

HELLP Syndrome, Acute Fatty Liver of Pregnancy, and Fatty Acids Oxidation Defects

ARTICLE INFO

Article Type

Case Report

Authors

Shafeghati Y.* MD

How to cite this article

Shafeghati Y. HELLP Syndrome, Acute Fatty Liver of Pregnancy, and Fatty Acids Oxidation Defects. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2017;1(4):187-190.

ABSTRACT

Patient Information Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelet count (HELLP) syndrome is one of the common and important complications of pregnancy. Also, Acute Fatty Acid Liver of Pregnancy (AFLP) is a very severe and less common complication in pregnancy with high mortality rate. In Fatty Acids Oxidation Defects (FAODs), patients cannot metabolize fatty acids. Asymptomatic carrier mothers are at higher risk for one of these diseases. A 33-year-old pregnant woman at the 22nd week of pregnancy with a 2-day history of abdominal pain, headache, blurred vision, and vomiting was referred to the hospital emergency room and hospitalized there. The patient was an agitated at the time of admission. She was worked up with the impairment of sensation, jaundice, high blood pressure, and proteinuria with the suspicion of HELLP syndrome. The patient had high LDH, high SGOT levels, and very low platelets, and despite the onset of medical and preventive measures, the embryo was aborted 24 hours later. In later maternal assessments, a genetic-metabolic disorder was diagnosed from the group of oxidation disorders of fatty acids.

Conclusion FAODs in mitochondria are a group of genetic and metabolic diseases that are transmitted through the autosomal recessive inheritance pattern. These disorders in mothers who are heterozygous for this disease have important side effects such as severe preeclampsia, AFLP, and HELLP syndrome. These diseases are relatively common and should be taken into account in pregnancies at risk.

Keywords HELLP Syndrome; Acute Fatty Liver of Pregnancy; Fatty Acid Oxidation Defects; Metabolic Disease

*"Sarem Fertility and Infertility Research Center (SAFIR)" and "Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital", Tehran, Iran

Correspondence

Address: Sarem Women's Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111
Phone: +98 (21) 44670888
Fax: +98 (21) 44670432
yshafagh@gmail.com

Article History

Received: April 33, 2016

Accepted: September 20, 2016

ePublished: November 15, 2017

CITATION LINKS

[1] Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy [2] Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy [3] It has been a great ride: The history of HELLP syndrome [4] Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome [5] Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome [6] Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child [7] Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis [8] Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation [9] Metabolic disorders clinical and molecular Persian

سندروم HELP، کبد چرب حاد حاملگی AFLP و نقایص اکسیداسیون اسیدهای چرب

یوسف شفقتی* MD

"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم، پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم"، تهران، ایران

چکیده

مشخصات بیمار: سندروم هِلپ (HELLP) یکی از عوارض بسیار شایع و مهم حاملگی است. کبد چرب حاد حاملگی (AFLP) هم یک عارضه بسیار شدید و کمتر شایع در دوران بارداری است که با مرگ‌ومیر بسیار بالا همراه است. در بیماری اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب (FAODs)، نیز مبتلایان قادر به تجزیه و متابولیسم اسیدهای چرب نیستند. مادرهای ناقل بدون علامت در مورد یکی از این بیماری‌ها، در خطر بیشتری قرار دارند. زن باردار ۳۳ ساله‌ای در هفته ۲۲ بارداری با سابقه ۲ روز درد شکم، سردرد، تاری دید و استفراغ به اورژانس بیمارستان مراجعه و بستری شد. بیمار در زمان بستری آئینه بوده، اختلال حواس، زردی، فشار خون بالا و پروتئینوری داشت و با شک به سندروم هِلپ مورد Workup قرار گرفت. در آزمایشات، LDH بالا، SGOT بالا و پلاکت بسیار پایین نیز داشت و با وجود شروع اقدامات درمانی و پیشگیریانه، ۲۴ ساعت بعد جنین سقط شد. در ارزیابی‌های بعدی مادر، اختلال ژنتیک-متابولیک از گروه اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب تشخیص داده شد.

نتیجه‌گیری: اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب (FAODs) در میتوکندری‌ها، گروهی از بیماری‌های ژنتیک و متابولیک هستند که با الگوی وراثت مغلوب اتوزومی منتقل می‌شوند. این اختلالات در مادرانی که برای این بیماری هتروزیگوت هستند، عوارض مهمی مثل پره‌اکلامپسی شدید، کبد چرب حاد حاملگی (AFLP) و سندروم هِلپ را به دنبال دارد. این بیماری‌ها نسبتاً شایع هستند، بنابراین در بارداری‌های در معرض خطر باید مورد توجه قرار گیرند.

کلیدواژه‌ها: سندروم هِلپ، کبد چرب حاد حاملگی، اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۱/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۶/۳۰

*نویسنده مسئول: yshafagh@gmail.com

مقدمه

مدت‌زمان طولانی است که متخصصان مامایی متوجه شدند، در مادران بارداری که دچار پره‌اکلامپسی هستند گاهی نشانه‌های همولیز، افزایش آنزیم‌های کبدی و ترومبوسیتوپنی بروز می‌کند^[1]. سال‌ها بعد این نشانه‌ها یک عارضه جدا از پره‌اکلامپسی شناخته شد و با توجه به علایم سه‌گانه (تریاد) آن را سندروم هِلپ (HELLP) نامیدند^[2, 3]. در حال حاضر سندروم هِلپ را یک واریانت شدید از پره‌اکلامپسی یا عارضه آن فرض می‌کنند^[4]. برای تشخیص نوع کامل سندروم هِلپ، نیاز به حضور هر سه جزء علایم است. اگر مادر بارداری فقط یک یا دو علامت را داشت، به نوع ناکامل بیماری دچار است^[5, 6].

سندروم هِلپ یک عارضه شدید است که فرم کامل آن با مرگ‌ومیر بالا برای مادر و جنین همراه است. طیف وسیعی از عوارض ممکن است بروز کرده و چالش‌های جدی در تشخیص، درمان و مدیریت روش زایمان را سبب شود^[7]. تشخیص سریع و درمان به‌موقع سندروم هِلپ بسیار حیاتی و پیامد آن از نظر سلامت مادر و جنین اطمینان‌بخش است.

بیمار و روش‌ها

زن باردار ۳۳ ساله‌ای که برای بار سوم حامله شده بود در هفته ۲۲ بارداری با سابقه ۲ روز درد شکم، سردرد، تاری دید و استفراغ به اورژانس بیمارستان مراجعه و بستری شد. مادر بیمار اظهار کرد که

دانشنامه صرم در طب باروری

بیمار چند ساعت قبل دچار یک حمله شبیه به تشنج هم شده است. در سابقه شخصی و فامیلی بیمار نکته قابل توجهی وجود نداشت. هنگام بستری بیمار آریتمه و دچار اختلال حواس بود. فشار خون ۱۰۵/۶۰ میلی‌متر جیوه، ضربان قلب ۱۰۷ تپش در دقیقه، تعداد تنفس ۱۸ در دقیقه، حرارت بدن ۳۷ درجه سانتی‌گراد و قند خون اندازه‌گیری شده با گلوکومتر ۶۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. در معاینه قلب و ریه نکته‌ای وجود نداشت. معاینه شکم نرمال بود، رحم تا حدود ناف بالا آمده بود، خونریزی واژینال نداشت، یرقان در چهره و چشم‌های بیمار مشهود بود و در ادرار با نوار ۴+ پروتئین مشاهده شد. با شک به سندروم هِلپ آزمون‌های ضروری درخواست شد. لاکتات دهیدروژناز (LDH) بیش از ۷۰۰ U/L و آسپاراتات آمینوترانسفراز (SGOT) حدود ۱۸۰ U/L بود. شمارش پلاکت‌ها در خون محیطی به شدت کاهش یافته و کمتر از ۱۰۰ هزار در میلی‌لیتر خون بود. برای کنترل فشار خون، منیزیم و لابتالول (Labetalol) وریدی تجویز و ۲ واحد پلاکت تزریق شد. بیمار برای ۲۴ ساعت تحت نظر قرار گرفته و متأسفانه روز بعد جنین، سقط شد.

بحث

سندروم هِلپ یک بیماری مولتی‌سیستمیک است و تریاد مشخص آن، آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (Hemolytic anemia)، اختلال در عملکرد کبد با افزایش آنزیم‌های کبدی (Elevated Liver enzymes) و کاهش تعداد پلاکت‌ها (Low Platelet count) است.

سندروم هِلپ برای اولین بار در سال ۱۹۸۲ میلادی، به وسیله وینستین^[2] شرح داده شد. از ویژگی‌های بیماری مرگ‌ومیر بالای مادران و نوزادان و فراوانی آن در بارداری‌ها و به‌خصوص همراهی آن با پره‌اکلامپسی و اکلامپسی است. این بیماری در سه‌ماهه سوم بارداری و به‌خصوص در خانم‌های سفیدپوست بالای ۲۵ سال شایع است.

در مورد اتیولوژی و پاتوژنز بیماری اطلاع دقیقی وجود ندارد. تصور می‌شود تشکیل غیرطبیعی بافت جفت ممکن است سبب ایسکمی جفت و تولید مواد سمی در گردش خون شود و آن هم آسیب به سلول‌های آندوتلیالی در گردش خون را سبب شود. این آسیب‌ها احتمالاً سبب تنگی عروق در ارگان‌های مختلف، فعال شدن سیستم انعقادی، افزایش نفوذپذیری کاپیلرها، فعال شدن پلاکت‌ها و مصرف آنها در عروق ریز و در نتیجه سبب نشانه‌های افزایش فشار خون، پروتئینوری، اِدم و ترومبوسیتوپنی می‌شوند.

تشخیص افتراقی سندروم هِلپ: ممکن است سندروم هِلپ با هیپاتیت‌های ویروسی، کلانژیت و بعضی بیماری‌های حاد دیگر مثل کوله‌سیستیت، عفونت ادراری به‌خصوص پیلونفریت، گاستریت، زخم معده و پانکراتیت حاد اشتباه شود.

بیماری‌های دیگری مانند ایمون ترومبوسیتوپنیک پورپورا (ITP)، کبد چرب حاد حاملگی (AFLP)، سندروم همولیتیک اورمیک (HUS)، پورپورا ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) و لوپوس سیستمیک (SLE) هستند که کمتر شایع‌اند، ولی ممکن است سندروم هِلپ را تقلید کنند. اغلب این بیماری‌ها هم با مرگ‌ومیر بالا در مادران و سیکل‌های شدید و طولانی همراه هستند. این بیماری‌ها ممکن است با سندروم هِلپ اشتباه شوند. بررسی دقیق برای تشخیص صحیح ضروری است، زیرا درمان‌های متفاوتی دارند.

برخی نشانه‌های بالینی AFLP اگر چه با سندروم هِلپ همپوشانی دارند، ولی دو بیماری با هم از نظر بالینی و بیوشیمیایی کاملاً

سندروم HELP، کبد چرب حاد حاملگی AFLP و نقایص اکسیداسیون اسیدهای چرب ۱۸۹
قبل از هفته ۲۴ بارداری بروز کرده باشد، بهترین گزینه ختم بارداری
است.

رابطه اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب (FAODs) با سندروم هلیپ: اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب (FAODs) میتوکندری‌ها، گروهی از بیماری‌های ژنتیک و متابولیک هستند که با الگوی وراثت مغلوب اتوزومی منتقل می‌شوند. نوزادان مبتلا به FAODs معمولاً دچار نشانه‌های هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک، اسیدوز متابولیک، نارسایی کبد همراه با هپاتومگالی، کاردیومیوپاتی و نارسایی قلب می‌شوند. نشانه‌های دیررس این بیماری‌ها شامل میوپاتی‌های ایپیزودیک، نوروپاتی، رتینوپاتی و آریتمی قلبی است. یکی از نشانه‌های مهم این گروه از بیماری‌ها، سندروم مرگ ناگهانی و بدون علت در هر سنی است. بعضی از FAODs با وقفه رشد جنین در داخل رحم (IUGR) و زایمان نارس همراه هستند. در مادرانی که برای این بیماری‌ها هتروزیگوت هستند، عوارض مهمی مثل پره‌اکلامپسی شدید، کبد چرب حاد حاملگی (AFLP) و سندروم هلیپ پدیده‌های بسیار شایعی هستند.

این بیماری‌ها (FAODs) نسبتاً شایع هستند. تشخیص قبل از بروز نشانه‌ها و عوارض اهمیت ویژه‌ای دارد و می‌تواند از مرگ‌میر مادر و نوزاد پیشگیری نماید. در حال حاضر با غربالگری متابولیک نوزادان با تکنیک تاندوم مس اسپکترومتری (MS/MS)، اکثر این بیماری‌ها را می‌توان تشخیص داد. از این گروه بیماری‌ها به‌خصوص اختلال و نقص ۳- هیدروکسی‌آسیل-CoA- دهیدروژناز زنجیره بلند (LCHAD)، کمبود آسیل-CoA- دهیدروژناز زنجیره کوتاه (SCAD) یا نقایص پروتئین سه‌کاره میتوکندریایی (MTP) بیشتر سبب عارضه سندروم هلیپ در مادران باردار می‌شوند[۹].

مادران هتروزیگوتی که جنین مبتلای هموزیگوت به یکی از این بیماری‌ها را حمل می‌کنند، ممکن است به‌دلیل عبور متابولیت‌های توکسیک از طرف جنین به مادر، دچار نشانه‌های سندروم هلیپ شوند. علت این پدیده این است که در جنین به‌دلیل وجود جهش‌های هموزیگوت اسیدهای چرب ناقص متابولیزه می‌شوند و چون مادر ناقل هتروزیگوت همان جهش است، نمی‌تواند متابولیت‌های انباشته‌شده را به‌طور کامل دفع نماید، در نتیجه این مواد اثرات توکسیک خود را در کبد و سایر نسوج اعمال می‌کنند.

نتیجه‌گیری

اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب (FAODs) در میتوکندری‌ها، گروهی از بیماری‌های ژنتیک و متابولیک هستند که با الگوی وراثت مغلوب اتوزومی منتقل می‌شوند. یکی از نشانه‌های مهم این گروه از بیماری‌ها، سندروم مرگ ناگهانی و بدون علت در هر سنی است. بعضی از اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب با وقفه رشد جنین در داخل رحم (IUGR) و زایمان نارس همراه هستند. در مادرانی که برای این بیماری‌ها هتروزیگوت هستند، عوارض مهمی مثل پره‌اکلامپسی شدید، کبد چرب حاد حاملگی (AFLP) و سندروم هلیپ پدیده‌های بسیار شایعی هستند. این بیماری‌ها (FAODs) نسبتاً شایع هستند، بنابراین در بارداری‌های در معرض خطر، توجه خاص به این عارضه ضروری است.

تشکر و قدردانی: موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.

تاییدیه اخلاقی: موردی گزارش نشده است.

تعارض منافع: موردی وجود نداشته است.

منابع مالی: منابع مالی پژوهش حاضر توسط پژوهشکده

متفاوت هستند. AFLP معمولاً بین هفته ۳۰ تا ۳۸ حاملگی بروز می‌کند. بیماران سابقه ۱ تا ۲ هفته کوفتگی، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، درد ناحیه اپیگاستر یا سمت راست بالای شکم، سردرد و یرقان را ذکر می‌کنند. فشار خون بالا و پروتئینوری معمولاً وجود ندارد. در بررسی‌های بیشتر، افزایش غلظت خون، اسیدوز متابولیک، نارسایی حاد کبد و درجانی از انعقاد درون‌رگی منتشر (DIC) با شمارش پلاکت در حد طبیعی یا کمی کاهش‌یافته، طولانی‌شدن زمان پروترومبین (PT) و مدت‌زمان ایجاد لخته در خون (PTT)، کاهش غلظت فیبرینوژن و آنتی‌ترومبین سرم، لوکوسیتوز، افزایش کراتینین و اسیداوریک، آمونیاک، آنزیم‌های کبدی مثل آلکالین فسفاتاز، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و بیلی‌روبین یافته‌های تکمیلی همراه هستند. کاهش قند خون و طولانی‌شدن زمان پروترومبین سبب افتراق AFLP از سندروم هلیپ می‌شود. سونوگرافی کبد نشان‌دهنده افزایش اکوژنیسیته کبدی است. اگر شرایط انعقاد خون اجازه دهد بیوپسی کبد اندیکاسیون خواهد داشت[۸].

عوارض مهم AFLP شامل خونریزی گوارشی، نارسایی حاد کلیه‌ها و پانکراتیت است. اکثر مادران باردار یک تا ۴ هفته بعد از زایمان بهبود می‌یابند، ولی بیماری ممکن است در بارداری بعدی تکرار شود.

عوارض سندروم هلیپ: این سندروم با عوارض متنوع و مهمی در مادر، جنین و نوزاد همراه است. عوارض شایع در مادر شامل پره‌اکلامپسی و اکلامپسی، دکولمان جفت، انعقاد درون‌رگی منتشر (DIC)، نارسایی حاد کلیه، اِدم ریه و مغز، هماتوم زیرکپسول کبد یا پارگی آن، دکولمان رتین خونریزی مغز و گاهی مرگ مادر باردار است. از عوارض شایع در جنین‌ها و نوزادان می‌توان به موارد محدودیت رشد داخل رحمی، زایمان نارس، سندروم دیسترس تنفسی نوزاد (RDS)، ترومبوسیتوپنی و مرگ پری‌ناتال اشاره کرد.

درمان مادران باردار مبتلا به سندروم هلیپ: به‌طور کلی برای مدیریت درمان مادران باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید و سندروم هلیپ اگر سن جنین ۳۴ هفته یا بیشتر باشد مناسب‌ترین گزینه زایمان و ختم بارداری است. اگر سن جنین بین ۲۷ تا ۳۴ هفته باشد، پس از ۴۸ ساعت ارزیابی اولیه و تثبیت شرایط مادر و درمان کورتیکواستروئید کوتاه‌مدت برای زایمان اقدام می‌شود. اگر سن جنین کمتر از ۲۷ هفته باشد درمان محافظه‌کارانه طولانی‌تری (بیش از ۴۸ تا ۷۲ ساعت) معمولاً لحاظ می‌شود.

درمان مادران باردار مبتلا به سندروم هلیپ: قدم اول ارزیابی دقیق شرایط بیمار است و سپس بررسی شرایط بالینی مادر، سن حاملگی با اولتراسوند، بعد از انجام موارد بالا، شرایط شروع زایمان و وضعیت گردن رحم مورد بررسی قرار می‌گیرد.

قدم دوم انجام آزمون‌های آزمایشگاهی شامل شمارش کامل خون، شمارش پلاکت، آزمایش‌های انتقادی زمان پروترومبین و مدت‌زمان ایجاد لخته در خون، اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی، LDH و هاپتوگلوبین و آنالیز ادرار، اندازه‌گیری فشار خون، سونوگرافی جنین و بررسی قلب و عروق جفت و جنین با داپلر، تجویز مایعات و الکترولیت‌ها، داروهای ضدفشار خون (لابتالول یا نیفدپین) و تجویز سولفات منیزیم برای پیشگیری از تشنج است. در قدم سوم کنترل علائم حیاتی و رعایت تعادل مایعات بسیار حیاتی است.

اغلب انجام زایمان فوری توصیه نشده است، ولی تقریباً همه توافق دارند که ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از درمان با استروئیدها، زایمان ترجیحاً به‌روش طبیعی یا سزارین انجام شود. اگر سندروم هلیپ

سلولی - مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم تامین شده است.
سهم نویسندگان: یوسف شفق‌تی (نویسنده اول)، تمام امور مربوط
 به مقاله توسط ایشان انجام شده است (۱۰۰٪).

منابع

(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(2):460-4.
 5- Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol.* 2004;31(4):807-33.
 6- Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):914-34.
 7- Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(6):1473-8.
 8- Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(3):191-8.
 9- Shafeghati Y, Sarkheil P. Metabolic disorders clinical and molecular Persian. Tehran: Sarem Book; 2014. pp. 109-208. [Persian]

1- Pritchard Ja, Weisman R Jr, Ratnoff Od, Vosburgh Gj. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med.* 1954;250(3):89-98.
 2- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142(2):159-67.
 3- Weinstein L. It has been a great ride: The history of HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 1):860-3.
 4- Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP