

# Patologia epatica in gravidanza

**Vincenzo Viglione\***, **Raffaele Fimiani\***, **Benedetta Melani\*\***,  
**Lucia Carignani\***, **Alessandro Melani\*\*\***

---

\* U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale di Pescia (PT)

\*\* Scuola di specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia - Università di Firenze

\*\*\* U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale di Lucca

## **Gravidanza fisiologica e fegato**

Nel corso della gravidanza fisiologica è possibile osservare variazioni della concentrazione sierica di alcune delle principali proteine prodotte dal fegato e modificazioni di alcuni dei principali test di funzionalità epatica, sebbene essa nel suo complesso, così come l'aspetto istologico epatico, non risultino sostanzialmente modificati. Durante la gravidanza, infatti, è stato descritto un aumento della concentrazione sierica della fosfatasi alcalina, in parte dovuto alla produzione placentare di un suo isoenzima (1); si riduce invece la concentrazione della gammaglutamilpeptidasi; l'aspartato transaminasi sierica (AST o SGOT) è sostanzialmente invariata, così come la concentrazione dell'alanina transaminasi sierica (ALT o SGPT) (2); la bilirubina totale e le sue frazioni sono immoificate e tendono ad una lieve riduzione nel terzo trimestre di gestazione (2); l'albumina sierica e le proteine totali sono sensibilmente ridotte, così come il rapporto albumina/globuline (3); il fibrinogeno e i fattori VII, VIII, IX e X della coagulazione risultano aumentati mentre la protrombina e l'antitrombina III sono sostanzialmente stabili (4); il colesterolo e i trigliceridi aumentano progressivamente fino al termine di gravidanza (1).

I livelli sierici gravidici degli acidi biliari totali risultano pressoché invariati (2) anche se, secondo diversi Studi, la loro concentrazione tende moderatamente ad aumentare (5) (6) nel corso della gestazione.

La conoscenza della variazione di questi indici della funzionalità epatica durante la gravidanza è essenziale per il riconoscimento e lo studio della patologia epatica in gravidanza.

### **PATOLOGIA EPATICA IN GRAVIDANZA**

La patologia epatica in gravidanza non è frequente, ma quando si presenta può rappresentare un serio rischio per la salute della donna e per il benessere del feto.

È possibile classificare le malattie epatiche in gravidanza in tre gruppi principali: quelle preesistenti la gravidanza, quelle che insorgono in gravidanza ma non sono etiologicamente correlate ad essa, e quelle specifiche della gravidanza e ad essa etiologicamente correlate (7).

#### **Patologie epatiche preesistenti la gravidanza**

In questo gruppo sono comprese malattie epatiche di varia gravità. Le principali sono:

- Epatite cronica B (stato di portatore sano)
- Epatite cronica C (stato di portatore sano)
- Epatite cronica attiva
- Epatite autoimmune
- Cirrosi epatica
- Ipertensione portale
- Epatopatia alcolica
- Cirrosi biliare primitiva
- Malattia di Wilson

Lo stato di portatore sano di epatite B e C, cioè senza evidenza clinica di disfunzione epatica, rappresenta un rischio in relazione alla possibilità di trasmissione al momento del parto del virus al feto (8).

Le altre patologie epatiche di questo gruppo, invece, raramente si associano allo stato gravidico, sia perché sono malattie che colpiscono generalmente donne di età più avanzata, sia perché la gravità di queste patologie comporta di solito una condizione di infertilità. Anche nei casi in cui si instaura una gravidanza, frequenti sono gli aborti del primo trimestre o le complicazioni come il parto pretermine e/o ritardo di crescita intrauterina (9).

La gravidanza in pazienti affette da cirrosi epatica è rara e spesso complicata da ritardo di crescita e morte fetale, e comporta per la donna un rischio elevato di complicanze emorragiche, trombocitopenia e rottura di varici esofagee (10). Anche nelle pazienti con ipertensione portale, in assenza di cirrosi, la gravidanza comporta un aumentato rischio di emorragie da rottura di varici esofagee per l'aumento del volume ematico circolante (9).

L'epatite autoimmune è una malattia non rara che colpisce donne giovani. Quan-

## Risveglio Ostetrico

do appropriatamente trattate con corticosteroidi è possibile ottenere una remissione transitoria della malattia e, con essa, l'instaurarsi della gravidanza. Anche in questo caso, però, risultano frequenti complicanze come il ritardo di crescita intrauterina, la gestosi ed parto pretermine. (8)

Anche per l'epatite cronica attiva, quando sia possibile lo sviluppo della gravidanza, esiste un rischio aumentato di insuccesso della gravidanza, di sviluppo di gestosi e di complicanze emorragiche. (11)

### **Patologie epatiche insorte in gravidanza ma non correlate etiologicamente con essa**

In questo gruppo possiamo includere alcune malattie del fegato che possono insorgere nelle pazienti gravide con la stessa frequenza rispetto alle pazienti non gravide e che presentano un decorso soltanto minimamente modificato dello stato gravidico. Le più importanti sono:

- Epatiti virali acute
- Epatopatie da farmaci
- Colelitiasi
- Sindrome di Budd - Chiari

Il decorso delle epatiti virali acute A e B è sostanzialmente lo stesso in gravidanza rispetto alle donne non gravide e la gravidanza non risulta in genere modificata dallo sviluppo dell'infezione virale (9). Anche nel caso di epatite C, l'infezione non incrementa il rischio di complicanze ostetriche e la gravidanza stessa non induce un deterioramento epatico. (12) È stata però descritta da alcuni Autori una aumentata incidenza di parti prematuri in gravide colpite da epatiti virali acute. (13)

Inoltre lo sviluppo di epatite virale durante la gravidanza pone problemi di diagnosi differenziale con le patologie epatiche specifiche della gravidanza che vedremo in seguito.

Diverso è invece il caso di due epatiti virali: l'epatite E e l'epatite da Herpes Simplex.

L'epatite E è una infezione a trasmissione oro-fecale rara nei paesi occidentali, ma endemica in alcuni paesi sottosviluppati (Africa, India, Sudest Asiatico, Messico), che presenta una particolare aggressività in gravidanza, con una più alta probabilità di evoluzione in epatite fulminante (7).

Con maggiore gravità si presenta in gravidanza anche l'epatite da Herpes Simplex (14).

Le epatopatie da farmaci devono essere prese sempre in considerazione nella diagnosi differenziale della disfunzioni epatiche in gravidanza, anche se in genere la donna gravida tende ad assumere un minor quantitativo di farmaci. Dobbiamo però ricordare in questo ambito l'osservazione, sebbene rara, di epatotossicità da ritodrina (15).

La colelitiasi è una patologia benigna, più frequente in gravidanza soprattutto per la ridotta contrattilità della colecisti. Essa può divenire problematica qualora insorgano coliche o quando si complichino con una colestasi intraepatica o con una pancreatite. (4)

### **Patologia epatica specifica della gravidanza ed etiologicamente correlata ad essa**

Le patologie comprese in questo gruppo colpiscono il fegato esclusivamente in gravidanza e sono considerate etiologicamente associate allo stato gravidico. Tali patologie epatiche peculiari della gravidanza sono rappresentate da (16):

- Iperemesi gravidica
- Colestasi intraepatica della gravidanza
- Atrofia giallo acuta del fegato gravidico
- Malattia epatica in presenza di preclampsia-eclampsia (epatogestosi)
- Sindrome HELLP

### **Iperemesi gravidica**

L'iperemesi gravidica è una affezione caratterizzata dalla presenza di nausea e vomito incoercibile. Essa interessa generalmente il primo trimestre di gravidanza, anche se a volte può persistere fino al termine della gravidanza. È più frequente in donne giovani, nullipare e obese. Questa patologia è considerata fondamentalmente un disturbo di origine psicogena, anche se è stata associata alla presenza di alti livelli di bhCG; è più frequente nei casi di gravidanza gemellare e di mola vescicolare. Nelle forme più gravi si può arrivare a calo ponderale, segni di disidratazione e chetosi. In molti casi è stato documentato un aumento delle transaminasi, in genere di modesta entità (inferiore a 250 unità) che scompare con la remissione del vomito e il ripristino di una adeguata alimentazione. In qualche caso si ha anche un aumento della bilirubina e del tempo di protrombina. Diversi Studi hanno dimostrato la presenza a livello epatico di alterazioni istologiche tipo degenerazione balloniforme e vacuolizzazione centrale degli epatociti. I meccanismi patogenetici del danno epatico nel corso dell'iperemesi gravidica non sono conosciuti, così come non è chiaramente nota la patogenesi di questa frequente patologia della gravidanza. Un approfondimento dello studio delle alterazioni epatiche nella iperemesi gravidica potrebbe contribuire ad una maggiore conoscenza di questo disturbo (8).

### **Colestasi intraepatica della gravidanza**

La colestasi intraepatica della gravidanza è una malattia ad eziologia ancora sconosciuta. È il più frequente dei disturbi epatici specifici della gravidanza. La sua in-

## Risveglio Ostetrico

cidenza è valutata intorno allo 0,5-1% delle gravidanze (9). Essa appare una malattia a predisposizione familiare con una più frequente associazione ai genotipi HLAB8 e HLABW16 e secondo alcuni Autori verrebbe trasmessa come carattere legato al sesso con completa penetranza ed espressione del sesso femminile (17). Risulta particolarmente frequente in alcune regioni come la Svezia ed in alcuni gruppi etnici come gli Indiani Araucani del Cile.

La colestasi intraepatica della gravidanza è più frequente nelle donne multipare, con storia familiare o personale di colestasi intraepatica gravidica o di colestasi indotte da contraccettivi orali. Generalmente esordisce nella seconda metà della gravidanza.

Il sintomo fondamentale è rappresentato dal prurito che si presenta generalizzato anche se più spesso limitato al tronco e agli arti e più intenso nelle ore notturne (8). Meno frequentemente possono comparire urine ipercromiche o, più raramente, ittero. All'esame obiettivo si possono evidenziare lesioni da trattamento.

La valutazione dei test di funzionalità epatica mostra in genere un aumento degli acidi biliari, della fosfatasi alcalina, della gammaglutammilpeptidasi e della 5-nucleotidasi. Anche le transaminasi (AST e ALT) sono aumentate, in genere con valori non superiori a 1000 unità. La bilirubina, in particolare la frazione diretta, può essere aumentata a valori solo però occasionalmente superiori a 5 mg/dl. Il colesterolo e i trigliceridi presentano valori più elevati rispetto alla gravidanza normale. Comparire inoltre nel siero la lipoproteina X (8), (9).

È l'aumento degli acidi biliari il riscontro più frequente nella colestasi intraepatica della gravidanza e, in particolare, degli acidi biliari primitivi come l'acido colico (18). È verosimile che la causa del prurito sia proprio l'accumulo degli acidi biliari sierici anche se una diretta correlazione tra questo sintomo e il livello sierico degli acidi biliari non è mai stata dimostrata (9). Un recente Lavoro suggerisce che una aumentata capacità degli agonisti degli oppioidi a legarsi ai propri recettori potrebbe contribuire alla comparsa del prurito nella colestasi (19). Le cause della colestasi intraepatica della gravidanza non sono note, ma appare chiaro la sua relazione con i livelli estrogenici. È probabile che una predisposizione familiare induca una anomala risposta del fegato ai livelli di estrogeni circolanti. Il meccanismo con cui gli estrogeni sarebbero capaci di provocare la colestasi non è noto, ma diverse sono le ipotesi. Le più accreditate sostengono una alterazione della permeabilità dell'epitelio biliare, una ridotta attività della pompa di membrana  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATP dipendente, una alterazione dei recettori per gli acidi biliari, una modificazione del metabolismo degli estrogeni con produzione di prodotti colestatici (9). Recentemente è stata dimostrata, in donne con colestasi gravidica, una ridotta capacità di solfatazione da par-

te del fegato degli acidi biliari monoidrossi con un aumento del loro potenziale colestatico (20).

La colestasi intraepatica della gravidanza può essere considerata un disturbo benigno con modeste conseguenze per la madre. Infatti, l'unico disturbo importante è rappresentato dal prurito. Inoltre, nelle forme più gravi il disordine colestatico può indurre un malassorbimento di grassi con comparsa di steatorrea e con deficienza di vitamina K che raramente può causare una ipoprotrombinemia. Descritto è anche un rischio aumentato di sviluppare una colelitiasi dopo la gravidanza.

La biopsia epatica in donne con colestasi intraepatica della gravidanza evidenzia la presenza di pigmenti biliari intracellulari e trombi biliari canalicolari senza segni di necrosi.

Queste alterazioni sono comunque reversibili e scompaiono dopo la gravidanza (9).

A differenza di quanto accade per la gestante, è ormai unanimemente condiviso che la colestasi intraepatica della gravidanza rappresenta un rischio potenziale per la salute del feto. Descritti sono un aumento del distress fetale, dei parti prematuri e della mortalità perinatale. L'aumentata incidenza di distress fetale e di mortalità perinatale potrebbe essere la conseguenza di alterazioni placentari dimostrate in corso di colestasi intraepatica gravidica che comportano una riduzione dello spazio intervilloso ed edema dei villi con conseguente riduzione dell'ossigenazione fetale (21).

Secondo un recente Studio, nella placenta di gravide affette da colestasi intraepatica gravidica si ha una sensibile riduzione dell'attività di diversi enzimi citocromo-P450-dipendenti e dell'attività aromatasica. Queste modificazioni potrebbero rappresentare un potenziale rischio per il benessere fetale (22). Secondo alcuni Autori inoltre la deficienza di vit. K materna potrebbe ripercuotersi sul feto con un aumento di incidenza di emorragie intracraniche durante il parto (9). I ratti nati da gravidanze complicate da colestasi avrebbero una alterazione della normale maturazione epatica (23).

L'aumentata incidenza dei parti pretermine, che rappresenta il rischio più frequente nelle gravidanze complicate da colestasi intraepatica, potrebbe dipendere da una maggiore responsività del miometrio all'ossitocina o dal rilascio di prostaglandine, azioni che gli acidi biliari sono in grado di determinare *in vitro* e *in vivo* (20).

### **Malattia epatica in presenza di preeclampsia**

Il coinvolgimento del fegato nelle donne affette da gestosi è comune e può comportare gravi conseguenze per la madre e per il feto. Lo spettro dei possibili disturbi epatici della gestosi è molto ampio e può andare dal semplice coinvolgimento subclinico a condizioni di estrema gravità come l'infarto o la rottura epatica. Il fegato non è un organo primariamente interessato nella gestosi, ma un suo possibile co-

## Risveglio Ostetrico

involgimento va sempre sospettato e temuto per le possibili gravi complicazioni che comporta (8).

I meccanismi patogenetici del danno epatico sono verosimilmente gli stessi che sono alla base della gestosi: in particolare si ritiene svolga un ruolo preminente il deposito di fibrina nel microcircolo epatico (9). Generalmente le pazienti non presentano segni clinici di danno epatico: l'ittero o anche il subittero sono rari e il prurito in genere non compare. Il quadro clinico è cioè dominato dai sintomi ben noti della gestosi. Occasionalmente è possibile osservare nausea, vomito e dolenzia all'ipocondrio destro.

È possibile osservare un aumento delle transaminasi AST e ALT in genere con valori inferiori a 500 UI, la fosfatasi alcalina e la bilirubina possono aumentare (8). A volte un aumento delle transaminasi può essere il primo segno della comparsa della gestosi (9).

Secondo un recente studio, utilizzando come parametro di normalità della funzione epatica in gravidanza valori di ASL, ALT, gamma glutamiltransferasi e bilirubina più bassi rispetto agli stessi valori utilizzati per donne non gravide, è possibile individuare in modo più completo e preciso le pazienti gestosi che a rischio di complicanze epatiche (24).

Da un punto di vista anatomopatologico in caso di gestosi è possibile osservare macroscopicamente piccole emorragie sottocapsulari e occasionalmente piccoli infarti. La biopsia può dimostrare depositi di fibrina nei sinusoidi e degenerazione grassa degli epatociti (25).

Le complicazioni epatiche della gestosi sono responsabili del 10-15% della mortalità dovuta a questa patologia della gravidanza. Fortunatamente il coinvolgimento epatico non si realizza in modo grave nelle forme più lievi di gestosi.

Una complicazione della gestosi di gravità estrema ma fortunatamente molto rara è rappresentata dall'ematoma e dalla rottura epatica. In genere la paziente è pluripara e di età avanzata. Il lobo più colpito è quello destro. La rottura è preceduta dallo sviluppo di un grosso ematoma che distende ed eventualmente lacera la capsula epatica, provocando una emorragia massiva. La paziente presenta nausea, vomito, dolore intenso all'ipocondrio destro per poi manifestare i sintomi di uno shock emorragico. La mortalità è elevata, intorno al 70%, sia per la madre che per il feto (8).

### **La sindrome HELLP**

È una sindrome caratterizzata dalla presenza di:

- H = Hemolysis (Anemia emolitica microangiopatica)
- EL = Elevated Liver Enzymes (Aumento degli enzimi epatici)
- LP = Low platelets (Trombocitopenia) (26)

Questa sindrome si osserva nel 4-14% dei casi di preeclampsia: il 70% prima del parto e il 30% dopo il parto. Secondo la maggioranza degli Autori si tratta di una entità patologica autonoma, anche se altri in passato hanno sostenuto che in tutte le HELLP è presente uno stato di preeclampsia, in alcuni casi misconosciuto (27).

La fisiopatologia è poco conosciuta: un ruolo preminente è svolto dal danno endoteliale con attivazione intravascolare delle piastrine e loro consumo (28). Il fegato è primariamente coinvolto in questa sindrome. Il quadro clinico comprende infatti la comparsa di nausea e vomito, dolore all'epigastrio o all'ipocondrio destro, malessere generale, cefalea.

Gli aspetti clinici fondamentali sono rappresentati da un aumento delle transaminasi ALT e AST con valori anche superiori a 4000 UI, aumento della gammaglutammiltransferasi, aumento della bilirubina in particolare della forma indiretta. È presente una anemia emolitica microangiopatica cioè una anemia da emolisi intravascolare causata dalle lesioni endoteliali e da depositi di fibrina.

I valori dell'emoglobina (Hb) sono vari, comunque ridotti con presenza in circolo di schistociti e con riduzione dell'aptoglobina, proteina che si lega alla Hb liberata dai globuli rossi per emolisi intravascolare. La sua riduzione è proporzionale al grado di emolisi. Altro segno di emolisi è l'aumento della latticodeidrogenasi.

Si osserva quindi trombocitopenia con valori inferiori a 100000/mm<sup>3</sup>. Gli altri parametri coagulanti (PT, PTT, fibrinogeno, AT III) sono, almeno inizialmente, normali e la riduzione delle piastrine è isolata. (28)

Nelle forme più gravi compare ipoglicemia e i segni della insufficienza epatica.

La HELLP può complicarsi con una CID, rottura del fegato, insufficienza renale acuta, edema polmonare, distacco di placenta. La mortalità materna è intorno al 3%. La mortalità e morbidità fetale sono elevate per IUGR, prematurità e morte endouterina.

L'aspetto istopatologico dimostra la presenza di depositi di fibrina nei sinusoidi epatici e possibili emorragie sottocapsulari (29).

Nella donna con sindrome HELLP è stato descritto in successive gravidanze lo sviluppo più frequente di complicanze che includono la preeclampsia, il parto pretermine, il distacco di placenta con una aumentata incidenza di morte endouterina e ritardo di crescita (30).

È invece poco frequente lo sviluppo di una successiva sindrome HELLP e non sembrano esserci controindicazioni all'uso di contraccettivi orali (30).

### **Degenerazione grassa acuta in gravidanza**

Si tratta di una patologia di notevole gravità, ad eziologia sconosciuta, che si sviluppa nel terzo trimestre di gravidanza, con una incidenza di un caso su 10000 gra-

## Risveglio Ostetrico

vidanze. Le pazienti sono più spesso primigravide e con gravidanze multiple. Nel 20-40% dei casi si associa alle gestosi anche se l'interessamento multisistemico di questa sindrome può rendere difficile il riconoscimento di una gestosi grave.

I sintomi più frequenti sono rappresentati da nausea e vomito, dolore epigastrico e in ipocondrio destro, cefalea, ittero e ipoglicemia. Sono spesso presenti edema e ipertensione. Il quadro però può rapidamente evolvere in una insufficienza epatica acuta con *stupor* e coma, grave coagulopatia ed emorragia. Può complicarsi con una CID, insufficienza renale acuta, diabete insipido, pancreatite ed edema polmonare.

I test di laboratorio indicano un aumento delle transaminasi e della bilirubina diretta, una alterazione della coagulazione con riduzione del fibrinogeno e dell'AT III, un aumento del PT e PTT.

È presente iperuricemia, ipoglicemia, trombocitopenia e iperazotemia (31). L'aspetto anatomopatologico caratteristico è rappresentato da un fegato macroscopicamente piccolo, giallo, di consistenza molle, e istologicamente dalle presenza di infiltrazione grassa di tipo microvescicolare con distribuzione centrolobulare.

L'eziologia, come dicevamo, è sconosciuta anche se il quadro istopatologico è analogo a quello osservabile in alcune degenerazioni epatiche acute da tossine circolanti (tossicità da valproato, da tetracicline, da salicilati, etc.) (8). È ipotizzabile anche un difetto subclinico del metabolismo rappresentato da un deficit enzimatico mitocondriale che si renderebbe evidente in gravidanza o in condizioni di stress acuto (9).

La mortalità materna e fetale è elevata, intorno all'80% e la sopravvivenza dipende dalla tempestività della diagnosi.

Nelle donne che sopravvivono si ha la risoluzione del quadro clinico e anatomopatologico con completo recupero della funzionalità epatica in genere qualche settimana dopo il parto.

Non c'è evidenza che la patologia si ripresenti nelle successive gravidanze o in seguito ad assunzione di contraccettivi orali.

### **Bibliografia**

1. E. Albert Reece et al. *Medicine of the fetus & mother* Ed: JB Lippicott Company, 1992.
2. Studd J et al. *Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched control* Hepatology 1996; Vol. 23 (5): 1030-4.
3. Studd J et al. *Liver function in normal pregnancy*. New Zeland J. Obstet. Gynecol. 1990; 30 (4): 296-302.
4. Bacq Y *Fegato e gravidanza* Encycl Med Chir, Ginecologia-Ostetricia 1996; 5045-E-10.

5. Bacq Y et al. *Serum bile acids in normal pregnancy*. BJOG 1991; 88: 440-3.
6. Brodzinsky H et al. *Bile acids from blood serum of women during normal pregnancy* Ginecol. Pol. 1994; 65 (5): 230-3.
7. Riely CA et al. *Hepatic disease in pregnancy* Am. J. Med. 1994; 96: 185-225.
8. Bacq Y et al. *Liver and pregnancy*. Pathol Biol 1999; 47 (9): 958-65.
9. Beth Schorr-Lesnick *Liver disease unique to pregnancy* Am. J. Gastroenterology, 1996; 86 (86): 6-12.
10. Aggarwal N et al. *Pregnancy and cirrhosis of the liver* Aust N Z Obstet Gynaecol 1999; 39 (4): 503-6.
11. E. Arisi et al. *Current Obstetrics and Gynecology* 1996; 5: 170-176.
12. Floreani A et al. *Hepatitis C virus infection in pregnancy* BJOG 1996; 103 (4): 325-329.
13. Steven NN *Pregnancy and liver disease*. Gut 1981; 22: 592-614.
14. Klein N.A. et al. *Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy: two patient successfully treated with ecyclovir*. Gastroenterology 1991; 100: 239-44.
15. De Arcos F et al. *Toxis epatits: a rare complication associated with the use of retrodirn during pregnancy* Acta Obstet Scand 1996; 75: 340-342.
16. Wolf J.L. *Liver disease in pregnancy* Med. Clin. North Am 1996; 80: 1167-1187.
17. Lammert F et al. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Molecular pathogenesis, diagnosis and management*. J Hepatol 2000; 33: 1012-1021.
18. Bacq Y et al. *Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy*. J. Hepatology 1995; 22: 66-70.
19. Jones EA et al. *The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate antagonist* Hepatology 1990; 11: 884-7.
20. Davies MH et al. *The adverse influence of pregnancy upon sulphation: a clue to the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy?* J. Hepatology 1994; 11 (6): 1127-34.
21. Alonso J et al. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome* AJOG 1994; 170: 890-5.
22. Pasanen M et al. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy impairs the activities of human placental xenobiotic and steroid metabolizing enzymes in vitro*. Placenta 1997; 18 (1): 37-41.
23. Morite MJ et al. *Riversible impairment of neonatal hepatobiliari function by maternal cholestasis* Hepatology 1996; 23: 1208-17.
24. Girling JC et al. *Liver function tests in preeclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy* BJOG 1997; 104: 246-50.

## Risveglio Ostetrico

25. Dani R 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): 292-4.
26. Weinstein L *Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy* AJOG 1982; 142: 159
27. Sibai BM et al. *Maternal morbidity and mortality in 422 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet (HELLP Syndrome)* AJOG 1993; 169 (4): 1000-06.
28. Carpani G et al. *The evaluation of maternal parameters at diagnosis may predict HELLP syndrome severity* J Matern Fetal Neonatal Med 2003; 13 (3): 147-51.
29. Sibai BM *The HELLP Syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing?* AJOG 1990; 162 (2): 311-316.
30. Sibai BM et al. *Pregnancies complicated by HELLP syndrome: subsequent pregnancy outcome and long term prognosis* AJOG 1995; 172: 125-9.
31. Brooks RR et al. *Acute fatty liver of pregnancy: a case report* AANA J 2002; 70 (3): 215-7.