

## Ecuzumab Tedavisi Altında Tromboz Gelişen Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri Olgusu\*

Funda TAYFUN KÜPESİZ<sup>1</sup>, Gülen TÜYSÜZ KINTRUP<sup>2</sup>, Osman Alphan KÜPESİZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Antalya.

<sup>2</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Antalya.

### ÖZET

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) nadir görülen kronik, ilerleyici ve yaşamı tehdit eden multisistemik bir hastalıktır. Tanı konduktan sonraki ilk beş yıl içerisinde mortalite %35 iken on yıldan sonra % 50'ye ulaşmaktadır. PNH'daki progresif morbidite ve mortalitenin altta yatan nedeni kronik hemoliz iken eşlik eden tromboz ölümlerin % 40-67'sinden sorumlu olabilmektedir. Olguların % 40'ı klinik olarak saptanabilen trombotik olaylar yaşar. Tromboz tedavisinde antikoagülan uygulaması yanı sıra eğer kullanılmıyorsa ekuzumab'ın da başlanması önerilmektedir. Ekuzumab tedavisi altında tromboz gelişmesi nadir bir komplikasyondur. Burada kemik iliği yetmezliği ile başlanan, kök hücre nakli (KHN) hazırlık aşamasında ekuzumab tedavisi altında tromboz gelişen ve hızla ilerleyen bir PNH olgusu literatür eşliğinde bildirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ecuzumab. Tromboz. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri.

### Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Case With Thrombosis Under Ecuzumab Treatment

### ABSTRACT

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare, chronic, progressive and life-threatening multisystem disease. Within the first five years after diagnosis, mortality is 35%, but after ten years it reaches 50%. The underlying cause of progressive morbidity and mortality in PNH is chronic hemolysis, which is responsible for 40-67% of accompanying thrombotic deaths. 40% of the cases experience clinically detectable thrombotic events. In addition to anticoagulant therapy in the treatment of thrombosis, it is recommended to start ekuzumab if not used. Development of thrombosis under the treatment of ekuzumab is a rare complication. It is reported here that a PNH patient who develops thrombosis under ekuzumab therapy and progresses rapidly with stem cell transplantation (SCT) preparation with bone marrow failure.

**Key Words:** Ecuzumab. Thrombosis. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

PNH'da edinsel olarak "phosphatidylinositol glycan class A" (PIG-A) geninde somatik mutasyon gelişir ve bir veya daha fazla hemopoetik projenitör hücrede klonal olarak genişler. PIG-A gen mutasyonları "glycosylphosphatidylinositol" (GPI) GPI-bağlı kompleman düzenleyici proteinler olan CD55 ve CD59'un belirgin derecede azalmasına yol açarak; eritrositleri

terminal komplemanın aracılık ettiği lizise duyarlı kılar ve kronik intravasküler hemolitik anemi gelişir<sup>1-3</sup>. PNH'nın klasik bulguları hemolitik anemi, kemik iliği yetmezliği ve trombozdur<sup>4</sup>. Kronik hemolize bağlı serbest hemoglobin artışı ve nitrik oksit sentezindeki azalma klinik tablolardan sorumlu temel mekanizmalardır<sup>1</sup>. PNH üç şekilde sınıflanır. **Klasik (hemolitik) PNH:** intravasküler hemolize ait laboratuvar bulguları vardır. Kemik iliği yetmezliği veya myelodisplastik sendrom (MDS) bulguları yoktur. **PNH/AA, PNH/MDS:** Kemik iliği yetmezlik bulguları ve/veya intravasküler hemoliz klinik ve laboratuvar olarak görülür. **Subklinik PNH (Non hemolitik):** Klinik ve laboratuvar olarak hemoliz kanıtları yoktur ancak küçük bir hematopoetik hücre klonunda "Glycosylphosphatidylinositol anchored protein" (GPAP) eksikliği saptanır<sup>5</sup>.

\* 43. Ulusal Hematoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 13 Eylül 2017  
Kabul Tarihi: 03 Ekim 2017

Dr. Funda TAYFUN KÜPESİZ  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği,  
Antalya.  
Tel: 0 242 249 44 00  
E-posta: fundatyfn@gmail.com

PNH tanısı klinik öykü ve laboratuvar verilerine dayanır. Hemolizi gösteren laboratuvar bulguları değerlidir. PNH klonu varlığı ve boyutunu değerlendirmede altın standart kabul edilen “fluorescein labeled proaerolysin” (FLAER) akım sitometri; eritrosit ve granülosit hücre membranında GPI çapasının eksikliğini gösterir. İmmün olmayan hemolitik anemilerde, atipik yerleşimli trombozlarda ve kemik iliği yetmezliği kliniği ile gelen olgularda hemoliz bulguları olmasa dahi PNH düşünülerek FLAER akım sitometri yapılmalıdır<sup>6</sup>. Kemik iliği yetmezliği şikayetleri ile başvuran olgumuzda yapılan FLAER akım sitometri ile çok nadir (1,3/ 1milyon)<sup>5</sup> görülen bu hastalığı saptadık.

## Olgu

Onaltı yaşındaki kız olgu halsizlik, solukluk, vücudunda morluklar belirtileri ile başvurdu. Fizik bakıda ıslak peteşi ve tüm vücut deride yaygın peteşileri dışında olağandı. Tam kan sayımı Hb: 6,5 gr/dL, lökosit: 3800/mm<sup>3</sup>, trombosit:11000/ mm<sup>3</sup>, MCV: 106 fL. Periferik yaymasında sadece eritrositler makrositer ve her sahada 1-2 trombosit görüldü. Hemoliz bulgusu yoktu. LDH ve bilirubin değerleri normaldi. Direkt coombs testi negatif olup retikülosit ve haptogloblin bakılmadı. Aplastik anemi (AA) ön tanısı ile yapılan kemik iliği aspirasyon değerlendirmesinde; kemik iliği hiposellüler olup, megakaryosit, atipik blastik hücre ve displazi bulgusu görülmedi. Kemik iliği biyopsisinde ise sellülarite % 15-20 olup yağlı kemik iliği saptandı. “Fluorescein labeled proaerolysin” (FLAER) ile akım sitometri tetkikinde granülositlerde Tip III PNH klonu saptandı. Hedefe yönelik anti kompleman tedavi için eculizumab başlandı. İlk 5 hafta haftada bir 600 mg ilaç uygulanan olgunun idame tedavi öncesi yapılan FLAER akım sitometri tetkikinde PNH klonunda artış olduğunun görülmesi hemolizin kontrol altına alındığını yansıttığı nedeni ile tedavi yanıtının olduğunu düşündürdü. Kemik iliği yetmezliği/PNH kliniği ile başvuran hastaya küratif tedavi için tam uyumlu kardeşinden KHN yapılması planlandı. Eculizumab idame tedavisi altında KHN hazırlığı yapılan olgu şiddetli karın ağrısı ile başvurdu. Tetkiklerinde Hb:5,9 gr/dL, lökosit: 500/mm<sup>3</sup>, mutlak nötrofil sayısı: 100/ mm<sup>3</sup>, trombosit:9000/ mm<sup>3</sup>. Periferik yaymasında lökopenik olup nadir trombosit görüldü, hemoliz bulgusuna rastlanmadı. LDH değeri normaldi. Derin nötropenide olan hastanın tiflit ve tromboz ön tanısı ile yapılan abdominal ultrasonografisinde bulgu saptanmazken bir gün sonrasında karın ağrısının çok şiddetlenmesi üzerine tekrarlanan abdominal ve hepatik doppler ultrasonografisinde dalakta ve karaciğer sol lobunun tamamında, sağ lobda multipl enfarkt alanları olup portal ven sağ posterior dalı ve sol dalında vasküler akım saptanamadı. Tromboza yönelik enoksiparin tedavisi alınırken hastanın kliniği kötüleşince yapılan spiral batin bilgisayarlı tomografisinde;

karaciğerde sol lobda yamalı tarzda enfarkt alanları, splenik arterde total tıkanıklık, total splenik enfarkt; sol gastrik arterde total tıkanıklık ve mide büyük kurtururu boyunca ve pankreas kuyruk kesimlerinde enfarkt, çölyak truncus çıkım yerinde lümeninde trombus saptandı. Hastanın kliniğinde antitrombotik tedavi ve destek tedavisine rağmen düzelme olmayan olgu çoklu organ yetmezliği ile kaybedildi.

## Tartışma

PNH tromboz ilişkisinde kompleman aracılı hemoliz, platelet aktivasyonu, bozulmuş NO biyoyararlanımı, fibrinolitik sistem ve enflamatuvar mediatörler gibi faktörler rol oynar<sup>7</sup>. PNH'daki ölümün en sık nedeni tromboz olup hastaların % 29-44'ünde en az bir kez tromboembolik olay görülür. İlk tromboemboli atığında ölüm için relatif riskin 5-15 kat arttığı gösterilmiştir<sup>7</sup>. Olguların % 20'si viseral (hepatik, portal, splenik, mezenterik, inferior vena cava) tromboz ile tanı alır. Lee ve arkadaşları hemoliz ile ilişkili LDH yüksekliğinin tromboemboli riskini belirgin arttırdığını; hemoglobüri, dispne, göğüs ve karın ağrısının tromboembolinin habercisi olduğunu göstermişlerdir<sup>8</sup>. Socie ve arkadaşları çalışmalarında trombositopenili olgularda tromboemboli insidansının arttığını ve eculizumab tedavisi ile trombosit sayılarının anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir<sup>9</sup>. Olgumuzda tromboz açısından risk faktörlerinden LDH yüksekliği yok iken trombosit düşüklüğü ve tromboz gelişmeden önce ortaya çıkan şiddetli karın ağrısı yakınması vardı.

Tedavide hedefe yönelik olarak kompleman proteini C5'e karşı monoklonal antikor olan eculizumab ile C5 kompleman sistemi baskılanarak membran atak kompleksinin oluşması önlenir. Brodsky ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli Faz 3 çalışmasında eculizumab ile hemolizin düzeldiğini, yaşam kalitesinin arttığını, halsizlik ve transfüzyon ihtiyacının azaldığını göstermişlerdir<sup>10</sup>. Eculizumab ile terminal kompleman inhibisyonunun yapılması tromboembolinin oluşmasını engeller<sup>1</sup>. Hillman ve arkadaşlarının tromboembolili PNH hastalarında tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında tromboemboli sıklığını değerlendirdikleri çalışmalarında; tedavi edilenlerde tromboemboli sıklığını anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Tedavi sırasında üç olguda tromboembolik olay görülmüş olup bunlardan ikisinin tromboemboli öyküsü varken antikoagülan profilaksi almayan, birinin de öyküde tromboemboli olmamasına rağmen profilaksi alan olgu olduğu gözlenmiştir<sup>1</sup>. Brodsky ve arkadaşları da çalışmalarında 97 hastadan ikisinde tromboemboli görmüşlerdir; bunlardan biri tedavi kesiminden bir ay sonra diğeri de tedavi altında gözlenmiştir<sup>10</sup>. Bizim olgumuzda da öyküde tromboemboli hikayesi yoktu ve eculizumab tedavisi altında hepatik, portal, splenik, çölyak venlerinde yaygın trombus gelişti. Hill ve arkadaşları, eculi-

## Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri Olgusu

zumab tedavisi alan 11 olgunun hiçbirinde tromboemboli kaydetmemişlerdir<sup>11</sup>.

Allojenik KHN, PNH-tipindeki hücre klonlarının ortadan kaldırılması, normal hematopoetik kök hücre desteği sağlanması ve bağışıklık sisteminin korunması hedeflenmektedir. PNH'da hemoliz ve ilişkili semptomların ve komplikasyonların tedavisinde eculizumabın etkin olması nedeni ile nakil kararı, KHN'ne bağlı yüksek mortaliteden kaçınabilmek için hemolizden bağımsız olan şiddetli kemik iliği yetmezliği, malign klonal transformasyonu olan ve düşük nakil riski olan olgularda düşünülmelidir<sup>12,13</sup>. Literatürde önerilen şekilde eculizumab tedavisi başlanan olgumuza tanının konması ile birlikte küratif tedavi olan KHN için verici taramasını da başlatıldı. Tam uyumlu kardeş vericisi olan olgu KHN hazırlık aşamasında iken gastrointestinal sistemde gelişen yaygın tromboz nedeni ile kaybedildi. Literatürde eculizumab tedavisi altında tromboz nadir de olsa bildirilmiştir. Bu olgularda küratif tedavi olan KHN'nin hızla uygulanmasının gerekliliği vurgulanmak istenmiştir.

### Kaynaklar

1. Hillmen, P., et al., Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2007. 110(12): p. 4123-8.
2. Bessler, M. and J. Hiken, The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008: p. 104-10.
3. Johnson, R.J. and P. Hillmen, Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: nature's gene therapy? *Mol Pathol*, 2002. 55(3): p. 145-52.
4. Risitano, A.M., F. Perna, and C. Selleri, Achievements and limitations of complement inhibition by eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the role of complement component 3. *Mini Rev Med Chem*, 2011. 11(6): p. 528-35.
5. Sahin, F., et al., Peshg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res*, 2016. 6(2): p. 19-27.
6. Borowitz, M.J., et al., Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*, 2010. 78(4): p. 211-30.
7. Hill, A., R.J. Kelly, and P. Hillmen, Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2013. 121(25): p. 4985-96; quiz 5105.
8. Lee, J.W., et al., Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*, 2013. 97(6): p. 749-57.
9. Socie, G., N. Varoqueaux, and R. Peffault de Latour, [Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Med Sci (Paris)*, 2009. 25(12): p. 1126-9.
10. Brodsky, R.A., et al., Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2008. 111(4): p. 1840-7.
11. Kelly, R.J., et al., Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*, 2011. 117(25): p. 6786-92.
12. Hegenbart, U., et al., Hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors after minimal conditioning as a curative treatment modality for severe paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003. 9(11): p. 689-97.
13. Santarone, S., et al., Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica*, 2010. 95(6): p. 983-8.