

Ενδοηπατική χολοστάση της κύησης. Αναφορά μιας περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ιωάννης Θανασάς, Παύλος Κεσκερίδης, Βασιλική Σταυροπούλου, Μιχαήλ Καλινδέρης, Σοφία Καλαγασίδου, Αγγελική Αθανασίου, Μιχαήλ Ευαγγέλου

Μαιευτική - Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κοζάνης «Μαμάτσειο»

Αλληλογραφία: Ιωάννης Κ. Θανασάς, Επιμελητής Βαθμ. Μαιευτικής - Γυναικολογίας
Συνοικισμός Αγίας Τριάδας 3 42100 Τρίκαλα
Τηλ.: 2431029103 / 6944766469
E - Mail: thanasasg@hotmail.com

Περίληψη

Η ενδοηπατική χολόσταση της κύησης είναι ένα καλόηθες ηπατικό νόσημα, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας το οποίο εμφανίζεται αποκλειστικά στην εγκυμοσύνη. Η παρουσίαση του περιστατικού αφορά σε έγκυο πρωτοτόκο η οποία διανύοντας την 38η εβδομάδα προσήλθε στο εξωτερικό ιατρείο της κλινικής μας αιτιώμενη από πενταήμερο κνησμό χωρίς εξάνθημα κυρίως στα πέλματα και τις παλάμες.

Οι παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες και ο αποκλεισμός των παθήσεων εκείνων που είναι δυνατόν να εκδηλωθούν με εικόνα χολόστασης έθεσαν τη διάγνωση της ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης. Αποφασίσθηκε ο τερματισμός της εγκυμοσύνης με πρόκληση τοκετού. Άμεσα, τις πρώτες ώρες μετά τον τοκετό η ασθενής ανέφερε ύφεση του κνησμού. Μέχρι την έξοδό της από την κλινική μας την πέμπτη ημέρα της λοχείας ο κνησμός έχει υποχωρήσει πλήρως και οι ηπατικές δοκιμασίες είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Στην παρούσα εργασία μετά την περιγραφή του περιστατικού επιχειρείται με βάση τα σύγχρονα δεδομένα η βιβλιογραφική ανασκόπηση της ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης, αναφορικά κυρίως με την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση, την αντιμετώπιση και την πρόγνωση.

Λέξεις κλειδιά: ενδοηπατική χολόσταση της κύησης, εγκυμοσύνη, αιτιοπαθογένεια, διάγνωση, αντιμετώπιση, πρόγνωση.

Εισαγωγή

Η προσβολή του ήπατος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενός μεγάλου εύρους νοσολογικών οντοτήτων. Αν και οποιοδήποτε ηπατικό νόσημα είναι δυνατόν να επιπλακεί με την κύηση και να την επηρεάσει ή να επηρεασθεί από αυτή, ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ειδικά ηπατικά νοσήματα της εγκυμοσύνης.

Με τον όρο ηπατικά νοσήματα ειδικά της κύησης ή ιδιοπαθής ίκτερος της κύησης όπως αλλιώς ονομάζονται έχει επικρατήσει να περιγράφονται εκείνες οι ηπατικές παθήσεις που εμφανίζονται μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έτσι ώστε η κύηση να θεωρείται ο αιτιολογικός τους παράγοντας. Τέτοια νοσήματα αποτελούν η υπερέμεση, η ενδοηπατική

χολόσταση (χολοστατικά νοσήματα), η προεκλαμψία - εκλαμψία χωρίς σύνδρομο HELLP, το σύνδρομο HELLP και το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης (ηπατοκυτταρικά νοσήματα). Τα χολοστατικά νοσήματα σε αντίθεση με τα ηπατοκυτταρικά προκαλούν ήπια δυσλειτουργία του ήπατος και συνήθως έχουν καλή πρόγνωση.¹

Η ενδοηπατική χολόσταση της κύησης (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy - ICP) είναι ένα καλόηθες ηπατικό νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από την συγκέντρωση χολικών οξέων στο ήπαρ και στη συνέχεια στο πλάσμα. Η ενδοκυττάρια αυτή άθροιση των τοξικών χολικών οξέων εκδηλώνεται με κνησμό χωρίς εξάνθημα ή/και ίκτερο και παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες. Συνήθως εμφανίζεται στο 2ο και κυρίως στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και υποχωρεί ταχέως μετά τον τοκετό. Η επίπτωση της νόσου ποικίλει και εξαρτάται σημαντικά από την γεωγραφική κατανομή και τα φυλετικά χαρακτηριστικά των υπό εξέταση πληθυσμών. Είναι περισσότερο συχνή στις Σκανδιναβικές χώρες και τη Νότια Αμερική. Γενικά, από 0.7% των κυήσεων που απαντά στις ΗΠΑ, στην Ευρώπη η συχνότητα εμφάνισης της νόσου υπολογίζεται στο 0.1% - 1.5%. Πιο συγκεκριμένα, στη Σουηδία κυμαίνεται μεταξύ 1% και 1.5%, ενώ στη Νότια Αμερική (Χιλή, Βολιβία) η επίπτωση παρατηρείται σημαντικά αυξημένη και υπολογίζεται στο 6% - 27% των κυήσεων.²

Περιγραφή Περίπτωσης

Η περιγραφή της περίπτωσης αφορά σε έγκυο πρωτοτόκο ηλικίας 29 ετών η οποία διανύοντας την 38η εβδομάδα της εγκυμοσύνης προσήλθε στο εξωτερικό ιατρείο της κλινικής μας αιτιώμενη κνησμό εντοπιζόμενο κυρίως στις παλάμες και τα πέλματα. Το σύμπτωμα χρονολογήθηκε από πενταήμερου με τάση επιδείνωσης και γενίκευσης σε ολόκληρο το σώμα κυρίως το τελευταίο εικοσιτετράωρο. Δεν αναφέρθηκε η παρουσία εξανθήματος από τις προηγούμενες ημέρες, ούτε και διαπιστώθηκε με την παρούσα κλινική εξέταση. Το ατομικό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο χωρίς παθολογική σημασία. Οι πληροφορίες που ελήφθησαν από το μαιευτικό ιστορικό παρακολούθησης της εγκύου πιστοποιούν την ομαλή μέχρι τώρα εξέλιξη της εγκυμοσύνης. Κατά την εισαγωγή της στην κλινική μας, με το μαιευτικό υπερηχογράφημα επιβεβαιώθηκε η φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου. Το αμνιακό υγρό και ο έλεγχος με Doppler της ροής του αίματος στα ομφαλικά αγγεία ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Το καρδιοτοκογράφημα ηρεμίας ήταν ικα-

νοποιητικό. Η ασθενής ήταν απύρετη με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Η δερματολογική εξέταση απέκλεισε την ύπαρξη δερματοπάθειας ή αλλεργικής αντίδρασης. Με το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας αποκλείσθηκε η χολολιθιασική νόσος. Το ήπαρ ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων με φυσιολογική ηχοδομή και χωρίς εικόνα διάτασης των ενδοηπατικών και εξωηπατικών χοληφόρων. Ο άμεσος εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: Hb 12.7gr/dl, WBC 9300/ml³, PLT 211000 ml³, PT 10.5, APTT 29.2, INR 0.97, ινωδογόνο 631mg%, Glu 97mg/dl, ουρία 35mg/dl, κρεατινίνη 0.58 mg/dl, ουρικό οξύ 3.1 mg/dl, νάτριο 139mEq/L, κάλιο 4.1mEq/L, ολικά λευκώματα 6.35g/dl. Με το dipstick ούρων δεν διαπιστώθηκε πρωτεϊνουρία και το λεύκωμα ούρων 24ώρου ήταν φυσιολογικό. Η ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια ήταν αυξημένα (380 mg/dl και 367 mg/dl, αντίστοιχα). Ο έλεγχος της βιολογίας του ήπατος έδειξε αύξηση των αμινοτρασφερασών, και κυρίως της ALT (ALT 115 IU/L, AST 98 IU/L), αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (298 IU/L), ενώ η ολική χολυρεθρίνη του πλάσματος ήταν φυσιολογική. Οι δείκτες ηπατίτιδας και οι δείκτες των περιγεννητικών λοιμώξεων παρέμειναν αρνητικοί, όπως και κατά τη πρώτη επίσκεψη στην αρχή της εγκυμοσύνης (πίνακας 1). Η παρουσία κνησμού χωρίς εξάνθημα με ταυτόχρονη αύξηση των αμινοτρασφερασών και της αλκαλικής φωσφατάσης, μετά τον αποκλεισμό άλλων παθήσεων που είναι δυνατόν να εκδηλωθούν με εικόνα χολόστασης έθεσαν τη διάγνωση της ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης. Με επιβεβαιωμένη την ηλικία της εγκυμοσύνης στις 37 εβδομάδες και 4 ημέρες αποφασίσθηκε πρόκληση τοκετού. Μετά από ενδοκολπική χρήση δινοπροστόνης (2 δισκία με μεσοδιάστημα 8 ωρών) και την μετέπειτα ενίσχυση των ωδινών της μήτρας με ενδοφλέβια χορήγηση ωκυτοκίνης ο τοκετός μετά από ομαλή εξέλιξη αποπερατώθηκε 14 ώρες αργότερα με τη γέννηση ενός νεογνού βάρους 3050 γραμμάρια χωρίς σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας. Άμεσα, τις πρώτες ώρες μετά τον τοκετό η ασθενής μας αναφέρει ύφεση του κνησμού. Μέχρι την έξοδό της από την κλινική μας την πέμπτη ημέρα της λοχείας ο κνησμός είχε υποχωρήσει πλήρως και οι ηπατικές δοκιμασίες ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων.

Συζήτηση

Η ακριβής αιτιολογία της ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης (ICP) παραμένει άγνωστη. Η μαιευτική ή ενδοηπατική χολόσταση θεωρείται μια

Πίνακας 1. Συνήθης εργαστηριακή διερεύνηση στην ενδοηπατική χολόσταση της κύησης (δική μας περίπτωση).

Ht 37.9%	Ολικά λευκώματα ορού 6.35g/dl
Hb 12.7 gr/dl	Γενική εξέταση ούρων χωρίς παθολογικά ευρήματα
WBC 93000/ml ³	Λεύκωμα ούρων 24ώρου φυσιολογικό
PLT 211000/ml ³	Ολική χοληστερόλη 380 mg/dl
PT 10.5	Τριγλυκερίδια 367 mg/dl
APTT 29.2	Ολική χολυρεθρίνη 0.91 mg/dl
INR 0.97	ALT 115 IU/L
Ινοδωγόνο 631 mg%	AST 98 IU/L
Σάκχαρο 97 mg/dl	Αλκαλική φωσφατάση 298 IU/L
Ουρία 35 mg/dl	HBsAg αρνητικό
Κρεατινίνη 0.58 mg/dl	HCV αρνητικό
Ουρικό οξύ 3.1 mg/dl	Αντισώματα για ερυθρά ανοσία
Na 139 mEq/L	Αντισώματα για κυτταρομεγαλοϊό ανοσία
K 4.1 mEq/L	Αντισώματα για τοξόπλάσμα IgG(-), IgM(-)

ετερογενής πολυπαραγοντική νοσολογική οντότητα ειδική της κύησης, η εκδήλωση της οποίας μπορεί να πυροδοτηθεί κυρίως από ορμονικούς και γενετικούς παράγοντες, αλλά και από άλλους, εξωγενείς παράγοντες,³ όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2). Ήδη από το 1950, όταν και πρωτοπεριγράφηκε η χολόσταση της κύησης ως ξεχωριστή κλινική οντότητα έχει καλά τεκμηριωθεί τόσο επιδημιολογικά, όσο και κλινικά η σχέση της με την χολοστατική δράση των ορμονών της κύησης. Οι μεταβολίτες των οιστρογόνων ορμονών (ειδικά το 17 - β - οιστραδιόλη - γλυκουρονίδιο), και ιδιαίτερα οι μεταβολίτες της προγεστερόνης (αυξημένη αναλογία 3α/3β υδροξυστεροειδή) φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ICP. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου που ως γνωστό παρατηρείται στο τελευταίο τρίμηνο, ή στην πολύδυμη εγκυμοσύνη και σχετίζεται με τα υψηλότερα επίπεδα των ορμονών της κύησης, αλλά και η ύφεση της κλινικής συμπτωματολογίας αμέσως μετά τον τοκετό (δική μας περίπτωση) εξηγούν πιθανότατα την ορμονική συμμετοχή στους παθογενετικούς μηχανισμούς εκδήλωσης της νόσου.^{4,5} Σήμερα, νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν τη συμμετοχή των διαταραχών του ανθρώπινου υποδοχέα των στεροειδών και ξενοβιοτικών, η ενεργοποίηση του οποίου παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των χολικών οξέων.⁶ Επίσης, τα χαμηλά επίπεδα σεληνίου του ορού και η μειωμένη δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης έχουν συσχετισθεί με την

χολόσταση της κύησης.⁷

Επιπλέον, η σημαντικά αυξημένη επίπτωση της νόσου μέσα σε ορισμένες φυλές, καθώς και μεταξύ συγγενών πρώτου βαθμού⁸ υποδεικνύει την ύπαρξη πιθανής γενετικής προδιάθεσης. Πρόσφατες κλινικοεπιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν τη συσχέτιση της ICP με διάφορες γενετικές μεταλλάξεις, όπως τους τρεις τύπους της οικογενούς ενδοηπατικής χολόστασης (FIC1, BSEP, MDR3). Οι μεταλλάξεις στα γονίδια FIC1, FIC2 και FIC3 κωδικοποιούν αντίστοιχα την P - ATPάση των ηπατικών σωληναρίων, την τρανσλοκάση των χολικών αλάτων (BSEP) και την τρανσλοκάση της φωσφατιδυλοχολίνης (MDR3), πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην εντεροηπατική κυκλοφορία των χολικών αλάτων.⁹⁻¹¹ Τέλος, και διάφοροι εξωγενείς παράγοντες, όπως οι διατροφικές συνήθειες, οι περιβαλλοντικές συνθήκες, η πολυτοκία ενδέχεται να έχουν συμμετοχή στην παθογένεση της νόσου.¹²

Η διάγνωση της ICP πρέπει να στηρίζεται στην παρουσία κνησμού ή/και ίκτερου χωρίς εξάνθημα με παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες (δική μας περίπτωση). Απαραίτητος κρίνεται ο αποκλεισμός νοσημάτων, όπως οι διάφορες δερματοπάθειες, οι αλλεργικές αντιδράσεις, η χολολιθίαση του χοληδόχου πόρου, οι ιογενείς ηπατίτιδες, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό ή τον ιό του Epstein Barr, η προεκλαμψία, η εκλαμψία, το σύνδρομο HELLP, το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης τα οποία είναι δυνατόν να δημιουργήσουν σοβαρό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα.¹³ Ο κνη-

Πίνακας 2. Προδιαθεσικοί παράγοντες της ενδοηπατικής χολοστάσης της κύησης.

- Ορμονικοί παράγοντες
 - μεταβολίτες των οιστρογόνων ορμονών
 - μεταβολίτες της προγεστερόνης
 - διαταραχές του ανθρώπινου υποδοχέα των στεροειδών και ξеноβιοτικών
- Γενετικοί παράγοντες
 - γονιδιακές μεταλλάξεις FIC1
 - γονιδιακές μεταλλάξεις FIC2
 - γονιδιακές μεταλλάξεις FIC3
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες
- Διατροφικές συνήθειες
- Πολυτοκία

σμός αποτελεί το κυρίαρχο σύμπτωμα, καθίσταται πιο σοβαρός με την πρόοδο της κύησης, είναι εντονότερος τη νύχτα, επικεντρώνεται κυρίως στις παλάμες και τα πέλματα με τάση γενίκευσης σε ολόκληρο το σώμα (δική μας περίπτωση) και είναι δυνατόν να εκδηλωθεί πολύ πριν την εμφάνιση των διαταραχών των ηπατικών ενζύμων.¹⁴ Ο ίκτερος είναι σχετικά ασυνήθης εκδήλωση και συνήθως επιπλέκει περιπτώσεις χολοστάσης αυξημένης βαρύτητας. Η συμμετοχή του ήπατος στην νόσο συνήθως επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης έως και τρεις φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια, η αύξηση της χολερυθρίνης, της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων αποτελούν συχνά ευρήματα στην εργαστηριακή διερεύνηση της νόσου. Επιπλέον, τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών μπορεί να αυξηθούν από 2 - 15 φορές πάνω από τα φυσιολογικά (δική μας περίπτωση), και κατά ορισμένους θεωρούνται ο πιο ευαίσθητος εργαστηριακός δείκτης χολοστάσης.¹⁵ Κατά άλλους ερευνητές η πιο ειδική δοκιμασία παραμένει η αύξηση των χολικών οξέων του ορού που μπορεί να αποτελεί και το μοναδικό παθολογικό εργαστηριακό εύρημα.¹⁶ Τελευταία, ορισμένοι υποστηρίζουν ότι ο πιο αξιόπιστος δείκτης για την αξιολόγηση της ηπατοκυτταρικής βλάβης και τη διαφοροποίηση από τον καλοήγη κνησμό της κύησης θεωρείται η μέτρηση της γλουταθειόνης S τρανσφεράσης A (GSTS) στον ορό.¹⁷

Αιτιολογική και αποτελεσματική θεραπεία στην ICP μέχρι σήμερα δεν υπάρχει. Η απουσία συγκεκριμένων πρωτοκόλλων παρακολούθησης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου πολύ συχνά φέρνει τον σύγχρονο μαιευτήρα αντιμέτωπο με πλήθος θεραπευτικών διλημάτων. Αναμφισβήτητα, τη μοναδική αποτελεσματική θεραπεία αποτε-

λεί ο τοκετός, ο οποίος πρέπει να εκτελείται αμέσως μετά την επιβεβαίωση της πνευμονικής ωρίμανσης του εμβρύου (δική μας περίπτωση). Γενικά, όσον αφορά στο χρόνο τερατισμού της κύησης, η σύγχρονη τάση είναι να μην επιτρέπεται η συνέχιση της εγκυμοσύνης πέραν της 37ης εβδομάδας της, λόγω του αυξημένου ποσοστού αιφνίδιου ενδομήτριου θανάτου.¹⁸ Για τις περιπτώσεις όμως εκείνες, που η απόφαση για την συνέχιση και την παρακολούθηση της κύησης μέχρι την εξασφάλιση της εμβρυϊκής ωριμότητας φαίνεται να αντισταθμίζει τους κινδύνους που απορρέουν από την πρόκληση πρόωρου τοκετού, το φάρμακο εκλογής είναι το ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA). Το UDCA, παρόλο που η χρήση του στην μαιευτική ακόμη δεν έχει εγκριθεί ανακουφίζει από τον κνησμό, βελτιώνει τα ηπατικά ένζυμα, ενώ ταυτόχρονα μειώνει τη συγκέντρωση των τοξικών χολικών οξέων από την ηπατοκυτταρική μεμβράνη και τη συγκέντρωση των χολικών αλάτων στο έμβρυο.¹⁹ Πρόσφατα, ο Kondrackiene και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα των μελετών τους έδειξαν ότι το UDCA είναι ασφαλές και πιο αποτελεσματικό έναντι της χολυστεραμίνης στην αντιμετώπιση της ICP.²⁰ Επίσης, για την συμπτωματική αντιμετώπιση της νόσου και την ανακούφιση από τον κνησμό έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς ηρεμιστικά και αντισταμινικά φάρμακα με καλά αποτελέσματα.²¹ Η αποτελεσματικότητα της S - αδενουσιλ - μεθειονίνης δεν έχει επιβεβαιωθεί, ενώ ο συνδυασμός της με το UDCA φαίνεται να έχει καλά αποτελέσματα ως προς την ύφεση του κνησμού.²² Επίσης, η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με το UDCA επιδρά θετικά στον κνησμό και τα επίπεδα των χολικών οξέων.²³ Τέλος, πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι σε

επίμονες και ανθεκτικές στην φαρμακευτική θεραπεία περιπτώσεις η πλασμαφαίρεση μπορεί να έχει πολύ καλά θεραπευτικά αποτελέσματα.²⁴

Η πρόγνωση στην ενδοηπατική χολόσταση της κύησης εξαρτάται από την σοβαρότητα της νόσου και την ηλικία της εγκυμοσύνης που αυτή εκδηλώνεται. Η πρόγνωση για τη μητέρα σε γενικές γραμμές είναι καλή. Άμεσα, μετά τον τοκετό τα συμπτώματα υποχωρούν και οι ηπατικές δοκιμασίες επανέρχονται τάχιστα εντός των φυσιολογικών ορίων. Η καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση του εμβρύου, η υπερηχογραφική παρακολούθηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης καθώς και του όγκου του αμνιακού υγρού αν και πρέπει να αρχίζει από την 28 - 30η εβδομάδα της κύησης στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν μπορούν να προβλέψουν τον επικείμενο ενδομήτριο θάνατο. Ο αιφνίδιος ενδομήτριος θάνατος ο οποίος οφείλεται σε οξεία και όχι σε χρόνια ανοξική προσβολή της εμβρυοπλακουντικής μονάδας κυμαίνεται από 0.4% - 4.1% των περιπτώσεων. Η πρόκληση πρόωρου τοκετού (19% - 60%) συνιστάται στις 36 - 38 εβδομάδες για αποφυγή αιφνίδιου ενδομήτριου θανάτου. Ιδιαίτερα στις πιο βαριές περιπτώσεις με εκσεσημασμένο ίκτερο, δυνατόν να προκύψει τοκετός μετά τις 32 - 34 εβδομάδες. Πρέπει να ελέγχεται πάντα ο πηκτικός μηχανισμός πριν την πρόκληση. Το σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών (22% - 41%) και οι λοιπές επιπλοκές που συνδέονται με την προωρότητα αποτελούν τις σοβαρότερες επιπλοκές της νόσου η οποία συνοδεύεται από αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.²⁵

Intrahepatic cholestasis of pregnancy. a case report and review of the literature

I. Thanasas, P. Keskeridis, V. Stavropoulou, M. Kalinderis, S. Kalagasidou, A. Athanasiou, M. Evagelou

Department of Obstetrics - Gynecology the General Hospital of Kozani

Correspondence: I. Thanasas

3 Sinikismos Ag. Triadas 42100 Trikala
Tel.: +30 2431029103 / +30 6944766469
E - Mail: thanasag@hotmail.com

Summary

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a benign liver disease of unknown etiology, which is peculiar to pregnancy. This case report refers to a 38 weeks pregnant in her first pregnancy who presented to the outpatient department of our clinic complaining of a 5 - day itching with no rash, mainly on the palms and soles. The diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy was established through subsequent abnormal liver function tests and after ruling out diseases that might manifest as cholestasis. The termination of the pregnancy was considered necessary and a medically induced delivery of the fetus was performed. During the first few hours after birth, the patient reported relief of itching. The itching had disappeared and the liver function tests had been within normal limits by her discharge from the hospital on the fifth day of the puerperium. The aim of the present study reporting this case is performing a review of the intrahepatic cholestasis of pregnancy, mainly regarding the causes, pathogenesis, diagnosis and treatment, on the basis of the current literature evidence.

Key words: intrahepatic gestational cholestasis, pregnancy, pathogenesis, diagnosis, management, prognosis

Βιβλιογραφία

1. Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy - associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008; 53(9): 2334 - 2358.
2. Kondrackiene J, Beuers U, Zalinkevicius R, Tauschel HD, Gintautas V, Kupcinskas L. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2007; 13(46): 6226 - 6230.
3. Saleh MM, Abdo KR. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG* 2007; 114(1): 99 - 103.
4. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol* 2006; 5(3): 202 - 205.
5. Lorente S, Montoro MA. Cholestasis in pregnancy. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30(9): 541 - 547.
6. Pauli - Magnus C, Meier PJ. Hepatocellular transporters and cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (4 Suppl 2): 103 - 110.
7. Reyes H, Baez ME, Gonzalez MC, Hernandez I, Palma J et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals in Chile. *J Hepatol* 2000; 32(4): 542 - 549.

8. Eloranta ML, Heinonen S, Mononen T, Saarikoski S. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients. *Clin Genet* 2001; 60(1): 42 - 45.
9. Paus TC, Schneider G, Van De Vondel P, Sauerbruch T, Reichel C. Diagnosis and therapy of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *G Gastroenterol* 2004; 42(7): 623 - 628.
10. Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003; 52(7): 1025 - 1029.
11. Gendrot C, Bacq Y, Brechot MC, Lansac J, Andres C. A second heterozygous MDR3 nonsense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003; 40(3): 32.
12. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33(6): 1012 - 1021.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No. 43 Obstetric Cholestasis. RCOG Guidelines. 2006.
14. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 2005; 43(6): 1078 - 1088.
15. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy - current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008; 14(38): 5781 - 5788.
16. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal - fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hematol* 2002; 1(1): 20 - 28.
17. Joutsiniemi T, Leino R, Timonen S, Pulkki K, Ekblad U. Hepatocellular enzyme glutathione S - transferase alpha and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(12): 1280 - 1284.
18. Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: Rose and BD, editor. *UpToDate*. Waltham, MA; 2006.
19. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernandez I, Ribalta J et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12 - year experience. *Liver Int* 2005; 25(3): 548 - 554.
20. Kondrackiene J, Beuers U. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129(3): 894 - 901.
21. Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57(1): 47 - 52.
22. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S - adenosyl - 1 - methionine in the treatment of gestational cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111(1): 17 - 21.
23. Diac M, Kenyon A, Nelson - Piercy C, Girling J, Cheng F et al. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: a case series. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26(2): 110 - 114.
24. Warren JE, Blaylock RC, Silver RM. Plasmapheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(6): 2088 - 2089.
25. Pustl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 29(2): 26.