

Demetra Socolov^{1,2}, Ciprian Ilea^{1,2}, Ivona Anghelache Lupascu^{1,2}, Iolanda Blidaru^{1,2}, Carmina Schaas^{1,2}, Alexandrina Caba², Maria Gavrilut², Alina Luca², Mihai Radescu², Maria Stamatina^{1,2}, Răzvan Socolov¹

**PROGNOSTICUL MATERNO-FETAL ÎN SINDROMUL HELLP INTR-O UNITATE
MATERNO-FETALĂ DE NIVEL TREI DIN NORD-ESTUL ROMÂNIEI**

¹UMF "Gr.T.Popa", Iași, ²Spitalul "Cuza Vodă", Iași

SYMMARY

MATERNAL AND FETAL OUTCOME IN HELLP SYNDROME IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN NORTH EAST ROMANIA

Objective: *Hepatic vascular injury in preeclampsia is responsible for HELLP syndrome (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count), sometimes without hypertension or proteinuria. The aim of the study was to evaluate maternal and fetal outcome in pregnant women with HELLP syndrome hospitalized in a third level maternal-fetal unit.*

Methods: *Data concerning the clinical evolution of patients and laboratory analyzes were recuperated from the electronic archive of "Cuza Vodă" Hospital. Statistical processing was performed with Microsoft Office Excel 2007 TM.*

Results: *Between 01.01.2009-31.12.2013, in "Cuza Vodă" Hospital, Iasi, a number of 29 352 births were recorded, 55 (0.187 %) being diagnosed with HELLP syndrome. Among them, only for 25 cases we could recover complete data for statistical processing. The 25 patients had a mean age of 29.2 years (range 19-39). The mean gestational age when HELLP syndrome was diagnosed, was 31.8 weeks of amenorrhea (range 27-38) and the mean biometric age at the preoperative ultrasound was 30.3 weeks of amenorrhea (range 24-37) .*

Caesarean section was completed in 22/25 cases (88 %), the remaining 3 cases delivered vaginally, at a mean of 56.2 hours after admission (range 0.5 – 384 h).

Maternal prognosis was burdened with the following complications: severe preeclampsia (10/25 cases), eclampsia (3/25 cases), uteroplacental apoplexy (4/25 cases), pulmonary edema (3/25 cases), acute renal failure (9/25 cases), disseminated intravascular coagulation syndrome (2/25 cases), maternal death (1/25 cases).

Fetal evolution presented the following complications: ante partum fetal death (4/25 cases), RCIU (11/25 cases), prematurity (22/25 cases) with a premature birth between 27-34 weeks (17/25 cases) and between 34 -37 weeks (5 cases). One minute Apgar score was 0 in 4 cases, the remaining cases showing an average of 6.3 (range 1-9) at 1 minute and of 7.1 (range 1-9) at 5 minutes.

Conclusions: *Management and delivery of patients with HELLP syndrome should take place in a tertiary level unit with a trained multidisciplinary team (obstetrician, anesthetist, neonatologist, medical laboratory doctor, operating theater nurses, intensive care nurses, midwives) and technical facilities available. A rapid and accurate diagnosis and a prompt intervention can reduce the risk of maternal and fetal mortality and morbidity.*

REZUMAT

**PROGNOSTICUL MATERNO-FETAL ÎN SINDROMUL HELLP INTR-O UNITATE
MATERNO-FETALĂ DE NIVEL TREI DIN NORD-ESTUL ROMÂNIEI**

Obiectiv: *Atingerea hepatică vasculară în preeclampsie este responsabilă de sindromul HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count), uneori fără HTA și nici proteinurie. Scopul studiului a fost de a evalua prognosticul matern și fetal la gravidele internate cu HELLP sindrom într-o unitate materno-fetală de nivel trei .*

Material și metodă: *Datele despre evoluția clinică a pacientelor și analizele de laborator au fost preluate din arhiva electronică a Spitalului "Cuza Vodă" cât și din foile de observație. Prelucrarea statistică s-a efectuat utilizând programul Microsoft Office Excel 2007 TM.*

Rezultate: *In perioada 01.01.2009-31.12.2013, în Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie Cuza Vodă, Iași au fost asistate un număr de 29352 nașteri, dintre care 55 (0.187%) au fost diagnosticate cu HELLP sindrom. Dintre acestea, doar pentru 25 cazuri s-au putut recupera datele complete pentru prelucrarea statistică. Cele 25 paciente au avut o vârstă medie de 29.2 ani (interval 19-39). Vârsta gestațională medie la care s-a instalat HELLP sindromul a fost de 31.8 săptămâni amenoree (interval 27-38) iar vârsta medie biometrică conform ecografiei preoperatorii a fost de 30.3 săptămâni amenoree (interval 24-37). Nașterea s-a finalizat prin cezariană în 22/25 cazuri (88%), restul de 3 cazuri care au născut natural internându-se cu naștere declanșată, la o distanță medie de 56.2 ore de la internare (interval 0,5-384h). Prognosticul matern a fost grevat de următoarele complicații: preeclampsie severă (10/25 cazuri), eclampsie (3/25 cazuri), apoplexie*

utero-placentară (4/25 cazuri), edem pulmonar acut (3/25 cazuri), insuficiența renală acută (9/25 cazuri), sindrom de coagulare intravasculară diseminată (2/25 cazuri), deces matern (1/25 cazuri). Evoluția fetală a prezentat următoarele complicații: moarte fetală antepartum (4/25 cazuri), RCIU (11/25 cazuri), prematuritate (22/25 cazuri) din care naștere prematură între 27-34 săptămâni (17/25 cazuri), iar între 34-37 săptămâni (5 cazuri). Scorul APGAR la 1 minut a fost 0 în 4 cazuri, restul cazurilor prezentând o medie de 6.3 (interval 1-9) la 1 minut și de 7.1 (interval 1-9) la 5 minute.

Concluzii: Managementul și nașterea pacientelor cu sindrom HELLP trebuie să aibă loc într-o unitate de nivel trei, cu o echipă multidisciplinară antrenată (obstetrician, anestezist, neonatolog, medic de laborator, asistente de bloc operator, reanimare, moașe) și facilități tehnice disponibile. Un diagnostic rapid și corect și o intervenție promptă, pot reduce riscul de mortalitate și morbiditate maternă și fetală.

Obiectiv: Atingerea hepatică vasculară în preeclampsie este responsabilă de sindromul HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count), uneori fără HTA și nici proteinurie. Scopul studiului a fost de a evalua prognosticul matern și fetal la gravidele internate cu HELLP sindrom într-o unitate materno-fetală de nivel trei.

Material și metodă: Au fost luate în studiu pacientele diagnosticate cu HELLP sindrom care au născut în Spitalul "Cuza Vodă" Iași, în perioada 01.01.2009-31.12.2013. Datele despre evoluția clinică a pacientelor și analizele de laborator au fost preluate din arhiva electronică a Spitalului "Cuza Vodă" cât și din foile de observație. Prelucrarea statistică s-a efectuat utilizând programul Microsoft Excel 2007 TM.

Elementele de includere au respectat criteriile Mississippi [Martin, 1993]:

- paciente gravide/parturiente/lehuze în perioada de lehuzie imediată/propriu-zisă
- TGO sau TGO>40 ui/l
- trombocite <150000/mm³
- LDH>600 ui/l

Cazurile au fost clasificate în 3 categorii conform clasificării Mississippi [Martin 1993]:

Nr crt	Clasa HELLP	Clasificarea Mississippi
1	Clasa 1	T≤50000/μl TGO sau TGP≥70 ui/l LDH≥600 ui/l
2	Clasa 2	T=50000-100000/μl TGO sau TGP≥70 ui/l LDH≥600 ui/l
3	Clasa 3	T=100000-150000/μl TGO sau TGP≥40 ui/l LDH≥600 ui/l
4	HELLP parțial	Preeclampsie severă sau eclampsie, cu 2 sau 3 criterii de laborator de HELLP sindrom

LDH=lactic-dehidrogenaza; T=trombocite; TGO-transaminaza glutamica-oxalacetica; TGP-transaminaza glutampiruvica

Rezultate: În perioada 01.01.2009-31.12.2013, în Spitalul Cuza Vodă, Iași au fost asistate un număr de 29352 nașteri, dintre care 55 (0.187%) au fost di-

agnosticat cu HELLP sindrom. Dintre acestea, doar pentru 25 cazuri s-au putut recupera datele complete pentru prelucrarea statistică.

Cele 25 paciente au avut o vârstă medie de 29.2 ani (interval 19- 39). Vârsta gestațională medie la care s-a instalat HELLP sindromul a fost de 31.8 săptămâni amenoree (interval 27-38) iar vârsta medie biometrică conform ecografiei preoperatorii a fost de 30.3 săptămâni amenoree (interval 24-37).

Gradul de gestație și paritate al acestor paciente a fost următorul:

Gradul de gestație	Nr cazuri	Gradul de paritate	Nr cazuri
G1	11	P0	15
G2	8	P1	6
G3	1	P2	2
G≥4	5	P≥3	2

Conform clasificării Mississippi, au fost: 5 cazuri în clasa 1 (forma cea mai gravă), 11 cazuri în clasa 2 și 12 cazuri în clasa 3.

Nașterea s-a finalizat prin cezariană în 22/25 cazuri (88%), restul de 3 cazuri care au născut natural internându-se cu naștere declanșată. Extracția fătului prin cezariană sau expulzia fătului a avut loc la o distanță medie de 56.2 ore de la internare (interval 0,5-384h).

Diagnosticul s-a însoțit de prezența preeclampsiei (HTA, respectiv valori ale TA ≥140/90mmHg și albuminurie >0.3g/24h) în 15/25 cazuri.

Analizele de laborator au indicat următoarele valori: trombocite: valoare medie 80600/mm³ (min 10000/mm³ max 144000/mm³); TGO: valoare medie 404.24UI/L (min 45UI/L, max 3461UI/L); TGP: valoare medie 266.28UI/l (min 31UI/L, max 2129UI/L); LDH:2434.6UI/L (min 635UI/L, max 14506UI/L); acid uric: valoare medie 7.63 mg/dl (min 4.6 mg/dl, max 13.6 mg/dl); creatinină:1.04 mg/dl (min 0.51mg/dl, max 4.03 mg/dl).

Prognosticul matern a fost grevat de următoarele complicații: preeclampsie severă (10/25 cazuri), eclampsie (4/25 cazuri), apoplexie utero-placentară (4/25 cazuri), edem pulmonar acut (3/25 cazuri), insuficiența renală acută (9/25 cazuri), sindrom de coagulare intravasculară diseminată (fibrinogen <200mg/dl, APTT, PDF, D dimeri cu valori crescute, în context

clinic de tulburări de coagulare), (2/25 cazuri), deces matern imediat (în 24h de la internare) (1/25 cazuri).

Evoluția fetală a prezentat următoarele complicații: moarte fetală antepartum (4/25 cazuri), RCIU (11/25 cazuri), prematuritate (22/25 cazuri) din care nastere prematură între 27-34 săptămâni (17/25 cazuri), iar între 34-37 săptămâni (5 cazuri). Scorul APGAR a prezentat o medie de 6.3 (interval 1-9) la 1 minut și de 7.1 (interval 1-9) la 5 minute. Scorul APGAR la un minut a fost 0 în 4 cazuri, (făt mort antepartum), ≤7 în 12 cazuri și >7 în 9 cazuri. Scorul APGAR la 5 minute a fost 0 în 4 cazuri, (făt mort antepartum), ≤7 în 11 cazuri și >7 în 10 cazuri.

Prognosticul sarcinilor ulterioare nu s-a putut evalua pentru toate cazurile. Doar două paciente care sunt din nou gravide și-au făcut testarea pentru mutațiile de trombofilie și au prezentat (primul caz prezentând proteina S și C cu valori reduse precum și mutația MTHFR heterozigot, iar al 2-lea caz prezentând proteina S, proteina C scăzute precumși mutația Factorului V Leiden heterozigotă).

DISCUTII:

Dr Louis Weinstein a definit pentru prima dată sindromul HELLP, plecând de la o serie de 29 paciente cu preeclampsie/eclampsie care au prezentat probe de laborator modificate: H (hemolysis), EL (elevated liver enzymes), LP (low platelet count). Pentru această entitate el a creat acronimul HELLP, menționând și faptul că poate să apară și în absența semnelor tipice de preeclampsie (HTA, Proteinurie). [Weinstein 1982]. Majoritatea pacientelor au prezentat schizocite în frotiul de sânge periferic. 76% din gravide au născut prin cezariană. În seria sa a fost înregistrat un deces matern și 2 feți morți antepartum. Weinstein a concluzionat că o terapie agresivă și precoce (implicând transfuzia și evacuarea rapidă a sarcinii) ar putea îmbunătăți prognosticul matern și fetal.

Publicația lui Weinstein a declanșat o serie de cercetări în domeniul preeclampsiei/eclampsiei și a sindromului HELLP, două centre mari universitare făcându-se remarcate: Memphis Tennessee, prin lucrările lui Sibai BM [Sibai 1986, Sibai 1993] și Jackson Mississippi prin lucrările lui Martin Jr JN [Martin 1990, 1991, 1993, 1999, 2013]. Martin Jr JN a introdus și clasificarea sindromului în 3 clase, utilizată și în lucrarea de față.

Tot Weinstein a remarcat că există și alte patologii non obstetricale care pot fi confundate cu sindromul HELLP implicând alegerea unei conduite nu în totdeauna corecte [Weinstein 1982]. În seria noastră am avut următoarele două cazuri:

UO, 31 ani, se internează cu diagnosticul: IGOP, sarcină 34 săptămâni, observație HELLP sindrom, pacienta prezentând trombocite=70000/mm³, TGO=466 UI/L, TGP=46 UI/L, LDH=6750 UI/L, creatinina=1.7mg/dl. Însă valorile tensionale au fost normale (TA=110/60mmHg și sumar urină fără

albuminurie). După evacuarea sarcinii prin cezariană, din cauza alterării stării generale, în cadrul bilanțului postoperator, se efectuează o ecografie abdominală care descrie ficat cu aspect ecografic de metastaze, iar pacienta este dirijată către Clinica a 3-a chirurgie pentru evaluarea unei posibile tumori primitive de tub digestiv și tratament specific patologiei respective.

CC, 26 ani, se internează cu diagnosticul: IGOP, sarcină 33 săptămâni, observație HELLP sindrom, pacienta prezentând: cefalee, dureri epigastrice în bară, oligurie, vertij, dispnee, tahipnee, trombocite=43000/mm³, TGO=130 UI/L, TGP=61 UI/L, LDH=14506UI/L, creatinina=2.96 mg/dl, acid uric=7.26 mg/dl. La internare, TA=130/80 mmHg iar în sumarul de urină s-a identificat albumină-urme fine, bilirubină++. Sarcina a fost evacuată prin cezariană segmento-transversală, și în cauza alterării stării generale cu insuficiență hepato-renală, pacienta este transferată în Clinica de dializă Spitalul Parhon Iași. Aici, în pofida ședințelor de dializă, starea generală se alterează cu insuficiență hepato-renală, CID, insuficiență multiplă de organ, prin sepsis de cauză supraadăugată. Ecografia hepatică realizată în postoperator în contextul unui tablou clinico-par clinic de sepsis, vizualizează lacune hipoecogene, bine delimitate, contur regulat, răspândite în aria hepatică, interpretate ca metastaze septice de către medicii interniști, care au solicitat insistent efectuarea histerectomiei, considerând uterul ca punct de plecare septic. Intraoperator se constată prezența a unei tumori gastrice pe marea curbură de 8/4cm, care se biopsiază, metastazele hepatice fiind deci secundare procesului tumoral.

În HELLP sindromul indus de preeclampsie, leziunea hepatică elementară o constituie depozitele intravasculare de fibrină, cu localizare deseori în sinusoidale periportale, rareori în ramurile intrahepatice a venei porte sau arterei hepatice, care pot fi la originea focarelor de necroză hepatocitară și a lacurilor hemoragice. O vasoconstricție semnificativă poate afecta artera hepatică. [Bernuau 2008]. Lacurile vasculare pot conflua și forma hematoame subcapsulare, care uneori se pot rupe spontan. Ecografia abdominală arată cel mai frecvent o imagine hepatică normală. Metoda imagistică cea mai performantă pentru vizualizarea hematoamelor subcapsulare este computer tomografia, putând vizualiza și hematoame care sunt omise de ecografie. În protocolul intern al serviciului, efectuarea unei ecografii abdominale care să vizualizeze ficatul, splina și rinichii în sindromul HELLP nu este obligatorie, dar considerăm în cazul efectuării ei de rutină, cele două cazuri de tumori digestive cu metastaze hepatice, asociate sarcinii, ar fi fost diagnosticate corect de la început.

Deși prognosticul sarcinilor ulterioare, la cele mai multe paciente din lot nu a putut fi evaluat, există două, care și-au efectuat screeningul pentru trombofilia ereditară și dobândită, și care, prezentând mutații pentru proteina S, C și factorul Leiden, au primit Aspenter și Enoxaparină în doză profilactică, evoluția

sarcinilor următoare fiind normală. J Bernuau [Bernuau 2008] recomandă efectuarea screeningului pentru trombofilie la pacientele cu sindrom HELLP, în special în formele precoce.

Diagnosticul complet de hemoliză în HELLP sindrom se pune pe: prezența schizocitelor în frotiul de sânge periferic, scăderea nivelului de haptoglobină serică, LDH>600UI/L și Bilirubină serică indirectă>1,2mg/dl [Casey 2013]. Din testele de mai sus, laboratorul spitalului nu poate face în urgență decât ultimele două teste, limitând posibilitatea de a face diagnosticul diferențial cu alte patologii nelegate de preeclampsie.

Complicațiile sindromului HELLP în studiul nostru nu diferă nici ca diversitate și nici ca procent de cele menționate în literatură [Sadaf 2013, D.Hood 1996].

Conduita se bazează în principal pe întreruperea imediată a sarcinii care este o urgență absolută, cea mai mare parte a simptomelor amendându-se în 2-3 zile de la evacuarea sarcinii. Prematuritatea asociindu-se într-un procent foarte ridicat [50% Sadaf 2013, 88%-în studiul nostru], este evident că transferul cazului într-o unitate de nivel trei este obligatoriu.

În formele de HELLP ușoare, cu feți sub 34 săptămâni, se poate amâna evacuarea sarcinii, pentru a efectua o cură de corticosteroizi pentru prevenirea bolii membranelor hialine. În acest caz, parametrii biochimici specifici HELLP sindromului trebuie repetați din 6 în 6h, la fel ca și monitorizarea fetală. În seria noastră, doar 3 feți au fost născuți natural, restul sarcinilor fiind finalizate prin cezariană, la o distanță medie de 56.2 ore de la internare (interval 0,5-384h).

Alte medicații utilizate în HELLP sindrom, au fost:

-sulfatul de magneziu în scopul de a reduce edemul cerebral, și riscul de eclampsie,

-Medicația antihipertensivă, în cazurile ușoare, a inclus nifedipina, alfa metil dopa. În formele grave, care au necesitat o scădere rapidă a tensiunii, s-a folosit nitroglicerina în perfuzie. Nu dispunem în serviciu de labetalol, nicardipină, hidralazină sau nitroprusiat de sodiu, utilizate în alte protocoale și studii.

Tulburările de coagulare au fost corectate cu sânge izogrup izo-Rh, plasmă, concioncentrat plachetar. În 2 cazuri s-a utilizat Novo seven®.

Convulsiile eclampsice au fost controlate cu Sulfat de magneziu și Diazepam.

În caz de insuficiență renală, forțarea diurezei s-a tentat cu Furosemid, Manitol, după o umplere prealabilă a patului vascular cu soluții cristaloide, macromoleculare. Bilanțul intri/ieșiri a fost controlat minuțios. Ca și hepatoprotectoare s-au folosit arginina, albumina, Amino Hepar Infusion®.

CONCLUZII: Managementul și nașterea pacientelor cu sindrom HELLP trebuie să aibă loc într-o unitate de nivel trei, cu o echipă multidisciplinară antrenată (obstetrician, anestezist, neonatolog, medic de laborator, asistente de bloc operator, reanimare, moașe) și facilități tehnice disponibile. Un diagnostic rapid

și corect și o intervenție promptă, pot reduce riscul de mortalitate și morbiditate maternă și fetală.

Bibliografie

1..Martin Jr JN, Magann EF, Blake PG, Martin RW, Perry Jr KG, Roberts WE. Analysis of 454 pregnancies with severe preeclampsia/eclampsia HELLP syndrome using the 3-class system of classification. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:386

2.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.

3. 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.

4.Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169 (4):1000-6.

5.Martin Jr JN, Blake PG, Lowry SL, Perry Jr KG, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990;76 (5 Pt 1):737-41.

6. Martin Jr JN, Blake PG, Perry Jr KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164 (6 Pt 1):1500-9.

7. Martin Jr JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (6 Pt 1):1373-84.

8. Martin JN Jr. Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). *Int J Gynaecol Obstet*.2013 Jun; 121 (3):202-7

9. J Bernuau. Foie et grossesse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynecologie/Obstetrique, 5045-E-10/2008.

10. E Casey. Obstetric critical care, clinical problems, 2013; [www/http://pact.esicm.org/media/Obstetric%20critical%20care%2030%20April%202013%20final.pdf](http://pact.esicm.org/media/Obstetric%20critical%20care%2030%20April%202013%20final.pdf)

11. Sadaf N, Haq G, Shukar-ud-Din S. Maternal and foetal outcome in HELLP syndrome at tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc*.2013 Dec;63 (12):1500-3.

12. David D Hood. A Practical Guide to Management. Editor: Cambridge University Press, London 2012, ISBN: 978-0521-268-271, pg 211-237