



# Атипичный гемолитический уремический синдром у пациента с нейробластомой высокого риска: описание клинического случая

А.Ю. Смирнова, Ю.В. Диникина, А.А. Терешина, Е.П. Евсютина, М.Б. Белогурова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

**Контакты:** Анна Юрьевна Смирнова misha12\_09@mail.ru

Атипичный гемолитический уремический синдром представляет собой редкое расстройство неконтролируемой активации комплемента различного генеза, характеризующееся развитием триадой симптомов, включающей анемию, тромбоцитопению и почечную недостаточность. Экстраренальные проявления наблюдаются у 20 % пациентов, большинство из них связаны с поражением центральной нервной системы. Эффективным методом лечения является экулизумаб.

В статье представлено описание клинического случая развития тяжелого течения атипичного гемолитического уремического синдрома у пациента 20 мес, получавшего иммунотерапию анти-GD2-антителами (динутуксимаб бета) по поводу нейробластомы высокого риска.

**Ключевые слова:** атипичный гемолитический уремический синдром, нейробластома, фактор риска, иммунотерапия

**Для цитирования:** Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В., Терешина А.А. и др. Атипичный гемолитический уремический синдром у пациента с нейробластомой высокого риска: описание клинического случая. Онкогематология 2021;16(1):31–5.

## Atypical hemolytic uremic syndrome in high-risk neuroblastoma patient: case report

A. Yu. Smirnova, Yu. V. Dinikina, A. A. Tereshina, E. P. Evsutina, M. B. Belogurova

Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint-Petersburg 197341, Russia

**Contacts:** Anna Yu'evna Smirnova misha12\_09@mail.ru

Atypical hemolytic uremic syndrome is a rare disorder uncontrolled complement activation, which is classically manifested by anemia, thrombocytopenia and renal failure. Extrarenal manifestations are observed in 20 % of patients, most of which are associated with damage of the central nervous system. Eculizumab is effective treatment option. The article describes a case report of the severe atypical hemolytic uremic syndrome in a 20 m. o. patient who received immunotherapy with anti-GD2 antibodies (dinutuximab beta) for a high-risk neuroblastoma.

**Key words:** atypical hemolytic uremic syndrome, neuroblastoma, risk factor, immunotherapy

**For citation:** Smirnova A. Yu., Dinikina Yu. V., Tereshina A. A. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in high-risk neuroblastoma patient: case report. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(1):31–5. (In Russ.).

### Введение

Тромботические микроангиопатии представляют собой группу расстройств, характеризующихся диссеминированным окклюзионным микрососудистым тромбозом, тромбоцитопенией и ишемическим повреждением органов, чаще всего почек. Гемолитический уремический синдром (ГУС) и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) входят в группу заболеваний тромботических микроангиопатий [1]. Для ГУС практически в 20 % случаев характерны экстра-

ренальные проявления, включая центральную нервную систему (ЦНС), сердце, легкие, печень, сосуды сетчатки, поджелудочную железу и желудочно-кишечный тракт [2, 3]. Патоморфологические особенности включают внутрисосудистые или системные микрососудистые тромбы с отеком эндотелия и микрососудистой обструкцией [4]. Более 90 % случаев приходится на типичный ГУС, опосредованный повреждающим эндотелий действием шига-токсина кишечной палочки (STEC – шига-токсин продуцирующая *Escherichia coli*).

Атипичный ГУС (аГУС) составляет 5–10 % случаев, имеет плохой прогноз и характеризуется чрезмерной активацией альтернативного пути комплемента, вызывая воспаление, активацию тромбоцитов и тромбоцитарную микроангиопатию [5, 6]. Дисфункция регуляции системы комплемента происходит вследствие приобретенных или генетических мутаций в генах, кодирующих белки комплемента (первичный аГУС). В 6–10 % случаев выявляются антитела к белкам комплемента. Другие случаи аГУС называются вторичными и вызваны лекарственными препаратами, онкологическими заболеваниями, беременностью, злокачественной гипертензией, неэнтеральными бактериальными и вирусными инфекциями [7, 8].

### Клинический случай

У Пациента Л., 20 мес, в возрасте 3 мес диагностирована билатеральная нейробластома забрюшинного пространства (2 не связанных между собой образования по обе стороны от позвоночника: слева — внеорганный, интимно прилежащий к надпочечнику, справа — в структуре надпочечника) с метастазами в печени, стадии IVS, <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидин-негативная. При молекулярно-генетическом исследовании выявлены амплификация гена *N-tus* и *del1p*. Пациент стратифицирован в группу высокого риска.

Пациенту проводилась терапия согласно протоколу Немецкого общества детской онкологии и гематологии (GPOH) NB 2017. Она включала удаление внеорганного забрюшинного образования слева (образование правого надпочечника полностью регрессировало после 2 курсов полихимиотерапии), 5 курсов индукционной полихимиотерапии N4/N5/N6 с достижением очень хорошей частичной ремиссии (6-й курс не проводился в связи с высокой токсичностью — длительное течение постцитостатической цитопении, тяжелая жизнеугрожающая интестинальная токсичность, обуславливающие значимое увеличение интервалов между курсами химиотерапии), высокодозную химиотерапию в режиме Treo/Mel с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). На фоне индукционной терапии, аутоТГСК наблюдались неоднократные эпизоды реактивации цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции с длительными тяжелыми тромбоцитопениями (III–IV степени) с ответом на терапию ганцикловиром, антителами класса IgG к ЦМВ. Полная ремиссия констатирована после этапа высокодозной химиотерапии с аутоТГСК. В посттрансплантационном периоде до начала иммунотерапии больному было проведено 5 курсов дифференцирующей терапии изотретиноином.

Иммунотерапию проводили в декретированные сроки препаратом динутуксимаб бета в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> на курс продленной круглосуточной инфузией в течение 10 дней на фоне стандартной анальгетической, десенсибилизирующей терапии. Осложнениями первых 2 курсов были болевой синдром, гипертермия, токсико-аллергический дерматит, умеренная гематологическая токсич-

ность (тромбоцитопения I степени, анемия II степени). Перед началом 3-го курса соматический статус пациента был удовлетворительным, без клинических и лабораторных признаков инфекции, сохранялась ремиссия по основному заболеванию. В течение первых 3 дней состояние пациента оставалось удовлетворительным, признаков инфекционных заболеваний, органной дисфункции не было. На 4–5-е сутки лечения было отмечено прогрессирующее ухудшение состояния: лихорадка, олигоанурия без реакции на пробу с фуросемидом, угнетение сознания до сопора, артериальная гипотония. Лабораторно диагностированы анемия III степени, тромбоцитопения IV степени, увеличение относительно нормальных значений уровней креатинина в 3,5 раза, мочевины в 3,5 раза, С-реактивного белка (СРБ) в 50 раз, непрямая гипербилирубинемия в 3 раза выше нормы, гипоальбуминемия, гипокоагуляция. Инфузия динутуксимаба, морфина была остановлена.

На фоне инфузионной терапии растворами кристаллоидов с коррекцией метаболического ацидоза и белково-электролитных нарушений 7,5 мл/кг/ч максимально, вазопрессорной и инотропной терапии (норадреналин в максимальной дозе 1,2 мкг/кг/мин, допамин 34 мкг/кг/мин), глюкокортикостероидов, трансфузии плазмы, применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия (меропенем, тигециклин) были зафиксированы увеличение темпа диуреза, повышение артериального давления с дальнейшей тенденцией к артериальной гипертензии, снижение уровня креатинина до 2,5 нормального значения. На следующие сутки были отмечены ухудшение состояния больного в виде нарастания дыхательной недостаточности, обусловленной развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), что потребовало проведения искусственной вентиляции легких, появление периферических отеков, повторное снижение темпа диуреза, прогрессирующее угнетение сознания до комы II степени.

Лабораторно выявлены Кумбс-негативная гемолитическая анемия, рефрактерная к трансфузиям тромбоцитопения, лейкоцитоз, наличие шизоцитов в мазке крови, снижение уровней С3-, С4-компонентов комплемента, повышение относительно нормальных значений уровней лактатдегидрогеназы максимально в 25 раз, ферритина в 60 раз, креатинина в 2 раза, мочевины в 5 раз, СРБ в 70 раз, прокальцитонина в 200 раз, протеинурия, эритроцитурия. Уровни гаптоглобина и ADAMTS13 (металлопротеаза, расщепляющая сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда) находились в пределах референсных значений. По данным микробиологического исследования культуры крови имел место однократный высев *Acinetobacter baumannii* со среды обогащения из центрального венозного катетера (чувствительность к проводимой антибактериальной терапии сохранена). Культуры кала, мочи, бронхоальвеолярного лаважжа, повторные посевы крови были негативными. Методом полимеразной цепной реакции исключены вирусные инфекции. По данным визуализирующих методов исследования (рентгенографии

органов грудной клетки, компьютерной томографии головного мозга) диагностированы тотальный интерстициальный отек легких (ОРДС), диффузный отек вещества головного мозга с множественными зонами ишемии и геморрагического пропитывания.

С учетом клинико-лабораторной картины пациенту поставлен диагноз аГУС. Нельзя исключить многофакторный генез данного осложнения, прежде всего ассоциацию с использованием иммунотерапии динутуксимабом, возможную катетер-ассоциированную инфекцию кровотока. Лечение включало плазмообмен, гемофильтрацию, комбинированную противомикробную терапию, заместительные трансфузии гемокомпонентов, внутривенный IgG в дозе 2 г/кг продленной инфузией, глюкокортикостероиды.

Суммарно больному выполнено 3 сеанса плазмообмена, объем эксфузии плазмы за сеанс составил 1130–1450 мл. Плазмозамещение проводилось аферезной карантинизированной вирусинактивированной свежезамороженной плазмой в эквивалентном объеме, объем перфузии плазмы за сеанс — 1863–2040 мл, в качестве антикоагулянта использовался АСD-А; осложнений на фоне процедуры не отмечено. В качестве заместительной почечной терапии проведена продленная (в течение 43 ч) вено-венозная гемофильтрация с применением фильтра Ultraflux AVraed, скорость обмена 45–50 мл/кг/ч, доза диализа (spKT/V) 1,7, в качестве антикоагулянта использовался раствор гепарина с титрацией дозы в зависимости от значений активированного частичного тромбопластинового времени; осложнений на фоне процедуры не отмечено.

Введение экулизумаба выполнено на 5-е и 12-е сутки от манифестации симптомов в связи с неудовлетворительным временным эффектом от проводимой терапии. На фоне проводимого лечения достигнута умеренная положительная динамика в виде восстановления функции почек (нормализация темпа диуреза, уровней креатинина, мочевины), разрешения ОРДС, снижения уровней маркеров системного воспаления (СРБ, прокальцитонина), восстановления гемопоэза. Тем не менее сохранялась отрицательная динамика прогрессирующего отека головного мозга с геморрагическим компонентом.

Летальный исход наступил на 21-е сутки от начала 3-го курса иммунотерапии, непосредственной причиной смерти явилось вклинение на фоне диффузного отека и набухания головного мозга.

### Обсуждение

Атипичный ГУС характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и нарушениями функции почек. Клинические особенности молниеносного аГУС/ТТП включают классическую пентаду микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопению, лихорадку, быстро прогрессирующую почечную недостаточность и неврологический дефицит. В некоторых случаях может быть подострое проявление с легкой тромбоцитопенией и постепенным ухудшением почечной функ-

ции [1]. Поражение легких с развитием ОРДС ЦНС ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой летальных исходов [5, 9]. Почечная дисфункция наблюдается почти во всех случаях и проявляется повышением уровня креатинина в сыворотке и/или развитием гематурии. Отмечаются лабораторные проявления гемолиза, такие как снижение уровней гемоглобина, гаптоглобина, часто наблюдаются повышение уровней лактатдегидрогеназы и ретикулоцитов, непрямая гипербилирубинемия [5]. Идентификация шизоцитов в мазке периферической крови является патогномичным маркером, но может быть документирована не во всех случаях [10]. Для ТТП характерно снижение уровня ADAMTS13 [10], что не было диагностировано у нашего пациента.

Нами представлен случай развития молниеносного аГУС с экстраренальными проявлениями (поражение ЦНС и легких), обусловивших неблагоприятный исход. Диагноз был установлен в соответствии с международными критериями.

Согласно данным литературы можно выделить ряд провоцирующих факторов развития аГУС: генетические причины, онкологические заболевания, использование некоторых лекарственных препаратов, трансплантация костного мозга/солидных органов, злокачественная гипертензия, беременность, системные заболевания, бактериальные, вирусные (ЦМВ, вирус герпеса 4-го типа, БК-вирус), грибковые инфекции (преимущественно инвазивный аспергиллез) [5, 7, 8, 10–14]. Наиболее часто определяются мутации в генах регуляторных белков комплемента, например *CFH*, *CFI*, *MCP*, *CFB*, *C3*, *DGKE*, *CHFR5* [11]. Дебют онкологических заболеваний может сопровождаться развитием тромботических микроангиопатий, что наиболее часто описано при аденокарциномах различных локализаций (желудок, молочная железа, предстательная железа, легкие), реже — при других вариантах рака, нейроэндокринных опухолях, гемобластозах [5]. Осложняться аГУС могут применение ряда химиопрепаратов (оксалиплатин, гемцитабин, митомицин С, цисплатин, 5-фторурацил, цитозин-арабинозид, алкалоиды барвинка розового, даунорубин и др.) [5, 12], трансплантация костного мозга, как аллогенная, так и аутологичная, при этом предрасполагающими причинами являются тотальное облучение тела, использование неродственного или гаплоидентичного донора, реакция «трансплантат против хозяина», применение ингибиторов кальциневрина [10], иммунотерапия (в том числе динутуксимаб) [13].

В представленном клиническом случае среди наиболее вероятных факторов риска, определивших развитие аГУС, явились иммунотерапия, вероятное течение инфекционного процесса, аутологичная трансплантация костного мозга в анамнезе, ЦМВ-инфекция, предшествующее использование цитостатических препаратов, вызывающих повреждение почечного эндотелия (цисплатин). Генетическое исследование в представленном случае не проводилось.

Несколько методов лечения, включая в первую очередь исключение провоцирующего фактора (отмена препарата, лечение инфекционного процесса), высокие дозы кортикостероидов, плазмообмен, антигипертензивные препараты, ритуксимаб, экулизумаб, используются при лечении вторичных аГУС с различными результатами [8, 15]. Плазмообмен и трансфузии плазмы являются стандартной терапией 1-й линии [6, 11]. Экулизумаб — рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, которое связывается с комплементарным белком C5, ингибирует его расщепление и, таким образом, предотвращает образование терминального комплекса атаки комплемента C5b-9, тем самым восстанавливая регуляцию активности комплемента в крови. Согласно современным рекомендациям экулизумаб показан к использованию при течении аГУС как первичного, так и вторичного генеза [5, 7, 9, 11]. Однако при невозможности исключения ТТП, неидентифицированной мутации комплемента плазмообмен/трансфузии плазмы, начатые в течение 24 ч от дебюта симптомов, являются терапией спасения, позволяющей снизить частоту неблагоприятных исходов и рецидивов [16–18].

В представленном случае пациенту проводилась терапия аГУС с использованием кортикостероидов, плазмообмена, противомикробных препаратов, исключением всех провоцирующих факторов риска. В связи с достигаемым кратковременным эффектом от проводимой терапии выполнено 2-кратное введение экулизумаба. Несмотря на восстановление функции почек, гемопоэза, регрессию ОРДС, прогрессирующее поражение структур головного мозга привело к летальному исходу.

### Заключение

Атипичный ГУС — редкое тяжелое состояние с высокой частотой летальных исходов при вовлечении в процесс головного мозга и легких. У пациентов с онкологическими заболеваниями существует целый ряд факторов, провоцирующих развитие аГУС/ТТП. Терапия экулизумабом является эффективной мерой лечения данной патологии с восстановлением функции почек и купированием гемолиза, что, тем не менее, в представленном случае не позволило купировать прогрессирующее поражение ЦНС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fojo A.T. Metabolic emergencies. In: Devita, Hellman and Rosenberg's cancer: Principles and practice of oncology. 10<sup>th</sup> edn. Eds.: V.T. DeVita, S. Hellman, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. Wolters Kluwer. Pp. 1822–1831.
2. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1676–87. DOI: 10.1056/NEJMra0902814.
3. Hill C.M. Renal pathology with clinical and functional correlations. 2<sup>nd</sup> edn. Vol I and II. Eds.: C.C. Tisher, B.M. Brenner. J.B. Lippincott Company, 1989. 1637 p.
4. Moake J.L. Thrombotic microangiopathies. *N Eng J Med* 2002;347:589–600. DOI: 10.1056/NEJMra020528.
5. Babu G.K., Bhat G.R. Cancer-associated thrombotic microangiopathy. *Ecancel* 2016;10:649. DOI: 10.3332/encancer.2016.649.
6. Gulleroglu K., Fidan K., Hancer V.S. et al. Neurologic involvement in atypical hemolytic uremic syndrome and successful treatment with eculizumab. *Pediatr Nephrol* 2013;28:827–30. DOI: 10.1007/s00467-013-2416-9.
7. Picard C., Burtey S., Bornet C. et al. Pathophysiology and treatment of typical and atypical haemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 2015;63(3):136–43. DOI: 10.1016/j.patbio.2015.03.001.
8. Kichloo A., Chugh S.S., Gupta S. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome presenting as acute heart failure — a rare presentation: diagnosis supported by skin biopsy. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019;7:1–4. DOI: 10.1177/2324709619842905.
9. Fidan K., Göknaş N., Gülhan B. et al. Extrarenal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2018;33(8):1395–403. DOI: 10.1007/s00467-018-3933-3.
10. Dvorak C.C., Higham C., Shimano K.A. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric hematopoietic cell transplant recipients: a practical approach to diagnosis and management. *Front Pediatr* 2019;7:133. DOI: 10.3389/fped.2019.00133.
11. Kaplan B.S., Ruebner R.L., Spinale J.M., Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2014;3(2):34–45. DOI: 10.5582/irdr.2014.01001.
12. Lesesne J.B., Rothschild N., Erickson B. et al. Cancer-associated hemolytic uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 1989;7(6):781–9. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.6.781.
13. Simon T., Hero B., Faldum A. et al. Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC Cancer* 2011;11:21. DOI: 10.1186/1471-2407-11-21.
14. Noris M., Caprioli J., Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1844–59. DOI: 10.2215/CJN.02210310.
15. Facchini L., Lucchesi M., Stival A. et al. Role of eculizumab in a pediatric refractory gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a case report. *J Med Case Rep* 2017;11:209. DOI: 10.1186/s13256-017-1373-5.
16. Ariceta G., Besbas N., Johnson S. et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):687–96. DOI: 10.1007/s00467-008-0964-1.
17. Waters A.M., Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011;26(1):41–57. DOI: 10.1007/s00467-010-1556-4.
18. Kim J.J., Goodship T.H., Tizard J., Inward C. Plasmapheresis for atypical haemolytic uraemic syndrome associated with heterozygous factor H mutations. *Pediatr Nephrol* 2011;26(11):2073–6. DOI: 10.1007/s00467-011-1944-4.



**Вклад авторов**

А.Ю. Смирнова: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Ю.В. Диникина: анализ научного материала, подготовка списка литературы, составление резюме;

А.А. Терешина, Е.П. Евсютина: сбор данных, подготовка списка литературы;

М.Б. Белогурова: анализ научного материала, научное редактирование статьи.

**Authors' contributions**

A.Yu. Smirnova: article design, data collection and analysis, analysis of scientific material, reviewing of publications on the article's topic, article writing;

Yu.V. Dinikina: analysis of scientific material, references list preparation, abstract writing;

A.A. Tereshina, E.P. Evsutina: data collection, references list preparation;

M.B. Belogurova: analysis of scientific material, article scientific editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Ю. Смирнова / A.Yu. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-5293-9568>

Ю.В. Диникина / Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

А.А. Терешина / A.A. Tereshina: <https://orcid.org/0000-0003-1191-0571>

Е.П. Евсютина / E.P. Evsutina: <https://orcid.org/0000-0002-3044-7167>

М.Б. Белогурова / M.B. Belogurova: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

**Compliance with patient rights.** There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

**Статья поступила:** 04.10.2020. **Принята к публикации:** 11.12.2020.

**Article submitted:** 04.10.2020. **Accepted for publication:** 11.12.2020.