

Hemoraji Sonrası Gelişen Postpartum Hemolitik Üremik Sendrom Vakası

Postpartum Hemolytic Uremic Syndrome Following Hemorrhage

Ayşegül Çobanoğlu¹, Atilla Üzüm¹, Rıfki Ersoy¹, Ömer Toprak¹, Gülçin Özdemir²

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İzmir

²Mikropatoloji Laboratuvarı, Alsancak, İzmir

ÖZET

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), mikroanjiyopatik hemolitik anemi, progresif renal yetersizlik ve trombositopeni ile ilişkili bir klinik sendromdur. Gebelik ve postpartum süreç, sekonder hemolitik üremik sendrom için hazırlayıcı faktörlerdendir. Ayrıca postpartum dönemde gelişen hemorajilerin de hemolitik üremik sendroma neden olabileceği gösterilmiştir. Biz bu vaka sunumumuzda postpartum hemoraji sonrası gelişen bir hemolitik üremik sendrom vakası ve bu vakanın plazmaferez tedavisine yanıtını tartıştık.

Anahtar kelimeler: Postpartum hemolitik üremik sendrom, mikroanjiyopatik anemi, plazmaferez

ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a clinical syndrome related with microangiopathic anemia, thrombocytopenia and progressive renal failure. Pregnancy and postpartum period predispose to hemolytic uremic syndrome. Moreover, postpartum hemorrhage can also precipitate this syndrome. In this case report, we discuss a case of HUS that occurred after a postpartum vaginal hemorrhage and the management of the patient with plasmapheresis.

Keywords: Postpartum hemolytic uremic syndrome, microangiopathic anemia, plasmapheresis.

Nefroloji Dergisi 2004;13 (2) 100-102

Giriş

HÜS, akut mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetersizliği ile ilişkili bir klinik sendromdur (2). Gebelik ve postpartum dönem, mikroanjiyopatik trombotik anemi ve akut böbrek yetersizliği için hazırlayıcı faktörlerdir (4). HÜS genelde doğuma yakın veya postpartum altı aya kadar gözükabilmektedir. HÜS tanısı dikkatli alınan anamnez, klinik ve laboratuvar bulgularıyla vakit geçirilmeden konulmalı ve hemen tedavisine başlanmalıdır. Bizim vakamıza da klinik ve laboratuvar bulguları ile HÜS tanısı konularak plazmaferez tedavisi başlanmış ve tedaviye iyi yanıt alınmıştır.

Vaka

Kırk yaşında, üçüncü doğumunu sezaryen ile yapan kadın hasta 20. günde masif vajinal kanama ile kadın doğum hekimine başvurmuş. İlgili hekim tarafından yapılan jinekolojik bakısında vajinal kanaması ve vajene doğmuş 3x4 cm çaplı koagulum saptanan hastanın kanaması, koagulum temizlendikten sonra kendiliğinden durmuş. Hastanın hemoglobin; 5.3 g/dl, hematokrit; %19.5 olduğu için kan transfüzyonuna başlanmış, ancak kan transfüzyon reaksiyonu ile uyumlu yakınmaları başladığı için transfüzyon kesilerek başka bir hastanenin iç hastalıkları servisine sevk edilmiş. Bu klinikteki izleminde anemisinin devam etmesi, idrar çıkışının azalması, böbrek fonksiyon testlerinin ve tansiyonunun yükselmesi, solunum sıkıntısının olması üzerine hastanemiz nefroloji servisine sevk edilen hasta, kliniğimize yatırıldı. Hastanın kabulünde fizik bakıda genel durum orta, dispneik, ortopneik, kan basıncı

Yazışma adresi: Uz. Dr. Ayşegül Çobanoğlu
Ceren Apt. 9109 Sok. No: 28/2, Yeşilyurt, İzmir
Cep: (0532) 567 70 25
Faks: (0232) 243 48 48
E-posta: aysecob@yahoo.com

180/90 mm Hg, nabız 100/dakika ritmik bulundu. Kardiyovasküler sistem bakısında tüm odaklarda 3/6 pansistolik sufl mevcuttu. Biyokimyasal tetkiklerinde üre 204 mg/dl, kreatinin 8.11 mg/dl, Na⁺ 137 mmol/L, K⁺ 3.3 mmol/L, LDH 3180İÜ/L (220-450 İÜ/L), indirekt bilirubin 0.85 mg/dl, hemoglobin 9.73 g/dl, hematokrit %27.4, trombosit 81900/mm³ olarak saptandı. Oligürik akut böbrek yetmezliği, üremi ve hipervolemi bulgularıyla acilen hemodiyaliz tedavisine başlandı. Takiplerde hemoglobini 6.35 g/dl'ye düştü ve ilk baştan beri mevcut olan trombositopenisi devam etti. Periferik yaymada bol miktarda fragmente eritrositler saptandı. LDH düzeyleri, retikülosit sayısı yüksek (%2.9), serum haptoglobülin düzeyi düşük (<0.006g/dl) indirekt Coombs testi negatif bulunarak mikroanjiyopatik hemolitik anemisi kanıtlandı. Ayırıcı tanı için istenen ANA ve antikardiyolipin antikor testleri olumsuz bulundu. Hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve böbrek yetersizliğiyle seyreden postpartum hemolitik üremik sendromla uyumlu olduğu düşünüldü. Patolojik tanı için renal biyopsi yapıldı. Renal biyopside akut tübüler nekroz ve tübülointerstiyel nefrit saptandı. Tüp epitelinde vakuolizasyon ve hemosiderin pigmenti görüldü. Histolojik bulgular da tanımızı destekledi. Oligüri, üremi, anemi ve trombositopenisi devam eden hasta ihtiyaca göre hemodiyaliz tedavisine alındı, tedavisine 0.5 g/kg-gün prednizon eklendi ve plazmafereze başlandı. Hastaya toplam 7 kez 1 ml/kg-gün taze donmuş plazmayla plazmaferez uygulandı. Hastanın diürezisi arttı ve üre, kreatinin değerlerinde düşme başladı. Hemoglobinin 9.31 g/dl ve hematokritin %27.1'e, trombosit sayısının normal değerlere gelmesi ve LDH düzeyinin 397 İÜ/L (220-450 İÜ/L) düşmesiyle kan değerlerinde de belirgin bir düzelme izlendi. Diürezisi 4000 ml/gün'e çıkan hastanın üresi 40 ml/dl, kreatinin değerleri 1 mg/dl'ye geriledi. Poliklinikte kontrollere gelmek üzere şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Trombotik mikroanjiyopati, küçük arterler ve kapillerlerde fibrin formasyonu ve trombosit agregasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu bozuklukla ilgili başlıca 2 klinik durum mevcuttur: Hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP). Her ikisinin paylaştığı ortak noktalar mikroanjiyopatik anemi, trombositopeni ve endotel disfonksiyonudur (1). Patolojik bulguları ise arteriyol ve küçük arterlerde tıkaçıcı lezyonlar (mikrotrombüsler) ve bunun sonucunda oluşan mikroenfarktldır (2). HÜS'ün mik-

rotrombüsleri primer olarak böbreklerde ve kliniği renal semptomlarla karakterize iken TTP'de trombüsler beyin damarlarına lokalizedir ve bu da aralıklı nörolojik semptomlara yol açar.

HÜS, çocuklarda daha siktir ve neden genellikle sitotoksin üreten bakterilerin yol açtığı (özellikle EC serotip 0157:H7) enterik enfeksiyonlardır. Enterik basiller tarafından üretilen toksin (Shiga toksin) glomerüler endotel hücrelere bağlanabilmekte ve sitokinlerin üretimine ve von Willebrand faktörün (vWf) salınımına yol açmaktadır (1). Ayrıca atipik HÜS'ler de bildirilmektedir. Bunlardan biri, ishalle birlikte olmayan ve beraberinde renal fonksiyonlarda bozukluk olan atipik formdur. Bunun dışında, HÜS sınıflamasında yer alan familial grupta kompleman H geninde anormallikler tesbit edilmiştir. Faktör H anormallikleri kontrol edilemeyen kompleman aktivasyonuna yol açarak koagülasyon kaskadının aktive olmasına neden olur (1,3). Aynı zamanda sekonder HÜS sınıfı da bulunmaktadır. Örneğin siklosporin, takrolimus, mitomisin C, tiklopidin, kinin ve oral kontraseptifler gibi ilaçların kullanımına bağlı gelişen HÜS vakaları bildirilmiştir. Sistemik hastalıklara (sistemik *lupus erythematosus*, antifosfolipit sendrom, sistemik skleroz ve HIV enfeksiyonu gibi) ve gebeliğe sekonder HÜS gelişebilmektedir (1).

Gebelikte terme yakın ve postpartum periyot TTP ve HÜS'ün gelişme riskinin en fazla olduğu dönemdir (4). Özellikle postpartum HÜS, süresi 6 ayı aşmamak üzere gözükabilir. Postpartum dönemde gelişen mikroanjiyopatik anemiyi gösteren trombosit düşüklüğü, LDH yüksekliği, periferik yaymada şistositlerin görülmesiyle birlikte şiddetli hipertansiyon ve serum kreatinin düzeyinin yüksek bulunması HÜS'ü akla getirmelidir. Bununla birlikte postpartum HÜS'ü birçok öncü olay başlatabilir. Örneğin, postpartum hemorajiyile birlikte açıklanamayan trombositopenisi olan vakalarda ayırıcı tanıda mikroanjiyopatik hemolitik anemi nedeni olabilen HÜS akla getirilmelidir (5). HÜS/TTP tanısı konulduktan sonra tedavi konusunda hemen karar verilmelidir. Zira bu klinik durumlar eğer tedavisiz bırakılırsa fatal seyredebilir (6). Tedaviye yön veren ana faktörlerden birisi TTP ve HÜS ayrımının öncelikle yapılmasıdır. Daha sonra HÜS'ün hangi etiyolojik sınıfta bulunduğuna karar verilmelidir. Çünkü HÜS'ün farklı şekillerinde yapılan tedavilere farklı yanıtlar alınabilmektedir. Günümüzde antikoagülanlar, antitrombosit ajanlar, immünosüpresifler, steroidler, splenektomi, plazma infüzyonu, plazmaferez tedavileri mikroanjiyopatik trombotik anemilerde kullanılmaktadır (2). Taze donmuş plazma kullanılarak yapılan terapötik plazmaferez akut TTP'de ve öncesinde diyare

bulunmayan atipik HÜS'te endikedir. Özellikle TTP'de plazmaferez tedavisi yaşamsaldır. Gebelikte görülen HÜS'te hemen gebeliğin sonlandırılması gerekirken, postpartum HÜS uzun süre plazmaferezele düzelebilmektedir (3). Ayrıca yapılan geniş bir kohort çalışmasında, plazmaferez tedavisinin yüksek yanıt ve sağkalım hızlarıyla birlikteliği gösterilmiştir (6). Lampinen ve arkadaşları, 4 postpartum HÜS vakasından oluşan sunumlarında, kriyopresipitatta yaptıkları plazmaferez tedavisinin sonuçlarını olumlu bulmuşlar ve inatçı trombositopeninin daha ciddi hastalık göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (7). *Abruptio placentae* nedeniyle sezaryen operasyonu geçirdikten sonra HÜS gelişen bir vakada da plazmaferez uygulanmış ve plazmaferez tedavisi hem renal fonksiyonlarda hem de trombositopenide düzelmeye sağlamıştır (8). Ancak 26 yaşındaki bir vakada, 28 kez uygulanan plazmafereze rağmen renal fonksiyonlarda düzelmeye gözlemlenmemiş ve hasta renal replasman tedavisine sürekli ayaktan periton diyaliziyle devam etmiştir (9). Ayrıca 3 postpartum HÜS vakasıyla, diğer nedenlere bağlı trombotik mikroanjyopatili 12 vaka tedavi açısından karşılaştırılmıştır. Postpartum HÜS vakaları daha komplike ve uzamış bir seyir göstermiştir. Bu grupta daha fazla sayıda diyaliz ve plazmaferez gerekmiştir. Ancak bu agresif tedaviyle renal ve genel prognoz diğer tiplere göre daha iyidir (10).

Vakamızda sezaryen sonrası 20. günde gelişen vajinal kanamayı takiben yüksek LDH seviyeleri, devam eden hemolize bağlı derin anemi, birlikte bulunan trombositopeni ve renal yetersizlik nedeniyle HÜS düşünüldü. Yapılan periferik yaymada fragmante eritrositlerin görülmesi mikroanjyopatik hemoliz tanısını destekledi. Ayırıcı tanıda, immün hemolitik anemi ve trombositopeni, SLE veya antifosfolipid sendromu dışlamak açısından istenen ANA, antikardiyolipin antikorları, direkt ve indirekt Coombs testleri negatif geldi. Bu arada üre, kreatinin değerlerine ve hemodinamik durumuna göre hasta hemodiyalize alındı. Oligoanürik seyreden hastaya postpartum HÜS tanısıyla 0.5 mg/kg prednizon ve taze donmuş plazma ile plazmaferez tedavisine başlandı. Başlangıçta oligoanürik olan hastanın idrar çıkışı giderek arttı ve yaklaşık 4000 ml/gün'e ulaştı. Dirençli vakalarda trombositopeninin uzun sürdüğünü bildiren yayınlar olmakla birlikte (7), bizim vakamızda plazmaferez tedavisinden sonra erken düzelen parametrelerden biri trombositopeniydi. Hastaya toplam 7 kez plazmaferez uygulandı. Bu tedavi sırasında volüm yüklen-

mesi, alerjik reaksiyon gibi plazmafereze bağlı herhangi bir akut komplikasyon gelişmedi. Hastanın üre, kreatinin düzeyleri giderek düşmeye başladı. Kan basıncı da normal seyreden hastanın diyaliz ihtiyacı kalmadı. Hastanın anemisi de giderek düzeldi ve tamamen normale dönen LDH düzeyleriyle hemolizin devam ettiği kanıtlandı.

Sonuçta bu vakayla postpartum hemorajilerin HÜS'e neden olabileceği ve mevcut klinik tabloyu daha da ağırlaştırabileceği görülmektedir. Postpartum trombositopenisi, anemisi ve akut böbrek yetersizliği olan bir hastada gerekli testlerle tanı konularak vakit geçirmeden tedaviye başlanmalıdır. Erken tanı konulması, tablonun fatal seyredebildiği bu hastalarda tedavinin gecikmesini ve çeşitli sekelleri önleyecektir. Diğer sunumlarda olduğu gibi bu vakada da plazmaferez tedavisi hastalığın iyileşmesinde yararlı olmuştur.

Kaynaklar

1. Imbasciati E, Buccì R, Barbisoni F, et al. Acute renal failure and thrombotic microangiopathy. *G Ital Nefrol* 2003;20(3):285-97.
2. Akoğlu E, Paydaş S, Sezer T. Böbreğin vasküler hastalıkları. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G (eds), *Temel İç Hastalıkları*. Güneş Yayınevi, Ankara 1996, ss:855-858.
3. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: a review. *Ther Apher* 2001;5(3):182-185.
4. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apheresis* 2001; 16(4):202-9.
5. Rosen M, Brauer KI, Alperin JB, Hankins GD, Saade G. Postpartum hemorrhagic shock resulting in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *J Fetal Neonatal Med* 2003;13(3):208-10.
6. Lara PN Jr, Coe TL, Zhou H, Fernando L, Holland PV, Wu T. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Am J Med* 1999;107(6):573-9.
7. Lampinen K, Peltonen S, Pettila V, Kaaja R. Treatment of postpartum thrombotic microangiopathy with plasma exchange using cryosupernatant as replacement. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(2):175-9.
8. Wu VC, Lin SL, Tsai CC, Tien HF. Postpartum hemolytic uremic syndrome following abruptio placenta: a report case. *J Formos Med Assoc* 2002; 101(12):868-70.
9. Gerth J, Busch M, Ott U, et al. Pregnancy-associated thrombotic microangiopathy-a diagnostic and therapeutic challenge. *Med Klin (Munich)* 2002;97(9):547-52.
10. Shemin D, Dworkin LD. Clinical outcome in three patients with postpartum hemolytic uremic syndrome treated with frequent plasma exchange. *Ther Apher* 1998;2(1):43-8.