

SÍNDROME HELLP*

Juan José Alvarado**

RESUMEN

El cuadro clínico del síndrome de HELLP fue descrito inicialmente por Pitchard en 1954. En su trabajo publica la descripción de tres casos de embarazadas con las características diagnósticas del síndrome. Solo fue 30 años después que Weinstein en 1982 encuentra 59 embarazadas con un cuadro al que clasificó como una variedad de preeclampsia severa, acomodando el acrónimo de HELLP por presentar alteraciones a nivel hematológico (anemia hemolítica y trombocitopenia), y bioquímicas (elevación de las enzimas hepáticas). Desde entonces son muchos los trabajos publicados describiendo esta entidad patológica. Este síndrome, incluido clásicamente dentro de los trastornos hipertensivos del embarazo, afecta a un 0,1-0,6% de los embarazos y a un 4-20% de las pacientes con preeclampsia. Sin embargo, su incidencia real probablemente sea superior pues la ausencia de unos criterios diagnósticos uniformes y gran variedad de manifestaciones clínicas dificultan el diagnóstico en muchas ocasiones. Así, aunque típicamente va precedido de un cuadro de hipertensión y proteinuria, ésta puede estar ausente hasta en un 15-20% de los casos. Teniendo en cuenta la literatura existente hasta el momento, el diagnóstico, manejo y resultado perinatal continua controversial.

Palabras clave: anemia hemolítica, HELLP, hipertensión, hígado graso, preeclampsia, trombocitopenia, proteinuria, Púrpura trombopénica idiopática, Púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemolítico-urémico,

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos usados para el síndrome de HELLP son variables e inconsistentes. Tres son los hallazgos diagnósticos cardinales de este cuadro: anemia

hemolítica microangiopática, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia. El diagnóstico de hemólisis, el cual es el hallazgo cardinal se ha basado en la presencia de hematíes fragmentados (esquistocitos), cifras bajas de haptoglobina, elevación de LDH, bilirrubina indirecta y he-

* Ponencia presentada en el II Congreso para médicos generales del Sur occidente colombiano, Popayán, octubre 27 de 2004. Aprobado para publicación: noviembre 10 de 2004

** Especialista en Ginecología y Obstetricia, Médico materno fetal, Instituto Nacional de Perinatología, México. Docente Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca.

moglobina libre. Finalmente, algunos autores han descrito el denominado síndrome «ELLP» o HELLP parcial en el que no existiría hemólisis.

Tampoco existe un consenso sobre si las pruebas de funcionamiento hepático deben ser usadas ó que grado de elevación de estas pruebas serían los adecuados para considerarlos como elevados. En el trabajo original de Wenstein, el menciona niveles anormales de AST, ALT y bilirrubinas, sin especificar en ningún momento el punto de corte a tomar para clasificarlos como elevados, además en ningún momento tiene en cuenta la elevación de la LDH como criterio diagnóstico. De igual forma, en estudios recientes los puntos de corte para estas enzimas ha variado desde 17 – 72 U/L.

Por último, la trombocitopenia, considerada como el tercer criterio diagnóstico esencial, varía en su definición entre valores que oscilan desde 75000 hasta 279000.

La presencia de alteraciones en las pruebas de coagulación es variable. Es frecuente encontrar tiempos plasmáticos normales en ausencia de complicaciones, aunque en algunas series se han descrito cuadros de coagulación intravascular diseminada (CID) entre el 20 y el 40% de los pacientes con HELLP.

CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME HELLP

Martin y colaboradores, en un intento de establecer la gravedad del cuadro, han clasificado las pacientes en tres grupos teniendo en cuenta el grado de trombocitopenia. El grupo 1 se define como aquellas pacientes con un conteo de plaquetas inferior a 50.000/L, el grupo 2 aquellas con plaquetas entre 50.000 y 100.000/L, y las pacientes en el grupo 3 aquellas con conteo superior a 100.000 pero menor de 150.000/L.

En 1999 Martin realiza el estudio con mayor número de pacientes incluido hasta el momento (777), en un intento de demostrar la importancia clínica de esta clasificación, sus variables de desenlace fueron la gravedad de las manifestaciones clínicas y estancia hospitalaria, los resultados de su trabajo demostraron una morbilidad significativamente mayor cuando se comparó a las pacientes en el grupo 1 con las del grupo 2, y diferencias menos evidentes entre las del grupo 2 y 3. es importante anotar que el 50% de las pacientes clasificadas en el Grupo 1 no presentaron morbilidad

significativa, lo cual nos orienta a concluir que aunque podemos determinar el riesgo de la paciente por medio de esta clasificación, aún nos hace falta encontrar métodos mas eficaces en diferenciar las pacientes con riesgo a presentar complicaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Uno de los principales problemas con la detección temprana del HELLP radica en su presentación clínica, ya que las pacientes pueden presentarse con sintomatología inespecífica o con signos leves de preeclampsia. Las pacientes con este síndrome se presentan con varios signos y síntomas, ninguno de los cuales es diagnóstico de preeclampsia y todos pueden ser encontrados con preeclampsia severa sin HELLP. Las pacientes frecuentemente reportan dolor en el cuadrante superior derecho ó epigastralgia, náusea, o vómito con una frecuencia del 30 – 90% de los casos, muchas pacientes reportan malestar en los últimos días antes de la presentación y algunas con sintomatología similar a un cuadro viral. Cefalea es reportada en un 33-61%, mientras que los cambios visuales en un 17%. Un grupo de pacientes reportan sintomatología relacionada con la trombocitopenia tales como sangrado de mucosas, hematuria, petequias, hemorragia o equimosis.

Aunque en un 82% de las pacientes se presenta hipertensión arterial, esta puede ser leve en 15 – 50% de los casos y ausente en 12 – 18 %. La mayoría de pacientes se presentan con proteinuria (86-100%), sin embargo en dos grandes estudios esta fue ausente en un 13%.

En relación con el momento de presentación, la mayoría de las pacientes se encuentran entre las semanas 27 y 36 de gestación, aunque en un 10% de los casos aparece antes, un 20% las presenta en el parto y hasta en un tercio de los casos puede aparecerán el puerperio. Es más frecuente en primíparas y no parecen existir diferencias en su aparición entre gestaciones únicas o múltiples.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las pacientes con síndrome HELLP debe incluir gran variedad de procesos, como infecciones virales, gastroenteritis, enfermedad ulcerosa péptica, procesos biliares, pielonefritis, litiasis renal, etc. No obstante, los cuadros más importantes con los que hay que diferenciarlos son aquellos que cursan con trombocitopenia

aislada (trombocitopenia gestacional, púrpura trombopénica autoinmune), o bien asociada con anemia hemolítica microangiopática (preeclampsia, síndrome hemolítico-urémico/púrpura trombótica trombocitopénica, hígado graso agudo del embarazo).

Trombocitopenia gestacional

Es causante del 70% de las trombocitopenias gestacionales, su diagnóstico debe ser de exclusión, esta aparece en una mujer sana y cursa con una disminución en las plaquetas que usualmente nunca es menor de 70.000. Algunos autores consideran esta disminución como un fenómeno fisiológico secundario a hemodilución. Esta patología no se asocia a ninguna manifestación clínica o de laboratorio, y sus valores se normalizan en el primer mes posparto.

Púrpura trombopénica idiopática

La púrpura trombopénica idiopática causa el 3% de todos los casos de trombocitopenia gestacional, y es la causa más frecuentemente observada en el primer y segundo trimestres del embarazo. En estas pacientes la cifra de plaquetas suele ser inferior a 70.000 y no suelen presentar otras alteraciones analíticas ni clínicas destacables. La exploración física también es normal. La realización de un estudio de médula ósea en el que se observe un incremento del número de megacariocitos, o la demostración de la presencia de anticuerpos antiplaquetarios IgG en suero o en las plaquetas servirán para confirmar el diagnóstico en casos dudosos.

Preeclampsia

Es el trastorno médico más frecuente del embarazo, caracterizado por hipertensión, y proteinuria. Afecta el 5-13% de las gestaciones, y aparece sobre todo en primíparas y habitualmente en el tercer trimestre. Los criterios diagnósticos incluyen: hipertensión arterial (> 140/90 mm Hg) y proteinuria (> 0,3 g/día. La trombocitopenia aparece en un 10-50% de los casos y es generalmente leve, aunque se han descrito valores bastante más bajos, sobre todo si desarrollan eclampsia. Es frecuente observar un descenso adicional de la cifra de plaquetas durante el parto y una progresiva normalización en los 4-6 días posteriores. En estas pacientes es rara la aparición de hemólisis o de disfunción hepática grave. Por último, los resultados de las pruebas estándares de coagulación suelen ser normales. El cuadro puede sospecharse por la presencia de alteraciones visuales, cefalea, hiperreflexia, edema y por la presencia de proteinuria e hiperuricemia.

Púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico-urémico

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome hemolítico-urémico (SHU) son microangiopatías trombóticas diseminadas caracterizadas por la presencia de trombocitopenia grave (con frecuencia por debajo de 20×10^9 plaquetas/l), anemia hemolítica con esquistocitos, alteraciones renales y neurológicas y fiebre. Cursan sin alteraciones de la hemostasia ni de la función hepática. No suelen tener hipertensión, o ésta es muy leve y existe una gran desproporción entre las manifestaciones neurológicas que pueden ser muy importantes y las cifras de presión arterial. Por último, la presencia de una falla renal grave sugiere el diagnóstico de SHU. La PTT suele aparecer en el segundo trimestre del embarazo, mientras el SHU es de aparición más frecuente tras el parto. No son trastornos específicos del embarazo, pero el hecho de que puedan aparecer durante la gestación hace que sea necesario reconocerlo de forma rápida, pues son procesos prácticamente mortales si no se instaura rápidamente un tratamiento adecuado y en los que la inducción del parto no tiene ningún efecto sobre su evolución.

Actualmente, el diagnóstico de ambos procesos sigue basado en las manifestaciones clínicas. Sin embargo, la determinación reciente en el plasma de alteraciones en determinadas enzimas con actividad proteolítica sobre el factor de Von Willebrand puede facilitar el diagnóstico de estos cuadros.

Hígado graso agudo del embarazo

Es un cuadro que aparece de forma característica al final del tercer trimestre y con una incidencia de 1/5.000-13.000 gestaciones. La causa es desconocida aunque datos recientes sugieren una alteración en la oxidación intramitocondrial de los ácidos grasos causada por un defecto genético en la actividad de determinadas enzimas hepáticas. Clínicamente, el cuadro presenta unos síntomas inicialmente inespecíficos (náuseas, vómitos, dolor en el hipocondrio derecho) o que remedan un cuadro viral con malestar y anorexia. En una o dos semanas aparece ictericia y, sin tratamiento, progresa a una falla hepática fulminante con insuficiencia renal, encefalopatía, CID, diátesis hemorrágica, convulsiones, coma y muerte. Desde el punto de vista de las pruebas de laboratorio suele existir leucocitosis, siempre se observa un patrón de colestasis hepática con hipoalbuminemia e incrementos variables de las cifras de transaminasas pero normalmente superiores a los observados en el síndrome HELLP. Es frecuente la aparición de hipoglucemia y prácticamente todas las pacientes

perinatal cuando se utiliza en pacientes con síndrome de HELLP antes de las 34 semanas de gestación. También existe evidencia que el uso de dosis altas de dexametasona mejora los resultados de laboratorios (10 mg intravenosos cada 6 – 12 horas por 2 dosis seguido por 2 dosis adicionales 6 mg IV cada 6 – 12 horas). Ninguno de estos estudios demostró mejoría en la morbilidad materna tal como necesidad de transfusión, complicaciones pulmonares, renales o hepáticas.

MANEJO RECOMENDADO

Debido a la progresión de la enfermedad, toda paciente debe ser hospitalizada en una unidad de cuidado intermedio obstétrico. Las pacientes deben ser manejadas de su preeclampsia recibiendo sulfato de magnesio como profilaxis para convulsiones y medicamentos antihipertensivos para mantener la presión sistólica menor de 160 mm Hg, diastólicas menores de 105 mm Hg o ambas. Para esto se recomienda el uso de hidralazina en dosis de 5 mg en bolo intravenoso repetido cada 15 minutos con una dosis máxima de 20 mg en una hora, el monitoreo de la presión se realiza cada 15 minutos hasta la estabilización y luego cada hora. Otros medicamentos que pueden ser usados son la nifedipina y el labetalol.

La dosis recomendada de sulfato de magnesio consiste en una dosis de carga de 6 gramos dados en un periodo de 20 minutos, seguidos por una dosis de mantenimiento de 2 gramos hora en infusión continua, esta infusión debe continuarse hasta 24 horas posparto.

El siguiente paso es confirmar la presencia del síndrome de HELLP por medio de exámenes laboratoriales, para lo cual necesitamos la presencia de todos los siguientes: plaquetas < 150.000, AST > 70 UI/L, bilirrubinas > 1.2 mg/dL, extendido periférico anormal, LDH > 600 UI/L.

Una vez confirmado el diagnóstico de síndrome de HELLP, y estabilización de la paciente debemos evaluar el estado de salud fetal por medio de un registro Cardiotocográfico, perfil biofísico fetal o estudio Doppler de los vasos fetales, para finalmente tomar la decisión de terminar el embarazo inmediatamente o esperar 48 horas para ofrecer el beneficio de los esteroides.

La presencia del síndrome no es una indicación para la terminación inmediata del embarazo por cesárea, incluso este manejo puede ir en detrimento de la salud tanto materna como fetal. La decisión de intervenir quirúrgicamente a esta

paciente debe ser evaluada teniendo en cuenta la edad gestacional, condición fetal, presencia de actividad uterina, y puntaje cervical. Las indicaciones recomendadas para cesárea por el Dr. Sibai son: pacientes con embarazo menor de 30 semanas que no se encuentran en trabajo de parto y tienen un puntaje de Bishop menor de 5, al igual que aquellas con RCIU y/o oligoamnios menores de 32 semanas con puntaje cervical desfavorable.

El manejo del dolor durante el trabajo de parto se logra con dosis bajas de opioides sistémicos, el uso de bloqueo pudiendo ser encontrado contraindicado por el riesgo de presentar sangrado o la formación de un hematoma a este nivel. La anestesia peridural de igual forma no debe realizarse especialmente en el caso de que las plaquetas se encuentren por debajo de 75.000, por lo que la anestesia general sería el método indicado en estas pacientes.

La transfusión de plaquetas se encuentra indicado ante la evidencia de sangrado o en los casos en los cuales el conteo plaquetario se encuentra por debajo de 20.000, de igual manera la corrección plaquetaria se torna importante antes de cualquier intervención quirúrgica con conteos menores de 40.000.

El manejo posparto incluye la monitorización de los signos vitales, control de líquidos, laboratorios, y pulso oximetría durante 48 horas, además de continuar sulfato de magnesio y medicamentos antihipertensivos por 24 – 48 horas lo cual se puede prolongar dependiendo de la condición de la paciente.

Los hallazgos clínicos y de laboratorio se pueden presentar por primera vez en el periodo posparto. En estas pacientes el tiempo de inicio de las manifestaciones varía entre pocas horas y 7 días, con la mayoría desarrollándolo en las primeras 48 horas, el manejo en estas pacientes es similar incluyendo la utilización del sulfato de magnesio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pritchard JA, Weisman R, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia, and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 1954; 250: 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: 159-167.
3. Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 887-891.

4. **Martin J, Magann E.** HELLP syndrome: currents principles and recommended practices. *Curr Obstet Med* 1996; 4: 129-175.
5. **Fish R.** The HELLP syndrome: case report and review of the literature. *J Emer Med* 1993; 11: 169-174.
6. **Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama D, Mercer B, Friedman S.** Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1000-1006.
7. **Abroug F, Boujdaria R, Nouira S, Abroug S, Soussi M, Najjar MF, et al.** Hellp syndrome: incidence and maternal-fetal outcome-a prospective study. *Intens Care Med* 1992; 18: 274-277.
8. **Sibai BM, Taslimi M, El-Nazer A, Amon E, Mabie B, Ryan G.** Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 501-509.
9. **Reubinoff BE, Schenker JG.** HELLP syndrome-a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count-complic. *J Gynaecol Obstet* 1991; 36: 95-102.
10. **Stubbs T, Lazarchik J, Horger EO, Loadholt CB.** Schistocytosis, aminotransferase elevation and thrombocytopenia in preeclampsia-eclampsia. *J Reprod Med* 1987; 32: 777-779.
11. **Poldre PA.** Haptoglobin helps diagnosis the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1267.
12. **Schrosksnadel H, Sitte B, Steckel Berger G, Dapunt O.** Hemolysis in hypertensive disorders of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 211-216.
13. **De Boer K, Büller HR, Ten Cate JW, Treffers PE.** Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 98: 42-47.
14. **Neiger R, Trofatter MO, Troffater KG.** D-Dimer test for early detection of HELLP syndrome. *South Med J* 1995; 88: 416-419.
15. **Audibert F, Friedman S, Frangie A, Sibai BM.** Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460-464.
16. **Viser W, Wallenburg HCS.** Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 111-117.
17. **Martin JN, Rinehart BK, Warren LM, Magann E, Terrone DA, Blake P.** The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1373-1384.
18. **Sibai BM.** The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311-316.
19. **Schwartz ML, Brenner WE.** The obfuscation of eclampsia by thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 18-24.
20. **Santema J, Koppelaar I, Wallenburg HC.** Hypertensive disorders in twin pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58: 9-13.
21. **Tomsen TR.** HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) presenting as generalized malaise. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1876-1878.
22. **Van Dam PA, Renier M, Baekelandt M, Buytaert P, Uyttenbroeck F.** Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 97-102.
23. **Martin JN, Blake PG, Lowry SL, Perry KG, Files JC, Morrison JC.** Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: how rapid is postpartum recovery. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 737-741.
24. **Knapen M, Peters W, Mulder T, Steegers E.** A marker for hepatocellular damage. *Lancet* 2000; 355: 1463-1464.
25. **Saphier CJ, Repke JT.** Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a review of diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1998; 22: 118-133.
26. **McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD.** Pregnancy-associated thrombocytopenia: Pathogenesis and management. *Blood* 1992; 80: 2697-2714.
27. **Taylor RN, Varma M, Teng N, Roberts JM.** Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1675-1677.
28. **Weiner CP.** The role of serotonin in the genesis of hypertension in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 885-888.
29. **Stone JH.** HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA* 1998; 20: 559-562.
30. **McCrae KR, Cines DB.** Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol* 1997; 34: 148-158.
31. **Manas KJ, Welsh JD, Rankin R, Miller D.** Hepatic hemorrhage without rupture in preeclampsia. *N Engl J Med* 1985; 312: 424-426.
32. **Kronthal A, Fishman E, Kuhlman J, Bohlman M.** Hepatic infarction in preeclampsia. *Radiology* 1990; 177: 726-728.
33. **Saura P, Blanch L, Capdevila E, Baigorri F, Martín J, Corona M, et al.** Spontaneous rupture of the liver during pregnancy. *Intens Care Med* 1995; 21: 95-96.

34. Thiagarajah S, Bourgeois F, Harbert G, Caudle M. Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 1-7.
35. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 142-145.
36. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1463-1466.
37. Lindheimer MD, Katz AI. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313: 675-680.
38. Chandran R, Serra-Serra V, Redman CWG. Spontaneous resolution of pre-eclampsia-related thrombocytopenia. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 887-890.
39. Neiger R, Contag SA, Coustan DR. Preeclampsia effect on platelet count. *Am J Perinatol* 1992; 9: 378-380. [
40. Burrows RF, Hunter D, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 334-338.
41. George JN, Gilcher RO, Smith JW, Chandler L, Duvall D, Ellis C. Thrombotic thrombocytopenic purpura-Hemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *J Clin Apheresis* 1998; 13: 120-125.
42. Rock GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2000; 109: 496-507.
43. Weiner CP. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol* 1987; 24: 119-129.
44. Neild GH. Hemolytic-uremic syndrome in practice. *Lancet* 1994; 343: 398-401.
45. Furlan M, Robles G, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand Factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 1578-1584.
46. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand Factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339: 1585-1594.
47. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG, McGhere WG. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet* 1996; 174: 211-216.
48. Pockros PJ, Peters RL, Reynolds TB. Idiopathic fatty liver of pregnancy: findings in ten cases. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 1-11.
49. Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical-pathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985; 6: 1149-1158.
50. Usta IM, Barton JR, Amon EA, González A, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy: An experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1342-1347.
51. Schoeman MN, Batey RG, Wilcken B. Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty-acid oxidation defect in the offspring. *Gastroenterol* 1991; 100: 544-548.
52. Wilken B, Leung K, Hammond J, Kamath R, Leonard J. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1993; 341: 407-408.
53. Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 776-778.
54. Mabie WC. Acute fatty liver of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 951-960.
55. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 569-576.
56. Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313: 367-370.
57. Faridi A, Heyl W, Rath W. Preliminary results of the International HELLP-multicenter study. *Int J Obstet Gynecol* 2000; 69: 279-280.
58. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 304-309.
59. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 818-822.
60. Magann EF, Bass D, Chauthan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN. Antepartum corticosteroids: Disease stabilisation in patients with the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1148-1153.
61. Katz VL, Watson W, Thorp J, Hansen W, Bowes WA. Treatment of persistent postpartum HELLP syndrome with plasmapheresis. *Am J Perinatol* 1992; 9: 120-122.
62. Julius CJ, Dunn ZL, Blazina JF. HELLP syndrome: laboratory parameters and clinical course in four patients treated with plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1994; 9: 228-235.
63. Martin JN, Files JC, Blake PG, Perry KG, Morrison JC, Norman PE. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1107-1127.
64. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG, Roberts EW, Blake PG, Martin JN. The recurrence risk of the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 940-943.

65. **Witlin AG.** Counseling for women with preeclampsia or eclampsia. *Seminars Perinatol* 1999; 23: 91-98.
66. **Martin JN, Blake PG, Perry KG, McCaulf JF, Hess LW, Martin RW.** The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1500-1511.
67. **Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA.** Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 172: 125-129.
68. **Sibai BM.** Diagnosis, controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low platelet Count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-991.