

Haastava synnyttävä: Mitä ovat HELLP, ja HUS/TTP?



Christoffer Wiklund

Anestesi

SASH 29.3.2019

Sidonnaisuudet

- Ei sidonnaisuuksia

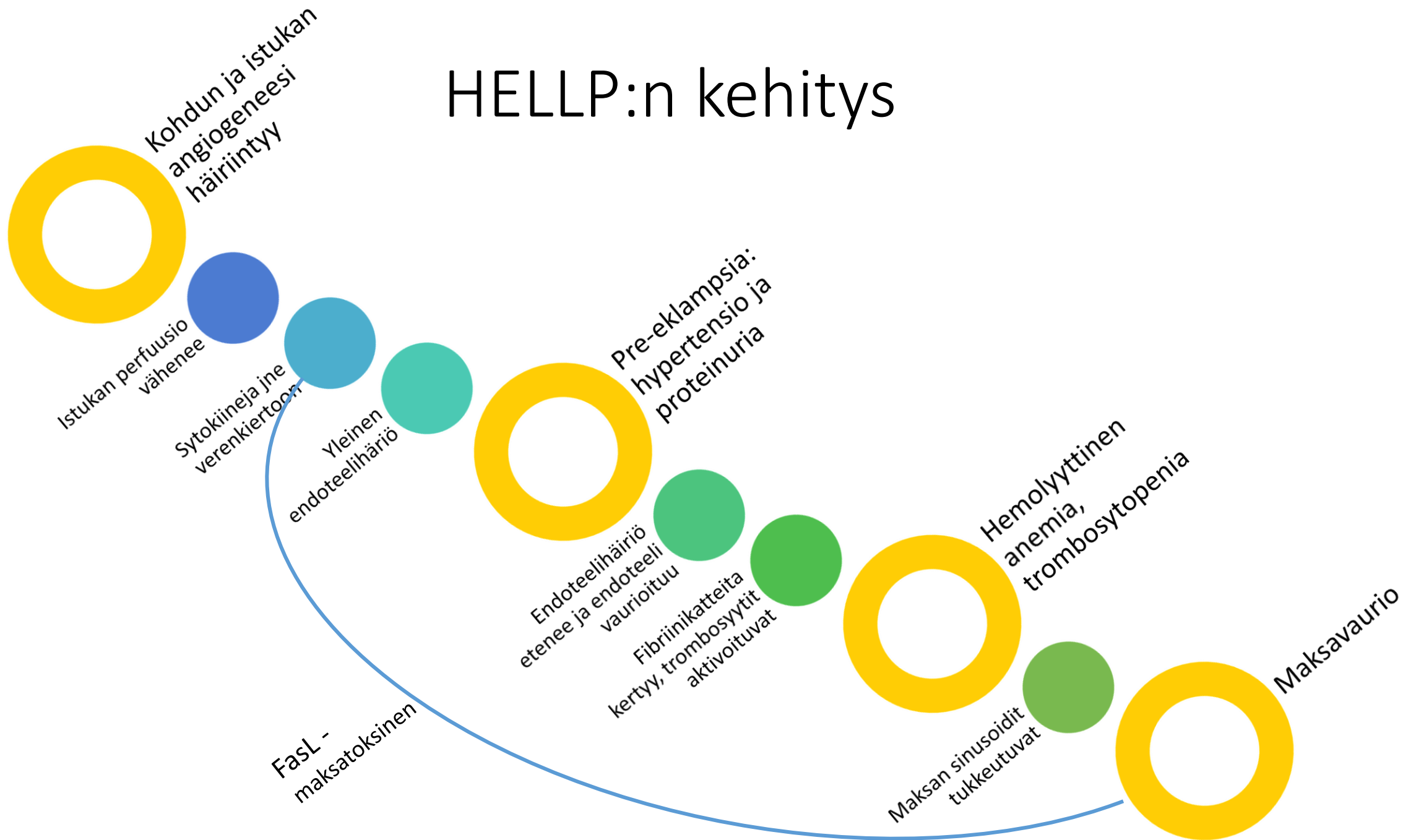
HELLP – Jatkumoa pre-eklampsialle

- Hemolysis
- Elevated
- Liver enzymes
- Low
- Platelets



<https://medcomic.com/medcomic/preeclampsia-pathophysiology/>

HELLP:n kehitys



Pre-eklampsia (=toksemia = raskausmyrkytys)

- Pre-eklampsialla tarkoitetaan (yleensä) kohonneen verenpaineen ja proteinurian esiintymistä yhtäaikaaisesti 20. raskausviikon jälkeen
- Verenpaine on kohonnut noin 3-8% gravidoista (5000) vuosittain
 - 3000 myös proteinuriaa
- HELLP ilmaantuu 0,2-0,8% raskauksista
 - Jos pre-eklampsia, ilmaantuvuus nousee 2-12%
 - n 70% ennen synnytystä, loput synnytyksen jälkeen



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

Pre-eklampsian diagnoosi

Hypertension in Pregnancy

*Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists'
Task Force on Hypertension in Pregnancy*

Verenpaine	RR > 140/90
	Nousu RR _{syst} >30 TAI RR _{diast} >15
JA	
Proteinuria	dU-Prot > 0,3g/vrk
TAI	
Trombositopenia	B-Tromb <100
Munuaisvaurio	P-Krea, P-Uraat
Maksavaurio	P-ALAT, P-ASAT, P-LD
Keuhkopöhö	
Keskushermosto-oire	Päänsärky, näköhäiriöt jne.

Eklampsia

- Raskauskouristus
- Riskinä aivoverenvuoto, sydämenpysähdys
- Mortaliteetti n 3%

HELLP:n Oireet ja löydökset

Huonovointisuus	90%
Pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu ja päänsärky	40-80%
Näköhäiriöt	20%
RR > 160/110	2/3
Proteinuria	>90%

- Vatsakipu yleensä oikea yläkvadrantti/epigastrium
- RR vain lievästi koholla: 15%
- Proteinuriaa ei esiinny: 6%

Viimeisen kolmanneksen (vko 28->) aikana esiintyvä pahoinvointi ja vatsakipu

-> Aina epäily HELLP-oireyhtymästä

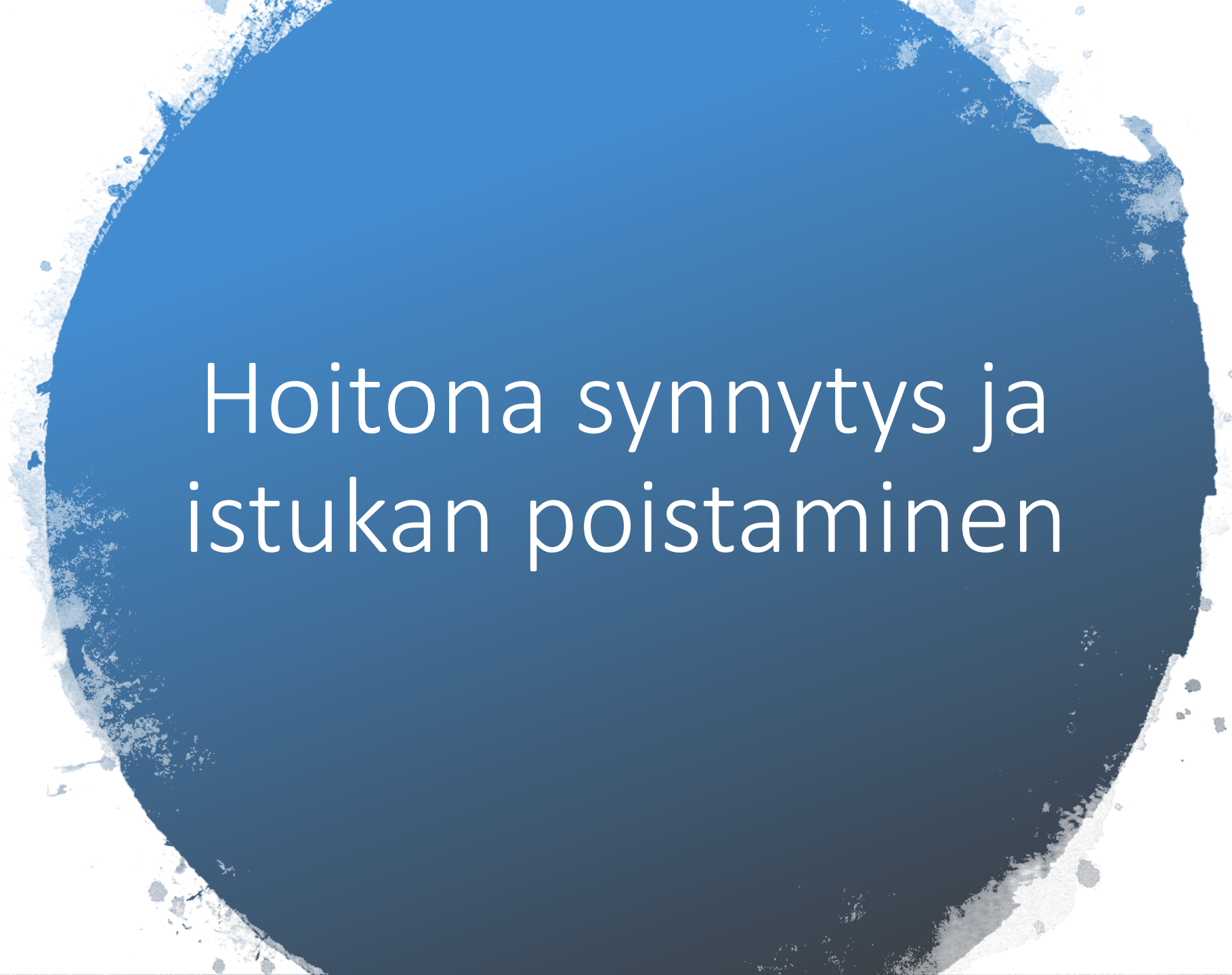
Taulukko 1. HELLP-oireyhtymän diagnostiset kriteerit Martinin (8) ja Sibain (10) mukaan, siteerattu Ahosen ja Nuutilan perusteella (9).

HELLP-luokka	Mississippin luokitus	Tennesseen luokitus
Luokka 1	Trom $\leq 50 \times 10^9/l$ ASAT tai ALAT $\geq 70 U/l$ LD $\geq 600 U/l$	Tromb $\leq 100 \times 10^9/l$ ASAT $\geq 70 U/l$ LD $\geq 600 U/l$ Poikkeava sivelyvalmiste
Luokka 2	Trom $> 50 \times 10^9/l, \leq 100 \times 10^9/l$ ASAT tai ALAT $\geq 70 U/l$ LD $\geq 600 U/l$	N/A
Luokka 3	Trom $> 100 \times 10^9/l, \leq 150 \times 10^9/l$ ASAT tai ALAT $\geq 40 U/l$ LD $\geq 600 U/l$	N/A
Partiaallinen HELLP	Vaikea pre-eklampsia-eklampsia ja 2/3 HELLP:in laboriokriteereistä täyttyy	N/A

- Trombosytopenia viittaa aktiivisuuteen ja kulutukseen
- Kohonneet maksa-arvot viittaavat maksavaurioon
- Kohonnut laktaattidehydrogenaasi viittaa epäspesifisti elin/kudosvaurioon
 - Käytetään kuitenkin hemolyysin osoittamiseksi
- Sivelyvalmisteesta etsitään merkkejä punasolujen pilkkoutumisesta

D Roberts and J Burthem,
<https://www.gponline.com/haematology-pre-eclampsia-hellp/haematology/article/1101448>

Wiklund ja Sarvela, Finnanest 2018, Martin J Gynaecol Obstet 201; 121:202-207, Sibai Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 501-509, Ahonen ja Nuutila Duodecim 2012; 128: 569-577.



Hoitona synnytys ja
istukan poistaminen

Anestesian anto HELLP-oireyhtymässä

- N 60% HELLP-tapauksista päätyy sektioon
- Neuraksiaalinen anestesia on ensisijainen anestesiamenetelmä
 - Trombosyyttirajat tulossa alas, käytännössä vielä 100×10^9
 - Lisäksi TT, APTT, fibrinogeeni normaalit

Yleisanestesia vai epiduraali/spinaali?

- Trombosytopenia+koagulopatia -> spinaali/epiduraalihematooman riski
- Vaikea pre-eklampsia ja hypertensio -> aivoverenvuodon riski
- Raskaus + lisääntynyt turvotus -> vaikean intubaation riski
- Kertaspinaali mieluummin kuin epiduraali?

Eklampsian estäminen

- Magnesiumsulfaatti-infuusio
 - Latausannos 5g i.v. 20-30 min aikana
 - Infuusio 1-2g/h
 - Kouristuksen hoito: 5g i.v. 3-6 min aikana
- Bentsodiatsepiinit tarvittaessa
 - Diatsepaami 10mg iv/pr
- MgSO_4 jatkuu toimenpiteen ajan sekä postoperatiivisesti 24h
 - Liittyy toksisiteetin riski kun $\text{P-Mg} > 3,5\text{mmol/l}$
 - Happisaturaatio, hengitystaajuus, patellarefleksien seuranta
 - Akuuttiin toksisiteettiin 1g Kalsiumglukonaattia



Verenpaineen hoito

- Verenpainetavoite 140-150/80-100mmHg
- RR_{syst} > 180mmHg lisää merkittävästi aivoverenvuodon riskiä
- Anestesian aikana erityistä huomiota kiinnitettävä intubaatiovaiheeseen
 - Labetaloli, fentanyyli, alfentaniili, remifentaniili, esmololi

Nestehoito

- Keuhkoödeema on yleinen kuolleisuutta ja tehohoitoa lisäävä tekijä
 - Assosioituu >5500ml nesteylimäärään
- Tarkkana nesteenannon kanssa kun diureesi hiipuu

Verituotteiden anto

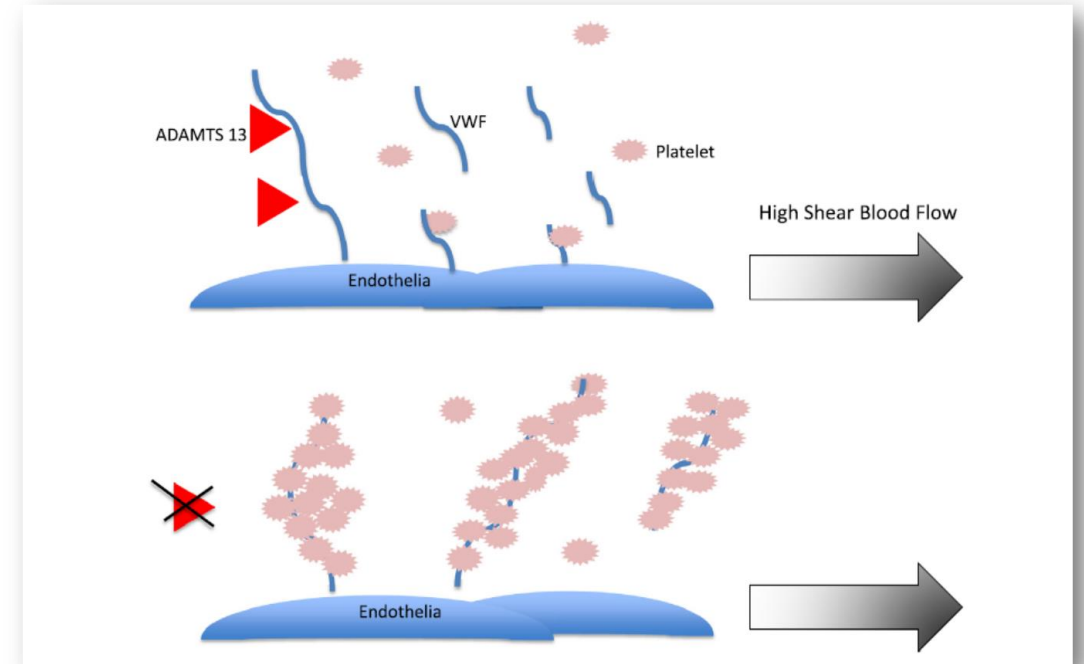
- Hb-tavoite $>70\text{g/l}$
 - Punasoluilla taipumus hajota – varauduttava tavallista suurempaan punasolujen antomäärään
- Trombosyyttitavoitteet
 - Alatiesynnytyksessä $>20 \times 10^9/\text{l}$
 - Sektiossa $>50 \times 10^9/\text{l}$

Taulukko 3. Komplikaatioiden esiintyvyys Sibain (4) ja Martinin (5, 27) mukaan, siteerattu Ahosen ja Nuutilan perusteella (9).

DIC	15–21 %
Keuhkopöhö	6–22 %
Hematuria	10 %
Munuaisten vajaatoiminta	3–8 %
Istukan ennenaikainen irtoaminen	9–16 %
Aivoinfarkti, kallonsisäinen verenvuoto, tajuttomuus	2 %
Kortikaalinen sokeus, verkkokalvon irtauma, lasiaisverenvuoto	1 %
Maksan verenvuoto tai -ruptuura	1 %
Infektiot	43 %

Entä TTP

- Tromboottinen trombositopeeninen purppura (TTP)
 - Kongenitaalinen / immunologinen
 - ADAMTS13 matala
 - -> vWF multimeerit ↑
 - -> mikrotrombit ja pääte-elinvaurio
 - Erittäin harvinainen <1:100 000



L. Neave, M. Scully / Transfusion Medicine Reviews 32 (2018) 230–236

Entä HUS

- Atyyppinen Hemolyyttis-Ureeminen Syndrooma (aHUS)
- = Complement Mediated HUS (CM HUS)
- Komplementin oikotiereitin yliaktivaatio
 - -> membraaneja tuhoavan kompleksin (MAC) ylimäärä
 - -> endoteelin ja trombosyyttien aktivaatiota, trombeja ja pääte-elinvaurio
- Erittäin harvinainen <1:100 000

Eri sairaudet, oireet samantapaiset

Table 4 Frequency of Various Signs and Symptoms Among Imitators of Pre-eclampsia–Eclampsia

Signs and Symptoms	HELLP Syndrome	AFLP	TTP	HUS	Exacerbation of SLE
Hypertension	85%	50%	20-75%	80-90%	80% w/APA/nephritis
Proteinuria	90-95%	30-50%	with hematuria	80-90%	100% w/nephritis
Fever	Absent	25-32%	20-50%	?*	Common during flare
Jaundice	5-10%	40-90%	Rare	Rare	Absent
Nausea/vomiting	40%	50-80%	Common†	Common	Only w/APA‡
Abdominal pain	60-80%	35-50%	Common	Common	Only w/APA
Central nervous system	40-60%	30-40%	60-70%	?	50% w/APA

*?, values not reported.

†Common, reported as the most common presentation.

‡APA, antiphospholipid antibodies ± catastrophic antiphospholipid syndrome.



Eri sairaudet, löydökset samantapaiset

Table 5 Frequency and Severity of Laboratory Findings Among Imitators of Pre-eclampsia–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)	≥ 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

*Abbreviations: APA, antiphospholipid antibodies; DIC, Disseminated intravascular coagulopathy; VW, von Willebrand; SLE, systemic lupus erythematosus; LDH, lactic dehydrogenase.

†Levels < 100 IU/L.



TTP/aHUS

- TTP:ssä hoitona plasmafereesi
 - Etenkin mikäli HELLP ei osoita paranemisen merkkejä 24-48h synnytyksestä
- aHUS
 - Kortikosteroidit
 - Eculitsumabi
 - Hemodialyysi
- Tarvittaessa HELLP:n lisähoitona kortisoni, dialyysi, plasmafereesi

HELLP?

- 29,v G2P1, H37
- 1 pv ajan lievää pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua oik yläkvadrantissa, päänsärkyä
- Rrsyst > 160mmHg, virtsan stix prot 1+
- Lab
 - HKR 30%
 - Tromb $17 \times 10^9/l$
 - Krea $80 \mu\text{mol/l}$
 - ASAT 120 U/l
 - LD 6600 U/l

- HELLP-diagnoosi
- Hoitona
 - Deksametasoni, verenpaineen alentaminen, magnesium, trombosyytit
 - Sektio 6h sisällä, ongelmaton
- Postop teho-osastolle
 - Uhkaava keuhkopöhö, annettu furosemidia
 - Lab 12h leikkauksesta
 - Tromb $24 \times 10^9/l$
 - LD 24000 U/l
 - ASAT 407 U/l
 - ALAT 128 U/l
 - Urea 10,1
 - Ei koagulaatiohäiriön merkkejä
 - Krea $141 \mu\text{mol/l}$, anuria

- 32h leikkauksesta hengenahdistuksen ja hypotension kautta sydämenpysähdykseen
- Avauksessa todettu ADAMTS13: 4%
- Diagnoosiksi saatiin TTP

Rehberg et al *TTP as HELLP Syndrome Late in Pregnancy*
OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Kiitos



Christoffer Wiklund
LL, erikoistuva lääkäri
HYKS ATeK, Jorvin sairaala
christoffer.wiklund@hus.fi



Johanna Sarvela
LT, erikoislääkäri
HYKS ATeK, Jorvin sairaala
johanna.sarvela@hus.fi

HELLP-oireyhtymä

HELLP-oireyhtymä on harvinainen pre-eklampsian komplikaatio, joka voi johtaa äidin ja sikiön kuolemaan. HELLP on lyhennetty sanoista Hemolysis, Elevated Liver enzymes ja Low Platelets, ja lyhenne kuvastaa oireyhtymän ilmentymistä sekä diagnostisia kriteereitä.

http://www.finnanest.fi/files/wiklund_sarvela_hellp.pdf