



Hígado graso agudo del embarazo: experiencia de 8 años

Jesús Duarte Mote,* Salvador Díaz Meza,** Víctor Enrique Lee Eng Castro,*** Jorge Castro Bravo,****
Verónica Velásquez Díaz¹

RESUMEN

Se reportan las características clínicas y de evolución de siete pacientes con hígado graso agudo del embarazo registrados durante ocho años en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México. Todas las pacientes tuvieron coagulopatía de consumo. Se les apoyó con hemoderivados y administración de heparina. Se define el padecimiento y se comentan su epidemiología y las opciones para llegar al diagnóstico.

Palabras clave: hígado graso del embarazo, incidencia, mortalidad.

ABSTRACT

The clinical characteristics and evolution of 7 patients with acute fatty liver of pregnancy in 8 years of revision in a critical care unit of a Mexican general hospital are reported. All the patients developed consumption of haemostatic components, and give them blood products for support with and administration of heparin.

The illness is defined and their epidemiology and diagnosis are commented.

Key words: Acute fatty liver of pregnancy, incidence, mortality.

El hígado graso del embarazo es una complicación grave. Desde la primera descripción que hizo en 1940 Sheehan, la mortalidad por esta causa ha disminuido de forma importante y muchos centros hospitalarios la reportan nula. Aunque las mejoras en el tratamiento de sostén ofrecido a las pacientes con esta enfermedad explican la significativa disminución en la mortalidad, la promoción de la salud, además de la vigilancia y el manejo prenatal adecuado han contribuido en este aspecto.

Se trata de una complicación característica, pero no exclusiva, del tercer trimestre del embarazo. Es una

esteatosis hepática microvesicular que se distingue por alargamiento de los tiempos de coagulación, además de hipoglucemia, ictericia y elevación de las transaminasas con diversos grados de trombocitopenia.

Existen reportes debidamente documentados de este trastorno desde inicios del siglo pasado, pero fue hasta 1940 cuando Sheehan determinó la relación entre el cuadro clínico de las pacientes y los hallazgos histopatológicos.¹⁻⁴

Desde entonces, la investigación de esta enfermedad ha sido muy activa. La mortalidad en estas pacientes es cercana a 0%, aunque de forma global se acepta un índice de mortalidad de 9 a 18%.⁵⁻⁷

Está demostrado que la insuficiencia hepática aguda en ocasiones es grave; a veces cursa con esteatosis microvesicular y alteración mitocondrial en las biopsias hepáticas evaluadas mediante microscopía electrónica.^{10,11}

La esteatosis microvesicular es característica de enfermedades con disfunción mitocondrial, sobre todo en los defectos de la betaoxidación; esto incluye al hígado graso del embarazo y el síndrome de Reye, entre otras.^{12,13}

El hígado graso agudo del embarazo es una complicación rara. Su incidencia varía según el centro que la reporte pero, en términos generales, se estima que

* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

** Jefe de la División de Medicina Interna.

*** Residente de cuarto año de la especialidad en medicina interna.

**** Residente de tercer año de la especialidad en medicina interna.

¹ Residente de segundo año de la especialidad en medicina interna.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan. ISEM, Toluca, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote. Av. Venustiano Carranza núm. 1607, colonia Federal, Toluca, Estado de México. Tel.: (01 722) 212-6210. E-mail: jesusdm3@hotmail.com

Recibido: julio, 2007. Aceptado: agosto, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

se produce en uno de cada 7,000 a 13,000 embarazos. Se estima que ocurre entre 0.1 y 0.6% de todos los embarazos y complica aproximadamente entre 4 y 12% de los casos de preeclampsia grave.^{14,15}

La mayoría de las pacientes manifiesta el cuadro al término del embarazo; sin embargo, existen reportes debidamente documentados de pacientes con hígado graso agudo del embarazo en la semana 23.^{16,17}

La evolución puede no ser realmente aguda. Se ha demostrado coagulopatía hasta tres semanas antes de que el cuadro se manifieste, cuando la afección hepática es reversible en 100% y no deja secuelas luego del término del embarazo. La necesidad de trasplante hepático es ocasional.

Existe una relación marcada entre preeclampsia, síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia (HELLP, por sus siglas en inglés) e hígado graso del embarazo, de tal manera que muchos autores opinan que pueden constituir diferentes grados de una misma enfermedad.^{4-7,18}

La causa de este trastorno aún no se determina. Sin embargo, desde 1991, cuando Schoeman y colaboradores publicaron la asociación de ciertos defectos de la betaoxidación en los productos de madres que padecían esta complicación, se han intensificado las investigaciones en este aspecto.

En la actualidad, el defecto fetal reportado con más

frecuencia es una deficiencia de la 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), que se observa en mujeres cuyos embarazos se complicaron con preeclampsia, HELLP o hígado graso del embarazo. Los niños con deficiencia de esta enzima padecen varios problemas, dependiendo del tipo de deficiencia, pero característicamente sufren un estado de coma hipoglucémico no cetósico y muchos de ellos, incluso, pueden tener muerte súbita.¹⁹⁻²¹

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Es una complicación rara, pero sumamente grave. La mortalidad materna es de alrededor de 18% y la fetal va de 2 a 58%. Incluso, es más grave que el síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia, donde la mortalidad materna es de 2% y la fetal, de 33% (cuadro 1).

Los defectos en la betaoxidación de ácidos grasos en los niños tienen una prevalencia baja: uno en 10 a 12 mil nacimientos, para todas las variantes.²² La recurrencia es difícil de determinar; depende del centro hospitalario que la reporte. La cifras van de 10 a 20% (para el síndrome de HELLP se considera una recurrencia de 4%). La dificultad para determinar esta tasa depende de la negativa de las pacientes para volver a concebir, la gravedad del cuadro con mortalidad

Cuadro 1. Características clínicas y de laboratorio de las enfermedades hepáticas y microangiopáticas en el embarazo

	HELLP	PTT	SUH	HGAE
Órgano blanco afectado	Hígado	Sistema nervioso	Riñón	Hígado
Edad gestacional	2º y 3º trimestres	2º trimestre	Posparto	3º trimestre
Hipertensión	Muy alta	N/alta	N/alta	N/alta
Hemólisis				o
TP/TTP	N	N	N	Alto
Fibrinógeno	N	N	N	Muy bajo
Antitrombina III	Muy baja	N	N	Muy baja
Plaquetas	Bajas	Bajas	Bajas	N/bajas
LDH	Muy alta	Mucho muy alta	Mucho muy alta	Muy alta
Bilirrubinas	Altas	Muy altas	Muy altas	Muy altas
Tgo	Muy alta	N/alta	N/alta	Muy alta
Amonio	N	N	N	Alto
Glucosa	N	N	N	Baja
Proteinuria	Muy alta	N/alta	N/alta	N/alta
Creatinina	N/alta	Alta	Muy alta	Alta

HELLP: síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia.

PTT: púrpura trombocitopenia trombótica.

SUH: síndrome urémico-hemolítico.

HGAE: hígado graso agudo del embarazo.

N: normal.

relativamente elevada, una recurrencia realmente baja o la falla en el diagnóstico.²³⁻²⁵

Se desconoce la recurrencia de casos de hígado graso del embarazo y de HELLP en mujeres heterocigotas para defectos de la betaoxidación y productos homocigotos para tales defectos, principalmente por los problemas que se tienen para el adecuado tamizaje de esos trastornos. Sin embargo, un estudio realizado por Zi Yang y colaboradores, que incluye una serie de 35 familias afectadas por mutaciones en la proteína trifuncional mitocondrial, encontró que 49% de los embarazos se complicaron con hígado graso, mientras que la preeclampsia y el síndrome HELLP se documentaron en 11%. El parto pretérmino y el retraso del crecimiento intrauterino ocurrieron en 68 y 43%, respectivamente. Ningún embarazo con feto heterocigoto o normal se complicó.^{14,26-28}

Tyni y colaboradores analizaron la evolución de 18 familias finlandesas con deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. Reportaron una incidencia de 41% de embarazos complicados; 31% de ellos con preeclampsia, síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia o hígado graso y 10% con colestasis intrahepática.²⁹

Tanto para la preeclampsia como para HELLP e hígado graso se reconocen factores comunes de riesgo, como el tratarse de un embarazo gemelar, obesidad materna, ser embarazada nulípara o multigrávida, de edad avanzada o tratarse de producto masculino (relación 3:1 con respecto a productos femeninos).^{23,27,29,30-34}

La edad gestacional en la cual la mayoría de las pacientes manifiestan el trastorno es entre las semanas 34 y 37; aunque existen reportes de inicio temprano, como en la semana 23, e incluso en el periodo de puerperio inmediato.

El diagnóstico debe realizarse antes del parto, aunque en muchas ocasiones (sobre todo en hospitales generales) el diagnóstico se efectúa después. En un estudio realizado en los condados de Los Ángeles y Boston, el diagnóstico se hizo anteparto en 35.7%, y a las 48 horas posparto en 35.7%; en 25% el diagnóstico se efectuó entre los días 2 y 7 del posparto y en una paciente (3.5%), luego de siete días posparto.^{24,35}

La terminación del embarazo es aún la única medida eficaz de tratamiento, el resto es de sostén, por lo que el diagnóstico temprano influye de forma

importante en la morbilidad y mortalidad de estos casos. La terminación del embarazo y el diagnóstico oportuno han disminuido la mortalidad materna de 80 u 85% a 9 o 18% y la mortalidad fetal de 50% a 9 o 25% en los últimos 20 años, según algunas series.^{1,35,36}

Se han demostrado alteraciones bioquímicas incluso dos semanas antes de que el cuadro sea clínicamente evidente. Las concentraciones de antitrombina disminuyen y las de creatinina se incrementan. Éstas son marcadores relevantes para la vigilancia de pacientes con antecedentes de cuadros de hígado graso del embarazo y de HELLP, portadoras de factores de riesgo bien definidos o que padezcan preeclampsia.²⁴

CUADRO CLÍNICO Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Los síntomas son inespecíficos. Son frecuentes la náusea, los vómitos, la evidencia de lesión hepática aguda y el síndrome colestásico, sobre todo en las etapas finales del embarazo. Fesenmeier y colaboradores, en su revisión de 10 años en centros estadounidenses de tercer nivel, encontraron que los dos primeros fueron más frecuentes (hasta en 75%); la ictericia se manifestó en 37%, el malestar general en 31% y el dolor epigástrico en 43%. La tensión arterial estuvo entre 105 y 154 mmHg para la sistólica y entre 60 y 96 mmHg para la diastólica, en promedio.

En general, el dolor epigástrico, la náusea, el vómito y la ictericia se encuentran en 60% de las mujeres con hígado graso del embarazo y en sólo 5% de síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia.^{35,37}

La inespecificidad del cuadro clínico provoca frecuentes errores diagnósticos y en la mayoría de los casos se confunde con hepatitis.

Aunque la mayoría de las pacientes con hígado graso del embarazo tiene cuadros sumamente graves, en la actualidad y con la mejor sistematización de su búsqueda se ha demostrado la existencia de cuadros leves.

Las alteraciones bioquímicas más frecuentes son la coagulopatía (en casi todas las pacientes), hipoglucemia, hipertransaminasemia leve, ictericia y leucocitosis. La trombocitopenia se manifiesta en fases avanzadas y en casos sumamente graves (debido a la coagulopatía de consumo).

Las técnicas de imagen ayudan poco a la realización del diagnóstico y se basan en demostrar el infiltrado graso del parénquima hepático.^{23,24,37-39}

El patrón de referencia diagnóstico sigue siendo la biopsia hepática y la demostración de la esteatosis microvesicular; sin embargo, esto no se realiza frecuentemente. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y de laboratorio. La biopsia hepática se realiza bajo indicaciones precisas, como en casos clínicamente confusos; cuando la función hepática no retorna a lo normal luego del parto o cuando el diagnóstico preciso de la enfermedad es necesario para decidir el parto.^{7,8,14,30,40-54}

En ocasiones, casos sumamente graves pueden requerir plasmaféresis, diálisis o incluso trasplante hepático ortotópico, pero esto actualmente es muy raro.

Cuando es necesaria, se sugiere realizar la biopsia hepática una vez que los problemas de coagulopatía se han resuelto, disminuya de forma importante la ascitis y exista una concentración plaquetaria casi normal; además, se debe hacer de preferencia luego del parto.^{9,23,54-57}

Las complicaciones del hígado graso del embarazo incluyen insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto, hemorragias secundarias a la coagulación intravascular diseminada y pancreatitis.

REPORTE DE LOS CASOS

Los hospitales de segundo nivel que atienden a la población general (como lo hacen los hospitales de la Secretaría de Salud de México), muy frecuentemente reciben pacientes embarazadas sin manejo prenatal y con problemas médicos muy avanzados.

Aun así, en el hospital en que se efectuó este estudio la mortalidad por hígado graso agudo del embarazo se encuentra en 14% (el índice de mortalidad internacional está entre 9 y 18%), con una incidencia de un caso en 4,714.5 partos.

La intención de este trabajo es publicar las características clínicas y de evolución que se observaron en siete pacientes con hígado graso agudo del embarazo atendidas en un periodo de ocho años en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México.

Se observó que el apoyo por parte del banco de sangre para el tratamiento de sostén de estas pacientes contribuyó en gran medida a que sólo muriera una.

En ningún caso fue necesario realizar biopsia hepática, ya que los antecedentes (todas cursaron con preeclampsia), la evolución (patrón colestásico, sin prurito y con evidencia de insuficiencia hepática aguda) y la resolución del cuadro (recuperación *ad integrum* con tratamiento de sostén en seis casos) sustentan la sospecha diagnóstica. La única muerte reportada tuvo coagulación intravascular diseminada, complicada con hemorragia cerebral masiva.

Las características generales de los siete casos se resumen en los cuadros 2 y 3.

Debido a que el hospital en que se efectuó este estudio atiende a la población general y muchas veces recibe a embarazadas sin un control prenatal adecuado, es difícil ser concluyentes acerca del inicio de los síntomas de las pacientes de este estudio, sobre todo en quienes las molestias fueron referidas hasta un mes antes de resolverse el parto.

Como se observa en los cuadros 2 y 3, una de las pacientes refirió haber padecido los síntomas un mes antes del parto. La edad gestacional varió de 33 a 38 semanas y no se observó relación con la gravedad del cuadro. La mortalidad de los fetos fue de 57%. Predominaron los fetos del sexo masculino con 85%, cifra congruente con los reportes internacionales.

La paciente que falleció estuvo tres días en la unidad de cuidados intensivos. Las seis pacientes restantes permanecieron en promedio de 9.6 días. Aunque esta serie es muy pequeña y es difícil obtener conclusiones puntuales, se observa que hay relación entre las concentraciones de bilirrubinas totales y su fracción directa con el alargamiento de los tiempos de coagulación y el número de plaquetas. De tal forma que la mejoría, no sólo bioquímica sino clínica, fue contundente luego que las cifras de bilirrubinas descendieron. En ese momento hubo un incremento en la concentración de plaquetas y mejoramiento de los tiempos de coagulación. Esto hizo más eficiente la función hepática y limitó la coagulación intravascular que se observa en los trastornos de la hipertensión asociada al embarazo y en la insuficiencia hepática, con la cual cursa el hígado graso agudo del embarazo.

Todas las pacientes tuvieron insuficiencia renal, demostración de coagulopatía por consumo e hipo-

Cuadro 2. Características generales embarazo-producto de los casos reportados

<i>Paciente</i>	<i>Edad materna (años)</i>	<i>Edad gestacional(semanas)</i>	<i>Sexo del producto</i>	<i>Condición del producto</i>	<i>Número de embarazo</i>
1	17	33	Masculino	Óbito	Primigrávida
2	38	30	Masculino	Óbito	6°
3	33	36.5	Masculino	Vivo	5°
4	27	34	Femenino	Vivo	Primigrávida
5	17	38	Masculino	Vivo	Primigrávida
6	35	35	Masculino	Óbito	2°
7	30	38	Masculino	Óbito	2°

Cuadro 3. Síntomas, estancia y egreso

<i>Paciente</i>	<i>Inicio de los síntomas</i>	<i>Síntomas</i>	<i>Días estancia</i>	<i>Condición de egreso</i>
1	Dos días antes del parto.	Ataque al estado general, epigastralgia, coluria, ictericia.	3 días	Muerta
2	Una semana antes del parto.	Náusea, vómito y dolor en hipocondrio derecho, ataque al estado general.	9 días	Viva
3	Un mes antes del parto.	Hematoquecia, disnea, ictericia.	3 días	Viva
4	15 días antes del parto.	Ataque al estado general, náusea, vómitos, ictericia.	9 días	Viva
5	Un día posparto.	Ictericia, hipoglicemia, ataque al estado general.	10 días	Viva
6	15 días antes del parto.	Ictericia.	11 días	Viva
7	Dos días posparto.	Ataque al estado general. Desorientación, hipoglicemia, ictericia.	16 días	Viva

glicemia. Dos de ellas también padecieron síndrome de sufrimiento respiratorio del adulto. Todas fueron tratadas con hemoderivados y heparinización a dosis bajas (cuadros 2 y 3).

Todos los embarazos se terminaron mediante operación cesárea. Todas las pacientes cursaron con insuficiencia renal no oligúrica, que concuerda con reportes internacionales.^{8,9} En ningún caso fue necesaria la diálisis.

Las pacientes con cuadros graves tienen distintos grados de coagulopatía por consumo (tiempos prolongados, productos de degradación de la fibrina, fibrinógeno bajo y trombocitopenia). En esta serie todas tuvieron estos signos concluyentes de coagulopatía por consumo y requirieron apoyo con hemoderivados.

REFERENCIAS

1. Sheehan HL. Jaundice in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1961;81:427-40.
2. Stander H, Cadden B. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1934;28:61-9.
3. Monga M, Katz AR. Acute fatty liver in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1999;93:811-3.
4. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int J Gynecol Obstet* 2001;73(3):215-20.
5. Vigil-De Gracia P, Lavergne JA. Acute fatty liver of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72:193-5.
6. Vigil-De Gracia P, Lavergne JA. Acute fatty liver of pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol* 2001;72(2):193-5.
7. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:367-70.
8. Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinico-pathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985;5:1149-58.

9. 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;171:1342-7.
10. Davidson KM, Simpson LL, Knox TA, D'Alton ME. Acute fatty liver of pregnancy in triplet gestation. *Obstet Gynecol* 1998;91:806-8.
11. Gastro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1991;181:389-95.
12. Jwayyed SM, Blanda M, Kubina M. Acute fatty liver of pregnancy. *J Emerg Med* 1999;17:673-7.
13. Buytaert IM, Elewaut AG, Van Kets HE. Early occurrence of acute fatty liver in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:603-4.
14. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340:1723-31.
15. Spiekerkoetter U, Sun B, Khuchua Z, Bennett MJ, Strauss AW. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to b-subunit mutations. *Hum Mutat* 2003;21(6):598-607.
16. Blish KR, Ibdah JA. Maternal heterozygosity for a mitochondrial trifunctional protein mutation as a cause for liver disease in pregnancy. *Med Hypotheses* 2005;64:96-100.
17. Suzuki S, Watanabe S, Araki T. Acute fatty liver of pregnancy at 23 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:223-4.
18. Castro MA, Fassett MJ. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:389-95.
19. Grimbirt S, Fromentry B, Fisch C. Decreased mitochondrial oxidation of fatty acids in pregnant mice: possible relevance to development of acute fatty liver of pregnancy. *Hepatology* 1993;17:628-37.
20. Grimbirt S, Fisch C, Deschamps D, Berson A, et al. Effects of female sex hormones on mitochondria: possible role in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Physiol* 1995;268:G107-15.
21. Schoeman MN, Batey RG, Wilcken B. Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty acid oxidation defect in the off-spring. *Gastroenterology* 1991;100:544-8.
22. Browning MF. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:115-20.
23. Visconti M, Manes G, Giannattasio F, Uomo G. Recurrence of acute fatty liver of pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:243-5.
24. MacLean MA, Cameron AD, Cumming GP, Murphy K, et al. Recurrence of acute fatty liver of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:453-4.
25. Barton JR, Sibai BM, Mabie WC, Shanklin DR. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:534-8.
26. Yang Z, Zhao Y, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:715-20.
27. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002;288:2163-6.
28. Blish KR, Ibdah JA. Maternal heterozygosity for a mitochondrial trifunctional protein mutation as a cause for liver disease in pregnancy. *Med Hypotheses* 2005;64:96-100.
29. Tyni T, Ekholm E, Pihko H. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:603-8.
30. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:134-40.
31. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.
32. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA, et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:125-9.
33. Steingrub JS. Pregnancy-associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin* 2004;20:763-76.
34. Rinaldo P, Raymond K, Al-Odaib A, Bennett MJ. Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:615-21.
35. Woolf AJ, Johnston AW, Stokes JF, Robertson NR. Acute liver failure in pregnancy: case report with survival of mother and child. *Br J Obstet Gynaecol* 1964;71:914-8.
36. Kunelis CT, Peters JL, Edmondson HA. Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. *Am J Med* 1965;33:359-77.
37. Fesenmeier MF, Coppage KH. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1416-9.
38. Burroughs AK. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy in 12 patients. *Q J Med* 1982;51:481-97.
39. Sims HF. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:841-5.
40. Yang W, Shen Z. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in diagnosis and management of eight cases. Department of Obstetrics & Gynecology, First Affiliated Hospital To Suzhou Medical College. Suzhou Medical College, P R China 1998;5(4).
41. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, et al. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver?. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1043-7.
42. Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis* 1987;7(1):292-4.
43. Purdie JM, Walters BNJ. Acute fatty liver of pregnancy: clinical features and diagnosis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1988;28(1):62-67.
44. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569-76.
45. Riely CA, Latham PS, Romero R, Duffy TB. Acute fatty liver of pregnancy: a reassessment based on observations in nine patients. *Ann Intern Med* 1987;106:703-6.
46. Barton J, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated

- liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1538-43.
47. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, et al. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver?. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1042-7.
 48. Dani R, Mendes GS, Medeiros JL, Peret FJ, Nunes A. Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenic connection with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:292-4.
 49. Ibdah JA, Yang Z. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metab* 2000;71:182-9.
 50. Yang Z. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional proteins defects in pregnancy complicated by liver disease. *JAMA* 2002;288:2163-6.
 51. Vida JA. A fetal fatty acid-oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant woman. *N Eng J Med* 1999;340:1723-31.
 52. Treem WR. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3 hydroxyacyl-CoA deshydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994;14:339-45.
 53. Rahman TM. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *Q J Med* 2002;95:343-57.
 54. Benjaminov FS. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2479-88.
 55. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994;35:101-6.
 56. Mabie WC. Acute fatty liver of pregnancy. *Crit Care Clin* 1991;7:799-808.
 57. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3:436-45.