

^{XXIV} AAAA Progetto n. 3 Regione Emilia Romagna - Agenzia Sanitaria Regionale - CeVEAS La sorveglianza del benessere fetale in travaglio di parto. Linee guida basate su prove di efficacia. Febbraio 2004

^{XXV} O.M.S., "Care in normal birth:A practical guide", 1996 WHO/FRH /MSM/96.24 <http://www.who.int/rht/documents/MSM96-24/msm9624.htm>

^{XXVI} ISTAT, Il percorso della maternità: gravidanza, parto e allattamento al seno. Indagine multi-scopo sulle famiglie. Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari. Anni 1999-2000. Roma Istituto Nazionale di Statistica 2002

MINISTERO DELLA SANITÀ - DECRETO 16 luglio 2001, n.349 - Regolamento recante: Modificazioni al certificato di assistenza al parto, per la rilevazione dei dati di sanità pubblica e statistici di base relativi agli eventi di nascita, alla nati-mortalità ed ai nati affetti da malformazioni.

^{XXVII} O.M.S. Preventing prolonged labour: practical guides

The Partograph - Part I: Principles and strategy WHO/FHE/MSM/93.8

The Partograph - Part II: User's manual WHO/FHE/MSM/93.9

The Partograph - Part III: Facilitator's guide WHO/FHE/MSM/93.10

The Partograph - Part III: Facilitator's guide WHO/FHE/MSM/93.11

<http://www.who.int/reproductive-health/publications/partograph/partograph.html>

^{XXVIII} O.M.S., "Care in normal birth:A practical guide", 1996 WHO/FRH /MSM/96.24

6. Classification of practices in Normal Birth

<http://www.who.int/rht/documents/MSM96-24/msm9624.htm>

^{XXIX} Torsoli A. Manuale di metodologia clinica per studenti e giovani medici. Il pensiero scientifico editore - 1997 Roma

^{XXX} Nonis M., Braga M., Guzzanti E. Cartella Clinica e qualità dell'assistenza - Il pensiero scientifico editore - 1998 Roma

^{XXXI} Iorio M, Serafini P, Rocchietti G, La professione ostetrica. Nuovi orientamenti nell'inquadramento legislativo, profili di competenza e responsabilità. Minerva Med Leg, 1999;119: (suppl.1 al n.4): 91-103

La sindrome HELLP : una overview

Benedetta Melani*, Raffaele Fimiani, Vincenzo Viglione**, Lucia Carignani**, Alessandro Melani*****

* Scuola di specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia - Università di Firenze

** U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale di Pescia (PT)

*** U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale di Lucca

La sindrome HELLP già descritta nella sua essenza da Pritchard (1) nel 1954 ma per la prima volta sistematizzata clinicamente solo trenta anni dopo da Weinstein (2), è tuttora oggetto di mancata uniformità di impostazione patogenetica e clinica.

Il termine HELLP è stato coniato nel 1982 da Weinstein a definire una sindrome clinica, complicanza e/o variante severa della grave gestosi ipertensiva, caratterizzata da emolisi (**H**: hemolysis), ipertransaminasemia (**EL**: elevate liver enzymes) e piastrinopenia (**LP**: low platelet count). Dal 1982 in poi sono comparsi in Letteratura numerosi Lavori di diversi Autori che hanno però utilizzato criteri non uniformi per formulare la diagnosi. Non tutti l'hanno ritenuta infatti una complicanza dell'ipertensione gravidica, alcuni hanno sostenuto che non esistono elementi sufficienti per poterla considerare come una entità nosologica a sé stante. In particolare, mentre si è giunti ad un accordo pressoché unanime sui criteri diagnostici da utilizzare, ancora dibattuti sono l'autonomia della sindrome in quanto tale, oppure la possibilità che si tratti di una forma variante della preeclampsia, e l'unicità della sindrome nella sua forma completa, ovvero la possibilità che esistano forme fruste di HELLP.

Inquadramento storico

Come già ricordato, già nel 1954 Pritchard descriveva tre casi di emolisi e grave trombocitopenia (1) associate a severa tossiemia gravidica. Nel 1978 Goodlin (3) pubblicava una casistica di 13 pazienti con gestosi EPH : tutte le pazienti presentavano trombocitopenia, quasi tutte una ipertransaminasemia e nessuna presentava i segni di una coagulazione intravascolare disseminata. Successivamente lo stesso Goodlin (4) ampliava la

casistica a 43 pazienti preeclamtiche con piastrinopenia ($< 75.000/ml$) e valori della SGOT > 30 UI/L e per definire questa sindrome conò il termine di "gestosi EPH di tipo B".

Una conclusione importante a cui giunse Weinstein è che le alterazioni coagulative delle pazienti affette da sindrome HELLP sono diverse da quelle trovate in pazienti con coagulopatia intravascolare disseminata (CID). Questa osservazione è importante in quanto alcuni Autori (5) hanno pensato che la CID fosse all'origine della patogenesi della HELLP. De Boer (6) ha infatti evidenziato parametri laboratoristici simili tra HELLP e CID COMPENSATA (test di coagulazione come PT, PTT, fibrinogeno e prodotti di degradazione della fibrina sono normali, test più sensibili come antitrombina III, proteina C e complessi trombina-antitrombina sono alterati).

L'opinione corrente è che la sindrome HELLP abbia una dignità autonoma e che il suo polimorfismo sia dovuto al fatto che, con il progredire della patologia, essa naturalmente possa sfumare in quadri più complessi (CID, MOF).

Fisiopatologia

Il danno vascolare, qualsiasi siano le cause che possono determinarlo (danno idiopatico? da vasospasmo? da insufficiente capacità di riparazione? da eccessiva espansione del volume plasmatico?), è oggi quasi unanimemente considerato il *primum movens* della sindrome HELLP. Le funzioni delle cellule endoteliali sono complesse. Esse, infatti, non sono più viste come cellule inermi di rivestimento con la funzione di sostenere l'integrità vascolare, ma hanno un ruolo importante nel mantenere il flusso ematico all'interno del vaso stesso, anche attraverso una funzione di regolazione sulla fluidità del sangue. Con l'attivazione o il danno, non solo perdono questa capacità "anticoagulante", ma producono fattori procoagulanti, mediatori della vasocostrizione e mitogeni (7). La perdita della normale funzione anticoagulante dell'endotelio e la produzione di fattori procoagulanti porta all'attivazione della cascata coagulativa e alla formazione di microtrombi che compromettono ulteriormente la perfusione ematica distrettuale. La presenza di vasospasmo e di microtrombosi arreca un ulteriore decadimento della già scadente circolazione placentare, determinando un circolo vizioso che si risolve solo quando la gravidanza si interrompe. La sindrome HELLP, inquadrata in quest'ottica, rappresenta il danno da alterata reattività vascolare, che ha come bersaglio le arteriole e i sinusoidi epatici.

La piastrinopenia, che peraltro può comparire isolatamente nelle pazienti preeclamtiche, è data da:

1. aumentata adesione delle piastrine circolanti all'endotelio danneggiato o attivato

2. attivazione del sistema coagulativo con aumentata generazione di trombina, a sua volta responsabile di una aumentata attivazione piastrinica
3. rimozione da parte del sistema reticolo-endoteliale (SRE) delle piastrine con immunoglobuline adese (anticorpi antiplastrine o complessi immunocircolanti, aumentati solitamente nella preeclampsia)

Bisogna peraltro precisare che alcuni Studi hanno dimostrato segni più marcati di attivazione piastrinica in caso di una relativa minore presenza di segni di attivazione della coagulazione. Tale osservazione suggerisce che l'aumentata *clearance* piastrinica si può verificare anche con meccanismi diversi da quelli elencati. Ciò vuol dire che l'attivazione piastrinica può essere l'evento primario che non solo precede, ma può, in alcuni casi, promuovere l'aumentata generazione trombinica e il consumo di antitrombina III riferito in questo disordine.

Il fenomeno che determina un aumento dei livelli sierici degli enzimi epatici è una necrosi periportale con distensione della capsula glissoniana (responsabile del dolore "a sbarra"). Raramente il danno epatico può consistere in un'emorragia intraepatica o in un ematoma sottocapsulare tendente alla rottura.

L'emolisi, obbligatoriamente di tipo Coombs negativo, è legata alla frammentazione delle emazie causata dal passaggio delle stesse in vasi con endotelio danneggiato e/o con deposizione di microtrombi di fibrina nel lume (anemia emolitica microangiopatica). Questa condizione, descritta per la prima volta da Brain (8), è presente in numerose patologie complicate da CID e, caratteristicamente, nella porpora trombotica trombocitopenica e nella sindrome emolitico-uremica. Il danno endoteliale è determinante in queste due patologie, caratterizzate da microtrombosi diffuse nelle arteriole e nei capillari. Da un punto di vista laboratoristico spiccano alterazioni della morfologia eritrocitaria e la formazione di frammenti detti schistociti. Alcuni Autori (9) hanno osservato come gli eritrociti di pazienti affette da preeclampsia severa presentino alterazioni della membrana plasmatica, cosa che potrebbe renderli di fatto più sensibili alla rottura.

Diagnosi

La presentazione più frequente è quella di una paziente di razza bianca, multipara, con una storia passata di complicanze gravidiche e di età generalmente superiore ai 25 anni. Spesso la paziente ha avuto un incremento ponderale eccessivo con edemi diffusi, può lamentare un dolore in sede epigastrica con irradiazione posteriore ("a sbarra") o all'ipocondrio destro (90%). La maggior parte delle pazienti riferisce una storia di males-

sere generale durante i giorni precedenti la comparsa del dolore. L'ipertensione può essere assente (20%), lieve (30%) o grave (50%); in quest'ultimo caso la sindrome HELLP è una complicazione di uno stato preeclamptico in rapida evoluzione o in trattamento conservativo. La proteinuria può essere lieve od assente (il 6% delle pazienti non ha una significativa proteinuria al momento della diagnosi) (10). Nei casi di grave compromissione polidistrettuale possono comparire amaurosi bilaterale, nonché segni di distacco retinico e di emorragia del vitreo.

Nei casi avanzati di HELLP compaiono segni di insufficienza multi-organica (MOF) e ciò si correla ad un significativo peggioramento della prognosi materna. Sono possibili accidenti cerebrovascolari, edema polmonare, insufficienza epatica e renale acuta, trombosi carotidea, infarti polidistrettuali.

Da quanto detto appare evidente che, nonostante il sospetto clinico possibile (con sintomi e segni spesso comuni alla preeclampsia classica) la diagnosi di sindrome HELLP viene posta attraverso esami di laboratorio. I criteri diagnostici essenziali sono stati dal 1982 ad oggi oggetto di continua revisione a causa della variabilità clinica e laboratoristica della sindrome, nonché a causa dell'esistenza di numerose forme improprie e, più frequentemente, incomplete.

Esistono notevoli differenze riguardo al periodo di insorgenza, alle caratteristiche cliniche e al grado di alterazione degli esami di laboratorio ma è anche vero che non esistono tutt'oggi Studi effettuati su un campione così ampio da poter essere ritenuto attendibile. Data la rarità della sindrome HELLP le ricerche vengono effettuate su piccoli campioni che includono casi insorti in condizioni differenti quali :

1. comparsa della sintomatologia in una gravidanza altresì normale
2. comparsa durante la terapia conservativa in pazienti con preeclampsia
3. comparsa nel postpartum

Inoltre una significativa percentuale di Lavori include pazienti senza segni di emolisi o dove l'emolisi viene considerata ma la sua diagnosi è basata solo sull'incremento dei valori di bilirubina sierica. È quindi evidente che i criteri di laboratorio DEFINITIVI per una diagnosi corretta di sindrome HELLP necessitano di essere validati in maniera prospettica. I criteri diagnostici più condivisi sono quelli proposti da Sibai nel 1990 (10) dove l'emolisi veniva definita come la presenza in circolo di eritrociti anomali e di schistociti, di una bilirubinemia > 1.2 mg/dL e di una lattato deidrogenasi (LDH) superiore a 600 UI/L; l'aumento degli enzimi epatici come una aspartato aminotransferasi (SGOT) superiore a 70 UI/L e una lattato deidrogenasi superiore a 600 UI/L; la piastrinopenia come una conta piastrinica inferiore a 100.000 per mm^3 .

Successivamente Martin (11) ha individuato tre classi di sindrome HELLP in base al valore della conta piastrinica (**Classe 1** : < 50.000 mm^3 ; **Classe 2** : $> 50.000 - < 100.000$ mm^3 ; **Classe 3** : $> 100.000 - < 150.000$ mm^3), allo scopo di correlare il grado di piastrinopenia alla prognosi. Tale classificazione non è però da tutti condivisa.

Ai segni laboratoristici classici della sindrome HELLP possono associarsi :

- una diminuzione dell'aptoglobina sierica materna, glicoproteina di origine epatica capace di legare l'emoglobina libera in caso di emolisi intravascolare, allo scopo di impedire, per quanto possibile, la comparsa di emoglobinuria
- un'aumento dell'alfa fetoproteina sierica materna (aFP) e della gonadotropina corionica umana (HCG)

Il danno endoteliale, elemento cardine della sindrome, può essere rilevato attraverso una serie di tests molto sensibili e costosi che vengono utilizzati anche nella diagnosi di CID : il dosaggio dell'antitrombina III, del fibrinopeptide A, dei monomeri di fibrina e dei D-dimeri, ma non tutti sono disponibili in urgenza.

Trattamento

Il trattamento della sindrome HELLP si può sintetizzare in alcuni punti essenziali :

- 1. Anticipare per quanto possibile la diagnosi:** dall'esame dei segni e sintomi clinici risulta che i casi tipici di sindrome HELLP possono essere facilmente diagnosticati con comuni esami di laboratorio. Una diagnosi corretta e tempestiva può essere determinante per la prognosi materna e fetale.
- 2. Controllare le condizioni materne** attraverso esami di laboratorio da ripetere ogni 12-24 ore. Incrementi della creatinina e dell'uricemia si verificano negli stadi avanzati della malattia, in relazione all'insorgenza di una possibile insufficienza renale. È necessario effettuare una **profilassi dell'eclampsia** attraverso la somministrazione di solfato di Magnesio EV (4-6 gr in bolo EV, seguiti da una infusione in pompa per una dose di 1.5-4 g/h, personalizzando il trattamento a seconda delle condizioni della paziente). Il solfato di Magnesio deve essere protratto per almeno 48 ore dopo il parto o fino a che non vi siano tangibili segni clinici e laboratoristici di miglioramento. Durante tutta la durata dell'infusione è necessario monitorare la paziente clinicamente (numero atti respiratori, riflesso patellare nelle pazienti depresse), allo scopo di evitare le gravi reazioni (arresto cardiorespiratorio, paralisi muscolare) che sono determinate dalla ipermagnesemia.

Particolare attenzione va usata nei casi con concomitante oliguria, quando cioè una diminuzione della *clearance* renale può determinare aumento incontrollato della magnesemia anche per dosi infuse non eccessive.

Se esistono controindicazioni all'uso del solfato di magnesio può essere usata in alternativa la fenitoina.

Nei casi associati a preeclampsia è necessario il **controllo farmacologico dell'ipertensione** con dosaggi appropriati di idralazina, nifedipina, labetalolo: è necessario però evitare una ipotensione che potrebbe compromettere la circolazione placentare.

Va registrato il **bilancio idro-elettrolitico**, allo scopo di ottenere una diuresi oraria di 30-40 ml. Va ricordato che un bilancio positivo espone al rischio di danno polmonare (edema polmonare), un bilancio negativo a quello di vasocostrizione periferica.

È necessario mantenere la conta piastrinica ad un livello accettabile (>50.000 mm³), cosa che può essere ottenuta attraverso trasfusioni piastriniche o con la somministrazione di cortisonici ad alte dosi prima del parto. Nel 1994 Magann (12) ha osservato come la somministrazione preparto di desametasone ad alte dosi (12 mg Ev ogni 12 ore fino al momento del parto) fosse capace di aumentare significativamente la conta piastrinica, nonché di ridurre i livelli sierici di SGOT e di LDH. Il desametasone (13, 14) sarebbe inoltre capace di aumentare la diuresi materna e favorirebbe, con migliore prognosi materna e fetale, il trattamento di attesa nei casi di HELLP syndrome che esordiscono ad epoche gestazionali molto precoci. Il desametasone, a dosi lievemente inferiori (10 mg ogni 12 ore per due volte e poi 5 mg ogni 12 ore per due volte), viene anche consigliato nelle fasi puerperali precoci, allo scopo di favorire la ripresa materna, che solitamente si verifica entro 96 ore.

L'uso di cortisonici prima del parto non è però condiviso da tutti gli Autori, in considerazione delle possibili conseguenze che alti dosaggi possono esercitare sulla salute fetale.

3. **Controllare le condizioni fetali:** è necessario controllare la datazione gravidica ed effettuare la profilassi polmonare in caso di feti di età gestazionale > 24 e < 34 settimane.
4. **Programmare il parto prima possibile** tenendo conto delle condizioni materne e del verosimile grado di maturità polmonare fetale. La *"route of delivery"* verrà scelta in base all'epoca gestazionale, alla situazione ostetrica, al grado di urgenza imposto dalle condizioni materne.
5. **Trasferire la paziente in terapia intensiva** subito dopo il parto

Bibliografia

1. Pritchard JA et al. *"Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy"* N. Engl. J. Med. 1954; 250: 89
2. Weinstein L. *"Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy"* AJOG 1982; 142: 159
3. Goodlin RC et al *"Severe edema-proteinuria-hypertension gestosis"* AJOG 1978 ; 132 :595
4. Goodlin RC et al *"Beware the great imitator severe eclampsia"* Contemp. Obstet. Gynecol. 1982; 142:159
5. Aanoudse JG et al *"A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in last trimester of normotensive pregnancy. A clinical and histopathological study"* Br. J. Obstet. Gynecol. 1986; 96:145
6. De Boer K et al. *«Coagulation studies in the HELLP syndrome»* Br. J. Obstet. Gynecol. 1991; 98:42
7. Pearson JD et al *"Endothelial cell function and thrombosis"* In : Clinical Haematologic 1994; 7:441
8. Brain MC et al *"Microangiopathic haemolytic anemia: the possible role of vascular lesion in pathogenesis"* Br. J. Haematol. 1962; 8:358
9. Cunningham GF *«Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia: preliminary observation with scanning electron microscopy»* AJOG 1985; 153:358
10. Sibai BM *"The HELLP syndrome. Much ado about nothing?"* AJOG 1990; 162:311
11. Martin JN et al. *«Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: how rapid is postpartum recovery?»* Obstet. Gynecol. 1990; 76:737
12. Magann EF et al. *"Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with HELLP syndrome"* AJOG 1994; 171:1148
13. Crane JM et al. *«The maternal benefits of corticosteroids in HELLP syndrome»* J. Obstet. Gynecol. Can. 2003; 25:650
14. Celik C et al. *«Results of the pregnancies with HELLP syndrome»* Ren. Fail. 2003; 25(4):613