



## Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Genel Pediatri Servisi

Olgu Sunumu

09 Ağustos 2019 Perşembe

Dr. Mert Çetinkaya



# OLGU

- 2,5 yaşımda kız hasta
- Şikayeti: Başını dik tutamama

# HİKAYESİ

- Hastamızın ilk aylarından itibaren tekrarlayan gribal enfeksiyonları olmuştur. 3 aylıkken sağ bacağına yaygın kızamıkçık çıktı. Çocuk doktoruna başvurulmuş ve tedavi edilmiştir.
- Enfeksiyonları tekrarlayabiliyor.



- 6 aylık olduğu zaman tekrar bir solunum yolu enfeksiyonuna yakalanmış. Oral mukoziti oluşmuş, nefes darlığı gelişmiş ve halsizliği, hareketlerinde azalması olmuş.
- Yapılan tetkiklerde sol tarafta pnömoni ve atelektazi görölmüş. Yoğun bakım ünitesinde takibi ve tedavisi yapılmış.
- Hastanın yoğun bakım ünitesinde yattığı sırada alt ekstremitelerde hipotonisitesi gelişmiş. Gulian Barre Sendromu düşünölen hastaya plazmaferez ve IVIG tedavisi uygulanmış.
- Ayrıca hastaya B2 vitamini ve Koenzim Q desteği verilmiş bunlardan da fayda görmüş.
- Takiplerinde hastanın solunum sıkıntısı gerilemiş ve hastanın hareketleri de normale gelmiş ancak alt ekstremitelerinde hipotonisitesi sebat etmiş.

- Hasta enfeksiyonunun olmadığı dönemde büyüme gelişmesi ilerlemiş, emeklemeye başlamış. Desteksiz oturabiliyormuş. Başını tutabiliyormuş.
- Hastamızın enfeksiyonları olduğu dönemlerde hipotonisi tekrar gelişmiş. Emekleyememe, başını tutamama ve desteksiz oturamaması, ayağını hareket ettirememesi üzerine bir kez daha dış merkezde İVİG verilmiş.
- Tekrar bir üst solunum yolu enfeksiyonu ve başını tutmada güçlüğü olan hasta hastanemize ileri tetiklerinin yapılması için yönlendirildi. Hasta servisimizde takip edilmiştir.

# ÖZGEÇMİŞ

- **Doğum öncesi:** Annenin 2. gebeliği, gebeliği boyunca düzenli doktor kontrolü ve ultrasonografi kontrolü var. Gebelik sırasında sigara, alkol, madde kullanımı, radyasyon maruziyeti ve ateşli hastalık öyküsü yok.
- **Doğum:** Miadında, 3500gr, NSVY ile doğmuş
- **Doğum Sonrası:** Göz çevresinde şişlik oluşmuş, konjoktivit geçirmiş. Doğumunda sonra bilirubin düzeyi müdahale sınırının altında olmakla beraber, hafif yüksek seyretmiş. Takip edilmiş. Bu dönemde hastane yatış öyküsü yoktur.
- Aşılı tam
- Bilinen takipli bir hastalığı yok
- Kullandığı ilaç yok

# SOYGEÇMİŞ

- Annesi 39 yaş, sağ ve sağlıklı
- Babası 39 yaş, sağ ve sağlıklı
- Annesi ve babası arasında akrabalık yok
- İki kardeşler.
  - 1. kardeş ablası sağ ve sağlıklı
  - 2. kardeş hastamız

# FİZİK MUAYENE

- Boy: 88cm p(25)
- Kilo: 12,5kg p(30)
  
- Vital bulgular
  - Ateş: 36,7°C
  - Nabız: 106 atım/dk
  - Solunum sayısı: 28/dk
  - SpO<sub>2</sub>:%98
  - Tansiyon: 90/60 p(50-90)



- **Genel durumu:** İyİ, Bilinç açık, koopere ve oryante
- **Cilt:** Turgor tonus doğal, ödem, ikter, peteşi, siyanoz yok.
- **Baş boyun:** Boyunda kitle ve lenfadenopati yok.
- **KBB:** Orofarenks doğal, hiperemi yok, hipertrofi yok, postnazal akıntı yok
- **Solunum Sistemi:** Doğal, her iki hemitoraks da solunuma eşit katılıyor, ral yok, ronküs yok, ekspiryum uzunluğu yok
- **Kardiyovasküler Sistem:** Ritmik, S1+/S2+, ek ses yok, üfürüm yok
- **Gastrointestinal Sistem:** Karın rahat, hassasiyeti yok, defans yok, rebound yok, barsak sesleri artmış
- **Nöromusküler Sistem:** desteksiz oturmakta zorlanan, boynunu tam dik tutmakta zorlanan hasta, yattığı yerden kendisi kalkamıyor. İki ayağında düşük ayak gelişmiş hasta.
- Kas gücü alt ektremiteler 3/5 üst ektremite 5/5

# LABORATUAR değiştir

## Hemogram

- WBC – 10,5 x10<sup>3</sup>/μl
- NEU – 4,6 x10<sup>3</sup>/μL
- LYM – 5,8 x10<sup>3</sup>/μL
- HGB – 10,6 g/dL
- HCT – 34,36%
- MCV – 80,6 fL
- PLT – 5315 x10<sup>3</sup>/μL

## Biyokimya

- Açlık Kan şekeri (AKş) - 69 mg/dL
- AST (SGOT) – 32,5U/L (n<35)
- ALT (SGPT) – 15,7U/L
- Potasyum (K) – 4,9 mmol/L
- Klor (Cl) – 105,2 mmol/L
- Sodyum (Na) – 138,5 mmol/L
- Kalsiyum – 9,7 mg/dL
- Fosfor (P) – 4,2 mg/dL
- Magnezyum (Mg) – 2,4 mg/dL
- Albumin: 40,32 g/L
- Total bilirubin:0,35mg/dl
- Direk bilirubin:0,08 mg/dl

## Diğer laboratuvar sonuçları:

TSH:2,86 IU/m

sT4:0,97 ng/dL

Ferritin: 236,9 ng/mL

Folik asit : 18,27 ng/mL

Direk coombs: negatif

Retikülosit paneli:

Retikülosit sayısı 0,245 10<sup>6</sup>/uL

Retikülosit yüzdesi %6,47

IgA: 1,4

IgG: 8,3

IgM: 1,0

Anti HBs:0,96 (2 doz aşılanmış)

# PATOLOJİK BULGULAR

- Yenidoğan d6neminde hafif bilirubin y6ksekliği
- Anemi
- Enfeksiyonu olduğu d6nemlerde gelişen hipotonisite atakları

Ön tanımlarınız nelerdir?

- Hastamızın yapılan flow sitometrik incelemesinde CD59 enzim eksikliği bulunmuştur.
- Eculizimab tedavisine başlanma kararı alınmış, hastanın gerekli aşılarının tamamlanması planlanmıştır.



T.C.  
STANBUL VALİLİĞİ SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
TC SB MARMARA ÜNİVERSİTESİ PENSİLER VE ARATIRMA HASTANESİ  
LABORATUVAR SONUC RAPORU  
Laboratuvar Ruhsat No: 459/01



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

Hastanın Adı,Soyadı : ZEYNEP SENA AH N  
TC Kimlik : 66\*\*\*\*\*66  
Doğum Tarihi, Cinsiyeti : 20.02.2017 , KADIN  
Protokol/Dosya/ İsim No : 5000091982

Rapor (Numune) Numarası: : 250237839

**HEMATOLOJ - İMMÜNİLOJ**

Tetkiki isteyen : ÖMER DOĞRU

Birimi : Çocuk Hem. ve Onk. I

Marmara Üniversitesi Etilim ve Ara tırma Hastanesi

Numune Türü : Tam Kan

Tetkik istem Zamanı : 23.07.2019 13:54 Numune Kabul Zamanı: 23.07.2019 14:01

Numune Alma Zamanı:

Uzman Onay Zamanı : 25.07.2019 10:09

<u>Tetkik Adı</u>	<u>Durum Sonuç</u>	<u>Birim</u>	<u>Referans Aralığı/Karar Sınırı</u>	<u>Önceki Sonuçları</u>
-------------------	--------------------	--------------	--------------------------------------	-------------------------

PNH Paneli

**Panel** : PNH Paneli

**Örnek Türü** : Periferik Kan

**Ön Tanı** :

**Antikorlar** : CD45, CD235a, CD59, Flear, CD24, CD15, CD14, CD64  
(Herbir antikordan 10'ar uL kullanılmıtır)

**De ğerlendirme** : Eritrositlerin CD59 ekspresyonu ve granülositlerin flear yöntemi ile yapılan PNH de ğerlendirmesinde, PNH klonu saptanmamı tır.

**Doç. Dr. Tayfur TOPTA**

**ÖNEMLİ NOT:** Akım sitometri tek başına kesin tanı yöntemi değildir. Tanıya yardımcı bir yöntemdir. Nihai tanısal sonuca morfolojik, histopatolojik ve klinik de ğerlendirme ile ula ılır.

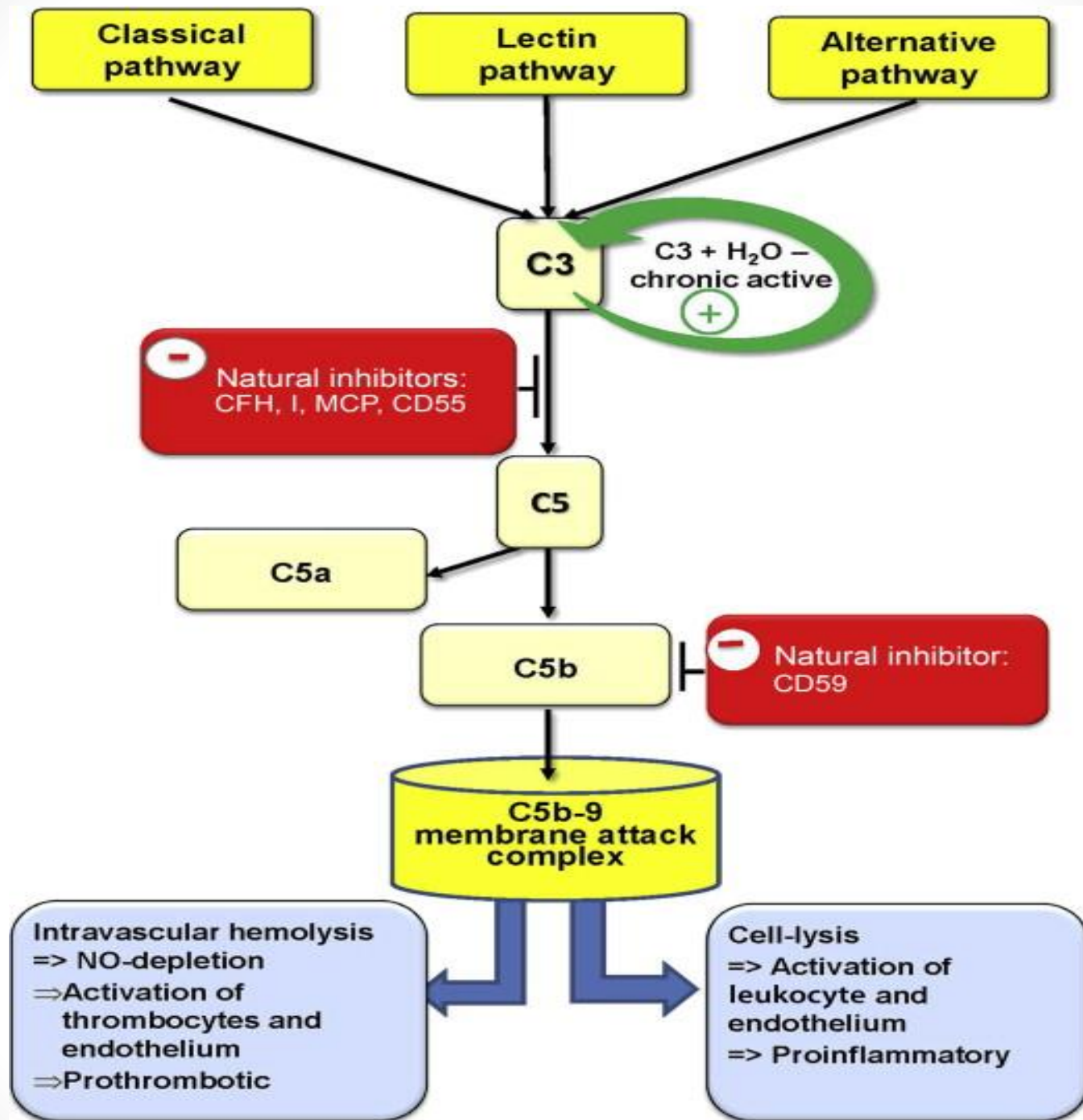
**HEMATOLOJ - İMMÜNİLOJ LABORATUVARI** Tel: 90 216 657 06 06 (DAHL : 6322)

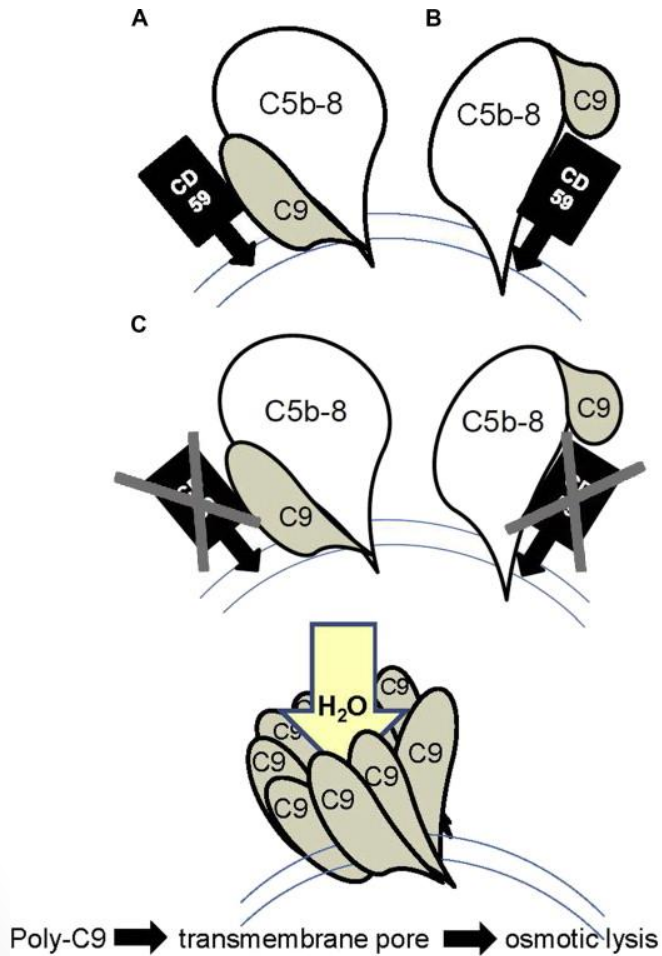
**Doç.Dr. Tayfur TOPTA**

- CD59, hücre yüzeyine bir glikosilfosfatidilinositol (GPI) çapası ile bağlanan 128 amino asit uzunluğunda düzenleyici proteindir
- Bu GPI çapası ile hematopoetik hücrelere, endotel hücrelerine, nöronlara, Schwann hücrelerine, oligodendrositlere, astrositlere ve bunun gibi birçok farklı hücre tipinin zarına bağlanabilir

- CD59, kompleman sisteminin ana düzenleyicisidir. Görevi membran atak kompleksini (MAC) inhibe etmektir







- CD59'in görevi, C5b-9 kompleksi (MAC) oluşturmak için gerekli olan poli C9 oluşumunu önlemektir.
- (A) CD59 doğrudan C9'a bağlanır.
- (B) CD59, C5b-8 kompleksine bağlanır ve C5b-8 ile etkileşime giren C9 moleküllerinin sayısını sınırlandırır.
- (C) CD59 yoksa, C5b-9 komplekslerinin (MAC'ler) oluşumu artar.

- Çeşitli çalışmalarda MAC ve CD59'un nörodejenerasyondaki, demiyelinizasyondaki ve nöron kayıplarındaki rolü araştırılmış.
- Çalışmalarda CD59 eksikliği, Alzheimer hastalığının karakteristik nöritik kayıpları ile ilişkili görülmüştür
- Alerjik ensefalomyelitte hastalık şiddetini, demiyelinizasyonunu ve aksonal hasarı arttırdığı tespit edilmiştir.
- Deneysel veriler MAC oluşumunun; nöbet ve nörodejenerasyonu provoke ettiğini göstermiştir
- Bir nöropati çalışmasında ise hasarlı sinir aksonlarında ve perisinaptik Schwann hücrelerinde MAC biriktiği bulunmuştur.

# klirik

- 13 yaşından sonra ilk hemolitik atağı olan bir Japon hasta, Kuzey Afrika ve Türk kökenli hastalığı erken başlayan (3-7 ay) 6 hasta gösterilmiştir.

## Congenital CD59 Deficiency



Britta Höchsmann, MD<sup>a,b,\*</sup>, Hubert Schrezenmeier, MD<sup>a,b</sup>

### KEYWORDS

- CD59 deficiency • Glycosylphosphatidylinositol anchor
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria • Terminal complement system
- Membrane attack complex inhibitory factor • Homologous restriction factor
- Membrane inhibitor of reactive lysis

Congenital CD59 Deficiency			
Ethnic Origin	Japanese	Turkish	North African Jewish
Number of patients	1, parents consanguineous	1, parents consanguineous	5; from 4 parents consanguineous
Location of mutation	Frameshift mutation leading to terminating codon at amino acid 38 (p.Val42Serfs*38; p.Ala121Glnfs)	Frameshift mutation leading to terminating codon at amino acid 31 (c.146delA, pAsp49Valfs*31)	Homozygous missense mutation leading to amino acid substitution from Cys to Tyr in position 89 (p.Cys89Tyr)
Onset of disease	13 y	7 mo	3-7 mo
Hemolysis	Yes	Yes	Yes
Thrombo-embolic events	Yes, cerebral infarction	MRI suggestive of ischemic stroke during the second hemolytic crisis	No
Neurologic disease	Nothing reported (beside the cerebral infarctions)	Progressive neurologic impairment: focal seizures, bulbar symptoms, abducens and facial nerve palsy; generalized muscular hypotonia (legs flaccid and muscle reflexes absent), ventilation required	Relapsing polyneuropathy, presenting as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with symmetric muscle weakness, accompanied by hypotonia and absent tendon reflexes involving the legs > arms
Treatment	Nothing reported	Immunoglobulins intravenously; plasmapheresis, transfusions without response; Eculizumab, with treatment response of hemolysis and neurologic symptoms	Immunoglobulins intravenously, plasmapheresis, corticosteroid, rituximab, and cyclosporine did not prevent recurrences but seemed to have effect on relapses length and severity
Reference	Yamashina et al, <sup>11</sup> 1990 Motoyama et al, <sup>12</sup> 1992	Höchsmann et al, <sup>31</sup> 2014	Nevo et al, <sup>30</sup> 2013

**Table 1 – Summary of reported patients with CD59 deficiency.**

Report	Yamashina 1990, Motoyama 1992 <sup>2,3</sup>	Nevo 2013 <sup>4</sup>	Ben-Zeev 2015 <sup>5</sup>	Höchsmann 2014 <sup>6</sup>	Haliloglu 2015 <sup>7</sup>	Current report
Patient#	1	2–6	11/12	7	8–10	13
Ethnic Origin	Japanese	North African Jewish, 4 families	North African Jewish, 1 family	Turkish	Turkish, 1 family	Turkish
Consanguinity	yes	1/5 yes	no	yes	yes	Yes
Mutation	compound heterozygous p.Val42Serfs × 38; p.Ala121Glnfs	homozygous c.266 G > A p.Cys89Tyr	homozygous c.266 G > A p.Cys89Tyr	homozygous c.146delA, p.Asp49Valfs × 31	homozygous c.146delA, p.Asp49Valfs × 31	homozygous c.146delA, p.(Asp49Valfs*31)
Onset of disease	13 yrs	3-7 mo	3-5 mo	7 mo	6-11 mo	1 mo
Hemolysis	yes, chronic and acute	Yes	yes	yes	no/yes, chronic/yes acute & chronic	yes, chronic and acute
Coombs test	not reported	not reported	not reported	not reported	negative	intermittently positive
Peripheral neurological disease	none reported	Motor-sensory, recurrent, 4/5 demyelinated secondary axonal (CIPD), 1/5 primary axonal, sMRT dorsal root enhancement 2/3	recurrent peripheral demyelinating neuropathy with conduction block (CIPD)	Demyelinating neuropathy with secondary axonal damage	3/3 primary recurrent axonal polyneuropathy, 1/3 secondary demyelination in later course, 2/3 gadolinium enhancement of dorsal roots	Recurrent-remitting, steroid-responsive demyelinated with conduction block
Central neurological disease	cerebral infarction	None reported	Recurrent cerebral infarctions from age 18 mo and 5 y, retinal and optic nerve involvement	Possible brainstem infarction versus encephalitis (MRI) at age 18 mo	1/3 supratentorial stroke at age 5y; 1/3 infratentorial hemorrhagic stroke and occlusion of PICA at age 18 mo; 1/3 no stroke up to age 4.5 y	Recurrent supratentorial infarctions from age 6 y, small vessel endothelial damage, large vessel enhancement, moyamoya
Others:		1/5 HUS like disease w/renal failure	atypical glomerulonephritis, necrotic fingers		2/3 phototherapy as newborn necessary	
Treatment	not reported	IVIg, plasmapheresis, steroids, rituximab, cyclosporin	IVIg, steroids	IVIg, plasmapheresis, eculizumab	not reported/IVIg/IVIg & eculizumab	IVIg, steroids, azathioprine, MMF, rituximab, cyclophosphamide
Outcome	n/a	4 alive ~5 yrs of age, 1 deceased at 3.5 yrs.	deceased at age of 8 and 2.5 yrs.	5 yrs, improvement under eculizumab therapy	deceased at age 16/alive ~10 yrs with mild cognitive impairment/alive ~5 yrs with global developmental delay	Deceased at age 8 years

- Konjenital CD59 eksikliği ve nörolojik semptomları olan bu altı bireydeki ortak özellik, kronik bir enflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropatiye benzeyen, flask paralizili ilerleyici kas hipotonisidir.
- Bir hastada ek olarak, merkezi sinir sisteminin semptomları (bulbar semptomları, abduzens ve fasiyal sinir felcini) ve fokal nöbetler görülmüş.
- Ayrıca, akut böbrek yetmezliği ve tromboembolik olaylar gibi konjenital CD59 eksikliklerinde gözlenen komplikasyonların bir kısmına intravasküler hemoliz aracılık etmektedir.

- Nitrik oksitin (NO) azalması, intravasküler hemolizde, özellikle PNH'de iyi bilinen bir mekanizmadır. Bu azalmaya artan NO tüketimi neden olur.
- NO'in etkisi, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve damarların kontraksiyonudur.
- Japon hasta 2 kez beyin enfarktüsü geçirmiş. Türk çocuğunda ise, iskemik inme düşündürülen difüzyon bozuklukları, ikinci hemolitik kriz sırasında serebral MRG ile tespit edilmiş. Dolayısıyla, edinilmiş PNH'ye benzer şekilde, kalıtsal CD59 eksikliğinde, tromboembolik komplikasyon riski de artabilir



- Genelde nörolojik semptomlar hemolizden daha belirgindir; bu durum sadece enfeksiyonlar sırasında, klinik olarak anlamlı hale gelir. Bu gözlemin arkasındaki mekanizma, nöronlardaki düşük nöronal CD59 ekspresyonu nedeniyle kompleman aktivasyonunu kontrol etmekte yetersiz kalınması gibi görünmektedir.

# CD59 eksikliğinin laboratuvar tanısı

- PNH, hematopoetik hücrelerdeki GPI-çapasındaki kusurun neden olduğu kazanılmış CD59 eksikliğidir. Hemopoetik hücreler değişken oranlarda etkilenir
- Konjenital CD59 eksikliğinde; CD59 ekspresyonu eksiktir ve defekt hematopoetik hücrelere sınırlı değildir

# CD 59 EKSİKLİĞİNDEN ŞÜPHELENİNCE

- Öncelikle, CD59 ekspresyonu eritrositler ve granüositlerde bakılmalıdır. Ek olarak, monositler ve lenfositler de incelenebilir.
- Diğer GPI bağlantılı işaretleyicilerin (örneğin kırmızı hücrelerdeki CD55 ve CD58 veya granüositlerdeki CD16, CD24, CD66b veya CD157) de eksikliği araştırılmalıdır. İzole CD 59 eksikliğinin, PNHdan ayırt edilmesi için gereklidir.
- İncelenen tüm hücre tiplerinde izole edilmiş bir CD59 eksikliği tanımlanırsa, bu tanı CD59 gen dizilimi ile doğrulanmalıdır.
- Bu durum; heterozigot taşıyıcılarda da görülmektedir, CD59 ekspresyonu azalmış ancak tamamen bulunmayan popülasyon için de gereklidir.
- Şüpheli heterozigot taşıyıcıların genetik analizi, klinik semptomlar olmasa bile önemli olabilir.

- İnvasküler hemoliz durumunda, PNH'a benzer klinik komplikasyonlara neden olabilir.
- Bu nedenle PNH'da olduğu gibi
  - tromboembolik olaylar,
  - böbrek fonksiyon bozukluğu,
  - demir eksikliği,
  - folik asit eksikliği,
  - B12 vitamini eksikliği,
  - pulmoner hipertansiyon,
  - arteriyel hipertansiyon,
  - karın ağrısı ve
  - hemoglobinüri ile ilgili olarak dikkatli olunması önerilmektedir

- Laboratuvar alışması, asgari olarak tam kan sayımı, retikülositler, laktat dehidrojenaz, haptoglobin, kreatinin, antiglobulin testi ve CD59 antikorları taramasını içermelidir.
- Ayrıca periferik ve merkezi sinir sistemlerinin belirti, semptomları değerlendirilmelidir.
- Nörolojik semptomlar ve hemoliz kalıtsal CD59 eksikliğini düşündürse de ayırıcı tanıda diğer mutasyonlar dışlanmalıdır.
- Konjenital CD59 eksikliğinin erken teşhisi önemlidir, çünkü hedefe yönelik tedavi uygulanabilmektedir

# TEDAVİ

- Kompleman C5, C5 dönüştürücü tarafından C5a ve C5b'ye bölünür. C5a, kan damarlarının geçirgenliğini arttırır ve kemotaksiste görev alır. C5b diğer tamamlayıcı bileşenlere (C6, C7 ve C8) bağlanır. MAC oluşturmak için C5b-8 kompleksi C9 ile genişletilir.
- Eculizumab, C5'e karşı hedefe yönelik uzun etkili bir monoklonal antikordur. C5'in C5a ve C5b'ye bölünmesini önler ve bu nedenle MAC oluşumu dahil olmak üzere terminal kompleman sisteminin açılmasını önler.

# Therapy With Eculizumab for Patients With CD59 p.Cys89Tyr Mutation

Dror Mevorach, MD,<sup>1</sup> Inna Reiner, PhD,<sup>1</sup> Amir Grau, PhD,<sup>1</sup> Uri Ilan, MD,<sup>2</sup>  
Yackov Berkun, MD,<sup>2</sup> Asaf Ta-Shma, MD,<sup>3</sup> Orly Elpeleg, MD,<sup>3</sup> Zamir Shorer, MD,<sup>4</sup>  
Simon Edvardson, MD,<sup>5</sup> and Adi Tabib, MSc<sup>1</sup>

**Objective:** The objective of this work was to report on the outcome of eculizumab treatment in pediatric patients with recurrent acute predominantly motor, demyelinating neuropathy with conduction block, and chronic hemolysis attributed to p.Cys89Tyr mutation in the *CD59* gene.

**Methods:** Four patients were recruited from our new registry of patients with homozygosity for the p.Cys89Tyr mutation on *CD59*. Participants received repeated intravenous eculizumab. In this 24-month open-label phase IIa study, we aimed to determine whether eculizumab reduces chronic hemolysis, and cumulative doses of steroids and intravenous immunoglobulin (IVIG), and ameliorates neurological deficits, compared to pretreatment status. Treatment response was evaluated every 2 to 4 weeks over 104 weeks and included examination with gross motor scoring by American Spinal Injury Association Impairment Scale and Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability score, laboratory examination, well-being [12-item Short Form Health Survey; SF-12]. Neurological relapses and cumulative dose of IVIGs and/or corticosteroids before and after treatment were documented. Red blood cells (RBCs) and neutrophils were stained to evaluate C5b-9 deposition. ClinicalTrials.gov: NCT01579838.

**Results:** Dramatic and significant neurological amelioration in the upper limbs and trunk with more-modest amelioration in the lower limbs was observed in all patients. Corticosteroid and IVIG treatment was completely stopped. No patient relapsed during treatment despite infections, and there were no hospital admissions. Decreased C3bi and C5b-9 deposition on RBCs and neutrophils was documented ( $p < 0.0001$ ). The SF-12 health questionnaires indicated significant improvement ( $p < 0.003$ ).

**Interpretation:** Eculizumab was safely administered to these patients. Marked clinical improvement suggests that eculizumab may be a life-saving treatment for patients with acute predominantly motor, demyelinating neuropathy with conduction block, and secondary axonal damage attributed to primary p.Cys89Tyr mutation in the *CD59* gene.

ANN NEUROL 2016;80:708-717

# Dört hastaya uygulanan tedavi

- İlk hastanın vücut ağırlığı 9.5 kg idi. Standart pediatrik protokole göre ilk 2 hafta boyunca tek bir intravenöz (IV) doz 300mg eculizumab / hafta, ardından 10 kg ağırlığa kadar her 3 haftada bir 300mg tek IV doz uygulandı. Sonrasında her 2 haftada bir 300mg eculizumab IV uygulandı.
- İkinci hasta 10,5 kg ağırlığında ve her 2 haftada bir 300mg IV dozunda;
- Üçüncü ve dördüncü hastalar sırasıyla 22 ve 23 kg ağırlığındaydı ve her 2 haftada bir 600mg eculizumab aldı.



**TABLE 1. Neurological Evaluation of Patient 1 During Treatment With Eculizumab**

Age (weeks)	55	+2	+8	+14	+104
Treatment: eculizumab	No treatment	2nd	4th	7th	52nd
Functional level: upper limbs	Severe weakness of both hands and left shoulder; No movement of hands against gravity	Moderate weakness of both hands. Regaining movement of left shoulder. Clear hand movement against gravity.	Holds a feeding bottle; free shoulder movement; clear hand movement against gravity	Uses his hands freely with normal strength	Uses his hands freely with normal strength
Functional level: lower limbs	Flaccid paralysis; no leg movement; bilateral drop foot	Flaccid paralysis; no leg movement; bilateral drop foot	Flaccid paralysis; no leg movement; bilateral drop foot	Proximal muscle movement; moves his foot; crawls with hands; bilateral drop foot	Proximal muscle movement; moves his foot; crawls with hands; bilateral drop foot
Functional level: head maintaining	No	No	Yes	Yes	Yes
Functional level: sitting, rolling, swallowing	Sits with support, no rolling; swallows with difficulty	Sits with support, no rolling; swallows with difficulty	Sits without support, rolls over; swallows normally	Sits without support, rolls over; swallows normally	Sits without support, stands with support; swallows normally
Upper limb total motor score (ASIA)	Rt.: 3/25 Lt.: 2/25	Rt.: 5/25 Lt.: 4/25	Rt.: 17/25 Lt.: 17/25	Rt.: 23/25 Lt.: 23/25	Rt.: 25/25 Lt.: 25/25
Lower limb total motor score (ASIA)	Rt.: 0/25 Lt.: 0/25	Rt.: 0/25 Lt.: 0/25	Rt.: 0/25 Lt.: 0/25	Rt.: 5/25 Lt.: 6/25	Rt.: 8/25 Lt.: 8/25
INCAT score	12	10	8	4	4

ASIA – American Spinal Injury Association scale; INCAT – Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) overall disability score.

**TABLE 2. Laboratory Findings of 4 Patients During Treatment With Eculizumab**

Weeks	-0.33 to 0	+2	+8	+14	+104
Treatment: eculizumab	No	2nd	4th	7th	52nd
Hemoglobin (g/dl): average (range)	9.8 (7.6–12.9)	11.4 (11.0–12.1)	11.7 (11.1–11.9)	11.3 (10.8–11.9)	11.6 (11.0–12.4)
Reticulocytes (%): average range)	5.4 (2.5–9.0)	4.3 (3.1–6.5)	3.8 (2.0–5.3)	3.9 (2.0–4.8)	2.8 (1.8–3.6)
Plasma-free hemoglobin (mg/dl): average (range) (normal, 0–20)	39 (24–45)	43 (20–100)	21 (7–36)	23 (11–43)	17 (9–26)
LDH (U/l): average (range) (normal, 240–480)	916 (685–1,412)	582 (547–802)	642 (498–772)	595 (541–889)	581 (518–610)

LDH = lactate dehydrogenase.

**TABLE 3. Flares, Hospitalization, and Treatment Before and After Initiation Of Eculizumab**

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Pretreatment number of documented infections/number of postinfection neurological aggravations (8 m)	5/4	5/4	2/1	4/4
Post-treatment number of documented infections/number of postinfection neurological aggravations (8 m)	5/0	4/0	3/0	4/0
Pretreatment hospital admission (days, 8 m)	69	25	12	31
Post-treatment hospital admission (days, 8 m)	0	0	0	0
Pretreatment cumulative dosage of IVIG (g/kg, 8 m)	20	10	12	16
Post-treatment cumulative dosage of IVIG (g/kg, 8 m)	0	0	0	0
Pretreatment cumulative dosage of CS (mg, 8 m)	1,320	580	360	512
Post-treatment cumulative dosage of CS (mg, 8 m)	85	0	0	0
Post-treatment cumulative dosage of CS or IVIG (mg, 9–23 m)	0	0	0	0

m = months; CS = corticosteroids; IVIG = intravenous immunoglobulins.

TEŐEKKÜR EDERİM