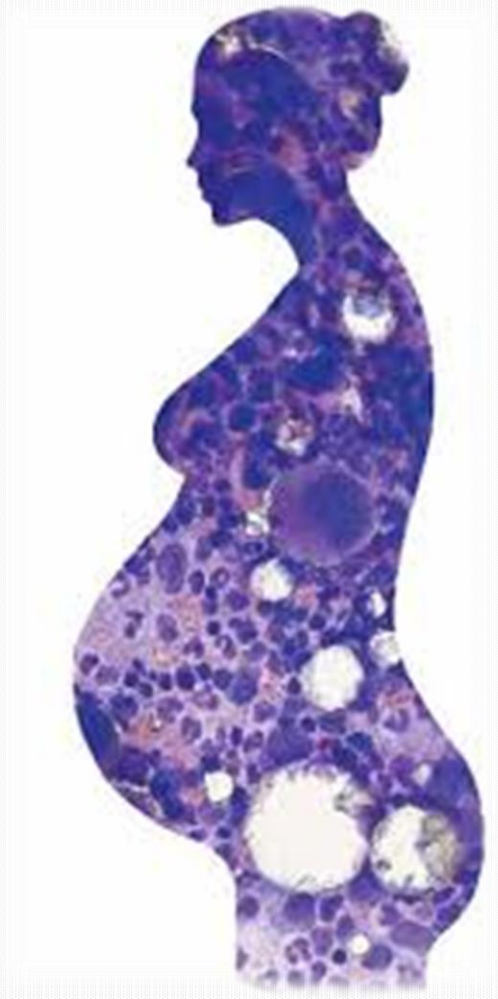


# HELLP SYNDROME

Prof. A. Caruso

Convegno Microangiopatie Trombotiche,  
Roma 19 Febbraio 2016



# **MORTALITA' MATERNA** Preeclampsia



Questa è la grande sfida: culturale, di capacità professionali e organizzative

# HELLP

“**H**=HEMOLYSIS, **EL**: ELEVATED LIVER ENZYMES, **LP**= LOW PLATELETS”

- ✓ Incidenza: 1-6 per 1000 (*Abraham et al. 2001, Vigil-De Gracia P et al 2001*)
- ✓ Costituisce un' **urgenza ostetrica**
- ✓ Aggravante e/o variante della **Preeclampsia severa**



# HELLP

“**H**=HEMOLYSIS, **EL**: ELEVATED LIVER ENZYMES, **LP**= LOW PLATELETS”

- ✓ Insorgenza antepartum: 70% (Sibai BM et al. 1993)
- ✓ Insorgenza < 28 settimane: **20-30%**
- ✓ **Esordio acuto e rapida progressione** (↓ 30-50% della conta piastrinica in 24 ore con diminuzione media giornaliera di 40.000/ $\mu$ L)



## Maternal complications

## Occurrence (%)

Eclampsia	4–9
<i>Abruptio placentae</i>	9–20
DIC	5–56 <sup>1</sup>
Acute renal failure	7–36
Severe ascites	4–11
Cerebral oedema	1–8
Pulmonary oedema	3–10
Wound hematoma/infection <sup>2</sup>	7–14
Subcapsular liver hematoma	Between 0.9% and <2%
Liver rupture	>200 cases or about 1.8%
Hepatic infarction	>30 cases combined with APS
Recurrent thrombosis	Associated with prothrombin gene 20210a mutation
Retinal detachment	1
Cerebral infarction	Few case reports
Cerebral Haemorrhage	1.5–40 <sup>3</sup>
Maternal death	1–25

## Foetal/neonatal complications

Perinatal death	7.4–34
IUGR	38–61
Preterm delivery <sup>4</sup>	70 (15% < 28 gestational weeks)
Neonatal thrombocytopenia <sup>5</sup>	15–50
RDS	5.7–40

*Abildgaard U, 2013*

L'epoca gestazionale al parto ed il peso alla nascita sono i principali determinanti della morbidità neonatale

*Murray, D et al.(2001), Singhal, N et al.(2004), Kandler, C et al.(1998)*



# THROMBOTIC MICROANGIOPATHIES (TMAs)

- Microangiopathic hemolytic anemia
- Peripheral thrombocytopenia
- Multiorgan failure of variable severity

## TTP

- Acquired
- Congenital

4 cases/million/year

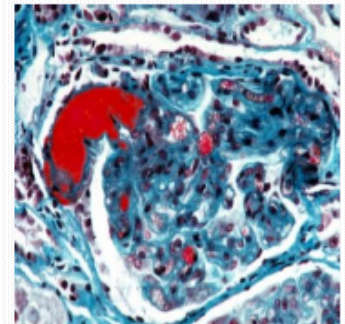
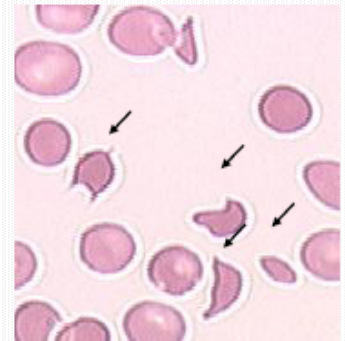
## HUS

- Typical (STEC)
- Atypical

2–4 cases/million/year

## Other entities

- HELLP syndrome
- Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS)
- Malignant hypertension
- Cancer
- Transplantation







# HELLP:

## 1. RUOLO DELLA PLACENTA

### *Eziopatogenesi*

I due stadi della Preeclampsia

**Stadio 1** –  
Prima metà della  
gravidanza

Alterata  
placentazione

Nessun  
sintomo

**Stadio 2** –  
Seconda metà  
della gravidanza

Stress ossidativo  
placentare ed  
infiammazione

Segni clinici  
evidenti

Rilascio di fattori **PLACENTARI**

Effetti  
**FETALI**  
(IUGR)

Risposta  
**infiammatoria**  
**sistemica** materna

Disfunzione  
**endoteliale**  
**sistemica**

Manifestazioni cliniche della **preeclampsia**

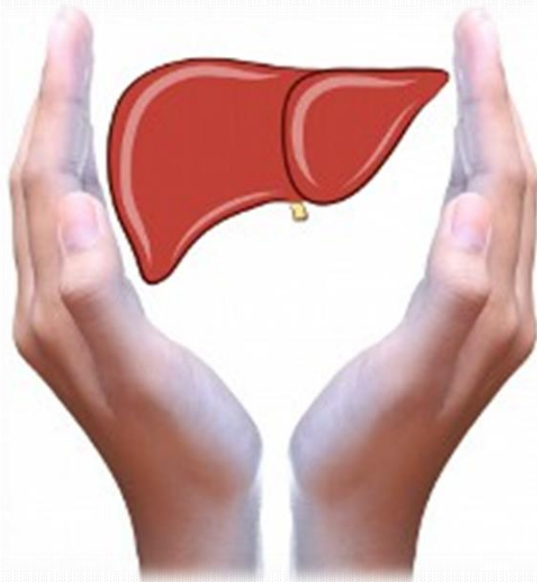
*Adattato da Redman L, 2004*

# HELLP:

## 2.RUOLO DEL FEGATO

### *Eziopatogenesi*

**..Ruolo centrale svolto dal fegato** anche nella patogenesi di tale sindrome



- ❑ Nelle donne con HELLP si verifica un **aumento** del rilascio nella circolazione sistemica da parte della placenta del **CD95 ligando** (o Fas ligando) (*Strand et al.2004*)
- ❑ L'interazione sulla superficie degli epatociti del CD95L con la regione transmembranaria della proteina CD95 (Fas) determina **apoptosi**
- ❑ Nelle donne con HELLP l'**apoptosi degli epatociti** aumenta con il progredire della severità della malattia



# HELLP:

## 3. SINDROME INFIAMMATORIA

### *Eziopatogenesi*

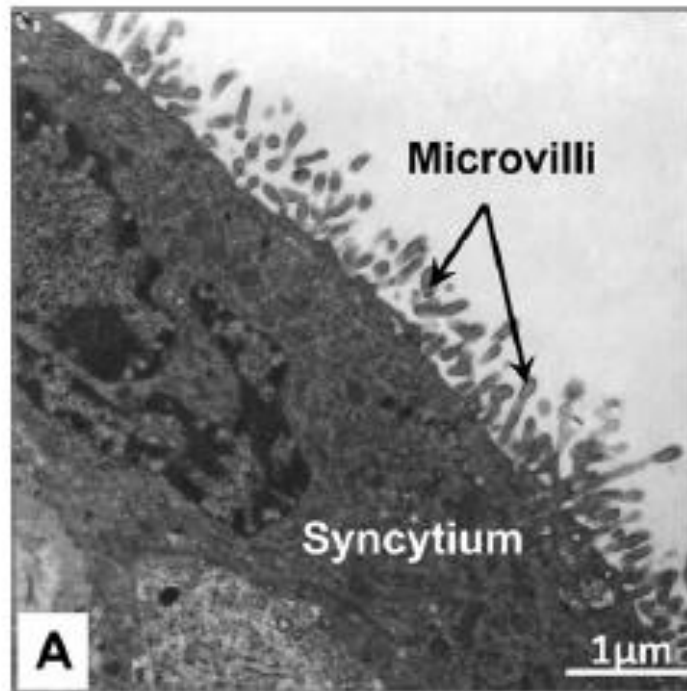
..Similitudini tra **HELLP Syndrome** e **SIRS (systemic inflammatory response syndrome)**

- ❑ Leucocitosi proporzionale alla severità della malattia
- ❑ Aumentate concentrazioni plasmatiche della anafilossine C3a e C5a
- ❑ Incremento della concentrazione delle citochine circolanti
- ❑ Ridotti livelli circolanti di VEGF e PlGF

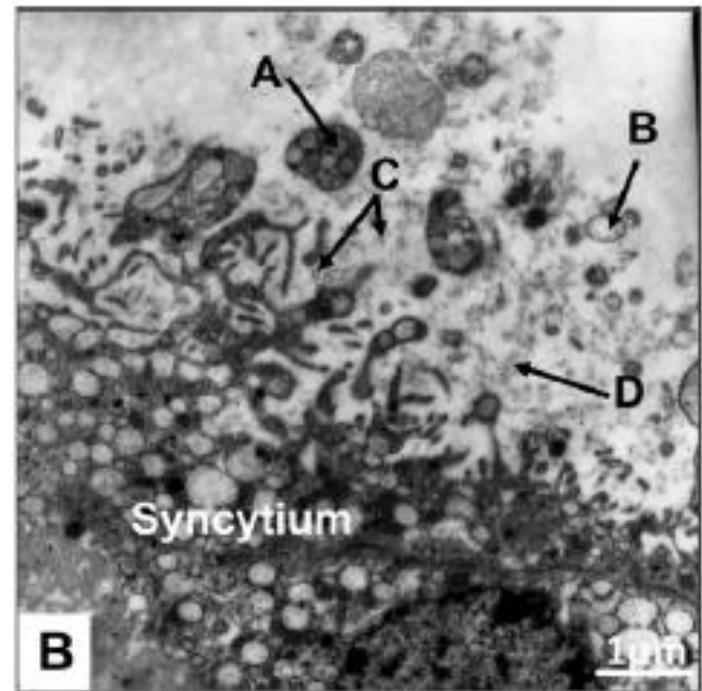
*(Martin et al.2006)*



# Ultrastructure of normal and pre-eclamptic syncytial surface



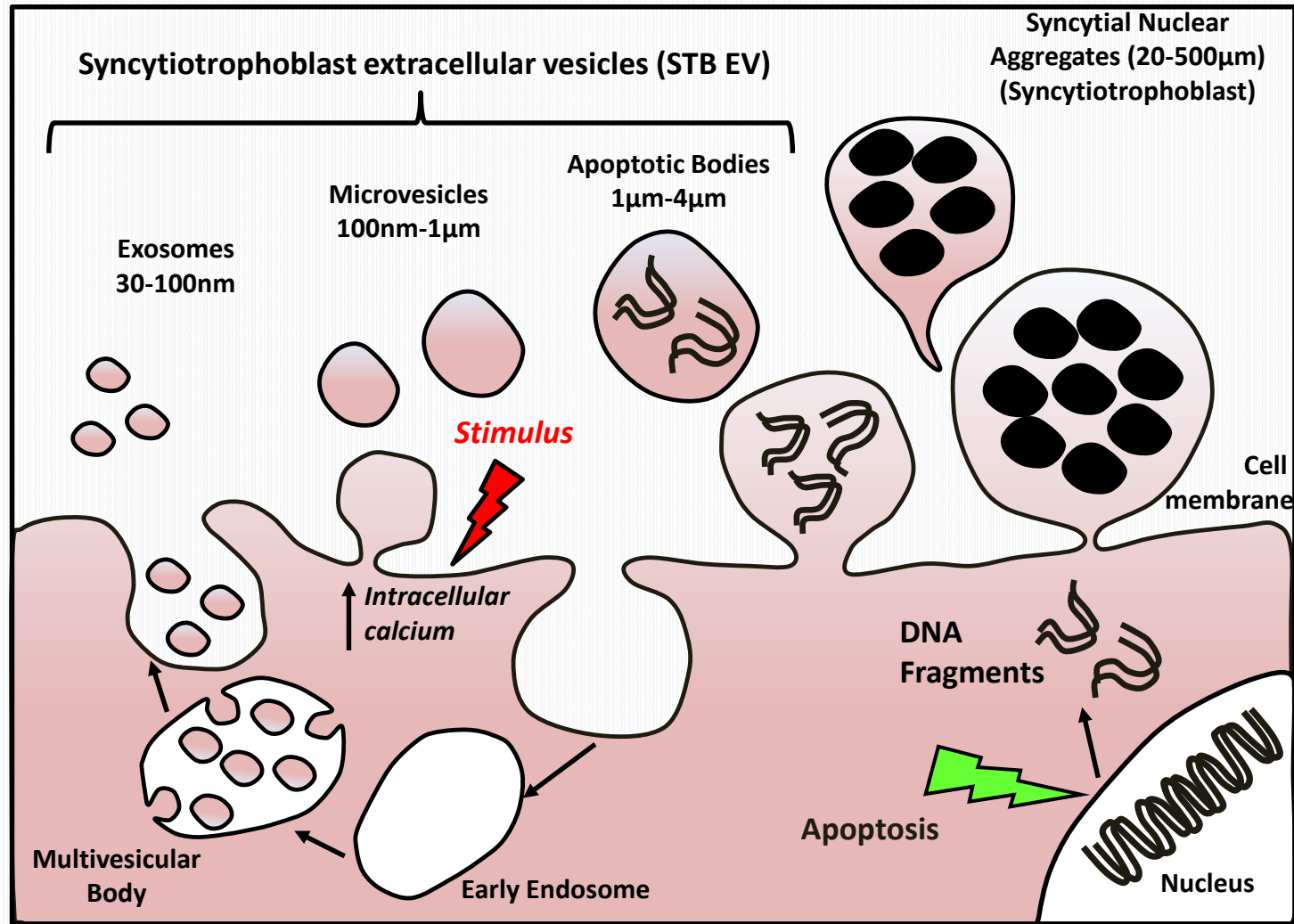
Normal



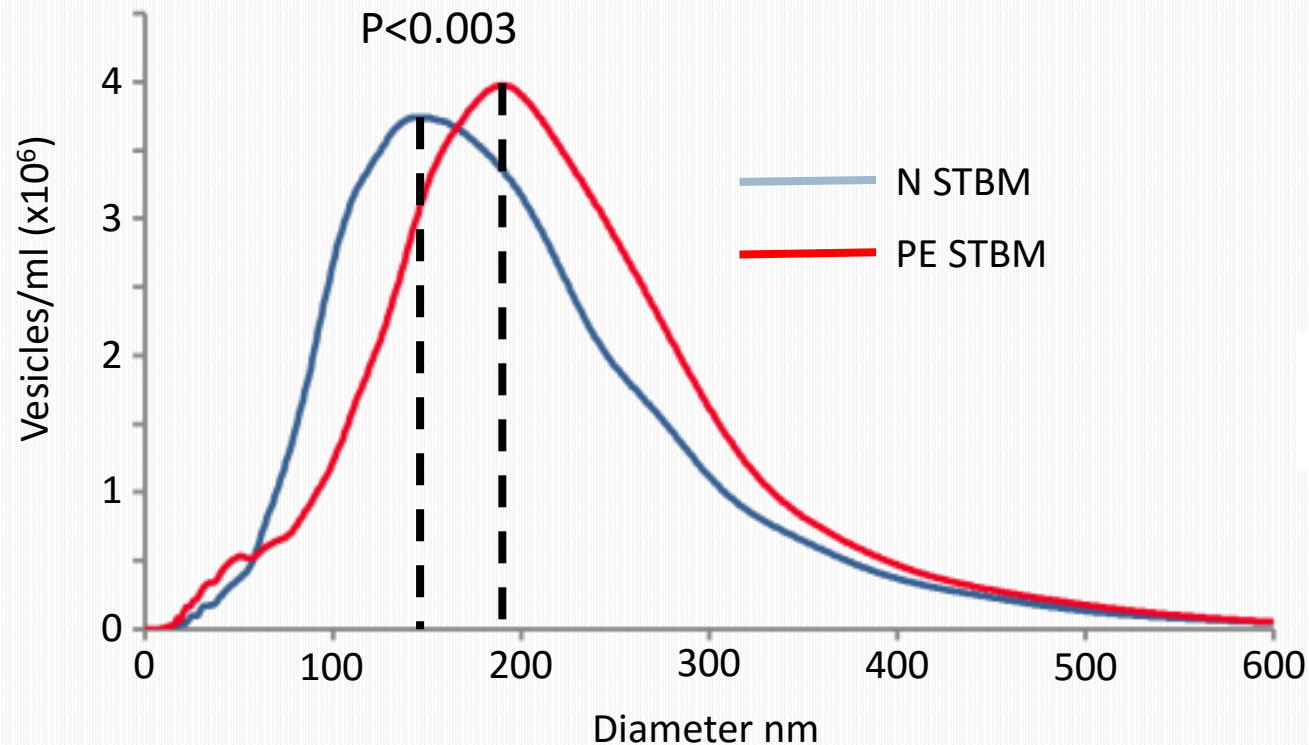
Pre-eclampsia

*Modified from* Redman CWG et al, Placenta 2012

# What kind of placental debris is shed into the maternal circulation?

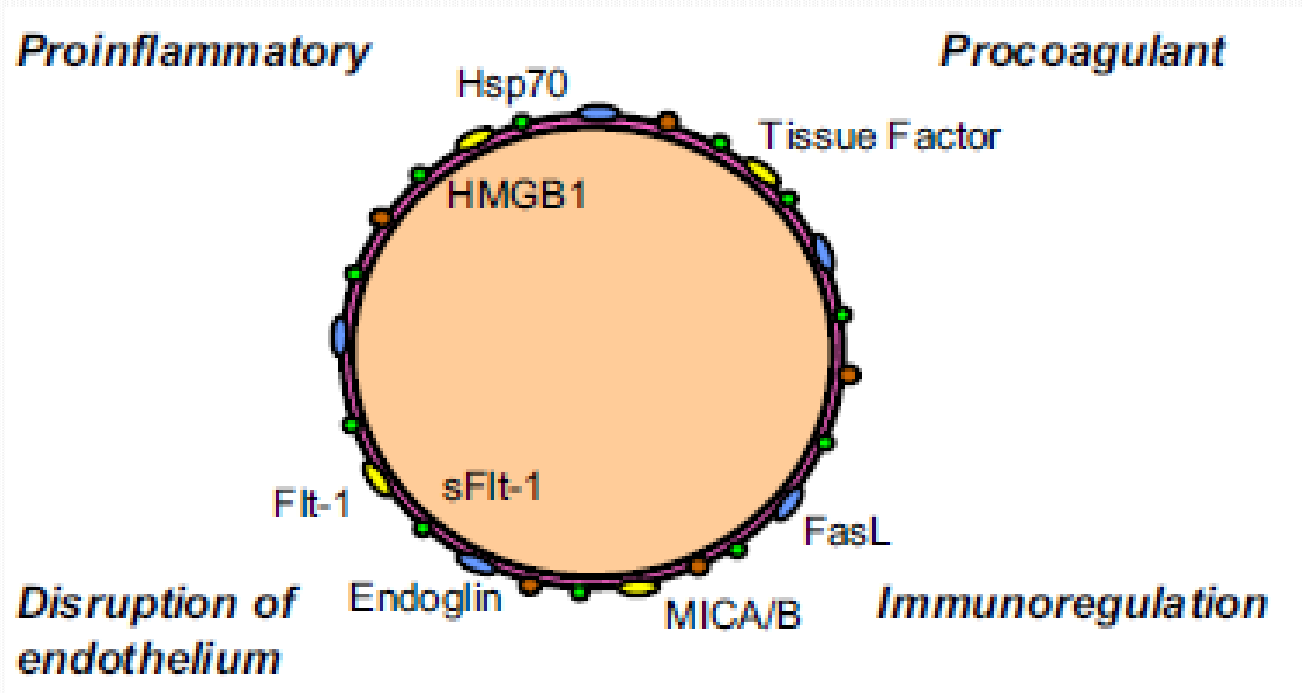


# STB EV FROM PRE-ECLAMPSIA PLACENTAS ARE LARGER THAN THOSE FROM NORMAL PLACENTAS



**Shift from exosome to microvesicle release in pre-eclampsia?**

# Danger molecules carried by STB EVs



Modified from Redman CWG et al, Placenta 2012

# HELLP

## Diagnosi

### Signs/symptoms

Epigastric pain

Nausea

Vomiting

Severe systolic hypertension

Severe diastolic hypertension

Placental abruption

Eclampsia

Adapted from Martin et al.<sup>102</sup>

**15-20%** dei casi si manifestano senza evidenza di proteinuria ed Ipertensione (Sibai BM et al. 1993)





# HELLP

## *Diagnosi*

### *Anomalie Laboratoristiche*

- ✓ Anemia Emolitica Microangiopatica
- ✓ Trombocitopenia
- ✓ Disfunzione Epatica

La **morbidity materna** aumenta dall'11 ad oltre il 20% quando ad una preeclampsia severa si associno piastrinopenia lieve, rialzo dell'LDH ( $\geq 600$  UI/L) e delle transaminasi (AST e/o ALT  $\geq 40$  UI/L)



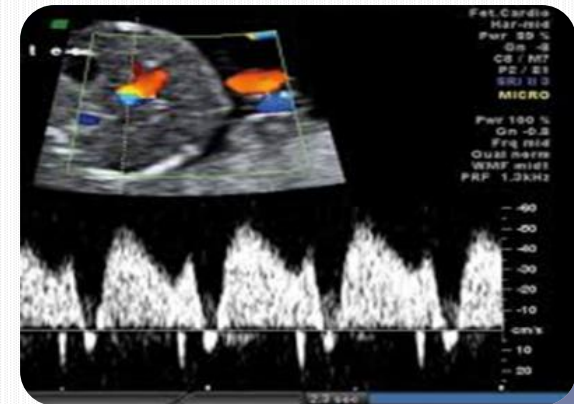
# HELLP

## Diagnosi

- ❖ Stima della crescita fetale
- ❖ Valutazione del Liquido amniotico
- ❖ Studio doppler della circolazione materno-fetale

**L'iposviluppo fetale e le anomalie velocimetriche della circolazione fetale interessano dal 39% al 48% di tali pazienti**

*(Bush KD et al. 2001, Ertan AK et al. 2002, Sibai BM et al 2004)*



# HELLP

## *Diagnosi Differenziale*

*Importanza di stabilire una corretta diagnosi al fine di definire la migliore strategia terapeutica*



# “IMITATORS OF SEVERE PREECLAMPSIA”

SIBAI BM, 2009

- Atrofia giallo acuta della gravidanza (AFLP)
- Riattivazione del LES
- APS catastrofica
- Porpora trombotica trombocitopenica (TTP)
- Sindrome Uremico Emolitica (SEU)
- Sepsi virali sistemiche
- Colangiti



# Diagnosi Differenziale

Tabella 17.4 Segni e sintomi delle microangiopatie trombotiche (diagnosi differenziale)

Segni e sintomi	PTT	SEU	Eclampsia/ Preeclampsia	HELLP
Emolisi	+++	++	+	++
Piastrinopenia	+++	++	+/-	++
Coagulopatia	-	-	+/-	+/-
Iperensione	+/-	+/-	+++	+/-
Danno renale	+/-	+++	+	+
Danno epatico	+/-	+/-	+/-	+++
Segni/sintomi neurologici	+++	+/-	+/-	+/-
Epoca esordio	I/II Trimestre	Post partum	II/III Trimestre	II/III Trimestre

Unica che può manifestarsi anche nel **primo trimestre** (Sanchez-Lucheroz et al 2013)

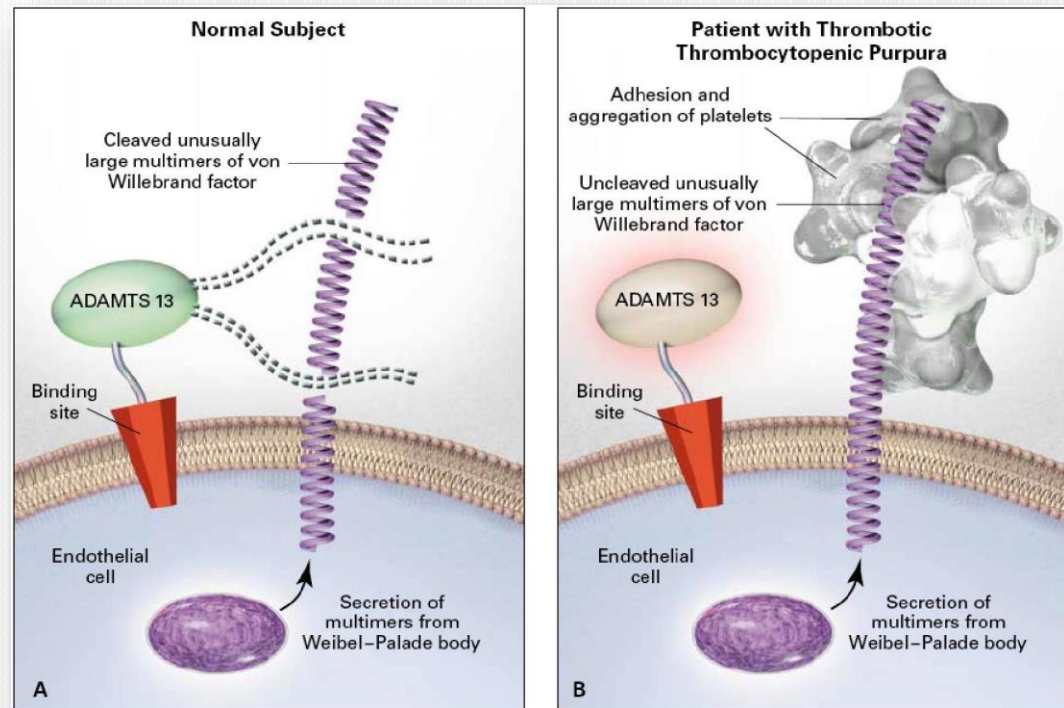
# Diagnosi Differenziale

Incidenza e Gravità delle alterazioni laboratoristiche tra gli  
*“Imitators of severe Pre-eclampsia”*

Laboratory Findings	HELLP Syndrome	AFLP	TTP	HUS	Exacerbation of SLE
Thrombocytopenia ( $< 100,000/\text{mm}^3$ )	$> 20,000$	$> 50,000$	$\leq 20,000$	$> 20,000$	$> 20,000$
Hemolysis	50-100%	15-20%	100%	100%	14-23% w/APA*
Anemia	$< 50\%$	Absent	100%	100%	14-23% w/APA
DIC	$< 20\%$	73%	Rare	Rare	Rare
Hypoglycemia	Absent	61%	Absent	Absent	Absent
VW factor multimers	Absent	Absent	80-90%	80%	$< 10\%$
ADAMTS 13% $< 5\%$	Absent	Absent	33-100%	Rare	Rare
Impaired renal function	50%	90-100%	30%	100%	40-80%
LDH (IU/L)	$\geq 600$	Variable	$> 1000$	$> 1000$	with APA
Elevated ammonia	Rare	50%	Absent	Absent	Absent
Elevated bilirubin	50-60%	100%	100%		$< 10\%$
Elevated transaminases	100%	100%	Usually mild†	Usually mild†	with APA

# Criteri Laboratoristici

- ✓ Diversi autori (Lattuada et al. 2003, Hulstim JJJ et al. 2006) hanno segnalato una riduzione dell'attività di ADAMTS-13 nelle donne gravide con HELLP syndrome rispetto a donne con gravidanze a decorso fisiologico
- ✓ Tuttavia l'attività di ADAMTS-13 seppur ridotta nella HELLP non scende mai al di sotto del 5%



# HELLP

*Diagnosi Differenziale*





## Diagnosi Differenziale

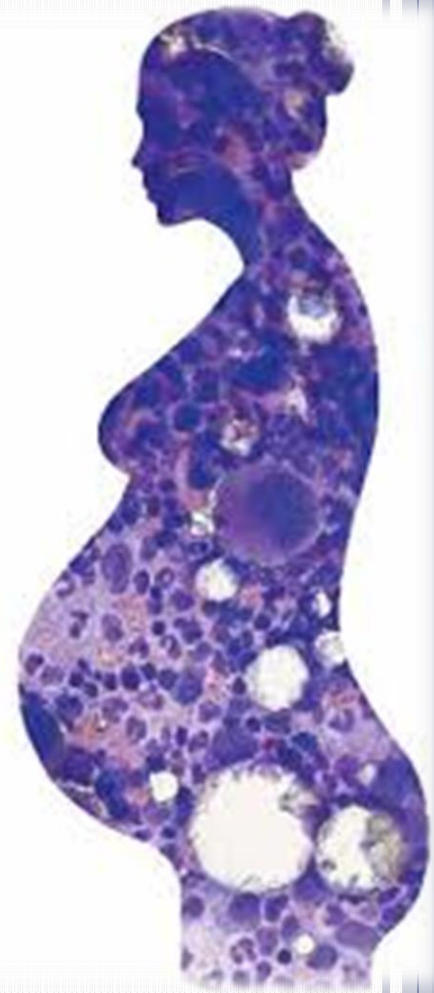
Laboratory findings	AFLP	HELLP	TTP
Transaminitis (AST/ALT elevation)	+++	++	-/+
Hemolytic anemia	+/-	+ / ++	++ / +++
Thrombocytopenia	+	++	++ / +++
Antithrombin deficiency	+++	++	-
DIC	Common	Variable	Absent
Hypoglycemia	Common	Absent	Absent
Renal insufficiency	20%-100%	3%-15%	30%-80%

# HELLP

## *Management*

*Delivery is at present the only efficient treatment of HELLP syndrome and preeclampsia*

Abildgaard ,U et al. (2013)



## Management

- ✓ Ad un'epoca gestazionale non compatibile con la viabilità del feto, si raccomanda atteggiamento conservativo volto a stabilizzare le condizioni materne
- ✓ **≥34 settimane**, parto immediato
- ✓ **<34 settimane**, parto dopo completamento della anticipazione della maturazione polmonare fetale



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



## Cortisonici



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

*Determinano miglioramento della conta piastrinica ma non hanno effetti sulla morbilità e mortalità materna e feto-neonatale*

*Migliorano la conta piastrinica ed altri parametri laboratostici nel breve termine, ma non hanno effetti dimostrati a lungo termine nel migliorare l'outcome materno-fetale*



*Non usare desametasone o betametasone per il trattamento dell'HELLP syndrome.*



NICE accredited

[www.nice.org.uk/accreditation](http://www.nice.org.uk/accreditation)

## Management

- Prevenzione delle crisi epilettiche mediante trattamento con **Solfato di Magnesio**
- **Terapia antipertensiva** adeguata ad ottenere un buon controllo pressorio
- Non controindicazioni al supporto trasfusionale con piastrine
- **Plasmaferesi terapeutica**  
( **in puerperio**: se l'emolisi, la trombocitopenia o la disfunzione renale non migliorano 48-72 ore dopo il parto)



# HELLP : NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

Case report

**Eculizumab** for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome

R.M. Burwick<sup>1</sup>, B.B. Feinberg\*

Placenta 34 (2013) 201–203

Severe preeclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome is a leading cause of maternal and neonatal morbidity and mortality worldwide. Occurrence at an extremely premature gestational age is most challenging as there are dichotomous imperatives: delivery as definitive therapy for maternal health vs. prolongation of pregnancy to avoid prematurity and associated morbidities. We describe a patient presenting with severe preeclampsia/HELLP syndrome at 26 weeks gestation that was treated with Eculizumab, a targeted inhibitor of complement protein C5, which resulted in marked clinical improvement and complete normalization of lab parameters. Pregnancy was prolonged 17 days, likely resulting in a reduction of neonatal morbidity with its associated short and long-term health care costs. Successful use of Eculizumab in this case suggests that complement inhibition may be an effective treatment strategy for severe preeclampsia/HELLP syndrome.

## *Management*

La **modalità del parto** è fortemente influenzata da:

- Epoca gestazionale
- Condizioni materno-fetali
- Severità della malattia
- Uso dei corticosteroidi

Il Taglio Cesareo si associa ad un **incremento quasi doppio** della morbidità materna in termini di complicanze cardiopolmonari, ematologiche ed infettive, rispetto al Parto vaginale (Martin JN et al 1999)



# CONCLUSIONI

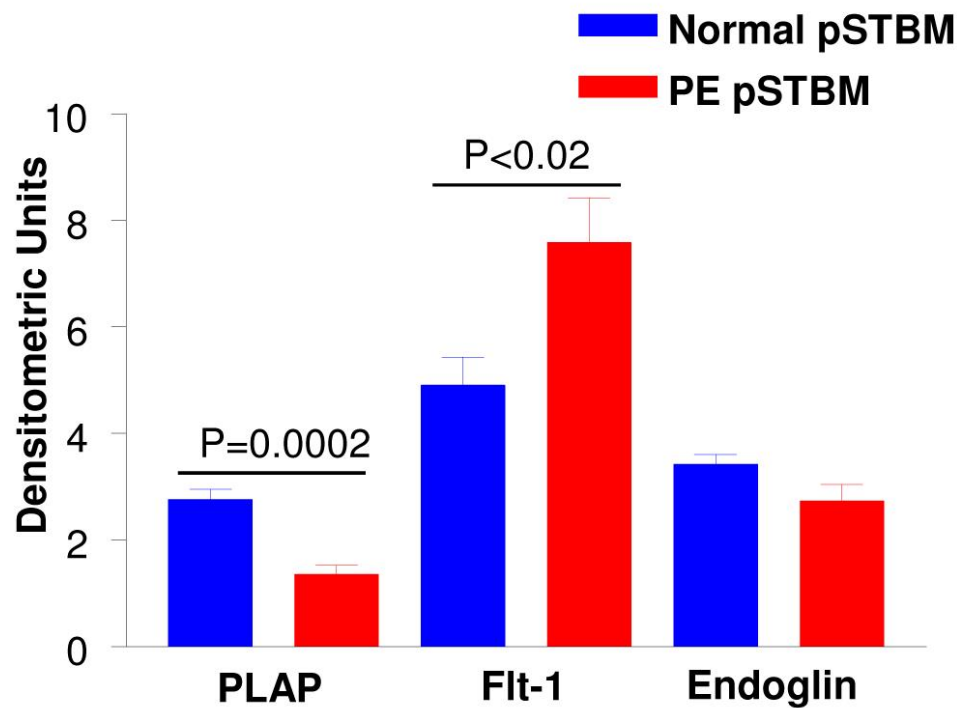
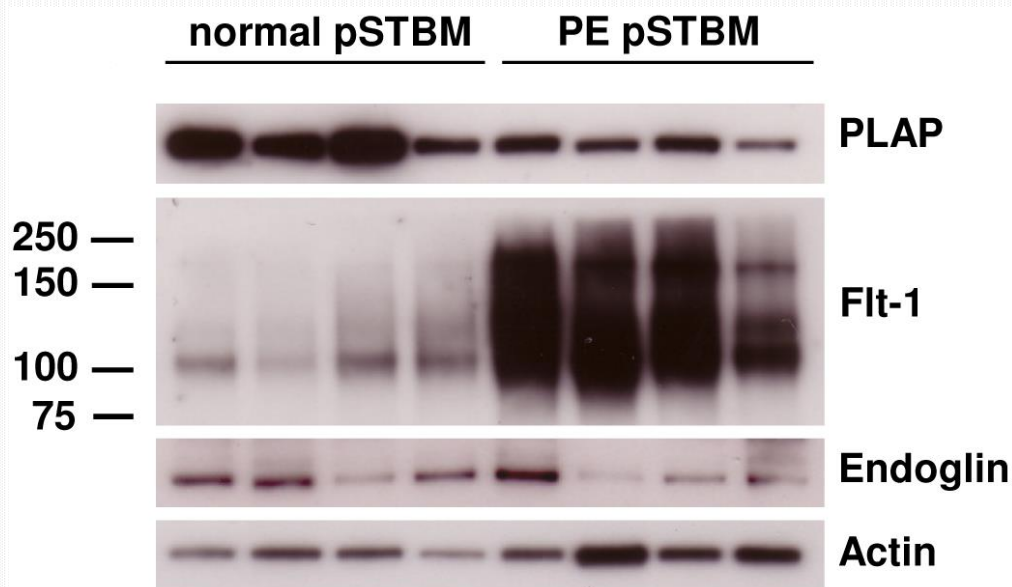
- La tempestività del sospetto diagnostico
- La diagnosi differenziale
- La stima della progressione
- La valutazione del rischio della madre del feto e neonato
- La collaborazione interdisciplinare: ostetrico, ematologo trasfusionista, neonatologo, anestesista ostetrico, rianimatore







WB



HELLP  
vera o  
completa

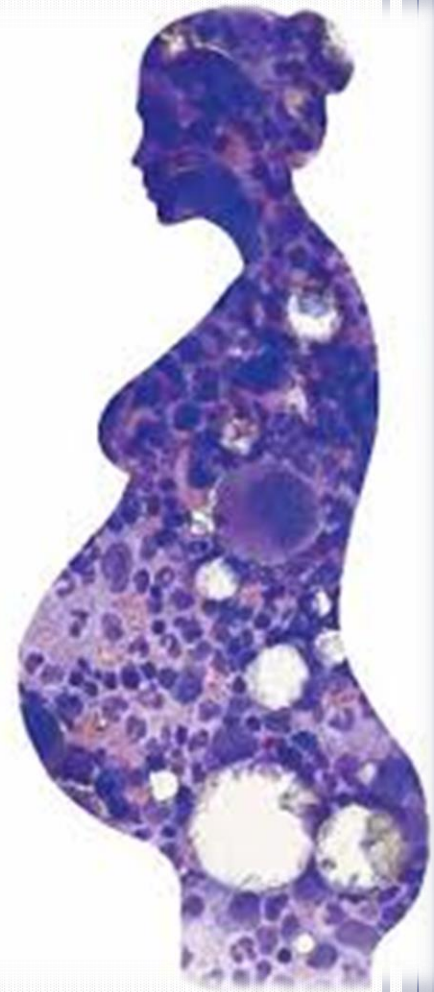
# HELLP

HELLP class	Tennessee Classification	Mississippi classification
1	Platelets $\leq 100 \cdot 10^9/L$ AST $\geq 70$ IU/L LDH $\geq 600$ IU/L	Platelets $\leq 50 \cdot 10^9/L$ AST or ALT $\geq 70$ IU/L LDH $\geq 600$ IU/L
2		Platelets $\leq 100 \cdot 10^9/L$ $\geq 50 \cdot 10^9/L$ AST or ALT $\geq 70$ IU/L LDH $\geq 600$ IU/L
3		Platelets $\leq 150 \cdot 10^9/L$ $\geq 100 \cdot 10^9/L$ AST or ALT $\geq 40$ IU/L LDH $\geq 600$ IU/L

# HELLP

It is *critical* to distinguish TTP/HUS from HELLP syndrome as *TTP/HUS do not necessarily require pregnancy discontinuation*

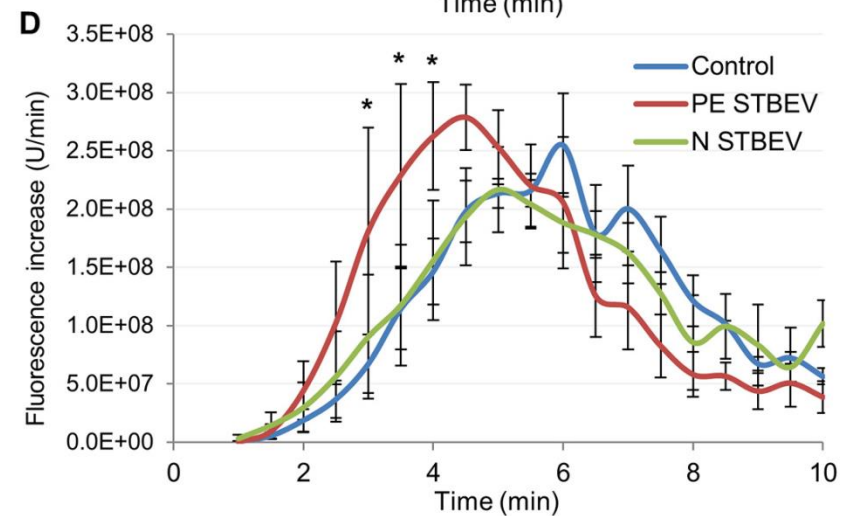
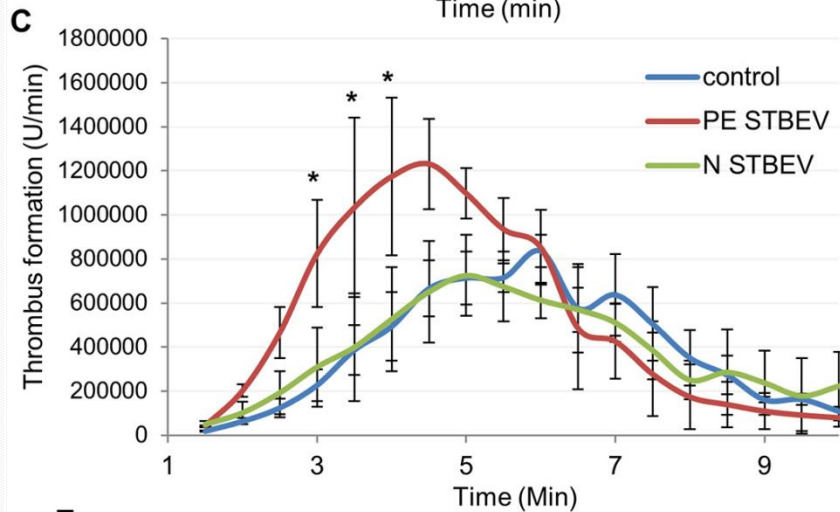
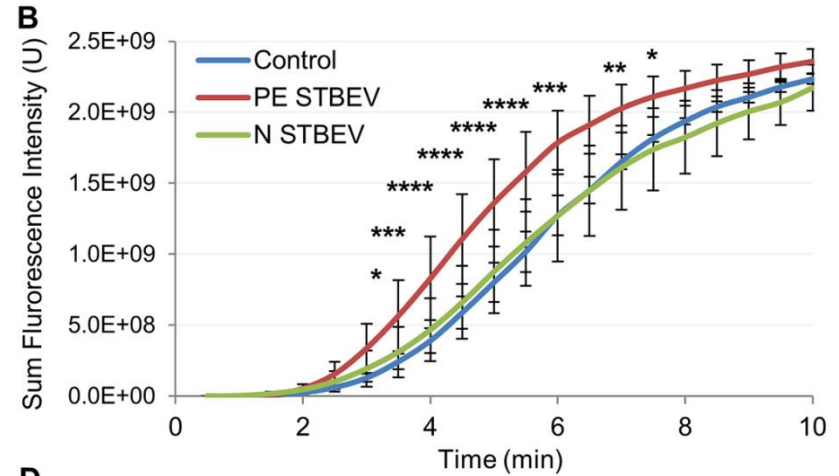
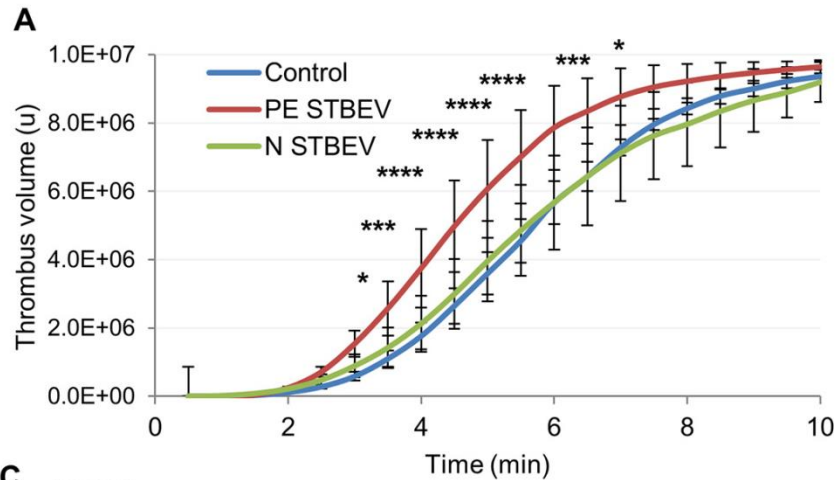
Modified from Delmas, Y et al. (2015)



# Criteria Laboratoristici

	<b>HELLP</b>	<b>Pregnancy</b>	<b>Healthy women</b>	<b>Range</b>
<b>vWF:Ag %</b>	<b>314</b>	<b>186</b>	<b>96</b>	<b>48-139</b>
<b>vWF:RCo %</b>	<b>243</b>	<b>140</b>	<b>89</b>	<b>46-142</b>
<b>vWF:CB %</b>	<b>208</b>	<b>152</b>	<b>94</b>	<b>51-155</b>
<b>ADAMTS13 %</b>	<b>31</b>	<b>71</b>	<b>101</b>	<b>47-152</b>

# STB EV from PE increase platelet aggregation and activation



**E**