

Burun kanaması ile başvuran atipik hemolitik üremik sendromlu olgu

The case with atypical hemolytic uremic syndrome presented with nosebleed

Dilek YILMAZ¹, Deniz İLGÜN², Ferah SÖNMEZ¹, Yusuf Ziya ARAL³

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Aydın

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Aydın

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

ÖZ

Atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS), mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Erken dönemde eculizimab tedavisinin aHÜS'lü çocuklarda kullanımıyla ilgili, literatürdeki kısıtlı sayıda makalede net bir görüş bildirilmemiştir. Sunduđumuz aHÜS'lü olgumuz ile literatüre bu konuda katkıda bulunmak istedik. Üç yaşında erkek olgu, burun kanaması ile başvurduğunda kliniği ve laboratuvarı ile aHÜS tanısı düşünöldü. Plazma infüzyon tedavisi ile yanıt alınamayan olguya, tedavinin 2. gününde eculizimab tedavisi başlandı. Hızla böbrek fonksiyonlarının bozulması ve kan basıncı yüksekliği nedeniyle periton diyalizi (PD) başlandı. Olguda kompleman sistemi genetik mutasyonlarından, kompleman faktör I (KFI) geninde p.Thr300Ala aminoasit değişikliği homozigot varyasyon olarak saptandı. Eculizimab tedavisinin 14. gününde hemoglobin, trombosit sayısı normale dönen olgunun ödemleri kaybolup, kan basıncı normale geldi. Başlanmış olan PD tedavisi, GFH 85 ml/1,73 m²/dk. olunca 14. gününde sonlandırıldı. Ancak, nefrotik düzeyde proteinürisi devam ettiği için taburculuk sırasında anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitör tedavisine devam edildi. Halen izlemde olan olgu, 2 haftada bir 300 mg eculizimab tedavisini almakta ve tedavinin 3. ayında C3 (67 mg/dl) düzeyi halen düşük devam etmektedir. Atipik HÜS'lü olgumuzda, erken dönemde başlanan eculizimab tedavisinin klinikte ve böbrek fonksiyonlarında tam bir düzelme sağladığını düşünöyoruz.

Anahtar kelimeler: Atipik hemolitik üremik sendrom, çocuk, eculizimab, böbrek

ABSTRACT

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a disease with a high mortality and morbidity. Any clear-cut opinion about the use of eculizumab treatment during the early phase of the disease in children with aHUS has not been expressed in limited number of articles in the literature. We wanted to contribute to the literature with our aHUS case we presented. As the 3-year-old boy presented with nose-bleeding, clinical, and laboratory analyses suggested the diagnosis of aHUS. Eculizumab treatment was started on the second day of treatment because he was unresponsive to plasma infusions therapy. Due to increasing blood pressure and rapid deterioration of kidney functions peritoneal dialysis was started. In the case the aminoacid change p. Thr300Ala in gene complement factor I (CFI) which is one of the genetic mutations of the complement system, was detected as a homozygous variant. On the 14th day of eculizimab treatment, hemoglobin and thrombocyte count returned to normal, his edematous lesions disappeared and his high blood pressure was normalized. Peritoneal dialysis was terminated once glomerular filtration rate (GFR) reached to 85 ml/1.73 m²/min on the 14th day. However, since his proteinuria persisted at nephrotic level during the discharge, his angiotensin converting enzyme inhibitor therapy was maintained. The case that has been still under our surveillance is receiving 300 mg eculizimab therapy biweekly, and on the third month of the therapy the level of C3 (63 mg/dl) has still remained at a low level. In our atypical HUS case, we think that initiation of eculizumab therapy at an early phase provided a complete improvement in its clinical status and kidney functions.

Keywords: Atypical hemolytic uremic syndrome, child, eculizumab, kidney

Alındığı tarih: 11.11.2016

Kabul tarihi: 05.12.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Dilek Yılmaz,
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Aydın
e-mail: dr.dkylmz@gmail.com

GİRİŞ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), ender görülen sistemik bir hastalıktır. Klinik hastalar; coombs negatif mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği tablosu ile başvururlar ⁽¹⁻³⁾. Çocuklarda atipik HÜS (aHÜS), %10 sıklıkta görülür ⁽¹⁾. Atipik HÜS; yaşamı tehdit eden, kronikleşebilen, genetik bir hastalıktır ⁽⁴⁾. Bu çocukların %25'i akut dönemde kaybedilirken, %50'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir ⁽⁴⁾. Hastalığın etiopatogenezinde; sporadik, ailesel veya ikisinin birlikte olduğu kompleman sistemindeki regülasyon defektleri rol almaktadır ⁽⁴⁾. Kontrolsüz ve sürekli aktive olan kompleman sistemi, trombosit, lökosit ve endotel hücre aktivasyonu ile mikroanjiopatik hemolitik üremiye neden olur. Atipik HÜS'lü hastaların yaklaşık %50'sinde kompleman sistemi mutasyonlarından biri pozitif saptanır ^(5,6). Hastalığın tedavisinde önerilen plazma tedavileri (plazma değişim tedavisi (PDT) ya da plazma infüzyon tedavisi (PİT)) hastalığı hematolojik açıdan kontrol altına alsa dahi alta yatan sistemik hastalığı tedavi etmez.

Eculizumab, insanlaştırılmış monoklonal antikor olup, kompleman C5'e yüksek afinitesi olan, membran atak kompleksinin oluşumunu engelleyen ve artmış kompleman aktivasyonunu baskılayan bir ilaçtır ^(1,4). Bu makalede, erken dönemde eculizumab tedavisi başlanan aHÜS'lü bir olgu sunuldu.

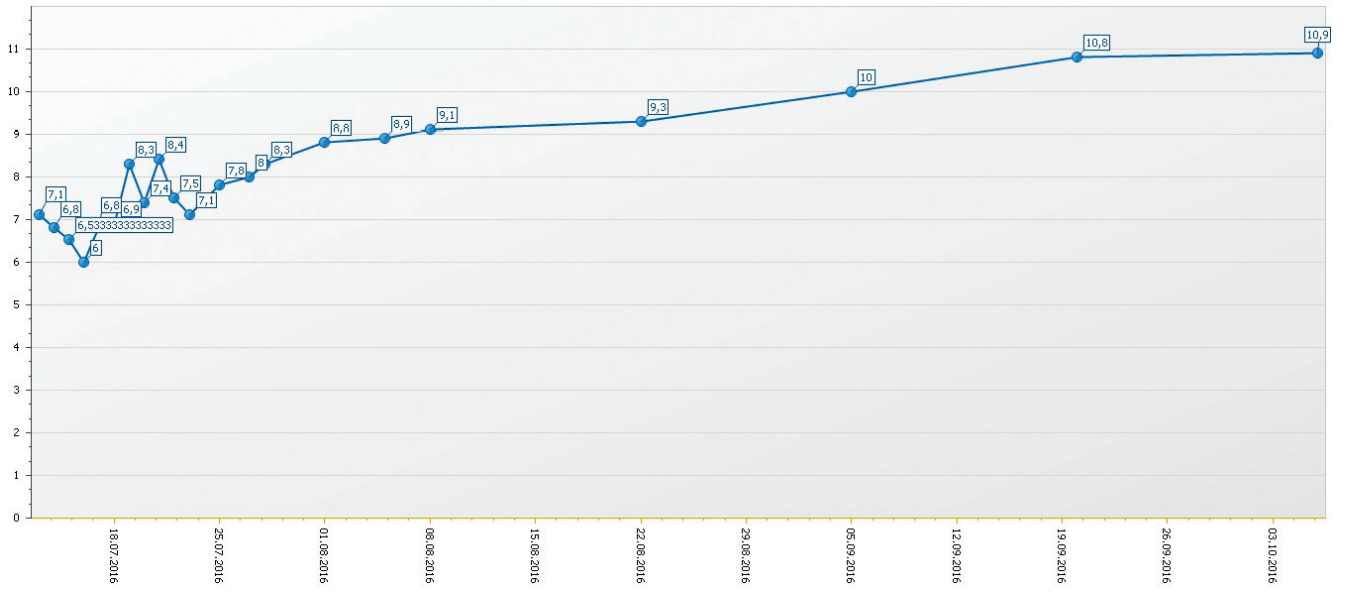
OLGU SUNUMU

Daha önce sağlıklı olduğu bilinen, 3 yaşında erkek olgu, burun kanaması ile kulak burun boğaz bölümüne başvurduğunda, koterizasyon işlemi uygulanıp eve gönderilmiş. İzleminde, kusması, idrar renginde koyulaşma ve idrar çıkışında azalma olunca, başvurduğu dış merkezde bakılan Hb: 7,4 g/dL, Plt: 48,000/ μ L, üre: 191mg/dL kreatinin: 3,22 mg/dL saptanıp, HÜS tanısıyla bölümümüze yönlendirilmişti. Öyküsünde ishal tanımlamayan olgunun, özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik saptanmadı. Fizik muayenede genel durumu orta-kötü, bilinç açık, vücut ağır-

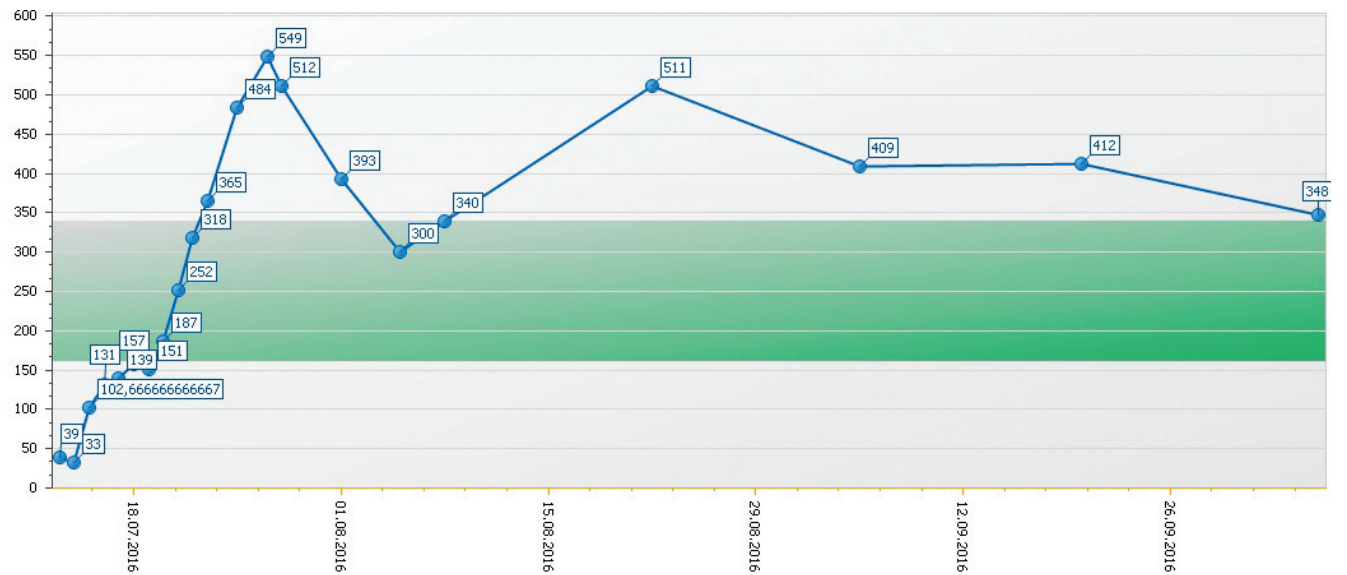
lığı: 16,7 (50-75 persantil), boy: 98 cm (75-90 persantil), nabız: 125/dk., solunum sayısı: 30/dk., kan basıncı (KB): 120/79 (95 persantil 110/67) mmHg saptandı. Ayrıca belirgin palleru, vücudunda yaygın peteşiyal lezyonları ve ödemi olan olgunun diğer sistem muayeneleri normaldi. Tetkiklerinde; Hb: 7,1 gr/dL, lökosit: 9170/ μ L, trombosit: 39,000/ μ L, üre: 272 mg/dL, kreatinin: 2,91 mg/dL, laktat dehidrogenaz (LDH): 1571 U/L, düzeltilmiş retikülosit %12, D.Coombs: (-), C3:84 mg/dL (85-200), albumin: 2,8 gr/dL, LDL:259 mg/dL, Trigliserit: 235 mg/dL, olan hastanın, periferik yaymasında yaygın şistosit saptandı. Kreatinin klirensi 15 mL/1,73 m²/dk. olarak hesaplandı ⁽⁷⁾. Tam idrar tetkikinde (+++++) hemoglobin ve protein, mikroskobide 180 eritrosit saptandı. Yirmi dört saat idrarda protein atılımı 400 mg/m²/saat hesaplandı. Gaitada Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC) saptanmadı, dışkı kültüründe üreme olmadı. ADAMTS-13 aktivitesi: %90,94 (N), antijen: 0,64 mcg/ μ L, inhibitör testi: 3U/ μ L saptandı. Olguda, mevcut öykü ve laboratuvar bulguları ile aHÜS düşünüldü. Kobalamin ve metiyonin testleri gönderildi. Olgumuzda aHÜS hastalığının kesin moleküler tanısını koymak ve tedavi planlamasını yapmak için kompleman faktör H (KFH), kompleman faktör I (KFI), kompleman faktör B (KFB), CD46, DGKE, KFHR3, KFHR5, KFHR1 ve THBD genleri analiz edildi. Çalışma metodu olarak, EDTA'lı tüpe alınan periferik kandan izole edilen genomik DNA örneği, İon AmpliSeq 2.0 Library kit ile ION PGM cihazı kullanılarak dizilendi. Referans genom olarak hg19 (Genome Reference Consortium GRCh37) kullanıldı. Ateş yüksekliği olan olgudan alınan kan kültüründe, koagülaz (-) stafilokok üremesi olması üzerine antibiyotik tedavisi başlandı. Fakat Streptokok pnömonia saptanmadı. Teknik yetersizlikler nedeniyle PDT uygulanamayan hastamıza, 20 mg/kg PİT başlandı. İdrar çıkışı 1 cc/kg/saat altında ve KB 125/85 (>99p) olduğu için 0,4 mg/kg/saatlik furosemid infüzyonu başlandı. İzleminde böbrek fonksiyon bozukluğu ilerleyen olguya, plazma infüzyon tedavisinin 2. gününde eculizumab (anti-kompleman faktör 5 antikor) tedavisi yükleme 600 mg, 1 hafta sonra

Tablo 1. Olgunun klinik ve laboratuvar verileri.

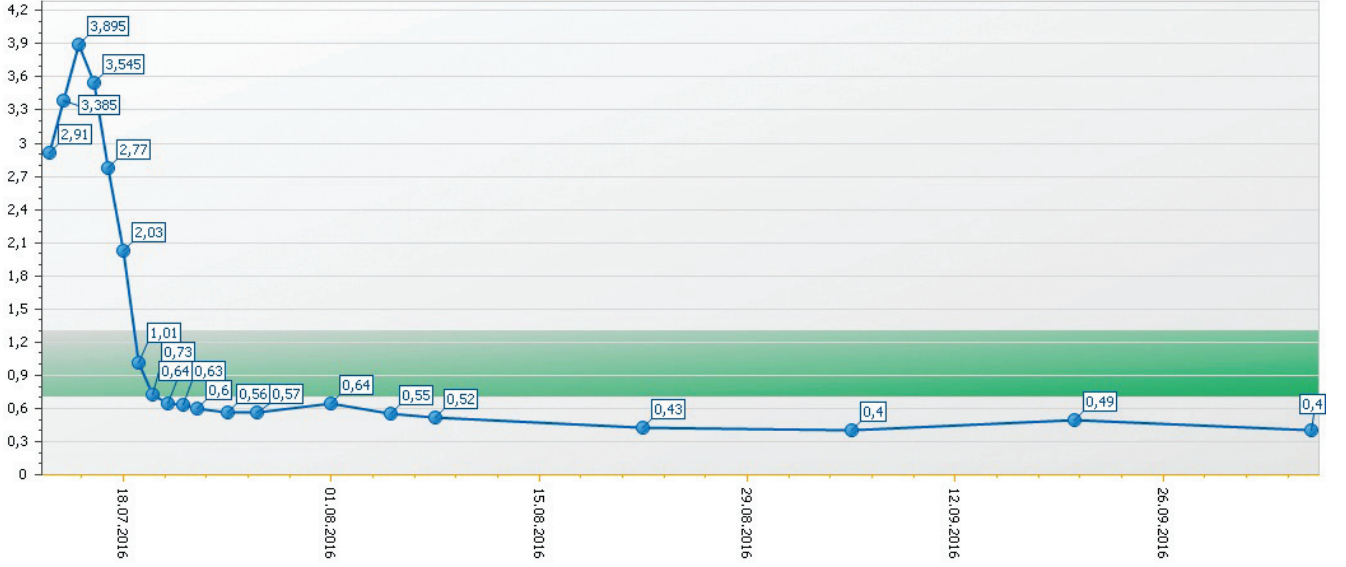
Değişkenler	Yatış günü	Tedavinin 2. günü	Tedavinin 6. günü	Tedavinin 9. günü	Tedavinin 19. günü
Hemoglobin (mg/dL)	7,1	6,9	8,3	9,9	8,8
Trombosit (μ L)	39,000	26,000	146,000	280,000	393,000
Üre (mg/dl)	227	298	191	101	53
Kreatinin (mg/dL)	3,20	3,85	1,01	0,42	0,64
Potasyum (mg/dL)	5,71	4,45	3,82	4,05	5,07
LDH (U/L)	1571	1146	710	639	326
CRP	23,52	38	---	---	2,35
Sedimentasyon (mm/saat)	78	69	80	---	63
C3 (mg/dL)	84	---	---	---	---
24 saat idrar proteini (mg/m ² /saat)	500	400	300	200	83
Yapılan İşlemler		600 mg eculizumab yüklemesi	Periton diyalizi başlanması	2. eculizumab (300 mg) uygulaması	Periton diyalizi sonlandırılması



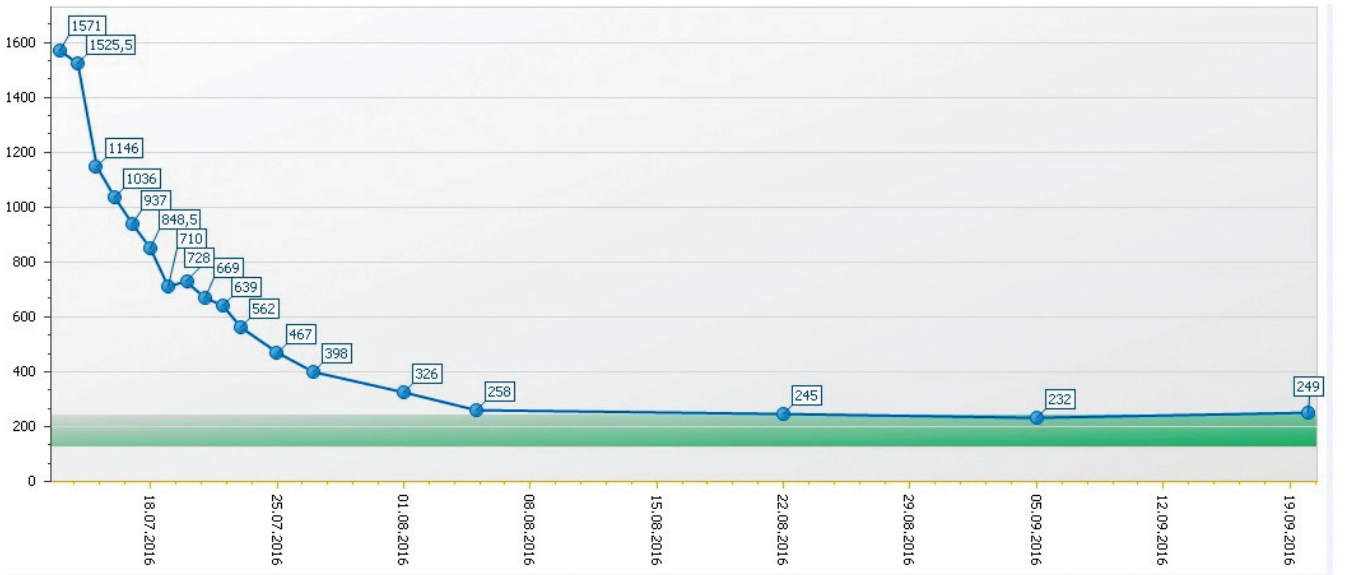
Şekil 1. a) Hastanın hemoglobin izlemi.



Şekil 1. b) Hastanın trombosit sayısı izlemi.



Şekil 2. a) Hastanın kreatinin izlemi.



Şekil 2. b) Hastanın LDH izlemi.

300 mg ve idame 2 haftada bir 300 mg olarak planlandı⁽⁸⁾. Ecuzumab tedavisi öncesi meningokok aşısı yapıldı. Böbrek fonksiyonları hızla bozulan, oligoürük olan ve antihipertansif tedaviye rağmen, kan basınçları kontrol altına alınmayan olguya, yatışının 6. gününde periton diyalizi başlandı. Periton diyaliz katateri takılmadan önce trombosit sayısı 26,000/ μ L olan olguya, çocuk cerrahisi ve anestezi-nin istemiyle, 1 ünite aferez trombosit süspansiyonu verilmek zorunda kalındı. Üçlü antihipertansif tedavi

(kalsiyum kanal blokörü 6x0,5 mg/kg/doz, anjioten-sin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü 0,5 mg/kg/gün ve aralıklı furosemid) almasına rağmen, KB'ı 99 persantil üzerinde seyreden olguda, saptanan hipokloremik, hipokalemik, metabolik alkaloz uygulanan furosemid infuzyonuna bağlandı. Hipertansiyon eti-yolojisi tetkik edilirken bakılan renin 13,6 pg/mL (2,7-61,8) ve aldosteron 164 pg/mL (30-350) ve doppler ultrasonografisi normal saptandı. Ecuzumab tedavisinin 2. dozu, yükleme dozundan 1 hafta sonra

yapıldı. Hastanın hematolojik parametreleri, eculizumab tedavisinin 14. gününde düzeldi. Genel durumu düzelen, ödemleri kaybolan, KB'ı normale dönen olgunun GFH 85 mL/1,73 m²/dk. olunca, PD tedavisi 14. günde sonlandırıldı. Ancak, nefrotik düzeyde proteinürisi devam ettiği için taburculuk sırasında ACEİ tedavisine devam edildi.

Hastamızın bakılan kompleman sistemi genetik mutasyonlarından KFI geninin p.Thr300Ala aminoasit değişikliği homozigot varyasyon olarak saptandı. Bölümümüzde halen izlemde olan, 2 haftada bir 300 mg eculizumab tedavisini alan hastanın, tedavinin 3. ayında bakılan C3: 67 (mg/dL) düzeyi halen düşük devam etmektedir. Olgunun nefrotik düzeydeki proteinürisi düzelmiş (3 mg/m²/ saat), almakta olduğu ACEİ kesilmiş ve GFH 125 ml/1,73 m²/dk. olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

Trombositopeni, hemolitik anemi, trombotik mikroanjiyopatiye bağlı böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği aHÜS yaşamı tehdit eden, kötü prognozlu sistemik bir hastalıktır ⁽⁹⁾. Etiyolojisinde en önemli faktör kompleman regülasyon bozukluğudur. Olgumuzda mikroanjiyopatik coombs negatif hemolitik anemi (Hb:7,4 g/dL), artmış LDH ve retikülosit sayısı, periferik yaymada parçalanmış eritrositler, trombositopeni (Plt: 48,000) ve akut böbrek hasarı (üre: 272 mg/dL, kreatinin: 2,91 mg/dL) olması ile HÜS tanısı düşünüldü ⁽⁹⁾. Çocuklarda HÜS olgularının %90'ından STEC-HÜS sorumludur. Yakın zamana kadar aHÜS tanımı STEC-HÜS dışında kalan tüm HÜS olguları için kullanılırken, son yıllarda bazı yazarlar tarafından yalnız kompleman ilişkili HÜS için kullanılmaya başlanmıştır ⁽⁹⁾. Olgumuzun bakılan homosistein-metiyonin ve ADAMTS-13 düzeyleri normal saptandı. Hastamızda mevcut klinik ve laboratuvar ile aHÜS tanısı düşünülerek gönderilen genetik mutasyonlarından, KFI'da homozigot DNA varyasyonu saptandı. Kompleman sistem bozukluklarından özellikle alternatif kompleman yolu defektleri aHÜS'ün altta

yatan en önemli nedenidir. Bu hastalığın patogenezinde, otoantikörlerin kompleman sistemi proteinleri ve genlerinde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir ^(5,8). Sonuçta, aktif alternatif kompleman yolağının membran atak kompleksi oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. Atipik HÜS'lü çocuklarda, KFH, membran kofaktör protein (MKP) ve KFI mutasyonlarından herhangi birinin varlığında artmış kompleman sistemi aktivasyonu sonucu, %50 olguda C3 düzeyinde azalma olduğu da gösterilmiştir ⁽¹⁾. Hastamızın ilk başvuruda bakılan C3 düzeyi düşük saptandı ve tedavinin 3. ayında da düşüklüğü (C3:67) devam etmekteydi. Kompleman mutasyon tipine göre, bu çocukların kliniği değişiklik göstermektedir ⁽¹⁾. En ciddi prognoz KFH mutasyonu olan çocuklarda görülmektedir, 1 yaş altında yarısından fazlası ölmekte veya son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişmektedir. Membran kofaktör protein mutasyonu ise yinelemelerle seyreden HÜS ile ilişkilidir, hiçbirinde 1 yaş altında SDBH gelişmez. Kompleman faktör I mutasyonu olan hastaların yaklaşık yarısında SDBH gelişirken, diğer yarısı tamamen düzelir ⁽¹⁾.

HÜS tedavisi için 2009 yılı Avrupa pediatri çalışma grubunun önerisinde PDT veya PİT yer almakta, bu tedavi seçeneklerin erken dönemde başlanması önerilmektedir ^(5,10,11). Plazma değişim tedavisiyle hatalı kompleman proteinleri veya antikörlerin uzaklaştırıldığı ve yerine normal proteinlerin geldiği bilinmektedir. Bununla beraber, özellikle küçük çocuklarda teknik zorluklar ve ekipman yetersizliği, PDT kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca bu tedavinin uzun dönemde enfeksiyon ve tromboz gibi komplikasyonları olabileceği de bilinmektedir. Bu yüzden biz de hastamızda ilk 24 saat içinde PİT başladık. Eculizumab'ın aHÜS'lü çocuklarda kullanımıyla ilgili, literatürde farklı görüşler bulunmaktadır. Özellikle uluslararası konsensüs raporlarında, a HÜS hastalarında eculizumab kullanımı tedavinin erken basamaklarında önerilmektedir. Bununla beraber, bazı yazarlar, eculizumab plazma tedavilerine yanıt-sız olan aHÜS'lü olgularda önerilmiştir ^(2,12,13). Bu öneriler güçlü çocuk tabanlı klinik araştırmalara

dayanmasa da, genelde ergen ve yetişkinlerdeki olgu sunumlarına dayanmaktadır⁽⁸⁾. Bununla beraber, bazı yazarlar özellikle aile öyküsü pozitif, hipokomplementemisi veya yineleme öyküsü olan olgularda, eculizumabın erken kullanımını önermektedir⁽¹²⁾. Biz de PİT ile yanıt alamadığımız ve C3 düzeyini düşük saptadığımız olgumuza, aHÜS ön tanısıyla erken dönemde eculizumab tedavisi başladık. Eculizumab tedavisinin 1 haftasında anemisi, trombositopenisi düzelen olgunun serum kreatinin değerleri düşmeye başladı.

Yatışının 2. gününden itibaren KB yükselen olguya, üçlü antihipertansif tedavi başladı. eculizumab tedavisinin 2. dozundan sonra ve üçlü antihipertansif tedaviyle ancak tedavinin 16. gününde KB kontrol altına alındı. Ancak taburculuk sırasında nefrotik düzeyde proteinürisi devam ettiği için ACEİ tedavisine devam edildi. Atipik HÜS ile malign hipertansiyon ilişkisi bilindiği için, KB yüksekliği dirençli ve uzun süre devam eden hastanın, bakılan EKO ve Doppler USG değerlendirmesi normaldi. Gönderilen renin-aldesteron değerlerinde patoloji saptanmadı. Hasta halen kliniğimizde yalnızca 2 haftada bir 300 mg eculizumab tedavisi altında ve böbrek fonksiyonları normal (GFH: 125 mL/1,73 m²/dk.) ve nefrotik düzeydeki proteinürisi düzelmiş (3 mg/m²/saat) olarak izlenmektedir.

Yapılan prospektif bir çalışmada, aHÜS olgularında erken başlanan eculizumab tedavisinin uzun dönemde de klinik olarak yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu durum eculizumabın terminal kompleman yolunu inhibe etmesi, trombotik mikroanjiopatiye müdahale gereksinimini azaltması ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağlaması ile ilişkilendirilmiştir^(4,14).

Sonuç olarak, aHÜS'lü olgumuzda eculizumab tedavisini erken dönemde başlamamız, hastamızın böbrek fonksiyonlarında hızlı düzelmeye sağlayarak diyaliz tedavisini kısa bir sürede sonlandırmamızı sağladı.

Teşekkür: Ege Üniversitesi Moleküler Genetik Bölümünden Prof. Dr. Afig Berdeli'ye genetik çalışmasından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011;26(1):41-57. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1556-4>
2. Cayci FS, Cakar N, Hancer VS, Uncu N, Acar B, Gur G. Eculizumab therapy in a child with hemolytic uremic syndrome and CFI mutation. *Pediatr Nephrol* 2012;27(12):2327-31. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2283-9>
3. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1676-87. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0902814>
4. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013 6;368(23):2169-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>
5. Loirat C, Fremeux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60 <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-60>
6. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, et al. European Paediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):687-96. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0964-1>
7. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58 :259-263.
8. Yüksel S, Evrengül H, Özçakar ZB, Becerir T, Yalçın N, Korkmaz E, et al. First-Line, Early and Long-Term Eculizumab Therapy in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Series in Pediatric Patients. *Paediatr Drugs*.
9. Canpolat N. Hemolitik üremik sendrom. *Türk Pediatri Arşivi* 2015;50:73-82. <https://doi.org/10.5152/tpa.2015.2297>
10. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2014;3:34-5. <https://doi.org/10.5582/irdr.2014.01001>
11. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Working party from the renal Association, the British Transplantation Society. Clinical practise guidelines for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010;148:37-47.
12. Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. A time for reappraisal of Atypical hemolytic uremic syndrome :should all patients be treated the same? *Eur J Pediatr* 2012;27:1193-5.
13. Verhave JC, Wetzels JF, van de Kar NC. Novel aspects of atypical hemolytic uremic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014;4:131-41. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu235>
14. Mache CJ, Acham-Roschitz B, Frémeaux-Bacchi V, Kirschfink M, Zipfel PF, Roedel S, et al. Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(8):1312-6. <https://doi.org/10.2215/CJN.01090209>