

نشانگان هِلپ^۱ و گزارش یک مورد آن

دکتر محمد حیدری گرجی *

چکیده

مقاله حاضر معرف یک بیمار ۲۵ ساله است که با تظاهرات هموراژیک شدید و اختلال عملکرد کلیوی در اثر بروز اختلالات میکروآنژیوپاتیکی در زمینه مسمومیت حاملگی از بیمارستان قائم (عج) علی آباد به مرکز آموزشی درمانی پنجم آذرگران ارجاع و با داشتن شواهدی از «همولیز، افزایش آنزیم‌های کبدی و کاهش شمار پلاکت‌ها» با تشخیص نشانگان هِلپ (HELLP) تحت مراقبت قرار گرفت. مجموعه تظاهرات بالینی بیمار ظرف یک هفته و یافته‌های آزمایشگاهی ظرف سه هفته به وضعیت طبیعی برگشت نموده است. هدف از گزارش این مورد علاوه بر توجه دادن به اهمیت تشخیص و درمان این بیماری، تأکید بر ضرورت و اهمیت استفاده از نظام ارجاع در مراکز بهداشتی و آشنایی پرستل رده‌های مختلف بهداشتی درمانی در کنترل حاملگی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: همولیز - تست‌های کبدی - کاهش پلاکت‌های خونی - کاهش ادرار - آنمی - هموراژی -

مسمومیت حاملگی

1- HELLP Syndrome : Hemolysis, Elevated Liver Enzymes , Low Platelet count

مقدمه

فشارخون بالا (۱۷۰/۹۰ میلی مترجیوه) به مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان ارجاع داده شد.

بیمار یک هفته قبل از ارجاع، مصادف با اواخر دوره حاملگی (MP=۵) به علت بروز ناگهانی سردرد، استفراغ، درد اپی گاستر به پزشک روستا مراجعه نموده و به علت فشار خون بالا تحت درمان قرار گرفت. حدود بیست و چهار ساعت بعد در منزل زایمان نموده و متعاقب آن به هماتمز، سرگیجه، هذیان و تشنج دچار، که بلافاصله به بیمارستان قائم ارجاع داده شد. در بیمارستان، درمان با سولفات منیزیم، هیدرولازین و ترانسفوزیون خون انجام ولی به علت وخیم شدن وضع بیمار و پاسخ آزمایشها (Hb پایین، urea بالا و $Plt=80/1000$) و کاهش برون داد ادراری به گرگان اعزام گردید.

نشانه‌های حیاتی هنگام ورود، شامل $T=39^{\circ}$ ، $BP=170/90$ mmhg، $HR=107/min$ ، $RR=24/min$ شدند.

بیمار، گیج و دچار خونریزی نسبتاً شدید و عملکرد قلب و ریه در حدود طبیعی بود. مراقبت‌های لازم به همراه دستورات دارویی شامل دیورتیک *Ceftizoxim*، *Furosemid*، *Enalapril*، *AI (OH)*، *Anti H2*، تزریق *FFP*، پلاکت و سلول قرمز انباشته (*Packed Red Cell*) (پس از نمونه‌گیری) انجام گرفت.

در طی روزهای بستری، آزمایشها، پرتونگاری ریه، سونوگرافی کامل شکم و کلیه‌ها، نوار قلب، طبق مشخصات ثبت شده در جدول ذیل و نیز مشاوره تخصصی انجام شد. در مجموع، یافته‌های تصویری و نوار قلب، و برخی آزمایش‌های

نشانگان هلمپ^۱ (*HELLP*) شکل نسبتاً شدید و خطیر از عوارض مسمومیت حاملگی است که در اثر میکروآنژیوپاتی حاصل از صدمه آندوتلیوم، رسوب فیبرین، تجمع پلاکت‌ها و احتمالاً افزایش مصرف فاکتور ۸ و انسداد عروق به ویژه در کلیه و کبد بروز می‌کند. این وضعیت به آنمی همولیتیک ناشی از *Red cell Fragmentation syndrome*، آنمی، کاهش پلاکت‌های خون^۲، هموراژی، اختلال عملکرد کلیوی و کبدی منجر می‌شود (۱ و ۲ و ۳).

وقوع آن در سه ماهه سوم حاملگی (عمدتاً هفته ۳۲-۳۴) و بعضاً متعاقب زایمان در زمینه مسمومیت خفیف و شدید حاملگی^۳ حاصل می‌گردد. خطر بیماری‌زایی و مرگ و میر بالا (۳ و ۴ و ۲) و شانس عود مجدد این نشانگان با توجه به احتمال نسبتاً زیاد عود مجدد مسمومیت خفیف حاملگی (پره‌اکلامپسی، ۱۹/۵-۲۵/۹ درصد) و اکلامپسی (۲۱/۹-۴۶ درصد) در یکی از بررسی‌ها (۵)، متصور می‌باشد به طوری که در یک مطالعه ۳ درصد (۴) و در سایر مطالعات تا ۵ درصد، عود آن گزارش شده است (۵). ضمناً شیوع نشانگان هلمپ در برخی از مطالعات خارجی ۲-۱۲ درصد عنوان شده است (۲) و نیز در یک مطالعه در ماریبورگ آلمان از بین ۸۱۱۱ زایمان (ظرف ۵ سال) ۲۸ مورد دارای نشانگان هلمپ (۳۴/۰ درصد) تشخیص داده شدند که ۸۲ درصد آن‌ها اول‌زا بوده‌اند (۶).

گزارش بیماری

خانم ماهرخ - ب، ۲۵ ساله، ساکن روستای عرفان‌آباد، با علایمی نظیر هماتمز، ملنا، هماچوری، ساب ایکتر، ورم، درد و حساسیت اپی‌گاستر، خواب‌آلودگی، کاهش ادرار و

1 - syndrome

2 - Thrombocytopenia

3 - Preeclampsia / Eclampsia

بیمار پس از بهبود علائم بالینی، با رضایت خود، مرخص شد و دو هفته بعد برای کنترل مراجعه کرد و معاینات نشان دادند چه از نظر بالینی و چه از نظر آزمایشگاهی در وضعیت طبیعی است.

معمول شامل قند، سدیم - پتاسیم، کلسترول (تری گلیسرید بالاتر از طبیعی)، فیبریژن PT ، PTT ، $HBsAg$ در حدود طبیعی بودند. افزایش متوسط در لکوسیت‌های چند نمونه نیز مشاهده شد.

جدول نتایج آزمایشگاهی در مدت بستری

روز بستری	نوع آزمایش						
	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	بیست و یکم
Hb	۸/۳	۸/۳۴	۶/۹	—	۱۰/۶	۱۰/۹	۹/۹
PLT	۳۰۰۰۰	۷۴۰۰۰	۸۱۰۰۰	—	۱۵۶۰۰۰	—	—
Bun	۲۲	۳۳	۴۳	۴۹	۶۲	—	۲۳
Cr	۱/۲	۲/۲	—	۲/۸	۳/۵	—	۱/۳
Uric Acid	—	—	۱۰	—	۱۳	—	۵/۸
Total Bil	—	۳/۷	۱/۶	—	۰/۹	۰/۵	—
SGOT	—	۴۱۰	۱۳۰	—	>۱۳۰	۸۰	—
SGPT	—	۶۵۰	۲۱۰	—	>۱۳۰	۵۳	—
ALK.phos	—	۳۱۷	۳۰۰	—	۲۶۸	—	—
Retic count	—	—	۳/۹	—	—	—	—

بحث

بیماران مبتلا به مسمومیت، از تورم سلول‌های آندوتلیال گلومرولی همراه با رسوبات فیبرینی و نکروز پریفرال سینوزوئیدهای کبدی توأم با رسوبات فیبرینی خبر می‌دهند. این نشان می‌دهد که صدمات وارد شده بر سلول‌های آندوتلیوم (تولیدکننده پروستاگلاندین ۲) و کاهش PGI_2 (یعنی آن چیزی که در مسمومیت اتفاق می‌افتد) عامل اصلی بروز رویدادهای آسیب‌شناختی و بالینی در این نشانگان می‌باشد^۱ (۷ و ۳ و ۲ و ۱). به علاوه افزایش سیالیت ($Fluidity$) در غشاء گلبول قرمز نیز از عوامل مستعد کننده در ایجاد

حاملگی در روند تکاملی خود در معرض تحولات و حوادثی ناخوشایند، استرس زا و خطرناک برای زندگی است که دشوارترین این حوادث، مسمومیت حاملگی (پره‌اکلامپسی) به ویژه در هفته‌های ۳۲-۳۴ حاملگی می‌باشد.

از جمله اتفاقات بسیار خطرناک در این دسته از افراد وقوع تظاهرات میکروآنژیوپاتیک (به صورت همولیز، افزایش تست‌های عملکرد کبدی، کاهش شمار پلاکت‌ها) تحت عنوان نشانگان هلب ($HELLP$) می‌باشد. اگرچه در موارد پره‌اکلامپسی شدید، بروز انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) نشانگر پیامدهای دشوارتر و مرگبارتر آن است، شواهد میکروسکوپی در نمونه‌های بافتی گرفته شده از کلیه و کبد

۱ - در حاملگی طبیعی تولید PGI_2 و PGE_2 (که دارای اثرات وازودیلاسیون و ضدتجمعی پلاکتی و مقاوم در برابر آتزیوتانسین III) افزایش می‌یابد و با اثرات TXA_2 (تولید شده از پلاکت) که اثرات مخالف PGI_2 و PGE_2 دارد) مقابله می‌کند.

دارای گردن رحم نامناسب می‌باشند» توصیه می‌نمایند (۱۱).
مع الوصف عده‌ای تدبیر محافظه کارانه را تا بلوغ جنین در حاملگی‌های کمتر از ۳۲ هفته پیشنهاد می‌کنند مشروط بر این که (الف) جنین از سلامت کامل برخوردار باشد. (ب) احتمال بروز انعقاد داخل عروقی منتشر، وجود نداشته باشد، و (ج) بیمار در بخش مراقبت ویژه بستری شود (۱۱).

مع ذلک در مواردی که کاهش پلاکت‌های خون بعد از وضع حمل پایدار باقی بماند، انجام پلاسما فرزیس توصیه می‌شود (۱۲).

پیشگیری

برای پیشگیری، آشنایی با، و توجه به نشانه‌های هشداردهنده در طول حاملگی ضرورت دارد (۳). این نشانه‌ها عبارتند از:

- ۱ - بالا رفتن ناگهانی فشار سیستولیک به میزان ۳۰ میلی‌مترجیوه و فشار دیاستولیک به میزان ۱۵ میلی‌مترجیوه.
- ۲ - کاهش در میزان *GFR* (به صورت کاهش ادرار یا الیگوری) حتی اگر سطح سرمی *BUN* به میزان ۱۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و کراتینین به میزان ۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد.

۳ - افزایش اسیداوریک سرم قبل از افزایش اوره و کراتینین (به علت کاهش کلیترانس اورات)

۴ - افزایش بازتاب‌ها و بروز اختلال دید یا سردرد مداوم اپی‌گاستر متمایل به *RUA* (۲، ۴ و ۶).

۵ - مانی‌تورینگ ۲۴ ساعته فشار خون و وقوع افزایش

فشارخون شبانه

۶ - تجویز آسپیرین با دُز کم در افرادی که در معرض خطر

هستند (برای مهار ترکیب *TXA2*)

همولیز توصیف شده است (۴). هم‌چنین در بررسی‌هایی که با داپلرسونوگرافی از عصاره‌ای جفتی صورت گرفته، افزایش غلظت پلاسمایی *PAI-1* و به ویژه *PA and T1MP-1* در بیماران مبتلا به نشانگان *HELLP* به طور بارزی ملاحظه شده است. این احتمالاً در اثر تروفوبلاست‌های معیوب ایجاد می‌شود (۸).

امروزه دخالت پدیده‌های ایمنی‌شناختی و ژنتیک (۹ و ۱۰) و نقش آندوتوکسین کلستری‌دیوم پرفرانوئیس و اگزوتوکسین استرپتوکوک بتاهمولیتیک *A* در بروز اختلال میکروآنژیوپاتیکی و همولیز (۴) مورد بحث می‌باشد. به علاوه کاهش فعالیت فیبرینولیتیک، عدم تعادل بین تولید پروستاگلینین (*PGI2*) از جفت و ترومبکسان (*TX*) در این باره مطمح نظر محققان است (۱). افراد مسن و چندم‌زا برای ابتلاء به نشانگان هَلپ در معرض خطر بیشتری هستند (۳).

تظاهرات بالینی نشانگان هَلپ، آنمی، ایکتر، تظاهرات هموراژیک، کاهش ادرار و تظاهرات آزمایشگاهی به صورت هماتوکریت کمتر از ۳۰ درصد، شمار پلاکت‌ها کمتر از ۱۰۰ هزار در میلی‌متر مکعب، *LDH* بالاتر از ۶۰۰ واحد، افزایش آنزیم‌های کبدی، *PT*، *PTT* و فیبرینوژن طبیعی شامل می‌شود (۲).

زمان بازگشت شاخص‌های آزمایشگاهی به میزان طبیعی بین ۱-۱۰۰ روز است (۱۱). ضمناً سی‌تی‌اسکن و ام‌آر‌آی (*MRI*) نواحی هیپودنس در یک تحقیق، انفارکت‌های کوچک مغزی را در ۵۰ درصد بیماران مبتلاء به اکلامپسی نشان داده است (۳).

درمان

اکثر صاحب نظران، ختم سریع حاملگی را از طریق سزارین بدون در نظر گرفتن سن حاملگی «به ویژه در زنانی که

پیداست که در صورت آگاهی از نشانه‌های هشداردهنده و مراقبت افراد حامله و ارجاع به موقع آنان به مراکز دارای مراقبت ویژه در هنگام بیماری، نتایج مطلوب حاصل خواهد شد.

پیشنهادها

- ۱ - آموزش کافی پرسنل دست اندرکار کنترل حاملگی
- ۲ - آموزش و تقویت نظام ارجاع
- ۳ - آموزش آمارگیری صحیح در سطح کشور
- ۴ - دادن اطلاعات و آموزش لازم به افرادی که قبلاً به مسمومیت حاملگی مبتلا شدند.

قردانی

نویسنده مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از جناب آقای دکتر محمدجعفر گلعلی پور، واحد اطلاع رسانی دانشگاه، سرکار خانم فرانک پری افسای دانشجوی استاژر بخش داخلی و همکاران محترم گروه آموزش زنان و کارشناسان مرکز آموزشی - درمانی پنجم آذر گرگان به خاطر همکاری‌های صمیمانه‌شان اعلام می‌دارد.

منابع

- 1-Richazd GL, Bithell. Wintrobe's clinical hematology. ninth edition. 1993. p. 1221.
- 2-Bennet P, Kokko GK. Cecil text book of Medicine. 20th edition. saunders company; 2000. p. 803.
- 3-Fauci, Broumwrld. Harrison's Principles of internal medicine. 14.th edition. 1998. p. 24-25,1690.

عوارض

هماتوم، نارسایی کلیه، پارگی کبد، عوارض ریوی و مغزی از جمله مواردی هستند که در مطالعات به عنوان عوارض این نشانگان مطرح شده‌اند. در مطالعه‌ای که از سال ۱۹۸۰ تا ۱۹۹۳، روی ۱۴۸۹۰ مورد زایمان انجام گرفت، ۴۳ مورد اکلامپسی شدید همراه با نشانگان هَلپ مشاهده شد که در ۱۷ مورد تمام عوارض فوق‌الذکر گزارش شده بود (۱۲).

تشخیص‌های افتراقی

- ۱ - کبد چرب حاملگی (۲و۳)
- ۲ - هیپاتیت ویروسی حاملگی (۲و۳)
- ۳ - پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوسیتیک (TTP) (۲و۳)
- ۴ - نشانگان همولیتیک اورمیک (HUS) (۲و۳)
- ۵ - همراهی مسمومیت شدید حاملگی (اکلامپسی) با کم‌خونی مگالوبلاستیک (۱۳).

همراهی نشانگان هَلپ با سایر اختلالات

- ۱ - دیابت قندی (IDDM) (۹)
- ۲ - دیابت بی‌مزه گذرا به علت افزایش وازوپرسیناز جفتی (۷و۱۴)
- ۳ - کلیه پلی کیستیک (۹)
- ۴ - تریزومی ۱۸ (۱۵)

خلاصه و نتیجه‌گیری

نشانگان هَلپ (HELLP) از دسته اختلالات میکروآنژیوپاتیکی در زمینه مسمومیت حاملگی است که با تظاهرات خون‌شناختی^۱ (آنمی، همولیز، کاهش پلاکت‌های خون) و افزایش آنزیم‌های کبدی و اختلال عملکرد کلیوی با بیماری زایی و مرگ و میر بالا و عوارض خطیر همراه می‌شود.

- 4- Cunningham M, Williams obstetric. 20th edition. 1997; p. 1157-79 , 706.
- 5-Neisert S. Obstetric prognosis alter pre-eclampsia eclampsia or Hellp syndrome. *Geburtshilfe-Frauenheilkd* 1996; Feb : 56(2):93-6
- 6-Schwerk C, Schmidt R. Analysis of clinical and labratory courses of HELLP syndrome. *Z-Geburtshilfe-Neonatal* 1996; 200(3): 109-14.
- 7-Barry MB, *The Kidney*. Fith Edition: saunders company; 1996. p. 1742-3
- 8-Kolben M, Lopiens A. Measuring the concentration of various plasma and placenta extract proteolytic and vascular factors in pregnant patients with HELLP syndrome. *Gynakol-Geburtshilfliche-Rundsch* 1995; 35: 126-31.
- 9-Spitzer D, Weitgasser R. HELLP syndrome and manifestation of type 1 deabetis in pregnancy. *Geburtshilfe-Frauenheilkd* 1994; 54(12) : 702-4.
- 10-Beinder E, Hirshman A. Recurrence of HELLP syndrome in four consecutive pregnancies. *Geburtshilfe-Frauenheilkd* 1996; 56(9):501-3.
- 11-Rath W. Aggressive versus conservative mangement of HELLP syndrome. *Geburtshilfe-Frauenheilkd* 1996; 56(6) :265-71
- 12-Spitzer D, Stiner K. Risk of recurrence in HELLP syndrome. *Z-Geburtshilfe-Neonatal* 1993; 197(0) : 241-4
- 13-Ellingsen TJ, Sommer S. Macrocytic anemia in last trimester of pregnancy initially interpreted as HELLP syndrome, *Ugeskr-Laeger* 1994; 156(13): 1976-8.
- 14-Frenzer A, Gyr T. Triplet pregnancy with HELLP syndrome and transient diabetes insipidus. *Schweiz-Med-Wochenschr* 1994; 124(16): 687-91.
- 15-Mueller MD, Bruhwiter H. HELLP syndrome and trisomy 18 in a Multi-parity patient. *Z-Geburtshilfe-Neonatal* 1996; 200(3) : 119-21.