

ÖZGÜN MAKALE/ORIGINAL ARTICLE

Atipik Hemolitik Üremik Sendromda Ekulizumab Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi

Eculizumab Experience of a Single Center in Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Nilüfer Gökner^{1,2}, Faruk Öktem¹, Ayşegül Doğan Demir³, Aysel Vehapoğlu³, Mehmet Küçükkoç³¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Nefroloji, İstanbul, Türkiye² Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji, İstanbul, Türkiye³ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye**İletişim Adresi:** Nilüfer Gökner, Bağcılar EAH Merkez Mh., Mimar Sinan Caddesi, 6. Sokak, 34100 Bağcılar/İstanbul, Türkiye
e-mail: nilufergoknar@gmail.com

ÖZET

Amaç: Hemolitik üremik sendrom (HÜS); hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile seyreden nadir bir hastalıktır. aHÜS ise kompleman yolağındaki bozukluklara bağlı oluşur. Tekrarlayan ataklar ve kronik böbrek hasarı ile ilişkilidir. Plazma infüzyonları ve değişimi uygulamaları hematolojik tabloyu düzeltse de alta yatan kompleman aktivasyonu devam eder ve olguların %33-40'ında son dönem böbrek yetmezliği ve ölüm görülür. Son yıllarda ülkemizde de kullanıma giren ekulizumab tedavisi ile hastalığın prognozunda önemli iyileşmeler olmuştur. Bu çalışmada ekulizumab tedavisi uygulanan yedi aHÜS olgusunu derledik.

Yöntemler: Ocak 2012- Aralık 2015 tarihleri arasında aHÜS tanısı alan ve ekulizumab tedavisi verilen yedi çocuk çalışmaya dâhil edildi. Yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, ishal öyküsü, başvuru ve takipteki laboratuvar bulguları, diyaliz ihtiyacı, plazma değişimi/infüzyona yanıtı, ekulizumab tedavisine yanıtı ve son renal durumu kaydedildi.

Bulgular: İshal öyküsü dört hastada vardı ancak dışkıda Enterohemorajik Escherichia coli (EHEC) analizi tüm hastalarda negatif bulundu. Oligüri/anüri altı hastada vardı. Dört hasta plazma değişimi tedavisi aldı. Mikroanjyopatik trombositopeniye bağlı olarak beş çocuğun diyaliz ihtiyacı oldu. Aşılama rağmen bir çocukta ekulizumab sonrası menenjit ve sepsis gelişti. Ekulizumab sonrasında tüm hastalarda hematolojik tam iyileşme görüldü ve bir hasta dışında hiç transfüzyon ihtiyacı olmadı. Son takipte diyaliz programında olan hasta yoktu.

Sonuç: Atipik HÜS'de ekulizumab tedavisi hayat kurtarıcı ve başarılı bir tedavidir. Ancak menenjit gibi komplikasyonları tedavi öncesinde akılda tutmak gerekir.

Anahtar kelimeler: Hemolitik üremik sendrom, trombositopeni, ekulizumab, diyaliz

ABSTRACT

Objectives: Hemolytic uremic syndrome (HUS) is defined by the presence of hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure. Atypical HUS (aHUS) is characterized by a relapsing course, high risk of permanent renal damage, and dysregulation in the complement pathway. Plasma exchange/ infusions may temporarily correct hematologic variables, but as the underlying complement dysregulation persists, end stage renal disease or death occurs in 33-40% of patients. In recent years, eculizumab has been used in the treatment of aHUS with high success rates. In this study we report seven pediatric cases with aHUS successfully treated with eculizumab.

Methods: From January 2012 to December 2015, we investigated seven pediatric patients who had been diagnosed as aHUS and treated with eculizumab. Age, gender, presenting symptoms, presence of diarrhea, laboratory data on admission and follow-up, need for dialysis, response to plasma exchange, response to eculizumab, and outcome were recorded.

Results: Diarrhea was present in four cases but the investigation about Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC) was negative in stool specimens. Oliguria/anuria was present in six cases. Four of the seven children received plasma exchange. Five children needed dialysis. Despite vaccination, one patient had severe sepsis and meningitis as a complication of eculizumab. All had full recovery of hematologic parameters. Except one children none had erythrocyte transfusion after treatment. On the last follow up, none of the patients were on dialysis.

Conclusion: Our results showed that eculizumab is a life-saving and successful treatment for use in cases of aHUS. However severe complications such as meningitis should be kept in mind before treatment.

Key words: Hemolytic Uremic Syndrome, Thrombocytopenia, Eculizumab, Dialysis

Geliş: 01 Nisan 2016; Revizyon: 13 Ekim 2016; Kabul: 24 Ekim 2016

GİRİŞ

Atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) kompleman yolağındaki bozukluklara bağı olarak kompleman sisteminin aşırı aktive olması ile oluşan endotel hasarı ve trombotik mikroanjiopati (TMA) ile karakterize nadir bir hastalıktır [1]. Kliniğe hemolitik üremik sendromun tipik üçlüsü olan trombositopeni, hemolitik anemi ve azalmış böbrek fonksiyonları ile yansır [2].

Özellikle son 15 yıldır aHÜS patogenezinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler olmuştur. Alternan yoldan komplemanın aktive olması patogeneizde kilit rol oynar. Olguların % 70'inde bu anomaliler tespit edilmiştir. En sık görülenleri kompleman faktör H (KH), Kompleman faktör I (KI), membran kofaktör protein (CD 46), trombomodulin (THBD), kompleman C3, kompleman faktör B ve anti kompleman faktör H'dir. Ancak kompleman ile ilişkili olmayan DGKE mutasyonu da infantil başlangıçlı aHÜS' de bildirilmiştir [3].

Uzun yıllardır plazma tedavisi aHÜS'de ana tedaviyi oluşturmaktaydı. Buradaki amaç normal kompleman proteinlerini sağlamak, mutant proteinleri uzaklaştırmak veya otoantikörleri uzaklaştırmaktır. Ancak özellikle ciddi mutasyon olan olgularda yoğun ve yüksek doz plazma tedavisine rağmen son dönem böbrek yetmezliği ve ölüm görülebilmektedir. Yine plazma değişimi kateterizasyon gerektirmekte, hemodinamik problemler ve kateter ilişkili tromboz, enfeksiyon özellikle çocuk hastalarda sık olarak görülmektedir [4,5]. Monoklonal anti-C5 antikoru olan ve terminal kompleman yolağını bloke eden ekulizumab (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals) 2011 yılında lisans aldı. Ekulizumab kompleman C5'e bağlanarak C5b-C9 membran atak kompleksinin oluşmasını engeller [3,6]. İlk olarak paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tedavisinde kullanıldı [7]. aHÜS hastalarında trombotik mikroanjiopatiyi düzelttiği, son dönem böbrek yetmezliğine gidişi engellediği ve hematolojik iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Çocuk hastalarda

aHÜS tedavisinde son zamanlarda ilk tedavi seçeneği olarak bildirilmektedir [8].

Bu çalışmada kliniğimizde aHÜS tanısı ile takip edilen ve ekulizumab tedavisi verilen yedi çocuk hastanın başvuru, izlem, son klinik ve laboratuvar durumlarını değerlendirdik.

YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Ocak 2012-Aralık 2015 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nde aHÜS tanısı alan yedi hasta dahil edildi. Hasta verileri retrospektif olarak hastane kayıtlarından alındı. Yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, ishal öyküsü, başvuru ve takipteki laboratuvar sonuçları, serum kompleman düzeyleri, transfüzyon ihtiyacı, diyaliz gereksinimi, plazma değişimi/infüzyona infüzyona yanıtı, ekulizumab yanıtı ve son durumları kaydedildi. aHÜS tanısı, dışkıda Shiga toxin üreten E.coli olmayan ve ADAMTS 13 değeri %10 üzeri olan hastalara konuldu. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) Schwartz'a göre hesaplandı.

Her hastanın ADAMTS 13, kompleman C3, C4, CFH ve CFI düzeyi, hemogram, üre, kreatinin, serum elektrolitleri, LDH ve proteinüri düzeyi (24 saatlik idrar proteini veya protein/kreatinin) tedavi öncesi alındı. İzlem hemogram, üre, kreatinin, proteinüri ve LDH ile yapıldı.

Plazma değişimi/infüzyon alan hastalar kaydedildi. Plazma değişimi 2xplazma volümü olarak üç ardışık gün uygulandı. Tedavi bitiminde klinik ve laboratuvar düzelleme olmayanlar dirençli olarak kabul edildi. Ekulizumab doz protokolü yaşa ve kiloya uygun olarak düzenlendi.

BULGULAR

Dört kız ve üç erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş aralığı 6-43 ay, ortanca yaş 27 aydı. Tüm hastaların ilk aHÜS atağıydı. Başvuru öncesi ishal öyküsü dört hastada vardı. Ancak dışkıda EHEC negatif olarak bulundu. Altı hastada başvuruda oligüri/anüri vardı. Bir hasta nefrotik sendrom kliniği ile başvurdu ve

biyopsi ile HÜS tanısı aldı. Klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları tablo 1’de verilmiştir. Ortanca hemoglobin düzeyi, trombosit sayımı, LDH düzeyi sırasıyla 9 mg/dl, 78.000/µl, 1882 IU/L olarak bulundu. C4 düzeyi dört hastada, C3 düzeyi iki hastada düşük bulundu. Kompleman H ve I beş hastada bakıldı ve normal aralıklarda bulundu. Böbrek biyopsisi dört hastaya yapıldı ve trombotik mikroanjiopati ile uyumlu bulundu. Hipertansiyon tüm hastalarda vardı. Dört hastada nörolojik tutulum vardı ve başlangıç bulgusu nöbeti. Nörolojik tablolar herhangi bir sekel lezyon bırakmadan iyileşti. Diyaliz ihtiyacı beş hastada trombotik mikroanjiopatiye bağlı, bir hastada ise sepsise bağlı gelişti. Plazma değişimi 4 hastada üç ardışık gün olarak uygulandı ancak hem hematolojik hem de renal düzelme görülmemesi üzerine ekulizumab tedavisi verildi. Üç hastada ilk olarak ekulizumab verildi; bu hastaların ikisi biyopsi ile aHÜS tanısı alan olgulardı. Diğer hasta ise nöbet ile başvuran ve ishal öyküsü olmayan kız hastaydı. Ekulizumab tedavisi öncesi-sonrası sonuçlar tablo 2’de verilmiştir. Tedavi sonucunda hem hematolojik hem renal düzelme görüldü. Bir hasta dışında transfüzyon ihtiyacı olmadı ve tekrar diyaliz programına alınmadı. Transfüzyon ihtiyacı olan hasta nefrotik sendrom kliniği ile başvurup biyopsi ile aHÜS tanısı almıştı. Ancak transfüzyon sıklığında azalma oldu ve izleminde trombositopeni görülmedi. Bir hastada aşılama rağmen sepsis ve menenjit gelişti. Ancak daha öncesinde antibiyotik kullandığı için etken üretilmedi. Başka bir komplikasyon görülmedi.

TARTIŞMA

Atipik hemolitik üremik sendrom kronik, ilerleyici ve hayatı tehdit eden inflamatuvar bir hastalıktır [9]. Her yaşta görülebilir ancak olguların %40’ını 18 yaş altı hastalar oluşturur. Genetik olarak yatkın bireylerin enfeksiyon gibi tetikleyici bir olay ile karşılaşması sonucu TMA

atağı tetiklenir ve anemi, trombositopeni ve böbrek hasarı ile bulgu verir [10, 11].

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar sonuçları

Hasta numarası	1	2	3	4	5	6	7
Tanı yaşı (ay)	27	6	38	25	30	43	13
Oligüri/anüri	+	-	+	+	+	+	+
Hemoglobin (g/dl)	8.7	9.2	8.6	7.9	9.7	11	9.12
Trombosit Sayısı (/µl)	69,000	78,000	146,000	167,000	138,000	62,000	54000
LDH (U/L)	3682	1971	763	515	3869	2958	1794
Kreatinin	1.5	1.2	6.3	0.4	1.6	2.9	0,55
GFR (ml/min/1.73m ²)	24	23.4	5.9	92.92	22.72	13.96	58.9
C3 (mg/dl)	88	44	83	91	75	75	109
C4 (mg/dl)	24	7	21	17	12	8	16
Kompleman H ug/ml		340	315	356	373		315
Kompleman I ug/ml		35	36	40	22		36
Şistosit	+	+	+	+	+	+	+
ADAMTS 13 aktivitesi (%)	72	53	54	66	95	93	106
Diyaliz	+	+	+	+	+	+	-
Hipertansiyon	+	+	+	+	+	+	+
Nörolojik tutulum	+	-	-	+	+	-	+
Ekulizumab başlangıcı-Tanı arası Süre	13	18	72	47	7	5	25

Tablo 2: Ekulizumab Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Sonuçları

Hasta Numarası	1	2	3	4	5	6	7
Kreatinin (mg/dl)	3.5/3.2	1.5/0.2	1.2/1.2	0.8/0.3	4/0.2	2.6/0.4	0.75/0.47
GFR (ml/min/1.73m ²)	11/12	15/175	32.7/32.7	46/123	9/181	15/101	52.8/90
Hemoglobin	11.1/12	5.3/12.2	10.9/11.6	5.2/8	6.7/11.9	6.9/7.7	10.6/10.9
Trombosit sayısı	86,000/272.000	55,000/330.000	470,000/420.000	315,000/349,000	119,000/315,000	57,000/199,000	148,000/213,000
LDH	974/189	1717/255	236/192	647/239	475/206	1416/197	2123/257

Ancak periferik gangren, arteriyel stenoz, dilate kardiyomiyopati, kardiorespiratuvar arrest, nörolojik, pulmoner ve gastrointestinal komplikasyonlar bildirilmiştir. Extrarenal bulguların nasıl oluştuğu ile ilgili net bir bilgi yoktur. Kompleman aktivasyonuna veya trombotik mikroanjiopatiye veya hipertansiyon ve üremi gibi hastalığın sonuçlarına bağlı oluşmuş olabilir [11].

aHÜS’ de son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) veya ölüm, plazma tedavilerine rağmen ilk atakta hastaların %33-40’ında görülmektedir. İlk bir yıl içinde hastaların %65’inde ise kalıcı böbrek hasarı gelişmekte, SDBY’ ne ilerlemekte veya ölmektedir. Nakil olan hastaların %60-90 kadarı ilk bir yıl içinde greft kaybı yaşamaktadır [9, 12, 13]. Ekulizumab sonrası

aHÜS prognozunda önemli iyileşmeler görülmüştür. Ekulizumab kullanımı ile ilgili literatürde 180'in üzerinde hasta bildirilmiştir. Legendre ve ark.'nın prospektif faz 2 çalışmasında ekulizumab tedavisinin kompleman ilişkili trombotik mikroangiopatiyi engellediği, TMA'ya bağlı oluşan müdehalelerin gerekliliğini azalttığı, trombosit sayısını iyileştirdiği ve renal fonksiyonlarda ve prognozda önemli düzelmelere neden olduğu ve bunların başlangıç zamanı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [9].

Ekulizumab ile ilgili çocuk hastalarda ilk prospektif çalışma Greenbaum ve ark. tarafından yapılmış olup %64 aHÜS hastasında TMA'da beklenen yanıt alınmıştır. %95 hastada tekrar TMA atağı görülmemiştir. %82 hastada hematolojik düzelme ve %95 hastada trombosit sayısında düzelme görülmüştür. LDH'nin normale dönmesi %82 vakada ulaşılmıştır. Serum kreatininde düşme %73 hastada görülmüş, %86 hastada >15ml/dak/1.73m² GFR artışı saptanmıştır. Tedavi öncesinde diyaliz ihtiyacı olmayan hastalar tedavi sonrası yine diyaliz gereksinimi olmamıştır [10].

Biz de bu çalışmada kliniğimize başvuran ve atipik hemolitik üremik sendrom tanısı alan yedi vakayı sunduk. Tüm hastalarda ekulizumab sonrası hematolojik ve renal düzelme görüldü. Diyaliz ihtiyacı olan beş hastanın tedavi sonrası diyaliz ihtiyacı kalmadı. Başlangıçta diyaliz ihtiyacı olmayan bir hasta tedavi sonrası da diyaliz ihtiyacı olmadı. Bir hastada sepsis ve menenjit nedeni ile diyaliz ihtiyacı oldu ve sonrasında serum kreatinin normal düzeyine geriledi. Nörolojik tutulum olan dört hasta sekelsiz iyileşti ve tekrar nöbet geçirmedi. Üç hastada plazma tedavisi olmadan ekulizumab tedavisi aldı ancak yanıt alınmadığı için ekulizumab tedavisine geçildi. Genetik araştırma için tüm hastalardan örnek gönderilmiş olup bu makalenin yazılma aşamasında henüz sonuçları çıkmamıştır.

Son yayınlanan konsensus raporunda ekulizumab tedavisinin aHÜS'de birinci

basamak olarak kullanılması gerektiği savunulmaktadır. Özellikle çocuk vakalarda erken tedavi ile renal düzelme erişkinlere göre çok daha iyi olmaktadır. Ekulizumab tedavisi ilk 24-48 saat içinde başlanması, eğer temin edilemiyorsa plazma değişimi (Plazma değişimi uygulanamıyorsa plazma infüzyonu) uygulanması aynı klavuzda önerilmektedir [8].

Ekulizumab tedavisinin en önemli komplikasyonu meningokoksemiye artmış yatkınlıktır. Neisseria meningitis' e karşı bağışıklık oluşması, terminal kompleman kompleksine bağlıdır. Meningokok enfeksiyon riski %0.5/yıl olarak artmıştır. Aşı A, C, W135 ve Y suşunu kapsamakta ancak asıl en sık olan B suşunu içermemektedir. Şimdiye kadar üç meningokoksemi vakası bildirilmiştir [14]. Bir vakada antibiyotik profilaksisi almasına rağmen meningokoksemi görülmüştür [15]. Bu çalışmadaki bir vakada da menenjit ve sepsis gelişmiştir. Ancak öncesinde antibiyotik aldığı için etken üretilmedi.

Sonuç olarak ekulizumab tedavisi atipik hemolitik sendromlu yedi çocuk olguda kullanılmış ve tüm hastalarda hematolojik ve renal düzelme görülmüştür. Ekulizumab tedavisinin aHÜS tanısı alan çocuk hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılması hem daha erken iyileşme sağlamak hem de plazma değişimine bağlı komplikasyonlardan kaçınmayı sağlamaktadır. Ancak meningokoksemi riski tedavi başlangıcında ve izlemde akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1676-87
2. Vaisbich MH. Hemolytic-Uremic Syndrome in children. *J Brasil Nephrol*. 2014;36:208-20.
3. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, et al. An audit of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1967-78.
4. Loirat C, Garnier A, Sellier-Lerlerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:673-81.
5. Fremeaux-Bacchli V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:554-62.
6. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, et al; French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643-57.
7. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162:62-73.
8. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:15-39.
9. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-81.
10. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2016;89:701-11.
11. Kvanagh D, Smith-Jackson K. Eculizumab in children with hemolytic uremic syndrome 2016;89:537-8.
12. Caprioli J, Noris M, Brioshi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267-79.
13. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:23-35.
14. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol Plana JM, et al. Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy, and improves renal function in adult atypical hemolytic uremic syndrome patients: 1-year Update (abstract). *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:751A.
15. Strujik GH, Bouts AH, Rijkers GT, et al. Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination. *Am J Transplant* 2013;13:819-20.