

# HELLP sendromunu taklit eden gebelik başlangıçlı konjenital trombotik trombositopenik purpura (Upshaw-Schulman sendromu): Olgu sunumu

Başak Ergin<sup>1</sup> , Berna Buse Kobal<sup>2</sup> , Zeynep Yazıcı<sup>2</sup> , Ali Hakan Kaya<sup>3</sup> ,  
Sezin Canbek<sup>4</sup> , Murat Muhcu<sup>2</sup> , Ayşegül Özel<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Reşadiye Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tokat

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı Dalı, İstanbul

<sup>4</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

## Özet

**Amaç:** Trombotik trombositopenik purpura; hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik anomaliler, ateş ve renal disfonksiyon ile karakterize trombotik mikroanjyopatik bir hastalıktır. Preeklampsi ve HELLP sendromu gibi trombotik mikroanjyopatiler gebeliğe özgüken, trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom gibi diğer mikroanjyopatiler gebeliğe özgü değildir. Bu raporda, ADAMTS13 aktivitesinde önemli bir azalmaya yol açan yeni bir mutasyon tespit ettiğimiz olgumuzu sunuyoruz.

**Olgu:** Epigastrik ağrı, hipertansiyon ve düşük platelet sayısı ile başvuran 32 yaşındaki nullipar gebede önce HELLP sendromundan şüphelenildi, fakat olguya doğum sonrasında konjenital TTP tanısı aldı.

**Sonuç:** Bu olguda tanı almamış TTP'nin yanı sıra HELLP sendromu mevcuttu. İki patolojiyi antenatal bir temelde birbirinden ayırt edebilmek için yeterli farkındalığa sahip olmaya çalışmaktayız, çünkü iki patolojinin yönetim nedenleri birbirinden tamamen farklıdır.

**Anahtar sözcükler:** ADAMTS13 aktivitesi, konjenital trombotik trombositopenik purpura, HELLP sendromu, sonuç, plazmaferez, gebelik.

**Abstract:** Pregnancy onset congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) mimicking HELLP syndrome: a case report

**Objective:** Thrombotic thrombocytopenic purpura is a thrombotic microangiopathic condition characterized by hemolytic anemia, thrombocytopenia, neurologic abnormalities, fever and renal dysfunction. Thrombotic microangiopathies such as preeclampsia and HELLP syndrome are pregnancy-specific, whereas others such as thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome are not. In this report, we present a case at which we identified a novel mutation which led to a significant reduction of ADAMTS13 activity.

**Case:** A nulliparous pregnant woman of 32-year-old presenting with epigastric pain, hypertension and low platelet count was first suspected of HELLP syndrome, but was diagnosed with congenital TTP after delivery.

**Conclusion:** HELLP syndrome co-existed with undiagnosed TTP in this case. We strive to have sufficient awareness in order to distinguish these two pathologies from each other on an antenatal basis, because the causes of the managements are entirely different.

**Keywords:** ADAMTS13 activity, congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, HELLP syndrome, outcome, plasmapheresis, pregnancy.

## Giriş

Upshaw-Schulman sendromu (USS) olarak da bilinen konjenital trombotik trombositopenik purpura (TTP), genetik mutasyonlar nedeniyle bir ADAMTS13

(disintegrin benzeri ve metalloproteinaz trombospondin paterni tip 1-13) eksikliği aktivitesidir. Bu enzimin bozulmuş aktivitesi, dolaşımında ultra büyük von Willebrand faktörü birikmesine neden olur. Bu molekül trombosit-

**Yazışma adresi:** Dr. Ayşegül Özel. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul. **e-posta:** ozelaysegul@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 14 Ekim 2021; **Kabul tarihi:** 17 Kasım 2021

**Bu yazının atf künyesi:** Ergin B, Kobal BB, Yazıcı Z, Kaya AH, Canbek S, Muhcu M, Özel A. Pregnancy onset congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) mimicking HELLP syndrome: a case report. Perinatal Journal 2021;29(3):270-273. doi:10.2399/prn.21.0293013  
Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293013

**ORCID ID:** B. Ergin 0000-0002-6411-2541; B. B. Kobal 0000-0002-6090-1308; Z. Yazıcı 0000-0001-7123-3424;

A. H. Kaya 0000-0002-6388-9658; S. Canbek 0000-0001-9516-0047; M. Muhcu 0000-0001-7039-375X; A. Özel 0000-0002-0283-1049

lere bağlanır ve organ yetmezliği, trombositopeni, hemolitik anemi veya tedavi edilmezse ölüm ile sonuçlanan mikrovasküler tromboza yol açar.<sup>[1]</sup> Preeklampsi ve HELLP (hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı) sendromu gebeliğe özgüken, TTP ve hemolitik üremik sendromu (HUS) gibi diğerleri gebeliğe özgü değildir.<sup>[2]</sup> Klinik ve laboratuvar seyirleri özellikle ikinci trimesterin sonlarında veya üçüncü trimesterde birbiriyle örtüştüğünden, bu patolojileri birbirinden ayırt etmek oldukça güç olabilir. Bu nedenle çalışmamızda, yanlış tanı alan ve HELLP sendromu olarak yönetilen gebelik başlangıçlı bir TTP olgusunu sunduk.

### Olgu Sunumu

Gebeliğin 28. haftasında 32 yaşında nullipar bir gebe, bir hafta süren epigastrik ağrı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Tıbbi geçmişinde herhangi bir patolojik bozukluk yoktu, ancak obstetrik geçmişinde gecikmiş düşük mevcuttu. Olgunun fiziksel muayenesinde kan basıncı 150/90 mmHg olarak ölçüldü. Ultrason muayenesi, pozitif fetal kalp aktivitesini doğruladı, ancak abdominal çevreler ve tahmini fetal ağırlık sırasıyla %3.2 ve %4.8 persantildeydi. Umbilikal arter Doppler ölçümünde diyastol sonu akışın olmadığı görüldü. Laboratuvar testlerinde hemoglobin 9.3 g/dL, trombosit sayısı (PLT) 11.103/µL, LDH 1.298 IU/LIU/mL, SGOT 75 IU/L, SGPT 75 IU/L, serum kreatinin 1.57 mg/dL ve spot idrar protein/kreatinin oranı 2.09 olarak ölçüldü.

Olguya bir ünite trombosit ve bir paket aferez trombosit verildi. Fetal akciğer matürasyon profilaksisi için betametazon, maternal eklampsi profilaksisi için magnezyum sülfat uygulandı. Yüksek kan basıncının ve epigastrik ağrının devam etmesi üzerine, yeni platelet sayısının (51.103/µL) kontrol edilmesi sonrasında HELLP sendromu tanısıyla derhal sezaryene alındı. Sekiz yüz on gram ağırlığında canlı bebek doğurdu. Birinci postpartum günde PLT 118.103/µL seviyesine yükselirken, karaciğer enzim seviyeleri ve LDH seviyesi iyileşme gösterdi. Dördüncü postpartum günde PLT seviyesi 25.103/µL seviyesine düşerken LDH seviyesi 1270 IU/L seviyesine yükseldi. Periferik kan sayımında %3–4 oranında şistosit görüldü.

Hasta için hematoloji bölümünden konsültasyon istendi. TTP konusunda güçlü şüphe olduğundan, ADAMTS13 aktivitesini analiz etmek için kan örneği alındı ve 40 ml/kg dozunda plazmaferez protokolüne

başlandı. Dokuzuncu postpartum günde alınan ADAMTS13 aktivitesi sonuçlarına göre aktivite seviyeleri oldukça düşük bulundu (0.02 IU/ml, standart aralık: 0.4–1.3 IU/ml). ADAMTS-13 antikor seviyeleri negatif bulundu (5.11 U/ml, negatif sonuç <12 U/ml). Bu TTP türünün tam yapısını ortaya çıkarmak için ADAMTS-13 mutasyon analizi yapıldı.

Üreticinin protokollerine göre gerçekleştirilen tüm prosedürlerle birlikte doğru ekzon zenginleştirilmesi için Klinik Ekzom Solüsyonu V2 kiti (Sophia Genetics SA, Saint-Sulpice, İsviçre) kullandık. Bu hedef zenginleştirme kitinin yapısı ve mekaniğinin, çok sayıda genetik temelli hastalık ve sendromun nedeni olduğu bilinen 4490 geni kapsamaktadır. Çift sonlu sekanslama, 150 bp okuma uzunluğu ile bir NextSeq 500 sisteminde (Illumina, San Diego, CA, ABD) yapılırken, baz çağırma ve görüntü analizi gerçek zamanlı analiz yazılımı (NextSeq 500 sisteme entegre; Illumina) kullanılarak yapıldı. BCL (baz çağırma) çifti, Illumina paketi bc12fastq kullanılarak FASTQ'ya dönüştürüldü. Tüm biyoinformatik analizler, Sophia DDMTM platformunda (Sophia Genetics SA) gerçekleştirildi. Okumaların hg19'a uyumlu hale getirilmesi, varyant ve kopya numarası varyasyon çağırma ve açıklama, MokaTM, PepperTM ve MuskatTM (Sophia Genetics SA) algoritmalarıyla gerçekleştirildi. Ardından elde edilen varyantlar, popülasyon sıklığı veri tabanları (1000G, ESP, ExAC, gnomAD), varyantın protein üzerindeki etkisini değerlendiren biyoinformatik araçları (SIFT, PolyPhen, MutationTaster, PhyloP) ve klinik veri tabanları (OMIM, ClinVar) kullanılarak detaylı şekilde araştırıldı. İndeks vakada ADAMTS13 genindeki yeni varyantlar (c.302\_303del ve c.1013 A>G) tespit edildi. Dokuz seanstan sonra PLT 282.103/µL'ye yükseldi. Hasta hematoloji kliniğinde 15 gün tutuldu, ardından 25. Postpartum günde iyi durumda taburcu edildi.

### Tartışma

Preeklampsi, daha önce normotansif olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra ya da doğumdan sonra yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya proteinüri ile birlikte veya proteinüri olmaksızın yeni başlayan hipertansiyon ve önemli end organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Şiddetli özelliklere sahip preeklampsi (daha önce şiddetli preeklampsi denilmekteydi) tanısı, preeklampsi spektrumunun şiddetli ucuna işaret eden şiddetli hipertansiyona ve/veya önemli end organ dis-

fonksiyonunun spesifik belirtilerine veya semptomlarına sahip kadınların alt kümesinde konulmaktadır. HELLP sendromu olasılıkla, ortaya çıkmış olsa da hipertansiyon veya merkezi sinir sistemi ya da renal disfonksiyondan ziyade ağırlıklı özellikleri hemoliz, artmış karaciğer enzimleri ve trombositopeni olan şiddetli özelliklere sahip bir preeklampsi türüdür. Hastaların tümünde olmasa da büyük çoğunluğunda hipertansiyon (%82–88) ve/veya proteinüri (%86–100) mevcuttur.<sup>[3]</sup> TTP, mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik anomaliler, ateş ve renal disfonksiyon ile karakterize, yaşamı tehdit eden bir çoklu sistem hastalığıdır. TTP ile ilişkili şiddetli ADAMTS13 eksikliğinin insidansı en az 1:198.000 gebeliktir.<sup>[4]</sup> Bu oran, ADAMTS13 bildirilmeksizin ya HUS ya da TTP'yi içerdiği için önceden daha yüksek olarak bildirilmiştir.<sup>[4-6]</sup>

Gebelikte ilk TTP ön yüklemesi gerçekleştiğinde, olgumuzda ve benzer şekilde diğer olgularda olduğu gibi ayırıcı tanıda dikkate almak her zaman mümkün değildir.<sup>[7,8]</sup> Ancak gebelik, TTP'li olan ve doğurganlık yaşındaki kadınların %17'sinde gerçekleşen bir durumdur ve bu kadınların büyük çoğunluğu ilk TTP epizodunu gebeliğin ikinci trimesterinde veya postpartum dönemde yaşamaktadır.<sup>[2,4,9]</sup> HELLP sendromu, TTP ile kıyaslandığında gebeliği yaklaşık 200 kat daha fazla komplike etmektedir. HELLP sendromu ve TTP arasındaki ilişki karmaşıktır ve farklı biçimlerde ortaya çıkabilir. HELLP sendromu, olgumuzda tanı almamış TTP ile birlikte görülmüştür. Sadece TTP'li olan olgulara kıyasla eş zamanlı mevcudiyet oranı, daha yüksek mortalite oranıyla birlikte yaklaşık %17 olarak bildirilmiştir; bunun olası nedeni ise, tanının veya plazmaferez başlangıcının gecikmesidir.<sup>[10]</sup> TTP'nin HELLP sendromundan ayırt edilmesi kritik öneme sahiptir, çünkü yönetimleri tamamen farklıdır. Plazmaferez TTP için optimal tedavi olsa da, HELLP sendromu için kesin tedavidir. Olgumuzda da yaşadığımız şekilde, hasta doğum yapsa bile plazmaferez başlatılmadığı müddetçe TTP'de durum kötüleşmeye devam edecektir.

Yüksek doz kortikosteroidlere yanıtta başarısızlık ve diğer ilaçlarla daha yoğun immünosupresif tedavi ihtiyacı, ayırt etmeye yönelik ipuçları olabilir. HELLP sendromu için atipik olan anlamlı derecede şiddetli trombositopeni ve artmış AST ve LDH seviyeleri TTP'nin bir diğer semptomu olabilir. Bu ipuçlarının varlığında, ADAMTS13 onayını beklerken acil plazma-

ferez başlatmak yaşam kurtarıcı bir faktör olabilir.<sup>[7,11]</sup> Ölü doğum oranı, TTP epizodunun başladığı gebelik haftası veya trimester ile yakından ilişkili olarak oldukça yüksek (%60) bildirilmiştir. USS hastalarında, profilaksi ile ilerlemeyen sonraki gebelikler, %66 kürtaj oranı ve TTP relapsı için %100 risk ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[4]</sup>

## Sonuç

Sonuç olarak, multidisipliner bir yaklaşımla (obstetrik, hematoloji, genetik) araştırarak, ADAMTS13 aktivitesinde önemli bir azalmaya yol açan yeni bir mutasyon tespit ettik. Genetik analiz ile konjenital TTP tanısını sunarak, hastanın sonraki gebeliği bakımından relaps olasılığına karşılık plazmaferez planlanabilir ve uygulanabilir. Bu nedenle, çok daha iyi bir perinatal sonuçla doğuma miadında ulaşılabilir. Klinisyenlerin, retrospektif koşullarda bile olsa HELLP sendromu ortamında ADAMTS13 aktivitesini değerlendirmeleri ve belirlemeleri beklenir; çünkü bu değerlendirmeler doğru tanıyı açıklığa kavuşturabilir ve maternal morbiditeyi/mortaliteyi önlemeyi ve bu şekilde başarılı doğuma ulaşmayı mümkün kılabilir.

**Fon Desteği:** Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

**Etik Standartlara Uygunluk:** Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kaldığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

## Kaynaklar

1. Roose E, Tersteeg C, Demeersseman R, Schelpe A, Deforche L, Pareyn I, et al. Anti-ADAMTS13 antibodies and a novel heterozygous p.R1177Q mutation in a case of pregnancy-onset immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *TH Open* 2018;2:e8–e15. [PubMed] [CrossRef]
2. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:397–402. [PubMed] [CrossRef]
3. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981–95. [PubMed] [CrossRef]
4. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, et al.; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012;119:5888–97. [PubMed] [CrossRef]

5. Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol* 2008;3:249–77. [PubMed] [CrossRef]
6. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2010;91:1–19. [PubMed] [CrossRef]
7. Rehberg JF, Briery CM, Hudson WT, Bofill JA, Martin JN Jr. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:817–20. [PubMed] [CrossRef]
8. Ramadan MK, Badr DA, Hubeish M, Itani S, Hijazi H, Mogharbil A. HELLP syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura or both: appraising the complex association and proposing a stepwise practical plan for differential diagnosis. *J Hematol* 2018;7:32–7. [PubMed] [CrossRef]
9. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2003;10(5):339–44. [PubMed] [CrossRef]
10. Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955–2006. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:98–104. [PubMed] [CrossRef]
11. Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic microangiopathy in malignant hypertension and hemolytic uremic syndrome (HUS)/thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): can we differentiate one from the other? *Hypertens Res* 2005;28:89–95. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

**Yayıncı Notu:** Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayıncının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.