunnen agglutineren. Deze reactie gaat vaak samen met complementbinding, gevolgd door hemolyse. Deze koude-agglutinenen autoimmuun hemolytische anemie (AIHA) kan worden onderverdeeld in primaire (idiopathische) en secundaire vormen. Van deze secundaire vorm kan een chronische en een acute hemolytische anemie worden onderscheiden (1,2). Deze laatste vorm van hemolytische anemie komt niet vaak voor. Het ziektebeeld kan optreden als complicatie van bijvoorbeeld atypische pneumonie door *Mycoplasma pneumoniae* en bij mononucleosis infectiosa (3-7). Het klinisch beeld is meestal mild met spontaan herstel binnen enkele weken maar hoeft niet altijd onschuldig te verlopen (8-10). Daarom is het ons inziens van belang dat een medicus bij icterus en anemie bij een patiënt met een klinisch doorge-maakte infectie bedacht is op auto-hemolyse op basis van koude-antistoffen. Daarnaast is het belangrijk dat analisten en klinisch chemici de agglutinatie van bloed in buis of op uitstrijkglasje en de afwijkende maar kenmerkende elektronische telling van de ery-

throcyten (11,12) als zodanig herkennen. In het navolgende willen we daarom de plaats van de door koude-agglutinenen veroorzaakte hemolytische anemie binnen de totale groep van hemolytische anemieën aangeven om vervolgens de klinische, diagnostische, pathofysiologische en de therapeutische aspecten van dit bloedklonterend ziektebeeld te bespreken.

Indeling van hemolytische anemieën

Men spreekt van een hemolytische anemie wanneer de anemie veroorzaakt wordt door een afname van de gemiddelde levensduur van de erythrocyten.

Een hemolytische anemie dient in de differentiaal diagnose te worden opgenomen wanneer naast het verlaagde Hb-gehalte, het LD-gehalte en het aantal reticulocyten is verhoogd.

De hemolytische anemie kan aangeboren zijn of verworven (tabel 1) (13). De aangeboren vormen kunnen veroorzaakt worden door membraan- of enzymdefecten van de erythrocyten of door abnormale vormen van hemoglobine. Van de verworven hemolytische anemieën vormt de immuungemedieerde de belangrijkste groep. Daarnaast onderkennen we de verworven hemolytische anemieën veroorzaakt door traumatische factoren bij bijvoorbeeld hartklepprothesen maar ook bij afwijkingen aan de kleine bloedvaten, de zogenaamde micro-angiopathische hemolytische anemie en de mars-hemoglobinurie. Verder kan een verworven hemolytische anemie veroorzaakt worden door infectieuze micro-organismen, door chemicaliën, geneesmiddelen, slangegif en door warmte bij ernstige verbranding. Ook de paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een verworven vorm van hemolytische anemie (14).

De antistoffen die voor de immuungemedieerde hemolytische anemie verantwoordelijk zijn kunnen onderverdeeld worden in twee hoofdgroepen, waaronder ten eerste de allo-antistoffen, die bijvoorbeeld een rol spelen bij transfusiereacties, en ten tweede de auto-antistoffen, die gericht zijn tegen de eigen erythrocyt (tabel 1) (13,15). Zowel de allo- als de auto-antistoffen die aan de erythrocyt van de patiënt gebonden zijn worden aangetoond met een directe antiglobuline-test, ook wel Coombs-test genoemd (figuur 1). Tot de auto-immuun hemolytische anemie kan ook de door een geneesmiddel geïnduceerde vorming van antistoffen, de zogenaamde geneesmiddel geassocieerde immuunhemolytische anemie, gerekend worden. De voor deze vorm van hemolytische anemie

Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium¹ en Afdeling Universitaire Transfusie Dienst², Academisch Ziekenhuis St. Radboud Nijmegen.

Correspondentie: Mw. Dr. D.W. Swinkels, Academisch Ziekenhuis St. Radboud, Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Ingekomen: 01.07.94.

Tabel 1. Indeling van hemolytische anemie

Congenitaal	Verworven	
<i>Membraandefecten</i> Erfelijke sferocytose Erfelijke elliptocytose	<i>Immuun-hemolytische anemie</i> Allo-immuun - Hemolytische transfusiëreactie - Hemolytische ziekte van de pasgeborene	<i>Infectieuze agentia</i> Plasmodium (malaria) Toxoplasma Clostridium Welchii
<i>Enzymdefecten</i> G6PD deficiëntie Pyruvaat kinase deficiëntie	Auto-immuun (AIHA) - Warmte-antistoffen* - Koude-antistoffen* - Paroxysmale koude-hemoglobinurie (PCH)*	<i>Overige</i> Geneesmiddelen Chemicaliën Slangegif Ernstige verbranding Hypersplenisme Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH)
<i>Hemoglobinedefecten</i> Hemoglobinopathie - HbS (sikkelcelziekte) - HbC Thalassemie	<i>Traumatische factoren</i> Cardiovasculaire prothesen Micro-angiopathisch - Trombotisch trombocytopenische purpura - Hemolytisch-uremisch syndroom - Meningococcensepsis - Pre-eclampsie - Gedissemineerde intravasale stolling Mars-hemoglobinurie	

* zie tabel 2

verantwoordelijke mechanismen kunnen als volgt worden samengevat:

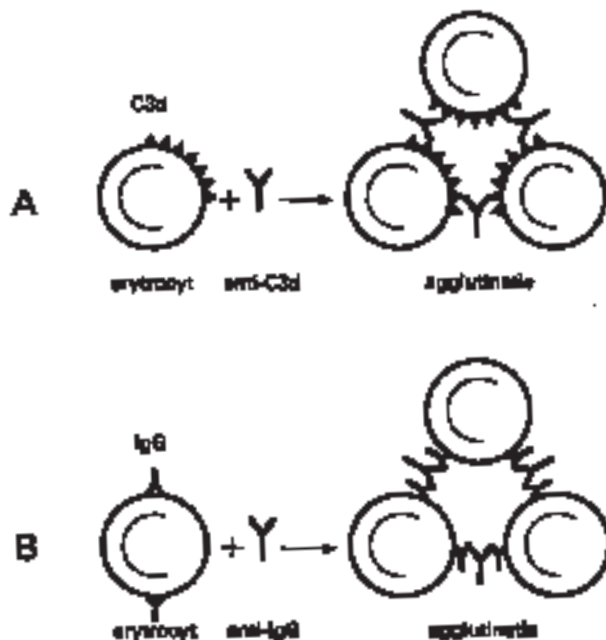
- vorming van antistoffen gericht tegen het geneesmiddel-erythrocyt-complex (bij b.v. hoge doses penicilline)
- complementbinding aan het geneesmiddel-eiwit-antistof-complex met de erythrocyt (b.v. rifampicine, fenacetine)
- vorming van antistoffen gericht tegen een antigeen van de eigen erythrocyt (met name bij methylropa).

Indeling auto-immuun hemolytische anemie

Aan de hand van de optimumtemperatuur voor reactie met erythrocyten kan men de auto-antistoffen onderverdelen in het warme-type en het koude-type, respectievelijk 37 °C en 4 °C (2, 13). De auto-immuun hemolytische anemieën worden in ongeveer 70% van de gevallen veroorzaakt door warmte-antistoffen. Er kan een primaire of idiopathische vorm en een secundaire vorm van door warmte-antistoffen veroorzaakte AIHA worden onderscheiden (tabel 2). De secundaire vorm kan met name geassocieerd zijn met lymfoproliferatieve aandoeningen, waaronder chronische lymfatische leukemie, ziekte van Hodgkin, non-Hodgkin lymfomen en het multipole myeloom (ziekte van Kahler), collageenziekten, waaronder met name SLE en reumatoïde artritis. Het klinisch beeld van de warmte-antistof AIHA kan sterk variëren. De hemolyse ontstaat meestal geleidelijk in de loop van enkele maanden, soms echter is er sprake van acute hemolyse met ernstige anemie en icterus.

In ongeveer 25% van de patiënten met een AIHA liggen koude-antistoffen hieraan ten grondslag. Ook bij deze vorm van AIHA kan men een primaire en een secundaire vorm onderscheiden (tabel 2) (1,2,13). De primaire vorm heeft een chronisch beloop, met een milde of ernstige hemolyse, en een piekincidentie na het 50^e levensjaar. De secundaire vorm kan voorkomen in een chronische milde vorm bij maligne lymfoproliferatieve aandoeningen, waarbij koude-

agglutinenen monoonaal zijn en titers tot 10⁶ kunnen voorkomen, en in een acute voorbijgaande vorm bij met name virale infecties, waarbij de koude-agglutinenen meestal polyclonaal zijn en titers tot 20.000 beschreven zijn en waarvan vooral die veroorzaakt door *M. pneumoniae* en het Epstein-Barr virus berucht zijn, maar weinig voorkomen (3-7, 16-21). Deze acute voorbijgaande vorm van koude-agglutinenen AIHA zal hieronder verder worden besproken. Zelden komt de door koude-agglutinenen veroorzaakte hemolyse voor bij niet virale infecties waaronder



Figuur 1. De directe antiglobuline-test voor detectie van aan de erythrocyt gebonden complementfactoren, bijvoorbeeld C3d (A), of immunoglobulinen, bijvoorbeeld IgG (B).

De erythrocyten van de patiënt agglutineren wanneer het van konijnen afkomstige anti-humaan-complement (C3d) serum of anti-humaan-IgG serum bruggen vormt tussen de respectievelijk met complement of met IgG gesensibiliseerde erythrocyten van de patiënt.

Tabel 2. Indeling van auto-immuun hemolytische anemie

<i>Warmte auto-immuun hemolytische anemie</i>	
Primair (idiopathisch)	
Secundair	
	Lymfoproliferatieve ziekten
	Collageenziekten
	Overige oorzaken
<i>Koude auto-immuun hemolytische anemie</i>	
Primair (idiopathisch)	
Secundair	
	Lymfoproliferatieve ziekten (chronisch)
	Infecties (acuut)
	Mycoplasma pneumoniae
	Mononucleosis infectiosa
	Andere
<i>Paroxysmale koude-hemoglobinurie</i>	
Geassocieerd met tertiaire lues	
Post-virale infectie	

die veroorzaakt door spirocheten, protozoën, *Listeria*, *Legionella* en *E.Coli* (9,16). Het is maar zelden dat bij de ernstige acute vormen van hemolyse geen duidelijk onderliggend lijden wordt gevonden (8,10,22). Daarnaast is paroxysmale koude hemoglobinurie (PCH) verantwoordelijk voor ongeveer 5 % van de patiënten met AIHA. PCH wordt veroorzaakt door een bijzondere vorm van koude-antistoffen: de zogenaamde bifasische hemolysinen ofwel Donath-Landsteiner-antistoffen (14,15). Deze binden aan de erythrocyten van de patiënt bij lage temperaturen. Wanneer vervolgens de temperatuur stijgt wordt ook complement aan de cellen gebonden en treedt hemolyse op. Deze vorm van AIHA wordt gezien in een chronische vorm bij tertiaire lues, en in een acute voorbijgaande vorm bij virale infecties vooral bij kinderen.

Acute auto-immuun hemolytische anemie veroorzaakt door koude- agglutinenen

Klinische verschijnselen

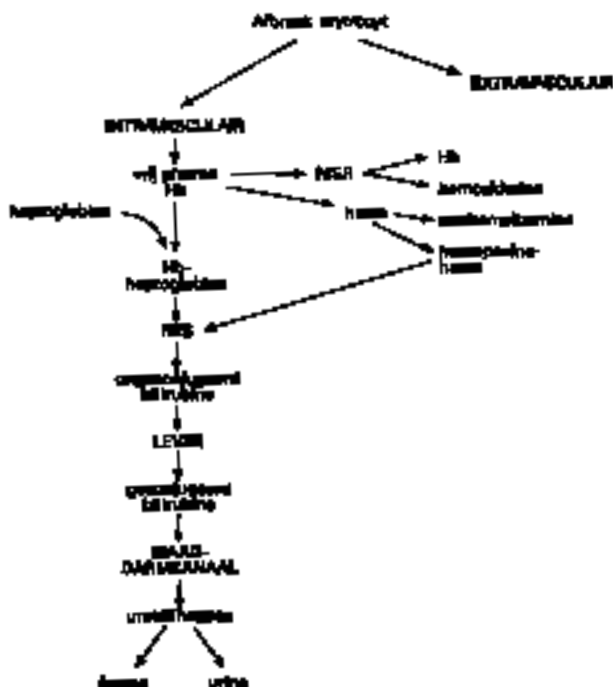
Het klinische beeld bij de acute vorm van de koude-agglutinenen AIHA is meestal mild met spontaan herstel binnen enkele weken. Men moet echter bedacht zijn op de mogelijkheid van een fataal beloop van deze vorm van hemolyse (8,10). De ernst van het klinisch beeld wordt onder meer bepaald door de titer van de antistof, zijn affiniteit voor rode cellen, zijn complement bindende activiteit en met name door zijn zogenaamde "thermal amplitude", de hoogste temperatuur waarbij nog agglutinatie detecteerbaar is (17).

Bij een acute koude-agglutinenen AIHA ontstaan in aansluiting op een klinisch infect symptomen samenhangend met het beeld van een acute hemolytische anemie. De snelle daling van het hemoglobine geeft een progressieve moeheid, bleekheid en palpitaties. De patiënt wordt icterisch en de urine donker van kleur door de aanwezigheid van urobilinogeen. In de aanwezigheid van koude-antistoffen kan er acrocyanose of het Raynaud fenomeen optreden en zelden gangreen van de huid (9, 18). Dit wordt veroorzaakt

door de obstructie van de perifere circulatie door de door koude veroorzaakte agglutinatie van de rode bloedcellen.

Laboratorium diagnostiek

De diagnose is behalve op het klinische beeld ook gebaseerd op de laboratoriumuitslagen, die passen bij een door koude-agglutinenen veroorzaakte acute intravasculaire hemolyse, met agglutinatie van de erythrocyten in de koude door de aanwezigheid van koude-antistoffen gericht tegen de erythrocyten. De ernstige intravasculaire afbraak van de erythrocyten veroorzaakt in het bloed een laag Hb-gehalte, een verhoogd LD, een verhoogd totaal en indirect bilirubine, verlaagd haptoglobine en hemopexine, en een bruine kleur van het serum (figuur 2). Bij hemolyse worden de erythrocyten in de circulatie afgebroken. Het hemoglobine dat vrijkomt wordt in eerste instantie aan het serumeiwit haptoglobine gebonden. Dit complex wordt door het reticulo-endotheliale systeem (RES) verwijderd en het gehalte aan vrij haptoglobine daalt. Als de hemoglobinebindingscapaciteit van haptoglobine wordt overschreden, wordt vrij hemoglobine in het plasma aangetroffen. Dit vrije hemoglobine wordt door de glomeruli gefiltreerd en als de terugresorptiecapaciteit van de tubuluscellen wordt overschreden, verschijnt er hemoglobine in de urine. Na terugresorptie wordt ijzer uit hemoglobine opgeslagen als ferritine en hemosiderine en grotendeels via de afgestoten tubuluscellen geloosd. Het hemosiderine kan dan in het urinesediment aangetoond worden. In het plasma wordt hemoglobine omgezet in methemoglobine, waarna de geoxydeerde haemgroep zich van het globine kan afsplitsen en aan zowel het plasma-eiwit hemopexine als aan albumine, onder de vorming van methemalbumine, wordt gebonden. Ook het hemopexine-haem-complex wordt door het RES



Figuur 2. Afbraakproducten van de erythrocyt

uit de circulatie verwijderd, waarbij het vrije hemopexine daalt. Het hemopexine-haem-complex samen met het methemalbumine kunnen het plasma van de patiënt een typische bruinige kleur geven. Binnen het RES wordt het hemoglobine afgebroken tot bilirubine en kan vervolgens bij ernstige hemolyse via lever, gal en darm in urine en faeces als urobilinogeen worden aangetoond (figuur 2).

Het beenmerg tracht de door de hemolyse teweeggebrachte anemie te compenseren. Deze toegenomen hematopoïese kan gezien worden in het perifere bloedbeeld aan met name het verhoogde aantal reticulocyten, maar ook aan de aanwezigheid van normoblasten, leucocytose en trombocytose.

Koude-agglutinenen zijn antistoffen, als regel van het IgM-type, die aan het oppervlak van erythrocyten binden en daarmee agglutinatie teweegbrengen. Het zijn zogenaamde complete antistoffen. Deze agglutinatie van de rode cellen in een bloeduitstrijkje of zelfs al in de buis direct na venapunctie vormt een belangrijke aanwijzing voor de diagnose. Deze agglutinatie kan ook verstoring geven van de elektronische telling van de erythrocyten bij kamertemperatuur. De micro-agglutinatoren van erythrocyten worden als aparte cellen geteld waardoor het mean cell volume (MCV) en de mean cell hemoglobin concentration (MCHC=Hb/Ht) fout verhoogd en het aantal rode bloedcellen (RBC) en het hematocriet (Ht=MCVxRBC) fout verlaagd worden weergegeven (11,12).

Koude-antistoffen zijn niet alleen in staat erythrocyten te agglutineren maar ze ook te hemolysen door complement binding en activering bij lage temperaturen en bij een hoge "thermal amplitude" zelfs al bij 37 °C. Het complement kan deze hemolyse veroorzaken door zowel directe lysis van de erythrocyten als door fagocytose van het koude-antistof/complement-erythrocyten-complex door milt en lever macrofagen. Door interactie met de macrofaag kan de met immunoglobulinen en/of complement beladen erythrocytemembraan beschadigd worden en, zonder dat er fagocytose optreedt, als sferocyt (een microcytaire en hyperchrome erythrocyt) opnieuw de circulatie betreden. Enige vorm van sferocytose is dan ook karakteristiek voor AIHA; bij warmte-AIHA vaak duidelijker aanwezig dan bij koude-AIHA.

De aan de erythrocyt gebonden auto-antistoffen toont men aan met de directe antiglobuline-test (figuur 1). Bij deze test worden de erythrocyten gewassen, vervolgens wordt er antiglobuline-serum (konijnenserum dat antistoffen tegen humaan globuline en complement bevat) toegevoegd. Er treedt agglutinatie op wanneer er antistoffen of complementfactoren op de erythrocyten zitten. In screeningsprocedures wordt meestal een breed spectrum, ofwel polyspecifiek (bevat meestal polyclonaal anti-IgG en monoclonale antistoffen tegen complementfactoren) antiglobuline-serum gebruikt (15). Bij een AIHA veroorzaakt door koude-agglutinenen vindt men hierbij in het algemeen een positieve reactie met polyspecifiek antiglobuline-serum, een negatieve reactie met anti-IgG serum en een positieve reactie met anti-complement serum. Wanneer de hemolyse ernstig is moet men rekening houden met lage concentraties van met antistof en/of

complement beladen erythrocyten, die immers door lysis en fagocytose uit de circulatie zijn verwijderd. Het IgM koude-agglutinine zelf wordt slechts zelden op de erythrocyt gedetecteerd. Dit wordt veroorzaakt doordat in vitro, bij het wassen van de erythrocyten, de koude-agglutinenen dissociëren van de rode cellen, in tegenstelling tot het complement (17). Daarnaast bevatten de meeste polyspecifieke antiglobulinesera slechts weinig of geen anti-IgM. Daartoe is ook geen reden; immers de binding van complement aan de erythrocyt wordt vaak gevoeliger aangetoond dan die van IgM omdat hechting van elk antistofmolecuul aan de erythrocyt vaak aanleiding geeft tot de binding van vele complementmoleculen (15).

De vrije, niet-gebonden, koude-agglutinenen zijn wèl goed aantoonbaar in het serum van de patiënt: de koude-agglutinenen titer van het serum kan bepaald worden. De specificiteit zal worden benoemd als anti-I wanneer de antistoffen sterker met volwassen erythrocyten reageren en als anti-i wanneer ze sterker met neonatale erythrocyten reageren. Meestal zijn de koude-agglutinenen gericht tegen het I-antigeen zoals bij infecties met *M. pneumoniae*, soms tegen het i-antigeen van de erythrocyt zoals bij bijvoorbeeld mononucleosis (6,7,16,17,19-21). De koude-agglutinenen bij deze postinfectieuze acute AIHA zijn meestal polyclonaal; bij *M. Pneumoniae* zijn de lichte ketens vaak van het type κ (18-21).

Differentiaaldiagnose

De klinische en laboratorium gegevens wijzen meestal eenduidig in de richting van de diagnose. Door medicatie veroorzaakte immuun hemolytische anemie geeft geen hoge koude-agglutinenen titers. Warmte-antistof AIHA en aangeboren hemolytische anemie veroorzaken in de meeste gevallen chronische hemolyse. Paroxysmale koude hemoglobinurie, paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) en mars-hemoglobinurie geven met name hemolyse-episodes (14). Bij uitgebreide acrocyanose of zelfs gangreen moet gedifferentieerd worden tussen cryoglobulinemie en de ziekte van Raynaud al dan niet in associatie met andere reumatische ziekten.

Behandeling

Het klinisch beloop bij de meeste patiënten met het beeld van een acute koude-agglutinenen AIHA is mild met spontaan herstel en behoeft geen speciale behandeling. De behandeling kan dus veelal expectatief zijn (2,18). Opwarmen van de patiënt kan bij lichte vormen van hemolyse bij een lage "thermal amplitude" het klinisch beeld verbeteren. Verdere behandeling dient alleen te geschieden bij een snel dalend Hb-gehalte en zeker bij orgaanfalen. Dan dienen bloedtransfusies gegeven te worden. Met de transfusies moet men terughoudend zijn omdat er complicaties kunnen optreden (18, 23). Ten eerste zal ook het donorbloed door de patiënt worden afgebroken. Meestal zijn de koude-agglutinenen immers van het anti-I type en compatibel (ii) donorbloed is niet verkrijgbaar. Er wordt daarom geadviseerd het donorbloed langzaam toe te dienen of te verwarmen voor toediening (20). Ten tweede is in de aanwezigheid

van auto-antistoffen tegen het I-antigeen de detectie van allo-antistoffen niet eenvoudig; in de kruisproef zullen immers ook de donor-I-erythrocyten worden geagglutineerd. Vooral bij de patiënten met een voorgeschiedenis van graviditeit(en) dan wel transfusies kan dit onderscheid van belang zijn. In acute situaties moet men echter genoeg nemen met onvolledig gekruist of zelfs ongekruist bloed.

Naast de behandeling met antibiotica in de aanwezigheid van een klinisch infect, het opwarmen van de patiënt en het geven van bloedtransfusies is er voornog geen rationele therapie voorhanden voor de behandeling van ernstige acute polyclonale koudeagglutinenen AIHA: het nut van plasmaferese is nooit duidelijk aangetoond (24,25), voor glucocorticoiden zijn slechts incidentele klinische (26) en experimentele (27) aanwijzingen voor een therapeutisch effect en voor alpha-interferon is eenmalig een goede respons beschreven maar dan bij een primaire chronische (en monoclonale) vorm van de koude-agglutinenen AIHA (28).

Literatuur

- Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. Haematology. McGraw-Hill Inc, 4th ed, 1990.
- Dacie J. The haemolytic anaemias. Volume 3: The autoimmune haemolytic anaemias. Churchill Ltd, 3rd ed, 1992.
- Punt K, Verloop MC. Een geval van acute haemolytische anemie bij mononucleosis infectiosa. Ned Tijdschr Geneesk 1955; 99: 3128-3130.
- Feizi T. Cold agglutinins, the direct Coombs' test and serum immunoglobulins in Mycoplasma pneumoniae infection. Ann Ny Acad Sci 1967; 143: 801-812.
- Jacobson LB, Longstreth GF, Edgington TS. Clinical and immunological features of transient cold agglutinin hemolytic anemia. Am J Med 1973; 54: 514-521.
- Murray HW, Masur H, Senterfit LB, Roberts RB. The protean manifestations of Mycoplasma pneumoniae infections in adults. Am J Med 1975; 58: 229-242.
- Hossaini AA. Anti-i in infectious mononucleosis. Am J Clin Pathol 1970; 53: 198-203.
- Seldon W, Isbister JP, Raik E, Biggs JC. A fatal case of cold autoimmune hemolytic anemia. Amer J Clin Pathol 1980; 73: 716-717.
- Poldre P, Pruzanski W, Chiu HM, Dotten DA. Fulminant gangrene in transient cold agglutininemia associated with Escherichia coli infection. Can Med Assoc J 1985; 132: 261-263.
- Rousey SR, Smith RE. A fatal case of low titer anti-PR cold agglutinin disease. Am J Hematol 1990; 35: 286-287.
- Hattersley PG, Gerard PW, Caggiano V, Nash DR. Erroneous values on the model S Coulter counter due to high titer cold autoagglutinins. Am J Clin Pathol 1971; 55: 442-446.
- Kohse KP, Wisser H. Antibodies as a source of analytic errors. J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28: 881-892.
- Petz LD, Garrati G. Acquired immune hemolytic anemias. Churchill Livingstone, New York. 1980.
- Formijne P. Verschijnenselen en vormen van paroxysmale haemoglobinurie. Ned Tijdschr Geneesk 1940; 84: 3394-3402.
- Overbeeke MAM, Engelfriet CP. Bloedgroepen-onderzoek theorie en praktijk. Bohn, Scheltema en Holkema B.V., Utrecht, 1989.
- Pruzanski W, Katz A. Cold agglutinins-antibodies with biological diversity. Clin Immunol Rev 1984; 3: 131-168.
- Pruzanski W, Shumak KH. Biological activity of cold-reacting autoantibodies. N Engl J Med 1977; 297: 538-542.
- Pruzanski W, Shumak KH. Biological activity of cold-reacting autoantibodies. N Engl J Med 1977; 297: 583-589.
- Roelcke D. Cold agglutination. Trans Med Rev 1989; 2: 140-166.
- Silverman GJ, Chen PP, Carson DA. Cold agglutinins: specificity, idiotype and structural analysis. Chem Immunol 1990; 48: 109-125.
- Nydegger UE, Kazatchkine MD, Miescher PA. Immunopathologic and clinical features of hemolytic anemia due to cold agglutinins. Sem Hemat 1991; 28: 66-77.
- Conn, HO. Acute hemolytic anemia, cryoglobulinemia and cold agglutination. N Engl J Med 1955; 253: 1011-1013.
- Rosenfield RE, Jagathambal. Transfusion therapy for autoimmune hemolytic anemia. Sem Hemat 1976; 13: 311-321.
- Taft EG, Propp RP, Sullivan SA. Plasma exchange for cold agglutinin hemolytic anemia. Transfusion 1977; 17: 173-176.
- Brooks BD, Steane EA, Sheehan RG, Frenkel EP. Therapeutic plasma exchange in the immune hemolytic anemias and immunological thrombocytopenic purpura. Prog Clin Biol Res 1982; 106: 317-329.
- Schreiber AD, Herskovitz BS, Goldwein M. Low-titer cold-hemagglutinin disease; mechanism of hemolysis and response to corticosteroids. N Engl J Med 1977; 296: 1490-1494.
- Atkinson JP, Schreiber AD, Frank MM. Effects of corticosteroids and splenectomy on the immune clearance and destruction of erythrocytes. J Clin Invest 1973; 52: 1509-1517.
- O'Connor BM, Clifford JS, Lawrence WD, Logue GL. Alpha-interferon for severe cold agglutinin disease. Ann Int Med 1989; 111 (3): 255-256

Summary

Acute hemolytic anemia due to cold agglutinins: a hemolytic anemia caused by autoantibodies. Swinkels DW, Willems JL and Dijk BA van. Ned Tijdschr Klin Chem 1995; 20: 162-166. Acute hemolytic anemia due to cold agglutinins is an acquired hemolytic anemia complicating infections by the production of autoantibodies that bind to the antigens of autologous red cell surface, causing their agglutination at low temperatures. This reaction is often accompanied by complement fixation and subsequent hemolysis. Massive agglutination when blood is drawn into a syringe or red cell agglutination in the blood film point to the diagnosis; a positive direct antiglobulin test and an increased cold agglutinin titer make it definite. The clinical picture is mostly mild and self-limiting. Rarely, however, this type of hemolytic anemia has a more complicated, even fatal, course. A timely treatment consisting of bloodtransfusions and/or antibiotics is then indicated.

Keywords: cold agglutinin, hemolysis, anemia