

Piotr Milkiewicz

Samodzielna Pracownia Hepatologii, Pomorska Akademia Medyczna,
Oddział Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Wojewódzki Szpital Zespolony, Szczecin

Cholestaza ciążowa — wybrane aspekty

Obstetric cholestasis — an overview

STRESZCZENIE

Cholestaza ciążowa jest schorzeniem wątroby, które występuje jedynie podczas ciąży i ustępuje szybko po porodzie. Typowym objawem klinicznym jest uporczywy świąd skóry, pojawiający się najczęściej w III trymestrze ciąży. Żółtaczka występuje u zaledwie 10% pacjentek. W badaniach laboratoryjnych typowym objawem jest wzrost stężenia kwasów żółciowych. Cholestaza ciążowa nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla

życia matki, ale u 19–60% pacjentek jest odpowiedzialna za poród przedwczesny. W 1–4% przypadków może dojść do obumarcia płodu. Lekiem z wyboru jest kwas ursodezoksycholowy. Ze względu na fakt, że do obumarcia płodu dochodzi najczęściej po 37.–38. tygodniu ciąży często zaleca się u tych pacjentek indukcję porodu w 36. tygodniu trwania ciąży.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 1, 10–13

Słowa kluczowe: cholestaza ciążowa, świąd skóry, ciąża, kwasy żółciowe

ABSTRACT

Obstetric cholestasis is a liver condition which occurs only in pregnancy and disappears shortly after the delivery. Typical clinical symptom of obstetric cholestasis is an intractable pruritus which usually presents itself in the third trimester of pregnancy. Jaundice occurs only in about 10% of patients. Laboratory investigations typically show elevated levels of total bile acids. Obstetric cholestasis does not pose a mortality risk to the mother however, it

is responsible for a premature delivery in 19–60% of affected females. In 1–4% of cases it may lead to foetal death. First choice of medications is ursodeoxycholic acid. In view of the fact that an intrauterine death of the foetus usually takes place after 37–38 week of gestation it is frequently advised to induce delivery in these patients in the 36th week of pregnancy.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 1, 10–13

Key words: obstetric cholestasis, pruritus, pregnancy, bile acids

EPIDEMIOLOGIA I PATOGENEZA

Występowanie cholestazy ciążowej wykazuje dość ściśle zależności geograficzne. W krajach europejskich stwierdza się ją w przebiegu 1–2% ciąż, w Stanach Zjednoczonych odsetek ten wynosi 0,7–5,6%, ze zdecydowanie częstszym występowaniem u kobiet pochodzenia latynoamerykańskiego [1–3]. Wczesne badania pochodzące z krajów Ameryki Południowej wykazywały, że cholestaza

ciążowa dotyczyła tam nawet do 16% ciąż, niemniej jednak ostatnie analizy świadczą o istotnym zmniejszeniu liczby zachorowań na tym kontynencie [4]. Jednocześnie obserwuje się tendencję do częstszego rozpoznawania schorzenia na obszarach, na których do tej pory rzadko je stwierdzano. Można to prawdopodobnie interpretować jako rezultat większej wiedzy lekarzy na temat tej choroby.

Patogeneza cholestazy ciążowej nie jest do końca poznana i podkreśla się tutaj istotną

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milkiewicz
Samodzielna Pracownia
Hepatologii SPSK2
ul. Powstańców Wlkp. 72
70–111 Szczecin
tel.: 91 466 14 90
e-mail: p.milkiewicz@wp.pl

rolę wielu czynników, między innymi genetycznych, hormonalnych oraz środowiskowych. Badania skandynawskie wskazują na częstsze występowanie cholestazy ciążyowej u matek i siostr chorych, u których rozpoznano to schorzenie [5]. Dodatkowo, obecność cholestazy ciążyowej w pewnych grupach etnicznych oraz obserwowane nawroty w kolejnych ciążach potwierdzają genetyczne uwarunkowania tej choroby. U kobiet, u których stwierdza się podwyższoną aktywność gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP), rolę w patogenezie mogą odgrywać mutacje białka transportowego błony kanalikowej hepatocyta o nazwie MRP3 (*multidrug resistant protein 3*) odpowiedzialnego za transport fosfolipidów do przestrzeni kanalikowej [6].

Częstsze występowanie cholestazy ciążyowej w przypadku ciąż bliźniaczych, w których obserwuje się wyższe stężenia estrogenów, potwierdza potencjalną rolę tych hormonów w patogenezie choroby [7]. Ostatnie badania sugerują również rolę metabolitów progesteronu, których stężenia u kobiet w ciąży mogą przekraczać (u osób z predyspozycją genetyczną) wydolność białek transportowych błony kanalikowej hepatocyta odpowiedzialnych za ich sekrecję do żółci. U pacjentek z cholestazą ciążyową stwierdza się także zaburzenia ilościowe składników żółci, z istotnym wzrostem hydrofobowego i toksycznego kwasu litocholowego. Niektórzy autorzy sugerują również rolę niedoboru niektórych pierwiastków, na przykład selenu. Nie ulega wątpliwości, że współwystępowanie kilku z wymienionych powyżej czynników jest odpowiedzialne za rozwój cholestazy ciążyowej. Wzrost stopy życiowej w niektórych krajach, na przykład w Chile, i związane z tym zmniejszenie się niedoborów żywieniowych mogą przyczyniać się do obserwowanego w ostatnich latach istotnego zmniejszenia liczby zachorowań na cholestazę ciążyową w krajach Ameryki Łacińskiej.

OBJAWY KLINICZNE I DIAGNOSTYKA

Najczęstszym objawem cholestazy ciążyowej jest świąd skóry. U większości pacjentek (75%) pojawia się on w III trymestrze ciąży. Typowo świąd nasila się w godzinach wieczornych i nocnych, często prowadząc do istotnych zaburzeń snu. Początkowo może on być ograniczony do skóry dłoni i stóp, z czasem obejmując skórę całego ciała. Klinicznie jawna żółtaczka dotyczy zaledwie 10% chorych, po-



Rycina 1. Zmiany skórne będące rezultatem nasilonego świądu stóp i podudzi u pacjentki z cholestazą ciążyową

jawia się najczęściej w okresie 1–4 tygodni od wystąpienia pierwszych objawów świądu. W bardzo rzadkich przypadkach cholestazy ciążyowej może wystąpić biegunka z oddawaniem tłuszczowych stolców. Obecność bólów brzucha, gorączki, żółtaczki bez świądu skóry lub objawów przewlekłej choroby wątroby (np. encefalopatii) nakazuje poszukiwanie schorzenia innego niż cholestaza ciążyowa. Często jedynym odchyleniem w badaniu przedmiotowym są zadrapania i zmiany skórne powstałe w ich konsekwencji (ryc. 1).

Jeżeli chodzi o diagnostykę laboratoryjną, to podwyższone stężenie całkowitych kwasów żółciowych (norma: 5–10 $\mu\text{mol/l}$) występuje praktycznie u wszystkich pacjentek i stanowi podstawowy element rozpoznania choroby [8]. Pozostałe odchylenia w badaniach laboratoryjnych podsumowano w tabeli 1. Obecność podwyższonych wartości GGTP może świadczyć o ostrzejszym przebiegu choroby [9]. Należy pamiętać, że fosfataza alkaliczna (ALP, *alkaline phosphatase*) nie jest wiarygodnym markerem cholestazy u kobiet w ciąży, ponieważ enzym ten jest wytwarzany w dużych ilościach przez łożysko. Wartości czasu protrombinowego są zwykle w normie, a jego przedłużenie jest najczęściej konsekwencją niedoboru witaminy K wtórnego do cholestazy.

Tabela 1. Zaburzenia biochemiczne u pacjentek z cholestazą ciążową

Parametr	Odsetek pacjentek z podwyższonymi wartościami (%)
Całkowite kwasy żółciowe	~ 100
Aminotransferazy (AST, ALT)	20–60
Gammaglutamylotranspeptydaza (GGTP)	25–30
Fosfataza alkaliczna (ALP)	Nie jest wiarygodnym testem cholestazy u kobiet w ciąży (produkowana przez łożysko)
Bilirubina	20–25

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej nie wykazuje odchyleń. Cholestaza ciążowa nie jest wskazaniem do biopsji wątroby. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu podwyższonego stężenia całkowitych kwasów żółciowych w surowicy krwi oraz obecności świądu skóry. W diagnostyce różnicowej rozważa się inne choroby, które wywołują objawy dysfunkcji wątroby i występują w czasie ciąży, na przykład zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets count*) oraz schorzenia wątroby niezwiązane z ciążą, na przykład wirusowe zapalenia wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby czy choroby pęcherzyka i dróg żółciowych. W diagnostyce różnicowej świądu skóry należy wziąć pod uwagę reakcje alergiczne, dermatozy, nadkrwistość prawdziwą czy chłoniaki.

LECZENIE

Podstawowym celem leczenia jest zmniejszenie klinicznych (świąd skóry) i biochemicznych objawów cholestazy. Kwas ursodezoksycholowy w dawce 10–15 mg/kg mc. jest preparatem pierwszego wyboru. Wykazano, że może on być bezpiecznie stosowany u kobiet w ciąży i cechuje się większą skutecznością niż cholestyramina czy deksametazon w zmniejszaniu świądu skóry i poprawie parametrów laboratoryjnych [10]. Mechanizm jego działania polega najprawdopodobniej na poprawie funkcjonowania białek transportowych hepatocytów oraz na ochronnym wpływie na funkcję łożyska. Kwas ursodezoksycholowy jest najczęściej dobrze tolerowany, rzadko może spowodować biegunkę. Inne leki stosowane w cholestazie ciążowej to:

— cholestyramina doustnie w dawce 4–16 g dziennie (może nasilać biegunkę tłuszczową i niedobór witaminy K);

— hydroksyzyna doustnie w dawce 25–50 mg dziennie;

— deksametazon doustnie w dawce 12 mg dziennie;

— S-adenosyl L-metionina dożylnie w dawce 800 mg dziennie.

Ze względu na dużą skuteczność kwasu ursodezoksycholowego wyżej wymienione leki powinno się w zasadzie stosować w rzadkich przypadkach złej tolerancji tego preparatu.

POWIKŁANIA I ROKOWANIE

W przypadkach cholestazy ciążowej przebiegającej z nasilonym upośledzeniem w odpływie żółci może dojść do zaburzeń wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. U pacjentek z cholestazą ciążową stwierdza się również większą tendencję do rozwoju kamicy pęcherzyka żółciowego.

Cholestaza ciążowa nie stanowi zagrożenia dla życia matki, może natomiast wiązać się z poważnym zagrożeniem dla płodu. Dotyczy to w szczególności chorych, u których stężenie całkowitych kwasów żółciowych w surowicy krwi przekracza 40 $\mu\text{mol/l}$ [11]. Wykazano, że kwasy żółciowe mogą wywierać działanie obkurczające na naczynia kosmówki łożyskowej. Ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet z cholestazą ciążową określa się na 19–60% i jest ono wyższe w przypadku ciąż mnogich. Inne powikłania cholestazy ciążowej to:

— stres płodowy — 21–44% przypadków;

— bradykardia płodu — 14% przypadków;

— zabarwienie smółką płynu owodniowego — 27% przypadków;

— obumarcie płodu — 0,4–4,1% przypadków.

Do obumarcia płodu dochodzi najczęściej pod koniec ciąży, a jego przyczyny pozostają nieznane. Badania autopsyjne płodów wykazują cechy ostrego niedotlenienia

oraz krwotoki w obrębie różnych narządów, między innymi płuc, nerek czy nadnerczy. W związku z tym uzasadnienie znajduje indukcja porodu przed zakończeniem 38. tygodnia ciąży. W przypadku znacznie nasilonej cholestazy, manifestującej się klinicznie żółtaczką, wielu ekspertów zaleca indukcję porodu w 36. tygodniu ciąży, pod warunkiem że płuca płodu osiągnęły dojrzałość [12]. Wcześniejsza indukcja porodu powinna być dokonywana zarówno u chorych przyjmujących, jak i nieprzyjmujących kwasu ursodezoksycholowego. Zgodnie z brytyjskimi wytycznymi dotyczącymi postępowania w przypadku cholestazy ciążyowej (*UK Guidelines for Obstetric Cholestasis 2006*) [13] wyniki dotychczasowych badań nie pozwalają na jednoznaczne poparcie lub zakwestionowanie powszechnej w Wielkiej Brytanii praktyki indukowania porodu w wymienionych powyżej terminach. W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań

Wątroby (EASL, *European Association for the Study of the Liver Disease*) podkreśla się, że indukowanie porodu pomiędzy 36. a 38. tygodniem ciąży prawdopodobnie zapobiega obumarciu płodu po tym okresie, ale postępowanie to nie znajduje jak dotąd potwierdzenia w „medycynie opartej na dowodach” (*evidence-based medicine*) [14]. Wszelkie decyzje w tej sprawie muszą być zatem podejmowane na zasadach indywidualnych.

Objawy kliniczne i biochemiczne cholestazy ustępują w ciągu kilku dni po porodzie. Przedłużanie się tych objawów nakazuje dalszą diagnostykę w kierunku innych schorzeń wątroby. Nawrót cholestazy ciążyowej obserwuje się w 60–70% kolejnych ciąż, obecnie brak metod, które pozwoliłyby przewidzieć, czy nawrót nastąpi i jaka będzie jego aktywność. Stwierdzono, że dzieci kobiet, które cierpiały na cholestazę ciążyową i były leczone kwasem ursodezoksycholowym, rozwijają się prawidłowo, podobnie jak ich rówieśnicy.

1. Milkiewicz P., Elias E., Williamson C., Weaver J. Obstetric cholestasis. *BMJ* 2002; 324: 123–124.
2. Lammert F., Marschall H.U., Glantz A., Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J. Hepatol.* 2000; 33: 1012–1021.
3. Lee R.H., Goodwin T.M., Greenspoon J., Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J. Perinatol.* 2006; 26: 527–532.
4. Pustl T., Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007; 2: 26 (1–6).
5. Eloranta M.L., Heinonen S., Mononen T., Saarikoski S. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients. *Clin. Genet.* 2001; 60: 42–45.
6. Dixon P.H., Weerasekera N., Linton K.J. i wsp. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 1209–1217.
7. Gonzalez M.C., Reyes H., Arrese M. i wsp. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J. Hepatol.* 1989; 9: 84–90.
8. Bacq Y., Sapay T., Brechot M.C., Pierre F., Fignon A., Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358–364.
9. Milkiewicz P., Gallagher R., Chambers J., Eggington E., Weaver J., Elias E. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 18: 1283–1286.
10. Kondrackiene J., Beuers U., Kupcinskis L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894–901.
11. Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467–474.
12. Rioseco A.J., Ivankovic M.B., Manzur A.i wsp. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 890–895.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG Guideline No 43. Obstetric cholestasis. Londyn UK 2006: 1–10.
14. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* 2009; 51: 237–267.

Piśmiennictwo