

# Παθήσεις του ήπατος στην κύηση

Ιωάννης Γραμματικάκης, Νικόλαος Ευαγγελινάκης, Δημήτριος Κασσάνος

Γ' Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Ν. Ευαγγελινάκης, Επιστημονικός συνεργάτης  
Γ' Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν»  
Ρίμνι 1, ΤΚ 12464 Αθήνα  
Τηλ.: 210-5832244, 6947008415, Fax: 210-5326447  
E-mail: evangelinakisnikos@yahoo.gr

## Περίληψη

Η οξεία ιογενής ηπατίτιδα αποτελεί τη συχνότερη αιτία ικτέρου στην κύηση. Η χρόνια ηπατίτιδα Β ή C μπορεί να μεταδοθεί στο νεογνό. Πάντως η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β στο νεογνό μπορεί να προληφθεί με τον εμβολιασμό της μητέρας αλλά και με τη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης περιγεννητικά. Σχετικά με τη χολολιθίαση, το ποσοστό εμφάνισης στην κύηση κυμαίνεται περί το 6%. Οι επιπλοκές αντιμετωπίζονται επιτυχώς χειρουργικά. Ακόμη, πρέπει να σημειωθεί ότι γυναίκες με χρόνιες ηπατοπάθειες ή κίρρωτικό ήπαρ εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό εμβρυϊκών θανάτων κατά τη διάρκεια της κύησης. Τέλος, η προεκλαμψία συσχετίζεται με το σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων), με το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης καθώς και με ηπατική απόφραξη και ρήξη ήπατος. Η αντιμετώπιση συνίσταται στον άμεσο τοκετό με επακόλουθη υποστροφή των ηπατικών βλαβών. Ακόμη, η θεραπεία με πενικιλλαμίνη, τριεντίνη, πρεδνιζολόνη ή αζαθειοπρίνη μπορεί να συνεχιστεί με ασφάλεια στην κύηση.

Λέξεις κλειδιά: : ηπατοπάθειες, κύηση, διαφορική διάγνωση, αντιμετώπιση

## Εισαγωγή

Η μεμονωμένη ηπατική βλάβη κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί σπάνιο γεγονός. Η εμφανιζόμενη ηπατική δυσλειτουργία συσχετίζεται μέσω διάφορων μηχανισμών με την κύηση. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται οι παθογενετικοί μηχανισμοί και η αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων. Στο ήπαρ επιτελούνται πολλαπλές λειτουργίες

όπως ο μεταβολισμός διάφορων αδιάλυτων ουσιών (πχ. ναρκωτικά, τοξίνες, χολερυθρίνη), ο μεταβολισμός και η έκκριση της χοληστερόλης και της χολερυθρίνης, η παραγωγή πρωτεϊνών του πλάσματος (πχ. αλβουμίνη, παράγοντες πήξης, α- και β-σφαιρίνες, τρανσφερρίνη, απτογλοβίνες) και, τέλος, ο μεταβολισμός των αμινοξέων, των υδατανθράκων και των λιπιδίων.

Δεν υπάρχει δοκιμασία με την οποία να είναι δυνα-

τός ο προσδιορισμός του μεγέθους της ηπατικής βλάβης. Ο όρος «ηπατικές δοκιμασίες» αναφέρεται σε σειρά εργαστηριακών μετρήσεων, σχετικά με παραμέτρους που αντικατοπτρίζουν την ηπατική λειτουργία (Chopra and Griffin, 1985). Ο τραυματισμός ή η νέκρωση των ηπατικών κυττάρων ελέγχεται με την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και με την αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT), ενώ η συνθετική λειτουργία του ήπατος, η οποία καταστέλλεται σε ηπατική κίρρωση ή σε σοβαρές οξείες ηπατικές βλάβες, ελέγχεται από τα επίπεδα των λευκωματινών του τού πλάσματος καθώς και από το χρόνο προθρομβίνης. Η χολόσταση και η απόφραξη των χοληφόρων προσδιορίζεται με τη μέτρηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της χολερυθρίνης, της 5-νουκλεοτιδάσης ή της γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάσης (Διάγραμμα 1). Σε ανεπίπλεκτες κύσεις, τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης αυξάνονται τρεις ή και τέσσερις φορές πάνω από τα φυσιολογικά όρια, ακολουθώντας την αύξηση των τιμών της πλακουντιακής αλκαλικής φωσφατάσης (Samuels and Cohen, 1992; Sjogren, 1993; Smoleniec and James, 1993; Riely, 1994).

Τα αυξημένα επίπεδα της ALT που παρουσιάζονται σε μία κύηση μπορούν να χρησιμεύσουν στην πιθανή διάγνωση με τη χρήση διαγνωστικών αλγόριθμων (Διάγραμμα 2). Τα αυξημένα επίπεδα της ALT συνηθέστερα οφείλονται σε ιογενείς ηπατίτιδες, οι οποίες διαγιγνώσκονται εύκολα με ορολογικές μεθόδους. Άλλα πιθανά αίτια που προκαλούν αύξηση (ήπια ή σοβαρή) της ALT είναι η χρήση ηπατοτοξικών ουσιών, η υπερέμεση της κύησης, η χολολιθίαση, το σύνδρομο HELLP και τέλος η οξεία λιπώδης ηπατική διήθηση της κύησης.

## 1) ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

### α) Οξεία ιογενής ηπατίτιδα

Η ιογενής ηπατίτιδα αποτελεί το συχνότερο αίτιο ικτέρου στην κύηση (Smoleniec and James, 1993). Η σοβαρότητα της ιογενούς λοίμωξης (πχ. για τους ιούς A, B, C, D) στα πλαίσια της εγκυμοσύνης παραμένει αμετάβλητη (Snydman, 1985; Mishra and Seeff, 1992). Ωστόσο, σοβαρότερη επίπτωση στην εγκυμοσύνη, φαίνεται να έχει η λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας E, καθώς και η λοίμωξη με τον ιό του απλού έρπητα (Stagno and Whitley, 1985; Tsega et al., 1992; Bile et al., 1994; Glorioso et al., 1996).

Ο ιός της ηπατίτιδας E ανευρίσκεται κυρίως σε υγρά και μεταφέρεται μέσω της εντερικής οδού. Η λοίμωξη αφορά κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώ-

ρες, ιδιαίτερα μετά από περιπτώσεις πλημμυρών. Έγκυες γυναίκες με ηπατίτιδα E εμφανίζουν αξιοσημείωτη αύξηση στα ποσοστά κακής πρόγνωσης (10-20%) (Mishra and Seeff, 1992; Bile et al., 1994). Η λοίμωξη από ερπητοϊό χαρακτηρίζεται από πρόδρομα στάδια συστηματικών συμπτωμάτων, εξάνθημα ή λευκοπενία (Stagno and Whitley, 1985\* Glorioso et al., 1996). Η μητρική και εμβρυϊκή θνησιμότητα φτάνει έως και 50%, εάν δεν γίνει θεραπευτική αγωγή. Η ακυκλοβίρη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής (Glorioso et al., 1996).

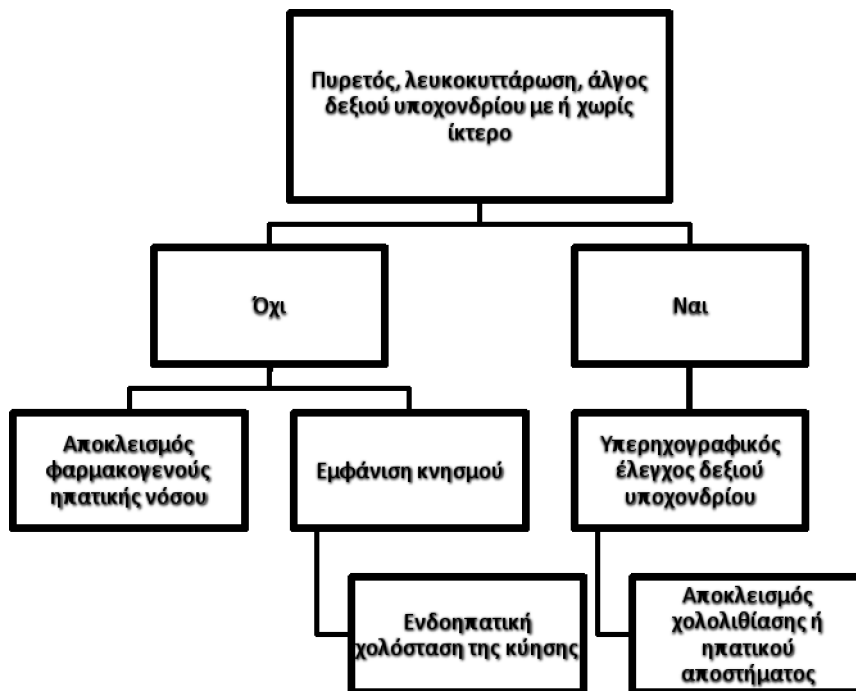
### β) Ηπατίτιδα B

Στις ΗΠΑ 15000 έγκυες γυναίκες γεννούν ετησίως έχοντας το αντιγόνο επιφάνειας του ιού της ηπατίτιδας B θετικό (Mishra and Seeff, 1992). Ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας B στο έμβρυο είναι ανάλογος προς το DNA του ιού στο μητρικό αίμα, γεγονός που ομολογείται από το αντιγόνο της ηπατίτιδας B (HBeAg), αλλά και από το αντίσωμά της (HBeAb) (Samuels and Cohen, 1992). Ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας B είναι 10% σε γυναίκες με αρνητικό HBeAg και θετικό HBeAb, ενώ είναι 90% σε περιπτώσεις με θετικό HBeAg (Samuels and Cohen, 1992; Mishra and Seeff, 1992). Ο κίνδυνος χρόνιας ηπατίτιδας B σε νεογνό που δεν λαμβάνει ανοσοπροφύλαξη και στο οποίο δεν γίνεται εμβόλιο, κυμαίνεται στο 40%.

Νεογνά μητέρων με θετικό το αντιγόνο επιφάνειας (HBsAg), θα πρέπει στον τοκετό να λαμβάνουν ανοσοπροφύλαξη καθώς και μετά τον τοκετό να γίνεται εμβολιασμός μία εβδομάδα, ένα μήνα και έξι μήνες μετά τον τοκετό (Samuels and Cohen, 1992; Mishra and Seeff, 1992). Η αντιμετώπιση αυτή ελαττώνει τον κίνδυνο άμεσης μετάδοσης του ιού σε ποσοστό 0-3% (Mishra and Seeff, 1992).

Σε περιπτώσεις όπου η κύηση επιπλέκεται με ιογενή λοίμωξη ηπατίτιδος B ο επιπολασμός της λοίμωξης του νεογνού εξαρτάται από το στάδιο της κύησης, στο οποίο ευρισκόταν η μητέρα όταν μολύνθηκε με τον ιό. Ειδικότερα, εάν η μητέρα προσβληθεί κατά το πρώτο τρίμηνο, τότε ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού στο έμβρυο είναι πολύ μικρός. Εάν η λοίμωξη γίνει στο δεύτερο τρίμηνο, τότε ποσοστό 6% των νεογνών που θα γεννηθούν έχουν προσβληθεί από τον ιό, ενώ το ποσοστό αυτό φτάνει στο 67% εάν η λοίμωξη επισυμβεί στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (Tong et al., 1981). Τα νεογνά μητέρων με ιογενή λοίμωξη ηπατίτιδας B θα πρέπει να λαμβάνουν ανοσοπροφύλαξη και να εμβολιάζονται ως περιγράφηκε ανωτέρω.

### γ) Ηπατίτιδα C



**Διάγραμμα 1.** Αλγόριθμος για την εκτίμηση της χολόστασης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η συχνότητα της χρόνιας ηπατίτιδας C στις ΗΠΑ είναι 1.4%. Η νόσος αυξάνει σημαντικά σε ηλικίες μεταξύ 20 και 45 ετών. Για το λόγο αυτό συνεχώς αυξανόμενος αριθμός ασθενών με ηπατίτιδα C ζητεί περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη μετάδοση του ιού στο έμβρυο κατά την κύηση (Sharaga et al., 1996).

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ηπατίτιδας C (πχ. χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερικά σκευάσματα) θα πρέπει να ελέγχονται συστηματικά πριν από την εγκυμοσύνη σε ό,τι αφορά τα αντισώματα δεύτερης ή τρίτης γενιάς για τον ιό της ηπατίτιδας C (Tong et al, 1981). Γυναίκες με διαγνωσμένη ηπατίτιδα C θα πρέπει να προτρέπονται να γίνει έλεγχος και του ιού HIV καθώς και να υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενο ποσοτικό προσδιορισμό του RNA του ιού, έτσι ώστε να προσδιορίζεται ο πιθανός κίνδυνος μετάδοσης του ιού.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι η πιθανότητα μετάδοσης του ιού εμφανίζει διακύμανση από 0% έως 36%. Η μετάδοση του ιού φαίνεται να ενισχύεται σημαντικά στις περιπτώσεις όπου τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό ανιχνεύονται υπότυποι του ιού της ηπατίτιδας C. Σε περιπτώσεις οροθετικών για ηπατίτιδα C γυναικών εφόσον είναι αρνητικές για τον ιό

HIV και εάν δεν υπάρχει ιστορικό ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών ουσιών ή μετάγγισης, τότε η πιθανότητα μετάδοσης του ιού κυμαίνεται μεταξύ 0 και 18%. Η περιγεννητική μετάδοση του ιού είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με τιτλοποίηση του RNA του ιού μεγαλύτερη του 1 εκατομμύριο/ml. Μητέρες στις οποίες δεν ανιχνεύεται RNA του ιού δεν μεταδίδουν τον ιό στα νεογνά (Hunt et al., 1997).

Επίσης, σε ασθενείς οροαρνητικούς για HIV, αλλά με ιστορικό ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών ουσιών ή μεταγγίσεων το ποσοστό μετάδοσης του ιού φτάνει το 23%. Τέλος, το μεγαλύτερο ποσοστό μετάδοσης του ιού εμφανίζεται σε μητέρες οροθετικές, τόσο για τον ιό της ηπατίτιδας C αλλά και για τον HIV (6-36%) (Hunt et al., 1997).

Σχετικά με τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια θεραπευτική αγωγή που να επηρεάζει τη μετάδοση του ιού στο νεογνό. Η πιθανότητα μετάδοσης του ιού είναι μεγαλύτερη σε περιπτώσεις οξείας ιογενούς ηπατίτιδας C συγκριτικά με τη χρόνια μορφή της νόσου. Η θεραπεία της νόσου με ιντερφερόνη θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την κύηση λόγω των πιθανών παρενεργειών στο έμβρυο (Fallon et al., 1995).

## 2) ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Το ποσοστό της χολολιθίασης στην κύηση είναι 6% (Mabie, 1992; Smoleniec and James, 1993). Οι αλλαγές που επιφέρει στη σύσταση της χολής η κύηση προδιαθέτουν στην ανάπτυξη χολολιθίασης (Baillie et al., 1990; Fallon et al., 1995). Τα επίπεδα των χολικών αλάτων μειώνονται στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, ενώ αντίθετα η χοληστερόλη μπορεί να αυξηθεί με αποτέλεσμα τη λιθογένεση. Επιπρόσθετα, η χοληδόχος κύστη κενώνεται με βραδύτερο ρυθμό στο δεύτερο τρίμηνο, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα της χολολιθίασης.

Σε ό,τι αφορά τη συμπτωματολογία, η κλινική εικόνα είναι παρόμοια με τις περιπτώσεις μη εγκύων. Ασθενείς με χολοκυστίτιδα εμφανίζουν χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα όπως λευκοκυττάρωση, ήπια ή και σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης. Τα επίπεδα της ALP αυξάνουν σταδιακά κατά τη διάρκεια της κύησης, έτσι ώστε να μην αποτελούν αξιόπιστο δείκτη στη διαφοροδιάγνωση παθήσεων του ήπατος και των χοληφόρων κατά την κύηση. Συχνά το υπερηχογράφημα αποτελεί σημαντική διαγνωστική μέθοδο οπότε και επιβεβαιώνεται η ύπαρξη των χολολίθων (Fallon et al., 1995).

Η χειρουργική αντιμετώπιση (πχ. λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή) μπορεί να γίνει χωρίς κινδύνους για τη μητέρα και το έμβρυο στο πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Καθώς, η μήτρα με το κύημα μεγαλώνει η χειρουργική αντιμετώπιση της χολολιθίασεως καθίσταται δυσκολότερη και θα πρέπει να αποφεύγεται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (Fallon et al., 1995).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η χοληδοχολιθίαση αφορά στο 7% του εμφανιζόμενου ικτέρου στην κύηση. Επίσης, ποσοστό 90% της παγκρεατίτιδας στην κύηση οφείλεται σε χοληδοχολιθίαση. Η μητρική θνησιμότητα της παγκρεατίτιδας λόγω χολολιθίασης είναι 15% και 60% αντίστοιχα για το έμβρυο. Τέλος, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές η ERCP αποτελεί ασφαλή μέθοδο αντιμετώπισης της νόσου κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης (Baillie et al., 1990).

## 3) ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ (pregnancy-specific liver disease)

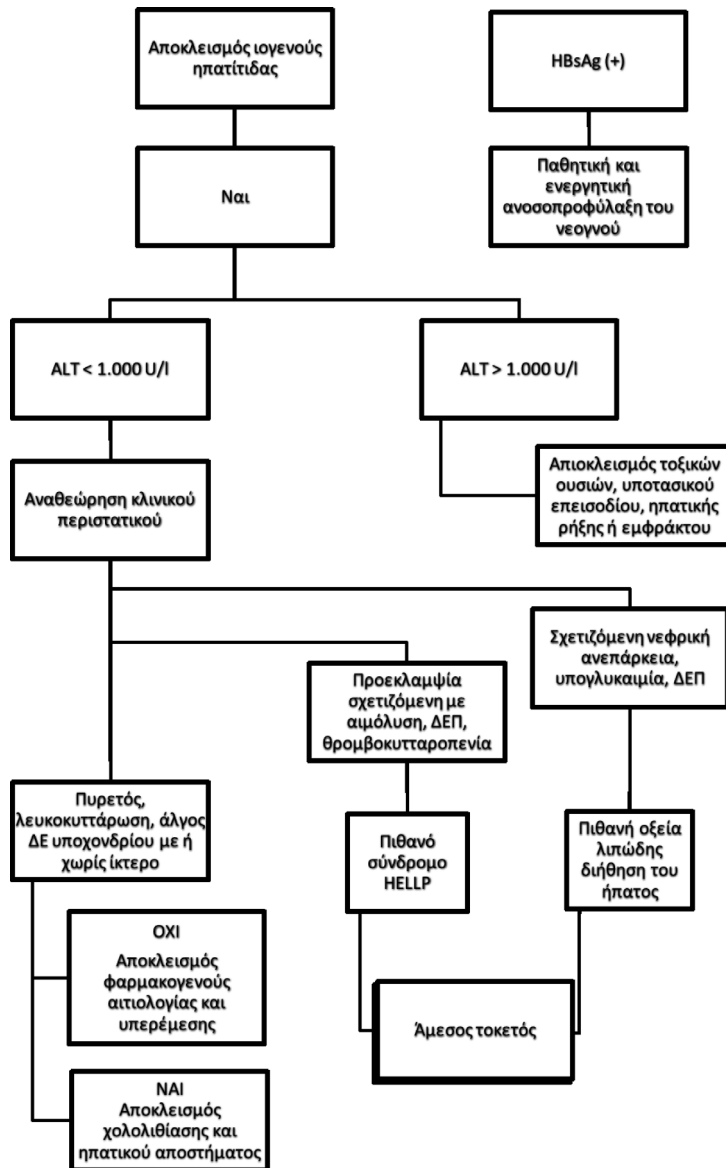
### α) Χολόσταση της κύησης

Εμφανίζεται σε ποσοστό 0.01% των κύσεων στις ΗΠΑ. Η τυπική εικόνα της χολόστασης παρουσιάζεται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, παρόλο ότι υπάρχουν αναφορές χολόστασης ακόμα και στη 13η εβδομάδα κύησης (Riosco et al., 1994; Reyes

and Simon, 1993; Reyes, 1992). Η παθοφυσιολογία της ενδοηπατικής χολόστασης κατά την κύηση παραμένει ακόμη εν πολλοίς άγνωστη. Κνησμός ως μοναδικό σύμπτωμα εμφανίζεται σε ποσοστό 80% των ασθενών, ενώ κνησμός και ίκτερος αναπτύσσεται στο 20% των περιπτώσεων. Εργαστηριακά παρατηρείται αύξηση των τιμών της χολερυθρίνης έως, συνήθως, τα 5mg/dl (85,5 μmol/l), φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, της χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων και, τέλος, σπανιότερα, ήπια έως σημαντική στεατόρροια. Ιστολογικά παρατηρείται συγκέντρωση χολερυθρίνης στους κεντρικούς ηπατικούς λοβούς (Reyes, 1992).

Η ενδοηπατική χολόσταση της κύησης συσχετίζεται σε ποσοστό 12-44% με προωρότητα, σε ποσοστό 16-25% με εμβρυϊκή δυσχέρεια και τέλος, με αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας (1,3-3,5%) (Samuels and Cohen, 1992; Riosco et al., 1994). Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει σαφής φυλετική και γενετική προδιάθεση για την εκδήλωση αυτής της παθολογικής κατάστασης στην κύηση. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η ενδοηπατική χολόσταση της κύησης παρατηρείται σε ποσοστό 0.01-0.02% στην εγκυμοσύνη στη Β. Αμερική, σε ποσοστό 1-1.5% στη Σουηδία, ενώ το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 5-21% στη Χιλή. Η νόσος σπάνια εμφανίζεται στη μαύρη φυλή. Συνήθως, προϋπάρχει οικογενειακό αναμνηστικό χολόστασης της κύησης (Reyes, 1992).

Σχετικά τώρα με τη θεραπευτική αντιμετώπιση χορηγούνται διάφορα σχήματα ώστε να αντιμετωπιστεί η νόσος και οι πιθανές επιπλοκές (Reyes and Simon, 1993). Η παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K είναι απαραίτητη λόγω της διαταραχής της απορρόφησης της συγκεκριμένης λιποδιαλυτής βιταμίνης που προκαλείται δευτεροπαθώς ως συνέπεια της προϋπάρχουσας χολόστασης. Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ χορηγούμενο σε δόση 15 mg/kg/day αποτελεί την πλέον αποτελεσματική θεραπεία, καθώς αντιμετωπίζεται καλά η ηπατική δυσλειτουργία, ενώ ταυτόχρονα η ουσία είναι καλά ανεκτή από τη μητέρα και το έμβρυο (Palma et al., 1992). Η συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή έχει αποδειχθεί ασφαλής τόσο για τα νεογνά όσο και για παιδιά και ενήλικους. Μελέτες σε επίμυες και κουνέλια δεν έχουν εμφανίσει τερατογένεση στο έμβρυο. Όσον αφορά τις σχετικές μελέτες στον άνθρωπο είναι περιορισμένες και αφορούν μικρό δείγμα ασθενών. Ωστόσο, η χολόσταση της κύησης μπορεί να αντιμετωπιστεί ασφαλώς και αποτελεσματικά με τη χορήγηση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος.



**Διάγραμμα 2.** Αλγόριθμος για την εκτίμηση αυξημένων επιπέδων αλανινικής αμινοτρανσφεράσης κατά την κύηση. (HBsAg: επιφανειακό αντιγόνο ηπατίτιδας Β, ALT: αλανινική αμινοτρανσφεράση, ΔΕΠ: διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, HELLP: αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων)

Η χολεστυραμίνη αποτελεί εναλλακτική θεραπεία, δεσμεύοντας τα χολικά οξέα και προλαμβάνει την προωρότητα, ωστόσο, επιτείνει τη στεατόρροια και παράλληλα δεν βελτιώνει ιδιαίτερα την ηπατική δυσλειτουργία και την εμβρυϊκή πρόγνωση. Τέλος, η φαινοβαρβιτάλη δεν φαίνεται να αντιμετωπίζει την πιθανή προωρότητα και την ηπατική δυσλειτουργία, ενώ δυνητικά μπορεί να προκαλέσει καταστολή του αναπνευστικού στο νεογνό (Reyes and Simon, 1993).

Ασθενείς που εμφανίζουν χολόσταση της κύησης θα πρέπει κατά τον τοκετό να υποβάλλονται σε προσεκτική και συνεχή παρακολούθηση του εμβρύου. Τα συμπτώματα της χολόστασης συνήθως υποχωρούν εντός δύο ημερών μετά τον τοκετό. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα της χολερυθρίνης και της ALP επιστρέφουν στις κανονικές τιμές τέσσερις με έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό (Samuels and Cohen, 1992).



**β) Προεκλαμψία**

Η ηπατική δυσλειτουργία ως γνωστόν αποτελεί μέρος της προεκλαμπτικής νόσου (Barron, 1992). Συχνά, η δυσλειτουργία αυτή χαρακτηρίζεται μαζί με άλλα συμπτώματα το σύνδρομο HELLP. Το σύνδρομο αυτό αποτελεί σε ποσοστό 3-10% επιπλοκή της προεκλαμψίας και εμφανίζεται σε ποσοστό 0.1% επί του συνόλου των κύσεων (Roberts et al., 1994; Sibai et al., 1995). Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου περιλαμβάνει αγγειακές βλάβες, αγγειόσπασμο και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η ηπατική βλάβη σε αυτές τις περιπτώσεις χαρακτηρίζεται από περιπυλαία αιμορραγία καθώς και από εναπόθεση ινικής (Barton et al., 1992). Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, διαταραχές στο μεταβολισμό του οξειδίου του αζώτου έχουν ως αποτέλεσμα την εκδήλωση προεκλαμψίας αλλά και συνδρόμου HELLP (Cameron et al., 1993, de Belder et al., 1995).

Το σύνδρομο HELLP χαρακτηρίζεται από αιμόλυση με αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης και τιμές της γαλακτικής δεϋδρογενάσης μεγαλύτερες από 600IU/l), από ενίοτε αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών (AST και ALT 200-700IU/l) και τέλος από ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων κάτω από 100.000/ml. Οι ασθενείς αναφέρουν χαρακτηριστικά ως πρώτο σύμπτωμα άλγος στο δεξιό υπόχονδρο, ενώ σε ποσοστό 60% παρουσιάζουν αύξηση του σωματικού βάρους ή οίδημα και 50% έχουν ναυτία ή εμέτους. Επίσης, δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία υπέρτασης και της ύπαρξης παθολογικών ευρημάτων στη βιοψία ήπατος (Barton et al., 1992).

Το σύνδρομο HELLP προκαλεί σημαντικές επιπλοκές τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβryo. Ειδικότερα, η μητρική θνησιμότητα είναι 2% και η περιγεννητική θνησιμότητα φτάνει το 33% (Sibai et al., 1995). Οι ηπατικές βλάβες αφορούν σε ποσοστό 2% ρήξη αιματωμάτων του ήπατος (και κατά συνέπεια αύξηση της θνησιμότητας) και σε ποσοστό 4-38% διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Samuels and Cohen, 1992).

Όσον αφορά την αντιμετώπιση του συνδρόμου και των πιθανών σοβαρών επιπλοκών για τη μητέρα και το έμβryo, η άμεση περάτωση της εγκυμοσύνης αποτελεί την ενδεικνυόμενη λύση. Μετά τον τοκετό η χορήγηση κορτικοστεροειδών έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, την επαναφορά των τρανσαμινασών σε φυσιολογικά επίπεδα και τέλος τη ρύθμιση της ΑΠ σε κανονικά επίπεδα (Magann et al., 1994). Αντίθετα, θεραπεία με πλασμαφαίρεση (Martin et al., 1995), αντιθρομβωτικά και ανοσοκατασταλτικά δεν φαί-

νεται να έχει ουσιαστικά αποτελέσματα (Samuels and Cohen, 1992).

Τέλος, μετά τον τοκετό οι παθολογικές εργαστηριακές τιμές φτάνουν στο μέγιστο 2-3 μέρες μετά τον τοκετό, ενώ επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα εντός 3-11 ημερών. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης του συνδρόμου HELLP σε επόμενες κύσεις αναφέρεται σε ποσοστό 3.4% (Sibai et al., 1995).

**γ) Οξεία Λιπώδης Διήθηση του Ήπατος (Acute Fatty Liver Of Pregnancy)**

Πρόκειται συνήθως για επιπλοκή του τρίτου τριμήνου της κύησης και συχνά συσχετίζεται με προεκλαμψία (50-100% των περιπτώσεων) (Riely, 1994). Αν και εξαιρετικά σπάνια κατάσταση (συχρότητα 1/13000), η οξεία λιπώδης διήθηση του ήπατος στην κύηση αποτελεί κίνδυνο για τη ζωή της εγκύου και του εμβρύου με τη μητρική θνησιμότητα να είναι 18% και αντίστοιχα 23% για το έμβryo (Kaplan, 1985).

Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει ανορεξία, ναυτία, εμέτους, κοιλιακό άλγος, ίκτερο, κεφαλαλγία και διαταραχές του ΚΝΣ. Ιστολογικά παρατηρείται εικόνα εστιακών φλεγμονών και νεκρώσεων, σε συνδυασμό με περιαγγειακή εναπόθεση λίπους στο ήπαρ. Στις περιπτώσεις αυτές η βιοψία ήπατος δεν ενδείκνυται στα πλαίσια του διαγνωστικού ελέγχου (Riely et al., 1987). Εργαστηριακά διαπιστώνεται σημαντική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών (AST και ALT κάτω των 1000IU/l), παράταση του χρόνου προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης, ελάττωση του ινωδογόνου, νεφρική ανεπάρκεια, υπογλυκαιμία και, τέλος, επίπεδα χολερυθρίνης 1-10mg/dl (17,1-171,0μmol/l).

Σε ορισμένα παιδιά μητέρων των οποίων η εγκυμοσύνη επεπλάκη με οξεία λιπώδη διήθηση του ήπατος, ευρέθη ομόζυγος ανωμαλία στη μακρά άλυσο της 3-υδροξυακετυλο-CoA δεϋδρογενάσης, με αποτέλεσμα την εκδήλωση σοβαρών μεταβολικών και νευρολογικών βλαβών στο νεογνό (Treem et al., 1994; Sims et al., 1995). Οι μητέρες των νεογνών αυτών, ευρέθη ότι είχαν μία ετερόζυγο ανωμαλία στη μακρά άλυσο του μορίου της 3-υδροξυακετυλο-CoA δεϋδρογενάσης με συνέπεια την εκδήλωση της οξείας λιπώδους διήθησης του ήπατος κατά την κύηση. Οι ανωμαλίες αυτές στην οξειδωση των λιπαρών οξέων, εκδηλώνονται συνηθέστερα με αύξηση των επιπέδων των οργανικών οξέων στα ούρα, αλλά και με αύξηση των τιμών της καρνιτίνης και της ακυλοκαρνιτίνης πλάσματος μετά από ολονύκτια νηστεία (Treem et al., 1994). Τέλος, να σημειωθεί ότι υποτροπή της οξείας λιπώδους διήθη-

σης του ήπατος στην κύηση, αναφέρεται σε μητέρες με ετερόζυγο ανωμαλία στη μακρά άλυσσο του μορίου της 3-υδροξυακετυλο-CoA δεϋδρογενάσης (Riely et al., 1987; Barton et al., 1990; Treem et al., 1994).

Η σοβαρή αυτή κατάσταση αντιμετωπίζεται με άμεση περάτωση της εγκυμοσύνης και με εντατική παρακολούθηση του εμβρύου και της μητέρας. Συνήθως, μετά τον τοκετό οι ασθενείς επανέρχονται άμεσα σε φυσιολογική κατάσταση. Σε περιπτώσεις, τέλος, όπου δεν ανευρίσκεται ανωμαλία στην άλυσσο του μορίου της 3-υδροξυακετυλο-CoA δεϋδρογενάσης, η πρόγνωση σε επόμενες κύσεις είναι καλή.

#### δ) Ηπατική Ρήξη και Έμφρακτα

Η ηπατική ρήξη και τα ηπατικά έμφρακτα αποτελούν εξαιρετικά σπάνιες επιπλοκές της προεκλαμψίας και συνήθως παρουσιάζονται στο 3ο τρίμηνο της κύησης (Smolenc and James, 1993). Η συχνότητα της ηπατικής ρήξης κυμαίνεται από 1/4,000 έως 1/250,000 κύσεις (Greenstein et al., 1994), τα ηπατικά δε έμφρακτα αποτελούν ακόμη πιο σπάνια κατάσταση. Υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των επιπλοκών έχουν οι παρήλικες πολυτόκες (75-85%). Λιγότερο συχνά, η ηπατική ρήξη αφορά ηπατικά αδενώματα ή άλλες μάζες που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η ρήξη επισυμβαίνει συχνότερα στο δεξιό λοβό του ήπατος. Πιστεύεται ότι πρόκειται για παθολογική κατάσταση, που αποτελεί συνέχεια της υφιστάμενης προεκλαμψίας και οφείλεται σε αιμορραγικές εστίες που προκαλούν λέπτυνση της ηπατικής κάψας και ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία (Smolenc and James, 1993). Σε διάφορα περιστατικά περιγράφεται η ύπαρξη ψευδοανευρυσμάτων στις περιοχές των αιμορραγικών εστιών, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο αγγειοπάθειας και κατά συνέπεια μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης αυτής της σπάνιας επιπλοκής (Greenstein et al., 1994).

Η ηπατική ρήξη εκδηλώνεται με καταπληξία, άλγος δεξιού υποχονδρίου, υπέρταση, υψηλά επίπεδα τρανσαμινασών (>1000IU/l) και με διαταραχές πήκτικότητας. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση παραγώνων αίματος και ενδοφλεβίων υγρών, τη χειρουργική αντιμετώπιση και τον αρτηριακό εμβολισμό. Οι θεραπευτικοί αυτοί χειρισμοί έχουν μικρή αποτελεσματικότητα. Η μητρική θνησιμότητα κυμαίνεται μεταξύ 54-70%, ενώ αντίστοιχα για το νεογνό είναι 75%. Τέλος, να σημειωθεί ότι μετά την άμεση αντιμετώπιση της ηπατικής ρήξης μπορεί να υπάρξουν και άλλες όψιμες επιπλοκές, όπως πχ ηπατικό αλδόστημα, πνευμονική συλλογή.

Σχετικά τώρα με τα ηπατικά έμφρακτα η διάγνωση γίνεται καλύτερα με αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει πυρετό και αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών. Εάν οι ασθενείς επιζήσουν της βαριάς αυτής επιπλοκής, η ανάκτηση φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας και η ιστική αποκατάσταση επέρχονται έξι μήνες μετά τον τοκετό (Hosono et al., 1994). Η ενδοηπατική αιμορραγία αναφέρεται ότι μπορεί να υποτροπιάσει σε ένα μικρό μόνο ποσοστό σε επακόλουθη κύηση (Greenstein et al., 1994).

#### ε) Χρόνιες Ηπατικές Νόσοι

Ασθενείς με χρόνιες ηπατικές νόσους εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου. Η χορηγούμενη σε αυτές τις περιπτώσεις θεραπεία με πενικιλαμίνη, τριεντίνη, πρεδνιζολόνη ή αζαθειοπρίνη μπορεί να συνεχιστεί με ασφάλεια κατά τη διάρκεια της κύησης. Επίσης, η θεραπεία με ουρσοδεοξυχολικό οξύ στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση συνεχίζεται με ασφάλεια κατά την κύηση. Αντίθετα, η θεραπεία με ιντερφερόνη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, λόγω των άγνωστων μέχρι σήμερα συνεπειών στο έμβryo. Τέλος, να σημειωθεί η σημαντική ελάττωση της γονιμότητας σε κίρρωτικούς ασθενείς, καθώς και η επίταση της χολόστασης σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση (Lee, 1992).

## Liver diseases in Pregnancy

Grammatikakis J., Evaggelinakis N., Kassanos D.

3rd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, P.G.N. «Attikon»

Correspondence: N. Evaggelinakis, Scient. Consultant  
3rd Department of Obstetrics & Gynecology,  
University of Athens, P.G.N. «Attikon»  
1 Rimini str., 12464 Athens, Greece  
Tel.: +30210-5832244, Fax: +30210-5326447  
E-mail: evangelinakisnikos@yahoo.gr

### Summary

Acute viral hepatitis is the most common cause of jaundice in pregnancy. Chronic hepatitis B or D infections may be transmitted to the neonate. However hepatitis B virus transmission is effectively pre-

vented with perinatal hepatitis B vaccination and prophylaxis with hepatitis B immune globulin. Cholelithiasis occurs in 6% of pregnancies. Complications can safely be treated with surgery. Women with chronic liver disease or cirrhosis exhibit a higher risk of fetal loss during pregnancy. Preeclampsia is associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome, acute fatty liver of pregnancy and hepatic infarction and rupture. Treatment involves prompt delivery, whereupon the liver disease quickly reverses. Therapy with penicillamine, trientine, prednisone or azathioprine can be safely continued during pregnancy.

*Key words* : liver disease, pregnancy, diagnosis, treatment

## Βιβλιογραφία

- Baillie, J., Cairns, S.R., Putman, W.S. and Cotton, P.B. (1990) Endoscopic management of choledocholithiasis during pregnancy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 171,1-4.
- Barron, W.M. (1992) The syndrome of preeclampsia. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 21,851-872.
- Barton, J.R., Riely, C.A., Adamec, T.A. et al. (1992) Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167,1538-1543.
- Barton, J.R., Sibai, B.M., Mabie, W.C. and Shanklin, D.R. (1990) Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163, 534-538.
- Bile, K., Isse, A., Mohamud, O., et al. (1994) Contrasting roles of rivers and wells as sources of drinking water on attack and fatality rates in a hepatitis E epidemic in Somalia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 51, 466-474.
- Cameron, I.T., van Papendorp, C.L., Palmer, R.M. et al. (1993) Relationship between nitric oxide synthesis and increase in systolic blood pressure in women with hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy*, 12, 85-92.
- Chopra, S., Griffin, P.H. (1985) Laboratory tests and diagnostic procedures in evaluation of liver disease. *Am. J. Med.* 79,221-230.
- de Belder, A., Lees, C., Martin, J., Moncada S, Campbell S. (1995) Treatment of HELLP syndrome with nitric oxide donor [Letter]. *Lancet*, 345, 124-125.
- Greenstein, D., Henderson, J.M., Boyer, T.D. (1994) Liver hemorrhage: recurrent episodes during pregnancy complicated by preeclampsia. *Gastroenterology*, 106,1668-1671.
- Fallon, W.F., Jr, Newman, J.S., Fallon, G.L. and Malangoni MA. (1995) The surgical management of intra-abdominal inflammatory conditions during pregnancy. *Surg. Clin. North. Am.* 75, 15-31.
- Glorioso, D.V., Molloy, P.J., Van Thiel, D.H. and Kania, R.J. (1996) Successful empiric treatment of HSV hepatitis in pregnancy. Case report and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 41,1273-1275.
- Hosono, M., Togashi, K., Kawakami, S., et al. (1994) MR demonstration of reversible periportal abnormal intensity in eclampsia. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 18,143-145.
- Hunt, C.M., Carson, K.L. and Sharara. A.I. (1997) Hepatitis C in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 89,883-890.
- Kaplan, M.M. (1985) Acute fatty liver of pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 313,367-370.
- Lee, W.M. (1992) Pregnancy in patients with chronic liver disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 21, 889-903.
- Mabie, W.C. (1992) Obstetric management of gastroenterologic complications of pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 21,923-935.
- Magann, E.F., Perry, K.G. Jr, Meydrech, E.F. et al. (1994) Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171,1154-1158.
- Martin, J.N. Jr, Files, J.C., Blake, P.G. et al. (1995) Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 172,1107-1125.
- Mishra, L. and Seeff, L.B. (1992) Viral hepatitis, A through E, complicating pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 21,873-887.
- Palma, J., Reyes, H., Ribalta, J., et al. (1992) Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*, 15,1043-1047.
- Reyes, H. (1992) The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 21,905-921.
- Reyes, H., Simon, F.R. (1993) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin. Liver Dis.* 13,289-301.
- Riely, C.A. (1994) Hepatic disease in pregnancy. *Am. J. Med.* 96,18S-22S.
- Riely, C.A., Latham, P.S., Romero, R. and Duffy, T.P. (1987) Acute fatty liver of pregnancy. A reassessment based on observations in nine patients. *Ann. Intern. Med.* 106,703-706.
- Rioseco, A.J., Ivankovic, M.B., Manzur, A., et al. (1994) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170,890-895.
- Roberts, W.E., Perry, K.G. Jr, Woods, J.B. et al. (1994) The intrapartum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: is it predictive of later hemorrhagic complications? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171,799-804.
- Samuels, P. and Cohen, A.W. (1992) Pregnancies complicated by liver disease and liver dysfunction. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 19,745-763.
- Sharara, A.I., Hunt, C.M. and Hamilton, J.D. (1996) Hepatitis C. *Ann. Intern. Med.* 125,658-668.
- Sibai, B.M., Ramadan, M.K., Chari, R.S. and Friedman, S.A. (1995) Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 172,125-129.



- Sims, H.F., Brackett, J.C., Powell, C.K. et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1995,92,841-845.
- Sjogren, M.H. (1993) Hepatic emergencies in pregnancy. *Med. Clin. North. Am.*77,1115-1127.
- Smoleniec, J.S. and James, D.K. (1993) Gastro-intestinal crises during pregnancy. *Dig. Dis.*11,313-324.
- Snydman, D.R. (1985) Hepatitis in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 313,1398-1401.
- Stagno, S. and Whitley, R.J. (1985) Herpesvirus infections of pregnancy. Part II: Herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections. *N. Engl. J. Med.* 313,1327-1330.
- Treem, W.R., Rinaldo, P., Hale, D.E., et al. (1994) Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology*, 339-345.
- Tsega, E., Hansson, B.G., Krawczynski, K. and Nordenfelt, E. (1992) Acute sporadic viral hepatitis in Ethiopia: causes, risk factors, and effects on pregnancy. *Clin. Infect. Dis.*14,961-965.
- Tong, M.J., Thursby, M., Rakela, J. et al.(1981) Studies on the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. *Gastroenterology*, 80,999-1004.

---

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 13/11/07 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 11/12/07