

# Um caso de síndrome Hellp associada a síndrome anti-fosfolípida

The Hellp syndrome associated with the anti-phospholipid syndrome

Paulo Reis Pina\*, Lucinda Oliveira\*\*, Francisco Silva\*\*\*, Sílvia Sousa\*\*\*, José Pimenta da Graça<sup>§</sup>, Pedro Abecasis<sup>¶</sup>

## Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher de 32 anos, com 20 semanas de gestação, internada no Serviço de Medicina por náuseas, vômitos, epigastralgia e trombocitopenia.

A evolução clínico-laboratorial conduziu ao diagnóstico de síndrome HELLP, ao fim de uma semana. Com o aparecimento de pré-eclampsia grave e de insuficiência hepática aguda foi pedida a interrupção terapêutica urgente da gravidez, após o que se assistiu à normalização dos quadros clínico e analítico.

Discute-se o diagnóstico diferencial da síndrome HELLP, no contexto de outras patologias da gravidez, caracterizando-se a sua evolução e as atitudes terapêuticas.

A propósito deste caso, os autores fazem uma revisão da síndrome HELLP (patologia normalmente diagnosticada nos Serviços de Obstetrícia) e da síndrome antifosfolípida. São ainda tecidas considerações sobre a associação destas síndromes.

**Palavras chave:** trombocitopenia, pré-eclampsia, anticorpos anti-cardiolipina, síndrome antifosfolípida, abortos espontâneos, hemólise.

## Abstract

The authors describe the clinical case of a 32-year-old woman, 20 weeks pregnant, admitted

to our Medicine Department with nausea, vomiting, epigastric pain and thrombocytopenia.

Clinical and laboratorial evaluation led to the diagnosis of HELLP syndrome one week later. Given the development of acute liver failure and pre-eclampsia, an urgent therapeutic interruption of pregnancy was performed, allowing a rapid recovery of the clinical condition and laboratorial status.

Some comments on differential diagnosis, clinical evolution and treatment approaches are mentioned.

Using this case report the authors present short reviews on the HELLP syndrome (a clinical condition usually diagnosed in the Obstetric Department) and the anti-phospholipid syndrome. Considerations are drawn on the association of these two syndromes.

**Key words:** thrombocytopenia, preeclampsia, anticardiolipin antibodies, antiphospholipid syndrome, fetal loss, miscarriages, haemolysis.

## Introdução

A hemólise, o aumento das transaminases e a trombocitopenia foram consideradas, durante muito tempo, como sendo complicações da pré-eclampsia (P-E), ou como fazendo parte de uma síndrome clínica sobreposta à P-E.<sup>1,2</sup> Em 1954, Pritchard et al.<sup>3</sup> fizeram referência a esta entidade clínica ao descreverem 3 casos de gravidez do 3.º trimestre, com hemólise intravascular e trombocitopenia. Salienta-se que nessa época a determinação das transaminases hepáticas não era possível.

Em 1982, surge a denominação de síndrome HELLP (do inglês: *Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*), proposta por Weinstein.<sup>2</sup>

O diagnóstico incorrecto de uma síndrome HELLP não é raro, ocorrendo mais frequentemente quando a síndrome não está associada a P-E (10%), quando aparece no 2.º trimestre da gravidez (15%) ou no período após o parto (30%).<sup>4</sup>

A morbidade materna e o prognóstico fetal dependem de um diagnóstico e uma terapêutica precoces, porque o tratamento definitivo da síndrome HELLP é a interrupção imediata da gravidez.<sup>2</sup>

A presença de uma síndrome antifosfolípida (SAF) pode precipitar, mais precocemente, algumas patologias associadas à gravidez, como a P-E e a síndrome HELLP. Estas podem ocorrer mesmo antes das 20 semanas de gestação, devido à presença de títulos significativos de anticorpos antifosfolípido (AAF).<sup>5</sup>

A SAF exige a presença de, pelo menos, um critério clí-

\*Interno do Complementar de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

<sup>§</sup>Chefe de Serviço de Medicina Interna

<sup>¶</sup>Director de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina II do Hospital de Egas Moniz, Lisboa

Recebido para publicação a 30.04.03

Aceite para publicação a 18.04.04

nico e de, pelo menos, um critério laboratorial, ou seja, a presença de um AAF.<sup>6</sup> As manifestações clínicas, incluem trombozes venosas e/ou arteriais e abortos espontâneos (AE) recorrentes,<sup>6</sup> podendo assumir formas catastróficas devido a oclusão vascular múltipla.<sup>7</sup> Existem dois tipos principais de AAF, os quais fazem parte da actual classificação da SAF: o anticorpo anticardiolipina (AAC) e o anticoagulante lúpico (AL).<sup>6</sup> O diagnóstico de uma SAF exige a confirmação da presença de AAF em circulação após um período de 6 a 8 semanas.<sup>8</sup>

Os AAF podem promover a inibição dos mecanismos anticoagulantes e, portanto, a trombose. As grávidas com AAF têm maior prevalência de P-E, ocorrendo maior prematuridade, atraso de crescimento intra-uterino e morte fetal.<sup>9</sup>

A associação entre os AAF e os AE surgiu descrita, pela primeira vez, em 1957.<sup>10</sup> Trinta anos depois foi sugerido que a presença de AAC poderia ter um valor preditivo no desenvolvimento de AE.<sup>11</sup> Os AE surgem em 15-75% das mulheres com AAF, sendo elevado o risco de recorrência de um novo AE, da ordem de 60 a 80%.<sup>12</sup> Em qualquer situação de AE repetidos, a SAF deve ser excluída.

Alguns autores atribuem aos AAF alguma responsabilidade no mecanismo etiopatogénico da síndrome HELLP.<sup>1</sup>

### Caso clínico

Mulher de 32 anos, caucasiana, com uma história de trombocitopenia não esclarecida, internada no Serviço de Medicina por náuseas, vômitos e epigastralgias, com 4 dias de evolução.

Tratava-se de uma mulher G<sub>3</sub>P<sub>0</sub> (2 AE), com 20 semanas e 5 dias de amenorreia.

Quatro dias antes do internamento começou com náuseas, vômitos e dor epigástrica inespecífica. Passados 2 dias a dor irradiou para a parte inferior do tórax, hipocôndrio direito, quadrantes inferiores do abdómen e região lombar, pelo que recorreu ao Serviço de Urgência. Estava lúcida, normotensa, apirética, pálida, anictérica e eupneica. O abdómen era doloroso nos quadrantes superiores e não apresentava reacção peritoneal. Não tinha edema periférico.

Foi observada na Urgência de Obstetria. Tinha um útero compatível com a idade gestacional. Realizou uma ecografia pélvica que revelou feto único, normal e líquido amniótico ligeiramente diminuído. A doente foi referenciada aos cuidados da Medicina Interna, tendo ficado internada.

Laboratorialmente tinha: GV-4.19x10<sup>12</sup>/l, Hb-13.3g/dl, Htc-39.2%, VGM-93.5fl, GB-12100/mm<sup>3</sup>(Neutrófilos-83%), Plaquetas-38.000/mm<sup>3</sup>, TP-12.8''(13.2''), aPTT-42.6'' (30.6''), Fibrinogénio-968 mg/dl, AST-188 U/l(N=14-36), ALT-343 U/l(N=9-52), γ-GT-54U/l(N=8-78), LDH- 832U/l(N=313-618), Bil. total- 0.9mg/dl(N=0.2-1.3), Creat.-0.8 mg/dl(N=0.7-1.2), ureia-30mg/dl(N=14-42), CK-20U/l(N=30-135). Sem alterações iónicas. A gasimetria arterial era normal. A urina tipo II revelou proteinúria

(++). O ECG e a ecografia abdominal eram normais.

No primeiro dia do internamento a doente encontrava-se ansiosa, deprimida, referindo dor no quadrante superior direito do abdómen. Estava febril, sendo empiricamente medicada com Amoxicilina+ácido clavulânico. Previamente tinham sido feitas hemoculturas (que foram negativas) e uma urocultura (isolando-se uma *Escherichia coli*, sensível ao antibiótico utilizado).

Ao terceiro dia tinha valores de TA de 150-160/80-90 mmHg. Estava adinâmica, com queixas de anorexia, e existia agravamento dos vômitos e da dor abdominal, que se tornou mais intensa, com irradiação para o hipocôndrio direito, hipogastro e região lombar direita. Evoluiu com epistáxis e colúria.

Realizou uma endoscopia digestiva alta, que foi normal.

Manteve leucocitose, trombocitopenia, com provas de função hepática, PCR e VS elevadas. Função renal e ionograma normais, proteinúria de 1334 mg/24 horas.

Houve aumento dos valores de TA para 180/110 mmHg, pelo que iniciou alfa-metildopa (250 mg de 12/12h P.O.) e sulfato de magnésio 20% intravenoso em perfusão.

Foi novamente referenciada à Urgência de Obstetria. A ecografia pélvica e a reavaliação obstétrica foram sobreponíveis às anteriores, considerando tratar-se de patologia não obstétrica, tendo a doente regressado ao Serviço de Medicina.

No fim-de-semana houve agravamento da situação clínica, surgindo confusão mental e agravamento dos parâmetros laboratoriais. Tinha: plaquetas-22000mm<sup>3</sup>, TP-18.9'', aPTT-67.7'', AST-1732U/l, ALT-1459U/l, LDH-5991U/l, γ-GT-234U/l, Bil. total-10.2mg/dl(Conj.-8mg/dl), glicose-75mg/dl, creat.-2.7mg/dl, ureia-89 mg/dl. Tinha hipohaptoglobulinemia. O esfregaço de sangue periférico apresentava esquizócitos.

Foi feito o diagnóstico de síndrome HELLP, com insuficiência hepática aguda grave. Foi contactado o Serviço de Obstetria para interrupção urgente da gravidez, a qual foi realizada, tendo havido uma melhoria clínica rápida e normalização de todos os valores analíticos.

Os resultados dos AAC, posteriormente obtidos, eram positivos: IgM-45MPL (Normal<11), IgG-55GPL (Normal<26) e o AL era negativo. Os anticorpos anti-β<sub>2</sub>-glicoproteína I eram negativos. A investigação dos factores intervenientes na coagulação (Proteína C e S, Antitrombina III, factor V de Leiden, homocisteína, Factor XII, Factor XIII e Plasminogénio) revelou-se normal. Foram negativos/normais os seguintes: função tiroideia, Coombs directo e indirecto, imunocomplexos circulantes, Complementos, RA teste, VDRL, reacção Widal, Hudlesson, Paul-Bunnell, anticorpos anti-Toxoplasma e anti-plaquetários, ANCA, ANA, ENA, VIH, CMV, vírus Herpes simplex e das hepatites A, B, C, D e E.

Após o aborto, a doente foi medicada com ácido acetil-salicílico (AAS) 100 mg/dia e ramipril 5 mg 12/12h, sendo

aconselhada a não usar anticoncepcionais orais.

Oito semanas depois da alta os AAC eram: IgM-35MPL, IgG-64GPL, mantendo-se o AL negativo. Estas determinações foram posteriormente repetidas, mantendo-se títulos elevados, sobretudo a IgG-AAC.

Foi feito o diagnóstico definitivo de síndrome HELLP associada a SAF.

Um ano depois, na Consulta de Medicina, a doente demonstrou vontade de engravidar. Foi orientada para a Consulta de Obstetrícia (Gravidez de Alto Risco). Teve uma gravidez normal, durante a qual manteve terapêutica com AAS (100 mg/dia) e heparina de baixo peso molecular (HBPM), 5000 U, 12/12 h, subcutânea, nascendo uma criança do sexo feminino perfeitamente normal.

## Discussão

Nesta mulher grávida (G<sub>3</sub>P<sub>0</sub>) co-existiam duas situações:

a) um quadro agudo com náuseas e vômitos, epigastralgia, dor no hipocôndrio direito, P-E, alteração das provas de função hepática, hemólise e agravamento de uma trombocitopenia (já conhecida);

b) um quadro crónico de AE recorrentes.

Passaremos a discutir estes factos.

## Discussão do quadro agudo

Em cerca de 10% das gravidezes normais há algum grau de alteração dos testes de função hepática.<sup>13</sup> Os níveis de fosfatase alcalina aumentam pelo 5.º mês da gestação (devido à fosfatase alcalina placentária) e as concentrações de albumina sérica diminuem no final da gravidez (devido ao aumento do volume plasmático).<sup>13</sup> Parâmetros como a 5'-Nucleotidase,  $\gamma$ -GT, AST, ALT e bilirrubina usualmente não sofrem modificações durante uma gravidez normal, podendo qualquer alteração denunciar uma complicação hepatobiliar.<sup>13</sup> A doença hepática pode surgir como uma complicação da gravidez, sendo usualmente dramática para a mãe e para o filho. Tal aconteceu nesta doente. As alterações da função hepática encontradas indicavam uma lesão de tipo hepatocelular, o que implicava a exclusão, num contexto de 20 semanas de gravidez, fundamentalmente de: P-E, Eclampsia ou síndrome HELLP, Hepatite viral e Fígado gordo agudo da gravidez (FGAG).

A P-E complica aproximadamente 5-10% das gravidezes e habitualmente ocorre no final do 2.º trimestre ou durante o terceiro.<sup>13</sup> As mulheres com P-E frequentemente, no início, não manifestam sintomas. Estes aparecem quando a patologia está já bem estabelecida. Neste caso, a primeira evidência de P-E foi o aparecimento de proteinúria (++) avaliada, posteriormente, em 1334 mg/24h. As provas de função renal permaneceram inalteradas durante todo o processo, excepto na fase final, em que houve aumento dos valores de creatinina e ureia, situação habitual nos casos de P-E.<sup>14</sup>

Quando inicialmente observada a doente tinha valores de TA normais e, segundo a anamnese, os valores tensionais eram normais antes desta ocorrência, incluindo o período das gravidezes prévias. No 3.º dia do internamento as TA eram elevadas. A TA sistólica tinha aumentado mais que 30 mmHg quando comparada com os valores basais e, posteriormente, houve elevação dos valores diastólicos mais do que 15 mmHg em relação ao basal registado, facto usual na P-E.

A fisiopatologia da P-E não está completamente esclarecida. Eventualmente existe uma reactividade endotelial anormal que condiciona um certo grau de hipertensão e uma acumulação intravascular de fibrina provocando lesão celular.<sup>13</sup> Existe um vasospasmo generalizado com aumento das resistências vasculares periféricas e da resposta aos vasoconstritores endógenos. Vários mecanismos patofisiológicos foram propostos, levando a uma disfunção trofoblástica e das células endoteliais, incluindo: aumento da reactividade à angiotensina II, activação plaquetária, aumento da produção de vasoconstritores (tromboxano A<sub>2</sub>, serotonina e endotelinas), diminuição de vasodilatadores endoteliais (prostaciclina e óxido nítrico).<sup>15,16</sup> Alguns autores indicam ainda como eventual factor causal uma deficiência localizada nas artérias espirais uterinas que as torna incapazes de relaxar a estrutura muscular da média.<sup>17</sup> A conjugação destes fenómenos conduz à P-E e, em alguns casos raros, à síndrome HELLP.<sup>18</sup>

A primeira ecografia obstétrica realizada demonstrou uma pequena diminuição do líquido amniótico, que não terá sido valorizada. Às 20 semanas de gestação, esta redução do líquido amniótico implicaria uma vigilância obstétrica e um controlo ecográfico mais rigorosos. Uma redução no conteúdo do líquido amniótico sugere um fluxo sanguíneo inadequado para o feto, o que em alguns casos implica um parto imediato, após confirmação de insuficiência e isquemia placentárias.<sup>5,19</sup>

Numa grávida com 20 semanas de gestação, náuseas e vômitos, epigastralgia e dor no hipocôndrio direito, P-E, agravamento da trombocitopenia e aminotransferases hepáticas aumentadas, o diagnóstico diferencial do quadro agudo incluía: síndrome HELLP, hepatite viral fulminante, FGAG, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) e síndrome hemolítico-urémica (SHU).

A hepatite viral pode aparecer em qualquer altura da gravidez e habitualmente há níveis elevados de ALT e hiperbilirrubinemia. A hepatite mais descrita associada à gravidez é a hepatite E.<sup>13</sup> A hepatite viral aguda explicaria as náuseas e os vômitos, porém não havia febre ou icterícia. Não havia evidência de qualquer infecção a *Herpes simplex*, nomeadamente úlceras orais ou vulvares. Esta doente tinha serologias virais negativas.

A hepatite viral fulminante, o FGAG, a PTT e o SHU cursam normalmente com coagulação intravascular disseminada (CID), a qual pode também ocorrer em 7% dos ca-

sos de P-E/eclampsia e em 20%-40% dos casos de síndrome HELLP.<sup>13</sup> Esta doente nunca reuniu critérios de CID. Alguns autores alegam que uma CID compensada (ou subclínica) está presente em todas as mulheres com HELLP e que tal seria sempre detectado caso testes mais sensíveis (antitrombina III, complexo trombina-antitrombina III, proteína C e fibrinopeptídeo A) fossem executados.<sup>20</sup>

O FGAG ocorre no 3.º trimestre da gravidez, afectando cerca de 1/13000 mulheres (principalmente primíparas e em gestações múltiplas), sendo caracterizado por uma acumulação de microvesículas de gordura nos hepatócitos.<sup>13</sup> O quadro inclui: encefalopatia, convulsões, insuficiência renal, pancreatite e hemorragias uterinas e gastro-intestinais incontroláveis, coma e morte. Cursa com níveis elevados de ALT, CID (75%), leucocitose (>15000/mm<sup>3</sup>), hipoglicemia (severa), hiperbilirrubinemia, hiperuricemia e hiperuremia.<sup>13</sup> Usualmente não é acompanhado de trombocitopenia<sup>21</sup> e a ecografia abdominal revela um fígado atrofico. Normalmente não há P-E. Estes factos permitem distinguir o FGAG da síndrome HELLP, não devendo ser realizada uma biopsia hepática (que permite o diagnóstico definitivo de FGAG), uma vez que o tratamento capital das duas condições é idêntico: parto ou cesariana imediatos.

Parecia-nos, pelo acima sumariamente explicado, estar-mos face a um caso de síndrome HELLP.

O diagnóstico de síndrome HELLP é frequentemente atrasado, uma vez que esta condição pode ser facilmente confundida com outras entidades clínicas.<sup>22</sup> Os sintomas associados à síndrome HELLP fazem pensar em patologias múltiplas no contexto do diagnóstico diferencial, desde doenças simples até outras que podem pôr em risco a vida da grávida. Destacamos: síndromes virais, distúrbios regionais musculoesqueléticos, gastrenterites, úlceras pépticas, hepatite aguda, doença da vesícula biliar, pancreatite aguda, apendicite, pielonefrite, litíase renal, lúpus eritematoso sistémico, anemia hemolítica microangiopática, etc.

Pequenos enfartes hepáticos podem explicar a dor no quadrante abdominal superior direito, referida por 65-90% das pacientes com a síndrome HELLP, que pode estar presente 5-7 dias antes das manifestações clínicas principais.<sup>5</sup> Pode estar presente dor atípica nos ombros, pescoço e tórax.

A doente referia ainda mal estar, náuseas e vômitos, presentes em 90% e em 36-50% dos casos de síndrome HELLP, respectivamente.<sup>5</sup> Não referiu cefaleia nem teve icterícia *ab initio* (presentes em 31% e em 5% dos casos, respectivamente<sup>5</sup>). Não desenvolveu edema (com o aumento do peso corporal, presente em 60% casos<sup>5</sup>).

A hipertensão associada à síndrome HELLP pode "*per se*" ser responsável pelas náuseas e cefaleias, muito comuns. A hipertensão pode estar ausente em 20% das grávidas com HELLP.<sup>4</sup>

A doente não teve qualquer alteração das características da visão ou sintomas musculares (mioclonias), mas teve

sinais de disfunção neurológica na etapa final (confusão mental). Esta pode estar associada aos efeitos da hipertensão grave, com edema e modificações locais na substância branca. Há alguns casos descritos de leuco-encefalopatia reversível relacionada com a hipertensão aguda.<sup>23</sup> Nesta doente, a observação neurológica e o exame oftalmológico foram normais.

A hiperbilirrubinemia emergiu apenas quando a disfunção hepática era já avançada. Na síndrome HELLP os valores de bilirrubina, quando elevados, são usualmente inferiores a 5 mg/dl, mas valores de 19 mg/dl já foram descritos em casos de grande envolvimento hepático,<sup>13</sup> como aconteceu neste caso.

O tratamento definitivo para a P-E/eclampsia e para a síndrome HELLP é o parto (cesariana),<sup>2</sup> independentemente da idade gestacional.

O tratamento inicialmente adoptado, neste caso concreto, foi o repouso absoluto no leito e uma repleção adequada de fluidos. Posteriormente controlou-se a hipertensão com alfa-metildopa e as convulsões foram evitadas com sulfato de magnésio 20% intravenoso.

O principal objectivo do tratamento da hipertensão durante a gravidez é a redução do risco materno; contudo, a escolha do fármaco anti-hipertensivo depende também da sua segurança para o feto. A alfa-metildopa é preferida como terapêutica de primeira linha, devido à estabilidade que tem sobre o fluxo útero-placentário e a hemodinâmica fetal, assim como a ausência de efeitos adversos a longo prazo (seguimento de 7,5 anos do desenvolvimento de crianças expostas a este medicamento no período uterino).<sup>24</sup>

O sulfato de magnésio promove: vasodilatação arterial cerebral distal às artérias cerebrais médias, libertação de prostaciclina endoteliais, diminuição da pressão de perfusão cerebral (reduzindo o barotrauma cerebral e os edemas vasogénico e citotóxico) e da isquemia cerebral, inibição da agregação plaquetária.<sup>25</sup> A exposição pré-natal ao sulfato de magnésio bloqueia os canais de cálcio neuronais, através do receptor da N-metil-D-aspartato (NMDA), responsáveis por um número considerável de mortes neuronais durante uma lesão de natureza hipoxémica/isquémica. O sulfato de magnésio actua como um neuroprotector cerebral devido ao seu efeito anti-glutamatergico (antagonista da NMDA). Para além de reduzir o risco de convulsões, melhora o resultado final das sobrevidas materna e neonatal.<sup>25</sup>

Não foi efectuada nenhuma transfusão de plaquetas. A doente nunca teve sinais visíveis de discrasia hemorrágica ou CID. Os produtos derivados do sangue podem ser usados sem contra-indicações.<sup>4</sup> As transfusões de plasma<sup>26</sup> associadas a dexametasona<sup>27</sup> podem ser consideradas no tratamento de grávidas em estado crítico com uma síndrome HELLP prolongada após o parto.

Dada a evolução fulminante da doença, a transferência

para o Serviço de Obstetrícia teve como intuito o único tratamento existente para tratar a síndrome HELLP – a interrupção imediata da gravidez.

### Discussão do quadro crónico

Desde o início do internamento desta grávida G<sub>3</sub>P<sub>0</sub> a primeira questão levantada relacionava-se com os AE anteriores. Tinham sido investigadas as causas que propiciaram os dois AE, ocorridos no 2.º trimestre da gravidez? Durante os últimos 3 anos a doente tinha vivido em 4 cidades diferentes, tinha mudado de médico assistente várias vezes e não tinha um seguimento médico apropriado. Assim, foi difícil reunir os factos clínicos apurados previamente. A gravidez actual era seguida no seu Centro de Saúde. A doente referia trombocitopenia desde há pelo menos 3 anos, tendo este valor diminuído no último mês. Não havia história de fenómenos trombóticos evidentes.

Pensa-se que muitos dos casos de AE recorrentes, ocorridos no final do 2.º ou durante o 3.º trimestres da gravidez, tenham uma etiologia trombótica (associados a trombofilias ou doenças auto-imunes) contrariamente aos que ocorrem no início da gravidez (mais associados a anormalidades anatómicas, genéticas ou hormonais).<sup>28</sup> Esta etiologia trombótica causa uma má perfusão e insuficiência placentárias, responsáveis pela morte fetal. Os microtrombos são achados comuns na vasculatura placentar de mulheres com AE.<sup>29,30</sup> Foram notados vários graus de lesão placentária, desde lesões mínimas a enfarte da placenta.

Perante os AE recorrentes, a exclusão de uma SAF era imprescindível. Em mais de 50% dos casos a SAF ocorre na sua forma primária. Se estiver associada a outra patologia (lúpus eritematoso sistémico ou outras doenças auto-imunes, infecciosas, neurológicas, neoplásicas) ou for induzida por fármacos, a síndrome é designada de secundária.<sup>9</sup>

Tinham sido excluídas as causas de SAF secundárias, nomeadamente o LES e as trombofilias, pelo que a hipótese de uma SAF primária fazia sentido.<sup>31</sup> Pensa-se que os AAF presentes na SAF secundária são do tipo IgM, em títulos baixos, estando, raras vezes, associados a fenómenos trombóticos,<sup>9</sup> ao contrário de títulos elevados de IgG-AAF, que estão mais associados a fenómenos trombóticos e a SAF.<sup>9</sup> Esta doente tinha títulos persistentemente elevados de IgG-AAC.

A prevalência dos AAF entre as grávidas é de 7% (para o AL) e de 15% (para o AAC).<sup>29</sup>

Em 1957, Laurell e Nilsson<sup>10</sup> descreveram o caso de uma grávida com história de 5 AE e com presença de ACL. Nilsson et al.,<sup>32</sup> em 1975, relataram a associação entre estes factos numa mulher com 3 AE e com ACL circulantes. Deve ser realçado que, nessa altura, não era feita a determinação de AAC. O primeiro teste serológico simples e reprodutível (ELISA) surgiu em 1985, pela equipa de Harris,<sup>11</sup> a qual, em 1986, sugeriu que os títulos de AAC-IgG poderiam ter um valor preditivo no desenvolvimento de AE. Lockwood

et al.<sup>33</sup> detectaram a existência de AAF em cerca de 2% de grávidas ditas saudáveis; contudo, apenas menos de 0,2% tinha um título elevado de anticorpos circulantes.

A interferência dos AAF com o normal curso da gravidez não está completamente esclarecida. Pensa-se que a presença destes anticorpos pode interagir com algumas camadas do sincício-trofoblasto e citotrofoblasto, afectando a normal nidação. Os AAF diminuem a formação do sincício, a produção hormonal e a invasão decidua.<sup>34</sup> Os mecanismos através dos quais os AAF induzem trombose e AE incluem: activação endotelial (com *up*-regulação da expressão das moléculas de adesão, secreção de citoquinas e metabolismo das prostaglandinas<sup>9</sup>), interferência dos anticorpos anti-β<sub>2</sub>-glicoproteína I com a proteína anticoagulante placentária I (anexina V), indução do factor de necrose tecidual e inibição da função anticoagulante da proteína C activada por auto-anticorpos.<sup>35</sup>

A anexina V, uma proteína que se liga aos fosfolípidos, tem uma capacidade de deslocar os factores da coagulação das superfícies dos fosfolípidos, assumindo actividade anticoagulante. Os níveis de anexina V estão marcadamente diminuídos nas placentas das mulheres com a SAF.<sup>30</sup> As fracções IgG dos AAF previnem a formação de complexos de Anexina V nas superfícies das células primárias dos trofoblastos e aumentam a activação da coagulação nestas células. Para alguns, os trofoblastos são os principais alvos dos AAF que removem a Anexina V das células, induzindo uma superfície trofoblástica pró-coagulante.<sup>34</sup> A presença de AAC circulantes associada aos AE ocorridos permitiu o diagnóstico de SAF. A confirmação dos títulos elevados foi feita após 8 semanas, tal como é recomendado,<sup>8</sup> verificando-se posteriormente a manutenção de títulos elevados.

Apesar de, actualmente, a trombocitopenia não constituir um critério laboratorial da SAF, está presente em 40-50% de doentes com SAF.<sup>9</sup> Esta doente tinha trombocitopenia há 3 anos, pelo menos, agora bastante agravada.

Cerca de 14-23% dos doentes com SAF têm anemia hemolítica e livedo reticularis (11-22%); alguns têm insuficiência renal associada a hipertensão.<sup>9</sup>

A presença de AAC só foi detectada após a interrupção da gravidez, pelo que não foi feita anti-agregação ou anti-coagulação com heparina em doses baixas.

O AAS é um agente anti-plaquetário que inibe irreversivelmente a ciclo-oxigenase plaquetária, diminuindo a produção de tromboxano A<sub>2</sub>, um vasoconstrictor potente.<sup>28</sup> Apesar de alguns autores sugerirem não haver diferença entre AAS e placebo,<sup>36</sup> existe benefício do uso de AAS 75 mg/dia em mulheres com AE ocorridos no final do 2.º ou durante o 3.º trimestre. As mulheres medicadas com AAS têm maior taxa de sobrevivência fetal.<sup>28</sup> Um estudo retrospectivo, recente, com mulheres cuja SAF foi diagnosticada após AE, nenhuma das quais com trombose vascular prévia, sugeriu que o tratamento com baixas doses de AAS providenciava protecção contra a trombose.<sup>37</sup> Elevadas

doses de AAS não devem ser usadas, uma vez que podem alterar profundamente a função plaquetária e produzir uma hipoprotrombinemia no recém-nascido, sobretudo se os depósitos de vitamina K são baixos, bem como uma síndrome de Reye.<sup>38</sup>

Embora alguns estudos não afirmem o benefício da associação de HBPM<sup>39</sup> com AAS 75 mg/dia, esta combinação pode reduzir os AE em 57% nas mulheres com a SAF, segundo uma revisão sistemática de trabalhos científicos realizados.<sup>40</sup> Nas mulheres grávidas com história de AE, doses baixas de heparina não fraccionada (5000 U, subcutânea, 2x/dia) são tão eficazes, com respeito ao resultado final da gravidez, como doses elevadas (10,000 U ou mais, 2x/dia).<sup>41</sup> A heparina (não fraccionada ou HBPM) não atravessa a placenta, não afecta a amamentação, apesar de ser possível uma hemorragia a nível da junção útero-placentar.<sup>38</sup>

Apesar de alguns estudos preconizarem a associação de AAS com doses (moderadas a elevadas) de prednisona, outros negam o benefício desta associação, referindo mesmo o risco aumentado de prematuridade,<sup>42</sup> demonstrando que a heparina era mais eficaz que a prednisona.<sup>43</sup>

Outros preconizam a utilização de imunoglobulinas por via endovenosa (IGIV), mas um estudo randomizado, controlado, não revelou qualquer benefício de IGIV em comparação à heparina associada ao AAS, no que concerne à redução de efeitos obstétricos adversos em mulheres com a SAF.<sup>44</sup>

O tratamento efectuado, AAS e HBPM, possibilitou, durante uma gravidez de risco que se seguiu à descrita no caso, um parto com sucesso.

## A Síndrome HELLP

A Síndrome HELLP é uma complicação severa da P-E.<sup>2</sup> Afecta 0,1-0,6 % de todas as gravidezes e 4-12% das mulheres com P-E grave.<sup>5</sup> Setenta por cento dos casos ocorre entre as 27 e as 36 semanas de gestação, acontecendo em 30% dos casos após o parto.<sup>5</sup>

Existiu sempre controvérsia no que respeita ao diagnóstico, abordagem clínica, tratamento e prognóstico da síndrome HELLP.

Os critérios de inclusão variaram<sup>4,45</sup> ao longo dos anos. Foram propostos alguns elementos analíticos: hemólise (presença de esquizócitos, LDH igual ou superior a 600 UI/l, hiperbilirrubinemia, hipo-haptoglobulinemia), transferases hepáticas elevadas (AST superior a 3 vezes o valor normal<sup>46,47</sup>), contagem de plaquetas inferior a 100000 mm<sup>3</sup>.

Alguns aspectos histopatológicos no fígado das doentes com a síndrome HELLP são responsáveis pelas alterações detectadas no sangue. Assim, os sinusóides hepáticos contêm material fibrinóide que pode eventualmente obstruir o fluxo sanguíneo local, levando a necrose hepatocelular nas regiões periportais.<sup>48</sup>

As principais complicações associadas à síndrome

HELLP são CID (20-30%), placenta prévia (16%), insuficiência renal aguda (7%), edema pulmonar (6%).<sup>5</sup> As complicações hepáticas incluem insuficiência hepática fulminante, enfarte, hematoma subcapsular e ruptura (1%).<sup>13</sup> Podem ocorrer outras complicações: insuficiência cardíaca congestiva, edema cerebral e insuficiência respiratória.<sup>5</sup>

A evolução clínica da mãe e o prognóstico fetal dependem da gravidade do quadro e da duração da gravidez.

A mortalidade materna varia de 1% a 4%;<sup>5</sup> contudo taxas de 25% já foram referidas.<sup>5,13</sup> A mortalidade materna é de menos de 1% nas instituições com cuidados intensivos obstétricos.<sup>49</sup> Cerca de 80% da mortalidade é devida a complicações do sistema nervoso central.<sup>5</sup>

A mortalidade perinatal varia, segundo alguns autores; entre 10-20%;<sup>46,49</sup> outros reportam 37%<sup>47</sup>, variando entre 10-60%.<sup>13</sup> Tal depende da idade gestacional, da idade do feto (os recém-nascidos com mais de 1000 gramas sobrevivem mais facilmente, na altura do parto, que os de peso inferior) e a gravidade da apresentação da síndrome na altura do parto.<sup>47</sup> A prematuridade é a causa mais frequentemente associada à morbidade e mortalidade perinatais, assim como o atraso de desenvolvimento e a placenta prévia.<sup>49</sup> Os recém-nascidos têm risco de trombocitopenia grave.<sup>50</sup>

Existe controvérsia no tratamento das grávidas com a síndrome HELLP, com menos de 26 semanas de gestação.<sup>51</sup> Desde que a hipertensão seja adequadamente controlada e que as convulsões sejam prevenidas com sulfato de magnésio, o parto pode ser atrasado 24-48h, no sentido de administrar corticosteróides para obter uma maturação fetal pulmonar.<sup>52</sup> A plasmaférese pode ser usada em mulheres com trombocitopenia persistente e com disfunção orgânica que persista para além de 72 horas após o parto.<sup>13,26</sup>

O tratamento conservador é apenas justificado em casos de imaturidade fetal e sob condições específicas: sem evidência de progressão da doença, sem CID, com o bem-estar fetal assegurado e possibilidade de monitorização contínua da grávida numa unidade de cuidados intensivos especializada em doentes obstétricos/neonatais.

## Conclusão

O risco de recorrência da P-E depende da gravidade de apresentação durante a primeira gravidez. Assim, o risco é baixo numa gravidez que cursou com um quadro clínico não complicado e pode ter um risco de recorrência de 25-45% nos casos mais graves.<sup>49</sup>

O diagnóstico da síndrome HELLP implica para uma mulher o risco de 3-27% de recorrência de HELLP e a probabilidade de 48% de ter algum distúrbio hipertensivo (P-E, eclampsia, hipertensão crónica, e/ou HELLP) numa futura gravidez.<sup>13</sup> Quanto mais grave é a primeira apresentação da síndrome HELLP maior será o risco de recorrência (44%). Nas mulheres que desenvolvem HELLP antes das 32 semanas, como foi o caso desta doente, a possibilidade deste ocorrer de novo antes das 32 semanas é de 61%.<sup>53</sup>

Algumas investigações não consensuais foram dedicadas à detecção precoce e à avaliação do prognóstico da síndrome HELLP, quer através da medição dos níveis de ácido hialurónico<sup>54</sup> quer pela determinação dos valores plasmáticos do factor humano de crescimento dos hepatócitos.<sup>55</sup> Ambos se encontram aumentados, no curso da síndrome HELLP, proporcionalmente à gravidade do quadro clínico apresentado.

A associação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas e dos AAF, em alguns casos, parece implicar um mecanismo similar entre as trombozes da SAF e a aterosclerose, dando-se ênfase ao putativo papel da lesão vascular e da disfunção endotelial como causa de ambos os fenómenos.<sup>9</sup> Recomenda-se uma modificação dos estilos de vida e dos factores de risco para aterosclerose nas doentes com a SAF.<sup>9</sup>

Sempre que o diagnóstico de síndrome HELLP é realizado, a evolução é mais ou menos fulminante, sendo a interrupção da gravidez o tratamento definitivo. Na síndrome HELLP existe uma disfunção da unidade útero-placenta. Podemos dizer que o problema começa na placenta e termina obrigatoriamente com a sua expulsão.

A maioria das grávidas com a síndrome HELLP tem um título de plaquetas decrescente até 24-48 horas após a interrupção da gravidez. Um valor de plaquetas superior a 100000mm<sup>3</sup> pode ser obtido espontaneamente no sexto dia após o parto. O pico dos valores de LDH pode ser atingido habitualmente cerca de 24-48 horas após o parto. A máxima elevação dos valores das aminotransferases ocorre 1 a 2 dias após parto, podendo atingir até 10 vezes o seu valor normal.<sup>2,56</sup>

A SAF é uma das poucas causas tratáveis de AE recorrentes. A gravidez pode ser levada a termo, com taxas de sucesso de 70 a 100%, se a doente for seguida de forma periódica e medicada com baixas doses de AAS e/ou heparina, durante a pré-concepção, a gravidez e no período post-parto.<sup>57</sup> As grávidas com esta patologia devem ser orientadas para as consultas obstétricas de alto risco.

Estudos prospectivos comparando o AAS com placebo (nos EUA) e doses baixas de varfarina com AAS (actualmente a decorrer no Reino Unido) devem fornecer algumas respostas mais concretas sobre o tratamento de mulheres grávidas com a SAF.<sup>58,59</sup> Novos tratamentos estão a ser investigados: novos anticoagulantes e antiplaquetários, estatinas, antimaláricos, interleucina-3, inibidores do complemento, anticorpos monoclonais, procedimentos de imuno-absorção e vacinas.<sup>35</sup>

## Bibliografia

- Nagayama K, Izumi N, Miyasaka Y, Saito K, Ono K, Noguchi O et al. Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome with primary anti-phospholipid antibody syndrome. *Intern Med* 1997;36(9):661-666.
- 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.
- Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia, and other hematological abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 1954;250:89-98.
- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:311-316.
- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman AS. 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.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-534.
- Harris N. Antiphospholipid syndrome. In Klippel J, Dieppe P (ed): *Rheumatology*. Mosby Year Book Europe Limited 1994: 6.32.1-6.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752-763.
- Laurell AB, Nilsson IM. Hypergamma-globulinemia circulating anticoagulant, and biologic false-positive Wasserman reaction. *J Lab Clin Med* 1957;49:694-707.
- Harris EN, Chan JKA, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GRV. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986;146:2153-2156.
- Cowchock S. Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996;5(5):467-472.
- Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569-576.
- Kincaid-Smith P. The renal lesion of preeclampsia revisited. *Am J Kidney Dis* 1991;17:144-148.
- Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:944-948.
- Taylor RN, Varma M, Teng NNH, Roberts JM. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1675-1677.
- de Wolf F, Brosens I, Renaer M. Fetal growth retardation and the maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:678-685.
- McCrae KR, Cines DB. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol* 1997;34:148-158.
- Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614-620.
- de Boer K, Büller HR, Ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:42-47.
- Usta IM, Barton JR, Amon EA, Gonzalez 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.
- Goodlin RC. Preeclampsia as the great impostor. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1577-1581.
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The National High Blood Pressure Education Program. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
- Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J*

- Med 2003;348:304-311.
26. Martin JN Jr, Files JC, Blake PG et al. Plasma exchange for preeclampsia, I: postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:126-137.
  27. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1011-1017.
  28. Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L. Recurrent miscarriage – an aspirin a day? *Hum Reprod* 2000;10:2220-2223.
  29. Rushton DI. Placental pathology in spontaneous miscarriage. In: Beard RW, Sharp F (eds). *Early pregnancy loss: mechanisms and treatment*. Royal College of Obstetrics and Gynecology. London 1988:149-158.
  30. Rand JH, Wu X-X, Andree H, Lockwood CJ, Guller S, Scher J et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome: a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337(3):154-160.
  31. Piette J-C, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1802-1804.
  32. Nilsson IM, Astedt B, Hedner U, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant (“antithromboplastin”). *Acta Med Scand* 1975;197:153-159.
  33. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and cardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369-373.
  34. Rote NS, Lockwood C. Antiphospholipid antibodies, annexin V, and pregnancy loss. *N Engl J Med* 1997;337:1630-1631. (letter).
  35. Lockshin MD, Erkan D. Treatment of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1177-1179 (editorial).
  36. Tulppala M, Marttunen M, Söderström-Anttila V et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod* 1997;12:1567-1572.
  37. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466-1467.
  38. Jilma B, Kamath S, Lip GYH. Antithrombotic therapy in special circumstances – pregnancy and cancer. *BMJ* 2003;326:37-40.
  39. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomised, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408-413.
  40. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135-144.
  41. Kutteh WH, Ermel LD. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol* 1996;35:402-407.
  42. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie K, Farewell V et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337:148-154.
  43. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318-1323.
  44. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:122-127.
  45. Dreyfus M, Tissier I, Baldauf JJ, Ritter J. HELLP syndrome. Review and update. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;26(1):9-15.
  46. 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(2):95-102.
  47. 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;155:501-509.
  48. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathological condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1538-1543.
  49. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1984;64:319-325.
  50. Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, McGaul JF, Hess LW, Martin LW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1500-1513.
  51. Visser W, Wallenburg HCS. Temporizing management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:111-117.
  52. Magann E, Martin R, Isaacs J, Blake P, Morrison J, Martin J. Corticosteroids for the enhancement of fetal lung maturity: impact on the gravida with preeclampsia and the HELLP syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1993;33:127-131.
  53. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman AS. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:125-129.
  54. Rüdiger G Osmers, Ekkehard Schültz, Falko Diedrich, Birgit Wehry, Thomas Krauss, Michael Oellerich, Walther Kuhn. Increased serum levels of hyaluronic acid in pregnancies complicated by preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Gynecol* 1998;178(2):341-345.
  55. Iioka H. Clinical use of human hepatocyte growth factor in the early detection of HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41(2):103-105.
  56. Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, McGaul JF, Hess LW, Martin LW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1500-1513.
  57. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003;101:1333-1344.
  58. Erkan D, Yazici Y, Harrison MJ, Peterson M, Sammaritano L, Lockshin MD. APLASA study: primary thrombosis prevention in asymptomatic antiphospholipid antibody (APL) patients with low-dose aspirin (ASA). *Lupus* 2002;11:573.
  59. Cooper C, Choy E, Arthritis Research Campaign's Clinical Trials Committee. The blossoming of evidence-based clinical rheumatology: the Arthritis Research Campaign's Clinical Trials Collaboration in association with the MRC Clinical Trials Unit, BSR and BOA. *Rheumatology* 2003;42:713-715.