

## Zespół HELLP u chorej na toczeń rumieniowaty układowy i wtórny zespół antyfosfolipidowy

*HELLP syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome*

Joanna Kur-Zalewska<sup>1</sup>, Danuta Choroś<sup>2</sup>, Olga Bujakowska<sup>1</sup>, Romuald Dębski<sup>3</sup>, Witold Tłustochowicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM CSK MON w Warszawie

<sup>2</sup>Oddział Reumatologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Radomiu

<sup>3</sup>Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie

**Słowa kluczowe:** zespół HELLP, zespół antyfosfolipidowy, toczeń rumieniowaty układowy.

**Key words:** HELLP syndrome, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus.

### Streszczenie

W przebiegu układowych chorób tkanki łącznej występują różne powikłania położnicze, m.in. nawracające poronienia, wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu płodu lub stan przedrzucawkowy. Autorzy opisali przypadek 36-letniej chorej na toczeń rumieniowaty układowy i wtórny zespół antyfosfolipidowy, u której w 17. tygodniu ciąży doszło do rozwoju zespołu HELLP, na który składa się hemoliza, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych i małopłytkowość (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count* – HELLP). Leczenie glikokortykosteroidami, heparyną małą cząsteczkową, immunoglobulinami dożylnymi i lekami hipotensyjnymi pozwoliło uzyskać poprawę stanu klinicznego chorej i normalizację wyników badań laboratoryjnych. Pomimo zastosowanego leczenia, w 18. tygodniu ciąży doszło do wewnątrzmacicznego zgonu płodu. Celem publikacji jest zwrócenie uwagi na możliwość wczesnego występowania zespołu HELLP u chorych na układowe choroby tkanki łącznej.

### Wstęp

Zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) charakteryzuje się równoczesnym występowaniem hemolizy, podwyższonej aktywności aminotransferaz i małopłytkowości u kobiet w okresie ciąży lub potłogu [1–3]. Przyczyna zespołu pozostaje nieznana. Pewne znaczenie predysponujące przypisuje się współistniejącym chorobom matki, takim jak nadciśnienie tętnicze, cho-

### Summary

The presence of connective tissue diseases is associated with numerous pregnancy complications, such as recurrent miscarriages, intrauterine growth retardation or preeclampsia. A case of a 36-year-old woman with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome who developed a syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count (HELLP syndrome) at 17 weeks of gestation is described. Treatment with corticosteroids, subcutaneous heparin, intravenous immunoglobulin and hypotensive drugs led to improvement of the clinical symptoms and normalization of laboratory parameters. Despite treatment, intrauterine foetal death occurred at 18 weeks of gestation.

The purpose of this case report is to increase awareness of the possibility of early onset of HELLP syndrome in patients with connective tissue diseases.

roby nerek i choroby autoimmunologiczne, przede wszystkim toczeń rumieniowaty układowy i zespół antyfosfolipidowy [3–5].

Prezentowany przypadek ma zwrócić uwagę na możliwość wczesnego występowania zespołu HELLP u kobiet z układowymi chorobami tkanki łącznej, przy współistniejącym zespole antyfosfolipidowym.

### Adres do korespondencji:

lek. Joanna Kur-Zalewska, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel. +48 22 810 48 04, faks +48 22 681 69 20, e-mail: akur.zalewska@gmail.com

Praca wpłynęła: 16.08.2011 r.

## Opis przypadku

Kobieta, lat 36, w 17. tygodniu ciąży, z rozpoznaniem od kilku lat toczeniem rumieniowatym układowym i wtórnym zespołem antyfosfolipidowym, została przyjęta na Oddział Położniczo-Ginekologiczny Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu z powodu nagłego pogorszenia stanu ogólnego, bólów brzucha, nudności i wymiotów, występujących od 2 dni.

W wykonanych badaniach stwierdzono małopłytkowość ( $84 \text{ tys./mm}^3$ ), wydłużony APTT (51,6 s), podwyższoną aktywność aminotransferaz (AspAT 220 j./l, ALAT 140 j./l) oraz nieznaczne poszerzenie dróg żółciowych w lewym płacie wątroby i kilka hiperechogenicznych obszarów o średnicy ok. 5 cm w prawym płacie wątroby w badaniu ultrasonograficznym. W drugiej dobie hospitalizacji, z uwagi na pogarszanie się stanu ogólnego chorej, dalszy wzrost aktywności aminotransferaz (AspAT 844 j./l, ALAT 1088 j./l) i narastanie małopłytkowości ( $31 \text{ tys./mm}^3$ ) chorąż z zachowaną ciążą przeniesiono do Kliniki Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie, a następnie do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM CSK MON w Warszawie.

W dniu przyjęcia do Kliniki chora zgłaszała ogólne osłabienie, bóle w prawym podżebrzu, nudności i wymioty. W wywiadzie toczeń rumieniowaty układowy rozpoznany w 1999 r., przebiegający z zajęciem nerek, stawów, skóry i obecnością przeciwciał ANA, anty-Ro, anty-La w surowicy oraz wtórny zespół antyfosfolipidowy rozpoznany w 2001 r. na podstawie trzech poronień samoistnych i obecności przeciwciał antykardiolipinowych w surowicy. Pół roku przed zajściem w ciążę uzyskano u chorej remisję toczenia układowego, cztery miesiące przed zajściem w ciążę zakończono leczenie pulsami dożylnymi cyklofosfamidu. Przed zajściem w ciążę w leczeniu podtrzymującym remisję stosowano prednizon w dawce 15 mg/dobę i kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/dobę, a od momentu stwierdzenia ciąży prednizon w dawce 15 mg/dobę i enoksaparynę podskórnie w dawce 60 mg/dobę. Do 17. tygodnia ciąży chora nie zgłaszała żadnych dolegliwości, nie stwierdzano również nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

W dniu przyjęcia do Kliniki w badaniu przedmiotowym z odchyleniem od normy stwierdzono podwyższone ciśnienie tętnicze i niewielkie obrzęki podudzi. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono małopłytkowość ( $25 \text{ tys./mm}^3$ ), podwyższoną aktywność aminotransferaz (AspAT 813 j./l, ALAT 780 j./l), cechy hemolizy (obniżenie poziomu Hgb z 14,5 g/dl do 11,7 g/dl, LDH 2496 j./l) i białkomocz (4,66 g/dobę). W trakcie hospitalizacji obserwowano dalsze narastanie niedokrwistości (Hgb 8,6/dl). Na podstawie typowych objawów klinicznych i nieprawidłowości laboratoryjnych rozpoznano zespół HELLP.

Leczenie chorej prowadzono we współpracy z Kliniką Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie. W leczeniu stosowano prednizon w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę, eno-

ksaparynę podskórnie w dawce  $2 \times 60 \text{ mg/dobę}$ , leki hipotensyjne, tj. antagonistę kanałów wapniowych, furosemid i metyldopę, siarczan magnezu, świeżo mrożone osocze oraz immunoglobuliny dożylne w łącznej dawce 2 g/kg m.c. W 9. dobie leczenia stwierdzono wewnątrzmaciczne obumarzenie płodu. Po ukończeniu ciąży obserwowano szybką poprawę ogólnego stanu chorej, ustąpienie objawów klinicznych, normalizację ciśnienia tętniczego, ustąpienie obrzęków i białkomoczu, zmniejszenie małopłytkowości ( $52 \text{ tys./mm}^3$ ), niedokrwistości (Hgb 10,7 g/dl) i aktywności aminotransferaz (AspAT 54 j./l, ALAT 86 j./l) oraz ustąpienie zmian stwierdzanych w badaniu ultrasonograficznym wątroby.

Kontynuowano leczenie prednizonem w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę, enoksaparyną podskórnie w dawce  $1 \times 60 \text{ mg/dobę}$  i lekami hipotensyjnymi. Ponadto w leczeniu toczenia układowego zastosowano również chlorochinę w dawce 250 mg/dobę.

W trakcie dalszej 3-miesięcznej obserwacji chora nie zgłaszała żadnych dolegliwości, nie stwierdzano również nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Z uwagi na przetrwałe nadciśnienie tętnicze stosowano leki hipotensyjne. Stopniowo zmniejszano dawkę prednizonu, po 2 miesiącach od zakończenia ciąży odstawiono enoksaparynę i rozpoczęto podawanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg/dobę.

## Dyskusja

Zespół HELLP jest rzadką chorobą. Ocenia się, że dotyczy jedynie 0,2–1% ogólnej populacji ciężarnych kobiet, ale aż 10–20% kobiet ze stanem przedrzucawkowym i 5–10% kobiet z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym [1–3, 5–8]. Średni wiek zachorowania wynosi ok. 29 lat [3, 9]. Około 70–80% przypadków zespołu HELLP występuje w czasie ciąży, głównie w III trymestrze [2, 8]. Średni wiek ciążowy w chwili zachorowania wynosi 30–33 Hbd [3, 5, 9, 10]. Jedynie 20–30% przypadków występuje w okresie połogu, zwykle do 48 godzin po porodzie [2, 8]. U prezentowanej w pracy chorej objawy zespołu HELLP wystąpiły już w 17. tygodniu ciąży, co można wiązać ze współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi, tj. toczeniem rumieniowatym układowym i wtórnym zespołem antyfosfolipidowym. Wiadomo, że wśród kobiet z zespołem antyfosfolipidowym choroba zwykle rozpoczyna się wcześniej, w 2/3 przypadków nawet przed 27. tygodniem ciąży [5, 8, 11].

Najczęstszym objawem zespołu HELLP, występującym nawet u 90% chorych, są bóle brzucha zlokalizowane w nadbrzuszu lub prawym podżebrzu [3, 12]. Rzadziej występują nudności i wymioty [12]. U większości chorych występują objawy stanu przedrzucawkowego, tj. białkomocz i nadciśnienie tętnicze, oraz związane z nim bóle głowy i zaburzenia widzenia [1, 3, 5, 12, 13]. Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie klasycznych objawów klinicznych i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, takich jak

niedokrwistość hemolityczna, podwyższona aktywność aminotransferaz i małopłytkowość [3, 5, 12]. Prezentowana chora zgłaszała typowe dla zespołu HELLP objawy kliniczne, tj. bóle w prawym podżebrzu, nudności i wymioty. Tak jak i u większości chorych, występowały u niej objawy stanu przedrzucawkowego, tj. białkomocz i nadciśnienie tętnicze. W badaniach laboratoryjnych potwierdzono typową dla zespołu HELLP triadę nieprawidłowości.

W zależności od liczby płytek krwi (PLT) w surowicy wyróżnia się trzy postacie zespołu HELLP: ciężką – PLT < 50 tys., umiarkowaną – PLT 50–100 tys., i łagodną – PLT > 100 tys. [1, 5, 6]. U opisanej chorej w kilkukrotnych oznaczeniach stwierdzano liczbę płytek krwi poniżej 50 tys./mm<sup>3</sup>. Na tej podstawie rozpoznano postać ciężką zespołu HELLP. Jest to zgodne z dotychczasowymi obserwacjami mówiącymi o cięższym przebiegu choroby u kobiet z chorobami autoimmunologicznymi, zwłaszcza z zespołem antyfosfolipidowym [5, 8].

Leczenie zespołu HELLP zależy od ciężkości choroby, chorób towarzyszących matki i wieku ciążowego w chwili rozpoznania. Zespół HELLP może być przyczyną poważnych powikłań narządowych, m.in. rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, krwotoków, ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), zaburzeń neurologicznych i ostrej niewydolności nerek [1, 6, 13–15]. Śmiertelność szacuje się na 1–5% kobiet, w postaci ciężkiej może ona sięgać nawet 10% [1, 5, 6, 13, 14]. Wiadomo również, że ryzyko wystąpienia powikłań położniczych jest tym większe, im niższy wiek ciążowy w chwili rozpoznania lub rozwiązania ciąży i jest większe m.in. u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej [3, 5, 6, 15]. W przypadkach zagrożenia życia matki wskazane jest jak najszybsze zakończenie ciąży, niezależnie od wieku ciążowego i dojrzałości płodu [12, 14]. W przypadkach przebiegających bez zagrożenia życia matki można natomiast podjąć próbę leczenia zachowawczego, obejmującego m.in. monitorowanie stanu matki i płodu, leczenie hipotensyjne, profilaktykę drgawek za pomocą siarczynu magnezu, przyspieszenie dojrzewania płuc płodu za pomocą glikokortykosteroidów (GKS – deksametazonu lub betametazonu) oraz u części chorych stosowanie leków przeciwzakrzepowych, immunoglobulin, plazmaferez lub GKS [2, 5, 8, 11, 12, 14, 16].

U prezentowanej chorej poza ciężką małopłytkowością nie występowały inne zmiany zagrażające jej życiu, dlatego też odstąpiono od pilnego zakończenia ciąży i podjęto próbę leczenia zachowawczego. Zastosowano ścisłe monitorowanie chorej i regularne ultrasonograficzne monitorowanie płodu, podano leki hipotensyjne i siarczan magnezu. Z uwagi na współistniejące choroby autoimmunologiczne, tj. toczeń rumieniowaty układowy i zespół antyfosfolipidowy, które u chorej mogły być podłożem zespołu HELLP, w leczeniu stosowano heparynę małocząsteczkową, GKS w wysokiej dawce i dożylnie immunoglobuliny.

Zastosowane leczenie spowodowało ustąpienie objawów klinicznych i stopniową normalizację wyników badań dodatkowych u matki, jednak z powodu wczesnego wieku ciążowego nie pozwoliło na pomyślne zakończenie ciąży.

## Piśmiennictwo

1. Erdemoğlu M, Kuyumcuoğlu U, Kale A, et al. Factors affecting maternal and perinatal outcomes in HELLP syndrome: evaluation of 126 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010; 37: 213-216.
2. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg* 2010; 65: 91-97.
3. Hupucz P, Rigo B, Sziller I, et al. Follow-Up Analysis of Pregnancies Complicated by HELLP Syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21: 519-522.
4. Spiegel J, Ishimori ML, Wallace DJ, et al. The lowest surviving birth weight reported in a systemic lupus erythematosus patient: a review of the literature. *Lupus* 2007; 16: 52-55;
5. Thuong D, Tieulie N, Costedoat N, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:273-278.
6. Yucesoy G, Cakiroglu Y, Bodur H, et al. An analysis of HELLP syndrome cases: does platelet count predict adverse maternal and fetal outcomes in women with HELLP syndrome? *Arch Gynecol Obstet* 2011, 283: 941-945.
7. Serrano F, Nogueira I, Borges A, et al. Primary antiphospholipid syndrome: pregnancy outcome in a portuguese population. *Acta Reumatol Port* 2009; 34: 492-497.
8. Wada Y, Sakamaki Y, Kobayashi D, et al. HELLP syndrome, multiple liver infarctions, and intrauterine fetal death in a patient systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Inter Med* 2009; 48: 1555-1558.
9. Simetka O, Michalec I, Zewdióvá H, et al. Course and delivery outcomes of 34 pregnancies complicated by HELLP syndrom. *Ceska Gynekol* 2010; 75: 242-247.
10. Boomsma JM, van Lingen RA, van Eyck J, et al. Short- and long-term outcome of infants born after maternal (pre)-eclampsia, HELLP syndrome and thrombophilia: a retrospective, cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153: 47-51.
11. Merz WM, Gembruch U. Severe, early-onset hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet (HELLP) syndrome episode with spontaneous remission during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 631-632.
12. Stella CL, Sibai BM. Preeclampsia: Diagnosis and management of the atypical presentation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 381-386.
13. Yildirim G, Gungorduk K, Gul A, et al. HELLP Syndrome: 8 Years of Experience from a Tertiary Referral Center in Western Turkey. *Hypertens Pregnancy* 2010 Sep 7. [Epub ahead of print].
14. Wang YQ, Wang J, Ye RH, et al. Investigation of diagnosis and treatment of hemolysis-elevated liver enzymes-low platelet counts (HELLP) syndrome: clinical analysis of 59 cases. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1273-1277.
15. Gasem T, Al Jama FE, Burshaid S, et al. Maternal and fetal outcome of pregnancy complicated by HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 1140-1143.
16. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, et al. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD008148.