

# Trombocytopeni i svangerskapet

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Artikkelen gir en kort oversikt over trombocytopeni i svangerskapet.

**Materiale og metode.** Oversikten er basert på søk i PubMed og på kliniske erfaringer.

**Resultater og fortolkning.** Normalt blodplattetall i svangerskapet er 250–290 · 10<sup>9</sup>/l. Blodplattetall under 150 · 10<sup>9</sup>/l i svangerskapet kan defineres som trombocytopeni. Benign svangerskapstrombocytopeni (blodplattetall 70–150 · 10<sup>9</sup>/l uten kliniske funn og uten konsekvens for mor og barn) utvikles hos 5–12 % i siste trimester. Immun trombocytopeni oppstår i 1–2 av 1 000 svangerskap og kan kompliseres av føtal alloimmun trombocytopeni. Trombocytopeni opptrer hos nær halvparten av alle med preeklampsi. Trombotisk trombocytopenisk purpura, hemolytisk uremisk syndrom og fettlever er sjeldne tilstander som kan medføre trombocytopeni. Infeksjoner, folatmangel, leukemi, medfødte tilstander, medikamenter eller samtidig autoimmun sykdom kan medføre trombocytopeni. Det bør uansett være en klar klinisk indikasjon for å måle blodplatekonsentrasjonen hos gravide.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Interessekonflikter:** Ingen

### Kjell Haram

[kjell.haram@broadpark.no](mailto:kjell.haram@broadpark.no)  
Kvinneklivnikken

### Eirik Søfteland

Kirurgisk Serviceklinikk

### Tor Hervig

Blodbanken

Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen

### Jouko Pirhonen

Kvinneklivnikken  
Ullevål universitetssykehus

Normalt blodplattetall i svangerskapet er 250–290 · 10<sup>9</sup>/l (1) og blodplattetall under 150 · 10<sup>9</sup>/l kan defineres som trombocytopeni (2). Trombocytopeni i svangerskapet er ofte uten klinisk betydning, men kan være et viktig funn ved utvikling av alvorlige svangerskapsrelaterte tilstander, et bifunn ved tilstander som ikke er relatert til svangerskapet eller et ledsagerfenomen ved autoimmun sykdom (tab 1, 2).

## Benign svangerskaps-trombocytopeni

Det er vanlig at blodplattetallet synker i løpet av svangerskapet. Benign svangerskaps-trombocytopeni kan defineres som blodplattetall på 70–150 · 10<sup>9</sup>/l uten klinisk sykdom. Tilstanden forekommer nesten bare i tredje trimester og da hos 5–12 % av alle gravide (1, 3–7). Benign svangerskapstrombocytopeni skyldes trolig fysiologisk hemodilusjon hos gravide og/eller forbruk av blodplater (2, 4, 8). Fibrinavleiring i placenta hos friske gravide og forbruk av blodplater kan være uttrykk for lavgradig, fysiologisk, intravas-kulær koagulasjon i den uteroplacentære sirkulasjon (9–11). I tre store studier ble det funnet at trombocytopeni forekom hos 6,6–11,6 % av alle gravide i siste del av svangerskapet (36–37 uker) (3, 12, 13). I den ene studien var det angitt at 81 % av disse hadde benign svangerskapstrombocytopeni, 16 % hadde preeklampsi, og 3 % hadde immun trombocytopeni. Blodplattetallet var normalt hos 90 % av alle tre dager etter fødselen (13).

Ved benign svangerskapstrombocytopeni er andre laboratorieprøver normale. Beinmargen er også normal (6). En frisk kvinne med blodplattetall > 70 · 10<sup>9</sup>/l vil sannsynligvis ikke trenge annen utredning enn klinisk undersøkelse med blodtrykkmåling, urinundersøkelse, leverfunksjonsprøver og blodutstryk.

## Immun trombocytopeni

Immun trombocytopeni (ITP), også kalt autoimmun trombocytopeni eller idiopatisk trombocytopeni, forekommer i akutt og kronisk form. Akutt type oppstår helst hos barn. Kronisk type oppstår oftest hos voksne kvinner (11). Hos 90 % av pasientene kan det påvises autoantistoffer av IgG-klasse på overflaten av blodplater (6, 7). Dette kan føre til nedbrytning av blodplater i det retikuloendoteliale system. Autoantistoffer kan krysse placentabarrieren og skade blodplater hos fosteret slik at sekundær føtal alloimmun trombocytopeni kan oppstå (14).

Immun trombocytopeni er den vanligste årsaken til trombocytopeni hos gravide i første og andre trimester. Tidligere litteratur angav at tilstanden oppstod i 1–2 av 10 000 svangerskap (6), mens nå rapporteres en forekomst på 1–2 av 1 000 gravide. Dette utgjør om lag 5 % av alle trombocytopenier i svangerskapet (7, 15). Immun trombocytopeni oppdages ofte tilfeldig hos en ellers frisk gravid. Ved mistanke må andre tilstander utelukkes først (tab 1) (16).

Som regel er medisineringsen unødvendig. Behandling med kortikosteroider, intravenøs gammaglobulin og anti-D gammaglobulin kan være aktuelt (15). Stigning i blodplattetall pga. kortikosteroidbehandling skjer i løpet av 3–7 dager, men slik behandling kan forverre svangerskapsdiabetes, hypertensjon og tap av beinmasse (7, 15). De fleste hevder at det er indikasjon for behandling først når blodplattetallet hos den gravide er under 30 · 10<sup>9</sup>/l (4, 6, 7) da det er ønskelig at blodplattetallet hos mor holdes over 30 · 10<sup>9</sup>/l gjennom svangerskapet (over 50 · 10<sup>9</sup>/l nær termin) for å redusere risikoen for alvorlig blødning (15). Splenektomi er sjelden nød-



## Fakta

- Benign trombocytopeni opptrer hos 5–12 % i siste trimester
- Immun trombocytopeni er vanligste årsak til trombocytopeni i første del av svangerskapet
- Preeklampsi og HELLP-syndrom er viktige årsaker til trombocytopeni
- Vaginal forløsning anses trygt ved blodplattetall > 50 · 10<sup>9</sup>/l. Regionalanestesi (spinal, epidural) kan brukes ved keisersnitt

vendig i svangerskapet (2, 15). Kun ved klinisk blødning er blodpladettransfusjon aktuelt.

Pasientene bør unngå preparater som acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter (NSAID) (2). Invasive diagnostiske prosedyrer for å kartlegge fosterets status medfører alltid risiko for fosterdød. Da immun trombocytopeni innebærer liten fare for blødning hos mor og foster, er det derfor svært sjelden grunn til å utføre slike prosedyrer (2, 11, 15, 17).

Det er ikke dokumentert hjerneblødning hos foster ved vaginal forløsning hos gravide med slik trombocytopeni og det er ikke vist at keisersnitt reduserer slik risiko (2, 15). Keisersnitt bør derfor bare utføres på rene obstetriske indikasjoner (18–20). Regionalanestesi (spinal, epidural) bør ikke brukes ved blodplattetall under  $80\text{--}100 \cdot 10^9/l$  pga. fare for intraspinalt eller epiduralt hematoma (8).

### Sekundær føtal alloimmun trombocytopeni

Normalt er blodplattetallet hos fosteret  $> 150 \cdot 10^9/l$  i andre trimester av svangerskapet. Av 15 932 nyfødte fra 15 471 mødre hadde 19 barn (0,12%) alvorlig trombocytopeni ( $< 50 \cdot 10^9/l$ ) (12). Den viktigste årsaken er alloimmun trombocytopeni sekundært til immun trombocytopeni hos mor (21). Det er angitt at om lag 10% av nyfødte av mødre med immun trombocytopeni har blodplattetall  $< 50 \cdot 10^9/l$  og 4% har blodplattetall  $< 20 \cdot 10^9/l$ . Risiko for intrakranial blødning er under 1% (15).

Etter fødselen bør det tas navlesnorsprøve for å bestemme barnets blodplattetall dersom mor har immun trombocytopeni. En eventuell neonatal trombocytopeni kan ofte forverres de første 2–5 dager (16). Dersom blodplattetallet er under  $20 \cdot 10^9/l\text{--}30 \cdot 10^9/l$  eller det oppstår tegn til blødning, bør barnet behandles med immunoglobuliner, kortikosteroider og eventuelt blodpladettransfusjoner (2, 15, 16).

### Svangerskapsrelaterte tilstander Preeklampsi/HELLP-syndrom

Preeklampsi er karakterisert ved hypertensjon (BT  $\geq 140/90$  og proteinuri ( $\geq 300$  mg/døgn) med eller uten ødem. Ved preeklampsi forekommer endringer i blodplatemembranen som fører til at blodplatenes levetid forkortes (22). Trombocytopeni kan utvikle seg parallelt eller oppstå før andre symptomer og funn ved preeklampsi (23). Opptil 50% av gravide med preeklampsi kan utvikle trombocytopeni (24). De fleste har mild til moderat form (blodplattetall  $> 75 \cdot 10^9/l$ ), som skyldes økt blodplatedestruksjon (25). Blodplattetallet normaliseres vanligvis i løpet av 2–3 dager etter fødselen (25, 26).

HELLP-syndromet (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) med hemolyse, forhøyede leverenzymverdier og lavt blod-

plattetall oppstår særlig som komplikasjon til alvorlig preeklampsi (7). HELLP-syndrom er en viktig årsak til trombocytopeni hos gravide og klassifiseres på grunnlag av blodplattetallet (27, 28). Det kan forverres raskt og kreve rask forløsning med keisersnitt. Da vil tilstanden vanligvis gå tilbake. I sjeldne tilfeller kan HELLP-syndrom oppstå etter forløsning (29).

### Disseminert intravaskulær koagulasjon

Preeklampsi, for tidlig løsning av placenta, retensjon av dødt foster eller fostervannsemboli kan gi disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) som i seg selv kan medføre trombocytopeni. Denne går vanligvis tilbake 1–2 døgn etter forløsning, men kan vare i opptil sju dager (8).

### Trombotisk trombocytopenisk purpura og hemolytisk uremisk syndrom

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er en alvorlig tilstand som oppstår i mindre enn én av 25 000 svangerskap. Det kan være vanskelig å skille denne tilstanden og preeklampsi (16, 30). 10–25% av alle tilfeller oppstår i svangerskapet eller etter fødsel (31). Tilstanden er karakterisert ved en «pentade»: hemolytisk anemi, trombocytopeni, nyreaffeksjon, nevrologiske symptomer og feber (32, 33). En firedel har hepatosplenomegali (34). Ved trombotisk trombocytopenisk purpura er det også fragmentering av erythrocytter, retikulocytose, høy konsentrasjon av laktat dehydrogenase (LD) og lav konsentrasjon av haptoglobin i serum (35).

Hemolytisk uremisk syndrom (HUS) er en liknende sjelden tilstand som kan opptre etter gastrointestinale infeksjoner med shigatoksinproduserende bakterier, medikamentbruk eller ved graviditeter (6, 36, 37). Å skille mellom preeklampsi, trombotisk trombocytopenisk purpura og hemolytisk uremisk syndrom kan være vanskelig. Syndromet er en raritet i svangerskapet, men utvikles vanligvis et par døgn etter fødselen (6). Pasientene får trombocytopeni, hemolytisk anemi, og akutt nyreskade pga. mikrotromber. Prognosen er relativt god (6). Plasmatransfusjon kan også brukes ved hemolytisk uremisk syndrom, men slik behandling er ikke alltid vellykket (36).

### Fettlever

Akutt fettlever er angitt å oppstå i 5–10 av 1 000 svangerskap og oppstår helst i tredje trimester. Tilstanden kan skyldes svikt av enzymer som er involvert i mitokondriell fettsyreoksidasjon hos fosteret (7). Kvinnen kan føle seg uvel med kvalme, smerter i epigastriet og øvre høyre kvadrant av abdomen, samt dyspné. Mental status er påvirket og leverprøver viser kolestasemønster. Disseminert intravaskulær koagulasjon forekommer hos 75%. Hemolyse og trombocytopeni er vanligvis mindre uttalt enn ved HELLP-syndrom, trombotisk trombocytopenisk purpura

**Tabell 1** Årsaker til trombocytopeni hos gravide

<i>Benign svangerskapst trombocytopeni</i>
<i>Immun trombocytopeni</i>
<i>Svangerskapsrelaterte tilstander</i>
Preeklampsi, HELLP-syndrom
Disseminert intravaskulær koagulasjon
Trombotisk trombocytopenisk purpura
Hemolytisk uremisk syndrom
Akutt fettlever
<i>Ikke-svangerskapsrelaterte tilstander</i>
Infeksjoner
Folatmangel
Leukemi
Medfødt (von Willebrands sykdom, May-Hegglin anomal) Medikamentindusert (cytostatika, heparin)
<i>Samtidig autoimmun sykdom</i>
Systemisk lupus erythematosus
Antifosfolipid syndrom
Sjögrens syndrom
<i>Pseudotrombocytopeni (generelt artefakt)</i>
EDTA som antikoagulant

**Tabell 2** Aktuelle trombocyttingrenser hos gravide

Tilstand i svangerskap	Blodplattetall ( $10^9/l$ )
Trombocytopeni	$< 150$
Benign trombocytopeni	70–150
HELLP	
Klasse I	$< 50$
Klasse II	50–100
Klasse III	100–150

og hemolytisk uremisk syndrom. Føtal mortalitet er angitt til ca. 15% og mødremortalitet til under 5% ved denne tilstanden (7).

### Ikke-svangerskapsrelaterte tilstander

Infeksjoner i svangerskapet kan føre til trombocytopeni via immunologiske mekanismer. Dette gjelder *Helicobacter pylori*, hepatitt C-, HIV-, Epstein-Barr-virus (EBV)-, og cytomegalovirus (CMV)-infeksjoner (7, 25).

Folatmangel hos gravide er relativt vanlig og kan føre til makrocytær anemi (MCV  $> 95\text{--}102$  fl) og trombocytopeni (38). Uttalt folatmangel med hemolytisk anemi og koagulasjonsforstyrrelser kan gi et sykdomsbilde som til forveksling likner HELLP-syndrom (39).

Trombocytopeni kan være et tidlig funn ved begynnende leukemi. Medfødte tilstander som von Willebrands sykdom og May-Hegglin syndrom kan medføre trombocytopeni. Medikamentrelatert trombocytopeni kan forekomme ved bruk av cytostatika, mitomycin, ciklosporin og heparin. Lavmolekylært heparin gir ikke trombocytopeni (36).

## Samtidig autoimmun sykdom

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er karakterisert ved vaskulitt og serositt som kan affisere mange organer. 14–26% av gravide med denne sykdommen utvikler trombocytopeni (6), og sykdommen er også assosiert med trombose og fosterdød (25, 34). Gravide med systemisk lupus erythematosus kan behandles med heparin og eventuelt kortikosteroider (37).

Forekomst av trombose eller komplikasjoner (spontanaborter, premature fødsler eller fosterdød) i tidligere svangerskap og/eller tilstedeværelse av ett eller begge de to antifosfolipidantistoffene antikardiolipin eller lupus antikoagulant er grunnlag for diagnosen antifosfolipidsyndrom (40). Trombocytopeni er ikke nødvendig for å tilfredsstille de diagnostiske kriterier. Antinukleære antistoffer kan også forekomme ved antifosfolipidsyndrom og grensen mot systemisk lupus erythematosus kan være vanskelig å trekke. Gravide med antifosfolipidsyndrom kan behandles med heparin, lavdose acetylsalisylsyre og kortikosteroider. Profylakse med heparin og acetylsalisylsyre synes gunstigere enn acetylsalisylsyre alene, mens en kombinasjon av acetylsalisylsyre og kortikosteroider ikke synes å gi gevinst (22, 41, 42). Gravide med lave titer av antikardiolipin har ikke større risiko for komplikasjoner enn friske gravide og synes ikke å ha nytte av profylaktisk behandling (43).

Sjögrens syndrom kan en sjelden gang innebære trombocytopeni og medfører risiko for lungeemboli hos mor og kongenitt hjerteblokk hos barnet (21, 44, 45).

## Pseudotrombocytopeni

For lavt blodplattetall kan skyldes EDTA-indusert blodplateaggregasjon i en blodprøve dersom prøven er tatt med EDTA som antikoagulant. Dette er et artefakt og betegnes pseudotrombocytopeni.

## Konklusjon

Hos gravide med trombocytopeni bør det legges vekt på tidligere sykehistorie (immunsykdom, tidligere trombocytopeni hos mor og barn, blødningsforstyrrelser, medikamentbruk, infeksjoner) og klinisk undersøkelse (hypertensjon, icterus, hepatosplenomegali). Det er sjelden grunn til å måle blodplattetallet hos en gravid med mindre målingen har en klar klinisk indikasjon.

Ved trombocytopeni som utvikles raskt, er det behov for et tett samarbeid mellom obstetriker, hematolog, immunolog, anestesilog og pediater om behandling, valg av forløsningsmetode og tidspunkt for forløsning.

## Litteratur

- Sill PR, Lind T, Walker W. Platelet values during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 480–3.
- Thrombocytopenia in pregnancy. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67: 117–28.
- Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 29–33.
- Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 142–5.
- Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 731–4.
- McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992; 80: 2697–714.
- McCrae KR, Bussell JB, Mannucci PM, Remuzzi G, Cines DB. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology* 2001; 1: 282–305.
- Greaves M, Letsky EA. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1108.
- Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1147–50.
- Horn EH, Hardy E, Cooper J, Heptinstall S, Rubin PC. Platelet reactivity in vitro in relation to thromboxane in healthy pregnancy. *Thromb Haemost* 1996; 75: 346–51.
- Pillai M. Platelets and pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 201–4.
- Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1463–6.
- Saino S, Kekomaki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 744–9.
- Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev* 2002; 16: 43–6.
- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995–1008.
- Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996; 95: 21–6.
- Stamilio DM, Macones GA. Selection of delivery method in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 41–7.
- Aster RH. «Gestational» thrombocytopenia: a plea for conservative management. *N Engl J Med* 1990; 323: 264–6.
- Christiaens GC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 373–80.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a guideline for diagnosis and management of children and adults. *Ann Med* 1998; 30: 38–44.
- Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 16–21.
- Rote NS. Antiphospholipid antibodies, annexin V, and pregnancy loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 1630.
- How HY, Bergmann F, Koshy M, Chediak J, Presperin C, Gall SA. Quantitative and qualitative platelet abnormalities during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 92–8.
- Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 334–8.
- Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J, Kelton JG. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 1996; 10: 8–16.
- Katz VL, Thorp JM jr., Rozas L, Bowes WA jr. The natural history of thrombocytopenia associated with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1142–3.
- Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 887–91.
- Porcelijn L, Kanhai HH. Fetal thrombocytopenia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 117–22.
- Haram K, Bjorge L, Guttu K. HELLP-syndromet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1433–6.
- Esplin MS, Branch DW. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 360–7.
- Proia A, Paesano R, Torcia F, Annino L, Capria S, Ferrari A et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: a case report and a review of the literature. *Ann Hematol* 2002; 81: 210–4.
- Atlas M, Barkai G, Menczer J, Houli N, Lieberman P. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 476–9.
- Weiner CP. The role of serotonin in the genesis of hypertension in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 885–8.
- Branch DW. Autoimmunity and pregnancy loss. *JAMA* 1990; 264: 1453–4.
- Barrett C, Marshall JR. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 231–4.
- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589–600.
- Ribeiro FM, Rocha E, Maccariello E, Caldas ML, Gomes MV, Lugon JR. Early gestational hemolytic uremic syndrome: case report and review of literature. *Ren Fail* 1997; 19: 475–9.
- Haram K, Hervig T, Ulvik RJ. Hemoglobin, jernmangel og anemi hos gravide. Diagnostiske aspekter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 962–6.
- Walker SP, Wein P, Ihle BU. Severe folate deficiency masquerading as the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 655–7.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752–63.
- Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584–9.
- Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 148–53.
- Silver RM, Porter TF, van L, I, Jeng G, Scott JR, Branch DW. Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of «low titers». *Obstet Gynecol* 1996; 87: 494–500.
- Kahn DJ, Richardson DK, Billett HH. Association of thrombocytopenia and delivery method with intraventricular hemorrhage among very-low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 109–16.
- Lee LA. Anti-Ro (SSA) and anti-La (SSB) antibodies in lupus erythematosus and in Sjogren's syndrome. *Arch Dermatol* 1988; 124: 61–2.