

HELLP-Syndrom oder akute Schwangerschaftsfettleber: eine differenzialdiagnostische Herausforderung

Gemeinsamkeiten und Unterschiede

HELLP Syndrome or Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Differential Diagnostic Challenge

Common Features and Differences



Autoren

Werner Rath¹, Panagiotis Tsikouras², Patrick Stelzl³

Institute

- 1 Medizinische Fakultät, Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel
- 2 Democritus University of Thrace, Department of Obstetrics and Gynecology, Alexandroupolis, Greece
- 3 Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Schlüsselwörter

HELLP-Syndrom, akute Schwangerschaftsfettleber, Swansea-Kriterien, Differenzialdiagnose, Therapie und Prognose

Key words

HELLP syndrome, acute fatty liver of pregnancy, Swansea criteria, differential diagnosis, treatment and prognosis

eingereicht 6. 11. 2019

revidiert 15. 12. 2019

akzeptiert 8. 1. 2020

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1091-8630>

Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 499–507 © Georg Thieme

Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Werner Rath
Medizinische Fakultät Gynäkologie und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller Straße 3, 24105 Kiel
Werner.Rath@uksh.de

ZUSAMMENFASSUNG

HELLP-Syndrom und die seltenere akute Schwangerschaftsfettleber (AFL) sind unvorhersehbare, lebensbedrohliche Komplikationen in der Schwangerschaft. Klinische und laborchemische Gemeinsamkeiten stellen den Geburtshelfer häufig vor eine differenzialdiagnostische Herausforderung. Bei

beiden Erkrankungen besteht eine mikrovesikuläre Steatose unterschiedlicher Ausprägung. Ein spezifisches Risikoprofil ist für beide Entitäten bisher nicht bekannt. Als gemeinsame prädisponierende Faktoren gelten genetische Defekte in der mitochondrialen Fettsäureoxidation sowie Mehrlingsschwangerschaften. Die Diagnose AFL wird aus der Kombination klinischer Symptome und laborchemischer Befunde gestellt, die Swansea-Kriterien stellen dabei eine diagnostische Orientierung dar. Das HELLP-Syndrom ist eine laborchemische Diagnose aus der Trias Hämolyse, erhöhte Transaminasen und Thrombozytopenie < 100 G/l. Allgemeines Krankheitsgefühl, Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerzen sind gemeinsame Symptome beider Erkrankungen, die eine frühe Diagnosestellung erschweren. Klinische Unterschiede bestehen in der beim HELLP-Syndrom fehlenden Polydipsie/Polyurie und dem bei AFL häufigeren und ausgeprägteren Ikterus, dem selteneren Auftreten von Hypertonie und Proteinurie sowie in der Entwicklung einer Enzephalopathie bei zunehmendem Leberversagen. Beim HELLP-Syndrom stehen neurologische Symptome wie starke Kopfschmerzen und Visusstörungen im Vordergrund. Laborchemisch ist die AFL durch die Leukozytose, die Hypoglykämie, die ausgeprägtere Hyperbilirubinämie, die initial fehlende Hämolyse und Thrombozytopenie < 100 G/l, die Verminderung der Antithrombin-Spiegel < 65% und die Verlängerung der Prothrombinzeit vom HELLP-Syndrom abzugrenzen. Während das HELLP-Syndrom in Schüben mit passageren Remissionen verlaufen kann, geht die AFL, sofern keine rasche Entbindung erfolgt, in ein akutes Leberversagen über. Die einzige kausale Therapie beider Erkrankungen ist die unverzügliche Entbindung. Beim HELLP-Syndrom wird zwischen der 24 + 0–33 + 6 SSW ein exspektatives Vorgehen empfohlen, sofern die Mutter stabilisierbar ist und keine fetale Gefährdung besteht. Die mütterliche Letalität beträgt beim HELLP-Syndrom in den Industrieländern ca. 1%, bei der AFL 1,8–18%, die perinatale Mortalität 7–20% bzw. 15–20%. Während bei der AFL die Langzeitauswirkungen auf Mutter und Kind bisher nicht geklärt sind, muss beim HELLP-Syndrom

mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre, metabolische und neurologische Erkrankungen im späteren Leben gerechnet werden.

ABSTRACT

HELLP syndrome and the less common acute fatty liver of pregnancy (AFL) are unpredictable, life-threatening complications of pregnancy. The similarities in their clinical and laboratory presentations are often challenging for the obstetrician when making a differential diagnosis. Both diseases are characterised by microvesicular steatosis of varying degrees of severity. A specific risk profile does not exist for either of the entities. Genetic defects in mitochondrial fatty acid oxidation and multiple pregnancy are considered to be common predisposing factors. The diagnosis of AFL is based on a combination of clinical symptoms and laboratory findings. The Swansea criteria have been proposed as a diagnostic tool for orientation. HELLP syndrome is a laboratory diagnosis based on the triad of haemolysis, elevated aminotransferase levels and a platelet count < 100 G/l. Generalised malaise, nausea, vomiting and abdominal pain are common symptoms of both diseases, making early diagnosis difficult. Clinical differences include a lack of polydipsia/polyuria in HELLP syndrome, while jaundice is more common and more pronounced in AFL, there is a lower incidence of hypertension and proteinuria, and patients

with AFL may develop encephalopathy with rapid progression to acute liver failure. In contrast, neurological symptoms such as severe headache and visual disturbances are more prominent in patients with HELLP syndrome. In terms of laboratory findings, AFL can be differentiated from HELLP syndrome by the presence of leucocytosis, hypoglycaemia, more pronounced hyperbilirubinemia, an initial lack of haemolysis and thrombocytopenia < 100 G/l, as well as lower antithrombin levels $< 65\%$ and prolonged prothrombin times. While HELLP syndrome has a fluctuating clinical course with rapid exacerbation within hours or transient remissions, AFL rapidly progresses to acute liver failure if the infant is not delivered immediately. The only causal treatment for both diseases is immediate delivery. Expectant management between 24 + 0 and 33 + 6 weeks of gestation is recommended for HELLP syndrome, but only in cases where the mother can be stabilised and there is no evidence of foetal compromise. The maternal mortality rate for HELLP syndrome in developed countries is approximately 1%, while the rate for AFL is 1.8–18%. Perinatal mortality rates are 7–20% and 15–20%, respectively. While data on the long-term impact of AFL on the health of mother and child is still insufficient, HELLP syndrome is associated with an increased risk of developing cardiovascular, metabolic and neurological diseases in later life.

Einleitung

Zu den schwangerschaftsspezifischen Lebererkrankungen gehören die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP), das HELLP-Syndrom und die akute Schwangerschaftsfettleber (AFL). Am häufigsten ist die ICP mit einer geografisch abhängigen Prävalenz zwischen 0,3 und 5,6% [1], gefolgt vom HELLP-Syndrom mit 0,5–0,9% [2] und der AFL mit 0,005–0,01% [3].

Die ICP ist definiert als eine reversible Form einer verminderten Gallesekretion mit Cholestase. Das HELLP-Syndrom gilt als schwere Manifestationsform der Präeklampsie (keine eigenständige Erkrankung) mit typischer laborchemischer Trias aus Hämolyse, pathologisch erhöhten Transaminasen und Thrombozytopenie < 100 G/l [4]. Da in bis zu 15% der Fälle mit HELLP-Syndrom Hypertonie und Proteinurie fehlen [5], definiert die AWMF-Leitlinie 015/018 im Jahr 2019 [6] das HELLP-Syndrom als typischerweise in der Schwangerschaft auftretende Laborkonstellation, häufig assoziiert mit einer Präeklampsie. Die AFL ist charakterisiert durch eine akute Leberfunktionsstörung mit progredientem Übergang in ein fulminantes Leberversagen auf dem Boden einer ausgeprägten, zentrilobulären, mikrovesikulären Steatose [7].

Die ICP ist mit ihren Leitsymptomen quälender Juckreiz (vor allem an Händen und Fußsohlen) im späten II. und III. Trimenon sowie einer Erhöhung der Gallensäuren (≥ 11 $\mu\text{mol/l}$) meist problemlos vom HELLP-Syndrom und von der AFL abgrenzbar. Klinische und laborchemische Gemeinsamkeiten von HELLP-Syndrom und AFL können dagegen zu erheblichen differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten mit Verzögerung der Diagnose führen. Da beide Erkrankungen akute, lebensbedrohliche Komplika-

tionen der Schwangerschaft darstellen, ist eine rasche Diagnosestellung und unverzügliche Therapie von ausschlaggebender prognostischer Bedeutung. Daher soll im Folgenden auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede dieser beiden Entitäten eingegangen werden.

Prädisponierende Faktoren

Ein spezifisches Risikoprofil gibt es für beide Erkrankungen nicht. Ob präexistente Lebererkrankungen das Risiko erhöhen, ist bisher nicht geklärt [5, 8].

Für das HELLP-Syndrom gilt vor allem ein HELLP-Syndrom in der vorangegangenen Schwangerschaft als prädisponierend [2], dies trifft für die AFL nicht zu (Einzelfälle, [9]).

Nach epidemiologischen Untersuchungen [10] stellt Nulliparität bei der AFL einen prädisponierenden Faktor dar, sie ist bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen nur prädisponierend für Präeklampsie, nicht aber für das HELLP-Syndrom [11].

Mehrlingsschwangerschaften sind bei beiden Erkrankungen deutlich häufiger im Vergleich zu unkomplizierten Einlingsschwangerschaften: HELLP-Syndrom: 0,2% bei Einlingsschwangerschaft, 0,9–1,4% bei Gemini, 2,1–10,5% bei Drillingen, Anteil an allen HELLP-Syndromen: 10,3–15,5% (Übersicht bei [7]). Die Prävalenz von Gemini-Schwangerschaften ist bei AFL mit 7,1–28,6% ebenfalls deutlich erhöht [7, 10, 12].

Prädisponierend bei AFL ist das männliche Geschlecht des Feten, welches in 70% der Fälle nachgewiesen wurde [12].

Untergewicht (BMI < 20) gilt als prädisponierend für die AFL (Risiko um das 1,4-Fache erhöht, [10, 12]), während Übergewicht

(BMI ≥ 30) eher prädisponierend für Präeklampsie/HELLP-Syndrom ist.

Bei der AFL liegt in 20–40% der Fälle konkomitierend eine Präeklampsie und bis zu 20% ein HELLP-Syndrom vor [13, 14].

In diesem Zusammenhang könnten gemeinsame autosomal-rezessive Defekte der mitochondrialen Fettsäureoxidation bei Mutter und Kind von Bedeutung sein, insbesondere eine Defizienz des mitochondrialen trifunktionellen Proteins (MTP) sowie deren Alpha-Untereinheit Long-chain 3 hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD, Übersicht bei [15]). Bei ca. 20% der Fälle mit AFL wurde eine fetale LCHAD-Defizienz nachgewiesen [10], am häufigsten die Mutation 1528 G \rightarrow C in Exon 15 [16]. LCHAD katalysiert den vorletzten Schritt der mitochondrialen Betaoxidation langkettiger Fettsäuren. Bei reduziertem maternalem und plazentarem Fettsäurekatabolismus kommt es zur Akkumulation von 3-Hydroxy-Fettsäure-Intermediärprodukten in der mütterlichen Zirkulation, die hepatotoxisch wirken; 50–70% der Mütter, deren Feten LCHAD-defizient sind, entwickeln eine mütterliche Lebererkrankung einschließlich AFL [17]. Kinder mit homozygoter LCHAD-Defizienz weisen eine Mortalität von 38% innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung infolge schwerer Hypoglykämien mit Lebersversagen auf [18]. Die Untersuchung auf LCHAD-Defizienz ist Bestandteil des Neugeborenen-Screenings in Deutschland.

Es besteht aber auch eine Assoziation zur Präeklampsie und zum HELLP-Syndrom. Heterozygote Mütter von LCHAD-defizienten Kindern haben ein Risiko von 77%, eine AFL oder ein HELLP-Syndrom zu entwickeln [19].

Klinische Symptome, Komplikationen und Verlauf

Beide Komplikationen manifestieren sich vorwiegend zwischen der 28.–36. SSW (HELLP-Syndrom im Median in der 34. SSW; [5], AFL im Median in der 36. SSW; [10, 12]), selten vor der 22. SSW. Das HELLP-Syndrom tritt in 7–30% der Fälle bis 48 (72) Stunden post partum auf [20], die Diagnose AFL wurde in der bisher größten prospektiven Studie in 15 von 57 Fällen postnatal gestellt [10].

Für das HELLP-Syndrom gilt die klassische laborchemische Trias aus Hämolyse, erhöhten Transaminasen und Thrombozytopenie < 100 G/l als diagnostisch beweisend. Die Diagnose AFL wird heute (früher: Leberbiopsie) anhand klinischer Symptome und laborchemischer Befunde gestellt. Eine diagnostische Orientierung liefern die Swansea-Kriterien [21], die in **► Tab. 1** dargestellt sind. Nach Ausschluss anderer Leberfunktionsstörungen (vor allem HELLP-Syndrom) müssen mindestens 6 dieser Kriterien erfüllt sein. In einer Studie mit 24 Patientinnen betrug die Sensitivität dieser Methode 100%, die Spezifität 57%, der positive prädiktive Wert 85% und der negative prädiktive Wert 100% [22]. Allerdings werden die Swansea-Kriterien kontrovers diskutiert [10, 12, 15]. Bisher fehlen überzeugende Beweise dafür, dass durch die Berücksichtigung dieser Kriterien die Diagnose AFL früher gestellt wird [15]; ca. 40% der Schwangeren mit AFL (später bestätigt durch Leberbiopsie) entsprechend den Swansea-Kriterien erfüllten auch die Kriterien des HELLP-Syndroms [22].

Die gemeinsamen klinischen Symptome zu Beginn beider Erkrankungen wie allgemeines Krankheitsgefühl, Übelkeit, Erbre-

► Tab. 1 Swansea-Kriterien zur Diagnose einer akuten Schwangerschaftsfettleber [21].

Klinik	1. Übelkeit, Erbrechen 2. abdominale Schmerzen 3. Polydipsie/Polyurie 4. Enzephalopathie	Ausschlussdiagnose (z. B. HELLP-Syndrom): mind. 6 Kriterien sollten erfüllt sein!
Ultraschall	5. Aszites oder „helle“ Leber	
Labor	6. Serumkreatinin \uparrow (> 150 $\mu\text{mol/l}$) 7. Leukozytose $> 11\,000/\mu\text{l}$ 8. Transaminasen \uparrow (> 42 U/l) 9. Bilirubin \uparrow (> 14 $\mu\text{mol/l}$) 10. Hypoglykämie (< 4 mmol/l) 11. Harnsäure \uparrow (> 340 $\mu\text{mol/l}$) 12. Ammoniak \uparrow (> 47 $\mu\text{mol/l}$) 13. Koagulopathie (PT > 14 s oder aPTT > 34 s) 14. Leberbiopsie: mikrovesikuläre Verfettung	

chen und Abdominalschmerzen sind eher unspezifisch. Beim HELLP-Syndrom gelten die rechtsseitigen Oberbauchschmerzen/Schmerzen im Epigastrium als klinisch wegweisend, der Adominalschmerz bei AFL ist ohne eindeutige Lokalisation (**► Tab. 2**). Polydipsie/Polyurie fehlen beim HELLP-Syndrom, welches in Abhängigkeit vom Schweregrad eher eine Oligurie im Rahmen einer Nierenfunktionsstörung aufweist. Hypertonie und Proteinurie sind bei der AFL mit 20–40% seltener als beim HELLP-Syndrom mit 85% (Übersicht bei [7]), bei dem in 12–18% der Fälle keine Hypertonie, in 14% keine Proteinurie und bei bis zu 15% der Schwangeren keine Hypertonie und Proteinurie nachzuweisen sind [2, 5].

Die Entwicklung einer Enzephalopathie unterschiedlicher Stadien, verursacht durch eine Ammoniakernhöhung im Blut, reicht von initialen Schlafstörungen/leichter Verwirrtheit bis hin zu starker Desorientiertheit, Flapping Tremor und komatösem Zustand. Demgegenüber dominieren beim HELLP-Syndrom neurologische Symptome wie starke Kopfschmerzen (33–61%) und Visusstörungen in 10–20% der Fälle [5, 23].

Aszites ist bei AFL mit 27–38,6% [10, 12] häufiger als beim HELLP-Syndrom mit 4–11% [2], subkapsuläre Leberhämatome beim HELLP-Syndrom (0,9–1,6%) häufiger als bei AFL (Einzelfälle). Leberrupturen treten beim HELLP-Syndrom in ca. 1% der Fälle auf [20], sie wurden bei der AFL nur in Einzelfällen beschrieben [24, 25].

In der Studie von Chen et al. [12] betrug die Rate an akuter Pankreatitis, die als prognostisch ungünstig gilt, 13,6%, in der Beobachtungsstudie von Sang et al. [26] bei schwerer Präeklampsie/HELLP-Syndrom 1,2%.

Gastrointestinale Blutungen finden sich bei der AFL häufiger (**► Tab. 2**), beim HELLP-Syndrom nur in Einzelfällen als Erstmanifestation der Erkrankung infolge einer ausgeprägten Koagulopathie [27].

Lungenödeme treten bei beiden Erkrankungen in unterschiedlicher Häufigkeit auf (**► Tab. 2**). Eine Koagulopathie (verlängerte

► **Tab. 2** Vergleich der Inzidenzen klinischer Symptome und Komplikationen bei akuter Schwangerschaftsfettleber und HELLP-Syndrom (Bereiche ermittelt aus Einzelstudien: Daten aus [7] und [23]).

Kriterien	akute Schwangerschaftsfettleber	HELLP-Syndrom
allgemeines Unwohlsein	78%	100%
Übelkeit/Erbrechen	50–82%	29–84%
Abdominalschmerzen	32–70%	40–90%
Polydipsie/Polyurie	11–82%	–
Ikterus/dunkler Urin	29–100%	5%
Enzephalopathie	9–91%	neurolog. Symptome: 33–61%, z. B. Kopfschmerzen
Hypertonie/Proteinurie	20–40%	85%
akutes Nierenversagen	14–90%	1,2–8%
Koagulopathie	36–87% (DIG: 10–48%)	DIG 21% (2–39%)
Lungenödem	5–30%	6–8%
gastrointestinale Blutungen	5–36%	selten
Leberhämatom	Einzelfälle	0,9–1,6 – (2)%

DIG: disseminierte intravasale Gerinnung

Prothrombinzeit und aPTT) ist bei AFL in bis zu 87% der Fälle nachweisbar [10]. Die Koagulopathie bei AFL ist Folge einer verminderten Synthese in der Leber gebildeter Gerinnungsfaktoren bei zunehmendem Leberversagen. Beim HELLP-Syndrom ist eine manifeste Koagulopathie mit Störung der Globalgerinnung (Quick, PT, aPTT) selten und Folge einer ausgeprägten DIG/Verbrauchs-koagulopathie bei schwerem Krankheitsverlauf. Obligat ist die Thrombozytopenie als Folge einer durch Mikroangiopathie bedingten Sequestration der Thrombozyten in der peripheren Strombahn.

Laborchemische Untersuchungen und diagnostische Verfahren

Das HELLP-Syndrom stellt eine mikroangiopathische hämolytische Anämie dar. Obligat ist die Hämolyse mit Verminderung der Haptoglobinspiegel in 95–97% der Fälle, Erhöhung des Gesamtbilirubins in 47–62% und Nachweis von fragmentierten Erythrozyten im peripheren Blutbild bei 54–88% der Patientinnen [2, 5, 23]. Trotz bestehender Anämie können die Hämoglobinspiegel infolge Hämokonzentration (Verminderung des Plasmavolumens) im Normbereich liegen.

Zeichen der Hämolyse sind bei Manifestation der AFL selten und treten meist erst im Zusammenhang mit Multiorganversagen auf.

Eine Hyperbilirubinämie ist bei der AFL (Erhöhung des direkten, konjugierten Bilirubins infolge intrahepatischer Cholestase) häufiger und ausgeprägter als beim HELLP-Syndrom, bei dem das indirekte, unkonjugierte Bilirubin infolge Hämolyse erhöht ist (Übersicht bei [28]).

Möglicherweise ist die Bestimmung des Haptoglobins (in der Leber synthetisiertes Akutphasenprotein) zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung beider Entitäten hilfreich, allerdings liegen bisher keine Untersuchungen zum Haptoglobin bei AFL vor.

Die Transaminasen sind bei beiden Erkrankungen erhöht, bei der AFL in der Regel ausgeprägter als beim HELLP-Syndrom.

Hypoglykämie und Leukozytose sind typische Zeichen der AFL, die beim HELLP-Syndrom fehlen.

Die Thrombozytopenie < 100 G/l ist obligates Kriterium des HELLP-Syndroms, sie ist bei Manifestation einer AFL meist nicht nachweisbar, sondern entsteht sekundär im Rahmen einer DIG. Eine fehlende Thrombozytopenie bei nicht blutenden Schwangeren in Kombination mit einer Antithrombin-Verminderung < 65% ist hinweisend auf eine AFL, beim HELLP-Syndrom ist die Antithrombin-Verminderung deutlich geringer [7].

Die Erhöhung des Serumkreatinins ist bei der AFL häufiger und stärker ausgeprägt als beim HELLP-Syndrom.

Eine Verlängerung der Gerinnungszeiten (INR, PT, aPTT) ist bei AFL deutlich häufiger als beim HELLP-Syndrom (s. o.). Erhöhungen des Ammoniakspiegels, der Milch- und Aminosäuren im Blut als Zeichen der Mitochondrienschädigung sind typisch für die AFL [29].

Die Sonografie der Leber sollte obligat beim HELLP-Syndrom zum Ausschluss eines subkapsulären Leberhämatoms/einer Leberruptur durchgeführt werden. Bei der AFL sind sonografische Veränderungen wie „Helligkeit“ der Leber oder fettige Infiltration unspezifisch und diagnostisch nicht wegweisend (Übersicht bei [15]).

Leberbiopsie: Früher Goldstandard in der Diagnose der AFL, wird sie heute nur noch bei unklaren Fällen durchgeführt, in denen klinisch-laborchemisch keine Diagnose möglich ist [15, 30]. Da bei Koagulopathie ein erhebliches Blutungsrisiko besteht, sollte in diesen Fällen die Biopsie nicht perkutan, sondern transjugulär durchgeführt werden [15]. Die Leberbiopsie ist beim HELLP-Syndrom nicht indiziert. *Mikrovesikuläre Steatosen* sind gemeinsame morphologische Zeichen der AFL und des HELLP-Syndroms [31, 32], allerdings finden sich im Gegensatz zu der AFL beim HELLP-Syndrom Fibrinablagerungen in den Lebersinusoiden [33].

Insgesamt gelten die morphologischen Befunde der Leberbiopsie differenzialdiagnostisch als nicht zielführend [7, 15].

Verlauf

Das HELLP-Syndrom kann in Schüben verlaufen mit passageren Remissionen in bis zu 46% der Fälle [34] oder aber innerhalb von Stunden exazerbieren mit dem Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen und Entwicklung einer DIG [5].

Bei der AFL gibt es bisher keine Berichte über eine spontane Remission der Erkrankung vor der Geburt des Kindes [35]. Charakteristisch ist der progrediente Übergang in ein akutes Leberversagen innerhalb von 1 (2) Wochen, gekennzeichnet durch zunehmenden Ikterus (beim HELLP-Syndrom nur in 5% der Fälle), Hypoglykämie, Entwicklung einer Koagulopathie, Aszites/Pleuraergüsse, Enzephalopathie und akutes Nierenversagen bei bis zu 90% der Betroffenen (beim HELLP-Syndrom bis 8%) ▶ **Tab. 2**. Nach einer aktuellen Studie von Chen et al. (n = 44) betrug die Häufigkeit an Multiorganversagen bei AFL 38,6%; als Grund wurde die verspätete Zuweisung dieser Schwangeren in ein Perinatalzentrum angegeben [12]. Auch beim HELLP-Syndrom mit akutem Verlauf ist die Latenzzeit zwischen Diagnosestellung und Entbindung von prognostischer Bedeutung [5, 36].

Nach der Geburt tritt bei beiden Erkrankungen eine Normalisierung klinischer und laborchemischer Befunde meist innerhalb von 7–10 Tagen ein [5, 15]. Dabei besteht bei AFL eine signifikante negative Korrelation zwischen Hyperbilirubinämie, Verminderung des Gesamteiweiß, Thrombozytopenie und einer Verlängerung der Thrombinzeit [12, 37]. Beim HELLP-Syndrom gilt ein fehlender Thrombozytenanstieg innerhalb von 98 Stunden als Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf mit Gefahr des Multiorganversagens [38].

Therapeutisches Vorgehen

Da AFL und HELLP-Syndrom unkalkulierbare lebensbedrohliche Komplikationen darstellen, sollte die Behandlung in einem Perinatalzentrum mit neonatologischer Intensivstation erfolgen.

Die Beendigung der Schwangerschaft gilt für beide Erkrankungen als einzig „kausale“ Therapie. Bei der AFL ist keine spontane Remission der Erkrankung vor Beendigung der Schwangerschaft bekannt [35], akute Exazerbation oder rezidivierende Schübe ohne definitive „Heilung“ machen auch beim HELLP-Syndrom die Beendigung der Schwangerschaft notwendig. Bei der AFL wird im Hinblick auf den progredienten Übergang in ein akutes Leberversagen unabhängig vom Gestationsalter die zügige Entbindung gefordert [39], die Italian Association for the Study of the Liver (AISF) propagiert die Beendigung der Schwangerschaft spätestens innerhalb einer Woche nach Manifestation der Erkrankung [3]. Beim HELLP-Syndrom ist zwischen 24 + 0 bis 33 + 6 SSW ein konservatives Vorgehen in einem Perinatalzentrum bei stabilisierbarem mütterlichen Zustand und Wohlbefinden des Kindes in utero möglich [6]. Dabei müssen allerdings die Kriterien zur sofortigen Schwangerschaftsbeendigung aus kindlicher (z. B. pathologisches CTG/Doppler-Befunde) oder mütterlicher Indikation (wie zunehmende Niereninsuffizienz, akutes Lungenödem, Hinweise auf DIG, vorzeitige Plazentalösung, persistierende schwere Oberbauchschmerzen, neuauftretende zentralnervöse Symptome sowie eklamptischer Anfall) berücksichtigt werden [6]. Nach

34 + 0 SSW wird beim HELLP-Syndrom die rasche Beendigung der Schwangerschaft empfohlen [6].

Die initiale Therapie besteht bei beiden Entitäten in der Stabilisierung der Mutter: bei AFL in supportiven Maßnahmen wie Flüssigkeitszufuhr, Korrektur von metabolischer Azidose, Elektrolytstörungen, Hypoglykämie und Koagulopathie [35], beim HELLP-Syndrom in der Gabe von Antihypertensiva und der antikonvulsiven Prophylaxe/Therapie mit Magnesiumsulfat; obligat ist die antenatale Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden < 34 + 0 SSW [6].

Plasmapheresen nach der Geburt wurden bei beiden Erkrankungen mit schweren Verläufen/lebensbedrohlichen Komplikationen in Einzelfällen mit Erfolg durchgeführt [40–42]. Nach einer Metaanalyse von Wang et al. [43] führt bei AFL die Sectio im Vergleich zur vaginalen Geburt/Geburtseinleitung zu einer signifikanten Senkung der mütterlichen Letalität um 44% (RR 0,56; 95%-KI 0,41–0,76) und der perinatalen Mortalität (RR 0,52; 95%-KI 0,38–0,71). Bei akutem Verlauf des HELLP-Syndroms, insbesondere bei unreifer Zervix und terminferner Schwangerschaft, sollte die Sectio caesarea durchgeführt werden [5].

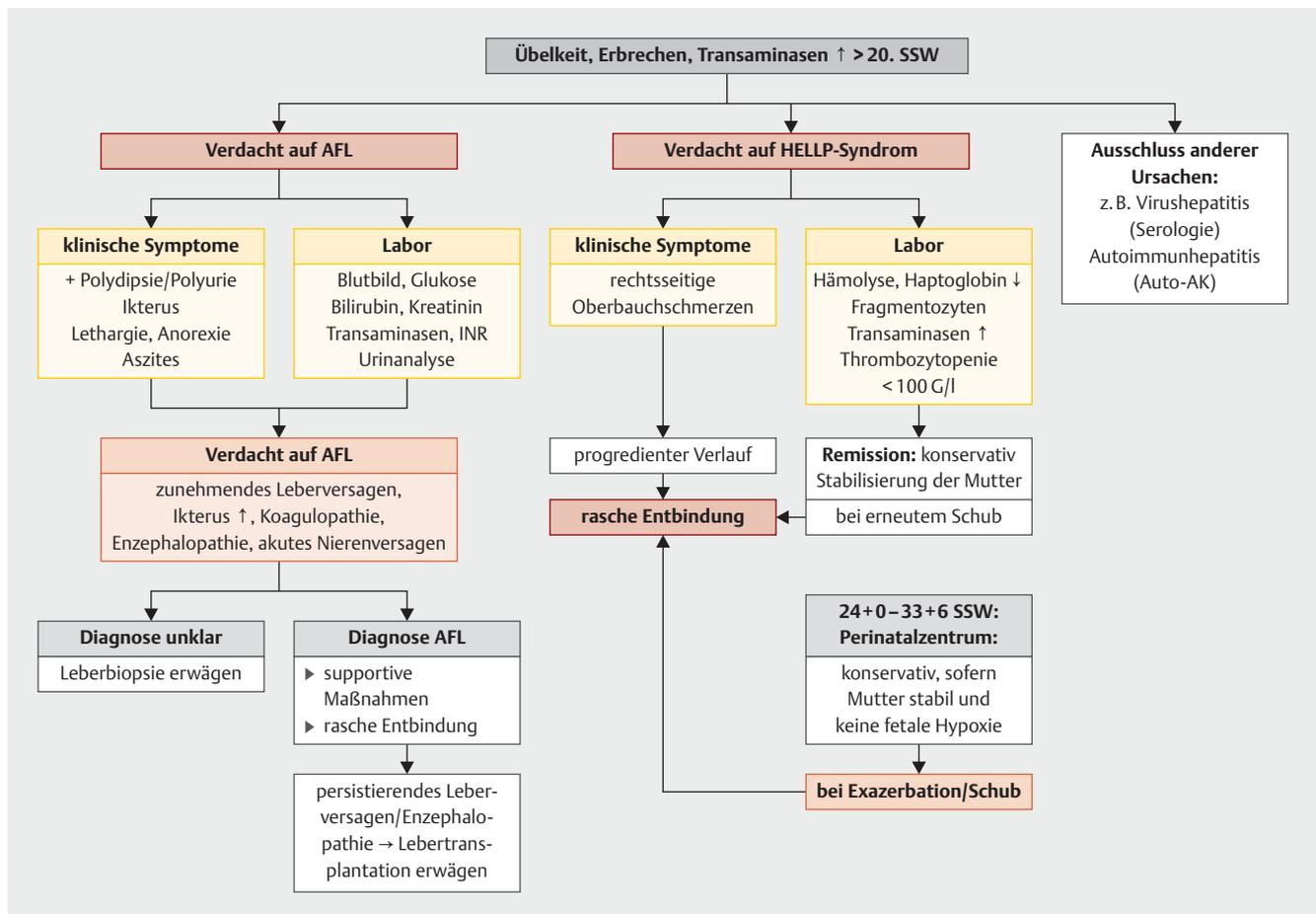
Die Lebertransplantation ist bei AFL in Einzelfällen die Ultima Ratio, insbesondere bei weiterer Verschlechterung der Leberfunktion, bei Enzephalopathie mit erhöhten Laktatspiegeln, konkometierender Sepsis oder hypoxisch-ischämischer Leberschädigung [13]. Beim HELLP-Syndrom kann die Leberruptur mit ausgedehnter Organschädigung eine Indikation zur Lebertransplantation darstellen [44].

Prognose

Während in den 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts die mütterliche Letalität bei der AFL noch ca. 85% betrug, konnte diese in den letzten knapp 20 Jahren durch Fortschritte in der Intensivmedizin, frühere Diagnosestellung infolge erhöhter Bewusstseinsprägung und rasche Entbindung seit Beginn des Jahrtausends auf 10–15% reduziert werden [10, 45]. Sie betrug in der größten epidemiologischen Studie (n = 57) nur 1,8% [10], in einer weiteren umfangreichen Studie aus China (n = 44) allerdings 18,2%. Diese vergleichsweise hohe mütterliche Letalität wurde vor allem auf die verspätete Zuweisung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum zurückgeführt [12]. Todesursache bei AFL sind die Folgen des Leber-/Multiorganversagens. Die mütterliche Letalität beim HELLP-Syndrom liegt derzeit bei ca. 1% in den Industrieländern, in den Entwicklungsländern allerdings bei bis zu 30% [23]. Führende Ursache mütterlicher Sterbefälle beim HELLP-Syndrom sind intrakranielle Blutungen in 26–64% der Fälle, seltener Folgen der DIG/des Multiorganversagens, hepatische Blutungen oder akute Niereninsuffizienz (Übersicht bei [46]).

Die perinatale Mortalität liegt bei AFL zwischen 9–23% [3, 15], beim HELLP-Syndrom zwischen 7–20% [23].

Das Wiederholungsrisiko in der Folgeschwangerschaft beträgt beim HELLP-Syndrom im Mittel 7% (4–19%, [47]), nach einer deutschlandweiten Studie 12,8% [48]. Bei AFL wurden nur in Einzelfällen Rezidive in der Folgeschwangerschaft beobachtet [10], das Wiederholungsrisiko ist allerdings bei Vorliegen genetischer Defekte der Fettsäureoxidation mit bis zu 25% deutlich erhöht [3, 49].



► **Abb. 1** Handlungsalgorithmus bei Verdacht auf akute Schwangerschaftsfettleber/HELLP-Syndrom.

Bei Frauen mit AFL ist das Risiko für Folgeerkrankungen im späteren Leben bisher nicht hinreichend untersucht [15]. Follow-up-Untersuchungen bis durchschnittlich 54 Monate nach dem Ereignis ($n = 25$) zeigten keine signifikanten negativen Auswirkungen für die Mutter [50]. Im Gegensatz dazu muss bei Präeklampsie/HELLP-Syndrom mit einer erhöhten Rate kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen sowie neurologischer Störungen im späteren Leben gerechnet werden [51, 52].

Diskussion

HELLP-Syndrom und akute Schwangerschaftsfettleber sind aufgrund klinischer und laborchemischer Gemeinsamkeiten eine differenzialdiagnostische Herausforderung in der Geburtshilfe [7].

Dabei ist in der kaukasischen Bevölkerung bezogen auf eine Inzidenz der AFL von 1:15 000 Schwangerschaften das HELLP-Syndrom 72-mal häufiger als die AFL [14].

Gemeinsames morphologisches Korrelat beider Erkrankungen ist die mikrovesikuläre Steatose unterschiedlicher Ausprägung [7].

Ein spezifisches Risiko gibt es für beide Entitäten nicht. Beim HELLP-Syndrom ist zu berücksichtigen, dass das Wiederholungsrisiko in der Folgeschwangerschaft bei im Mittel 7% (4–19%) liegt

[47], bei der AFL ist das Wiederholungsrisiko nur dann erhöht, wenn genetische Defekte der Fettsäureoxidation vorliegen [49].

Die Prävalenz von Mehrlingsschwangerschaften ist bei HELLP-Syndrom und AFL deutlich höher als bei unkomplizierten Einlingschwangerschaften; bei der AFL wurde das erhöhte Risiko bei Mehrlingen auf die gesteigerte fetale Produktion von Fettsäuremetaboliten mit hepatotoxischer Wirkung zurückgeführt [53], beim HELLP-Syndrom auf die unzureichende Bedarfsanpassung bei plazerter Ischämie und deren Folgen.

Schwangere mit Feten, die genetische Defekte der mitochondrialen Fettsäureoxidation (z. B. LCHAD-Defizienz) aufweisen, haben ein signifikant erhöhtes Risiko für Leberfunktionsstörungen (Übersicht bei [15]). Nach Untersuchungen von Jebbink et al. [19] haben heterozygote Mütter von LCHAD-defizienten Kindern ein Risiko von 77%, eine AFL oder ein HELLP-Syndrom zu entwickeln.

Die Carrier-Inzidenz für eine LCHAD-Defizienz beträgt in den USA 1:675 [54].

Eine detaillierte Übersicht zu diesem Thema findet sich bei Liu et al. 2017 [15].

Unterschiede zwischen HELLP-Syndrom und AFL bezüglich klinischer und laborchemischer Befunde sowie des Verlaufes lassen sich aus der differentiellen Pathogenese beider Erkrankungen erklären. Die beim HELLP-Syndrom vorliegende generalisierte endo-

theliale Dysfunktion mit u. a. Vasokonstriktion/Vasospasmen, Mikrozirkulationsstörungen und Aktivierung der intravasalen Gerinnung führen zu einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie mit Hämolyse und ausgeprägter Thrombozytopenie, die Folgen der Mikrothrombosierung in den Leberarteriolen zu Leberzellnekrosen mit Transaminasenerhöhung.

Bei der AFL besteht zunächst eine auf die Leber begrenzte Funktionsstörung infolge einer ausgeprägten mikrovesikulären Steatose, die dann bei progredient abnehmender Metabolisierungskapazität der Leber zu systemischen Auswirkungen (z. B. Enzephalopathie) bis hin zum Multiorganversagen führen kann.

Das Problem liegt in der frühzeitigen Erkennung beider Erkrankungen, da sowohl beim HELLP-Syndrom als auch bei der AFL initial unspezifische Symptome wie allgemeines Krankheitsgefühl, Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerzen im Vordergrund stehen.

Ein entsprechender Handlungsalgorithmus im Verdachtsfall ist in ► **Abb. 1** dargestellt.

Ob und inwieweit die Swansea-Kriterien zur Diagnose der AFL wegweisend sind, wird kritisch diskutiert [15]. In Übereinstimmung mit Goel et al. 2011 [22], die bei 24 Schwangeren mit AFL für die Swansea-Kriterien hohe positive und negative Vorhersagewerte (85 bzw. 100%) ermittelten, fanden auch Knight et al. [10] eine hohe diagnostische Zuverlässigkeit der Swansea-Kriterien (90%). Nach kritischer Evaluation dieser Studie kamen Minakami et al. 2014 [7] zu der Auffassung, dass die Swansea-Kriterien nur zur Diagnose der AFL bei kritisch kranken Schwangeren geeignet sind. Weitere Probleme der Swansea-Kriterien sind die bisher fehlende Standardisierung [15] und deren Nutzen zur Abgrenzung vom

HELLP-Syndrom, welches eigentlich vor Anwendung der Kriterien ausgeschlossen werden sollte [21], aber in bis zu 20% der Fälle komitierend zur AFL auftritt [13, 14]. So erfüllten 8 von 20 Patientinnen mit AFL (nachfolgend gesichert durch Leberbiopsie) entsprechend den Swansea-Kriterien auch die Kriterien des HELLP-Syndroms [22]. Betrachtet man detaillierter die 14 Swansea-Kriterien, so können bis zu 8 dieser Kriterien (Übelkeit/Erbrechen, abdominale Schmerzen, Aszites, Kreatinin-, Transaminasen-, Bilirubin-, und Harnsäureerhöhung sowie mikrovesikuläre Steatose bei der Leberbiopsie) auch für das HELLP-Syndrom zutreffen.

Klinische Unterschiede zwischen beiden Entitäten sind die beim HELLP-Syndrom fehlende Polydipsie/Polyurie, der bei der AFL häufigere und ausgeprägtere Ikterus und das seltenere Auftreten von Hypertonie/Proteinurie sowie die Entwicklung einer Enzephalopathie bei zunehmendem Lebersversagen. Demgegenüber stehen beim HELLP-Syndrom neurologische Symptome wie starke Kopfschmerzen und/oder Visusstörungen im Vordergrund. Vergleichbare Organkomplikationen (z. B. akutes Nierenversagen, Lungenödem) treten bei beiden Erkrankungen auf, allerdings bei der AFL häufiger als beim HELLP-Syndrom (vgl. ► **Tab. 2**).

Die Diagnose des HELLP-Syndroms ist eine laborchemische, die der AFL eine Kombination aus klinischen Symptomen und laborchemischen Befunden. Die klinischen und laborchemischen Unterschiede sowie die Abgrenzung zu anderen Lebererkrankungen sind in ► **Tab. 3** dargestellt.

Laborchemisch ist die AFL vom HELLP-Syndrom noch am ehesten abzugrenzen durch die Leukozytose, die Hypoglykämie, die seltenere Proteinurie, die Erhöhung des direkten Bilirubins als Zeichen der intrahepatischen Cholestase (beim HELLP-Syndrom: Er-

► **Tab. 3** Differenzialdiagnosen HELLP-Syndrom – Lebererkrankungen in der Schwangerschaft (Daten aus [23, 27, 46]).

Kriterien	HELLP	akute Schwangerschafts-fettleber	Hepatitis	intrahepatische Schwangerschaftscholestase
Manifestationsgipfel	III. Trimenon/pp.	III. Trimenon/pp.	jederzeit	> 60% III: Trimenon
Hämolyse	+++	+/-	-	-
Transaminasen ↑	+++	+++	+++	+(+)
Hypertonie	++	+	-	-
Proteinurie	++(+)	+	-	-
Leukozytose	-	+++	+(+)	-
Thrombozytopenie	+++	+ → ++ sekundär	-	-
neurologische Symptome	+ → +++	++	-	-
Niereninsuffizienz	+	++ sekundär	-	-
Ikterus	+/-	++	++	+(+)
andere	DIG Leberhämatom/ -ruptur	Hypoglykämie Enzephalopathie Koagulopathie → Blutungen Swansea-Kriterien	Serologie	Juckreiz Gallensäure i. S. ↑

pp.: post partum
+/-: gelegentlich (0–20%)
+: mäßig/häufig (> 20–50%)
++: häufig (> 50–80%)
+++: sehr häufig/konstant (> 80–100%)

höhung des indirekten Bilirubins als Folge der Hämolyse), die initial fehlende Hämolyse und Thrombozytopenie < 100 G/l, die Verminderung des Antithrombins < 65% sowie die Verlängerung der Prothrombinzeit [15,27,28,35]. Darüber hinaus dürfte der pathologisch erhöhte sFIT-1/PIGF-Quotient beim HELLP-Syndrom die Differenzialdiagnose zur AFL erleichtern. Eine Koagulopathie mit Verlängerung der Gerinnungszeiten (Prothrombinzeit, aPTT) ist infolge der verminderten Syntheseleistung der Leber an Gerinnungsfaktoren bei der AFL häufiger [7], beim HELLP-Syndrom selten und auf eine DIG bei schwerem Krankheitsverlauf zurückzuführen [5,55].

Während das HELLP-Syndrom fluktuierend, in Schüben mit passageren Remissionen oder mit einer akuten Exazerbation der Erkrankung innerhalb von Stunden verläuft, geht die AFL ohne vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung progredient in ein akutes Leberversagen über [5,35]. Die postoperativen Verläufe sind ähnlich mit Normalisierung der klinischen und laborchemischen Befunde meist innerhalb von 1–2 Wochen.

Für beide Erkrankungen gilt die vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung als einzige kausale Therapie [15,27,35]. Während bei der AFL unabhängig vom Gestationsalter die rasche Entbindung unverzichtbar ist, wird beim HELLP-Syndrom zwischen 24 + 0–33 + 6 SSW ein konservatives Vorgehen empfohlen [6], sofern die Mutter durch antihypertensive und antikonvulsive Maßnahmen stabilisierbar ist und keine Hinweise auf eine fetale Bedrohung in utero bestehen. Dabei sind die Empfehlungen der AWMF-Leitlinie 015/018 [6] zur Schwangerschaftsbeendigung aus kindlicher und/oder mütterlicher Indikation zu beachten.

Prognostisch entscheidend ist bei der AFL und beim HELLP-Syndrom mit akutem Krankheitsverlauf die Latenzzeit zwischen Diagnosestellung und Entbindung [5,12]. Infolge Fortschritten in der Intensivmedizin und einer früheren Diagnosestellung mit rascher Entbindung konnte die mütterliche Letalität beider Erkrankungen in den letzten 20–30 Jahren signifikant gesenkt werden [2,15], bei der AFL auf 1,8–18% [10,12] und beim HELLP-Syndrom auf ca. 1% in den Industrieländern [23].

Die perinatale Mortalität beträgt beim HELLP-Syndrom 7–20% [23] und bei der AFL 9–23% [3].

Die Langzeitauswirkungen der AFL auf das weitere Leben von Mutter und Kind sind bisher unzureichend geklärt [15,56], während für das HELLP-Syndrom ein erhöhtes Risiko für Mutter und Kind für kardiovaskuläre Erkrankungen/Schlaganfall im weiteren Leben bekannt ist [52].

Schlussfolgerung

HELLP-Syndrom und AFL sind akute lebensbedrohliche Komplikationen der Schwangerschaft. Klinische und laborchemische Gemeinsamkeiten können zu erheblichen differenzialdiagnostischen Problemen führen. Daher sollten maßgebliche Unterschiede zwischen beiden Erkrankungen dem Geburtshelfer bekannt sein. Die frühzeitige Diagnose und rasche Entbindung bei AFL und beim HELLP-Syndrom mit akutem Krankheitsverlauf sind prognostisch richtungsweisend.

Lohnenswertes Ziel künftiger Forschung könnte die weitere Abklärung prädisponierender Faktoren (z. B. Genetik, konkomitierende Erkrankungen, Umweltfaktoren), die Entwicklung von Prä-

diktionsmodellen zum Verlauf der Erkrankungen und bei der AFL Untersuchungen zu den Langzeitauswirkungen der Erkrankung auf Mutter und Kind sein.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Bicocca MJ, Sparling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 180–187
- [2] Haram K, Svendsen E, Abilgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management: a review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 8
- [3] Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF Position Paper on liver disease and pregnancy. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 120–137
- [4] Brown MA, Magee LA, Kenny LC et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018; 72: 24–43
- [5] Rath W, Faridi A, Dudenhausen JW. HELLP syndrome. *J Perinat Med* 2000; 28: 249–260
- [6] AWMF-Leitlinie 015/018, 2019. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. Online: www.dggg.de; Stand: 03.11.2019
- [7] Minakami H, Morikawa M, Yamada T et al. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 641–649
- [8] Ko H, Yoshida EM. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 25–30
- [9] Bacq Y, Assor P, Gendrot C et al. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 1135–1138
- [10] Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in UK. *Gut* 2008; 57: 951–956
- [11] Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY et al. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460–468
- [12] Chen G, Huang K, Ji B et al. Acute fatty liver of pregnancy in a Chinese tertiary care center: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300: 897–901. doi:10.1007/s00404-019-05259-w
- [13] Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 456.e1–456.e7
- [14] Allen AM, Kim WR, Larson JJ et al. The epidemiology of liver diseases unique to pregnancy in a US community: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 287–294
- [15] Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: Updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 838–846
- [16] Sims HF, Brackett JC, Powell CK et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 841–845
- [17] Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE et al. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 115–120
- [18] den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA et al. Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics* 2002; 109: 99–104

- [19] Jebbink J, Wolters A, Fernando F et al. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome – a review. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 1960–1969
- [20] Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al. 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
- [21] Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002; 51: 876–880
- [22] Goel A, Ramakrishna B, Zachariah U et al. How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? *Gut* 2011; 60: 138–139
- [23] Sibai BM. HELLP syndrome. 2019. Online: www.uptodate.com; Stand: 03.11.2019
- [24] Rahman TM, Philips M, Wendson J et al. Rare fetal complications of acute fatty liver of pregnancy. *Crit Care* 2000; 3 (Suppl. 1): 186
- [25] Minuk GY, Lui RC, Kelly JK. Rupture of the liver associated with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 457–460
- [26] Sang C, Wang S, Zhang Z et al. Characteristics and outcome of severe preeclampsia/eclampsia concurrent with or complicated by acute pancreatitis: a report of five cases and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 633–640
- [27] Rath W. Das HELLP-Syndrom: eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dtsch Arztebl* 1998; 95: 2997–3002
- [28] Garcia-Romero CS, Guzman C, Cervantes A et al. Liver disease in pregnancy: medical aspects and their implications for mother and child. *Ann Hepatol* 2019; 18: 553–562
- [29] Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 933–945
- [30] Minakami H, Takahashi T, Tamada T. Should routine liver biopsy be done for the definite diagnosis of acute fatty liver of pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1690–1691
- [31] Minakami H, Oka N, Sato T et al. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 159: 1043–1047
- [32] Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985; 5: 1149–1158
- [33] Dani R, Mendes GS, Medeiros J et al. Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenetic connection with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 292–294
- [34] Visser W, Wallenburg HC. Temporising management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome. *BJOG* 1995; 102: 111–117
- [35] Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I et al. Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue. *Med Sci Monit* 2018; 24: 4080–4090
- [36] Thomas T, Jophy R, Mhaskar A et al. Are we increasing serious maternal morbidity by postponing termination of pregnancy in severe preeclampsia/eclampsia? *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 347–351
- [37] Meng J, Wang S, Gu Y et al. Prenatal predictors in postpartum recovery for acute fatty liver of pregnancy: experiences at a tertiary referral center. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 1185–1191
- [38] Martin JN, Blake PG, Perry KG et al. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1500–1509
- [39] Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 176–194
- [40] Erkart M, Berber I, Berktaş HB et al. A life-saving therapy in Class 1 HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2015; 52: 194–198
- [41] Levin G, Kalish Y, Attari R et al. Plasmapheresis—A lifesaving treatment for life threatening HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 235: 125–126
- [42] Rebahi H, Still ME, El Adib AR. A successful use of therapeutic plasma exchange in a fulminant form of acute fatty liver of pregnancy. *J Gynaecol Obstet Hum Reprod* 2019; 48: 133–137
- [43] Wang HY, Jiang Q, Shi H et al. Effect of caesarean section on maternal and foetal outcomes in acute fatty liver of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 28826
- [44] Reck T, Bussenius-Kammerer M, Ott R et al. Surgical treatment of HELLP syndrome – associated liver rupture – an update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99: 57–65
- [45] Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008; 47: 1067–1076
- [46] Wallace K, Harris S, Addison A et al. HELLP syndrome: Pathophysiology and current therapies. *Curr Pharm Biotechnol* 2018; 19: 816–826
- [47] van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 624.e1–624.e17
- [48] Leeners B, Neumaier-Wagner P, Kuse S et al. Recurrence risks of hypertensive diseases in pregnancy after HELLP syndrome. *J Perinat Med* 2011; 39: 673–678
- [49] Ahmed KT, Almashhawi AA, Rahman RN et al. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7639–7646
- [50] Xiong HF, Liu JY, Guo JM et al. Acute fatty liver of pregnancy: over six months follow-up study of twenty-five patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1927–1931
- [51] Amaral LM, Cunningham MW, Cornelius DC et al. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 403–415
- [52] Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Preeclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2014; 101: 579–586
- [53] Davidson KM, Simpson LL, Knox TA et al. Acute fatty liver of pregnancy in triplet gestation. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 806–808
- [54] Shekhawat P, Bennett MJ, Sadovsky Y et al. Human placenta metabolizes fatty acids: implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E1098–E1105
- [55] Haram K, Mortensen JH, Mastrolia SA et al. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 779–788
- [56] Rajasri AG, Srestha R, Mitchell J. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) – an overview. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 237–240