

Sindrome HELLP: l'importanza della diagnosi precoce

S. BANDIERA, M.G. MATARAZZO, A. ALOISI, S.G. VITALE, I. IOZZA, M. ARENA, A. CIANCI

RIASSUNTO: Sindrome HELLP: l'importanza della diagnosi precoce.

S. BANDIERA, M.G. MATARAZZO, A. ALOISI, S.G. VITALE, I. IOZZA, M. ARENA, A. CIANCI

L'obiettivo di questa review è quello di confrontare gli studi riportati in letteratura su patogenesi, presentazione clinica, classificazione, storia naturale e trattamento della sindrome HELLP, patologia ostetrica che, se non riconosciuta tempestivamente, può portare a gravi complicanze fino alla morte materna e/o fetale. Vengono citati gli studi dei primi Autori che si occuparono della descrizione di questa sindrome, la correlazione con la pre-eclampsia e i fattori di rischio per entrambe le patologie. È posta particolare attenzione alla spiegazione del coinvolgimento epatico e dei tre criteri maggiori che identificano la sindrome e ne permettono una diagnosi precoce: emolisi, elevati livelli di enzimi epatici e bassa conta piastrinica.

Su tali criteri sono state formulate due classificazioni internazionali, di seguito riportate. Descriviamo, inoltre, quadri sintomatologici che possono complicare la sindrome HELLP ed ipotesi diagnostiche che entrano in diagnosi differenziali con essa. Infine il trattamento, supportato da alcuni studi riportati in letteratura: i corticosteroidi sono il gold standard e favoriscono la maturità polmonare fetale; la plasmaferesi, invece, non trova accordo tra gli autori. Il management con le indicazioni al parto è basato sull'epoca gestazionale e sul rapporto rischio-beneficio.

KEY WORDS: Sindrome HELLP - Ipertransaminasemia - Trombocitopenia - Corticosteroidi - Plasmaferesi - Pre-eclampsia. HELLP syndrome - Elevated liver enzymes - Low platelets - Corticosteroids - Plasmapheresis - Pre-eclampsia.

Introduzione

Colui che descrisse la malattia in molti lavori e creò l'acronimo HELLP fu Louis Weinstein, che nel 1982 descrisse i casi di 29 donne gravide con forma severa di pre-eclampsia/eclampsia (1).

Università degli Studi di Catania
Dipartimento di Scienze Microbiologiche e Scienze Ginecologiche
Istituto di Patologia Ostetrica e Ginecologia
P.O. S. Bambino

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

SUMMARY: HELLP Syndrome: role of early diagnosis.

S. BANDIERA, M.G. MATARAZZO, A. ALOISI, S.G. VITALE, I. IOZZA, M. ARENA, A. CIANCI

The objective of this review is to compare different studies concerning pathogenesis, clinical manifestation, classification, natural history and treatment for HELLP syndrome. This obstetric pathology needs to be recognized early, in order to avoid severe complications and maternal and foetal mortality. The first studies by authors who dealt with the description of this syndrome cited the association between HELLP syndrome and pre-eclampsia, the risk factors for these two pathologies. Special attention is paid to exposition of liver involvement and to three major criterias of this syndrome, because these identify the pathology and permit an early diagnosis: hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. Two international classifications based on these criterias are reported. Some secondary symptoms that can complicate the HELLP syndrome moreover and others pathology for differential diagnosis are also described. Lastly, as justified by some reported cases, corticosteroids, the treatment, are considered the gold standard because these assure the improvement of the maternal condition as well as foetal lung maturity. However, the authors do not agree with plasmapheresis. Management and delivery indications are based on gestational age as well as maternal and foetal risks.

Le sue pazienti presentavano microangiopatia, anemia emolitica, trombocitopenia da lieve a severa; riduzione del numero di eritrociti nello striscio di sangue periferico, alterazioni epatiche, dolore epigastrico e all'ipocondrio destro, definito "a barra", nausea, vomito, ipertensione e proteinuria di gravità variabile. Dal 1982 sono stati pubblicati tanti lavori per chiarire la patogenesi, la storia naturale, la clinica e il trattamento.

L'acronimo della sindrome ne contraddistingue le caratteristiche: H, *hemolysis*; EL, *elevated liver enzymes*; LP, *low platelets*.

Alcuni considerano la sindrome HELLP una forma severa di pre-eclampsia con aumento della morbilità e mortalità sia materna che fetale, anche se, a tal proposito, si hanno opinioni contrastanti. La stretta correlazione con la pre-eclampsia è sostenuta da molti autori già dagli anni '70 del '900. Chesley (2) dimostrò l'associazione tra pre-eclampsia e microangiopatia trombotica con conseguente piastrinopenia da consumo, imputando a quest'ultima la responsabilità di una prognosi infausta. Anche Kitzmiller et al. (3) evidenziano l'associazione tra trombocitopenia e pre-eclampsia severa. In letteratura sono inoltre riportati diversi casi di associazione tra ipertensione, disfunzioni epatiche e coagulopatia, con outcome materno-fetale spesso infausto (4-6).

Goodlin et al. (7, 8) suggeriscono la distinzione di due forme gravi di gestosi EPH (edema, proteinuria, ipertensione): una ad alto rischio convulsivo e un'altra complicata da danno multi-organo.

Nonostante la correlazione tra sindrome HELLP e pre-eclampsia, alcuni fattori di rischio sembrano differenti. La prima insorge prima del parto in più dell'80% dei casi, di cui l'11% prima delle 27 settimane (9), inoltre si verifica generalmente ad una età gestazionale inferiore rispetto alla pre-eclampsia (10).

Fattori di rischio per la sindrome HELLP sono: multiparità, età > 25 anni, razza bianca, come sostenuto dai lavori di Sibai et al. (9), ed anamnesi ostetrica a rischio.

La pre-eclampsia, invece, insorge più frequentemente nelle nullipare, ad un'età materna inferiore ai 20 anni o superiore ai 45, in presenza di anamnesi familiare positiva per pre-eclampsia, in caso di diabete mellito, gravidanza multipla ed ipertensione arteriosa cronica. Sempre dagli studi di Sibai si evince come la sindrome HELLP complichino il 20% dei casi di pre-eclampsia severa ed il 10% dei casi di eclampsia (10).

Il riconoscimento della sindrome HELLP come forma particolarmente grave di pre-eclampsia è avvenuto alla fine del XIX secolo, dai casi riportati in letteratura da Denecke et al., Chesley, Dieckmann ed altri (2, 11, 12).

L'incidenza della sindrome HELLP è di circa 1-6:1.000 gravidanze (13, 14).

Materiali e metodi

La ricerca su MEDLINE, inserendo come parole chiave "HELLP syndrome", ha permesso il confronto tra i primi studi sulla sindrome, che risalgono agli anni '80, e le più recenti acquisizioni. In particolare è stata focalizzata l'attenzione sul management attuale della sindrome HELLP.

Patogenesi e storia naturale

Nel 70% dei casi la diagnosi di HELLP *syndrome* viene posta tra 28 e 36 settimane di gestazione (9) mentre solo nel 30% dei casi dopo il parto, generalmente entro le prime 48 ore di puerperio.

La sua eziopatogenesi sarebbe riconducibile ad un anomalo impianto placentare legato ad insufficiente invasione trofoblastica dei vasi miometriali. Ne conseguono la mancata formazione di una circolazione utero-placentare a bassa resistenza ed ischemia del distretto utero-placentare con aumento dello stress ossidativo, rilascio di mediatori endotelio-tossici e conseguente attivazione e consumo di piastrine e vasospasmo (15-17).

Il coinvolgimento epatico è fondamentale nella patogenesi: è probabile che la necrosi periportale correli con la severità del danno materno. Questo ruolo centrale del fegato nella patogenesi della sindrome può essere spiegato dalla teoria postulata da Strand et al. (18) secondo cui la responsabilità del danno epatico sarebbe da imputare alla molecola CD95, appartenente alla superfamiglia del recettore del *Tumor Necrosis Factor* e correlata al sistema Fas - Fas ligando, anch'essi appartenenti a tale famiglia, il cui ruolo è quello di mediare l'apoptosi. Nelle gravide con sindrome HELLP i livelli di CD95, prodotto dalla placenta, sono aumentati; tale aumento è responsabile dell'apoptosi, della citotossicità a livello epatico e della gravità della malattia (18, 19).

Le caspasi 3, 8 e 9, riscontrate nelle pazienti affette da sindrome HELLP, sono anch'esse mediatori dell'apoptosi.

Sebbene il decorso sia variabile, la sindrome progredisce rapidamente: nel 35-50% dei casi la riduzione delle piastrine avviene in 24 ore con aumento di LDH, AST e ALT fino a 24-48 ore dopo il parto (20, 21).

Clinica

Il quadro clinico è variabile, con sintomi spesso sfumati o aspecifici che ne rendono difficile l'inquadramento clinico.

La paziente, in una percentuale di casi variabile tra il 36% e l'86%, lamenta dolore all'epigastrio e all'ipocondrio destro, astenia e disturbi gastroenterici quali nausea e vomito (9, 22).

L'ittero si presenta in meno del 5% delle pazienti, raramente si hanno sanguinamenti causati da trombocitopenia nelle forme lievi e moderate. Ipertensione e proteinuria coesistono nell'85% dei casi, edema polmonare nel 6%, ascite nell'8%, IRA si può riscontrare in corso di CID nel 20% dei casi.

Nelle pazienti affette da sindrome HELLP che riportano anche sintomi della pre-eclampsia viene comunemente lamentata cefalea in un terzo dei casi e disturbi visivi nel 10% dei casi (9).

L'ipertensione e la proteinuria non riflettono la gravità della sindrome, infatti in pazienti con HELLP può manifestarsi solo una lieve ipertensione o una leggera proteinuria oppure nessuna delle due (23). La maggior parte delle pazienti, però, presenta ipertensione e proteinuria significative. L'esame obiettivo può rendere manifesto il dolore all'ipocondrio destro e la particolare consistenza epatica.

Diagnosi

La diagnosi si basa sui dati di laboratorio: anemia emolitica microangiopatica, schistociti su striscio di sangue periferico, elevati livelli di bilirubina indiretta, diminuzione di aptoglobina, LDH > 600 IU/L o bilirubina tot > 1,2 mg/dl; AST > 70 IU/L, conta piastrinica < 100.000 cell/ μ L, anche se esistono opinioni differenti su tali valori.

Tutti gli Autori concordano, infatti, sull'identificazione dei criteri generali per la diagnosi della sindrome, ma non sono d'accordo sul range dei parametri oggetto della valutazione:

Emolisi: Weinstein (1) non specifica nulla al riguardo; Sibai et al. richiedono uno striscio periferico anomalo, con presenza di schistociti, LDH > 600 e bilirubina totale > 1,2 mg/dL; Martin et al. (24), invece, un basso ematocrito con LDH > 164.

Enzimi epatici: non specificati da Weinstein, AST > 70 per Sibai; AST > 48 e ALT > 24 per Martin.

Piastrine: tutti concordano su un valore < 100.000/mm³.

Classificazione

Il sistema classificativo è stato creato per rendere più agevole l'identificazione di donne a rischio, per indirizzare sulla terapia e migliorare la prognosi.

I due sistemi classificativi più importanti sono stati sviluppati negli anni '80 nelle Università del Tennessee e del Mississippi.

La **Tennessee Classification** (23) definisce la sindrome HELLP "vera" o "completa" se tutti i seguenti criteri sono soddisfatti:

- 1) moderata o severa piastrinopenia con conta \leq 100.000/ μ L;
- 2) disfunzione epatica con AST \geq 70 IU/L;
- 3) evidenza di emolisi, con striscio di sangue periferico anomalo e valori di LDH \geq 600 IU/L o bilirubina \geq 1.2 mg/dL.

Qualora non vengano soddisfatti tutti i tre parametri richiesti si parla di forma "parziale" o "incompleta", definita con acronimi diversi in base a quale di questi sintomi viene diagnosticato:

- ELLP: manca l'emolisi;
- EL: severa pre-eclampsia, accompagnata soltanto da aumento dei livelli enzimatici;
- HEL: emolisi, con aumento delle transaminasi;
- LP: severa pre-eclampsia con trombocitopenia, trombocitopenia gestazionale o porpora trombocitopenica autoimmune (25).

Non è rara la progressione da una forma incompleta ad una completa.

La **Mississippi Triple Class System** distingue le pazienti in 3 gruppi sulla base della conta piastrinica (20, 25).

La trombocitopenia viene definita lieve se < 150.000/ μ L, moderata tra 100.000/ μ L e 150.000/ μ L, severa quando < 50.000/ μ L (25).

La classe 1 raggruppa donne con una conta piastrinica < 50.000/ μ L, AST e/o ALT > 70 IU/L, emolisi con LDH > 600 IU/L;

La classe 2 differisce dalla prima solo per la piastrinopenia moderata (tra 50.000/ μ L e 100.000/ μ L);

La classe 3 presenta pazienti con trombocitopenia lieve (da 100.000/ μ L a 150.000/ μ L), lieve disfunzione epatica (AST e/o ALT > 40 IU/L) ed emolisi (LDH > 600 IU/L).

Non vengono presi in considerazione lo striscio di sangue periferico e la bilirubina totale.

Nessuna delle due classificazioni sembra qualitativamente superiore all'altra, entrambe mostrano pregi e difetti: per esempio le pazienti delle classi 1, 2 e 3 della **Mississippi Triple Class System** risultano accorpate in un'unica classe nella **Tennessee Classification**, pertanto quest'ultima non permette di distinguere tra le varie classi e le rispettive prognosi, ma nemmeno di valutare i benefici dei corticosteroidi: infatti la **Mississippi Triple Class System** può valutare la progressione da una classe all'altra o l'arresto della patologia e proprio l'appartenenza ad una di queste tre classi permette la personalizzazione della terapia con corticosteroidi. D'altro canto, in questa classificazione manca una classe che identifichi le pazienti che non soddisfano tutti i tre criteri, e che, invece, la **Tennessee Classification** identifica come sindrome di HELLP "parziale" (29).

Resta il fatto che nessuna delle due classificazioni è sufficiente per descrivere l'enorme scenario clinico con cui si può manifestare la patologia.

La glutatione transferasi alfa è stata proposta come marker più attendibile per il danno acuto a livello epatico rispetto alle transaminasi (30) ma ci sono pochi studi a riguardo.

La biopsia epatica di solito non è necessaria per stabilire la diagnosi, anzi può essere pericolosa a causa

della coagulopatia da consumo. Si può provocare emorragia periportale e deposizione di fibrina (31). Si evince scarsa correlazione tra reperti istologici e presentazione clinica.

Diagnosi differenziale

I sintomi della sindrome HELLP sono simili a quelli di altre patologie, quali gastroenterite, epatite, pancreatite, appendicite, colecistite. Pertanto se all'esame obiettivo vengono riscontrati segni indicativi di tali patologie in una donna gravida, bisogna sempre proseguire l'indagine diagnostica con esami di laboratorio per escludere le altre 2 caratteristiche della HELLP (32).

La diagnosi differenziale va fatta anche con: porpora trombocitopenica idiopatica, in cui non c'è aumento delle transaminasi come avviene, invece, nella HELLP; lupus eritematoso sistemico, che può esordire per la prima volta in gravidanza, manifestando gli stessi sintomi della pre-eclampsia e della sindrome HELLP; sindrome uremico-emolitica; porpora trombotica trombocitopenica; AFLP (*acute fatty liver of pregnancy*) (33); queste patologie mostrano somiglianza di sintomi e di segni laboratoristici, ma richiedono differenti trattamenti e prognosi.

Valori elevati di transaminasi (1.000 o 2.000 IU/L) non sono tipici della sindrome HELLP, infatti possono indicare infarcimento epatico, ematoma subcapsulare, epatite virale.

Complicanze materne e fetali

La gravità della sindrome HELLP è dimostrata dalla frequenza e dallo spettro di complicanze materne: i rischi maggiori riguardano la predisposizione ad emorragie spontanee prima del parto e molto gravi durante il parto, tali da richiedere trasfusioni; la prognosi può aggravarsi ulteriormente con insorgenza di CID. La richiesta di globuli rossi o piastrine varia dal 10% al 55% (9, 22). Sebbene l'emorragia postpartum sia correlata alla piastrinopenia, gli studi di Roberts et al. dimostrano che un trattamento profilattico con piastrine non sembra prevenire tale evento (34). Altre complicanze materne comunemente riscontrate sono l'ipertensione grave, l'eclampsia, l'edema polmonare e l'insufficienza renale acuta. A tal proposito un lavoro di Miles et al. (35) descrive l'insorgenza di eclampsia in quasi un terzo delle pazienti con sindrome HELLP che aveva arruolato nel suo studio. Altra possibile complicanza è la rottura di placenta, che aumenta il rischio di edema polmonare, insufficienza renale e CID (9).

La rottura epatica si presenta occasionalmente, con

emorragia e shock e costituisce un'emergenza chirurgica. Il coinvolgimento epatico può emergere anche in caso di emorragia intraepatica, infarcimento ed ematoma subcapsulare; queste ultime lamentano dolore addominale, dolore alla spalla, nausea e vomito, alcune presentano trombocitopenia ($< 20.000/\mu\text{L}$) (9). Tali evenienze possono essere affrontate con trattamenti più conservativi rispetto alla chirurgia, coadiuvando la terapia con trasfusioni quando necessario.

La mortalità varia tra i diversi studi riportati, ma si aggira tra l'1% e il 3,5% (9, 22, 36). Queste pazienti, solitamente, sono affette da sindrome HELLP complicata da disturbi multiorgano, eclampsia, CID, rottura epatica, sindrome da distress respiratorio, sepsi.

Anche per il feto aumenta il rischio di mortalità e morbilità, da circa 50 a 350 su 1.000 nascite (23, 37, 38). Questi dati derivano dagli studi di Weinstein et al., Harms et al., ed è facile dedurre che, poichè la sindrome HELLP si manifesta di solito prima del parto, la mortalità e la morbilità perinatale sono correlate anche alla prematurità oltre che alla sindrome stessa. In più di un terzo dei casi i feti di madri con sindrome HELLP presentano un ritardo di crescita intrauterina; ad un'attenta valutazione si riscontra basso pH nell'arteria ombelicale e basso indice di Apgar alla nascita. Secondo gli studi di Harms et al. non c'è una differenza di rischio tra i nati da madri con sindrome HELLP e quelli di basso peso alla nascita (SGA) (37).

Trattamento

Tre possibilità sono attualmente in discussione nel trattamento di questa patologia: plasmaferesi, corticosteroidi e atteggiamento di attesa.

La plasmaferesi si basa sulla sostituzione del sangue della paziente con plasma fresco congelato.

I meccanismi con cui la plasmaferesi risolverebbe la patologia sono due: il primo è l'eliminazione dal circolo di tossine, complessi antigene-anticorpo, radicali liberi, globuli rossi danneggiati e altre sostanze che possono compromettere la normale coagulazione e funzionalità degli organi; il secondo meccanismo è il rimpiazzo di sangue, di fattori della coagulazione, proteine e altri fattori necessari per l'omeostasi.

Martin et al. (20, 24, 36) riportano i dati di uno studio con 18 donne affette da sindrome HELLP, di queste alcune mostravano persistenza della patologia nel postpartum per oltre 72 ore, le altre, invece, un coinvolgimento multiorgano; le donne furono trattate con plasmaferesi e si evidenziò una risposta favorevole entro 48 ore dall'inizio del trattamento in quelle pazienti con HELLP persistente ma senza complicanze sistemiche; invece le donne con coinvolgimento multiorgano non mostrarono effetti positivi.

Eventi avversi possibili legati a questo tipo di trattamento sono l'edema polmonare, la sepsi, eventuali infezioni ed anche l'eclampsia. La letteratura non presenta studi significativi a proposito della plasmaferesi; molti autori, tra cui Carl J. Saphier e John T. Repke (39) ritengono, pertanto, che la letteratura esistente non sia sufficiente a supportare il trattamento con plasmaferesi per prolungare una gravidanza di donne con HELLP o con pre-eclampsia severa.

Secondo alcuni Autori come Redman e Sargent, nell'ambito della pre-eclampsia, la sindrome HELLP si può considerare una forma simile alla SIRS (sindrome della risposta infiammatoria sistemica) (40). Questa considerazione giustifica l'uso di farmaci anti infiammatori/immunosoppressivi nel trattamento della patologia, in particolare l'uso dei corticosteroidi.

Il ruolo terapeutico dei corticosteroidi nella HELLP fu riconosciuto nei primi anni '90 da due gruppi di studio: uno di Denver e l'altro di Jackson (41, 42).

Essi agiscono interrompendo la traduzione e la trascrizione, bloccando il danno epatico causato dal CD95L prodotto dalla placenta e interrompendo il segnale infiammatorio prodotto dalle citochine (43), responsabile di un'attività endoteliale e dell'interazione tra endotelio e cellule circolanti, inclusi i globuli rossi e le piastrine.

Inoltre l'uso dei corticosteroidi è importante per la maturità polmonare fetale e per stabilizzare le condizioni materne: uno studio retrospettivo su 27 donne con sindrome HELLP dimostra che quelle che avevano ricevuto corticosteroidi per indicazioni fetali presentavano una conta piastrinica, valori di LDH e funzionalità epatica migliorate o stabilizzate (44).

Infine l'atteggiamento di attesa si attua nel momento in cui sia le condizioni materne che fetali sono stabili e ottimali e prendendo in considerazione l'età gestazionale.

Management

È fondamentale fare una diagnosi precoce per intervenire il prima possibile e dunque avere una prognosi materna e fetale favorevole.

Per qualunque donna in gravidanza con pre-eclampsia e/o sospetta sindrome HELLP devono essere richiesti esami di laboratorio completi di conta piastrinica, AST ed LDH. Per completezza diagnostica possono essere richiesti valori di creatinina, acido urico, glucosio, bilirubina, studio della coagulazione e striscio periferico di sangue. Gli esami devono essere ripetuti ogni 12-24 ore.

Bisogna sospettare la sindrome HELLP se una donna che abbia superato le 16 settimane o nel postpartum presenta almeno uno o più dei seguenti sintomi:

- sospetta pre-eclampsia (ipertensione e/o proteinuria);
- epigastralgia o dolore in ipocondrio destro o retrosternale;
- sintomi neurologici e/o gastrointestinali (nausea, vomito, cefalea, ...);
- piastrinopenia ($< 150.000/\mu\text{L}$).

Gli esami di laboratorio permetteranno di accertare la diagnosi e identificare la paziente in una delle tre classi.

Qualora venga diagnosticata la sindrome HELLP di classe 1 e 2, o anche per la classe 3 complicata, bisogna iniziare una terapia aggressiva con corticosteroidi. È fondamentale monitorizzare il benessere fetale per tutto il tempo della terapia.

La terapia per le pazienti con HELLP di classe 1 e 2 prevede:

- se la malattia insorge prima del parto: desametasone EV 10 mg ogni 12 ore; continuare la terapia con corticosteroidi dopo il parto (10 mg EV o 5 mg EV ogni 12 ore x 2);
- dopo il parto intervenire con desametasone (10 mg o 5 mg EV ogni 12 ore x 2).

Il trattamento delle pazienti di classe 3 è il seguente:

- se la HELLP è complicata da eclampsia, dolore epigastrico, ipertensione grave, CID, danno d'organo (rene, cuore, polmone, fegato, SNC) si attua la stessa terapia delle classi 1 e 2;
- se la HELLP non è complicata e si tratta di HELLP parziale (secondo la *Tennessee Classification*) bisogna intervenire con un trattamento adeguato alla specifica situazione; i corticosteroidi vanno ridotti una volta che le piastrine aumentano e l'LDH diminuisce e successivamente eliminati con la normalizzazione dei parametri di laboratorio e la risoluzione di segni e sintomi.

Nei casi di HELLP non responsiva alla terapia standard e/o nei casi di HELLP complicata si può optare per la plasmaferesi o l'infusione di plasma (45). In seguito ad alcuni studi sono state proposte altre terapie: Mecacci et al. suggeriscono l'uso di eparina (46), Dart et al. del fattore VII della coagulazione (47), Yamamoto et al. di aptoglobina (48).

Indicazioni al parto

In condizioni di stabilità bisogna valutare l'età gestazionale che è il migliore indicatore per l'approccio alla gravidanza complicata da sindrome HELLP.

Se il feto è pretermine bisogna considerare molti parametri quali lo stato materno-fetale, l'età gestazionale, la presenza di travaglio, il *Bishop score*, la storia ostetrica della madre, la risposta alla terapia con steroidi. Non è necessario intervenire subito con il taglio ce-

sareo. Il parto vaginale o cesareo dopo 24-48 ore di terapia corticosteroidica promette, infatti, migliori benefici sia materni che fetali (49).

Tra 24 e 28 settimane si potrebbe tentare la terapia con corticosteroidi.

Tra 28 e 32 settimane si fa precedere il parto da terapia steroidea.

Oltre le 32 settimane si esplica il parto. Sibai (25) propone il parto cesareo elettivo per la donne con HELLP a < 30 settimane, in assenza di travaglio e con *Bishop score* < 5.

Il parto per via vaginale è indicato in donne che abbiano raggiunto le 30 settimane, in travaglio e con rottura delle membrane o con un *Bishop score* \geq 5, in assenza di controindicazioni ostetriche. Alcuni ritengono che per la sindrome HELLP insorta dopo le 30 settimane si possa attendere il parto vaginale dopo aver iniziato la terapia steroidea. La somministrazione di corticosteroidi riduce la necessità di trasfusioni e di conseguenza il rischio di infezioni (26).

Se si rende necessario il taglio cesareo senza poter attendere l'effetto degli steroidi o nei rari casi in cui si hanno delle complicanze e una conta piastrinica < 40.000/ μ L non responsiva ai corticosteroidi è raccomandata la trasfusione di piastrine da 6 a 10 unità immediatamente prima dell'intubazione (34).

Per evitare l'eclampsia, temibile complicanza, è consigliato attuare una profilassi con solfato di magnesio EV (4-6 g in bolo, seguiti da infusione in pompa della dose di 1,5-4 g/h, con possibili variazioni a seconda delle condizioni della paziente). Il solfato di magnesio è indicato per 48 h dopo il parto o almeno fino a che non si abbiano segni clinici e di laboratorio di miglioramento. Bisogna monitorizzare la paziente per tutto il tempo del trattamento, per evitare rischi legati all'ipermagnesemia (arresto cardiorespiratorio e paralisi muscolare). Bisogna porre attenzione alla diminuzione della clearance renale, perché potrebbe essere la causa dell'ipermagnesemia. È necessario usare fenitoina se il solfato di magnesio è controindicato.

Se la HELLP è associata a pre-eclampsia è necessario controllare farmacologicamente la pressione arteriosa: da alcuni lavori pubblicati da Visser et al. (50) e da Cetin et al. (51) emerge come il miglior trattamento farmacologico per l'ipertensione in donne con sindrome HELLP sia idralazina, nifedipina e labetalolo o nei casi più gravi con sodio nitroprussiato. I valori pressori limite sono 155 mmHg per la sistolica e 105

mmHg per la diastolica. Bisogna monitorare il bilancio idro-elettrolitico e mantenere una diuresi di 30-40 ml/h.

La conta piastrinica deve essere mantenuta a valori di almeno 50.000 mm^3 , attraverso trasfusioni piastriniche o con cortisonici prima del parto. Dagli studi di Magann (52) nel 1994 emerge come la somministrazione preparto di desametasone a dosi di 10 mg EV ogni 12 ore fino al parto, aumenti la conta piastrinica e riduca i livelli sistemici di AST ed LDH. Inoltre gli studi di Crane e Celik (53, 54) dimostrano come il trattamento con desametasone favorirebbe la diuresi materna e quindi è indicato nel trattamento di attesa nei casi di sindrome HELLP ad insorgenza precoce. Alcuni Autori sconsigliano il trattamento con corticosteroidi per gli effetti collaterali fetali che si verificano alle alte dosi.

È necessario controllare le condizioni fetali e la datazione gravidica per effettuare, eventualmente, la profilassi polmonare in feti tra 24 e 34 settimane.

Bisogna effettuare il parto prima possibile tenendo conto delle condizioni materne e della maturità polmonare fetale.

Il parto va comunque espletato dopo la 34^a settimana se i parametri fetali non sono ottimali (per esempio il profilo biofisico) o nel caso di gravi complicanze materne: disfunzione multiorgano, CID, infarimento o emorragia epatica, insufficienza renale o distacco di placenta (55).

La metodica del parto va valutata di volta in volta; molte pazienti possono eseguire un parto vaginale dopo travaglio. In caso di parto pretermine, prima di 30-32 settimane, quando la cervice non è favorevole, va eseguito il taglio cesareo.

Bisogna trasferire la paziente in Unità di terapia intensiva subito dopo il parto.

Conclusioni

La sindrome HELLP è tuttora priva di una totale chiarezza riguardo la patogenesi e i meccanismi che portano alle complicanze; il trattamento con corticosteroidi è quello universalmente riconosciuto, coadiuvato da altri trattamenti per i sintomi secondari. Per migliorare l'outcome materno-fetale i mezzi più efficaci sono comunque la diagnosi precoce ed un attento monitoraggio.

Bibliografia

1. WEINSTEIN L. *Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1982.
2. CHESLEY LC. *Disseminated intravascular coagulation*. In: Chesley LC, editor. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.

3. KITZMILLER JL, LANGJE, YELENOSKY PF, et al. *Hematologic assays in pre-eclampsia*. Am J Obstet Gynecol 1974.
4. KILLAM AP, DILLARD SH, PATTON RC, et al. *Pregnancy-induced hypertension complicated by acute liver disease and disseminated intravascular coagulation: Five case reports*. Am J Obstet Gynecol 1975.
5. SCHWARTZ ML, BRENNER WE. *Pregnancy-induced hypertension presenting with life-threatening thrombocytopenia*. Am J Obstet Gynecol 1976.
6. McKAY DG. *Hematologic evidence of disseminated intravascular coagulation in eclampsia*. Obstet Gynecol Surv 1972.
7. GOODLIN RC. *Severe pre-eclampsia: Another great imitator*. Am J Obstet Gynecol 1976.
8. GOODLIN RC, COTTON DB, HAESSLEIN HC. *Severe edema proteinuria- hypertension gestosis*. Am J Obstet Gynecol 1978.
9. 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.
10. AUDIBERT F, FRIEDMAN SA, FRANGIEH AY, et al. *Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome*. Am J Obstet Gynecol 1996.
11. DENECKE G. *Blut and lymph*. In: Hinselman H, editor. Die Eklampsie. Bonn: Cohen; 1924.
12. DIECKMANN WJ. *Toxemias of pregnancy*, 3rd ed. St Louis: Mosby; 1952.
13. ABRAHAM KA, CONNOLLY G, FARRELL J, WALSHE JJ. *The HELLP syndrome, a prospective study*. Ren Fail 2001.
14. VIGIL-DE GRACIA P. *Pregnancy complicated by pre-eclampsia eclampsia with HELLP syndrome*. Int J Gynecol Obstet 2001.
15. ROBERTS JM. *Objective evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia*. Am J Kidney Dis 1999.
16. FRIEDMAN SA, TAYLOR RN, ROBERTS JM. *Pathophysiology of preeclampsia*. Clin Perinatol 1991.
17. ROBERTS JM, GAMMILL HS. *Preeclampsia: recent insights*. Hypertension 2005.
18. STRAND S, STRAND D, SEUFERT R, MANN A, LOTZ J, BLESSING M, et al. *Placenta-derived CD95 ligand causes liver damage in HELLP syndrome*. Gastroenterology 2004.
19. TANAKA M, SUDA T, HAZE K, NAKAMURA N, SATO K, KIMURA F et al. *Fas ligand in human serum*. Nat Med 1996.
20. MARTIN JN JR, BLAKE PG, PERRY KG, McCAUL JF, HESS LW, MARTIN RW. *The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression*. Am J Obstet Gynecol 1991.
21. FIGINI E, ZA G, SQUARCINA M, MARRAS M, PASSAMONTI U, BOCCHINO G, et al. *Course and regression of HELLP syndrome*. Minerva Ginecol 1996.
22. WEINSTEIN L. *Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia*. Obstet Gynecol 1985.
23. SIBAI BM, TASLIMI MM, EI-NAZER A, et al: *Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia*. Am J Obstet Gynecol 1986.
24. MARTIN Jr. JN, FILES JC, BLAKE PG, et al. *Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe pre-eclampsia with HELLP syndrome*. Am J Obstet Gynecol 1990.
25. SIBAI BM. *Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count*. Obstet Gynecol 2004.
26. MARTIN JN Jr, MAGANN EF, ISLER CM. *HELLP Syndrome: the scope of disease and treatment*. In: Belfort MA, Thornton S, Saade GR, editors. Hypertension in pregnancy. Chap 7. Oxford: Marcel Dekker; 2003
27. MARTIN JN Jr, RINEHART K, MAY WL, MAGANN EF, TERRONE DA, BLAKE PG. *The spectrum of severe pre-eclampsia: comparative analysis by HELLP syndrome classification*. Am J Obstet Gynecol 1999.
28. SAMUELS P. *Disseminated intravascular coagulopathy and thrombocytopenia complicating pregnancy: an acute care approach*. In: Foley MR, Strong TH Jr, Garite TJ, editors. Obstetric intensive care manual. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2004
29. MARTIN JN, ROSE CH, BRIERY CM. *Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child*. Am J Obstet Gynecol 2006.
30. STEEGERS EAP, MULDER TPJ, BISSELING JGA, DELEMARRE FMC, PETERS WHM. *Glutathione S-transferase alpha as marker for hepatocellular damage in pre-eclampsia and HELLP syndrome*. Lancet 1995.
31. BARTON JR, RIELY CA, ADAMEC TA, SHANKLIN DR, KHOURY AD, SIBAI BM. *Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count)*. Am J Obstet Gynecol 1992.
32. SIBAI BM. *The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing?* Am J Obstet Gynecol 1990.
33. MARTIN JN Jr, STEDMAN C. *Imitators of preeclampsia and HELLP syndrome*. Obstet Gynecol Clin North Am 1991.
34. ROBERTS WE, PERRY KGJR, WOODSJB, et al: *The intrapartum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: Is it predictive of later hemorrhagic complications*. Am J Obstet Gynecol 1994.
35. MILES JF Jr, MARTIN JN Jr, BLAKE PG, et al. *Postpartum eclampsia: A recurring perinatal dilemma*. Obstet Gynecol 1990.
36. MARTIN JN JR, FILES JC, BLAKE PC et al. *Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome*. Am J Obstet Gynecol 1995.
37. HARMS K, RATH W, HEFTING E, et al. *Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome*. Am J Perinatol 1995.
38. EELTINK CM, VAN LINGEN RA, AARNOUDSE JG, et al. *Maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: Specific problems in the newborn*. Eur J Pediatr 1993.
39. SAPHIER, CJ, REPKE JT. *Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a review of diagnosis and management*. Seminars in Perinatology 1998.
40. REDMAN CWG, SARGENT IL. *Preeclampsia and the systemic inflammatory response*. Semin Nephrol 2004.
41. MAGANN EF, GRAVES GR, ROBERTS WE, BLAKE PG, MORISON JC, MARTIN JN JR. *Corticosteroids for enhanced fetal lung maturation in patients with HELLP syndrome: impact on neonates*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1993.
42. HEYBOURNE KD, BURKE MS, PORRECO RP. *Prolongation of premature gestation in women with HELLP syndrome*. J Reprod Med 1990.
43. VAN RUNNARD HEIMEL PJ, FRANX A, SCHOBLEN AFAM, HUIJES AJM, DERKS JB, BRUINSE HW. *Corticosteroids, pregnancy and HELLP syndrome: a review*. Obstet Gynecol Surv 2004.
44. MAGANN EF, MARTIN RW, ISAACS JD, et al. *Corticosteroids for the enhancement of fetal lung maturity: Impact on the gravida with preeclampsia and the HELLP syndrome*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1993.
45. ROBERTS G, GORDON MM, PORTER D, JARDINE AG, GIBSON IW. *Acute renal failure complicating HELLP*

- syndrome, SLE and antiphospholipid syndrome: successful outcome using plasma exchange therapy.* Lupus 2003.
46. MECACCI F, CARIGNANI L, CIONI R, PARRETTI E, MOGNOSA M, PICCIOLI A, et al. *Time course of recovery and complications of HELLP syndrome with two different treatments: heparin or dexamethasone.* Thromb Res 2001.
 47. DART BW 4th, COCKERHAM WT, TORRES C, KIPIKASA JH, MAXWELL RA. *A novel use of recominant factor VIIa in HELLP syndrome associated with spontaneous hepatic rupture and abdominal compartment syndrome.* J Trauma 2004.
 48. YAMAMOTO H, NISHIKAWA S, YAMAZAKI K, KUDO R. *Efficacy of haptoglobin administration in the early postoperative course of patients with a diagnosis of HELLP syndrome.* J Obstet Gynaecol 2000.
 49. REPORT OF THE NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM. *Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy.* Am J Obstet Gynecol 2000.
 50. VISSER W, WALLENBURG HC. *Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome.* Br J Obstet Gynaecol 1995.
 51. CETIN A, YURTCU N, GUVENAL T, IMIR AG, DURAN B, CETIN M. *The effect of glyceryl trinitrate on hypertension in women with severe pre-eclampsia. HELLP syndrome and eclampsia.* Hypertens Pregnancy 2004.
 52. MAGANN EF et al. *Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with HELLP syndrome.* AJOG 1994.
 53. CRANE JM et al. *The maternal benefits of corticosteroids in HELLP syndrome.* J. Obstet. Gynecol. Can. 2003.
 54. CELIK C et al. *Results of the pregnancies with HELLP syndrome.* Ren. Fail. 2003.