

Kompleman Faktör H Antikoru İlişkili Atipik Hemolitik Üremik Sendrom ve Eculizumab Tedavisi

Zeynep YÜRÜK YILDIRIM*, Alev YILMAZ*, Sevinç EMRE*, İlmay BİLGE*,
Bağdagül YAVAŞ AKSU*, Aydan ŞİRİN*

Kompleman Faktör H Antikoru İlişkili Atipik Hemolitik Üremik Sendrom ve Eculizumab Tedavisi

Atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS), sıklıkla son dönem böbrek yetersizliğine ilerleyen ender görülen kronik bir hastalıktır. Bu hastaların çoğunda alternatif kompleman yolağının bozulmasına neden olan genetik veya edinsel bozukluk vardır. Kompleman Faktör H otoantikörleri aHÜS'lü vakaların %6-11'inde bildirilmiştir. Plazma değişimi ve immunsupresif tedaviye rağmen, relapsları önlenemeyen, ancak Eculizumab kullanımı ile remisyon sağlanan bir anti-FH antikör ilişkili aHÜS vakasını sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Atipik hemolitik üremik sendrom, kompleman faktör H antikörleri, Eculizumab tedavisi

Çocuk Dergisi 2017; 17(2):89-92

Complement Factor H Antibody-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Eculizumab Treatment

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare, chronic disease with frequent progression to end-stage renal disease. In the majority of these patients, there is a genetic or acquired disorder that causes the dysregulation of the alternative complement pathway. Factor H autoantibodies have been reported in 6-11% of the patients with aHUS. We aimed to present a case with anti-FH antibody-associated aHUS with intractable relapses despite plasma exchange and immunosuppressive treatment, but remission was provided by the use of eculizumab.

Keywords: Atypical hemolytic uremic syndrome, factor H autoantibodies, eculizumab therapy

J Child 2017; 17(2):89-92

GİRİŞ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile giden ve yaşamı tehdit eden bir klinik tablodur⁽¹⁾. Tüm olguların %90'ını *Escherichia coli* ilişkili (STEC)-HÜS, %10'unu ise atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) oluşturur⁽²⁾. Atipik hemolitik üremik sendromlu hastaların çoğunda alternatif kompleman yolağının bozulmasına neden olan genetik veya edinsel bozukluk vardır. Atipik HÜS'lü hastaların %6-11'inde kompleman Faktör H (anti-FH) otoantikörlerinin saptandığı bildirilmiştir⁽³⁻⁵⁾. Bu antikörler IgG izotipindedir, FH'nin C-terminal bölgesinde lokalize bir bölgeye bağlanarak C3b'nin bu bölgeye bağlanmasını engellerler. C-terminal tanıma bölgesini bloke

ederek hücre yüzeyinde FH'nin düzenleyici fonksiyonunu inhibe ederler⁽³⁾.

Atipik HÜS tanılı hastalarda ilk basamak tedavi olarak Eculizumab kullanımı, eğer bu ilaca erişim sağlanamıyorsa plazma değişimi yapılması önerilmektedir⁽⁶⁾. Eculizumab monoklonal insan C5 antikörüdür. C5'in C5b'ye parçalanmasını sağlar ve membran atak kompleksinin oluşumunu engelleyerek kompleman aktivasyonunu engeller⁽⁷⁾. aHÜS vaka çalışmaları, Eculizumab'ın kompleman aracılı trombotik mikroanjiopatiji önleyebileceğini, renal fonksiyonları koruyabileceğini ve plazma değişimi ihtiyacını ortadan kaldıracabileceğini göstermektedir. Ancak anti-FH antikoru pozitif olan hastalarda immunsupresif tedavi ile antikör titresinde düşüş olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcut olduğundan, bu hastalarda plazma değişimi ile birlikte, steroid ve diğer immunsupresif ajanların kullanılması önerilmektedir⁽⁸⁾. Bu makalede plazma değişimi ve immunsupresif tedaviye rağmen, relapsları önlenemeyen, ancak Eculizumab kullanımı ile remisyon sağlanan bir anti-FH antikör ilişkili aHÜS vakasını sunmayı amaçladık.

Alındığı tarih: 04.04.2017

Kabul tarihi: 25.05.2017

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

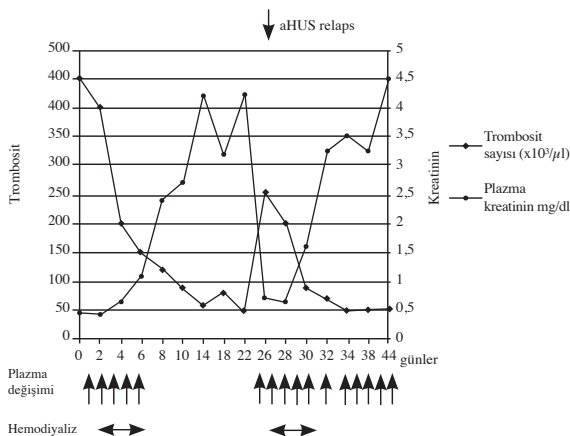
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Bağdagül Yavaş Aksu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Çapa/İstanbul

e-posta: bagdagul@yahoo.com

VAKA SUNUMU

Sekiz yaşındaki erkek hasta Eylül 2010'da bulantı-kusma ve karın ağrısı yakınmaları ile başvurdu. Hastanın özgeçmişinde suçiçeği ve kabakulak geçirmesi dışında özellik yoktu. Soygeçmişinde ailede bilinen hastalık öyküsü yoktu. Hasta trombositopeni, hemolitik anemi ve akut böbrek yetersizliği saptanması üzerine aHÜS tanısı ile yatırıldı. Hemogloblin: 7.2 g/L, trombosit: 48000 μ l, serum laktat dehidrojenaz: 1200 U/L, kreatinin: 4.5 mg/dL, alanin aminotransferaz: 54 U/L, aspartat aminotransferaz: 44 U/L, total protein: 6.3 g/L, albumin: 3.6 g/L, kompleman C3:94 mg/dL, C4:25 mg/dL, haptoglobulin 2.4 mg/dL, direkt coombs testi negatif saptandı. Tam idrar tetkikinde protein 3+, 24 saatlik idrar proteini 30 mg/m²/saat olarak saptandı. ADAMTS 13 aktivitesi normaldi (%71). ELİSA yöntemiyle anti-FH antikorları 322 AU/ml olarak ölçüldü (normal değer: <100). Başvuru sırasında kreatinin klirensi 12 ml/dk/1.73 m² idi. Beş kez gūnaşırı plazma değişimi yapıldı. Plazma değişimi sonrası renal fonksiyonları ve trombosit sayısı normale döndü.

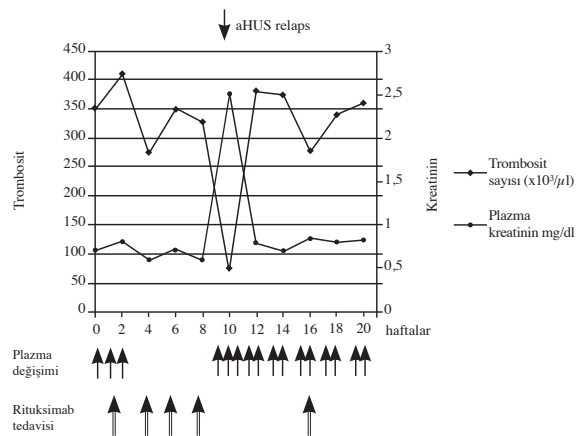
Bunun üzerine plazma değişimi durduruldu. Ancak plazma değişimi kesildikten 20 gün sonra aHÜS bulguları yinelediği için plazma değişimine yeniden başlandı. Önce ardışık 5 gün, ardından 2 hafta boyunca haftada 5 seans, sonraki 2 hafta haftada 3 seans ve daha sonra haftada bir seans olarak devam edildi. Tedavinin 2. haftasının sonunda renal fonksiyonlar, hematolojik parametreler normale döndü ve bu tedaviyle stabil kaldı, ancak anti-FH antikor titrelerinde düşüş olmadı. Hastanın başvurudan sonraki ilk 45



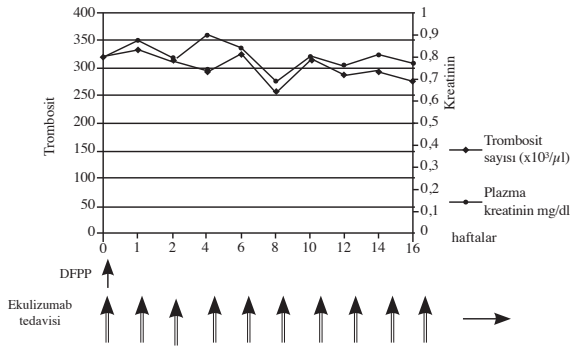
Şekil 1. Hastanın ilk 45 günlük trombosit sayısı ve plazma kreatinin seyri.

gūnlük trombosit ve kreatinin seyri Şekil 1'de özetlenmiştir. Bunun üzerine Nisan 2011'de Rituksimab tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci dozundan sonra plazma değişimi seansları kesildi. İkişer hafta arayla 4 doz Rituksimab (375 mg/m²/doz) uygulandı. Rituksimab tedavisi bitiminden 2 hafta sonra aHÜS bulguları yineleni ve anti-FH antikor titresi 201 AU/ml olarak bulundu. Rituksimab tedavisi kesilerek plazma değişimine yine başlandı. Trombosit ve kreatinin değerlerinin Rituksimab tedavisi altında nasıl seyrettiği Şekil 2'de gösterilmiştir.

Plazma değişimi seanslarında hastada plazma komponentlerine karşı alerjik reaksiyon geliştigi için Ekim 2011'den itibaren tedavi çift filtrasyon plazmaferez ile sürdürüldü. Antikor titreleri hālen yüksek olan hastaya Aralık 2011'de Ekulizumab tedavisi başlandı ve çift filtrasyon plazmaferez kesildi. Ekulizumab önce 3 hafta üst üste sonra 2 haftada bir verildi. İlk iki dozu 600 mg/doz, üçüncü doz ve sonrası ise 900 mg/doz olarak uygulandı. Anti-FH antikor titreleri, Ekulizumab tedavisi başlandıktan 3 ay sonra 103 AU/mL'ye düştü. İki haftada bir Ekulizumab infüzyonu devam etmekte olan hastanın renal fonksiyonları ve hematolojik değerleri plazma değişimi yapılmadan normal sınırlarda seyrediyordu (Şekil 3). Hastamızın son muayenesinde 24 saatlik idrar proteini 9.4 mg/m²/saat olarak saptanmıştı. Hipertansiyon ve proteinüri için kaptopril tedavisi kullanıyordu ve bu tedavi ile kan basıncı değerleri normal sınırlar içerisinde seyrediyordu. İzlemede hasta iki haftada bir verilen Eculizumab tedavisi ile renal ve ekstra-renal remisyonda iken, Temmuz 2012'de akciğer ödemi tablosu ile başvurdu ve yoğun bakım ünitesine yatı-



Şekil 2. Hastanın rituksimab tedavisi ile trombosit sayısı ve plazma kreatinin seyri.



Şekil 3. Hastanın ekulizumab tedavisi ile trombosit sayısı ve plazma kreatinin seyri.

rıldı. Ekokardiyografi ile çocuk kardiyoloji tarafından değerlendirilen hastanın ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri düşük (%45) bulundu. Kardiyak MR ve ekokardiyografi bulguları ile non-compaction kardiyomiyopati tanısı aldı ve bu durumun konjenital olduğu düşünüldü. Hastamıza kardiyomiyopati için furosemid ve digoxin başlandı ve almakta olduğu kaptopril tedavisine devam edildi ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından izleme alındı. İzlemede EF değerlerinde gittikçe kötüleşme olan hasta Ekim 2012'de kardiyomiyopati nedeni ile kaybedildi.

TARTIŞMA

Atipik HÜS, sıklıkla son dönem böbrek yetersizliğine ilerleyen ender görülen kronik bir hastalıktır. Tipik HÜS'ten farklı olarak aHÜS yinelemelerle seyredebilir. Ekulizumab tedavisinin kullanıma girmesinden önce aHÜS'ün tedavisinde plazma değişimi ve taze donmuş plazma infüzyonu ilk seçenek olarak önerilmekteydi (2). Plazma tedavisine bazı hastalarda yanıt alınmazken, bazı hastalarda da tedavinin kesilmesiyle hastalığın yinelediği gözlenmiştir.

Plazma değişimi tedavisinin mortaliteyi %25 oranında azalttığı, ancak uzun dönemde renal yetersizlik üzerine etkisinin çok iyi olmadığı bildirilmiştir (9). Günümüzde aHUS tanısı konulduğunda ise aynı gün içinde Ekulizumab başlanması sağlanabiliyor ise plazma değişimi önerilmektedir (8). Ancak anti-FH antikoru saptanan hastalarda plazma değişimi yanında immunsupresif tedaviler hâlen ön plandadır (8). Hastamızda plazma değişimi tedavisine yanıt vardı, ancak plazma tedavisine relapslar nedeni ile ara verilememekteydi. Plazma değişimi invaziv bir işlem

olup, uygulanabilir olması için kalıcı bir damar yolu erişimi gerekmektedir. Kullanılan plazmalara karşı alerjik reaksiyonlar da görülebilmektedir. Hastamızda da kateterle ilgili sorunlar, taze donmuş plazma temini ve plazmaya karşı gelişen ciddi anafilaktoid reaksiyonlar gibi komplikasyonların gelişmesi bizi başka tedavi seçeneklerini düşünmeye yönlendirdi. Sinha ve ark. (10), özellikle anti-FH antikorumla bağlı aHÜS'te antikorumun uzaklaştırılmasını sağladığı için plazma değişiminin yararlı olabileceğini ama antikorumun immunsupresif tedavi ile de azaltılması gerektiğini bildirmişlerdir. Bir immunsupresif tedavi alternatifi olan anti CD20 antikoru olan Rituksimab, dirençli TTP hastalarında ya da anti-FH antikoru ilişkili hastalarda kullanılmıştır (11). Bu öneriler doğrultusunda Rituksimab tedavisine başlandı, ancak aHÜS ataklarını kontrol etmede başarı sağlanamadı. Bunun üzerine hastamıza son yıllarda aHÜS tedavisine yaklaşımı değiştiren monoklonal insan C5 antikoru olan Ekulizumab tedavisine başlandı. Anti-FH antikoru olan 138 aHUS tanılı hastada yapılan çalışmada, plazma değişimi ve oral prednizolon ve siklofosfamid ya da rituksimab tedavisini içeren immunsupresif tedavinin antikoru düzeyini ortalama 32 günde azalttığı gösterilmiştir (10). Bu tedavi ile hematolojik remisyona sağlandığı ve klinik gidişin daha iyi olduğu gösterilmiştir (10). Anti-FH antikoru olan aHUS tanılı hastalarda Ekulizumab kullanımı ile ilgili veriler oldukça sınırlı olmakla birlikte, etkisini gösteren yayınlar vardır (12,13). 2016 yılında yayınlanan uzlaşma raporunda, ilk atak aHUS'te Ekulizumabın başlanmasını, takipte anti-FH antikoru saptanması durumunda ekstrarenal organ tutulumunun şiddetli ise Ekulizumab ile birlikte plazma değişimi ve immunsupresif tedavi önerilmiştir (8). Ekstrarenal bulgular yok ya da hafif ise Ekulizumaba devam edilmesinin yanına immunsupresif tedavi eklenmesi ya da Ekulizumab yerine plazma değişimi tedavisine geçilmesi ve immunsupresif tedavi eklenmesi önerilmiştir (8).

Sonuç olarak, günümüzdeki bilgiler ışığında Ekulizumab tedavisi, kompleman ilişkili aHÜS tanısı konmuş hastalarda tedavide ilk seçenek olarak görülmektedir. Anti-FH antikoru olan hastalarda Ekulizumab kullanımı ile ilgili veriler çok sınırlıdır ve vaka örneklerine dayanmaktadır (12,13). Hastamızda Ekulizumab tedavisine yanıt alınmıştır ve bu yönü ile literatüre katkı sağlayacak bir vaka olduğu düşünül-

müştür. Immünespresif tedaviye dirençli yineleyen aHÜS tanılı anti-FH antikoru olan hastalarda Eculizumab tedavisi başlanması düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: Bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1955;85:905-909.
2. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:687-96. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0964-1>
3. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-Factor H auto antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555-63. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004050380>
4. Józsi M, Strobel S, Dahse HM, Liu WS, Hoyer PF, Oppermann M, et al. Anti factor H autoantibodies block C-terminal recognition function of factor H in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2007;110:1516-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-071472>
5. Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood* 2008;111:1512-4. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-109876>
6. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: New therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011;26:41-57. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1556-4>
7. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:552-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031688>
8. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrol* 2016;31(1):15-39. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>
9. Vaisbich MH. Hemolytic-uremic syndrome in childhood. *J Bras Nefrol* 2014;36:208-20. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140032>
10. Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 2014;85:1151-60. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.373>
11. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol* 2013;2:56-76. <https://doi.org/10.5527/wjn.v2.i3.56>
12. Diamante Chiodini B, Davin JC, Corazza F, Khaldi K, Dahan K, Ismaili K, et al. Eculizumab in anti-factor h antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2014;133:e1764-e1768. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1594>
13. Green H, Harari E, Davidovits M, Blickstein D, Grossman A, Gafter U, et al. Atypical HUS due to factor H antibodies in an adult patient successfully treated with eculizumab. *Ren Fail* 2014;36:1119-21. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.917574>