

# Plazmaferez ile Tedavi Edilen Ağır HELLP Sendromunda Kranial MRG Bulguları

Yetkin ÖZER<sup>1</sup>, Tülay ÖZER<sup>2</sup>, Hanife ALTUNKAYA<sup>1</sup>, Cengiz Bekir DEMİREL<sup>1</sup>, Gamze ÇUKDAR<sup>1</sup>, Işıl ÖZKOÇAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology and Reanimation, Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine, Zonguldak, Turkey

<sup>2</sup> Department of Radiodiagnostic, Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine, Zonguldak, Turkey

Received 04 March 2005; received in revised form 13 April 2005; accepted 15 April 2005

## Abstract

### Cranial MRI Findings of Severe HELLP Syndrome Treated With Plasmapheresis

We present a case of severe postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome associated with central nervous system symptoms. Cerebral manifestations of HELLP syndrome and relevant radiological findings were discussed. Microvascular endothelial damage causes hemolysis of red blood cell and subsequent thrombosis occurs in the pathophysiology of syndrome. Diffuse symmetric hyperintensities in bilaterally basal ganglions, fronto-parieto-occipital cortical and subcortical white matter were illustrated on T2 weighted magnetic resonance imaging (MRI) of our case. Diffusion weighted images showed that these abnormalities are areas of vasogenic edema accompanied by focal cytotoxic edema with diffusion restriction. Plasma exchange was resulted in a steady improvement. This case illustrates the potential importance of early diagnosis with diffusion weighted imaging and management of pregnancy-related thrombotic microangiopathy for better neurological outcome.

**Keywords:** HELLP syndrome, eclampsia, thrombotic microangiopathy, plasma exchange, MRI

## Özet

Santral sinir sistemi semptomlarının eşlik ettiği ağır HELLP (hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış, trombosit sayısında azalış) sendromlu postpartum bir olguyu sunuyoruz. HELLP sendromunun serebral belirtileri ve ilgili radyolojik bulguları tartışıldı. Patofizyolojide, mikrovasküler endotelial hasar kırmızı kan hücrelerinde hemolize neden olmakta ve bunun ardından trombozis gelişmektedir. Olgumuzun T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), bilateral bazal ganglionlar, fronto-parieto-okspital korteks ve subkortikal beyaz cevherde yaygın simetrik intensite artışları izleniyordu. Bu patolojilerin difüzyon ağırlıklı görüntülerinde, difüzyon kısıtlaması içeren fokal sitotoksik ödemin eşlik ettiği, vazojenik ödem alanları olduğu görüldü. Plazma değişimi ile sürekli bir iyileşme elde edildi. Bu olgu, gebelikle ilişkili trombotik mikroanjiopatide daha iyi nörolojik sonuç elde edebilmek için, difüzyon ağırlıklı görüntülemenin erken tanı ve tedavide potansiyel önemi olduğunu göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** HELLP sendromu, eklampsi, trombotik mikroanjiopati, plazma değişimi, MRG

## Giriş

Hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış ve trombosit sayısında azalma ile karakterize HELLP sendromu, gebeliğin geç döneminde gelişen hipertansif hastalığı daha da ağırlaştırabilen bir mikroanjiopati ve trombosit yıkım durumudur. İmmünopatolojik mekanizmalarla gelişen yaygın endotel hasarı ve trombotik mikroanjiopatik seyir; böbrek, karaciğer, hematolojik sistem, kalp ve beyin gibi birçok yaşamsal organı etkileyebilmekte, hafif nezle benzeri şikayetten ağır konvülsiyona kadar

değişebilen yakınmalara yol açabilmektedir (1). Beyin ödemi, enfarkt ve kanama gibi ciddi intrakranial komplikasyonların gelişimi maternal morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile sitotoksik-vazojenik ödem ve enfarkt ayırımı yapmak oldukça güçtür. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin (MRG), eklampatik olgularda serebral enfarkt ile vazojenik ödem ayırımında yararlı olacağı bildirilmiştir (2). HELLP sendromlu olgularda da iskemi-ödem ayırımı benzer olarak önem taşımaktadır.

Bu olgu sunumunda, doğum sonrası klinik seyri giderek kötüleşen ve HELLP sendromu gelişen bir olguyu, kranial manyetik rezonans görüntüleme ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme bulguları ışığı altında sunmayı amaçladık.

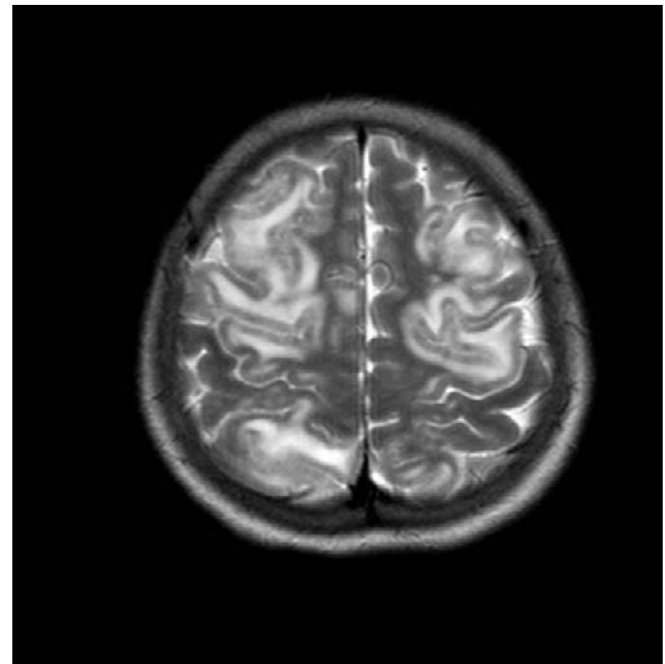
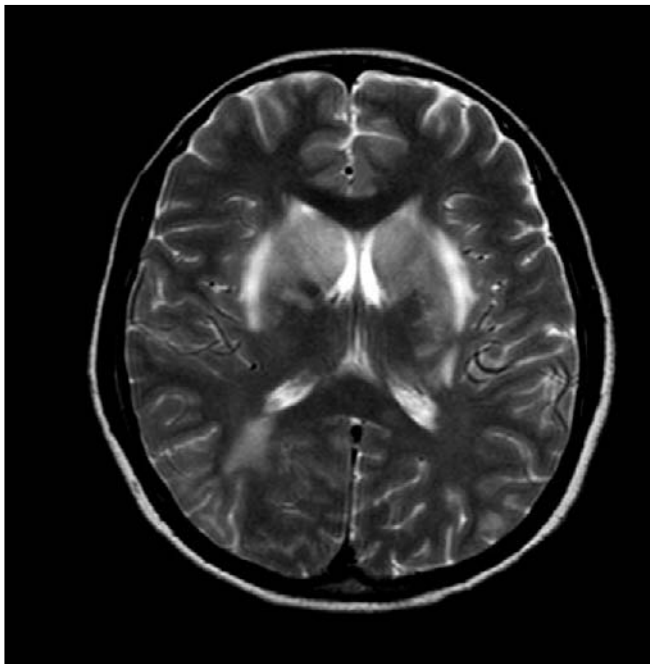
**Corresponding Author:** Dr. Yetkin Özer  
Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kozlu, Esentepe 67600 Zonguldak, Türkiye  
Phone : +90 372 261 01 69  
E-mail : yozer@med.karaelmas.edu.tr

## Olgu Sunumu

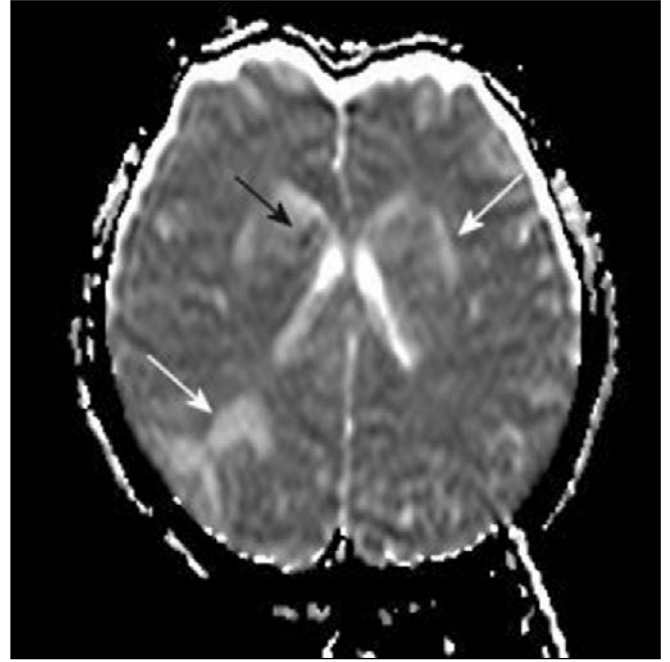
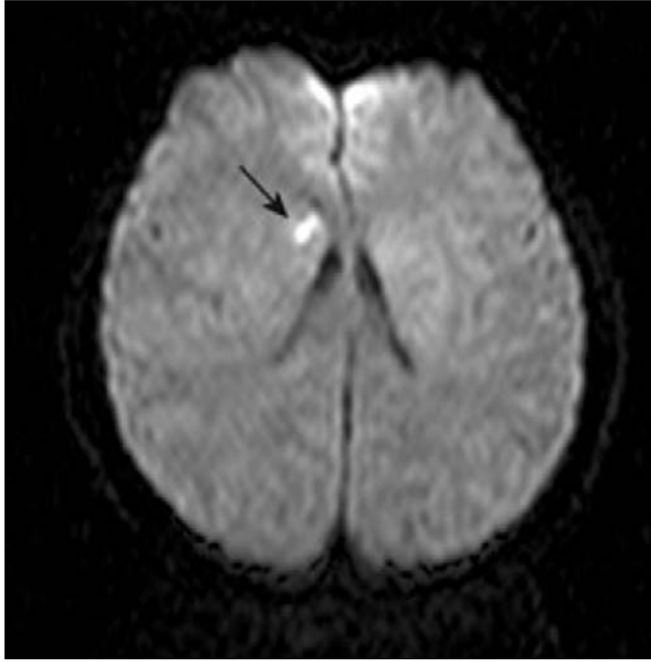
Yirmi iki yaşında, primigravid 28. gestasyonel haftadaki olgunun, epigastrik karın ağrısı yakınmasıyla acil servise başvurduğu, muayenede intrauterin exitus tanısı konulduğu esnada konvülsiyon geçirdiği epikrizinden öğrenildi. Hariçte induksiyonla vajinal yolla yaptırılan doğum sonrasında, klinik durumunun kötüleşmesi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve trombosit sayısında düşme nedeniyle hastanemize nakledildi. Hastanemiz acil servisinde yapılan ilk muayenede, olgunun uykuya meyilli, ancak sözel uyaranlara yanıt verdiği ve orta derecede hipertansiyonu (150/95 mmHg) olduğu saptandı. Laboratuvar incelemesinde hemolizi işaret eden bulgular; indirekt bilirubin  $2.3 \text{ mg dL}^{-1}$  (normal aralık (NA): 0-1.2), laktat dehidrogenaz (LDH)  $5883 \text{ U L}^{-1}$  (NA: 135-225), hemoglobin  $12 \text{ g dL}^{-1}$  (NA: 14-18), yükselmiş karaciğer enzimleri; aspartat aminotransferaz (AST)  $2575 \text{ U L}^{-1}$  (NA: 0-37), alanin aminotransferaz (ALT)  $3680 \text{ U L}^{-1}$  (NA: 0-42) ve trombosit sayısında azalma  $29 \times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$  (NA:130-400) saptandı. Strip ile yapılan idrar analizinde dansite 1020, protein 3+, eritrosit 4+ ve direkt mikroskopik incelemede bol eritrosit izlendi. HELLP sendromu tanısı ile olgu obstetrik servisinde izleme alınarak metildopa  $4 \times 250 \text{ mg}$ , taze donmuş plazma (TDP) ve trombosit transfüzyonu tedavisi başlandı. Hastaneye gelişinin 16. saatinde olguda alt ve üst ekstremitelerde güçsüzlüğü takiben, bilinç bulanıklığı ile sözel ve ağırlı uyaranlara yanıtında belirgin azalma saptanması nedeniyle kraniyal MRG (Philips Intera 1.5 T, Hollanda) incelemesi yapıldı. Spin eko (SE) T1 ağırlıklı (T1A) ve Turbo spin eko (TSE) T2 ağırlıklı (T2A) multiplanar görüntüler elde edildi. Difüzyon ağırlıklı görüntüler ve bunlardan “apparent diffusion coefficient” (ADC) haritaları oluşturuldu.

T2A görüntülerde fronto-paryeto-okspital bölgelerde kortikal ve subkortikal beyaz cevheri birlikte tutan, simetrik hiperintens alanlar izlendi. Bilateral kaudat nükleuslar, bazal ganglionlar ve eksternal kapsüllerin de aynı sekanslarda belirgin hiperintens olduğu dikkati çekti (Resim 1a, b). Bu bölgelerin T1A görüntülerde hipointensite gösterdiği saptandı. T2A görüntülerde simetrik hiperintens izlenen bilateral bazal ganglionlar, kortikal ve subkortikal bölgelerde, difüzyon ağırlıklı incelemede, difüzyon sinyalinde hafif artış olduğu görüldü. ADC haritalarında bu bölgelerin difüzyon artışı göstermesi nedeniyle, yaygın vazojenik ödem alanları olarak değerlendirildi (Resim 2 a, b). Benzer olarak difüzyon ağırlıklı görüntülerde sağ kaudat nükleusta ve sol fronto-paryetal kortekste belirgin sinyal artışı olan küçük alanlar dikkati çekti. Bu küçük alanlar ADC haritalarında, düşük ADC değeri gösterdiğinden, difüzyon kısıtlılığı gösteren fokal sitotoksik ödem alanları olarak değerlendirildi (Resim 2 a, b).

MRG bulguları ile birlikte stuporöz kliniği değerlendirilerek, olguya plazma değişimi planlandı ve reanimasyon ünitesine nakledildi. Periferik yaymada şistosit ve immatür eritrositler izlenirken, retikülosit %4 olarak ölçüldü. Komplikasyonsuz santral ven kanülasyonu sonrası, her seferinde olgunun yaklaşık 3000 mL plazması (vücut ağırlığının yaklaşık %5'i) TDP ile (1:1 oranda) değiştirildi. Filtrasyon yöntemiyle afez tekniği kullanıldı. 24 saat arayla yapılan ikinci plazmafez sonrası klinik iyileşme saptandı; bilinç açık ve nörolojik defisit olmaksızın stabil ve arteriyel kan basıncı normal sınırlardaydı. Laboratuvar testlerinde ciddi düzelme gözlemlendi. İzlemede olgunun elektrolit, koagülasyon ve böbrek fonksiyon testleri normal düzeylerde seyretti. Reanimasyonda 6. gününde olgu servise nakledildiğinde laboratuvar değerleri:



**Resim 1.** Postpartum ikinci günde HELLP sendromu gelişen olguda kraniyal MRG bulguları. Transvers T2A kesitlerde, iki taraflı bazal ganglion, kaudat nükleus, eksternal kapsüller ile sağda oksipital lobda subkortikal beyaz cevherde (A) ve iki taraflı fronto-okspito-paryetal kortikal ve subkortikal beyaz cevherde artmış sinyal intensitesi gözleniyor (B).



**Resim 2.** Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) T2A serilerde hiperintens izlenen alanlara uyan bölgelerde zayıf sinyal artışı izlenirken, sağ kaudat nükleusta (siyah ok) belirgin sinyal artışı gösteren fokal alan dikkati çekiyor (A). Aynı kesit düzeyinde ADC haritasına bakıldığında, sağ kaudat nükleustaki küçük alanın ADC değerinde azalma ile karakterize difüzyon kısıtlılığı gösteren sitotoksik ödem olduğu anlaşılıyor (siyah ok). T2A görüntülerde diğer alanlarda izlenen yaygın difüzyon artışının, ADC değerinde artışla karakterize vazojenik ödem alanları (beyaz ok) olduğu izleniyor (B).

AST 23 U L<sup>-1</sup>, ALT 101 U L<sup>-1</sup>, LDH 280 U L<sup>-1</sup>, trombosit 210x10<sup>3</sup> µL<sup>-1</sup>, indirekt bilirubin 0.4 mg dL<sup>-1</sup>, Hb 11.2 g dL<sup>-1</sup> şeklindeydi. Aynı gün çekilen kranial MRG'de, T2 ağırlıklı incelemede daha önce hiperintensite izlenen bölgelerde, bilateral normal sinyal intensitesi izlendi. Serviste dört gün daha izlenen olgu, (LDH yüksekliği hariç, 258 U L<sup>-1</sup>) hemoliz, trombositopeni ve hipertansiyon olmaksızın, oral multivitamin ve demir tedavisi önerisi ile taburcu edildi. Bir ay sonraki izlemde, hafif anemi (Hb 11 g dL<sup>-1</sup>) dışında laboratuvar testleri normaldi.

## Tartışma

HELLP sendromunda; beyin ödemi, konvülsiyon, sinüs trombozu, akut kortikal körlük, parankim içine kanama ve enfarkt gibi ciddi serebral komplikasyonlara rastlanmaktadır (3). Bu komplikasyonlardan en sık izleneni ve tedaviye daha iyi yanıt alanı beyin ödemidir. Klinik olarak beyin ödeminin reversible veya kalıcı defisit oluşturabileceği ayrımını yapmak imkânsız olduğu için, tedaviye yönelim ve prognoz açısından vazojenik veya sitotoksik beyin ödemi ayrımının yapılması önem taşımaktadır. Eklampside karşılaşılan beyin ödemi daha çok beyaz cevheri ve ağırlıklı olarak beynin paryeto-okspital bölgesini tutmakta, hipertansif ensefalopatiye benzer nörolojik bulgular göstermektedir (4). Hipertansif ensefalopati- de, sistemik arter basıncının serebral otonöregülasyon sınırları üzerine çıkması, interstisyel alana sıvı kaçıışı nedeniyle vazojenik ödemle sonuçlanmaktadır. Kan beyin bariyerinde hasara yol açan bu patofizyoloji yanında, eklampside; endotel disfonksiyonu, koagülasyona eğilim, vasküler ağın pressörlere yanıtında değişim ve postpartum atriyal natriüretik peptidde artış gibi etkenler de mevcuttur. Hipertansiyonu olmayan ba-

zı eklampsili hastalarda ve HELLP sendromlu olgularda, LDH yüksekliği ve eritrosit morfolojisindeki bozulma (şistosit, anizosit) nedeniyle, beyin ödeminde temel patolojinin endotel hasarı olduğu vurgulanmaktadır (1,4). Ayrıca endotel hasarıyla dolaşıma salınan bazı vazoaaktif maddelerin ve eritrosit hemolizi sonucu ortaya çıkan oksihemoglobinin, beyinde vazospazm ve kapiller mikrotromboza neden olarak bölgesel kan akımını azalttığı bildirilmiştir (4). Ciddi HELLP sendromunda tabloya özellikle mikrovasküler trombozun eklenmesi, yaygın beyin ödemi yanı sıra iskemi-enfarktın da erken tanısını zorunlu kılmaktadır. Olgumuzun T2A görüntülerinde, gri ve beyaz cevheri birlikte tutan yaygın simetrik hiperintens alanlar izlenmiştir. Ancak bu görüntüler, tedavi protokolleri farklı olan sitotoksik ödemle sonuçlanan akut enfarkt ile interstisyuma sıvı kaçışıyla karakterize vazojenik ödem ayrımında yeterli olmamıştır. Bu nedenle difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile ADC haritaları çıkarılmıştır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüler, su moleküllerinin mikroskobik translasyonel hareketlerine oldukça hassas yeni bir eko-planar MR görüntüleme tekniğidir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde sinyal artışı, iskemik hasarda görülen sitotoksik ödeme bağlı kısıtlanmış difüzyon olabileceği gibi artmış T2 sinyaline de bağlı olabilir. Bunun ayırt edilmesinde T2 etkisinden arındırılmış ADC haritaları kullanılır (5). Difüzyon ağırlıklı görüntüler ile, PRES olgularında vazojenik ödem ile nadiren birliktelik gösteren sitotoksik ödem alanlarının ayrımı yapılabilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler, olgumuzun T2A görüntülerinde izlenen yaygın hiperintensitelerin difüzyon artışı gösteren vazojenik ödem alanları olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte bazal ganglion ve kortekste küçük sitotoksik ödem odaklarının saptanmasında da bize yardımcı olmuştur.

HELLP sendromu yanı sıra; hemolitik üremik sendrom, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, anti-fosfolipid antikor sendromu, fulminan sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) ve hepeline bağlı trombositopeni gibi hastalıklar gebelikte görülebilen ve trombotik trombositopenik purpuraya (TTP) oldukça benzeyen mikroanjyopatik süreçlerdir (1,6). Bu ilgili sendromların patofizyolojisi tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte, esas bileşen endotel hücreleri hasarıdır. Alışılmadık büyüklükteki von-Willebrand faktör (vWF) multimerlerini daha küçük formlara dönüştüren vWF-cleaving proteaz enziminin olmayışı veya eksikliğinin saptanması, TTP patofizyolojisine yeni kavrayışlar kazandırmıştır (7). Endotel hasarı, büyük vWF multimerlerinin plazmaya bırakılmasına neden olmakta, enzim eksikliği nedeniyle parçalanamayan moleküller trombositlerle birleşerek mikrovasküler ağda yaygın tromboza yol açmaktadır (6). Olgumuzun nörolojik semptomlarının belirginleştiği dönemde çekilen difüzyon ağırlıklı MRG, yaygın vazojenik ödemle birlikte iskemik odaklar gösteriyordu. TTP tedavisinde etkinliği gösterilmiş aferez, özellikle nörolojik semptomların eşlik ettiği ciddi HELLP sendromlu olgularda uygulanabilir. Doğru zamanda yapılan plazma değişiminin, TTP ve HELLP sendromunda hem mortaliteyi hem de relaps hızını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (6,8). Plazma değişimi tedavisi; hem antikor/inhibitörleri arındırması, hem de eksik serum faktörlerini hızlı bir şekilde yerine koyması yoluyla, laboratuvar sonuçları ve nörolojik bulgularda ciddi düzelmeler sağlayabilmektedir.

Sonuç olarak bu yazı, yüksek maternal mortalite ve morbidite riski nedeniyle, ciddi HELLP sendromlu olgular için

yoğun bakım ünitesinde izlemin gerektiğini işaret etmektedir. Nörolojik semptomlar ön plana çıktığında radyolojik serebral görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır. Özellikle vazojenik ve sitotoksik ödem ayırımını sağlaması nedeniyle, difüzyon ağırlıklı MRG tedaviye ışık tutabilir. Klasik tedaviye yanıt vermeyen veya nörolojik semptomların ağırlık kazandığı HELLP sendromu olgularında aferez tedavisi bir seçenek olarak değerlendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. Clin Obstet Gynecol 1999;42:381-9.
2. Koch S, Rabinstein A, Falcone S, Forteza A. Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. AJNR Am J Neuroradiol 2001;22:1068-70.
3. Ebert AD, Hopp HS, Entezami M, Runkel S, Weitzel HK. Acute onset of blindness during labor: report of a case of transient cortical blindness in association with HELLP syndrome. J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999;84:111-3.
4. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RY, Repke JT. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Radiology 2000;217:371-6.
5. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. Eur J Radiol 2003;45:169-84.
6. Golden PJ. Therapeutic hemapheresis practitioners need to know about the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfus Apheresis Sci 2003;28:215-7.
7. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. Blood 2001;98:1765-2.
8. Forster JG, Peltonen S, Kaaja R, Lampinen K, Pettila V. Plasma exchange in severe postpartum HELLP syndrome. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46:955-8.