



DOI: 10.38136/jgon.1113605

Gebelikte intrauterin exitusla sonuçlanan şiddetli trombositopeni ve literatürün gözden geçirilmesi

Severe thrombocytopenia resulting in intrauterine exitus in pregnancy and review of the literature.

ÖZLEM KAYACIK GÜNDAY¹HASAN EROĞLU¹ Orcid ID: 0000-0002-9249-679X Orcid ID: 0000-0002-1180-5299¹ Afyonkarahisar University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Afyonkarahisar, Turkey.**Öz**

Şiddetli trombositopeni ve intrauterin exitus fetusun eşlik ettiği bir gebeliği ve bunun yönetimini literatürü gözden geçirerek sunmayı amaçladık.

21 yaşında, 24 hafta tekil gebeliği olan hasta, bulantı, kusma, burun kanaması şikayeti ile başvurdu. Hastada, şiddetli trombositopeni (plt:6000/uL) saptandı; fetal kalp atımı izlenmemesi üzerine, terminasyon kararı verildi. Hb:6,7 g/dl, ALT:28 U/L, AST:70 U/L, LDH:2297 U/L, Haptoglobin<10 mg/dl, Albumin:2,47 g/dl, kreatinin:0,83 mg/dl, direk coombs: negatif, indirek coombs: negatif, TIT:protein 4+ idi. Periferik yaymada fragmente eritrositler mevcuttu. Hastaya mikroanjiyotik hemolitik anemi tanısıyla, 4 Ü aferez trombosit, 3 Ü ES, 30 gr İVİG, 120 mg prednol uygulandı. Plt:59000 /uL olduğunda, doğum induksiyonuna başlandı. İndüksiyon sırasında, plazmaferez uygulandı ve 6 saat sonra vajinal yolla doğum gerçekleşti.

Gebelikte şiddetli trombositopeni saptanan hastaların, nedene yönelik ayırıcı tanısı en kısa sürede yapılmalıdır. Ayırıcı tanı için, ADAMTS 13 gibi ileri tetkik sonuçlarını beklemek için, hayati riskler nedeniyle vakit yoktur ve hızlı davranmak gerekir.

Anahtar kelimeler: trombositopeni, TTP, gebelik, ADAMTS13

ABSTRACT

We aimed to present a pregnancy with severe thrombocytopenia and intrauterine exitus fetus and its management by reviewing the literature.

A 21-year-old patient with a 24-week singleton pregnancy was admitted with complaints of nausea, vomiting and epistaxis. Severe thrombocytopenia (plt: 6000/uL) was detected in the patient and fetal heartbeat were not observed, so termination was decided. Hb: 6.7 g/dl, ALT: 28 U/L, AST:70 U/L, LDH:2297 U/L, Haptoglobin<10 mg/ dl, Albumin:2.47 g/dl, creatinine: 0.83 mg/dl, direct coombs: negative, indirect coombs: negative, TIT: protein 4+. Fragmented erythrocytes were found in peripheral blood smear. With the diagnosis of microangiopathic hemolytic anemia, the patient was administered 4 U apheresis platelets, 3 U ES, 30 g IVIG, 120 mg prednol. When plt:59000 /uL, labor induction was started. During induction, plasmapheresis was applied and vaginal delivery occurred 6 hours later.

The differential diagnosis of patients with severe thrombocytopenia during pregnancy should be made as soon as possible. For differential diagnosis, there is no time to wait for further examination results such as ADAMTS 13, due to life-threatening risks, and it is necessary to act quickly.

Keywords: thrombocytopenia, TTP, pregnancy, ADAMTS13

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Özlem Kayacık Günday

Adres: Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

E-mail: kayacikozlem@yahoo.com.tr

Başvuru tarihi : 07.05.2022

Kabul tarihi : 19.02.2023

GİRİŞ

Trombotik mikroanjiyopati bozuklukları, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve uç organ hasarı ile karakterizedir (1). Gebelik sırasında ve doğum sonrasında, en sık neden, HELLP Sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, düşük trombosit sayısı) veya preeklampsi olsa da (2), nadiren, trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve atipik hemolitik üremik sendroma (HUS) bağlı olarak da gelişebilir. Pekçok klinik ve laboratuvar bulgusu örtüştüğü için, TTP ve HUS, sıklıkla preeklampsi veya HELLP Sendromu ile karıştırılır. Ancak bu noktada ayırıcı tanının acil olarak yapılması gerekir. Her iki durumda da, tanıda gecikme yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yolaçabilir. Bu komplikasyonlar arasında, böbrek yetmezliği, nöbet, stroke, akciğer ödemi, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), kan transfüzyonu, yoğun bakım ünitesine kabul ve ölüm sayılabilir (3). Ayrıca, HELLP Sendromu ve preeklampsi hastalarında, gebeliğin sonlandırılması ile beraber aşikar bir şekilde klinik iyileşme izlenirken, TTP için plazma değişimi, HUS içinse, ekulizumab tedavisi gerekecektir (4).

OLGU SUNUMU

21 yaşında, takipsiz, bilinen sistemik hastalık öyküsü bulunmayan, ultrasonografi (USG) muayenesine göre, 24 hafta tekil gebeliği olan hasta, bulantı, kusma, burun kanaması şikayeti ile başvurdu. TA: 110/ 70, nabız: 85/ dk idi. Herhangi bir obstetrik patoloji saptanmayan ancak şiddetli trombositopenisi (plt: 9000/ uL) olan hastanın, Hb: 13 g/ dl, plt: 9000/ uL, ALT: 12 U/ L, AST: 40 U/ L, Albumin: 2,47 g/dl, total protein: 4,62 g/ dl, kreatinin: 0,83 mg/dl, total bilirubin: 0,27 mg/dl idi. Hematoloji tarafından immün trombositopeni ön tanısı ile, 1 ünite (Ü) aferez ve 1 Ü havuzlanmış trombosit transfüzyonu ve 32 mg/ gün prednol tedavisi uygulandıktan sonra, plt: 36000/ uL idi. Hematoloji tarafından, idame prednol tedavisi verilerek, 10 gün sonra kontrol önerisiyle taburcu edildi. Hasta hematoloji kliniğine kontrole geldiğinde, plt: 6000/ uL idi ve obstetrik kontrolü de istenen hastada, fetal kalp atımı izlenmemesi üzerine, kadın doğum kliniğine terminasyon için yatırıldı. Hastanın öyküsünde 1 haftadır makroskopik hematürisi olduğu ancak bunun için doktora başvuruda bulunmadığı öğrenildi. Vital bulgular: TA: 130/ 80, nabız: 98/ dk, ateş: 36 0C idi. Fizik muayenesi sırasında vücudunda peteşi ve purpura izlenmedi. Hb:6,7 g/ dl, plt: 6000/ uL, total bilirubin 0,88 mg/ dl, ALT: 28 U/ L, AST: 70 U/ L, LDH: 2297 U/L, haptogloblin <10 mg/dl, INR: 0,94, albumin: 2,47 g/dl, kreatinin: 0,83 mg/dl, direct coombs: negatif, indire-

ct coombs: negatif, TIT: protein 4+, lökosit: 11, eritrosit> 400 idi. Periferik yaymada fragmente eritrositler mevcuttu. Hastaya mikroanjiyopatik hemolitik anemi tanısıyla, 4 Ü aferez trombosit, 3 Ü ES, 30gr İVİG, 120 mg prednol uygulandı. Plt 59000/uL olduğunda vakit kaybedilmeden doğum indüksiyonuna (Foley sonda ile intrauterin balon takılması, oral misoprostol, IV oksitosin) başlandı. İndüksiyon sırasında, hasta başında plazmaferez işlemi yapıldı ve 6 saat sonra vajinal yolla doğum gerçekleşti. Postpartum 3 saatlik takip sonrasında herhangi bir komplikasyon izlenmeyen hasta, ileri tetkik ve araştırma için hematoloji kliniğine devredildi. Hastaya hematoloji kliniğinde, TTP tanısıyla, 19 kez plazmaferez ve IV steroid tedavisi verildi; tedaviye cevap alınan hasta, şifa ile taburcu edildi. Yatışı sırasında, dış laboratuvara gönderilen ADAMTS 13 numune sonucunun, 10 gün sonra, uygunsuz numune olarak raporlandığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji' nin (ACOG), 2013 yılında, preeklampsi için tanı kriterlerini revize ettiğinden beri, şiddetli preeklampsi tanısı için, proteinürinin bulunması gerekli değildir. Şiddetli preeklampsi sırasında, endotel hasarı ilerledikçe, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ortaya çıkabilir (2). Yine ilk kez 1982' de Dr. Louis Weinstein, tarafından tanımlanan HELLP Sendromu' nda da, yüksek karaciğer enzimleri, aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminazın (ALT) normalin üst sınırının iki katından fazla yükselmesi ve trombositopeninin (< 10000 /µl) yanısıra mikroanjiyopatik hemolitik anemi görülmektedir (5). Günümüzde HELLP vakalarının %15-20' sinin hipertansiyon veya proteinüri olmaksızın meydana geldiği tahmin edilmektedir ve genellikle, hastalarda, bulantı/ kusma, sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede karın ağrısı gibi ek belirti ve semptomlar vardır (6). İlk tanımlanan HELLP vakalarında dissemine intravasküler koagülasyon sık bir bulgu değilken, günümüzde, doğum sonu kanama, plasenta dekolmanı veya fetal ölüm durumlarının eşlik etmesiyle oldukça sık rastlanan bir durumdur (7). HELLP Sendromu' na eşlik eden hemoliz için aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının olması gerekir: 1. mikroanjiyopatik hemolitik anemiyi düşündüren anormal periferik yayma (örn., şistositler); 2. toplam bilirubin > 1,2 mg/dl; 3. laktat dehidrogenaz (LDH) > 600 U/L; 4. haptogloblin < normalin alt sınırı(8). Hemolizin tespit edilmesi, HELLP Sendromunu' nu teşhis etmek veya ekarte etmek için gerekli ve önemlidir. Hemoliz olmayan kadınlarda, trombotik mikroanjiyopati beklenmez ve böyle durumlarda, ayırıcı tanıda, gebeliğin akut yağlı karaciğeri düşünülebilir (9). Coombs pozitif hemoli-

zi olanlarda da otoimmün hemolitik anemi düşünülebilir (10). Hastamızda tansiyon arteryel ölçümleri, klinik takibi boyunca normaldi. Yine karaciğer fonksiyon testlerinde iki kat yükselme izlenmedi. İndirect ve direct coombs testleri de negatif idi. Bu nedenle, hastanın hastaneye yatırılarak izlendiği tüm takiplerinde, preeklampsisi veya HELLP Sendromu ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulgusu izlenmemiştir.

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile karakterizedir. Kanlı diyare öyküsü, tipik HÜS tanısı için, önemli bir semptomdur ve hastalığa Shiga toksin üreten *Escherichia coli* neden olur. Ancak atipik HÜS varlığında da, diyare, bulantı, kusma olabilir (11). Atipik HÜS vakalarında, akut böbrek hasarı hemen her zaman mevcuttur ve yüksek serum kreatinin, atipik HÜS tanısı için en önemli kriterdir (12). Atipik HÜS' ü ortaya çıkaran neden olarak, kompleman aktivasyonunu düzenleyen genlerdeki mutasyonlar ve buna bağlı kontrolsüz kompleman aktivasyonu suçlanmaktadır. Kompleman düzenleyicilere karşı inhibitör antikolar da tanımlanmıştır (13, 14). HÜS tanısı için bu mutasyonların veya kompleman inhibisyon antikolarının (anti-CFH) tanımlanması gerekli değildir. Yine bazı durumlarda da aşırı kompleman aktivasyonu tetiklenebilir. Bunlar arasında en önemli nedenler, gebelik, organ nakli, sistemik lupus eritematosus veya malignite sayılabilir. Eğer gebelikte veya doğum sonrasında ortaya çıkarsa, gebelikle ilişkili atipik HÜS (p-aHÜS) olarak adlandırılır. Literatür incelendiğinde, p-aHÜS sıklıkla preeklampsisi, plasenta dekolmanı, fetal ölüm veya doğum sonu kanama gibi obstetrik komplikasyonlar sonrasında ortaya çıkan vaka sunumları şeklindedir. Ancak komplike olmayan doğumlardan sonra da ortaya çıkabilir (15). Hastalığın kliniğinde göze çarpan en belirgin durum, özellikle en çok karıştırılan HELLP Sendromu ve şiddetli preeklampsisi ile karşılaştırıldığında, HÜS'da, çok daha şiddetli izlenen, akut böbrek hasarını işaret eden laboratuvar bulgularıdır (hiperkreatininemi, oligüri veya anüri) (16). Bu nedenle, özellikle serum kreatinin > 1.1 mg/dl ve serum LDH > 1000 U/L ise, atipik HÜS tanısı düşünülmelidir. HÜS tanısını destekleyen diğer faktörler hastanın özgeçmiş veya soygeçmişinde HÜS öyküsü, yüksek LDH: AST oranı (>10:1) veya düşük hemoglobin (<8.0 g/dl) olmasıdır. Yüksek bir LDH: AST oranı, karaciğer tutulumu ile orantısız eritroist hemolizini gösterir. Hemoglobin düzeyi, hemokonsantrasyon nedeniyle şiddetli preeklampsisi ve HELLP Sendromu' nda normal izlenebilirken, HÜS' de tipik olarak çok düşüktür. Ayrıca 1000 U/L' nin üzerindeki LDH değerleri de atipik HÜS' te sık görülürken, HELLP Sendromu' nda daha az sıklıkta görülür (6, 17).

Atipik HÜS klasik olarak karaciğer enzim yüksekliği ile ilişkili olmasa da gebelikle ilişkili atipik HÜS ile ilgili çok sayıda vakada, HELLP' e benzer AST veya ALT yükselmeleri tanımlanmıştır (18, 19). Bu nedenle, AST veya ALT yüksekliği, HUS veya TTP için tanısal incelemeyi engellememelidir. Vakamızda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme izlenmedi. HELLP ve şiddetli preeklampsili hastalarda, obstetrik komplikasyonlar olmadığı sürece, doğum sonrasında hızlı iyileşme gözlenirken, HÜS' da serum kreatininde, sıklıkla, 4 mg/dl üzerinde, dramatik ve hızlı artışlar ve hastada açıklanamayan hızlı kötüleşme ortaya çıkar. Nedene yönelik tedavi mümkün olmadığında veya dirençli vakalarda, kompleman blokajı yapan ekulizumab verilmelidir. Ekulizumabın, uzun süreli prognoza olumlu etkisi vardır (12). Bu nedenle, her ne kadar ilk basamak tedavide, tanı kesinleşene kadar sıklıkla, plazmaferez ve/ veya kortikosteroidler denense de tanının daha fazla geciktirilmeden, ekulizumab tedavisine geçilmesi, anne morbiditesini azaltabilir (20). Vakamızda, hemoglobin düzeyi çok düşse de oligüri izlenmedi; kreatinin, üre, AST ve GFR normal sınırlar içinde kaldı. LDH: AST oranı da düşük idi. Özellikle renal hasar bulgusunun ve HÜS öyküsünün bulunmaması ve diyare semptomu olmaması nedeniyle, HÜS tanısından uzaklaşıldı.

TTP, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ilişkili purpura veya kanama, nörolojik anormallikler, ateş ve böbrek fonksiyon bozukluğu (hematüri ve/ veya proteinüri veya yüksek kan üre azotu) beşlisi ile karakterize olmakla beraber, gerçekte, hastaların sadece %20-30' u, bu klasik beşli ile başvurur. Hematolojik olmayan bulguların tutarsızlığı nedeniyle, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeninin varlığı, TTP şüphesini artırmalı ve tedaviye başlamak için gecikilmemelidir. Günümüzde, trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemolitik aneminin varlığı (artmış LDH, azalmış hemoglobin ve haptoglobin vb.) TTP' nin olası teşhisi için yeterlidir. Ayrıca renal replasman gerektiren böbrek yetmezliği, TTP' nin tipik bir özelliği değildir. Oysa, ayırıcı tanıda en çok karıştırılan, HUS mikroanjiyopatik hemolitik anemi, plazma disintegrin- metalloproteinaz-trombospondin tip1- 13 (ADAMTS13) >10 IU/dL ve baskın böbrek hasarı olan trombositopeni kliniği ile tanımlanır. HUS' de, trombositopeni TTP' deki kadar şiddetli olmayabilir ve başvuru anında anemi değişken olabilir (21). TTP ile ilişkili maternal mortalite, plazma değişiminin hemen başlatılmasıyla, %90' dan, hızlıca, %10' un altına düşürülebilir(22). Bu nedenle ayırıcı tanı vakit kaybedilmeden, hızla yapılmalı ve plazmaferez tedavisine bir an önce başlanmalıdır.

Trombositopeni şiddetli preeklampsisi, HELLP, TTP ve atipik

HÜS için ortak bir bulgudur. Ancak çok derin trombositopeni, özellikle trombosit sayısı <30.000/µl olduğunda, TTP için şüpheli uyandırıcıdır(23). Hemolitik anemi ve trombositopeni ile beraber anormal ADAMTS13 aktivitesi (<%10) olan kadınlarda, mutlaka TTP düşünülmeli ve geç kalmadan plazmafereze başlanmalıdır.

SONUÇ

Gebelikte trombositopeni ve hemoliz için en sık nedenler HELLP sendromu ve şiddetli preeklampsi iken, diğer nedenlerden, TTP ve HÜS, daha nadir ortaya çıkar ve bu da bu durumların tanısında ve spesifik tedavide gecikmeye yolaçabilir. Klinik tablo beklenmedik bir şekilde, yaşamı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkmasına doğru evrilebilir. Bu nedenle, gebe takibi yapan hekimlerin, gebelikte hemolizin diğer nedenlerinden haberdar olması ve ağır trombositopeni ile hastaneye başvuran gebe hastalarda, ayırıcı tanıda, TTP ve HÜS' u gözönünde bulundurmaları önemlidir.

TTP ve HÜS şüphesi olan hastaların, kadın doğum, hematoloji, neonatoloji, nefroloji ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan, anne ve bebeğin hayatta kalma şansını artıracakları, multidisipliner yaklaşımla tedaviyi sağlayan üçüncü basamak merkezlerine, mümkün olan en hızlı şekilde sevk edilmesi gerekir.

Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

SONUÇ

1. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:29-34.
2. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.
3. Tsai HM, Kuo E. From Gestational Hypertension and Preeclampsia to Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):907-10.
4. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol.* 2014;164(6):759-66.
5. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142(2):159-

67.

6. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(3):501-9.
7. Haram K, Mortensen JH, Mastrolia SA, Erez O. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(7):779-88.
8. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):311-6.
9. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;73(3):215-20.
10. Chaplin H, Jr., Cohen R, Bloomberg G, Kaplan HJ, Moore JA, Dorner I. Pregnancy and idiopathic autoimmune hemolytic anaemia: a prospective study during 6 months gestation and 3 months post-partum. *Br J Haematol.* 1973;24(2):219-29.
11. Siegler RL, Pavia AT, Hansen FL, Christofferson RD, Cook JB. Atypical hemolytic-uremic syndrome: a comparison with postdiarrheal disease. *J Pediatr.* 1996;128(4):505-11.
12. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):84-93.
13. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):554-62.
14. Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood.* 2008;111(3):1512-4.
15. Song D, Yu XJ, Wang FM, Xu BN, He YD, Chen Q, et al. Overactivation of Complement Alternative Pathway in Postpartum Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Patients with Renal Involvement. *Am J Reprod Immunol.* 2015;74(4):345-56.
16. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Bobrova LA. Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolytic uraemic synd-

- rome: a case series analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(17):2853-9.
17. Asif A, Nayer A, Haas CS. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. *J Nephrol.* 2017;30(3):347-62.
18. Mwita JC, Vento S, Benti T. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Haemolytic Uremic Syndrome and pregnancy. *Pan Afr Med J.* 2014;17:255.
19. Dixit S, Tiwari AK, Pandey PK, Raina V. Successful outcome of therapeutic plasma exchange in post-partum haemolytic-uraemic syndrome: a case report. *Blood Transfus.* 2012;10(4):533-5.
20. Zschiedrich S, Prager EP, Kuehn EW. Successful treatment of the postpartum atypical hemolytic uremic syndrome with eculizumab. *Ann Intern Med.* 2013;159(1):76.
21. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-22.
22. Elayoubi J, Donthireddy K, Nemaikayala DR. Microangiopathies in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.
23. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e157-e64.