

Mini Derleme: Soğuk Aglütinin Hastalığı

A Mini Review on Cold Agglutinin Disease

Ekin KIRCALI¹ ID, Selami Koçak TOPRAK² ID, Pervin TOPÇUOĞLU² ID

¹ Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Soğuk aglütinin hastalığı (SAH), eritrosit I/i antijenlerine karşı oluşan Ig M tipindeki antikörlerin, soğukta bağlanması nedeniyle görülen otoimmün bir hemolitik anemidir. SAH vücutta parmak uçları, kulak ve burun ucu gibi soğuk bölgelerde eritrosit aglütinasyonuna ve hemolitik anemiye bağlı semptomlara sebep olabilir. Alta yatan malign ya da benign bir hastalık olmadığında birincil SAH adını alır; oldukça nadirdir ve toplumda görülme sıklığı 16/1.000.000 olarak bildirilmiştir. Alta yatan enfeksiyonlara, otoimmün hastalıklara ya da lenfoproliferatif hastalıklara bağlı gelişirse hastalığa ikincil soğuk aglütinin sendromu (SAS) denmektedir. Hastalığın tanısında hemoglobin/hematokrit uyumsuzluğu, çevre kanı yayması ve soğuk aglütinin varlığının gösterilmesi yer alır. Tedavide, semptomları ve hemolizi azaltmak için soğuktan kaçınmak önemlidir. Antikör üretimini azaltmada en etkili ilaçlardan biri rituksimabtır ve rituksimab, tek başına ya da bendamustinle, steroidlerle, interferonla, fludarabinle birlikte uygulanabilir. Ağır hemoliz, acil tedavi ihtiyacı gibi durumlarda da intravenöz immünglobulinler, plazmaferez gündeme gelebilir. SAS'de tedavi, alta yatan sebebin tedavisidir.

Anahtar Kelimeler: Soğuk aglütinin hastalığı; hemoliz; lenfoma; anemi

ABSTRACT

Cold agglutinin disease (CAD) is an autoimmune hemolytic anemia that occurs due to the binding of IgM type antibodies to erythrocyte I/i antigens at colder temperatures. CAD may cause symptoms related to erythrocyte agglutination and hemolytic anemia in colder parts of the body such as fingertips, ear and nose tip. When no underlying malignant or benign disease is present, it is called primary CAD, which is quite rare. Prevalence of primary CAD has been reported to be 16/1.000.000. If CAD occurs due to underlying infections, autoimmune diseases or lymphoproliferative disorders, then it is called secondary cold agglutinin syndrome (CAS). Diagnosis of CAD requires hemoglobin/hematocrit discordance, erythrocyte agglutinins on peripheral blood smear, and the presence of cold agglutinin. It is important to avoid cold to reduce symptoms and hemolysis. One of the most effective drugs in reducing antibody production is rituximab, which can be administered alone or in combination with bendamustine, steroids, interferon, and fludarabine. In cases with severe hemolysis and need for urgent treatment, intravenous immunoglobulins, sutimlimab and plasmapheresis may be considered. Treatment of CAS consists of the underlying cause.

Key Words: Cold agglutinin disease; hemolysis; lymphoma; anemia

GİRİŞ

SAH, normal vücut sıcaklığının altındaki sıcaklıklarda, eritrositlerdeki I ve i antijenlerine karşı gelişen bir otoimmün hemolitik anemidir (1). Tüm otoimmün hemolitik anemilerin %15-20'sini oluşturduğu düşünülmektedir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerde görülme sıklığının yaklaşık iki katıdır. Alta yatan herhangi bir hastalık yokluğunda birincil SAH; enfeksiyonlara, otoimmün hastalıklara, maligniteleri bağlı hastalık geliştiğindeyse ikincil SAS adı kullanılır (1). Toplumun neredeyse tamamında "I"

Makale atfı: Kircali E, Toprak SK, Topçuoğlu P. Mini derleme: Soğuk Aglütinin hastalığı. LLM Dergi 2023;7(3):87-91.

Yazışma Adresi

Ekin KIRCALI

Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara-Türkiye

Geliş: 26.09.2023 - **Kabul:** 13.10.2023

E-posta: ekinkircali@gmail.com

pozitifken % 1'inde de "i" pozitifdir (bu kişilere I negatif bireyler de denir). SAH'de bu antijenlere karşı çoğunlukla IgM yapısında antikorlar gelişir. Fizyolojik vücut sıcaklığında, bu IgM eritrosit yüzeyine bağlanmazken, vücutta daha soğuk olan uç bölgelerindeki kan dolaşımında bağlanır ve C3b'yi hücre yüzeyine bağlayan kompleman kaskadını aktive eder. C3b kaplı eritrositler, karaciğerin Kupffer hücrelerinde fagosite edilir ve hücre dışı hemoliz başlar (2). Fagosite edilmeyen eritrositler vücut sıcaklığı normale döndüğünde, IgM eritrositlere bağlandığı yerden ayrılabilir da C3b bağlı kalır. Direkt antiglobulin testiyle (direkt Coombs) C3b yüzeyinin C3d'ye bölünmesi gösterilebilir, yani Coombs testi kompleman için pozitifleşir.

Birincil SAH oldukça nadirdir ve toplumda görülme sıklığı 16/1.000.000 olarak bildirilmiştir (3). İkincil SAS'nin görülme sıklığına dair verilerden literatürdeki çeşitli çalışmalardan gelmektedir; örneğin 217 Waldenström makroglobulinemisi hastasıyla yapılmış bir çalışmada, vakaların %5'inde soğuk aglütininin gösterilmiş, %1.5'indeyse soğuk aglütinine bağlı hemolitik anemi görülmüştür (4). İkincil SAS'ın en sık sebeplerinden enfeksiyonlarla olan ilgisine dair bir diğer çalışmada, *M. pneumoniae* enfeksiyonu olan 496 hastanın 407'sinde (%82.1) -büyük çoğunluğunda hemolitik anemi görülmemekle beraber- soğuk aglütininin varlığı gösterilmiştir (5). İkincil SAS etiyojisinde ayrıca EBV (enfeksiyöz mononükleozis), varicella, HIV, citrobacter, influenza, adenovirüs ve rubella bulunur (6-12). İkincil SAS etiyojisinde yer alan otoimmün hastalıklar da sistemik lupus eritematozus, skleroderma, romatoid artrit şeklinde sıralanabilir (13-16).

Hematolojik malignitelerden lenfomalar, Waldenström makroglobulinemisi, kronik lenfositik lösemi ikincil SAS'ye sebep olabilir. Crisp ve arkadaşları soğuk aglütininin hastalığı olan 78 hastayla yaptıkları çalışmalarında, hastaların %40'ında lenfoma, %17'sinde Waldenström makroglobulinemisi, %8'indeyse kronik lenfositik lösemi tanısını göstermişlerdir (17). Swiecicki ve arkadaşları soğuk aglütininini olan 89 hastayla yaptıkları çalışmalarında hastaların %78'inde hematolojik bir malignite (% 47'sinde önemi belirsiz monoklonal gamopati, %9'unda belirsiz lenfoproliferatif hastalık, %9'unda B hücreli lenfoma, %4'ünde kronik lenfositik lösemi) tespit etmiştir (18). Hematolojik kanserler dışında solid organ kanserlerinde de ikincil SAS vakaları bildirilmiş olmakla beraber bunlar rastlantısal birliktelikler olabilir.

Klinik Görünüş ve Tanı

Hastaların birçoğunda semptom görülmez; birçok birey soğuğa maruz kalana kadar antikor varlığından habersizdir; ancak kimi hastalarda soğuk kaynaklı semptomlar vardır. Bunlar akrosiyanoz, livedo retikularis, Raynaud fenomeni, parmak uçlarında ülserler gibi sıralanabilir.

Soğuk ülkelerde, kış mevsiminde SAH tanısı daha sık konmaktadır (19). Bununla birlikte, tanı alan semptomatik hastalarda semptomlar her mevsimde görülebilir. Hastalık geniş bir yaş aralığını etkilese de çoğu hasta 60 yaş üstündedir (20). Hastanın kliniğinde en sık görülen bulgular aşağıdaki gibi sıralanabilir (21):

- Hafif ya da ağır hemolitik anemi (~ %90 hastada)
- Hemoliz belirteçleri (laktat dehidrogenaz ve indirekt bilirubin artışı, haptoglobin düşüşü, ~ %90 hastada)
- Soğukla ilgili semptom varlığı, özellikle akrosiyanoz (~ %52)
- Soğuk yiyecek ve içecekleri yutarken güçlük ve ağrı
- Raynaud fenomeni.

SAH'de damar dışı hemoliz yaygındır. Hemoliz hafif, kronik ve kompanse olabileceği gibi hastada eritrosit transfüzyonu gerektirecek kadar ağır da olabilir. Hemoliz soğuk havalarda tekrarlayabilir, örneğin literatürde, kışları mevsimsel hemoliz yaşadığı tespit edilmiş bir yol işçisinin vaka bildirisi mevcuttur (22). Hemoliz ateşli, enflamatuvar hastalıkların (nezle, zatürre, ameliyat vb.) alevlenme dönemlerinde de kendini gösterebilir. Hasta bu dönemlerde anemi ilişkili nefes darlığı, bitkinlik, çarpıntı yakınmalarıyla başvurabilir. Hastaların birçoğunda aneminin derecesinden bağımsız bitkinlik görülür (20).

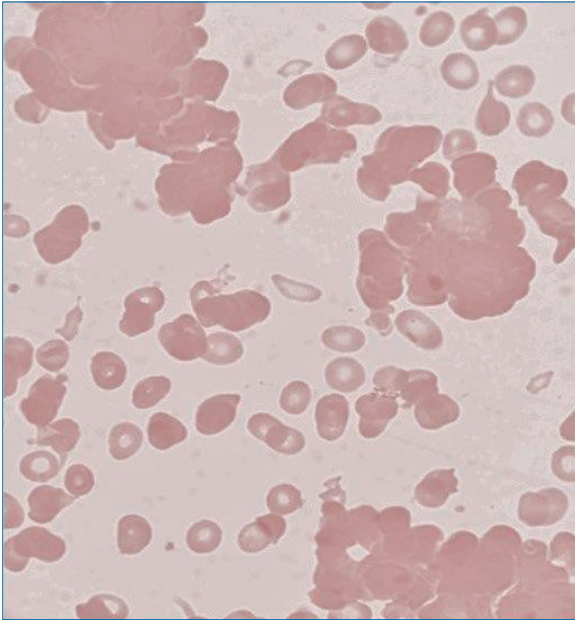
Venöz tromboemboli (VTE), SAH'de görülebilecek bir başka komplikasyondur. Danimarka'da 72 SAH hastasıyla yapılan bir klinik çalışmada VTE sıklığı, SAH olmayan, benzer yaş ve cinsiyetteki popülasyondan yüksek bulunmuştur (23). Altı yüz sekiz hastanın alındığı geriye dönük bir başka çalışmada da, 10 yıllık takipte VTE sıklığı %30 iken, yaklaşık 6.000 kişilik kontrol grubunda %18 bulunmuştur (düzeltilmiş hazard ratio 3.1, %95'lik güven aralığı 2.24-4.3) (24). SAH tedavisi verirken, eşlik eden başka risk faktörleri de varsa VTE profilaksisi verilebilir.

SAH'den şüphelenilen hastalardaki laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir:

Tanıda, C3d için direkt Coombs testi pozitifliğinin, hemoliz kanıtlarının ve 4°C'de $\geq 1/64$ soğuk aglütinin titrelerinin gösterilmesi gerekir. Çevre kanı yaymasında Şekil 1'deki gibi eritrosit aglütinini görür. Tanıdan sonra hastada altta yatan otoimmün, enfeksiyöz ya da malign hastalıkların dışlanmasıdır. Özellikle yaşlı bireylerde, serum protein elektroforezi, immunoglobülin alt tipleri çalışılmalı, mümkünse kemik iliği biyopsisinden akım sitometri de çalışılmalıdır.

Tablo 1. Soğuk aglütinin hastalığında sıklıkla görülen laboratuvar bulguları

Direkt Coombs testi (C3d)	Pozitif
Direkt Coombs testi (IgG)	Negatif
Laktat dehidrogenaz (LDH)	Artar
İndirekt bilirubin	Artar
Haptoglobin	Azalır
Hemoglobin/hematokrit uyumsuzluğu	Pozitif
Serum kompleman aktivitesi	Düşük/normal/yüksek
Soğuk aglütinin	Pozitif
Hemoglobinüri	Negatif
Retikülosit sayısı	Artar
Çevre kanı yayması	Belirgin eritrosit aglütinasyonu

**Şekil 1.** Soğuk aglütinin hastalığında çevre kanında eritrosit aglütinasyonu.

Kriyoglobülinemi, birincil ya da ikincil Raynaud fenomeni SAH'nin ayırıcı tanısında olmakla birlikte bu hastalıklarda soğuk aglütinin ya da otoimmün hemolitik anemi beklenmez. Paroksizmal soğuk hemoglobinüride, anti-P özelliğinde bir IgG antikoruyla ilişkili, soğukla tetiklenen, otoimmünhemolitik bir anemi görülür. Öyküde yakın zamanda geçirilmiş bir viral enfeksiyon bulunur. Laboratuvarda Donath-Landsteiner testi pozitifdir, bağlı olan komplemana karşı Coombs testi pozitif bulunabilir ancak soğuk aglütinin ya çok zayıf pozitif ya da negatiftir (20).

Tedavi ve Takip

Tedavide atılacak ilk adım soğukla ilgili semptomları düzeltme ve soğuktan (musluk suyu, soğuk içecekler, soğuk ortamda çalışma vb.) kaçınmadır. Ayrıca, antikor

üretimini azaltacak tedaviler ve ikincil SAS söz konusuysa altta yatan hastalığın tedavisi de gerekecektir. Bununla birlikte, soğuk aglütinin taşıyan her birey semptom göstermemektedir ve asemptomatik hastalar da tedaviden fayda görmeyecektir. Tedavi endikasyonları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Semptomatik anemi,
- Günlük hayatı etkileyecek bitkinlik,
- Dolaşım bozukluğuyla ilgili semptomlar,
- Altta yatan başka hastalık.

Kompanse hemoliz, derinleşmeyen anemisi olan hastalarda tedavisiz izlem uygun olurken, semptomatik ve ağır anemisi olan hastalara -antikor üretimi azaltılana kadar eritrosit süspansiyonu verilebilir. Monoklonal soğuk aglütinini olan hastalarda, bu klona yönelik tedavi verilir. Hızlı etkinliğe ihtiyaç duyulan, ağır semptomları olan hastalarda, serumdaki IgM'yi ortadan kaldırmak için plazmaferez de kullanılabilir (20). Her değişimde, plazma hacminin 1-1.5 katı hacim kullanılabilir; plazma yerine albüminle değişim yapılırsa hastaya dışardan kompleman yükü verilmemiş olur (25). Damar içi kan ürünleri ve çözeltiler hastaya verilmeden önce, 40°C'yi geçemeyecek şekilde ısıtılmalıdır (1).

Acil durum varlığında, eğer ulaşılabilirse plazmaferez yerine C1s inhibitörü monoklonal antikor sutimlimab tercih edilmelidir (26). Sutimlimab kompleman inhibisyonu yaptığından, bu tedaviden iki hafta önce kapsüllü bakterilere (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, ve *Streptococcus pneumoniae*) karşı aşılama gerekir; acil durumda uygulandıdaysa hasta mümkün olan en kısa sürede aşılanmalıdır (27). Sutimlimab bir kompleman inhibitörü olup SAH'de tek başına tüm semptomları çözebilecek bir ilaç olarak görülmemektedir. Örneğin soğukla tetiklenen semptomlar kompleman ilişkili olmayıp eritrosit aglütinasyonundan kaynaklanır.

Altta yatan hastalık bulunamayan kronik SAH'li hastalarda, düşük dereceli bir lenfoproliferasyonun olduğu kabul edilir. Bu lenfoproliferatif hastalık, çok yavaş ilerleyen, lenfomaya dönüşme olasılığına sahip bir klondan ibarettir ve antikor üretimini hedefleyen tedavilerin belkiğini rituksimab oluşturur:

- Çoklu ilaç rejimlerini tolere edemeyecek bireylerde, rituksimab dört hafta boyunca haftada 375 mg/m² verilebilir.
- Rituksimab'dan iki hafta önce, haftada üç kez 5.000.000 ünite cilt altı interferon alfa başlanıp, ikinci haftadan sonra haftalık rituksimab tedaviye eklenebilir. Bu tedavinin 27 hastada kullanıldığı bir çalışmada yanıt oranı %54 olmuş, bu tedaviye yanıt ortanca 11 ay sürmüştür (28).

- Rituksimabın 375 mg/m² dozunda 1, 29, 57, 85. günlerde, oral fludarabinin 40 mg/m² dozunda 5, 29, 34, 57-61 arası günlerde ve 85-89 arası günlerde verildiği bir çalışmada 29 hastanın %76'sında yanıt alınmıştır. Tahmini ortanca yanıt süresi 66 ayken hastaların %14'ünde dördüncü derece nötropeni (nötrofil < 500/mm³) görülmüş, 13 hastada (%45) fludarabin ya kesilmiş ya da azaltılmıştır (29).
- 28 günlük döngülerle, her döngünün ilk günü 375 mg/m² rituksimab, 1. ve 2. günlerde 90 mg/m² bendamustinden oluşacak şekilde dört kür verilebilir (30). Rituksimab + bendamustin kombinasyonunun rituksimab + fludarabinden daha uzun süreli remisyon sağladığı düşünülmektedir.

Steroidler ve splenektomi SAH'de etkin tedaviler olmayıp ilk sırada tercih edilmezler. Benzer şekilde, intravenöz immünglobulinlerle (ivig) de deneyim sınırlıdır ve SAH'de ivig etkinliği net değildir. Rituksimab içeren tedavilerin etkisi geç görülebilir ve zamanla derinleşebilir. Yukarıda bahsedilen rituksimab içeren bu tedaviler genellikle dört kür verilmektedir ve ilk birkaç kürde yanıt alınmadı diye hastalar yanıtız sayılmamalıdır (20). Tedaviye yanıtız LDH, hemogloblin, indirekt bilirubin, retikülosit sayımı ve IgM düzeyleri takip edilebilir. Takibin ne sıklıkta olacağına hastadaki klinik görünüşün ağırlığına göre klinisyen karar verir. Bir hastada, malign dönüşümün sonucu olarak soğuk aglütinin tespit edilmişse, tedavi yanıtını ya da hastalık nüksünü değerlendirmede soğuk aglütinin titresini takip edilebilir.

Ritüksimablı tedavilere yanıt vermeyen ya da bu tedavilerin kullanılamayacağı hastalarda bir proteozom inhibitörü olan bortezomib gündeme gelir. 2018'de anemisi olan (Hb < 10 g/dL), kronik hemodiyalize giren 21 SAH hastasıyla yapılan bir çalışmada hastalara 1, 4, 8 ve 10. günlerde 1.3 mg/m² bortezomib uygulanmış, oral asiklovirle de profilaksi sağlanmıştı (31). Değerlendirilebilir 19 hastanın altısında (%32) transfüzyon bağımsızlığı sağlanmış ve bu altı hastanın dördünde ortanca tedavi yanıtı 16 ay sürmüştür. B lenfositini hedefleyen tedavilere dirençli SAH vakalarında daratumumabın değerlendirildiği iki vaka bildirisi de vardır (32,33).

SAH'de ortanca sağkalımın benzer yaştaki sağlıklı topluma kıyasla biraz azaldığı, genel olarak benzer olduğu gösterilmiştir (3,18,21). Yukarıda bahsedilen tedavi yöntemlerine yanıtız her hastanın klinik araştırmalara yönlendirilmesi gerekir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2018;181(3):320-30. <https://doi.org/10.1111/bjh.15109>
2. Zilow G, Kirschfink M, Roelcke D. Red cell destruction in cold agglutinin disease. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994;21(6):410-5. <https://doi.org/10.1159/000223021>
3. 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;91(4):460-6.
4. García-Sanz R, Montoto S, Torquebrada A, de Coca AG, Petit J, Sureda A, et al. Waldenström macroglobulinaemia: Presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematol* 2001;115(3):575-82. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03144.x>
5. Lind K, Benzon MW, Jensen JS, Clyde WA Jr. A seroepidemiological study of Mycoplasma pneumoniae infections in Denmark over the 50-year period 1946-1995. *Eur J Epidemiol* 1997;13(5):581-6. <https://doi.org/10.1023/A:1007353121693>
6. Karunarathne S, Weerasinghe S, Govindapala D, Fernando H, Jayaratne B. Cold autoimmune haemolytic anaemia secondary to Epstein Barr virus infection presenting with peripheral gangrene; case report. *Thromb J* 2012;10(1):4. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-10-4>
7. Dourakis SP, Alexopoulou A, Stamoulis N, Foutris A, Pandelidaki H, Archimandritis AJ. Acute Epstein-Barr virus infection in two elderly individuals. *Age Ageing* 2006;35(2):196-8. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq021>
8. Nixon CP, Sweeney JD. Facilitation of the clinical diagnosis of Mycoplasma pneumoniae by the blood bank. *Transfusion* 2017;57(11):2564. <https://doi.org/10.1111/trf.14115>
9. Khan FY, A yassin M. Mycoplasma pneumoniae associated with severe autoimmune hemolytic anemia: Case report and literature review. *Braz J Infect Dis* 2009;13(1):77-9. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702009000100018>
10. Terada K, Tanaka H, Mori R, Kataoka N, Uchikawa M. Hemolytic anemia associated with cold agglutinin during chickenpox and a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(2):149-51. <https://doi.org/10.1097/00043426-199803000-00012>
11. Kumar A, Shaaban H, Koduru K, Abo S, Sidhom I, Guron G. Citrobacter freundii-induced cold agglutinin hemolysis. *Ann Hematol* 2011;90(7):855-6. <https://doi.org/10.1007/s00277-010-1096-9>
12. Schoindre Y, Bollée G, Dumont MD, Lesavre P, Servais A. Cold agglutinin syndrome associated with a 2009 influenza A H1N1 infection. *Am J Med* 2011;124(2):e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.05.015>
13. Oshima M, Maeda H, Morimoto K, Doi M, Kuwabara M. Low-titer cold agglutinin disease with systemic sclerosis. *Intern Med* 2004;43(2):139-42. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.43.139>
14. Kotani T, Takeuchi T, Kawasaki Y, Hirano S, Tabushi Y, Kagitani M, et al. Successful treatment of cold agglutinin disease with anti-CD20 antibody (rituximab) in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15(10):683-5. <https://doi.org/10.1177/0961203306070983>

15. Srinivasan N, Oswal A, Garg S, Nahar J, Gosmonova A, Nahar R. Cold agglutinin induced hemolysis in a newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 2010;339(3):270-3. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181ac3bd5>
16. Honne K, Nagashima T, Iwamoto M, Kamesaki T, Minota S. Glucocorticoid-responsive cold agglutinin disease in a patient with rheumatoid arthritis. *Case Rep Rheumatol* 2015;2015:823563. <https://doi.org/10.1155/2015/823563>
17. Crisp D, Pruzanski W. B-cell neoplasms with homogeneous cold-reacting antibodies (cold agglutinins). *Am J Med* 1982;72(6):915-22. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90852-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90852-X)
18. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013;122(7):1114-21. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-474437>
19. Hansen DL, Berentsen S, Fattizzo B, Hansen PL, Barcellini W, Frederiksen H. Seasonal variation in the incidence of cold agglutinin disease in Norway, Denmark, and Italy. *Am J Hematol* 2021;96(7):E262-E265. <https://doi.org/10.1002/ajh.26196>
20. Brugnara, C. and S.J.U.W. Berentsen, MA: UpToDate, Cold agglutinin disease. 2021.
21. 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):480-8. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005674>
22. Lyckholm LJ, Edmond MB. Images in clinical medicine. Seasonal hemolysis due to cold-agglutinin syndrome. *N Engl J Med* 1996;334(7):437. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602153340705>
23. Bylsma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, Öztürk B, Fryzek JP, Arias JM, et al. Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv* 2019;3(20):2980-5. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000476>
24. Broome CM, Cunningham JM, Mullins M, Jiang X, Bylsma LC, Fryzek JP, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: A 10-year retrospective analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(4):628-35. <https://doi.org/10.1002/rth2.12333>
25. 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. <https://doi.org/10.1111/bjh.14478>
26. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, et al. Sutimlimab in cold agglutinin disease. *N Engl J Med* 2021;384(14):1323-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027760>
27. Berentsen S. Sutimlimab for the treatment of cold agglutinin disease. *Hemasphere* 2023;7(5):e879. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000879>
28. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: A prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004;103(8):2925-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3597>
29. Berentsen S, Randen U, Vågan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010;116(17):3180-4. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-288647>
30. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias. *N Engl J Med* 2021;385(15):1407-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2033982>
31. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, Fattizzo B, Binda F, D'Adda M, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: A phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood* 2018;132(5):547-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-835413>
32. Tomkins O, Berentsen S, Arulogun S, Sekhar M, D'Sa S. Daratumumab for disabling cold agglutinin disease refractory to B-cell directed therapy. *Am J Hematol* 2020. <https://doi.org/10.1002/ajh.25932>
33. Zaninoni A, Giannotta JA, Galli A, Artuso R, Bianchi P, Malcovati L, et al. The immunomodulatory effect and clinical efficacy of daratumumab in a patient with cold agglutinin disease. *Front Immunol* 2021;12:649441. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.649441>