

# Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinürili Olguların Değerlendirilmesi: İki Merkezin Deneyimi

EVALUATION OF PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: TWO - CENTER EXPERIENCE

Serife SOLMAZ MEDENİ<sup>1</sup>, Füsün ÖZDEMİRKIRAN<sup>2</sup>, Kadriye Bahriye PAYZIN<sup>2</sup>,  
Ömür Gökmen SEVİNDİK<sup>1</sup>, Celal ACAR<sup>1</sup>, Doğuş TÜRKYILMAZ<sup>1</sup>, Süreyya Yiğit KAYA<sup>1</sup>,  
İnci ALACACIOĞLU<sup>1</sup>, Özden PİŞKİN<sup>1</sup>, Fatih DEMİRKAN<sup>1</sup>, Hayri Güner ÖZSAN<sup>1</sup>,  
Mehmet Ali ÖZCAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

## ÖZ

**Amaç:** Klasik olarak kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla kendini gösteren Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH), hematopoi-etik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. Eculizumab ise PNH tedavisinde hemolizi ve trombotik atakları azalttığı kanıtlanmış bir monoklonal antikordur. Biz de nadir bir hastalık olan PNH olgularımızı ve eculizumab tedavi deneyimimizi paylaşmak istedik.

**Yöntemler:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AD ve Katip Çelebi Üniversitesi hematoloji kliniğinde PNH tanısı almış olan 18 hastanın demografik, klinik özellikleri, tromboz öyküsü, eculizumab tedavisi alanlar ve yanıtları, tüm sağkalm oranları retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Hastaların ortalama izlem süresi 41 ay (en düşük 3 ay, en yüksek 127 ay) olup olguların 8'i kadın (%44,4), 10'u erkek (%55,6)'tir. Ortanca yaş 38,5 idi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde tanı anında Hb ortalama 9g/dL, WBC ortalama  $3,89 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , plt ortalama  $87,6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , LDH ortalama 609 U/L, Retikülosit ortalama 3,38 olduğu gözlemlendi. Olgulardan 5 tanesi eculizumab tedavisi almış, 2'si tam yanıt, diğerleri kısmi yanıtıdır. Ortalama 41 aylık izlem süresi sonunda %5,6 olgunun ex olduğu, %94,4'ün yaşadığı izlendi.

**Sonuç:** PNH hematolojik nadir hastalıklardan birisidir. Klasik tedavi yöntemleri dışında patogenezinin anlaşılmasından sonra bulunan popüler tedavi modalitesi eculizumabdır. Olgularımızdan eculizumab tedavi gereksinimi olan 5 hastamızda tedavi sonrasında hastaların hemolizinin, kan transfüzyon sıklığını azalmış olduğu, yaşam kalitesinin artmış olduğu gözlemlenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, eculizumab

## ABSTRACT

**Objective:** Classically, chronic intravascular hemolysis, bone marrow failure, thrombosis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria manifested (PNH) is a clonal disorder of hematopoietic stem cells. Eculizumab is a monoclonal antibody for the treatment of PNH,

## Şerife SOLMAZ MEDENİ

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Tıbbi Hematoloji BD

35340 İnciraltı, İZMİR

proven to reduce thrombotic episodes and the hemolysis. Us our PNH patients with a rare disease and we wanted to share our experience with eculizumab treatment.

**Methods:** Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, hematology USA and the Katip Çelebi University of hematology clinic in PNH who had received a diagnosis of 18 clinical characteristics of the patient's demographics, history of thrombosis, treatment eculizumab fields and response, overall survival rates were analyzed retrospectively.

**Results:** The median follow-up period was 41 months of cases with 8 were female (44.4%) and 10 men (55.6%). Median age of 38.5. When the time of diagnosis laboratory values of the patients examined the time of diagnosis Hb mean 9g/dL, WBC mean  $3.89 \times 10^3$  /mL, plt mean  $87.61 \times 10^3$  /mL, mean LDH 609U/L, mean reticulocyte 3.38 was observed. History of thrombosis was diagnosed in 2 patients immediately available. 5 of them have received eculizumab treatment of these cases, two patients were complete response, another patients were partial response. At the end of 41 months of median follow-up time is 5.6%, it was observed that 94.4% of the law.

**Conclusion:** PNH is one of the rare hematological diseases. After understanding the pathogenesis popular than classical methods of treatment modalities are available eculizumab. 5 eculizumab treatment needs of our patients with hemolysis after treatment for our patients to have decreased the frequency of blood transfusion, the patient was observed to have increased our quality of life.

**Keywords:** Paroxysmal nocturnal hemoglobinüri, eculizumab

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH) klasik olarak kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla kendini gösteren hemopoietik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır (1,2). Nadir bir hastalık olup prevalansı 5.5:1,000,000 olduğu düşünülmektedir (3). PNH eritrosit membran hasarına bağlı gelişen edinsel bir hemolitik anemidir. PNH seyrinde en önemli komplikasyon özellikle abdominal venleri sıklıkla da hepatik, splenik, mezenterik, renal ve portal venlerde görülen trombotik olaylardır (4). Tromboz genellikle venöz, daha az sıklıkta arteriyeldir. PNH'da izlenen tüm trombozların %39'u arteriyeldir (5). Bir hastada nonimmün - hemoliz, açıklanamayan sitopeni, açıklanamayan tromboz veya kemik iliği yetersizliği bulguları varsa hasta mutlaka PNH açısından araştırılmalıdır (6). Son zamanlarda PNH tedavisinde klasik tedavi modaliteleri dışında etyopatogeneze yönelik geliştirilmiş eculizumab tedavisi ön plana çıkmıştır. Eculizumab PNH tedavisinde hemolizi ve trombotik atakları azalttığı kanıtlanmış bir monoklonal antikordur. Bizde nadir bir hastalık olan PNH olgularımızı ve eculizumab tedavi deneyimimizi paylaşmak istedik.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 2004-2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AD (DEÜTF) ve Katip Çelebi Üniversitesi hematoloji kliniğinde PNH tanısı almış olan 18 hasta alındı (11 hasta DEÜTF, 7 hasta ise

Katip Çelebi Üniversitesi). PNH tanısı alan hastaların demografik, klinik özellikleri, hemogram değerleri, retikülosit, LDH, tromboz öyküsü, antikoagulan kullanımı, eculizumab tedavisi ve yanıtları, PNH klon yüzdeleri, tüm Sağkalım (OS) oranları retrospektif olarak incelendi. Hastalarımız PNH tanısını periferel kandan akım sitometride kullanılan FloreSean Aerolizin (FLAER) testi yapılarak aldı. İstatistik analizde SPSS 15 programı kullanıldı.

## BULGULAR

Tanı anında hastaların 8'i kadın (%44,4), 10'u erkek (%55,6) olup ortalama yaş  $38,5 \pm 14,1$  (yaş aralığı 19-75) idi. Hastaların tanı anındaki karakteristik özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

Hastaların başvuru sırasındaki semptom ve bulgularına bakıldığında 10 hastanın anemi, 5 hastanın hemoglobünüri, sarılık ve hemolitik anemi, 2 hastanın gastrointestinal semptomlar ile geldiği, 2 hastanın tanıda enfeksiyon bulgusu gözleendiği, 1 hastanın kanama bulgusu olduğu görüldü (Tablo II).

Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde; hb ortalama 9g/dL (4,7-14 g/dL), WBC ortalama  $3,89 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $0,77 \times 10^3/\mu\text{L}$  -  $8,91 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), plt ortalama  $87,6 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $6 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $316 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), LDH ortalama 609 U/L (199-2690 U/L), Retikülosit ortalama 3,38 (1-5,6) olduğu gözleendi. Tanı anında 13 hastada anemi olup, 8 hastanın

transfüzyon ihtiyacı olan semptomatik anemisi saptandı.

**Tablo I.** Hastaların karakteristik özellikleri

Cins	Sıklık	(%)
Kadın	8	(44,4)
Erkek	10	(55,6)
Yaş		
<40 yaş	13	(72,2)
>40yaş	5	(27,8)
Kemik iliği bulgusu		
MDS	3	(16,7)
Aplastik anemi	7	(38,9)
Nonimmün hemolitik anemi	8	(44,4)
Tromboz		
Var	2	(11,1)
Yok	16	(88,9)

**Tablo II.** Başvuruda semptom ve bulgular

	Sıklık	(%)
Anemi	13	(72,0)
Hemorajik	1	(5,5)
Aplastik anemi	7	(38,8)
Gastrointestinal semptom	2	(11,1)
Hemolitik anemi,sarılık	5	(27,7)
Tromboz ve emboli	2	(11,1)
Enfeksiyon	2	(11,1)

2 hastada tanı anında tromboz öyküsü olup, biri hepatic ven, diğeri renal ven trombozuydu. Bu iki hastaya tromboz sonrasında antikoagulan tedavi verildi.

Olguların %38,9'unda PNH tanısı sırasında aplastik anemi, %16,7'sinde Miyelodisplastik Sendromu (MDS), %44,4'ünde ise nonimmünhemolitik anemi öyküsü vardı.

7 hasta ATG + Siklosporin + Steroid tedavisi almıştır. Bu hastalarda ATG sonrası 1'inin tam yanıtı, diğerlerinin ise kısmi yanıtı olduğu saptanmıştır.

2 olguda demir şelasyon tedavisi gerektirir organ hasarı saptanmıştır (Karaciğer Fonksiyon Testi (KCFT) artışı ve MR'da karaciğerde demir birikimi). Deferasirox 20 mg/kg/g tedavisi verilmişti.

PNH tanılı 8 hastamızda tanı anında semptomatik anemi ve transfüzyon gereksinimi olması nedeni ile klasik tedavi yöntemleri arasında olan folik asit, demir, eritrosit transfüzyon desteği yapılmıştır.

Olgulardan 5'i eculizumab tedavisi almış, 2'si tam yanıtı, 2'si kısmi yanıtı olup, diğer hasta ise eculizumab tedavisi altında kısmi yanıtlyken haploidentik kök hücre nakli sonrası lobar pnömoni ile ex olmuştur. Haploidentik kök hücre nakli yapılan olgumuzda nakil 100. gün sonrası bakılan PNH klonu negatif saptanmıştır.

Ortalama 41 aylık izlem süresi sonunda %5,6 olgunun eks olduğu, %94,4'ün yaşadığı izlendi. Sağ kalımları değerlendirildiğinde ortalama sağ kalıma ulaşamamış olup, 2 yıllık sağ kalımın %60 olduğu görülmüştür.

## TARTIŞMA

PNH, PIG-A geninde edinsel olarak meydana gelen anormallikler sonrasında Glikozil Fosfatidilinositol (GPI) ankor çapa proteinlerin defektif olması ile ortaya çıkan bir hastalıktır (7).

Hemolizi başlatan iki önemli etken bulunmaktadır. Birincisi enfeksiyonlar, ikincisi ise intestinal lipopolisakkaritlerin absorpsiyonudur. Bu etkenler kompleman aktivasyonuna neden olmaktadır (8). PNH'da hastalar kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla başvurmaktadır. Bizim hastalarımızda ise 10'unda başvuru anında kemik iliği yetmezliği bulguları, 5'inde ise hemolitik anemi kliniği olduğu görüldü. 2 hastamız ise tromboz (hepatik arter ve renal ven trombozu) kliniği ile tanı almıştır.

PNH'lı hastaların %8'inde 8 yılda aplastik anemi gelişebildiği gibi aplastik anemili hastalarda da PNH gelişebilmektedir (8). Yapılan bir çalışmada aplastik anemide izlenen klonun %17 olguda izlemde arttığı, %24 olguda ise yok olduğu saptanmıştır (9). Bizim 7 aplastik anemili olgumuzun izleminde PNH klonu arttığı görülmüştür. Aplastik anemi tedavisi sonrası klonu kaybolan olgular litratürde bildirilmekle birlikte bizim olgularımızdan sadece 1'inde klon negatifleşmiştir.

PNH klonu aplastik anemide olduğu gibi myelodisplastik sendromlarda da görülebilir (8). Bizim olgula-

rımızdan 3'ü hipoplastik MDS tanısı ile izlemdeyken PNH klonu saptanmıştır. Bu hastalarımızın 1'ine haploidentik nakil yapılmış ve sonrası PNH klonu kaybolmuştur.

PNH hastalarında enfeksiyona yatkınlığın özellikle lökopeni ilişkili olduğu düşünülmektedir. İki olgumuzun tanısı anında enfeksiyonu olup pnömoni bulgusu vardı. Bir hastamızda ise haploidentik kök hücre nakli sonrası yaklaşık 6. ayında pnömoni sonrası Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) gelişmiş ve eks olmuştur.

PNH'lı olgularda renal sorunlar önemli olup trombotik olaylardan sonra ikinci sık ölüm nedenidir. Bu hastaların %64'ünde renal yetmezlik geliştiği, bunların %21'inde ise 10 yıllık izlem sonucunda son dönem böbrek yetmezliğinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (10). Bizim olgularımızdan 1'inde renal fonksiyon bozukluğu gözlenmiş ve klonu düşük olan hastanın izlemde renal fonksiyonları normale dönmüştür.

PNH'da klinik hemolitik anemi ve hemoliz bulguları, tromboz, pansitopeni ve sitopeni ilişkili kanama, enfeksiyon bulguları olabildiği gibi, mikrotrombüsler ile ilişkili organ hasarları (renal yetmezlik vs), abdominal ağrı, özafajial spazm, disfaji, erektil disfonksiyon, pulmoner hipertansiyon gibi semptomlar da olabilir (11). Bu açıdan hastaların ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekir.

PNH tanısı alan 80 olguluk bir seride ilk başvuru semptomları sırası ile %35 anemi, %26 hemoglobüri, %18 hemoraji, %13 aplastik anemi, %10 gastrointestinal semptomlar, %9 hemolitik anemi ve sarılık, %6 demir eksikliği anemisi, %6 tromboz veya emboli, %5 enfeksiyonlar, %4 nörolojik semptom ve bulgular şeklinde izlenmiş (11). Bizim serimizde ise anemi %72, aplastik anemi %38,8, hemolitik anemi ve sarılık %27,7, gastrointestinal %11, tromboz ve emboli %11, enfeksiyon %11, hemorajik semptomlar %5,5 olarak gözlemlendi.

Tanıda hemoliz, sitopeni ve tromboz varlığı ya da öyküsü, hekim için uyarıcı olmalıdır. Klasik PNH olgularında hemoliz ve artmış serum LDH düzeyleri daima beklenen bulgulardır. Bu nedenle Coombs negatif hemolitik anemi varlığında hemoglobüri eşlik etsin ya da etmesin PNH'dan kuşkulunmaktadır. Böyle bir olguda bulgulara trombozun, demir eksikliğinin ve/veya sitopeninin eklenmesi PNH kuşkusunu arttırmalıdır (12). Kuşku uyandıran

olgularda akım sitometri ile GPI antijenlerini en uygun saptama yönteminin Floresan Aerolizin (FLAER) olduğuna ilişkin kanıtlar her geçen gün artmaktadır. FLAER çok güçlü bir sensitiviteye sahiptir. %0,01 oranındaki PNH klonlarını saptayabilir (13). Bizim olgularımızın tümü de flaeer ile akım sitometri sonucunda PNH tanısı almıştır. PNH klon pozitifliğine göre tedavisi planlanır. Klon <%10 durumunda semptomlar silik ve tedavi gerektirmez. Ancak 6-12 ay ara ile izlenmesi gerekir. Hastalarda temel destek tedavi; demir verilmesi ve artan yıkım nedeni ile oluşan folik asit eksikliğinin yerine konulmasıdır. Bu hastalar daha çok aplastik anemi ve MDS tanısı ile izlemde ve tedavi almakta olan olgulardır (14). Olgularımızdan 13'ü izlemde olup folik asit destek tedavisi almaktadır. 7 hastamızın aynı zamanda aplastik anemi tanısı olup 6'sı ATG-siklosporin ve steroid tedavisi almıştır. Aplastik anemi tanılı 1 hasta ise Antitimosit Globulin (ATG) tedavisini kabul etmemiş ve destek tedavi ile izlemde olup akraba dışı nakil taramasındadır. ATG sonrasında 1 hastamız tam yanıtı olup, diğerleri kısmi yanıtıdır.

PNH klonu olan 3 tane hipoplastik MDS hastamız vardır. Bu hastalarımızın birine ATG-siklosporin-steroid tedavisi verilmiş izlemde pnh klonu %29 çıkmış ve ciddi hemoliz olması nedeni ile eculizimab tedavisi başlanmıştır. Tedavinin 6. ayında haploidentik kök hücre nakli yapılmıştır. 100. günden sonra gönderilen pnh testinde klon negatif saptanmıştır. Diğer 2 MDS tanısı olan hastamız ise epo tedavisi almaktadır.

Trombozu olan 2 pnh olgumuzda tromboz etyolojisi araştırılırken PNH klonu saptanmıştır. Bu hastalar oral antikoagulan almakta olup eculizimab tedavisi ile takiptedir.

Transfüzyona bağımlı, PNH komplikasyonları gelişen (tromboz, paroksizmal ağrı atakları, organ hasarları) hastalarda Eculizumab en önemli tedavi seçeneğidir. Eculizumab C5 antikorudur, ilk 4 hafta, hafta da bir 600 mg, 5. hafta sonu 900 mg ve bunu izleyen her 15 günde bir 900 mg şeklinde yaşam boyu uygulanmaktadır. Hemolitik süreci kontrol altına almakta, trombotik atakları azaltmakta, transfüzyona gereksinimi azaltmakta, organ hasarını engellemekte ve hayat kalitesini düzelterektedir (15). Eculizumab tedavisi altındaki hastaların monitorizasyonunda hemogram, retikülosit, serum bilirubin, serum LDH, eğer ekstrasvasküler hemoliz mevcut ise (anemi ve artmış retikülosit)

direk antiglobulin testi ile yapılmalıdır (16). Eculizumab tedavisi planlanan hastalarda dikkat edilecek en önemli durum N. menenjitis enfeksiyonlarına engel olabilmek için tedaviden 2 hafta öncesinde yapılacak aşılama programıdır. Biz de eculizumab tedavisi başladığımız 5 olgumuzda N. menenjitis aşları yapıldıktan sonra tedaviye başladık. 5 hastamızın izleminde hemolizi düzelmiş ve eritrosit transfüzyon sıklığımız ciddi derecede azalmıştır. Trombozu olan 2 hastamızda tromboz tekrarı olmamış, 5 hastamızın da yaşam kalitesi önemli derecede artmıştır.

Ülkemizde PNH tedavisinde eculizumab transplant şansı olmayan, transfüzyona bağımlı, tromboz riski olan hastalar ile gelişen aplaziye immüsupresif tedavi yanıtı olmayanlarda kullanılabilir. Her ne kadar eculizumab tedavisi başarılı olsa da PNH'nin küratif tedavisi allojenik kök hücre nakli olup uygun hastalarımızın bu sürece dahil edilmesi önerilir.

Sonuç olarak açıklanamayan non-immun hemolitik anemisi olan, pansitopenisi ya da açıklanamayan atipik yerleşimli tromboz öyküsü olan olgularda PNH her zaman aklımızın bir köşesinde tutulmalıdır. Hastalarımızın yönetimi literatür bilgileri ışığında uygun olarak yapılmalı ve ülkemiz koşullarında eculizumab tedavisi açısından uygun olan hastalara gecikmeden tedavileri başlanmalıdır. Eculizumab almakta olan olgularımızın tedavi izlemi uygun bir şekilde yapılmalıdır. Gereğinde uygun olgularımız allojenik kök hücre nakli açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca hematolojide nadir hastalıklardan biri olarak geçen PNH tanısının farkındalığı artırılmalıdır. Kliniklerimizde izlemde olan MDS, aplastik anemi tanılı hastalarımızın da PNH klonu gelişebileceğinden bu olgularda 6 ayda bir pnh klon izleminin yapılması uygun görünmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253-1258.
- Rüth A, Dührsen U, Schrezenmeier H, Schubert J. Paroxysmalnocturnal hemoglobinuria (PNH). *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:404-409.
- Orphanet Report Series. Rare Diseases Collection 2010; 1.
- Ruiz-Delgado GJ, Vazquez-Garza E, Mendez-Ramirez N, Gomez-Almaguer D. Abnormalities in the expression of CD55 and CD59 surface molecules on peripheral blood cells are not specific to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology* 2009;14:33-37.
- Lee JW, Jang JH, Lee JH, et al. High prevalence and mortality associated with thromboembolism in asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Haematologica* 2010;95:205; abs. 0505
- Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78:211-230.
- Yenerel MN. Anemi Fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim Dergisi* 2009;3:65-70.
- Rose WF, Schrier SL, Landaw SA. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Review version 2010;18.3.Up to date.
- Karadimitris A, Araten DJ, Luzzatto L, Notaro R. Severe telomere shortening in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria affects both GPI- and GPI+ hematopoiesis. *Blood* 2003;102:514-516.
- Hillmen P, Elebute P, Kelly R, et al. Longterm effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American Journal of Hematology* 2010;85:553-559.
- Parker C, Omine M, Richards S, et al. International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:3699-3709.
- Türk Hematoloji Derneği. Paroksizmal Nokturnal Hemoglobünürü Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2011.
- Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78:211-230.
- Hall C, Richards S, Hillmen P. Primaryprophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003;102:3587-3591.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355: 1233-1243.
- Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Review series. *Blood* 2014;-02-522128:2804-2810.