



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

HELLP SYNDROME

Dott.ssa Claudia Bartolucci

CASO CLINICO

M.L. 42 anni, italiana PARA 0050

An.familiare: - madre ipertesa

- sorella ipertesa dai 40 anni dopo
gestosi nella 3[^] gravidanza

An. fisiologica: - nega allergie note, asma allergico
da acari (ultimo episodio 02/'11) ,
- nega fumo, E/P orali in passato

An. patologica - 5 aborti I° trimestre (2 RCU '02-'09)

Remota:

- '05 LPS diagnostica per infertilità
secondaria + HSC op: polipectomia cc
- 02/'11 riscontro nodulo tiroideo e
iniziata terapia con Eutirox ½ cp 25
mcg/die

CASO CLINICO

- ❖ **Gravidanza** insorta spontaneamente, ricovero 3° mese per minaccia d'aborto
- ❖ **TV** (07.04.'11): *negativo*
- ❖ **OGTT** (04.04.'11): *negativo*
- ❖ **Eco I° trim.** (21.02.'11) EA 12+2 s.g: CRL 62,5 mm (12+6)
- ❖ **Amniocentesi** (16.03.'11): *cariotipo maschile normale*
- ❖ **Eco II° trim.** (29.04.'11) EA 21+6 s.g: *biometria corrispondente, morfologia fetale regolare, LA regolare, placenta laterale destra*
- ❖ **ECO III° trim.** (04.06.'11) EA 27 s.g: *biometria regolare, peso fetale stimato 1040 g, LA regolare, placenta posteriore*

CASO CLINICO

- 07.06.'11 h 12.30 trasferimento programmato da UOC di Ostetricia e Ginecologia di Conegliano, ricoverata dal 01.06.'11 per ipertensione gestazionale in gravida a 26+4 s.g.:



Esami: Hb 120 g/L, ↓ **PLT 88x10⁹/L**, ↑ **AST 148 U/L**, ↑ **ALT 156 U/L**, ↑ **LAD 570 U/L**, D-dimero 7224 ug/L, ↑ **proteinuria 2,5-4 g/L**, ↑ **bilirubina non coniugata 1,37 mg/dL**

- **Terapia:** - induzione maturità polmonare 26-27/05/'11;

- Eutirox cpr, 25 mcg per 5 gg, 1/2 cpr per 2gg

- Adalat crono 30 mg 1 cp/die

- Fragmin 2500 UI 1 fl/die

- Ursacol 1 cprx2/die

- Questran 1 cpx3/die

dal 06.06.'11



VISITA d'ingresso: Collo conservato chiuso, CU come da EA, non contratto. Non perdite atipiche. BCF regolare

- PAO: 149/80 mmHg

CASO CLINICO

- **Clinica:** da 1 sett . PAO 160/90 mmHg, non in terapia.
- dal 06.06.'11: cefalea, dolore epigastrico!!
- non edemi AAll, nega scotomi e diuresi regolare

• Monitoraggio della pz in Sala Parto h 13.15

- PAO: 150/100 mmHg
- monitoraggio CTG: reattivo, continuo
- stick urine: 4+
- esami urgenti: Hb 124 g/L, **PLT 85x10⁹/L**, AT III 79 %, **AST 155 U/L, ALT 189 U/L**

• h 18.19 TC urgente per HELLP e preeclampsia in gravida a 27+2 s.g.

- nato ♂, PP cefalica, peso 755 g, Apgar 7-8/10, affidato ai Neonatologi Pediatri e trasferito in Patologia Neonatale
- PE+LA 900 ml; **drenaggio sottofasciale in aspirazione**

CASO CLINICO

DECORSO PUERPERALE POST TC:

• Monitoraggio in Recovery Room della S.O.

- *parametri vitali*
- *bilancio liquidi entrate/uscite*
- *drenaggio*

• Esami urgenti h 22: Hb 95 g/L, ↓ **PLT 47x10⁹/L**, **AT III 63%**, bilirubina non coniugata 18,4 umol/L, AST e ALT



infusione di Kybernin 2000 UI



trasfusa 1 sacca di concentrato piastrinico

CASO CLINICO

- I^a giornata → h 10.30 accesso in Reparto
- PAO 160/90 mmHg, FC 87, diuresi 500 ml (dalle h 4.00)
- Drenaggio sottofasciale: 130 ml sieroematico
- Esami urgenti h 7: **Hb 88 g/L, PLT 81x10⁹/L**, AT III 96%, AST 91 U/L, ALT 119 U/L
- **Terapia:** - aggiunto Adalat 20 mg, 1 cpx3/die
 - Fragmin 5000 UI 1 fl h 22.00
 - Esami h 16: stabili
- **II^a giornata:**
 - parametri vitali stabili
 - rimossi drenaggio sottofasciale (200 ml) e catetere vescicale
 - inizio alimentazione per os
- Esami: **Hb 74 g/L, Htc 21,6%** → terapia marziale ev
- **III^a-V^a giornata:** Hb stabile, prosegue terapia marziale ev, miglioramento esami ematochimici, alvo canalizzato

CASO CLINICO

VII[^] giornata → *dimissione*

• **Esami:** Hb 85 g/L, proteinuria 24h 0,62 g/L ↓

• **Terapia a domicilio:** - Ferro ed acido folico per 40 gg
- Adalat 20 mg, cpr: 1 cpx3/die
(da scalare in base valori PAO)
- Fragmin 5000 UI per altre 5 sett

• **Esami di controllo 21.06.'11:** Hb 111 g/L, proteinuria 24 h 0,66 g, il resto nella norma

• **El placenta:** *“area necrotico-flogistica della decidua basale associata a stratificazione fibrino-ematica e area nodulare di necrosi dei villi sovrastanti. Membrane e funicolo senza alterazioni”*

• **Outcome perinatale a 23 gg ↔ 30+5 s.g. (01.07.'11)**

□ C-PAP

□ non alimentazione per os per problemi intestinali, ritardata emissione di meconio, anse dilatate → valutazione chirurgica quotidiana

HELLP SYNDROME

DEFINIZIONE → Weinstein (1982) *entità separata variante o complicanza della preeclampsia severa*

HELLP SYNDROME

- H= hemolysis
 - EL= elevated liver enzymes
 - LP=low platelets
-
- forma **completa** → *tutti i 3 elementi*
 - forma **incompleta** → *1 o 2 elementi*

HELLP SYNDROME

EPIDEMIOLOGIA

- *0,5 - 0,9% di tutte le gravidanze*
- *10-20% di quelle con preclampsia severa*
- *70% prima del parto*

| | |
|---|----------------------------|
| { | <i>3/4 tra 27 e 37 s.g</i> |
| | <i>10% < 27 s.g.</i> |
| | <i>20% > 37 s.g.</i> |
- *30% nel postpartum*
- *età media ♀ > di quelle con preeclampsia*
- *insorgenza rapida*
- *maggior parte pz ipertensione e proteinuria*
- *50% insorgenza preceduta da edemi generalizzati ed eccessivo ↑ peso*

HELLP SYNDROME

PATOGENESI PREECLAMPSIA ED HELLP

- non del tutto compresa
- **anomalie placentazione** → ischemia e produzione di fattori tossici circolanti → **DANNO ENDOTELIALE**
- **perché alcune pz preeclamptiche sviluppano HELLP ?**
↑ danno endoteliale, ↑ attivazione del sistema della coagulazione
- Studio Paternoster et al '95 → pz HELLP ↑ danno endoteliale, consumo inibitori coagulazione
- Studio Deker et al '95 → ruolo ↑ **tendenza trombotica** nella patogenesi HELLP
- **fattori immunologici** → risposta immunitaria cellulo-mediata alla gravidanza con rilascio citochine TNF α → danno endoteliale e coagulazione
- **danno epatico** → biopsie pz preeclampsia e HELLP Sdr infiltrati neutrofili, necrosi epatociti, depositi fibrina nei sinusoidi

HELLP SYNDROME

SINTOMI CLINICI

- *dolore addominale* quadrante superiore destro o dolore epigastrico, nausea e vomito 30-90%
- *cefalea* 30-60%
- *disturbi visivi* 20%
- *ipertensione* 82-88%
- *proteinuria* 86-100%
- *sintomi legati alla trombocitopenia* → *sanguinamento dalle mucose, ematuria, petecchie emorragiche o ecchimosi (in un sottogruppo di pz)*

HELLP SYNDROME

TRIADE DI SEGNI

- 1) EMOLISI - ↑ LDH
 - ↑ bilirubina non coniugata
 - ↓ aptoglobina
- 2) ↑ ENZIMI EPATICI ↑ AST e ALT
 - α-GST = indicatore + SE di danno epatico acuto
- 3) TROMBOCITOPENIA Plt < 100 × 10⁹/L

HELLP SYNDROME

| HELLP class | Tennessee Classification | Missisipi classification |
|-------------|---|--|
| 1 | Plt $\leq 100 \times 10^9/L$ AST > 70 UI/L LDH > 600 UI/L | Plt $\leq 50 \times 10^9/L$ AST or ALT > 70 UI/L LDH > 600 UI/L |
| 2 | | Plt $\leq 100 \times 10^9/L$ AST or ALT > 70 UI/L LDH > 600 UI/L |
| 3 | | Plt $\leq 150 \times 10^9/L$ AST or ALT > 40 UI/L LDH > 600 UI/L |

HELLP SYNDROME:

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

1) Malattie correlate alla gravidanza

- *Trombocitopenia benigna della gravidanza*
- *Acute fatty liver og pregnancy*

2) Infezioni o condizioni infiammatorie non specifiche della gravidanza

- *epatite virale - colangite, - colecistite, - infezioni alto tratto urinario, - gastrite, - ulcera gastrica, - pancreatite acuta*

3) Trombocitopenia

- *trombocitopenia immunologica*
- *deficienza folati*
- *LES*
- *Sdr da Ab anti fosfolipidi*

4) Rare malattie che possono mimare HELLP Sdr

- *porpora trombotica trombocitopenica*
- *sindrome uremico emolitica*

HELLP SYNDROME

COMPLICANZE MATERNE

- *distacco di placenta*
- *CID*
- *Rare → retinopatia e complicanze neurologiche*
- *ematoma o infezione ferita post TC*
- *Rottura di ematoma epatico*
- *mortalità materna 1,1 %*
- *cause maggiori:* - *emorragia cerebrale o ictus*
- *rottura epatica*

COMPLICANZE NEONATALI → *strettamente correlata ad EA al parto*

HELLP SYNDROME

MANAGEMENT

1. **Parto immediato** ↔ 1[^] scelta ≥ 34 s. g.
2. **Parto entro 48 h** ↔ dopo valutazione e stabilizzazione condizioni materne ed induzione maturità polmonare fetale
3. **Condotta di attesa (conservativo)** ↔ per più di 48-72 ore

HELLP SYNDROME:

TRATTAMENTO CON CORTICOSTEROIDI

- **da 24 a 34 s.g.**

un ciclo con Dexametazone 12 mg i.m. x 2 a distanza di 24 h → documentati effetti benefici per il feto, no effetti avversi (Cochrane Database Syst Rev 2006)

- **cicli ripetuti → R SGA**

- **alte dosi desametasone per trattamento HELLP materno**

uno studio retrospettivo e un piccolo studio randomizzato → alte dosi di desametazone (10 mg ogni 12 h)

- ↑ PLT

APPROCCIO PRATICO ALLA ♀ CON HELLP SYNDROME

APPROCCIO PRATICO ALLA ♀ con HELLP Sdr

- 1. valutazione pz*
- 2. stabilizzazione condizioni cliniche materne →*
 - infusione fluidi, farmaci antiipertensivi, magnesio solfato*
 - stretto monitoraggio parametri vitali e bilancio idrico*

HELLP SYNDROME

TIMING E MODALITA' DEL PARTO

- *non disponibili trials randomizzati che confrontino outcome materno e fetale dopo TC e dopo PS ↔ timing e modalità del parto dipendono dall'accordo generale e dall'esperienza*
- ♀ **classe III** → attesa insorgenza travaglio spontaneo
- ♀ **classe II o I, ≥ 34 s.g.** → parto immediato dopo controllo PAO materna: modalità scelta in base a: condizioni ostetriche, stato cervice, storia ostetrica, condizioni materne e fetali
- **< 34 s.g.** → espletamento del parto se condizioni materne non controllate rapidamente o peggiorano o distress fetale

HELLP SYNDROME

Indicazioni materne ad immediato espletamento del parto → molti preferiscono TC

- *PAO > 160/110 mmHg (nonostante terapia)*
- *persistenza o peggioramento sintomi*
- *deterioramento funzionalità renale*
- *ascite severa*
- *distacco di placenta*
- *oliguria*
- *edema polmonare*
- *eclampsia*

- ***TC indicato*** in pz con insorgenza HELLP Sdr < 30 s.g., oligoidramnios o BISHOP score non favorevole

- ***Anestesia peridurale controindicata*** se Plt < 75 x 10⁹/L

- ***Trasfusione Plt*** prima del TC indicata in pz di classe I e in caso di PS se < 20-25 x 10⁹/L

HELLP SYNDROME

MANAGEMENT NEL POSTPARTUM

- *Plt ↓ trend in ↑ dal 3° gg*
- *≈ 30% insorge nel postpartum, (entro 48 h) → ↑ R ins. renale ed edema polmonare ↔ si somministrano di routine alte dosi di desametasone*
- *↑ bilirubina, creatinina per più di 72 ore dopo il parto → infusione di plasma fresco congelato*
- *in caso emolisi, trombocitopenia ed ipoproteinemia persistenti: supplementazione albumina*
- *oliguria → bolo fluido di 250-500 ml, se persiste necessario monitoraggio centrale*
- *uso di eparina in pz con preeclampsia, hellp e cid: ↑ R emorragia postpartum incluso ematoma retroperitoneale*

HELLP SYNDROME

RISCHIO DI RICORRENZA E COUNSELLING

- RR ↑ 20% di sviluppare varie forme di ipertensione gestazionale
- *donne con HELLP Sdr < 28 s.g. ↑ R di varie complicanze ostetriche: parto pretermine, ipertensione indotta dalla gravidanza, incremento mortalità neonatale*
- suggerire screening per trombofilie

HELLP SYNDROME: BIBLIOGRAFIA

1. Kjell H, Einar S and Ulrich A: The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy and Childbirth 2009, 9: 8.
2. Baha M, Sibai MD: Diagnosis, Controversies, and Management of the Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count. The American College of Obstetricians and Gynecologists. VOL. 103, NO 5, PART 1, May 2004.
3. Curtin W, Weistein L: A Review of HELLP Syndrome. Journal of Perinatology. (1999) 19 (2) 138-143.
4. Paternoster DM, Stella A, Sinioni P; Mussap M, Plebani M: Coagulation and plasma fibronectin parameters in HELLP syndrome. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 50 (1995) 263-268.
5. Bacq Y: Liver diseases unique to pregnancy: A 2010 uptodate. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.(2011) 35, 182-193.
6. Keith R McCrae: Thrombocytopenia in Pregnancy. Hematology 2010

HELLP SYNDROME: BIBLIOGRAFIA

7. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No: CD008148.DOI: 10.1002/14651858.CD008148.pub2.
8. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah A'N, Duley L: Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 8. Art. No: CD001059.DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub3.
9. Firoz T, Maltepe C, Einarson A: Nausea and Vomiting in Pregnancy In Not Always Nausea and Vomiting of Pregnancy. JOGC. Octobre 2010.
10. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM: HELLP syndrome versus severe preeclampsia: onset at \leq 28.0 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol. 2000 Dec; 183 (6): 1475-9.
11. Dessole S, Capobianco G, Viridis P, Rubattu G, Cosmi E, Porcu A: Hepatic rupture after cesarean section in a patient with HELLP syndrome: a case report and a review of the literature. Arch Gynecol Obstet. 2007 Aug; 276 (2): 189-92.