

HELLP SYNDROM

doc. MUDr. Věra Krčová, CSc., MUDr. Antonín Hluší

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

HELLP syndrom – hemolýza, zvýšení jaterních enzymů, trombopenie jsou závažnou, život ohrožující komplikací těhotenství. Správná diagnostika a včasné rozpoznání této akutní těhotenské komplikace je základem úspěšné léčby a často přímo záchrany matky i plodu.

HELLP syndrom

Mikroangiopatická hemolýza, elevace jaterních enzymů, snížený počet trombocytů.

Syndrom byl poprvé popsán v roce 1982 Weinsteinem jako závažná porodnická komplikace, jedna z forem gestózy, spojená se zvýšenou perinatální mortalitou (33%). Mateřská mortalita je vysoká, dle různých autorů dosahuje až 24%. Riziko recidivy při dalším těhotenství se odhaduje na 4–27%. Přesná incidence není v naší republice známa. V USA se odhaduje 7–8 případů na 1 000 živě narozených dětí. Vyskytuje se nejčastěji u multipar kolem 25. roku mezi 28.–36. týdnem těhotenství. Asi 30% těžkých preeklamsií je komplikováno tímto syndromem a není snadné je rozlišit, zejména přechází-li preeklamsie v HELLP syndrom. Manifestuje se však také jako samostatná jednotka. Někteří autoři pokládají syndrom za specifickou formu diseminované intravaskulární koagulace (DIC).

HELLP syndrom je nejčastěji sdružen s příznaky preeklamsie a eklamsie (20–30%), DIC (21 %), akutního renálního selhání (8 %), nekardiálního edému plic, subkapsulárního hematomu jater (2 %) a ruptury jater (1–2 %). Asi v 16 % dochází k abrupci placenty.

Etiopatogeneza

Není přesně objasněna. Pravděpodobně jde o primární onemocnění placenty, stejně jako u preeklamsie. Předpokládanou primární příčinou je endoteliální poškození a aktivace trombocytů. Nejspíše se uvolňují prokoagulační faktory z placenty. V důsledku toho dochází k nedostatečné nabídce mateřské krve fétu s následnou ischemizací samotné placenty. V placentační mikrocirkulaci dochází k aktivaci koagulačních faktorů (faktory VII, IX, X, II, ev. fibrinogen, vWF, tPA, PAI-1) a ke vzniku fibrinových vláken. Jejich depozita a následné cévní spazmy vedou k lokálním poruchám cirkulace a ke krvácení podobným mechanismem jako u DIC. Dochází k poškození parenchymatózních orgánů – jater, ledvin, plic a mozku. Analogický mechanismus se uplatňuje i při poškození jaterního parenchymu.

Za rizikové faktory pro vznik HELLP syndromu jsou považovány: autoimunitní onemocnění, hypertenze, diabetes mellitus, antifosfolipidový syndrom, chronické renální onemocnění, kouření a v poslední době i často diskutovaná vrozená či získaná trombofilie.

Klinická symptomatologie

Je podobná preeklamsii, ale rozdílná v čase, mnohdy s perakutním průběhem. Někdy předchází cefalea, únava a malátnost jako u virových onemocnění. Typická je bolest lokalizovaná do epigastria a pravého hypochondria, která je často provázena nauzeou a zvracením. Mohou být přítomné i příznaky typické pro pankreatitidu s charakteristickou propagací bolesti do zad. Následně dochází i ke krvácivým projevům jako hematurie, krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT), objevují se otoky s váhovým přírůstkem, hypertenze, proteinurie, někdy i ikterus. U těžkých forem mohou být příznaky shodné s generalizovanou DIC. Dále je možné poškození kardiovaskulárního systému (s rychlým vývojem nekardiogenního edému plic až s akutním respiračním selháním). Symptomatologie se zpravidla rozvíjí velice rychle (během 24–72 hodin).

Komplikace

U 20–40% případů se současně rozvíjí DIC. Z porodnických komplikací dochází k předčasnému odlučování placenty, eklamsii, která se může manifestovat až po porodu, akutní asfyxii plodu. Závažnou komplikací může být jaterní subkapsulární hematoma, ruptura jater či akutní renální selhání.

Laboratorní nález

1. mikroangiopatická hemolytická anemie se zvýšením celkového bilirubinu a dominující nekonjugovanou formou, zvýšení sérové laktátdehydrogenázy (LDH), retikulocytóza, snížení haptoglobinu, pozitivní schistocyty, negativní Coombsův test
2. elevace jaterních enzymů, především jaterních transamináz (AST, ALT) v důsledku hepatocelulární ischemické nekrózy bez významného nárůstu obstrukčních enzymů
3. trombocytopenie ze zvýšené konsumpce a destrukce krevních destiček
4. základní koagulační parametry bývají sníženy v pokročilejších fázích, podobně jako u DIC (prodloužení PT, aPTT, pokles fibrinogenu, ATIII, PC, PS, vzestup FDP a D-dimerů)
5. proteinurie při rozvoji hypertenze může být masivní

Histologický nález

Při jaterní biopsii se prokazuje periportální nebo fokální hemoragie a nekrózy související s fibrinovými depozity v hepatálních sinusoidách.

Diferenciální diagnóza

Především preeklamsie, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, trombotická trombocytopenická purpura, hemolyticko-uremický syndrom, hepatitidy, cholecystopatie, akutní steatóza jater.

Terapie

Základní je rychlé rozhodnutí o ukončení těhotenství, vyvolání porodu. Většinou je dávana přednost ukončení gravidity císařským řezem. Je možná indukce prostaglandiny. O porodu vaginální cestou rozhoduje porodník. Prevence komplikací spočívá v udržení dostatečného intravaskulárního objemu (krystaloidy, Haemacel, erymasa), kompenzaci koagulačních poměrů (čerstvě zmrazená plazma, antitrombin III, trombocytární koncentráty, při poklesu Tr pod 50 tis/ml), zajištění profylaktickou dávkou nízkomolekulárního heparinu. V indikaci podání kortikoidů (dexamethason) není dosaženo jednoznačného konsenzu. Řadou pracovišť jsou rutinně doporučovány. Při renální insuficienci se provádí opakovaná dialýza. U fulminantních případů je nutné vždy zvážit plasmafézu. Z porodnického hlediska jsou jako protikřečová profylaxe indikována antikonvulziva (vysoké dávky Mg, valium). Hypertenze je léčena nejčastěji betablokatory či hydralaziny. Léčba musí být vedena na základě důsledné klinické i laboratorní monitorace. Parametry musejí být kontrolovány u perakutního syndromu v krátkých časových intervalech. Samozřejmostí je úzká spolupráce porodníka s hematologem.

Diskuze

Vzhledem k ne zcela jasné etiopatogeneze tohoto syndromu je v poslední době uváděna jeho souvislost se získanými i vrozenými trombofilními stavy. Poznatků v této oblasti přibývá, zatím ale většinou v podobě kazuistik. Z genetických trombofilních markerů jsou vyšetřovány možné rizikové faktory trombofilie – leidská mutace, mutace protrombinu, homozygotní forma metylenetetrahydrofolátreduktázy se zvýšením hladiny homocysteinu. Poslední dva markery se zdají být nejvýznamnější. Nejnověji je zkoumán vztah této gynekologické komplikace k polymorfismu inhibitoru 1 plasminogenu aktivátoru (PAI-1), polymorfismu faktoru XIII a polymorfismu angiotenzinu. V širším souboru nemocných dosud úloha trombofilie zhodnocena nebyla.

Těhotné ženy se známými již dříve zjištěnými trombofilními riziky vyžadují pečlivé sledování (hematologa a porodníka) a zahájení včasné léčby uvedených komplikací – zejména HELLP syndrom a preeklampsie.

Literatura

1. D'Aniello G, Florio P, Sabatini L, et al. The search for thrombophilic gene mutations in women with gestational hypertension does not help in predicting poor pregnancy outcome. *J Hypertens* 2003; 21: 1915–1920.
2. Debette M, Samuel D, Ichai P, et al. Labor complications of the HELLP syndrome without any prediction factors. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 264–269.
3. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9–13.
4. Moessmer G, Muller B, Kolben M et al. HELLP syndrome with fetal growth retardation in a woman homozygous for the prothrombin gene variant 20210A. *Thromb Haemost* 2005; 93: 787–788.
5. Moessmer G, et al. Hypothetic genetic risk factors for preeclampsia or HELLP syndrome: Probabilities of risk factors present in Fetuses derived from the genotypes of the parents. XXth Congress of the ISTH, Sydney. Congress abstract.
6. Tempfer CB, Jirecek S, Reiner EK, et al. Polymorphisms of thrombophilic and vasoactive genes and severe preeclampsia: a pilot study. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 227–231.