

Opoždění diagnózy HELLP syndromu

J. Záhumenský¹, E. Menzlová¹, H. Hermann², B. Zmrhalová¹, O. Šottner¹, I. Vašíčka¹, M. Halaška¹

¹ Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty UK a FN Na Bulovce Praha, přednosta prof. MUDr. Michael Halaška, DrSc.

² Ústav pro péči o matku a dítě Praha 4, ředitel doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

Souhrn: HELLP syndrom je závažná porodnická komplikace vyskytující se převážně v 2. půli těhotenství, která komplikuje 6 % gravidit. Název HELLP syndromu je odvozen z počátečních písmen anglických slov označujících laboratorní změny, které se při tomto pro graviditu specifickém onemocnění vyskytují. Jsou to hemolýza, zvýšené jaterní enzymy a snížený počet destiček. Může se vyskytovat v souvislosti s preeklampií anebo bez ní. Nejzávažnější komplikace jsou rozvoj DIC, ruptura jater nebo selhání různých orgánů. Patogeneze není dosud zcela známa. Základním opatřením při léčbě je porod v co nejkratším možném termínu. HELLP syndrom se většinou rozvíjí v 2. nebo 3. trimestru těhotenství, ale může se objevit také až po porodu. Má typické příznaky, které se vyskytují i při jiných onemocněních jater, nejčastěji při onemocněních žlučového systému, ke kterým je v graviditě z důvodu fyziologických změn v těle těhotné také predispozice. Žena proto může vyhledat s těmito obtížemi lékaře jiné než porodnické odbornosti. Naším případem jsme chtěli poukázat na potřebu včasného rozpoznání tohoto onemocnění, jelikož v případě opožděné diagnózy a neodeslání ženy na porodnické oddělení může dojít k rozvoji závažného život ohrožujícího stavu pro matku i plod.

Klíčová slova: HELLP syndrom – těhotenství – preeklampsie – hepatopatie

A delay in the HELLP syndrome diagnosis

Summary: HELLP syndrome is a serious obstetrical complication that tends to occur in the second half of pregnancy that complicates six promiles of pregnancies. The term HELLP syndrome is derived from the beginning letters of the English words indicating laboratory changes, which is occurs as a specific illness in pregnancy. There is hemolysis, elevated liver enzymes and a decreased platelet count. It can present itself with preeclampsia or without it. The most serious complications are disseminated intravascular coagulation, liver rupture or various organ failures. The pathogenesis at the moment is not completely known. The basic approach to care is delivery at the earliest possible term. HELLP syndrome generally arises in the second or third trimester of pregnancy, but can also occur after delivery. It has typical signs, which can also arise due to other liver diseases, but more frequently in diseases of the gall bladder, which in pregnancy given the physiological changes in the body of the pregnant women is also predisposed. In this context, woman with this problem can seek out other physicians than obstetricians. In our case, we wanted to refer to the needs of early diagnosis of this frequently diagnosed illness, since in the case of late diagnosis and a woman not sent to the obstetrical department can lead to a serious life threatening state for the mother and child.

Key words: HELLP syndrom – pregnancy – preeclampsia – hepatopathie

Úvod

HELLP syndrom popsal poprvé Weinstein v roce 1982, a to jako kombinaci mikroangiopatické hemolýzy, zvýšených jaterních enzymů a nízkého počtu trombocytů [1]. Tento syndrom se vyskytuje u 6 žen na 1 000 gravidit, u těhotných s preeklampií se rozvíjí v 5–10 % případů [2]. Ačkoliv u HELLP syndromu jsou přítomny stejné symptomy jako u preeklampsie a je jedním z kritérií, které definují závažnou preeklampsii, může se HELLP syndrom rozvinout u žen, které žádné znaky a symptomy preeklampsie nemají. Perinatální mortalita se pohybuje v rozmezí 6–70 %, nejčastější příčinou je závažná iatrogenní prematurita, nebo je důsledkem jiných mateřských

komplikací [3]. HELLP se obvykle vyskytuje v 2. nebo 3. trimestru těhotenství, ale může se také objevit až po porodu. Mezi rizikové faktory patří pokročilý věk matky, multiparita a bělošské etnikum.

Patogeneze onemocnění není zcela známá, uplatňuje se zde celková aktivace trombocytů vedoucí ke zvýšení uvolňování prozánětlivých cytokinů a segmentální vazospasmus s poškozením cévního endotelu [4]. Také byla popsána asociace HELLP syndromu s defektem v dlouhém řetězci 3-hydroxyacyl-koenzymu A dehydrogenázy (LCHAD) a tím vzniklá porucha oxidace mastných kyselin v mitochondriích [5]. Poškození jater je způsobeno intravaskulárním ukládáním depozit

fibrinu, hypovolemií a zvýšeným sinusoidálním tlakem, které vedou k mírnému zvýšení aminotransferáz a bilirubinu. Stejně jako u některých jiných těhotenských komplikací ženy s Leidskou mutací faktoru V mají vyšší riziko výskytu HELLP syndromu [6–8].

Pacientky s HELLP syndromem mohou být asymptomatické nebo se u nich objevuje bolest v pravém horním břišním kvadrantu a epigastriu, nauzea, zvracení a celková nevolle. Hypertenze a proteinurie je přítomna u více než 85 % případů. Diagnostická kritéria stanovil Sibai v roce 1990 takto: hemolýza charakterizovaná přítomností schizocytů, celkový bilirubin zvýšený nad 12 mg/l nebo LDH zvýšený nad 600 UI/l, cytolyza jater se zvýše-

nými aminotransferázami nad 70 U/l a trombocytopenie s hodnotami desítek pod 100 000/mm³ [9]. Protrombinový čas zůstává normální, pokud se ovšem nerozvíjí diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) nebo závažné jaterní poškození. Zvýšená hodnota kyseliny močové v séru nad 464 μmol/l je spojena se zvýšenou mateřskou a fetální morbiditou a mortalitou [3,10]. Biopsie jater je stále vysoce riziková diagnostická metoda z důvodu trombocytopenie a mikroskopický nález může být nespecifický nebo stejný jako u preeklampsie.

Nejzávažnější komplikace, které se vyskytují u minima žen s HELLP syndromem, je infarkt a ruptura jater a subkapsulární jaterní hematom. Tyto komplikace se objevují také u preeklampsie a je u nich popsána 50% mortalita, zvláště pokud je přítomna závažná trombocytopenie [11]. Jaterní hematom vznikající sekundárně při ruptuře jater se manifestuje v 3. trimestru silnou bolestí v horním břišním kvadrantu a horečkou a může se projevit také až časně po porodu. Dále se objevuje výrazný vzestup aminotransferáz na 3 000 U/l, leukocytóza, horečka a anémie. V diagnostice těchto patologií se uplatňují CT a MRI. Mezi konzervativní léčebné metody patří krevní transfuze a mezi invazivní patří arteriální embolizace hepatální arterie. Chirurgické možnosti jsou ligace a. hepatis anebo resekce postižené části jater.

Žena s HELLP syndromem často vyžaduje přísné sledování rozvoje laboratorního obrazu a vitálních funkcí. Základním opatřením při léčbě HELLP syndromu je porod v co nejkratším možném termínu. Promptní ukončení těhotenství by se mělo provést, pokud je stáří gravidity nad 34 týdnů, vždy. Pokud je přítomen fetální distress nebo se začíná rozvíjet orgánové selhání u matky (DIC, renální selhání nebo abrupce placenty), je potřebné těhotenství ukončit bez ohledu na gestační stáří [12]. Při stáří těhotenství pod 34 týdnů a mírném průběhu je indiko-

váno podání kortikoidů z důvodu indukce fetální plicní zralosti a ukončení těhotenství za 48 hod. Benefit z podání kortikoidů na samotný průběh HELLP syndromu nebyl prokázán [13].

Zdravotní stav žen s HELLP syndromem se obvykle rychle po porodu upravuje. Většina laboratorních hodnot (transaminázy, bilirubin, LDH) se normalizuje do 48 hod. Existují případy, kdy se naopak laboratorní hodnoty dále zhoršují nebo perzistují, což může signalizovat postpartální komplikace [14]. Jaterní nebo renální selhání vyžaduje příjem na JIP. Pro léčbu pokračujícího nebo nově vzniklého HELLP syndromu post partum se využívají modalita, jako jsou trombocytární náplavy, výměnná plazmaferéza či dialýza [4]. V extrémních případech ruptury jater nebo jaterního selhání je indikovaná transplantace jater [15]. 88% pacientek přežívá 5 let po transplantaci jater po HELLP syndromu [16]. Riziko rekurence HELLP syndromu v další graviditě je zvýšeno [17,18].

Kazuistika

Primigravida, primipara ve 30. týdnu těhotenství se dostavila na interní pohotovostní službu pro bolesti v nadbřišku, nauzeu a mírnou dyspnoe. Nezvracela, stolici měla pravidelnou.

Rodinná a osobní anamnéza bez pozoruhodností, bez chronické medicíny. Objektivně celkový stav dobrý, při vědomí, orientována, spolupracuje, eupnoe, bledá bez cyanózy a ikteru. Celkové fyzikální vyšetření pacientky neshledalo žádnou patologii. Při vstupním měření zjištěn TK 150/90 mm Hg, po přeměření 160/100 mm Hg, TF 68/min. reg., teplota 36,6 °C. EKG – fyziologická křivka. Sonografie nadbřišku – játra nezvětšena, bez ložisek, přiměřené echogenity, žlučník anechogenní, žlučové cesty bez dilatace, stěna nezesílená, pankreas nezvětšen, ledviny bez známek městnatosti, bez odrazu konkrementů, slezina nezvětšena, homogenní, žaludek s obsahem ve středním epigastriu, v děloze živý plod.

Laboratorně: KO – Leu $17,2 \times 10^9/l$, Ery $4,33 \times 10^{12}/l$, Hb 137 g/l, HCT 0,40, trombocyty $144 \times 10^9/l$. V séru S-bil. celkový 7,0 μmol/l, S-bil. konjugovaný 2,5 μmol/l, ALT 1,38 μkat/l, AST 1,62 μkat/l, S-ALP 2,39 μkat/l, S-AMS 1,8 μkat/l, S-Glu 5,5 mmol/l.

Zrealizováno chirurgické konziliární vyšetření se závěrem: colica abdominalis (reg. epigastrii), tč. bez známek NPB, nález nevyžaduje chirurgickou intervenci, dále pyrosis, dyspnoe, podaná 1 amp. Buscopanu s částečnou úlevou, návrat na interní ambulanci.

Internista uvedl v závěru zprávy tyto diagnózy: algický dyspeptický syndrom horního typu, jaterní léze (zvýšené hodnoty ALT, AST), hypertenze, perimaleolární otoky, leukocytóza. Doporučil kontrolu v těhotenské poradně tentýž den ráno a chirurgickou kontrolu po 11.00 hod.

Těhotná navštívila ráno na doporučení internisty svého obvodního gynekologa, který naměřil TK 160/100 mm Hg, provedl ultrazvukové vyšetření stavu plodu, zjistil růstovou retardaci plodu a patologickou hodnotu průtoků v a. umbilicalis a s tímto pacientku okamžitě referoval na naši kliniku.

U nás TK 160/100 mm Hg, kardiografický záznam suspektní, potvrzena růstová retardace plodu, obvod břicha plodu – 4 týdny, během diastoly žádný průtok v a. umbilicalis. Z klinického vyšetření palpační citlivost v epigastriu pacientky.

Laboratorní vyšetření bylo u nás zrealizováno s odstupem 7 hod od laboratorních hodnot na interně: v moči bílkovina +++, v séru BLR 15 μmol/l, AST 5,62 μkat/l, ALT 3,61 μkat/l, ALP 2,01 μkat/l, GMT 0,38 μkat/l, S-U 5,33 mmol/l, S-KR 60 μmol/l, S-KM 237 μmol/l, AMS 0,77 μkat/l, LDH 10,15 μkat/l. KO – Leu $18,4 \times 10^9/l$, Ery $4,11 \times 10^{12}/l$, Hb 131,0 g/l, Hct 0,385, trombocyty $92 \times 10^9/l$. Koagulace – APTT 33,5 s, APTR 1,01 s, fibrinogen 4,71 g/l, D-Di 1 450,0 ng DD/ml, AT 3 79%, fdp pozitivní, nad 5 a pod 20 μg/ml.

Patrný vzestup jaterních testů a pokles trombocytů. Stav uzavřen jako HELLP syndrom, indikováno okamžité ukončení těhotenství císařským řezem, z indikace plodu rodička převezena do nejbližšího perinatálního centra. Po transportu proveden okamžité císařský řez, porozen plod ženského pohlaví 1 080 g, Apgarové skóre 6 – 8 – 9, s dobrou poporodní adaptací, operace bez komplikací. Při příjmu v centru zjištěn pokles trombocytů u matky na $70 \times 10^9/l$ a další mírný vzestup transamináz. Po porodu dochází k postupné úpravě laboratorních hodnot, pacientka 3. den po operaci přeložena z JIP na normální oddělení šestinedělí.

Diskuze a závěr

Více než 3 % všech gravidit je komplikováno jaterními poruchami [19]. Závažná onemocnění jater nejsou častá, ale pokud se v těhotenství objeví, vedou ke zvýšení morbidita a mortality jak u matky, tak u plodu. Jejich výskyt specificky v určitém trimestru není pravidlem. Onemocnění jater v těhotenství se obvykle rozděluje na 2 skupiny. A to na poruchy jater, které vznikají pouze v přímé souvislosti s těhotenstvím (hyperemesis gravidarum, intrahepatální těhotenská cholestáza, preeklampsie a eklampsie, HELLP syndrom, akutní těhotenská steatóza jater – morbus Sheehan II) a na onemocnění jater, která nejsou specifická jen pro těhotenství. Tuto druhou skupinu můžeme dále rozdělit na poruchy jater, které se rozvinuly již před graviditou, ale během těhotenství došlo k jejich exacerbaci (cirhóza a portální hypertenze, hepatitis B a C, autoimunitní onemocnění jater, Wilsonova choroba), a na onemocnění, která se objevují koincidenčně s těhotenstvím (virové hepatitidy, onemocnění žlučníku a žlučových cest, Budd-Chiariho syndrom, léky indukovaná hepatotoxicita).

Během normální gravidity dochází ke změnám některých laboratorních hodnot a naopak některé zůstávají stejné. Hladina sérového albuminu klesá z důvodu expanze volumu plazmy

a aktivita alkalické fosfatázy stoupá, jelikož ALP je produkováno v těhotenství i v placentě. Koncentrace aminotransferáz (ALT, AST), bilirubinu, gamaglutamyltranspeptidázy zůstávají stejné jako mimo graviditu, a proto by změny jejich hodnot měly být vždy dále dovyšetřeny. Ultrazvuk je stále nejbezpečnější zobrazovací metoda pro vyšetření jater a k detailnímu zobrazení je možné použít i bezkontrastní MRI. Další fyziologickou změnou v graviditě je snížení motility žlučníku, což vede ke zvýšení litogenicity žluči. Teleangiektazie nebo pavoučkovité névy a palmární erytém jsou také normální kožní změny v graviditě a jsou dány hyperestrogenním stavem.

Diferenciální diagnóza zahrnuje především interní onemocnění žlučníku a žlučových cest (cholelithiasis, cholangiolithiasis), kdy se symptomy výrazně podobají HELLP syndromu. Etiologie pro zvýšenou prevalenci rozvoje konkrémentů je multifaktoriální. Kromě zvýšených hodnot estrogenů zvláště v druhém a třetím trimestru hrají důležitou roli také faktory, jako je vysoký BMI, vysoká hladina sérového leptinu, nízká hladina HDL v séru a inzulinová rezistence [20,21]. Tvorba konkrémentů je asociovaná s paritou. Prevalence u multipary je 18,4–19,3 % a u nulipary 6,9–8,4 % [22]. Mezi typické příznaky patří bolest v horním břišním kvadrantu vystřelující do lopatky nebo do ramene, nauzea, zvracení, anorexie, intolerance tučných jídel a mírná horečka. Konzervativní přístup je doporučován hlavně během 1. a 3. trimestru, kdy chirurgická intervence může vést k abortu nebo předčasnému porodu. Ve 2. trimestru je preferována laparoskopická cholecystektomie [23]. V případě podezření na choledocholithiasis je možné provést endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografii se stíněním plodu a minimalizováním fluoroskopického času [24]. Další málo častá interní onemocnění, která může HELLP syndrom imitovat, jsou primární biliární cirhóza, primární sklerózující cholangi-

itida, autoimunitní hepatitida, Wilsonova choroba, hepatitida B a C, prostá cirhóza nebo pouze tzv. dietní chyba.

Chtěli jsme tímto případem poukázat na možnost, že těhotná pacientka s jasnou porodnickou komplikací vyhledá pomoc u lékaře jiné specializace. Protože HELLP syndrom je velice závažný stav, ohrožující život matky i dítěte, je potřeba na něj myslet a těhotnou ženu neprodleně odeslat na porodnické oddělení. V zájmu dítěte je vhodné zvláště nižší gestační týdny poslat přímo do nejbližšího perinatálního centra. Při včasné a razantní léčbě možno předejít mateřské mortalitě, novorozenecká morbidita však zůstává i při porodu v specializovaném centru stále vysoká [25].

Náš případ naštěstí, i když došlo k prodloužení v řádu hodin, neměl katastrofální následky. Vývoj plodu bude nadále intenzivně sledován.

Literatura

1. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 859.
2. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 381–389.
3. Mihi D, Costin N, Mihi CM et al. HELLP syndrome – a multisystemic disorder. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 419–424.
4. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 897–906.
5. Illsinger S, Janzen N, Sander S et al. Preeclampsia and HELLP syndrome: impaired mitochondrial function in umbilical endothelial cells. *Reprod Sci* 2010; 17: 219–226.
6. Muetze S, Leeners B, Ortlepp JR et al. Maternal factor V Leiden mutation is associated with HELLP syndrome in Caucasian women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 635–642.
7. Prochazka M, Happach C, Marsal K et al. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *BJOG* 2003; 110: 462–466.
8. Prochazka M, Lubusky M, Slavik L et al. Frequency of selected thrombophilias in women with placental abruption. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 297–301.
9. Beucher G, Simonet T, Dreyfus M. Management of the HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 36: 1175–1190.

10. Glantz A, Marschall HU, Lammert F et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399–1405.
11. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000–1006.
12. Sibai BM, Caritis S, Hauth J. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003; 27: 239–246.
13. Fonseca JE, Mendez F, Catano C et al. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1591–1598.
14. Hupuczi P, Nagy B, Sziller I et al. Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26: 389–401.
15. Shames BD, Fernandez LA, Sollinger HW et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Liver Transpl* 2005; 11: 224–228.
16. Zarrinpar A, Farmer DG, Ghobrial RM et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Am Surg* 2007; 73: 1013–1016.
17. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 125–129.
18. Sullivan CA, Magann EF, Perry jr. KG et al. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 940–943.
19. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002; 51: 876–880.
20. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ et al. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005; 41: 359–365.
21. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ et al. Insulin resistance and incident gallbladder disease in pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 76–81.
22. Gilat T, Konikoff F. Pregnancy and the biliary tract. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (Suppl D): S5D–S9D.
23. Graham G, Baxi L, Tharakan T. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy: a case series and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 566–574.
24. Tham TC, Vandervoort J, Wong RC et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 308–311.
25. Simetka O, Michalec I, Zewdiova H et al. Course and delivery outcomes of 34 pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Česká Gynekol* 2010; 75: 242–247.

doc. MUDr. Jozef Záhumenský, Ph.D.
www.fnb.cz
e-mail: jozef.zahumensky@gmail.com

Doručeno do redakce: 4. 5. 2010
Přijato po recenzi: 28. 8. 2010

Oznámení schůzí

Oznámení o konání XXX. dnů mladých internistů

Výbor České internistické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně oznamuje, že v souladu s kalendářním plánem odborných konferencí České internistické společnosti a Slovenské internistické společnosti budou uspořádány ve dnech 2.–3. června 2011 XXX. dny mladých internistů. Organizací konference byla pověřena III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN v Olomouci, místem konání jsou opětovně Teoretické ústavy Lékařské fakulty UP, Hněvotínská 3, Olomouc. K aktivní účasti formou přednáškových sdělení se mohou přihlásit lékaři – internisté z České republiky a ze Slovenska ve věku do 35 let a v rámci samostatné sekce i studenti delegovaní vedením lékařských fakult ČR a Slovenska zapojení do vědeckovýzkumné práce (SVOČ), řešící problematiku některého z dílčích oborů vnitřního lékařství. Nejhodnotnější sdělení jednotlivých odborných sekcí budou oceněna Cenami předsedů České internistické společnosti a Slovenské internistické společnosti, děkana Lékařské fakulty UP. Dvě vybrané přednášky autorů z ČR a ze Slovenska jsou jako každoročně spojeny s delegací na Letní školu mladých internistů EFIM.

První informace, shrnující údaje o organizaci, pokyny pro přednášející, pro sestavení abstrakt zveřejněných v časopise *Vnitřní lékařství* i o způsobu ubytování bude zaslána členům ČIS a SIS mladším 35 let poštou. Organizační pokyny jsou vyvěšeny i na webových stránkách České internistické společnosti (www.vnitrnilekarstvi.cz v kalendáři akcí) a na stránce pořadatelského pracoviště <http://dnymladychinternistu.sweb.cz/>.

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
garant konference
e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Doručeno do redakce: 14. 12. 2010