

Manažment závažnej prvotrimestrálne vzniknutej intrahepatálnej cholestázy tehotných - kazuistika a prehľadový článok

Marcela Ňachajová, Petra Turňová, Erik Kúdela, Zuzana Laučeková, Štefan Novysedlák, Kamil Biringier

Gynekologicko-pôrodnická klinika JLF UK a UNM, Martin

Korešpondenčná adresa: MUDr. Marcela Ňachajová, Ph.D., Gynekologicko-pôrodnická klinika JLF UK a UNM, Kollárova 2, 036 01 Martin, Slovenská republika, tel.: +421 434 203 546, e-mail: nachajova2@uniba.sk

Publikováno: 25. 2. 2021
Actual Gyn 2021, 13, 17-20

Přijato: 18. 1. 2021
ISSN 1803-9588

Akceptováno: 18. 2. 2021
© 2021, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Ňachajová M, Turňová P, Kúdela E, Laučeková Z, Novysedlák Š, Biringier K. Manažment závažnej prvotrimestrálne vzniknutej intrahepatálnej cholestázy tehotných - kazuistika a prehľadový článok. Actual Gyn. 2021;13:17-20

MANAGEMENT OF SEVERE FIRST TRIMESTER ONSET INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY – CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Case report

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy represents the most common pregnancy related liver disease in pregnancy. We present the case of rare, first-trimester onset intrahepatal cholestasis with coincidence with primary biliary cholangitis. The combination of two diseases caused severe bile acid elevation. We decided to add Rifampicin to therapy after failure of basic combination of ursodeoxycholic acid and S-adenyl methionin. We performed cesarean section in 30 weeks of pregnancy because of acute severe elevation of bile acids. Ursodeoxycholic acid was continued postpartum with normalization of bile acids.

Key words: intrahepatal cholestasis of pregnancy, primary biliary cholangitis, ursodeoxycholic acid, S-adenyl methionin, Rifampicin

Kazuistika

Abstrakt

Intrahepatálna cholestáza tehotných predstavuje najčastejšiu hepatálnu poruchu v gravidite. Predstavujeme prípad raritnej prvotrimestrálne vzniknutej intrahepatálnej cholestázy s koexistenciou primárnej biliárnej cholangitídy. Kombinácia ochorení viedla k výraznej elevácii žlčových kyselín. Po štandardnej kombinácii ursodeoxycholovej kyseliny a S-adenyl methioninu bol do liečby pridaný Rifampicin. Tehotenstvo bolo ukončené v 30. týždni pre opätovný závažný nárast žlčových kyselín cisárskym rezom. Postpartálne sa pokračovalo v liečbe ursodeoxycholovou kyselinou s poklesom žlčových kyselín.

Kľúčové slová: intrahepatálna cholestáza tehotných, primárna biliárna cholangitída, ursodeoxycholová kyselina, S-adenyl methionin, Rifampicin

Úvod

Intrahepatálna cholestáza tehotných (ICP) je najčastejšou hepatálnou poruchou v gravidite. Abnormálne hladiny žľčových kyselín a ich ukladanie vytvárajú u tehotnej typický klinický obraz pruritu. Okrem zníženej kvality života sa však výraznejšia maternálna morbidita či mortalita v súvislosti s ICP nepotvrdila. ICP však výrazne zvyšuje riziko náhleho intrauterinného úmrtia plodu. ICP vzniká najčastejšie po 30. týždni gravidity a môže vzniknúť na podklade inej hepatálnej choroby. V literatúre je popísaných len pár prípadov prvotrimestrálne vzniknutej ICP.

Kazuistika

29-ročná I. gravida bola odoslaná na našu kliniku v 18. týždni tehotenstva za účelom morfológického ultrazvuku. Počas realizácie vyšetrenia sme si všimli výrazne ikterické sklery pacientky. V rámci podrobnej anamnézy sme zistili, že pacientka mala ikterus už pred graviditou. Stav nebol doriešený. Výrazné svrbenie tela, hlavne v oblasti plosiek nôh a rúk začalo od 8. týždňa gravidity. V tomto období bola hospitalizovaná na hepatologickom oddelení, kde sa zistila elevácia pečeňových testov a elevácia žľčových kyselín 85 $\mu\text{mol/l}$. Realizované boli komplexné vyšetrenia s vylúčením infekčnej etiológie hepatitídy. Diagnostikované boli AMA (proti látky proti mitochondriám). Ďalšia autoimunitná etiológia hepatálnej poruchy sa nepotvrdila. Odporúčaná jej bola terapia kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) 500 mg 2krát denne, cholestyramínom a hepatoprotektívami. Pacientka bola v 10. týždni tehotenstva demitovaná s diagnostickým záverom primárnej biliárnej cholangitídy. Od prepustenia neboli hepatálne parametre vrátane žľčových kyselín kontrolované.

V 18. týždni sme pacientke odobrali kompletné krvné vyšetrenia: AST 1,22 $\mu\text{kat/l}$, ALT 1,63 $\mu\text{kat/l}$, celkový bilirubín 53,5 $\mu\text{mol/l}$, žľčové kyseliny 180 $\mu\text{mol/l}$. Pacientke sme zmenili liečbu na plnú dávku UDCA 3x 500 mg a S-adenyl methionin p. o. 2x 500 mg. Cholestyramín sme z terapie vysadili. K liečbe sme pridali vitamín K a vitamín D. Po komplexnom zhodnotení sme diagnózu špecifikovali na primárnu biliárnu cholangitídu s koexistenciou graviditou indukovanej intrahepatálnej cholestázy. Žľčové kyseliny sme kontrolovali v týždňových intervaloch. V 22. týždni došlo k ich poklesu na hodnotu 80 $\mu\text{mol/l}$. Hodnota žľčových kyselín sa nemenila až do 25. týždňa tehotenstva, kedy došlo k opätovnému vzostupu na hodnotu 154 $\mu\text{mol/l}$, hepatálne testy ostali nezmenené. Rast plodu bol primeraný, každodenné CTG bolo fyziologické. Pacientke sa hranične skrátli krčok matrice na dĺžku 19 mm. V tomto týždni tehotenstva sme indukovali plúcnu zrelosť Dexamedom. Po konzultácii s klinickým farmakológom sme pridali do liečby Rifampicin v dávke 300 mg denne ráno nalačno. V 27. týždni došlo k významnému zníženiu žľčových kyselín 53 $\mu\text{mol/l}$. Tieto hodnoty boli nemenné do 30. týždňa tehotenstva, kedy napriek plne vyťaženej liečbe stúpili žľčové kyseliny na 154,2 $\mu\text{mol/l}$. Po podaní rescue therapy Dexamedu sme ukončili graviditu akútnym cisárskym rezom. Bol porodený novorodenec ženského pohlavia s pôrodnou hmot-

nosťou 1 270 g (13. percentil), Apgarovej skóre 7/7/7, plodová voda počas cisárskeho rezu bola číra. Následný stav novorodenca bol primeraný. Hodnota žľčových kyselín bola 4 týždne po pôrode 15 $\mu\text{mol/l}$. Pacientke bola ponechaná liečba UDCA a je naďalej sledovaná v hepatologickom centre.

Diskusia

ICP je cholestatické ochorenie pečene špecificky vznikajúce v gravidite. Celosvetová incidencia má výraznú variabilitu od 0,3 do 5,6 % (1). Patofyziologickým základom je elevácia žľčových kyselín. ICP sa väčšinou klinicky manifestuje dlhotrvajúcim pruritom vznikajúcim v 2. a 3. trimestri. Treba mať na mysli, že v prípade ICP ide o diagnózu stanovenú „per exclusionem“, ktorá je daná po vylúčení iných príčin, ktoré by sa mohli podieľať na vzniku pruritu a elevácii žľčových kyselín (napr. atopická dermatitída, pemfigoid gestationis, primárna biliárna cirhóza, vírusová alebo autoimunitná hepatitída, HELLP syndróm, hypereméza, akútna steatóza pečene a pod.). Najsenzitívnejším a najšpecifickejším markerom na určenie diagnózy je zvýšená hladina žľčových kyselín v sére, ktorá sa v kombinácii s typickým pruritom považuje za základ v diagnostike ICP, ak neexistuje dôkaz o alternatívnej diagnóze. U všetkých žien s diagnostikovanou ICP by sa mala skontrolovať hladina pečeňových enzýmov a sérových žľčových kyselín 6 - 8 týždňov po pôrode. Tieto biochemické parametre sa zvyčajne po pôrode rýchlo upravujú, čím sa potvrdí diagnóza ICP. Hoci následky na maternálnu morbiditu sú len minimálne, perinatálna morbidita a mortalita je významná. ICP zvyšuje riziko predčasného pôrodu, fetálnej asfyxie, prítomnosti mekónia v plodovej vode a náhleho intrauterinnej smrti.

Patogenéza je výsledkom komplexných metabolických zmien na alterovanom genetickom základe. Žľčové kyseliny sú hlavnou organickou zložkou žľče. Po sekrécii žľče do tenkého čreva dochádza vplyvom intestinálnej mikroflóry k vzniku sekundárnych žľčových kyselín (2). Primárne žľčové kyseliny vznikajú v pečeni konjugáciou s glycinom alebo taurinom. Väčšina primárnych a sekundárnych žľčových kyselín sa následne stáva súčasťou enterohepatálneho obehu. Za fyziologických okolností vstupuje do systémovej cirkulácie iba malé množstvo žľčových kyselín (3). Alterácia hepatálnej syntézy, exkrécie a intestinálnej resorbcie vedie k abnormálnym hladinám žľčových kyselín. Tieto mechanizmy sú spoločným patofyziologickým menovateľom viacerých cholestatických ochorení pečene. Trottier a kolektív verifikovali eleváciu primárnych žľčových kyselín u pacientov s primárnou biliárnou cirhózou ako aj primárnou sklerotizujúcou cholangitídou. Mutácie génov ATP8B1, ABCB4 a ABCB11 sú identifikované nie len pri ICP, ale aj benígnej rekurentnej intrahepatálnej cholestáze, či progresívnej familiárnej intrahepatálnej cholestáze (4). Vplyv graviditou indukovaných hormonálnych zmien na vznik cholestázy bol potvrdený viacerými štúdiami. Vysoké hladiny estrogénov v prípadoch viacplodovej gravidity, ováriálneho hyperstimulačného syndrómu sa asociojú s vyšším rizikom ICP

(5). Vznik ICP rovnako koreluje s najvyššou hladinou estrogénov, teda s obdobím neskorého druhého a tretieho trimestra (6). V menšej miere má význam progesterón. Jeho sulfonizované metabolity alterujú hepatobiliárny transportný systém (7).

Prvotrimestrálne vzniknuté prípady ICP, obzvlášť so závažnými výsledkami laboratórných parametrov predstavujú špecifickú klinickú výzvu s potrebou multidisciplinárneho prístupu. Do roku 2020 bolo publikovaných 9 prvotrimestrálne vzniknutých ICP (5,8,9). Netypická časová osa ochorenia otvára otázku, či ochorenie nevzniká na podklade preexistujúcej pečenej choroby, prípadne, či s ňou do budúcnosti nebudú asociované. Analýza švédskych autorov potvrdila u žien s anamnézou ICP zvýšené riziko chronickej hepatitídy, cirhózy pečene, hepatitídy C a žlčkových kameňov (10). Pozitívna antimitochondriálnych protilátok AMA a elevácia ALP bez vysvetlených iných cholestatických príčin je typická pre primárnu biliárnu cholangioitídu (PBC). Je to autoimunitná choroba pečene s imunitne sprostredkovaným poškodením epitelárnych buniek, ktoré vedie ku cholestáze a progresívnej fibróze (11). Koexistencia ICP a primárnej hepatálnej poruchy vyžaduje odpoveď na zložité otázky: Ktorý patofyziologický mechanizmus v danej dobe gravidity prevažuje? Aká je optimálna liečba pri koincidencii oboch ochorení? Akým spôsobom je vhodné monitorovať plod a kedy by sa mala ukončiť gravidita?

Prvou líniou v liečbe ICP a rovnako aj PBC je kyselina ursodeoxycholová (UDCA). Valídne štúdie dokázali, že liečba UDCA v porovnaní s placebom významne znižuje parametre ako pruritus skóre, hladinu bilirubínu a hladinu pečenej transamináz. Základom liečby je teda podávanie maximálne účinných a tolerovateľných dávok UDCA. Tento postup a dávkovanie je zohľadnené vo všetkých dostupných guidelines pre liečbu ICP. Odporúčané dávky UDCA podľa ACG (American College of Gastroenterology) a GWADOH (Government of Western Australia Department of Health) sú 10-15 mg/kg/deň, podľa EASL (European Association for the Study of the Liver) sú 10-20 (25) mg/kg/deň, SMFM (Society for Maternal Fetal Medicine) sú 300-600 mg 2x denne. V prípade, že liečba ICP plnými dávkami UDCA nie je dostatočne účinná, zvažuje sa prídanie SAME (S-adenosyl methionin). Ich kombinácia vedie ku významnému zlepšeniu v parametroch redukcie bilirubínu, AST a frekvencie predčasných pôrodov. Tieto parametre boli zlepšené v prospech UDCA - SAME, v porovnaní so samotnou UDCA. Pre perorálne podanie sa odporúča dávka 500 mg 2x denne s navýšením do dávky 10-25 mg/kg/deň. Synergizmus liečiv sa potvrdil aj v liečbe PBC so významným znížením hladín cholesterolu a ALP (12). Prvou líniou v liečbe pruritu pri PBC je cholestyramín. Znižuje reabsorpciu žlčových kyselín a redukuje ich hladinu v systémovej cirkulácii (13). Pre kombináciu UDCA a cholestyramínu v liečbe ICP neboli nájdené relevantné údaje. Medzi benigne nežiaduce účinky cholestyramínu patria gastrointestinálna intolerancia a interferencia s vstrebávaním vitamínov rozpustných v tukoch napr. vitamín K. Samotná ICP je príčinou deplécie vitamínu K a je spájaná s vyšším ri-

zikom krvácajúcich prejavov u matky a plodu. Sandler a kolektív publikovali kazuistiku závažného fetálneho intrakraniálneho krvácania pri liečbe cholestyramínom (14). Castro publikovala kazuistiku spontánne vzniknutej intrauterinnej intrakraniálnej hemorágie iba pri ICP (15). Nie je jasné, či suplementácia vitamínu K pri kombinácii UDCA a cholestyramínu per os cestou je dostatočne efektívna, nakoľko prítomnosť cholestyramínu zníži biologickú dostupnosť tohto lieku. V liečbe PBC s pruritom rezistentným na liečbu sa používa Rifampicin ako druhá línia (16). Rifampicin je silným induktorom pečenej metabolizmu. Zvyšuje expresiu a aktivitu cytochromu a efluxných mechanizmov eliminácie látok. Týmto spôsobom sa zvyšuje exkrécia žlčových kyselín, ich detoxikácia. V kazuistikách bol potvrdený jeho pozitívny vplyv na liečbu ICP (17). Benefity kombinácie UDCA a Rifampicinu dokumentuje štúdia 28 gravidít primárne rezistentných na liečbu monoterapiou UDCA (18). US FDA zaradzuje Rifampicin do kategórie C. Animálne reprodukčné štúdie potvrdili negatívne vplyvy na plod. V literatúre zatiaľ nie sú publikované údaje o malformáciách či poškodení ľudského plodu pri danej liečbe. Indikácia k jeho použitiu musí mať jasný argument, že benefit prevažuje nad rizikom.

Hladina žlčových kyselín významne koreluje s rizikom perinatálnych komplikácií. ICP s hodnotou žlčových kyselín nad 40 $\mu\text{mol/l}$ sa klasifikuje ako závažná. Niektorí autori používajú za tzv. cut-off pre závažnú ICP hodnotu 100 $\mu\text{mol/l}$ (19). Špecifické odporúčania na ukončenie raritných, refraktérnych ICP neexistujú. Väčšina guidelines odporúča zvážiť skoršie ukončenie gravidity. Samotné rozhodnutie o individuálnom prolongovaní gravidity je závislé na klinickom stave, laboratórných parametroch a v neposlednom rade trpezlivosti perinatológa.

Záver

Graviditou indukovaná intrahepatálna cholestáza s koexistenciou inej hepatálnej poruchy predstavuje špecifický klinický problém. Patofyziologická kombinácia základného ochorenia a graviditou indukovaných patologických metabolických zmien vyžaduje manažment multidisciplinárneho tímu. Prvou líniou v liečbe ICP je UDCA. U ICP rezistentných na túto liečbu je možné pridať SAME, prípadne Rifampicin. ICP je riziková pre vznik hypovitaminózy K, ktorý je vhodné suplementovať. Odporúčania o ukončení gravidity v prípade ťažkých foriem ICP sa opierajú o klinický stav a laboratórne výsledky.

Literatúra

1. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):177-189
2. Pellicoro K, Faber N. Review article: the function and regulation of proteins involved in bile salt biosynthesis and transport. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2007;26(Suppl 2):149–160
3. Bathena SPR, Mukherjee S, Olivera M, et al. The profile of bile acids and their sulfate metabolites in human urine and serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2013;942-943:53–62
4. Anzivino C, Odoardi MR, Meschiari E, et al. ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver Dis.* 2013;45(3):226–232
5. Mutlu MF, Aslan K, Guler I, et al. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(5):547-549
6. Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015;29(1):41-50
7. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *Hepatology.* 2013;57(2):716-26
8. Hubschmann AG, Orzechowski KM, Berghella V. Severe first trimester recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case report and literature review. *American Journal of Perinatology Reports.* 2016;6(1):e38–41
9. Smolarczyk R, Grymowicz M, Sienko J, et al. Successful perinatal outcome in an early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy with extremely high serum hepatic function tests. *Gynecological Endocrinology.* 2009;25(7):475-476
10. Marschall HU, Shemer EW, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology.* 2013;58(4):1385-1391
11. Hirschfield GM, et al. The British Society of Gastroenterology/UKPBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018;67:1568–1594
12. Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Barbier O. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):273-279
13. Beuers U, Boberg KM, Chapman RW, et al. EASL Clinical practice guidelines: management of cholestatic liver disease. *J Hepatol.* 2009;51:237-267
14. Sandler LC, et al. Severe Fetal Intracranial Haemorrhage During Treatment With Cholestyramine for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *BR J Obstet Gynecol.* 1995;102(2):169-70
15. Castro C, Centeno M, Clode N, et al. Fetal intracranial hemorrhage in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Port* 2015;9(1):80-82
16. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists or rifampicin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1528-1536
17. Liu J, et al. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):678-681
18. Geenes V, Chambers J, Khurana R, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2015;189:59-63
19. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2014;59(4):482-91