
HELLP-syndromet

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

KJELL HARAM

LINE BJØRGE

KRISTIAN GUTTU*

Kvinneklinikken
5021 Haukeland Sykehus
* Nåværende adresse:
Kvinneklinikken
Sentralsykehuset i Vestfold
3116 Tønsberg

HELLP-syndromet (H = hemolyse, EL = elevated liver enzymes, LP = low platelets) oppstår hos 10 – 20 % av kvinner med alvorlig preeklampsi.

70 % av tilfellene oppstår før fødselen, de fleste før 37. svangerskapsuke. Om lag 15 % oppstår allerede i 2. trimester, de øvrige utvikler seg etter fødselen. Det klassiske HELLP-syndromet er karakterisert ved hypertensjon, magesmerter, patologiske leverprøver og lavt blodplattetall. HELLP-syndromet kan også presentere seg atypisk. Både hypertensjon og magesmerter kan mangle. I placenta er en rekke faktorer involvert, både genetiske og immunologiske. Forstyrrelser i koagulasjonsmekanismene lokalt i placenta er assosiert med trombose i placenta. Aktivering av leukocytter og makrofager fører til sekresjon av cytokiner til blodsirkulasjonen og kan forårsake endotelskade. I et tilfelle av HELLP-syndrom er det også fibrinavleiring i blodkar og i lever.

Ved et klassisk HELLP-syndrom bør barnet forløses straks mor er klinisk stabil. Ved et partielt HELLP-syndrom kan man velge å avvete og overvåke konservativt. Tilførsel av kortikosteroider er gunstig.

Hemolyse, økning i konsentrasjonen av leverenzymmer og trombocytopeni kan oppstå hos gravide. Weinstein betegnet tilstanden HELLP-syndrom (H = hemolysis, EL = elevated liver enzymes, LP = low platelets) (hemolyse, økte

leverenzymmer, lavt blodplatetall) (1). HELLP-syndromet klassifiseres enten som en atypisk form for preeklampsi eller som en komplikasjon til alvorlig preeklampsi.

Den klassiske lesjonen i leveren ved et HELLP-syndrom er fibrinavleiring i leversinusoidene. Dette kan stenge for blodstrømmen i leveren og føre til periportal nekrose. Ved akutt fettlever, derimot, som er en differensialdiagnose, er det nekrose sentralt i leverparenkymet (2, 3).

Denne artikkel delen gir en oversikt over HELLP-syndromet. Patogenese, diagnose og behandling blir bl.a. diskutert.

Forekomst

Forekomsten av HELLP-syndromet er avhengig av hvilke diagnostiske kriterier som brukes. Det er oppgitt at 10 – 20 % av gravide med alvorlig preeklampsi utvikler HELLP-syndrom (4), men insidensen er trolig høyere fordi diagnosen ikke stilles (5). I Norge har Medisinsk fødselsregister fått melding om HELLP-syndromet fra 1988. Frem til og med 1996 var det meldt 432 tilfeller (Irgens, personlig meddelelse).

Det klassiske HELLP-syndromet er karakterisert ved hypertensjon, proteinuri, magesmerter, patologisk leverfunksjon og lavt platetall. Sykdomsbildet kan også presentere seg atypisk. Både magesmerter og hypertensjon kan mangle. Tilstanden kan forveksles med virussykdom og galleveislidelse (3, 4). Om lag 70 % av tilfellene av HELLP-syndrom oppstår før fødselen, som regel før 37. svangerskapsuke. 15 % oppstår allerede i 2. trimester. Resten utvikler seg etter fødselen (4, 6).

Patofysiologi

Den tilgrunnliggende årsak til HELLP-syndromet er ukjent. Mangelfull invasjon av trofoblast ned i myometri delen av spiralarteriene og redusert perfusjon i placenta sees som ved preeklampsi også ved HELLP-syndromet (7). I tidlig fase av et HELLP-syndrom er det trolig forstyrrelse i koagulasjonssystemet lokalt i placenta (8). Det er beskrevet økt konsentrasjon av tromboplastin og plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1) hos gravide med HELLP-syndrom. Økt plasmakonsentrasjon av PAI-1 kan reflektere mangelfull fibrinolyse i placenta og redusert mikrosirkulasjon her (8). Aktivert protein C-resistens er assosiert med trombose i placenta og til HELLP-syndrom (4, 9, 10).

Iskemi i placenta bidrar til at det blir frigitt tromboksan, angiotensin, prostaglandin F₂ og endotelin, som forårsaker vasokonstriksjon. Det er samtidig mindre produksjon i placenta av vasodilatorer som prostasyklin, prostaglandin E₂ og nitrogenoksid (11). I placenta vil immunkomplekser aktivere komplementsystemet, med påfølgende frisetting av anafylaktiske og kjemotaktiske faktorer som videre aktiverer leukocytter og makrofager.

Dermed blir det frigitt cytokiner som interleukin-1, interleukin-6 og tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Disse når ut i den generelle sirkulasjon og forårsaker endotelskade (6, 12).

Både genetiske og immunologiske faktorer bidrar til endotelskade. For eksempel er produksjonen av lipooksygenasemetabolitten fettsyren 12-hydroksyeikosatetraenolsyre (12-HETE) redusert hos gravide som utvikler hypertensjon (13). Cytokiner kan indusere lipolyse, øke produksjonen av fettsyrer i leveren og hemme fettsyreoksidasjon og ketogenese og føre til økt triglyseridsyntese i leveren. Ved preeklampsi og særlig ved HELLP-syndromet er det påvisbare fettdråper i hepatocytene (7). Så vel lipidperoksider og dysfunksjonell lipidmetabolisme som unormal leverfunksjon medvirker i patogenesisen av HELLP-syndromet (7). Karspasmene og økt arteriell motstand i leveren kan føre til hypoperfusjon i leverkarene og hypoksisk leverskade (3, 4, 14, 15). Flekkvise, uregelmessige blødninger i leveren med fibrinavleiring tyder på TNF- α -indusert skade (3). Fibrin og blodplater blir deponert på endoteloverflaten. Det fører til redusert blodgjennomstrømming i små blodkar og til hemolytisk anemi, økte leverenzymene og lavt blodplatetall ved et HELLP-syndrom (16). Ved endotelskade frigis tromboplastin, som aktiverer intravaskulær koagulasjon og fibrinolyse. Dette fører til økt konsentrasjon av fibronektin og D-dimer og eventuelt til trombocytopeni i mors blod (17).

Biokjemi og laboratoriefunn

Under sykdomsprosessen frigjøres leverenzymene: laktatdehydrogenase (LD), aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT).

Serumkonsentrasjonen av disse enzymene øker tidlig i sykdomsforløpet. Senere øker også serumkonsentrasjonen av bilirubin. Dersom alkalisk fosfatase (ALP) og gamma-glutanyl-transferase (γ -GT) begge er økt, er det et sikkert tegn på leverskade (18). LD og blodplatetallet er de beste tester til å vurdere graden av et HELLP-syndrom og til overvåking av tilstanden (11, 19). Økt LD-konsentrasjon og lav haptoglobinkonsentrasjon kan være uttrykk for hemolyse ved HELLP-syndrom (17).

Enzymer fra andre organer

Alkalisk fosfatase finnes hovedsakelig i leveren og placenta. Økt mengde av LD og bilirubin i serum er sannsynligvis mer uttrykk for hemolyse enn graden av leveraffeksjon (18). ASAT finnes også i hjerte- og skjelettmuskulatur, i nyrer, pancreas og i erytrocytter. Hemolyse forårsaker økt konsentrasjon av ASAT i serum, men celledød i andre organer vil også indusere enzymøkning (18). Muskelskade kan forårsake økt ALAT-konsentrasjon, men ALAT betraktes likevel som en mer spesifikk markør på leverskade enn ASAT og LD (18). Enzymnivået er derfor ikke spesifikt for grad av leverskade (2).

S-glutationtransferase frigjøres raskt til blodet ved leverskade og er en mer sensitiv markør på akutt leverskade ved HELLP-syndrom enn ALAT, men nytteverdien av denne parameter i behandling og oppfølging må bekreftes (18).

Klassifikasjon

Trombocyttopartikkelkonsentrasjon (TPK) under $150 \times 10^9/l$ defineres som trombocytopeni hos gravide (4, 20). HELLP-syndromet kan defineres som klassisk eller fullt utviklet og som partielt HELLP-syndrom. En stringent definisjon på et fullt utviklet HELLP-syndrom er LD ≥ 600 IE/l, ASAT ≥ 70 IE/l og blodplattetall $\leq 100 \times 10^9/l$ (2, 14, 21 – 23). Andre bruker mindre strenge kriterier for HELLP-diagnosen, slik at partielle HELLP-syndromer omtales som HELLP (21). Alternativt kan blodplattetallet legges til grunn for klassifikasjon av HELLP-syndromet. Det danner basis for det såkalte Mississippi-trippelklassesystemet (tab 1) (4).

Tabell 1

Det såkalte Mississippi-trippel-klassesystemet tar alene med blodplattetallet for klassifisering

Klasse I	TPK $< 50 \times 10^9/l$
Klasse II	$50 \times 10^9/l < \text{TPK} < 100 \times 10^9/l$
Klasse III	$100 \times 10^9/l < \text{TPK} < 150 \times 10^9/l$

Klassifikasjonen kan være til hjelp i behandlingen, ved at den gir uttrykk for sykdomsgraden (24).

Kliniske symptomer

De fleste som utvikler HELLP-syndrom, har hypertensjon og proteinuri (24). 90 % av pasientene har smerter i øvre del av abdomen, særlig i øvre høyre kvadrant. Smertene skyldes patologiske forandringer, blødning og nekrose (3). Om lag halvparten har kvalme eller oppkast (4, 25). Enkelte gravide med HELLP-syndrom kan ha generelle kramper og sågar gastrointestinal blødning (4). Om lag 5 % utvikler icterus (26).

HELLP-syndromet kan være atypisk. Hypertensjon og proteinuri mangler hos 15 % – 20 % av pasientene (3, 24). Magesmerter kan også mangle. Trombocytallet er ikke alltid lavt, men fallende, og leveraffeksjonen kan være lavgradig. En gravid som føler seg uvel og har et sykdomsbilde som kan minne om virussykdom, kan ha et HELLP-syndrom (4, 24). Forhøyet D-dimer hos en pasient med preeklampsi (før og etter fødsel) er en risikofaktor for utvikling av HELLP-syndrom (24, 27).

Utredning

Ved mistanke om HELLP-syndrom bør det tas leverprøver. Dessuten tas blodutstryk, LD og haptoglobin med tanke på hemolyse (11, 24).

Konsentrasjonen av LD i serum er ofte betydelig forhøyet; senere i sykdomsutviklingen øker også konsentrasjonen av s-bilirubin (4, 24). Ved HELLP-syndrom finnes skadede røde blodceller, såkalte burrceller eller echinocytter i perifert blod. Retikuloecyttallet øker betydelig ved hemolyse (28). Det kan dessuten være hemoglobinuri (4).

Gjennomsnittskonsentrasjonen av haptoglobin i serum i 3. trimester av svangerskapet hos friske gravide er 1,32 g/l ved 32. – 33. uke og 1,39 g/l ved 38. – 39. uke (29). Ved nedbrytning av røde blodceller vil haptoglobin bindes til hemoglobin og deretter fjernes via det retikuloendoteliale system. S-haptoglobin under 1 g/l kan være uttrykk for hemolyse (27). Ved kraftig hemolyse vil haptoglobinkonsentrasjonen nærme seg null.

Morbiditet og mortalitet

Komplikasjoner ved HELLP-syndromet er blødning og nekrose i lever, eventuelt leverruptur, akutt nyresvikt, lungeødem, koagulasjonsforstyrrelser, placentalsøstning, eventuelt eklampsi og hjerneskade. Abruptio placentae oppstår hos ca. 20 % (3, 18, 30). Det er også observert hypertensiv retinopati og amblyopi (31). Eklampsi som oppstår tidlig i svangerskapet, er ofte assosiert med HELLP-syndrom (4).

Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og fibrinolyse kan også komplisere et HELLP-syndrom. Frekvensen av dette er angitt til 4 – 38 % (7). Dersom det brukes sensitive diagnostiske metoder, er det antatt at alle med HELLP-syndrom har en viss grad av disseminert intravaskulær koagulasjon (23, 32).

Det er oppgitt mødremortalitet på inntil 25 % ved HELLP-syndrom (33). Internasjonal litteratur generelt rapporterer likevel mødremortalitet på 3 – 5 % (34). Risikoen for mødredødsfall er størst ved ekstrem hypertensjon, fulminant hemolyse og leverskade manifestert med icterus og svært høye konsentrasjoner av ALAT, ASAT og LD og lave blodplattetall. Dessuten er det økt risiko ved komplikasjoner som for tidlig løsning av placenta og eklampsi (35, 36). Sibai og medarbeidere rapporterte fem mødredødsfall blant 442 gravide med HELLP-syndrom (30). Et Medline-søk identifiserte 54 mødredødsfall assosiert med dette syndromet – 60 % i klasse 1 HELLP-syndrom, 356 i klasse 2 og 4,4 % i klasse 3. Hjerneblødning, hjertestans, disseminert intravaskulær koagulasjon, respirasjonssvikt, nyresvikt, sepsis, blødning i lever og hypoksisk hjerneskade var dødsårsaker (36).

En bidragende årsak til mødredødsfall er at diagnosen HELLP-syndrom blir stilt for sent (i over 50 % av tilfellene) (36). Kortikosteroidbehandling er gunstig: Etter at man begynte å behandle gravide med HELLP-syndrom med

kortikosteroider, er det ikke rapportert mødredødsfall (36).

Perinatal mortalitet ved HELLP-syndrom er anslått til 6 – 37 %. De fleste perinatale dødsfall skyldes for tidlig løsning av placenta, asfyksi hos fosteret og/eller prematuritet (4, 5, 23, 30).

Klinisk forløp og forløsning

Det kliniske bildet ved et HELLP-syndrom er uforutsigbart. Det kan utvikle seg raskt, med reduksjon av antall blodplater og økende leverskade, eller holde seg stabilt med lett reduksjon av antall blodplater i perifert blod. Dersom pasientens tilstand er ustabil tidlig i svangerskapet, gis celeston chronodose eller eventuelt deksametason i 48 timer for å bedre fosterets lungemodning (4). Fosterets tilstand bør overvåkes med kardiokografi og eventuelt blodstrømsmålinger (4).

HELLP-syndromet er en risiko for fosteret pga. mulige komplikasjoner hos mor (særlig for tidlig løsning av placenta, lungeødem, nyresvikt og leverhematom) (2, 25). Ved alvorlig preeklampsi har selv relativt modne fostre (svangerskapsvarighet > 32 – 34 uker) generelt ikke nytte av konservativ behandling (37). Ved et HELLP-syndrom er det derfor vanlig å forløse med keisersnitt dersom tilstanden kompliserer alvorlig preeklampsi i 32. – 34. svangerskapsuke (4, 7). Pasienten bør stabiliseres (regulere blodtrykk og væskebalanse), og eventuelle kramper skal behandles (diazepam, dihydragazin og/eller magnesiumsulfat) før forløsning (36, 38).

Konservativ behandling av et partielt HELLP-syndrom mellom 24. og 36. svangerskapsuke bedrer den neonatale status ved at svangerskapslengden øker. To doser på 12 mg betametason gitt med 12 timers mellomrom er effektiv stabiliserende behandling (36, 39). Som kjent reduserer betametason slag til slag-variasjonen i kardiokografimønsteret (40). Kortikosteroidbehandling mellom 24. – 37. uke stabiliserer HELLP-syndromet og bedrer både den kliniske tilstanden og laboratorieprøvene (39, 41). Enkelte advarer likevel mot konservativ behandling fordi tilstanden kan forverres på kort tid hos mange.

Dersom blodplattetallet er over $100 \times 109/l$, kan epiduralanestesi benyttes under forløsning. Ved blodplattetall over $40 \times 109/l$ er det usannsynlig at det vil blø mer enn vanlig i tilslutning til fødselen. Ved koagulasjonsavvik gis plasma og ved blodplattetall under $20 \times 109/l$ bør det også gis transfusjon med trombocytter (4).

Gjentakelsesrisiko

Gjentakelsesrisikoen av et HELLP-syndrom er 3 – 4%. Risikoen er angitt forskjellig, avhengig av definisjon (3). En rapport angir en gjentakelsesrisiko på 20 % dersom trombocyttall $< 100 \times 109/l$ ble lagt til grunn for diagnosen. Ved HELLP-syndrom som starter tidlig i svangerskapet (<32. uke), var gjentakelsesrisikoen 42 % i neste svangerskap (42).

Forløp etter fødselen

Et HELLP-syndrom i tilslutning til forløsning er mest uttalt de første 24 timer. Blodplatetallet faller vanligvis de første 24 – 48 timer. LD-konsentrasjonen er da på det høyeste (11). HELLP-syndromet vil gå tilbake hos de fleste i løpet av de første 48 timer etter forløsning. Fjerde døgn etter forløsning skal det vanligvis være tydelig stigning av blodplatetallet og fall i LD-konsentrasjonen. En kvinne med et alvorlig HELLP-syndrom før forløsning kan imidlertid ha et lengre sykdomsforløp (4, 36, 43). Behandlingen er altså avhengig av den kliniske tilstand og oppholdet i avdelingen vurderes individuelt (36).

Post partum HELLP-syndrom

Om lag 30 % av tilfellene av HELLP-syndrom oppstår etter fødselen, og oftest innen de første 48 timer etterpå (4, 43). En kvinne med HELLP-syndrom etter fødselen bør overvåkes nøye neste to døgn med leverprøver, Hb, trombocytter, fibrinogen og D-dimer (4). Randomiserte studier har vist at behandling med kortisonpreparat bedrer den kliniske tilstand ved post partum HELLP-syndrom (44, 45). Blodtrykket, graden av hypertensjon, leverskade og proteinuri legges til grunn for å vurdere når pasienten kan forlate sykehuset (klinisk skjønn).

Videre oppfølging

Kvinner som tidligere har hatt HELLP-syndrom, kan bruke p-piller (18, 32). Hos 40 % av kvinner med alvorlig preeklampsi er det hematologiske avvik som gir økt risiko for trombose, særlig ved preeklampsi som oppstår tidlig i svangerskapet (46). Det bør derfor vurderes å utrede en kvinne som har hatt HELLP-syndrom på koagulasjonsdefekter. En kvinne med trombofili som har hatt HELLP-syndrom, bør sannsynligvis ikke bruke p-piller. Hos kvinner med tidligere HELLP-syndrom som har faktor V-Leiden-mutasjon og aktivert C-resistens kan det være nyttig å gi lavdose acetylsalisylsyre-profylakse i kombinasjon med lavmolekylært heparin i neste svangerskap (4, 10, 47).

Oppsummering

- –10 – 20 % av gravide med alvorlig preeklampsi utvikler HELLP-syndrom
- –70 % av tilfellene av HELLP-syndrom debuterer før fødselen, 15 % allerede i 2. trimester
- –Øvre abdominalsmerter, hypertensjon og proteinuri er karakteristisk for symptomene ved HELLP-syndromet
- –Biokjemisk vil det påvises patolgiske leverprøver (ASAT, ALAT og LD)

- –Ved hemolyse finnes det unormale røde blodceller i blodutstryk, høy LD og lav haptoglobin, eventuelt økt s-bilirubin
- –HELLP-syndromet kan være atypisk – både hypertensjon, magesmerter og proteinuri kan mangle
- –Ved et fullt utviklet HELLP-syndrom er behandling ofte keisersnitt etter stabilisering av den kliniske tilstanden
- –Et partielt HELLP-syndrom som debuterer tidlig i svangerskapet, kan eventuelt observeres. Behandling med kortikosteroider (celeston chronodose eller deksametason) er gunstig både for den kliniske tilstand, for lungemodningen til fosteret og for de hematologiske avvik
- –En kvinne som har hatt et HELLP-syndrom, bør utredes på trombofili. Hos slike kan det være aktuelt å behandle med acetylsalisylsyre og lavmolekylært heparin i neste svangerskap
- –En kvinne med tidligere HELLP-syndrom bør kunne bruke p-piller om hun ikke har trombofili

LITTERATUR

1. 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 – 67.
2. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1538 – 43.
3. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA* 1998; 280: 559 – 62.
4. Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 887 – 91.
5. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. 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 – 9.
6. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome – a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count – complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 36: 95 – 102.
7. Ellison J, Sattar N, Greer I. HELLP syndrome: mechanisms and management. *Hosp Med* 1999; 60: 243 – 9.
8. Kolben M, Lopens A, Schmitt M, Schneider KT, Graeff H. Changes in fibrinolysis-associated parameters in HELLP syndrome. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54: 257 – 61.

9. Brenner B, Lanir N, Thaler I. HELLP syndrome associated with factor V R506Q mutation. *Br J Haematol* 1996; 92: 999 – 1001.
10. Krauss T, Augustin HG, Osmers R, Meden H, Unterhalt M, Kuhn W. Activated protein C resistance and factor V Leiden in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 457 – 60.
11. Jones SL. HELLP! A cry for laboratory assistance: a comprehensive review of the HELLP syndrome highlighting the role of the laboratory. *Hematopathol Mol Hematol* 1998; 11: 147 – 71.
12. Haeger M, Unander M, Andersson B, Tarkowski A, Arnestad JP, Bengtsson A. Increased release of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in women with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 695 – 701.
13. Arbogast E, Schafer W, Zahradnik HP. Alterations of intrauterine eicosanoid production in pregnancy-induced hypertension: decreased production of 12-hydroxyeicosatetraenoic acid in the placenta. *Prostaglandins* 1996; 51: 125 – 37.
14. Knapen MF, Peters WH, Mulder TP, Merkus HM, Jansen JB, Steegers EA. Glutathione and glutathione-related enzymes in decidua and placenta of controls and women with pre-eclampsia. *Placenta* 1999; 20: 541 – 6.
15. Schiff E, Ben-Baruch G, Peleg E, Rosenthal T, Alcalay M, Devir M et al. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 624 – 8.
16. Jones KA, Abramowicz JS, Anissi D, Mirwald MA, Sherer DM. Severe HELLP syndrome presenting with acute gum bleeding following toothbrushing at 38 weeks' gestation. *Am J Crit Care* 1993; 2: 395 – 6.
17. Paternoster DM, Stella A, Simioni P, Mussap M, Plebani M. Coagulation and plasma fibronectin parameters in HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 50: 263 – 8.
18. McMahon LP, O'Coighligh S, Redman CW. Hepatic enzymes and the HELLP syndrome: a long-standing error? *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 693 – 5.
19. Magann EF, Martin JNJ. Complicated postpartum preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 337 – 56.
20. Pillai M. Platelets and pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 201 – 4.
21. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, 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 – 4.

22. Magann EF, Roberts WE, Perry KGJ, Chauhan SP, Blake PG, Martin JNJ. Factors relevant to mode of preterm delivery with syndrome of HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1828 – 32.
23. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311 – 6.
24. Martin JNJ, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. 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 – 84.
25. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 221 – 5.
26. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 569 – 76.
27. Poldre PA. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1267.
28. Garzetti GG, Tranquilli AL, Cugini AM, Mazzanti L, Cester N, Romanini C. Altered lipid composition, increased lipid peroxidation, and altered fluidity of the membrane as evidence of platelet damage in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 337 – 40.
29. Haram K, Augensen K, Elsayed S. Serum protein pattern in normal pregnancy with special reference to acute-phase reactants. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 139 – 45.
30. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000 – 6.
31. To WW, Lau WN. Transient blindness associated with hypertensive disorders in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 363 – 5.
32. 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* 1995; 172: 125 – 9.
33. Portis R, Jacobs MA, Skerman JH, Skerman EB. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) pathophysiology and anesthetic considerations. *AANA J* 1997; 65: 37 – 47.

34. Onrust S, Santema JG, Aarnoudse JG. Pre-eclampsia and the HELLP syndrome still cause maternal mortality in The Netherlands and other developed countries; can we reduce it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 41 – 6.
35. Catanzarite VA, Steinberg SM, Mosley CA, Landers CF, Cousins LM, Schneider JM. Severe preeclampsia with fulminant and extreme elevation of aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase levels: high risk for maternal death. *Am J Perinatol* 1995; 12: 310 – 3.
36. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JNJ. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 924 – 8.
37. Van Hook JW. Management of complicated preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999; 23: 79 – 90.
38. Padden MO. HELLP syndrome: recognition and perinatal management. *Am Fam Physician* 1999; 60: 829 – 36, 839.
39. 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 – 9.
40. Tsatsaris V, Carbonne B, Dupre LT, Cabrol D, Milliez J. Is conservative treatment of HELLP syndrome safe? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 139 – 41.
41. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JNJ. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1148 – 53.
42. Sullivan CA, Magann EF, Perry KGJ, Roberts WE, Blake PG, Martin JNJ. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 940 – 3.
43. Martin JNJ, Blake PG, Perry KGJ, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1500 – 9.
44. Magann EF, Perry KGJ, Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin JNJ. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1154 – 8.
45. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61: 141 – 8.

46. van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MM, von Blomberg BM et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1146 – 50.

47. Riyazi N, Leeda M, de Vries JI, Huijgens PC, van Geijn HP, Dekker GA. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 49 – 54.

Publisert: 10. mai 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.