

INTRAHEPATÁLNA CHOLESTÁZA GRAVIDNÝCH

Peter Kaščák, Miroslav Korbel'

Článok sumarizuje pohľad na klinický obraz, diagnostiku, liečbu, manažment a prognózu u tehotných s intrahepatálnou cholestázou. Základným predpokladom je spoznať ochorenie a zaujať adekvátny diagnostický a liečebný postoj. Stupeň postihnutia matky nekoreluje s ohrozením plodu, preto je nutné u každej tehotnej s intrahepatálnou cholestázou gravidných intenzívne sledovať intrauterinný stav plodu. Uvedené sú odporúčané postupy manažmentu gravidity a pôrodu pri intrahepatálnej cholestáze.

Kľúčové slová: intrahepatálna cholestáza gravidných, ursodeoxycholová kyselina

INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

In this review the symptoms, diagnosis, treatment, management and prognosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy are presented. To recognize the disease and make adequate diagnostic and therapeutic approach are the main premises of good clinical practice. The mother's condition, biochemical parameters and adverse perinatal outcome share no correlation; therefore close monitoring of foetal wellbeing is essential. Recommended practices for pregnancy and delivery in affected women are presented.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy, ursodeoxycholic acid

Gynekol. prax 2010; 8 (3): 147-149

Klinický obraz

Intrahepatálna cholestáza gravidných (ICP) je klinicky charakterizovaná pruritom bez evidentných kožných lézií. Ochorenie sa zvyčajne začína v III., zriedkavo už v II. trimestri tehotnosti⁽¹⁾. Niektorí autori ju zaraďujú i medzi špecifické tehotenské dermatózy vzhľadom na jediný jej typický subjektívny znak, ktorým je svrbenie kože⁽²⁾. Používané synonymá pre ochorenie sú intrahepatálna cholestáza gravidných, tehotenská cholestatická hepatóza, rekurentná žltacka tehotných, pruritus gravidarum, icterus gravidarum, idiopatická žltacka tehotných a v dermatologickej literatúre klasicky uvádzaný pruritus gestationis^(3,4,5). Pruritus sa obyčajne začína na koži rúk a nôh, šíri sa na končatiny a neskôr na celé telo. Väčšina pacientok udáva nočné exacerbácie pruritu, ktoré môžu viesť k ťažkej spánkovej deprivácii a únave. Ďalšími príznakmi môžu byť steatorea a tmavý moč. Ikterus je opisovaný len kazuisticky⁽¹⁾. Incidencia ochorenia v Európe sa udáva 0,4-2 %⁽⁶⁾.

Diagnostika

Najšpecifickejším laboratórnym nálezom pri cholestáze je zvýšenie sérových hladín žlčových kyselín, ktoré môže byť až 100-násobné (jednorazovo nameraná normálna hladina však nevyklučuje ICP). Za diskriminačnú hranicu sa v súčasnosti najčastejšie považuje koncentrácia vyššia ako 10 μmol/l⁽⁷⁾. Niektorí autori rozlišujú podľa hladín žlčových kyselín ľahkú formu (hladina 10-40 μmol/l) a ťažkú formu ochorenia (hladina viac ako 40 μmol/l)⁽⁸⁾. Koncentrácia konjugovaného bilirubínu a aktivita enzýmov aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT) je 2- až 10-násobne vyššia u 50-60 % pacientok. Pretože neexistuje špecifický test na odhalenie tejto choroby, diagnózu možno postaviť po vylúčení iných príčin vzniku pruritu, ikteru, prípadne zvýšených hladín hepatálnych enzýmov v tehotnosti⁽⁶⁾.

Treba si uvedomiť, že svrbenie tela je často jediný symptóm ochorenia, a teda u každej tehotnej s prítomným pruritom je nutné vylúčiť alebo potvrdiť ICP. Všetky príznaky ochorenia musia po pôrode zmiznúť. Ak pretrvávajú, treba vylúčiť iné formy cholestázy. Rizikom vyšetovania hladín žlčových kyselín je však relatívne vysoká variabilita hodnôt u tej istej pacientky počas dňa. Pri podozrení na ICP a normálnej hladine kyselín v jednej odobratej vzorke krvi sa odporúčajú opakované odbery⁽⁹⁾.

Liečba

Cieľom medikamentózneho liečby je zníženie subjektívnych ťažkostí matky, zníženie hladín hepatálnych enzýmov a žlčových kyselín a zlepšenie perinatálnych výsledkov. Najčastejšie používanými preparátmi v liečbe pacientok s ICP sú S-adenosyl-L-methionín (SAMe) a ursodeoxycholová kyselina (UDCA). Doteraz publikovaná účinnosť SAMe bola dokázaná len v prípade ľahkých foriem ICP. Nevýhodou liečby je nutnosť dlhodobého parenterálneho podávania, perorálna liečba je považovaná za neúčinnú⁽¹⁰⁾. Na Slovensku t. č. SAMe nie je registrovaný.

UDCA je netoxická hydrofilná žlčová kyselina, ktorá ovplyvňuje enterohepatálny obeh cytotoxických žlčových kyselín. Početné literárne pramene dokazujú jej celosvetové používanie a zatiaľ najvyššiu účinnosť v liečbe pacientok postihnutých ICP, bez nežiaducich účinkov na matku a plod. UDCA normalizuje, resp. znižuje hladiny hepatálnych enzýmov, priaznivo ovplyvňuje subjektívne ťažkosti pacientky a znižuje riziko postihnutia plodu. Znižuje hladiny žlčových kyselín v pupočníkovej krvi, plodovej vode i v kolostre^(11,12,13). UDCA chráni kardiomyocyty pred arytmiou spôsobenou zvýšenými hladinami žlčových kyselín⁽⁷⁾. Liek je zaradený do kategórie B podľa FDA.

Aj keď je liečba relatívne účinná a vedie k zníženiu rizika intrauterinnej smrti plodu, nemala by sa u postihnutých

žien pripustí postmaturita. Pôrod by mal byť indukovaný v 38.-39. týždni tehotnosti (t. t.)^(14,15). Je nutné pravidelné sledovanie hepatálnych enzýmov, bilirubínu a koagulačných faktorov. Prísne monitorovanie plodu a funkcie fetoplacentárnej jednotky musí byť samozrejmosťou⁽¹⁰⁾.

Manažment pacientky s ICP v gravidite

Tehotnosť u pacientky s ICP treba považovať za rizikóvu. Perinatálnu (hlavne však prenatalnu) úmrtnosť môže kladne ovplyvniť dôsledné monitorovanie stavu plodu in utero, včasné ukončenie tehotnosti a liečba UDCA, prípadne v kombinácii so SAME. Pri manifestácii ochorenia po skončení 37. t. t. je vhodná indukcia pôrodu. Pred skončeným 37. t. t. sa odporúča začať liečbu UDCA v dávke 500-750 mg denne. Je nutné pravidelné sledovanie biochemických parametrov v týždňových intervaloch vrátane hemokoagulácie, s ohľadom na symptómy a dynamiku ochorenia. Treba dôsledne sledovať funkciu fetoplacentárnej jednotky - kardiokografia (CTG), biofyzikálny profil (BFP), biometria plodu a flowmetria fetomaternalnej cirkulácie s frekvenciou kontrol podľa stavu matky a plodu. Podľa klinického vývoja a stavu plodu plánovať pôrod po ukončení 37. t. t. Rutinnú indukciu pôrodu v 37.-38. t. t. však niektoré odborné spoločnosti spochybňujú^(6,16). K liečbe možno pridať antihistaminiká, hepatoprotektíva, šetriacu stravu a je vhodné dodržiavať kľudový režim. Všetky zmeny počas ante- i intrapartálneho sledovania stavu plodu musia byť adekvátne vyhodnotené s vedomím rizika novej akútnej anoxie. Ak napriek liečbe nedochádza k ústupu subjektívnych ťažkostí a poklesu biochemických parametrov, je lepšie graviditu ukončiť bez ohľadu na prematuritu^(1,5,14,15). Pacientka má byť informovaná o možnom priebehu gravidity a zvýšenom riziku spontánneho i iatrogénneho predčasného pôrodu.

Ku každej tehotnej s ICP treba pristupovať prísne individuálne. Rozhodnutie o prípadnej indukcii pôrodu by malo reflektovať klinickú odpoveď na podanú liečbu, dynamiku laboratórnych parametrov, výsledky intenzívneho sledovania plodu a funkcie fetoplacentárnej jednotky. Je nutné prihliadať na gestačný týždeň, pôrodnický nález a anamnézu. Z dnešného pohľadu však nie je vhodné pokračovať v gravidite po ukončení 39. týždni tehotnosti.

Bezprostredne po pôrode možno liečbu vysadiť, ale je nutná kontrola laboratórnych parametrov do normalizácie. Ak sa všetky biochemické parametre a klinické symptómy po pôrode promptne nenormalizujú, je nutná ďalšia diferenciálna diagnostika v kompetencii hepatológa.

Prognóza

ICP sa všeobecne považuje za benígne ochorenie s dobrou prognózou pre matku, i keď ťažkosti pacientky počas gravidity bývajú často veľmi výrazné^(14,17). U pacientok s ICP sú častejšie opisované niektoré hepatobiliárne ochorenia - nealkoholová cirhóza pečene, cholecystitída a cholecystolitiáza, nealkoholová pankreatitída^(14,17,18). Riziko opakovania ochorenia v ďalšej gravidite je 60-70%⁽¹⁹⁾.

Perinatálna morbidita i mortalita sú však významne zvýšené. Príčina fetálnych komplikácií nie je známa. Je možné, že zvýšené hladiny žlčových kyselín u plodu ovplyvnením kontraktility svalov spôsobia závažnú náhlu dysrytmiu, a teda náhle intrauterinné odumretie plodu⁽²⁰⁾. In vitro štúdie dokázali, že mekónium môže spôsobiť konstrikcii umbilikálnej vény. Akútna redukcia prietoku v umbiliku môže viesť k fetálnej hypoxii a smrti. Dopplerovské vyšetrenia fetoplacentárnej cirkulácie nesignalizovali placentárnu insuficienciu u plodov, ktoré neskôr odumreli in utero na akútnu anoxiu⁽²⁰⁾. Niektorí autori porovnávajú ICP s diabetickou fetopatiou, kde takisto môže dôjsť k intrauterinnému exitu bez predchádzajúcej suspekcie na placentárnu insuficienciu⁽¹⁴⁾. Vzhľadom na riziko postihnutia plodu sa odporúča prísne monitorovanie, ktoré však nemusí signalizovať ohrozenie plodu. Po dosiahnutí plúcnnej zrelosti preto niektorí autori odporúčajú indukciu pôrodu^(14,15). Akútna anoxia plodu teda napriek zlepšenému manažmentu ostáva hrozbou, pretože nekoreluje so stupňom postihnutia ženy a je ťažko predvídateľná konvenčným antepartálnym monitorovaním⁽¹⁹⁾. Nezistená a neliečená ICP môže byť príčinou až polovice nevyjasnených intrauterinných odumretí plodov vo Veľkej Británii⁽²¹⁾. Adekvátny manažment pacientky s ICP je jeden z možných faktorov znižovania perinatálnej mortality⁽²²⁾. Riziko intrauterinného úmrtia plodu u žien liečených pre ICP je porovnateľné so všeobecnou populáciou. Riziko úmrtia plodu u neliečenej tehotnej je neznáme, nekorešponduje s hladinami transamináz ani žlčových kyselín a je nepredvídateľné dnešnými možnosťami antepartálneho sledovania plodu.

Rozdelenie ochorenia na ľahkú a ťažkú formu nie je také dôležité ako zodpovedný prístup ku každej tehotnej s ICP. Pri akceptácii a dodržiavaní odporúčaných postupov možno u postihnutých žien dosiahnuť perinatálne výsledky porovnateľné so všeobecnou populáciou. Základnou podmienkou je ochorenie spoznať a vedieť zaujať adekvátny diagnostický a liečebný postoj.

Po prekonanej ICP sa podobne ako v gravidite pruritus môže objaviť aj počas užívania hormonálnej antikoncepcie (HAK). Užívanie HAK však nie je kontraindikované. U užívateľiek HAK sú však potrebné pravidelné kontroly „hepatálnych testov“. Pri objavení sa klinických ťažkostí alebo pri elevácii „hepatálnych testov“ je indikované vysadenie preparátu.

Odporúčané postupy pri intrahepatálnej cholestáze

1. Všetkých tehotných sa aktívne pýtať na svrbenie kože (niektoré pacientky ho môžu podceňovať).
2. Pri zistení pruritu v tehotnosti ihneď vyšetriť pečeňové funkcie a hladiny žlčových kyselín.
3. Na stanovenie diagnózy ICP nemusia byť hladiny transamináz a bilirubínu zvýšené.
4. Perzistujúce svrbenie pri normálnych biochemických parametroch vyžaduje opakované testovanie.
5. Intenzívne antepartálne sledovať funkciu fetoplacentárnej jednotky a rast plodu - biometria, BFP, flowmet-

ria, biometria (komplikácie plodu nekorelujú so stupňom postihnutia matky).

6. Liečbu ICP začať UDCA 2 x 250-3 x 250 mg/deň (priaznivo ovplyvňuje biochemické parametre ochorenia i klinické symptómy).
7. Graviditu ukončiť podľa priebehu ochorenia a stavu plodu.
8. Indukcia pôrodu pri priaznivej odpovedi na liečbu UDCA po 37. t. t. Ak pacientka nereaguje na liečbu, zväžiť spôsob ukončenia gravidity podľa nálezu na pôrodných cestách a stavu plodu.
9. Počas pôrodu intenzívne monitorovať stav plodu.

Literatúra

1. Milkiewicz P, Elias E, Williamson C, et al. Obstetric cholestasis. *Br Med J* 2002; 324: 123-124.
2. Roth MM. Specific pregnancy dermatoses. *Dermatol Nurs* 2009; 21: 70-4.
3. Kroumpouzos G, Cohen LM. Specific dermatoses of pregnancy: An evidence-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1083-1092.
4. Ambros-Rudolph CM, Mullegger RR, Vaughan-Jones SA, et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 395-404.
5. Pusi T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 29: 26.
6. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267.
7. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2049-2066.
8. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-474.
9. Sentilhes L, Verspyck E, Roman H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and bile acid levels. *Hepatology* 2005; 42: 737-738.
10. Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 47-52.
11. Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N, et al. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998; 28: 91-98.
12. Serrano MA, Brites D, Larena MG, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998; 28: 829-839.
13. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; 36: 525-531.
14. Palmer DG, Eads J. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Critical Review. *J Perinat Neonatal Nurs* 2000; 14: 39-51.
15. Binder T. Těhotenská cholestatická hepatóza - doporučený postup. *Čes Gynek* 2010; 75 (Suppl.1): 25-26.
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric Cholestasis. Green Top Guideline 46*. London. 2006. www.rcog.org.uk.
17. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy - current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5781-5788.
18. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723-728.
19. Williamson C, Hems LM, Goullis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 676-681.
20. Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, et al. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med* 1991; 19: 351-355.
21. Scheuer P, Chambers J, Rogers A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br Med J* 1995; 310: 260.
22. Menezes EV, Yakoob MY, Soomro T, et al. Reducing stillbirths: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9 (Suppl. 1): 4.

10. Sledovať laboratórne parametre po pôrode.

11. Ak sa všetky biochemické parametre a klinické symptómy po pôrode nenormalizujú, odoslať pacientku hepatológovi na ďalšiu diferenciálnu diagnostiku.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Peter Kaščák, PhD.
Gynekologicko-pôrodná klinika FN Trenčín
Legionárska 28, 911 71 Trenčín
e-mail: pkascak@gmail.com

doc. MUDr. Miroslav Korbeľ, CSc.
I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a UNB