

Ίκτερος στην εγκυμοσύνη

Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου

Λέκτορας Παθολογίας
Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο
ΓΝΑ

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου,
Κωνσταντινουπόλεως 40, Ηλιούπολη,
16342 Αθήνα,
Τηλ 210 7774742,
Fax 2107706871,
email alexorou@ath.forthnet.gr

Περίληψη: Ο ίκτερος δεν εμφανίζεται φυσιολογικά κατά την διάρκεια της κύησης και η εμφάνισή του πρέπει να κινητοποιεί τον γιατρό.

Η υπερεμεσία της κύησης, που εμφανίζεται στο πρώτο τρίμηνο έχει καλή πρόγνωση εάν χορηγηθεί ενδοφλέβια ενυδάτωση.

Η ενδοηπατική χολόσταση της κύησης είναι νόσος κυρίως του 3^{ου} τριμήνου, που εκδηλώνεται συνήθως με έντονο κνησμό ενώ ίκτερος εμφανίζεται στο 20% των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται από καλή πρόγνωση για την μητέρα αλλά από επιπλοκές για το νεογνό. Συνιστάται πρόκληση τοκετού μόλις διαπιστωθεί η ωριμότητα του εμβρύου.

Η προεκλαμψία / εκλαμψία της κύησης παρουσιάζεται συνήθως στο 3^ο τρίμηνο της κύησης, εκδηλώνεται με εμφάνιση υπέρτασης και είναι πολυσυστηματική νόσος. Η βαρύτητά της ποικίλλει. Η συμμετοχή του ήπατος, όταν υπάρχει, διακυμαίνεται από υποκλινική μέχρι βαρεία ηπατική ανεπάρκεια.

Το σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count-αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια) συνοδεύει συνήθως την προεκλαμψία ή το λιπώδες ήπαρ της κύησης. Εμφανίζεται συνήθως στο 3^ο τρίμηνο της κύησης ή μετά τον τοκετό. Χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και πολυσυστηματικές εκδηλώσεις. Ο ίκτερος δεν είναι πολύ συχνός και όταν υπάρχει συνήθως δεν είναι σοβαρός. Η μητρική και η περιγεννητική θνητότητα του νεογνού είναι υψηλές. Η διακοπή της κύησης ή η πρόκληση τοκετού αποτελούν την θεραπεία του συνδρόμου.

Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης είναι σπάνια νόσος. Εμφανίζεται στο 3^ο τρίμηνο της κύησης και όπως και η προεκλαμψία/ εκλαμψία και το σύνδρομο HELLP αποτελούν δυνητικά θανατηφόρες καταστάσεις. Χαρακτηρίζεται από μικρο-φουσαλιδώδη εμφάνιση του ήπατος. Παλαιότερα όλες οι περιπτώσεις κατέληγαν στον θάνατο ενώ στις μέρες μας η μητρική και νεογνική θνητότητα έχουν περιορισθεί κατά πολύ λόγω της έγκαιρης διάγνωσης.

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο συνήθως έχουν δευτεροπαθή αμνηόρροια ή δυσκολεύονται να συλλάβουν. Όταν η ηπατική νόσος κατά την κύηση βρίσκεται υπό έλεγχο δεν παρατηρούνται επιπλοκές για την μητέρα ή το παιδί.

Εισαγωγή

Ο ίκτερος κατά την διάρκεια της κύησης αποτελεί συνήθως επείγουσα κατάσταση που πρέπει ταχέως να διαγνωσθεί και να αντιμετωπισθεί. Το τρίμηνο εμφάνισης, η βαρύτητά του, οι άλλες κλινικές εκδηλώσεις που τον συνοδεύουν (κνησμός, ναυτία έμετοι, κοιλιακό άλγος, νευρολογικές εκδηλώσεις, αιμορραγική διάθεση), το ατομικό αναμνηστικό (ταξίδι σε ενδημική περιοχή για ηπατίτιδα Ε, ομάδα υψηλού κινδύνου για ηπατίτιδα Β, εμφάνιση ικτέρου σε προηγούμενες κυήσεις) το οικογενειακό ιστορικό, τα εργαστηριακά ευρήματα (αύξηση ALT, ευρήματα μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας) και τα απεικονιστικά δεδομένα του ασθενούς έχουν σημασία για την διάγνωση της νόσου. Πολλές από τις παθήσεις που χαρακτηρίζονται από ίκτερο έχουν μεγάλη θνητότητα για την μητέρα και το έμβρυο. Η αναγνώρισή τους και η έγκαιρη διακοπή της κύησης ή η πρόκληση τοκετού έχουν μεγάλη σημασία για την επιβίωση της μητέρας και την γέννηση ενός υγιούς νεογνού.

Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται περιγραφή των πιο συχνών παθήσεων, που συνοδεύονται από ίκτερο και αφορούν την κύηση.

Αλλαγές του ήπατος και των χοληφόρων στην φυσιολογική κύηση

Κατά την διάρκεια της κύησης εμφανίζονται χαρακτηριστικές αλλαγές που πρέπει να ληφθούν υπόψιν ώστε να διαφοροποιηθεί η φυσιολογική κύηση από τις παθολογικές καταστάσεις που μπορούν να εμφανισθούν κατά την διάρκειά της. Ο όγκος του αίματος και ο όγκος των ερυθροκυττάρων αυξάνεται κατά την διάρκεια της κύησης. Η καρδιακή παροχή και ο καρδιακός ρυθμός αυξάνονται. Η αιμάτωση του ήπατος παραμένει αμετάβλητη αλλά μειώνεται το ποσοστό της καρδιακής παροχής προς το ήπαρ¹. Έτσι, τα φάρμακα που μεταβολίζονται στο ήπαρ έχουν μειωμένη κάθαρση στην κύηση. Εργαστηριακά, παρατηρείται μείωση του αιματοκρίτη, της αλβουμίνης, του ουρικού οξέος, της ουρίας και της κρεατινίνης λόγω αιμο-αραίωσης. Μειώνεται η παραγωγή της αντιθρομβίνης III και αυξάνεται η παραγωγή του ινωδογόνου και των παραγόντων VII, VIII, IX και X. Έτσι, εξηγείται η τάση για θρομβώσεις στην εγκυμοσύνη. Παρατηρείται αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, πλακουντιακής πρόελευσης, της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ενώ οι αμινοτρανσφεράσες, η χολερυθρίνη, ο χρόνος προθρομβίνης, η γGT και τα επίπεδα των χολικών αλάτων παραμένουν στα προ της κύησης επίπεδα².

Διαπιστώνεται αύξηση του όγκου της χοληδόχου κύστης και καθυστέρηση σύσπασης και κένωσής της μετά το φαγητό. Λόγω της αυξημένης έκκρισης της χοληστερόλης και της μειωμένης εντεροηπατικής κυκλοφορίας των χολικών αλάτων παρατηρείται τάση για την δημιουργία

χολολίθων και αύξηση των νόσων του χοληφόρου δένδρου κατά την κύηση.

Θα ανασκοπήσουμε ασθένειες που προκαλούν ίκτερο και παρουσιάζονται αποκλειστικά στην κύηση, τις διαταραχές του ήπατος που είναι παρούσες κατά την σύλληψη και τις ηπατικές νόσους που παρουσιάζονται τυχαία αλλά όχι αποκλειστικά στην κύηση.

Πίνακας 1

Ηπατικές νόσοι που παρουσιάζονται αποκλειστικά στην κύηση

Μη συσχετιζόμενες με προεκλαμψία

Υπερεμεσία της κύησης

Ενδοηπατική χολόσταση της κύησης

Προεκλαμψία / Εκλαμψία

Συσχετιζόμενες με προεκλαμψία

Σύνδρομο HELLP

Ρήξη ήπατος

Εμφρακτο ήπατος

Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης

Ηπατικές παθήσεις που παρουσιάζονται αποκλειστικά στην κύηση

Διακρίνονται σε διαταραχές που συσχετίζονται ή δεν συσχετίζονται με προεκλαμψία (Πιν. 1).

Σε αυτές που δεν συσχετίζονται με προεκλαμψία δεν απαιτείται διακοπή της κύησης για να προστατευθεί η ζωή της μητέρας ενώ σε αυτές που συσχετίζονται με προεκλαμψία, η διακοπή της κύησης ή η πρόκληση τοκετού θεωρούνται απαραίτητες για να διασωθεί η ζωή της μητέρας και του παιδιού. Η γνώση του τριμήνου της κύησης κατά το οποίο εμφανίζονται οι διαταραχές είναι χρήσιμη για την σωστή διάγνωση και την αντιμετώπισή τους (Πιν. 2).



Πίνακας 2
Διαφορική διάγνωση ικτέρου στην εγκυμοσύνη

Τρίμηνο εγκυμοσύνης	Διαφορική διάγνωση
Πρώτο τρίμηνο	Υπερεμεσία της κύησης Χοληδοχολιθίαση Ιογενής ηπατίτις
Δεύτερο τρίμηνο	Ενδοηπατική χολόσταση της κύησης Χοληδοχολιθίαση Ιογενής ηπατίτις Προεκλαμψία / εκλαμψία* Σύνδρομο HELLP* Σύνδρομο Dubin-Johnson
Τρίτο τρίμηνο	Ενδοηπατική χολόσταση της κύησης Προεκλαμψία / εκλαμψία Σύνδρομο HELLP Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης Ρήξη ήπατος Χοληδοχολιθίαση Ιογενής ηπατίτις Σύνδρομο Dubin-Johnson Σύνδρομο Budd-Chiari

* Σπάνιο σε αυτό το τρίμηνο

HELLP = αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count)

A. ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

Υπερεμεσία της κύησης

Κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και μέχρι την 20ή εβδομάδα μπορεί να εμφανισθεί ίκτερος λόγω υπερεμεσίας της κύησης (hyperemesis gravidarum). Η επίπτωση ποικίλλει από 0,2 έως 16 ανά 1000 κύσεις. Απαντάται συχνότερα σε γυναίκες νεότερες των 25 ετών, υπέρβαρες, πολύτοκες, μη καπνίστριες και σε πολύδυμες κύσεις³.

Η υπερεμεσία της κύησης χαρακτηρίζεται από επίμονους εμέτους που προκαλούν αφυδάτωση, διαταραχές ηλεκτρολυτών, ή διαταραχές θρέψης και βιοχημικές διαταραχές του ήπατος. Συνήθως παρατηρείται αύξηση των αμινοτρανσφερασών (ALT) 2-3 φορές αλλά μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση 7-22 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών. Η αλκαλική φωσφατάση αυξάνεται μέχρι 2 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών και η ολική

χολερυθρίνη μέχρι 5 mg/dl (Πιν. 3). Υπερθυρεοειδισμός συνυπάρχει στο 50% των ασθενών.

Σε μερικές περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί εγκεφαλοπάθεια του Wernicke λόγω έλλειψης θειαμίνης. Βιοψία του ήπατος δεν χρειάζεται αλλά αν γίνει, η ιστολογική εικόνα του ήπατος είναι είτε φυσιολογική είτε εμφανίζεται λιπώδης διήθηση⁴. Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη. Λόγω εμφάνισης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης -όπου παρατηρούνται οι μεγάλες μεταβολές των ορμονών- θεωρείται ότι τα οιστρογόνα ή οι γοναδοτροφίνες παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην παθογένειά της. Πιθανολογείται ότι οφείλεται σε έκκριση ορμόνης που μιμείται την θυρεοτροπίνη (TRH).

Η αντιμετώπιση είναι υποστηρικτική. Η ενδοφλέβια ενυδάτωση είναι η θεραπεία εκλογής. Προ της εποχής της ενδοφλέβιας ενυδάτωσης, η νόσος ήταν δυνητικά θανατηφόρος. Στις μέρες μας η αντιεμετική αγωγή με προχλοπεραζίνη, προμεθαζίνη, θιεθυλπεραζίνη, ή μετοκλοπραμίδη είναι αποτελεσματική. Σε ασθενείς με επίμονα συμπτώματα μπορεί να χρειασθεί παρεντερική σίτιση². Οι βιοχημικές διαταραχές του ήπατος διορθώνονται λίγες μέρες μετά την βελτίωση της θρέψης. Κίνδυνος για αποβολή ή ενδομήτριο θάνατο του νεογνού δεν υπάρχει.

Ενδοηπατική χολόσταση της κύησης

Παρουσιάζεται στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, συνήθως όμως μετά την 30ή εβδομάδα. Στις περισσότερες χώρες είναι μία σπάνια νόσος που παρουσιάζεται με επίπτωση 1 σε 1000-10.000 κύσεις. Είναι ιδιαίτερα συχνή στην Σουηδία και στην Χιλή όπου παρουσιάζεται με συχνότητα 2% και 14% αντίστοιχα⁵. Σε μερικές μάλιστα φυλές Ινδιάνων της Χιλής παρουσιάζεται με συχνότητα 24% που δείχνει ότι πιθανόν συμμετέχει γενετικός παράγοντας στην παθογένεια της νόσου. Έχει αυξημένη επίπτωση τους χειμερινούς μήνες. Παρουσιάζεται με την ίδια συχνότητα σε όλες τις ηλικίες, στις πρωτότοκες όσο και στις πολύτοκες. Υποτροπιάζει σε γυναίκες που είχαν προσβληθεί από την νόσο σε προηγούμενες κύσεις ή είχαν εμφανίσει χολόσταση λόγω λήψης αντισυλληπτικών δισκίων και είναι συχνότερη σε πολύδυμες κύσεις⁶. Επίσης παρουσιάζεται σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης⁷ (EXK). Μελέτες έχουν δείξει, ότι κληρονομείται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα και τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας B8 και BW12 έχουν ανιχνευθεί με μεγάλη συχνότητα σε προσβεβλημένες γυναίκες⁴.



Πίνακας 3

Ίκτερος σε νόσους που εμφανίζονται αποκλειστικά κατά την εγκυμοσύνη

Νόσος	Τιμή χολε- ρυθρίνης	Ποσοστό εμφάνισης ικτέρου
Υπερεμεσία της κύησης	<5mg / dl	Σπάνια
Ενδοηπατική κολόσταση της κύησης	<5mg / dl	25%
Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης	<10mg / dl	15%
Προεκλαμψία / εκλαμψία	<5mg / dl	
Σύνδρομο HELLP	<5mg / dl	5%

Κλινικά χαρακτηρίζεται από κνησμό ιδιαίτερα στις παλάμες και τα πέλματα ενώ αργότερα ο κνησμός επεκτείνεται στα υπόλοιπα μέρη του σώματος. Ο κνησμός επιδεινώνεται τις βραδυνές ώρες και οδηγεί σε στέρηση του ύπνου και κόπωση. Ο κνησμός συνήθως υποχωρεί εντός δύο ημερών μετά τον τοκετό αλλά σπάνια μπορεί να διαρκέσει μέχρι 2 εβδομάδες μετά. Στο 20% παρουσιάζεται ίκτερος αλλά η ολική χολερυθρίνη δεν υπερβαίνει τα 10mg/dl⁸ (Πιν. 3). Συνήθως αρχίζει 2-4 εβδομάδες μετά την έναρξη του κνησμού⁵. Η αντικειμενική εξέταση είναι αρνητική για οξεία ή χρόνια ηπατική νόσο. Σπάνια συνυπάρχει ναυτία και ανορεξία.

Η πιο χαρακτηριστική βιοχημική διαταραχή στην ΕΧΚ είναι η αύξηση των χολικών αλάτων, που μπορεί να φθάσει 100 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ΑΦΟ). Συνήθως παρατηρείται μέτρια αύξηση της ALT, 2-10 φορές και της αλκαλικής φωσφατάσης μέχρι 2 φορές από το ΑΦΟ. Δεν χρειάζεται βιοψία του ήπατος, που, όταν υπάρχει, δείχνει ήπια χολόσταση με ενδοκυττάρια χρωστική χολής και βύσματα χολής στα χοληφόρα τριχοειδή⁸. Για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση πρέπει να αποκλεισθεί απόφραξη των χοληφόρων με υπερηχογράφημα. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ΕΧΚ προδιαθέτει σε λιθίαση των χοληφόρων και στο 50% μπορεί να συνυπάρχει με ουρολοίμωξη⁵. Θεωρείται ότι οφείλεται σε υπερευαισθησία του ήπατος στα οιστρογόνα. Ο προτεινόμενος παθογενετικός μηχανισμός είναι ο εξής: η μεταβολή της λειτουργικότητας του ενζύμου της ΑΤΡάσης του Na/K της ηπατικής μεμβράνης οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη χοληστερόλης, διαταραχή της μεμβράνης του ηπατοκυττάρου και παραγωγή ουσιών που οδηγούν σε χολόσταση⁴. Αν και η νόσος έχει καλή πρόγνωση εν τού-

τοις η νοσηρότητα είναι σημαντική. Ο επίμονος κνησμός οδηγεί σε σοβαρή κόπωση λόγω στέρησης ύπνου. Η χολόσταση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την δυσαπορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης Κ και αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ιδίως μετά τον τοκετό. Η θνητότητα για το νεογνό υπολογίζεται ελαφρώς υψηλότερη σε σχέση με την αναμενόμενη. Η νόσος έχει συσχετισθεί με αποβολή μηκωνίου στο αμνιακό υγρό, δυσχέρεια του εμβρύου, αυτόματο πρόωρο τοκετό και ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου⁵. Η αιτία για τις επιπλοκές του εμβρύου μπορεί να είναι οι τοξικές επιδράσεις των μητρικών χολικών αλάτων. Φαίνεται ότι οι μεγάλες συγκεντρώσεις των χολικών αλάτων στον ορό της μητέρας σε συνδυασμό με την περιορισμένη δυνατότητα κάθαρσής τους από το έμβρυο έχουν ως αποτέλεσμα την επικίνδυνη συνάθροισή τους στο ήπαρ του εμβρύου⁵. Ο τακτικός υπερηχογραφικός έλεγχος για τον εντοπισμό πρώιμων σημείων δυσχέρειας του εμβρύου έχει αποδειχθεί ότι είναι ανεπαρκής. Έτσι, η πρακτική που ακολουθείται είναι να προκαλείται τοκετός αφού διαπιστωθεί η ωριμότητα των πνευμόνων του εμβρύου. Σύμφωνα με αναδρομική μελέτη, δεν υπήρξαν επιπλοκές στο έμβρυο όταν η έγκυος με ίκτερο οδηγείτο στην αίθουσα τοκετού στις 36 εβδομάδες⁹. Η θεραπεία της ΕΧΚ για την μητέρα περιλαμβάνει ανακούφιση του κνησμού με χαμηλή σε λιπαρά δίαιτα, αντι-ισταμινικά, βενζοδιαζεπίνες ή ήπια ηρεμιστικά και ύπνο σε δροσερό δωμάτιο. Η αποτελεσματικότητα των φαινοβαρβιτάλης, δεξαμεθαζόνης και χολεστυραμίνης είναι αμφίβολη. Έχουν μελετηθεί επίσης η S-αδενυλ-μεθειονίνη (SAMe) και το ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA). Η πρώτη αυξάνει την κάθαρση των χολικών αλάτων στην μητέρα. Η δράση της όμως σε προχωρημένη χολόσταση είναι περιορισμένη. Το UDCA είναι προς το παρόν το πιο ελπιδοφόρο φάρμακο για την ΕΧΚ. Δρα μειώνοντας συνολικά τα επίπεδα των χολικών αλάτων, αυξάνοντας την αναλογία των λιγότερο τοξικών χολικών αλάτων και μεταβάλλοντας τον ανοσιακό μηχανισμό της χολόστασης. Το UDCA δρα και βελτιώνει τον κνησμό και τις ηπατικές βιοχημικές διαταραχές¹⁰. Δεν έχει αναφερθεί τοξική δράση ούτε στην μητέρα ούτε στο έμβρυο. Έχει το πλεονέκτημα ότι χορηγείται από το στόμα. Σε δόση 15mg/kg φαίνεται ότι αποτελεί την θεραπεία εκλογής για την ΕΧΚ.

Β. Προεκλαμψία / Εκλαμψία

Είναι συχνή διαταραχή και συμβαίνει στο 3 - 10% των κήσεων κυρίως σε πρωτότοκες. Ο διαβήτης, η υπέρταση, ακραίες ηλικίες (<20 ή >45) και το οικογενειακό ιστορικό προδιαθέτουν στην ανάπτυξη προεκλαμψίας². Συμβαίνει συνήθως στο δεύτερο μισό της κύησης κυρίως στο 3^ο τρίμηνο αλλά μπορεί να συμβεί και μετά την κύηση.

Η προεκλαμψία διαγιγνώσκεται όταν παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης πάνω από 15 mmHg διαστολική ή πάνω από 30 mmHg συστολική ή αύξηση πάνω από 140/90 mmHg μετά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης⁴. Συνυπάρχουν πρωτεϊνουρία και οίδημα (τριάδα: υπέρταση, πρωτεϊνουρία, οίδημα). Η διάκριση της προεκλαμψίας από την εκλαμψία είναι ότι η τελευταία συνοδεύεται και από σπασμούς. Είναι πολυσυστηματική διαταραχή και προσβάλλονται ο νεφρός (πρωτεϊνουρία, ολιγουρία, νεφρική ανεπάρκεια), το ΚΝΣ (διαταραχές όρασης, κεφαλαλγία), ο μηχανισμός της αιμόστασης (μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ)), το αναπνευστικό (σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων) και το ήπαρ. Η προεκλαμψία / εκλαμψία αποτελεί το συχνότερο αίτιο θανάτου των εγκύων γυναικών. Το κύριο αίτιο θανάτου είναι οι εγκεφαλικές διαταραχές. Οι κίνδυνοι για το έμβρυο περιλαμβάνουν προωρότητα, καθυστέρηση ανάπτυξης, πρόωρη αποκόλληση πλακούντα και χαμηλό σωματικό βάρος⁴.

Το ήπαρ προσβάλλεται με συχνότητα 10-15% και οι ηπατικές επιπλοκές ευθύνονται για το 20% των θανάτων από προεκλαμψία². Η προεκλαμψία ευθύνεται για το 5% του ικτέρου στην κύηση. Η προσβολή του ήπατος ποικίλλει σε βαρύτητα και μπορεί να διακυμαίνεται από την απλή εναπόθεση ινικής στο ήπαρ μέχρι το σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια - Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) ή ακόμη και ρήξη ήπατος. Η προσβολή του ήπατος εκδηλώνεται με άλγος δεξιού υποχονδρίου και αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για την περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας και αιμορραγικής διάθεσης. Πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο ηπατικής αιμορραγίας και ρήξης ήπατος. Η ALT αυξάνεται 5-100 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό. Η χολερυθρίνη σπανίως υπερβαίνει τα 5mg/dl (Πιν 3).

Η ιστολογική εικόνα του ήπατος δείχνει εστίες με νέκρωση και πυλαία - περιπυλαία αιμορραγία. Χαρακτηριστική είναι η εναπόθεση ινικής στα κολποειδή, πυλαία τριχοειδή και φλεβίδια¹¹.

Ο παθογενετικός μηχανισμός της προεκλαμψίας / εκλαμψίας πιθανώς αρχίζει με διαταραχή εμφύτευσης της τροφοβλάστης και είναι ανοσολογικής αρχής¹². Η διαταραχή αυτή οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση του πλακούντα και παραγωγή τοξικών ουσιών. Αυτές με την σειρά τους προκαλούν ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης με μείωση της αντιθρομβίνης III και ενεργοποίηση της δημιουργίας θρόμβου στο ενδοθήλιο των αγγείων¹². Οι τρόποι θεραπευτικής προσέγγισης περιλαμβάνουν:

1. ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης,
2. χορήγηση θεικού μαγνησίου για την πρόληψη των σπασμών,

3. συνεχής αξιολόγηση της κατάστασης της μητέρας και του εμβρύου¹⁵ και
4. διακοπή της κύησης εφόσον απαιτηθεί.

Γ. Ίκτερος σε καταστάσεις συσχετιζόμενες με Προεκλαμψία

Σύνδρομο HELLP

Μπορεί να εμφανισθεί στο 3^ο τρίμηνο της κύησης σε συνδυασμό με την προεκλαμψία / εκλαμψία αλλά μπορεί να συνδυάζεται με οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης. Αν και παρατηρείται στο 20% γυναικών με προεκλαμψία μπορεί να εμφανισθεί και σε περιπτώσεις χωρίς προεκλαμψία¹³. Ετσι στην απουσία προεκλαμψίας η διάγνωσή του μπορεί να καθυστερήσει. Παρουσιάζεται με συχνότητα 0,2-0,6% των κυήσεων. Είναι συχνότερο σε λευκές πολύτοκες γυναίκες, ηλικίας 25 ετών κατά μέσον όρο, μετά τις 32 εβδομάδες της κύησης⁴. Στα 2/3 των περιπτώσεων εμφανίζεται προ του τοκετού αλλά στο 1/3 εμφανίζεται στην περίοδο της λοχείας συνήθως εντός των 48 πρώτων ωρών¹³. Σε γυναίκες που έχουν εμφανίσει το σύνδρομο, η πιθανότητα υποτροπής σε επόμενες κυήσεις κυμαίνεται από 4% μέχρι 27%¹⁴ και ο κίνδυνος για προεκλαμψία από 23% μέχρι 43%.

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν επιγαστρικό ή άλγος δεξιού υποχονδρίου, ναυτία και εμέτους, κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, οίδημα και αιμορραγία. Η υπέρταση μπορεί να απουσιάζει στο 15%. Στον εργαστηριακό έλεγχο υπάρχουν οι ενδείξεις της μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας (αναιμία, αυξημένη LDH, χαμηλή αιμοσφαιρίνη, αυξημένα δικτυοερυθροκύτταρα, αυξημένη έμμεση χολερυθρίνη, χαμηλά αιμοπετάλια)¹³. Η χολερυθρίνη είναι συνήθως λιγότερο από 5mg/dl αλλά μπορεί να φθάσει και σε πολύ υψηλά επίπεδα. Ίκτερος εμφανίζεται στο 5% των περιπτώσεων¹⁵ (Πιν. 3). Οι χρόνοι προθρομβίνης (PT), μερικής θρομβοπλαστικής (PTT) και το ινωδογόνο συνήθως είναι φυσιολογικά. Δεν υπάρχει ένδειξη για ηπατική βιοψία όταν όμως γίνει έχει τα ίδια ευρήματα με την προεκλαμψία. Στο υπερηχογράφημα του ήπατος μπορεί να υπάρχουν βλάβες προερχόμενες από αιμορραγία ή νέκρωση.

Η πρόγνωση για την μητέρα και το παιδί δεν συσχετίζεται με την βαρύτητα της ηπατικής συμμετοχής. Η μητρική θνητότητα κυμαίνεται από 0% μέχρι 3,5% σε κέντρα με ανάλογη εμπειρία για την αντιμετώπισή του. Η νοσηρότητα στην μητέρα οφείλεται σε αιμορραγική διάθεση, πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, νεφρική, καρδιαγγειακή και ηπατική ανεπάρκεια. Το παιδί έχει μεγαλύτερο κίνδυνο από την μητέρα. Η περιγεννητική θνητότητα για το νεογνό κυμαίνεται από 3% μέχρι 23%. Τα

νεογνά κινδυνεύουν από προωρότητα, καθυστέρηση της ανάπτυξης και θρομβοπενία^{4, 15}.

Συχνά απαιτείται παρακολούθηση στην μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και στενή αιμοδυναμική υποστήριξη με αίμα, παράγοντες πήξης και φρέσκα κατεψυγμένα πλάσματα (FFP). Αν και το σύνδρομο HELLP θεωρείται μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία εν τούτοις η θεραπεία με πλασμαφαιρέσεις δεν έχει τεκμηριωθεί για τις περιπτώσεις προ του τοκετού^{16, 17}. Για την εμφάνιση του συνδρόμου μετά τον τοκετό θεωρείται ότι η πλασμαφαίρεση έχει καλά αποτελέσματα¹⁸. Πολλοί συνιστούν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοειδών που επιταχύνουν την ωριμότητα του εμβρύου. Ο τοκετός αποτελεί την θεραπεία του συνδρόμου. Απαιτείται προσοχή στην αξιολόγηση του εμβρύου καθώς αυτό μπορεί να μην αναπτύσσεται¹⁹. Γενικά θεωρείται ότι για κήσεις μεγαλύτερες των 32 εβδομάδων συνιστάται άμεση πρόκληση τοκετού. Η καισαρική τομή θεωρείται η ασφαλέστερη μέθοδος λόγω των επιπλοκών του νεογνού που προαναφέρθηκαν αλλά και των διαταραχών πήξης. Κήσεις μεταξύ των 24 και 32 εβδομάδων αξιολογούνται ατομικά και πιθανώς χορηγούνται κορτικοειδή και παρακολουθούνται, ενώ σε κήσεις μικρότερες των 24 εβδομάδων που έχουν δυσμενή πρόγνωση συνιστάται διακοπή της κύησης¹⁵.

Ρήξη και έμφρακτο ήπατος

Η ρήξη του ήπατος απαιτεί άμεση αντιμετώπιση. Είναι σπάνια, με συχνότητα 1 ανά 45.000-250.000 κήσεις²⁰. Το 80% των περιπτώσεων παρουσιάζεται σε γυναίκες με προεκλαμψία / εκλαμψία ή σύνδρομο HELLP. Έχει επίσης παρουσιασθεί σε γυναίκες με αδένωμα, αιμαγγίωμα ή απόστημα ήπατος ή οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης⁴. Το 82% των ασθενών είναι μεγαλύτερες (μέση ηλικία 32 ετών) και πολύτοκες²⁰.

Παρουσιάζεται κλινικά με οξύ κοιλιακό άλγος, ναυτία και εμέτους κατά την διάρκεια του τελευταίου τριμήνου ή εντός 24 ωρών μετά τον τοκετό. Ακολουθούν κοιλιακή διάταση λόγω αιμοπεριτόναιου και αιμορραγική καταπληξία. Συνήθως παρουσιάζεται στο δεξιό λοβό του ήπατος². Τα ηπατικά ένζυμα είναι αυξημένα και συνήθως υπάρχει θρομβοπενία με ή χωρίς διαταραχές της πήξης του αίματος. Χρήσιμος είναι ο απεικονιστικός έλεγχος όπου διαγιγνώσκεται υποκάψιο αιμάτωμα του ήπατος. Λόγω της βαρύτητας της κατάστασης για την μητέρα και το παιδί, μερικοί συνιστούν επί κλινικής υποψίας ρήξης του ήπατος άμεση επέμβαση με ερευνητική λαπαροτομία χωρίς προηγούμενο απεικονιστικό έλεγχο αφού και μικρή καθυστέρηση μπορεί να αποβεί μοιραία για την μητέρα ή /και το νεογνό²¹.

Η μητρική θνητότητα είναι υψηλή 50-75% και η εμβρυική περίπου 60%^{4, 20}. Η επιβίωση εξαρτάται από την

έγκαιρη διάγνωση και την άμεση αντιμετώπιση που συνίσταται σε καισαρική τομή και αιμόσταση του ήπατος η οποία πραγματοποιείται συνήθως χειρουργικά αλλά μπορεί να γίνει και αγγειογραφικά με εμβολισμό.

Μία άλλη επιπλοκή συσχετιζόμενη με την προεκλαμψία είναι το ηπατικό έμφρακτο. Εμφανίζεται συνήθως στον αριστερό λοβό του ήπατος. Οι ασθενείς εμφανίζουν αναιμία, πυρετό και λευκοκυττάρωση με σημαντική αύξηση των ALT. Μπορεί να απορροφηθεί ή να καταλήξει σε ηπατική ανεπάρκεια².

Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης

Είναι μία σπάνια δυνητικά θανατηφόρα διαταραχή που παρουσιάζεται στο 3^ο τρίμηνο της κύησης συνήθως μεταξύ της 32^{ης} και της 38^{ης} εβδομάδος. Η επίπτωσή του έχει υπολογισθεί σε 1 ανά 6692 κήσεις. Συνήθως παρουσιάζεται σε πρωτότοκες, πολύδυμες κήσεις και άρρενα έμβρυα²².

Η συμπτωματολογία του οξέος λιπώδους ήπατος της κύησης (ΟΛΗΚ) περιλαμβάνει ναυτία ή έμετο (76%), κοιλιακό άλγος (43%), ανορεξία (21%) και ίκτερο (16%) ο οποίος ακολουθεί μετά από 2 εβδομάδες από τα αρχικά συμπτώματα²³. Στο παρελθόν ο ίκτερος αποτελούσε σύνθητες σύμπτωμα. Τα τελευταία όμως χρόνια λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και της άμεσης πρόκλησης τοκετού συνήθως οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν ίκτερο². Μερικές φορές το ΟΛΗΚ συνυπάρχει με προεκλαμψία. Σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις είναι η ηπατική ανεπάρκεια με αιμορραγική διάθεση, εγκεφαλοπάθεια ή ασκτική συλλογή και η νεφρική συμμετοχή με ολιγουρία ή ανουρία. Πολυουρία και πολυδιψία συναντώνται στο 5% των περιπτώσεων και μπορεί να συσχετίζονται με άποιο διαβήτη²³.

Εργαστηριακά οι ALT είναι αυξημένες αλλά όχι στα επίπεδα της οξείας ηπατίτιδας. Η χολερυθρίνη σπανίως υπερβαίνει τα 10mg/dl (Πιν. 3). Η υπερουριχαιμία συμβαίνει στο 80% των περιπτώσεων λόγω μειωμένης νεφρικής κάθαρσης αλλά δεν είναι παθολογική του ΟΛΗΚ αφού μπορεί να υπάρχει και στη προεκλαμψία. Μπορεί να υπάρχουν διαταραχές πήξης ή ακόμη ΔΕΠ και διαταραχές μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, λευκοκυττάρωση, υπογλυκαιμία και αυξημένα επίπεδα αμμωνίας. Απεικονιστικά, το υπερηχογράφημα δείχνει αυξημένη ηχογένεια²⁴ ενώ η αξονική τομογραφία ήπατος δείχνει χαμηλότερη πυκνότητα από την συνήθη²⁵. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι τα ευρήματα των απεικονιστικών μεθόδων μπορεί να είναι φυσιολογικά σε αρκετές περιπτώσεις.

Η βιοψία ήπατος δεν είναι απαραίτητη παρά μόνο σε άτυπες περιπτώσεις και όταν τα απεικονιστικά ευρήματα δεν βοηθούν. Ιστολογικά το ήπαρ παρουσιάζει μικροφυ-

σαλιδώδη εμφάνιση των ηπατοκυττάρων. Οι μικροφυσάλιδες βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα και περιβάλλουν τον πυρήνα. Η μικροφυσάλιδώδης λιπώδης διήθηση είναι περισσότερο εμφανής στις ζώνες 2 και 3 του ηπατικού λοβίου²². Ανάλυση του ενδοηπατικού λίπους έδειξε ότι αυτό αποτελείται από ελεύθερα λιπαρά οξέα και όχι από τριγλυκερίδια όπως στις συνήθεις περιπτώσεις στεάτωσης. Αλλα ευρήματα συμβατά με χολόσταση είναι τα βύσματα και οι εναποθέσεις χολής στα ηπατοκύτταρα. Υπάρχει ελαφρά φλεγμονώδης διήθηση στο 50% των περιπτώσεων²².

Το ΟΛΗΚ ανήκει στην κατηγορία των νόσων με μικροφυσάλιδώδη λιπώδη διήθηση όπως το σύνδρομο Reye, η τοξική επίδραση του βαλπροϊκού νατρίου και της τετρακυκλίνης και οι συγγενείς ανωμαλίες του κύκλου της ουρίας. Θεωρείται ότι οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργικότητας των ενζύμων της βήτα-οξειδωσης των λιπαρών οξέων που γίνεται στα μιτοχόνδρια^{22, 26}.

Προ του 1970 η νόσος είχε δυσμενή πρόγνωση με θνητότητα 92%. Σήμερα λόγω της δυνατότητας έγκαιρης διάγνωσης και άμεσης αντιμετώπισης με διακοπή της κύησης ή πρόκλησης τοκετού (κατά περίπτωση), η επιβίωση της μητέρας ανέρχεται σε σχεδόν 100%⁴. Η θνητότητα του νεογνού είναι περίπου 6-7% λόγω ενδομήτριου θανάτου. Η νόσος μπορεί να υποτροπιάσει σε επόμενες κύσεις²². Η καισαρική τομή δεν είναι απαραίτητη αλλά προτιμάται σε πολλές περιπτώσεις. Συνήθως απαιτείται εντατική παρακολούθηση και μετά τον τοκετό. Σπανίως είναι απαραίτητη η μεταμόσχευση ήπατος.

Διαταραχές του ήπατος που είναι παρούσες κατά τη σύλληψη

A. Κίρρωση

Η σύλληψη σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ίκτερο είναι σπάνια διότι όταν η νόσος είναι προχωρημένη, είτε οι ασθενείς είναι πέραν της ηλικίας αναπαραγωγής ή παρουσιάζουν δευτεροπαθή αμηνόρροια λόγω ορμονικών διαταραχών. Ωστόσο, αν τύχει και συλλάβουν γυναίκες με κίρρωση του ήπατος και στοιχεία ηπατικής ανεπάρκειας, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες πρόωρου τοκετού ή αυτομάτων αποβολών ή ενδομητρίου θανάτου. Κατά την διάρκεια της κύησης, στο 30-40% της ομάδας αυτής, η χολερυθρίνη και η αλκαλική φωσφατάση αυξάνονται αντανακλώντας την χολοστατική επίδραση της κύησης στο ήπαρ και επανέρχονται στα προ της κύησης επίπεδα μετά τον τοκετό.

Η μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι υψηλές στην ομάδα αυτή. Οι θάνατοι αποδίδονται στις συνήθεις

αιτίες θνησιμότητας της κίρρωσης. Σε ασθενείς με κίρρους οισοφάγου, ο κίνδυνος κίρροραγίας φαίνεται ότι είναι αυξημένος. Σε ασθενείς με κίρρωση, ο κίνδυνος κίρροραγίας ανέρχεται σε 20-27% αν αρχικά δεν διαπιστώνονται κίρσοι και σε 52-78%²⁵ αν οι κίρσοι διαπιστώνονται εξ αρχής. Ο κίνδυνος κίρροραγίας αφορά συνήθως στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο, όπου αυξάνεται ο όγκος του αίματος και η πίεση στην κάτω κοίλη φλέβα. Σε περίπτωση αιμορραγίας, η μητρική θνητότητα είναι 18-50%^{26,27}. Μέθοδοι όπως η περίδεση των κίρσων ή η πυλαιοσυστηματική αναστόμωση θεωρούνται καλώς ανεκτές. Οι διασφαγιτικές ενδοηπατικές πυλαιοσυστηματικές ανοαστομώσεις (TIPSS - transjugular intrahepatic portosystemic shunts) μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε ανθεκτικές περιπτώσεις. Η αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής θεραπείας με περίδεση ή προπρανολόλη δεν έχει τεκμηριωθεί. Η βαζοπρεσίνη δεν συνιστάται γιατί προκαλεί αγγειόσπασμο του πλακούντα και το οκτρεοτίδιο δεν έχει δοκιμασθεί.

Δεν είναι γνωστό επίσης αν υπερέχει η καισαρική τομή έναντι του φυσιολογικού τοκετού αφού σ' αυτόν μπορεί να συμβεί αιμορραγία κατά το τοκετό ενώ στην καισαρική τομή ο κίνδυνος αναφέρεται σε αιμορραγία του κοιλιακού τοιχώματος από το παράπλευρο δίκτυο. Η σπιρονολακτόνη προδιαθέτει σε εμβρυικές διαταραχές και η προπρανολόλη στην μείωση ανάπτυξης του εμβρύου.

B. Ιογενείς Ηπατίτιδες

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και καλή ηπατική λειτουργία συνήθως δεν εμφανίζουν προβλήματα κατά την διάρκεια της κύησης. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β η/και δέλτα μπορεί να εμφανίσουν θεωρητικά παροξυσμό οξείας ηπατίτιδας επί χρονίας με εμφάνιση ίκτερου κατά την διάρκεια της κύησης. Συνήθως όμως η νόσος βρίσκεται σε ύφεση κατά την διάρκεια της κύησης. Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και ΗΒεΑg θετικό, η μετάδοση της ηπατίτιδας στο νεογνό συμβαίνει σε 90% των περιπτώσεων. Όταν η μητέρα έχει αντι-ΗΒε θετικό η μετάδοση συμβαίνει στο 10%. Συνιστάται και στις 2 περιπτώσεις χορήγηση άνοσης σφαιρίνης και εμβολιασμός του νεογνού για την ηπατίτιδα Β αμέσως μετά τον τοκετό. Η προφύλαξη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της κάθετης μετάδοσης της νόσου σε >90%. Σε περιπτώσεις με πολύ υψηλό ιικό φορτίο, η παραπάνω στρατηγική αποτυγχάνει στο 28% των περιπτώσεων. Η χορήγηση λαμβουδίνης κατά τον τελευταίο μήνα της κύησης μειώνει στο ήμισυ το ποσοστό αποτυχίας του εμβολιασμού²⁹. Η τελμπιβουδίνη και η τενοφοβίρη έχουν καταγραφεί από τον Εθνικό οργανισμό φαρμάκων των ΗΠΑ ως σχετικά ασφαλή για το έμβρυο με βαθμό τεκμηρίωσης Β ενώ η λαμβουδίνη και η εντεκαβίρη με βαθμό C³⁰. Τα περισ-

σότερα δεδομένα για την χορήγηση αντιικών φαρμάκων στο 1^ο τρίμηνο της κύησης υπάρχουν από την εθελοντική καταγραφή ασθενών που έλαβαν αντιρετροϊκή αγωγή και δεν έδειξαν τερατογόνες ιδιότητες στο νεογνό³¹. Από την καταγραφή των περιπτώσεων χορήγησης λαμβουδίνης και άλλων αντιικών φαρμάκων στο τελευταίο 3μηνο της κύησης δεν έχει προκύψει πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών στο έμβρυο. Ωστόσο τελικές συστάσεις επί του θέματος από έγκυρους Διεθνείς Οργανισμούς και Εταιρείες δεν υπάρχουν. Οι παραπάνω συστάσεις ισχύουν και για τις ασθενείς με συλλοίμωξη από ηπατίτιδα δέλτα. Η αμνιοκέντηση δεν απαγορεύεται σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β αφού ο κίνδυνος μετάδοσης στο έμβρυο είναι μηδαμινός³².

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και καλή ηπατική λειτουργία έχουν κύηση χωρίς επιπλοκές. Έχει παρατηρηθεί ότι κατά την διάρκεια της κύησης οι αμινοτρανσφεράσες υποχωρούν και το HCV RNA αυξάνεται. Έχει διαπιστωθεί ότι οι γυναίκες με χρόνια ηπατίτιδα C εμφανίζουν συχνότερα ΕΧΚ συγκριτικά με τις υπόλοιπες γυναίκες³³. Το ποσοστό της κάθετης μετάδοσης από μητέρα στο νεογνό κατά τον τοκετό ανέρχεται στο 8,5% και είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με συλλοίμωξη από HIV³⁴. Δεν φαίνεται ότι ο φυσιολογικός τοκετός έχει μεγαλύτερες πιθανότητες κάθετης μετάδοσης συγκριτικά με την καισαρική τομή ούτε υπάρχουν αντενδείξεις για θηλασμό σε γυναίκες με χρόνια ηπατίτιδα C.

Γ. Αυτοάνωση Ηπατίτιδα

Ασθενείς με αυτοάνωση ηπατίτιδα μπορεί να παρουσιάσουν αδυναμία να συλλάβουν προ της θεραπείας και να ξαναγίνουν γόνιμες όταν η νόσος τεθεί υπό έλεγχο με ανοσοκατασταλτική αγωγή. Κατά την κύηση δεν παρουσιάζουν επιπλοκές εάν η θεραπεία που λαμβάνουν συνεχισθεί. Φαίνεται ότι τα κορτικοειδή μπορούν να συνεχισθούν χωρίς προβλήματα κατά την διάρκεια της κύησης σε ασθενείς με αυτοάνωση ηπατίτιδα⁴. Η αζαθειοπρίνη έχει συσχετισθεί με προωρότητα, καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και νεογνική μυελοτοξικότητα³⁵. Ωστόσο εάν η νόσος έχει τεθεί υπό έλεγχο με την βοήθεια αζαθειοπρίνης δεν συνιστάται η διακοπή της³⁶ αφού ο κίνδυνος για την ασθενή και το έμβρυο είναι μεγαλύτερος κατά τις παροξύνσεις της νόσου, που θα συμβούν με την διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. Οπωσδήποτε, οι αποφάσεις για την συνέχιση ή την μείωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής πρέπει να λαμβάνονται με την φροντίδα και την επίβλεψη ειδικού Ηπατολόγου. Η νόσος μπορεί να παρουσιάσει παρόξυνση μετά τον τοκετό λόγω ανοσολογικής ενεργοποίησης ή και να εμφανισθεί για πρώτη φορά μετά τον τοκετό³⁷.

Δ. Νόσος του WILSON

Στις φυσιολογικές γυναίκες αλλά και σε αυτές με νόσο Wilson η σερουλοπλασμίνη και ο χαλκός αυξάνονται ιδίως στο 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση με D-πενικιλλαμίνη ή τριεντίνη, πρέπει να συνεχίζουν την αγωγή κατά την διάρκεια της κύησης αν και η D-πενικιλλαμίνη έχει ενοχοποιηθεί για τερατογόνες ιδιότητες. Φαίνεται ότι τα πράγματα είναι κάπως έτσι αφού από 153 κύσεις σε 111 γυναίκες με νόσο Wilson διαπιστώθηκαν 2 αποβολές, 3 πρόωροι τοκετοί, 1 νεογνό με χρωμοσωμική ανωμαλία και 1 με λυκόστομα⁽³⁸⁾. Ωστόσο η διακοπή της θεραπείας οδηγεί συνήθως σε βαριές υποτροπές της νόσου που μπορεί να αποβούν μοιραίες. Έτσι συνιστάται η θεραπεία να συνεχίζεται κατά την κύηση και οπωσδήποτε υπό την επίβλεψη ειδικού Ηπατολόγου.

Ασθενείς με σύνδρομο Dubin-Johnson και καλοήγη υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση (νόσος Summerskill) αναπτύσσουν συχνά ίκτερο κατά την διάρκεια της κύησης λόγω της χολόστασης που προκαλούν τα οιστρογόνα στο ήπαρ.

Ε. Κύηση μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Όπως αναφέραμε προηγουμένως, ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος έχουν αμηνόρροια και έλλειψη γονιμότητας. Ωστόσο, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, οι ορμονικές διαταραχές αποκαθίστανται εντός ολίγων εβδομάδων μέχρι 7 μηνών μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Σε καμιά περίπτωση δεν πρέπει να διακόπτονται τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μετά από την μεταμόσχευση αφού είναι απαραίτητα για την βιωσιμότητα του μοσχεύματος. Η κύηση μετά την μεταμόσχευση ήπατος είναι υψηλού κινδύνου αφού μόνο το 70% των κύσεων καταλήγουν ευνοϊκά. Οσον αφορά το κύημα τα ποσοστά επιπλοκών που έχουν καταγραφεί από 136 κύσεις είναι: 18% αποβολές, 36% πρόωροι τοκετοί, 31% γεννήσεις χαμηλού σωματικού βάρους νεογνών και 25% νεογνικές επιπλοκές³⁹. Οσον αφορά την μητέρα παρουσιάστηκαν πολλά ιατρικά προβλήματα όπως υπέρταση (40%), προεκλαμψία (25%), λοιμώξεις (30% συμπεριλαμβανομένου του CMV) και οξεία απόρριψη του μοσχεύματος (10%)³⁹.

Νόσοι του ήπατος και των χοληφόρων που παρουσιάζονται τυχαία και όχι αποκλειστικά στην κύηση

Δεν υπάρχει διαφορά στην πορεία και την πρόγνωση της οξείας ηπατίτιδας Α που συμβαίνει κατά την κύηση

από εκείνη που συμβαίνει μετά την κύηση. Η περιγεννητική μετάδοση είναι σπάνια και εκφράζει οριζόντια μετάδοση κατά τον τοκετό. Το εμβόλιο είναι ασφαλές κατά την κύηση και συνιστάται εμβολιασμός των εγκύων γυναικών που ταξιδεύουν σε ενδημικές περιοχές³². Εμβολιασμός και ανοσοσφαιρίνη πρέπει να χορηγούνται σε νεογνά ασθενών με οξεία νόσο.

Η κύηση δεν μεταβάλλει την φυσική ιστορία της νόσου και την πρόγνωση της οξείας ηπατίτιδας Β. Η οξεία ηπατίτιδα Β που παρουσιάζεται στο 3^ο τρίμηνο της κύησης έχει συχνότητα περιγεννητικής μετάδοσης στο νεογνό 70%, ενώ στο 2^ο τρίμηνο 10% και ελάχιστο στο 1^ο τρίμηνο. Συνιστάται να χορηγείται άνοση σφαιρίνη για την ηπατίτιδα Β και εμβολιασμός αμέσως μετά την γέννηση σε όλα τα νεογνά μητέρων που εμφανίζουν οξεία ηπατίτιδα Β κατά την διάρκεια της κύησης³².

Η οξεία ηπατίτις Ε, ενδημική στην Ινδία και την Μέση Ανατολή, έχει θνητότητα σε μη έγκυες γυναίκες 0,5-4%. Όμως η βαρύτητα της νόσου μεταβάλλεται στην κύηση. Εμφανίζεται ίκτερος 9 φορές πιο συχνά σε έγκυες, συγκριτικά με μη έγκυες γυναίκες. Οξεία ηπατίτιδα Ε στο 3^ο τρίμηνο της κύησης έχει θνητότητα 20-70% και ο θάνατος οφείλεται σε ανάπτυξη οξείας κεραυνοβόλου ηπατίτιδας στην μητέρα³². Η μετάδοση στο νεογνό γίνεται συνήθως περιγεννητικά αν και κατά την οξεία ηπατίτιδα Ε του 3^{ου} τριμήνου ανιχνεύεται ο ιός στον ομφάλιο λώρο⁴⁰. Η μεταδοτικότητα στο νεογνό είναι υψηλή στο 3^ο τρίμηνο και σε περίπτωση μετάδοσης η θνητότητα είναι σημαντική⁴¹. Συνιστάται σε έγκυες στο 2^ο και στο 3^ο τρίμηνο της κύησης να αποφεύγουν τα ταξίδια σε ενδημικές περιοχές.

Το σύνδρομο Budd-Chiari είναι η απόφραξη μιας ή περισσότερων ηπατικών φλεβών. Η κλινική συμπτωματολογία είναι κοιλιακό άλγος, ηπατομεγαλία, ασκίτης και ίκτερος. Η κύηση και τα αντισυλληπτικά ευθύνονται για το 20% των περιστατικών αυτής της κλινικής οντότητας. Η θρομβοφιλία που παρατηρείται στην κύηση σε συνδυασμό με κάποιον άλλο παράγοντα όπως προεκλαμψία και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, ευθύνονται για το σύνδρομο στην κύηση. Η μητρική θνητότητα στην οξεία έναρξη του συνδρόμου ανέρχεται σε 70%. Θεραπευτική παρέμβαση με πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις ή ακόμη και ηπατική μεταμόσχευση μπορεί να είναι απαραίτητη⁴.

Όπως προαναφέρθηκε, η κύηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την δημιουργία χολολίθων ιδιαίτερα από χοληστερόλη και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ικτέρου λόγω χοληδοχολιθίασης και οξείας χολαγγειίτιδας. Η συχνότητα είναι ανάλογη με τον αριθμό και τον ρυθμό των κυήσεων (μία γυναίκα 25 ετών με 4 κυήσεις έχει 12 φορές περισσότερες πιθανότητες για την δημιουργία χολολίθων από μια άλλη γυναίκα της ίδιας ηλικίας χωρίς παιδιά)⁴².

Αν και η ηπατίτις από ιό του απλού έρπητος Ι και ΙΙ

είναι σπάνια σε ανοσοεπαρκή άτομα, οι μισές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε εγκυμονούσες με ανώτερη περιγραφόμενη θνητότητα περί το 40%. Οι γυναίκες εμφανίζουν πυρετό από 4-14 ημέρες, συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης, και κοιλιακό άλγος ή άλγος ΔΕ υποχονδρίου. Οι τρανσαμινάσες είναι πολύ υψηλές (>1000 IU/L) και η χοληρυθρίνη χαμηλή (< 3 mg/dl). Η βιοψία ήπατος είναι διαγνωστική αφού παρουσιάζει αιμορραγική νέκρωση και τα χαρακτηριστικά «δίκην θαμβής υάλου» πυρηνικά έγκλειστα. Η θεραπεία με ασυκλοβίρη είναι απαραίτητη και αν τεθεί εγκαίρως σώζει την μητέρα και το κύημα⁴³.

Summary

Jaundice and pregnancy

A. Alexopoulou

Jaundice is not a normal finding during pregnancy. Prompt diagnosis of the underlying disease and therapeutic interventions should follow jaundice development in order to prevent complications of pregnancy. Liver disorders unique to pregnancy include hyperemesis gravidarum, intrahepatic cholestasis of pregnancy, acute fatty liver of pregnancy pre-eclampsia-eclampsia, HELLP syndrome and hepatic hemorrhage and rupture. Hyperemesis gravidarum, occurs in the first trimester and has a good prognosis. If vomiting is controlled and parenteral hydration is administered the hepatic dysfunction rapidly resolves. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a disease mainly of third trimester. The main clinical manifestation is pruritus while jaundice is apparent in 20% of cases. Prognosis for women is good but prognosis for the fetus is not as benign due to toxic effect of bile acids. Close fetal monitoring is recommended and babies should be delivered promptly if any signs of fetal distress or meconium passage are found. However, in the absence of fetal distress labor should be induced once fetal lung maturity is documented. Pre-eclampsia/elampsia develops in the third trimester, is characterized by the presence of the trilogy of hypertension, proteinuria and edema and it is not a primary liver disease but any organ system may involve. A substantial rate of affected women manifest some degree of liver damage ranging from mild hepatocellular disorder to hepatic rupture. HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) may accompany pre-eclampsia or fatty liver of pregnancy. It usually occurs in the third trimester but it may occur postpartum. It is characterized by microangiopathic hemolytic anemia and involves multiple organ systems. Hyperbilirubinemia, present in up to 42% of reported cases, is likely the result of a combination of hemolysis and liver

dysfunction. Maternal and especially fetal morbidity and mortality are high. Therapy is directed primarily at urgent delivery. Acute fatty liver of pregnancy is a rare and potentially fatal disease that appears during the third trimester of pregnancy. Its principal histologic feature is infiltration of hepatocytes with microvesicular fat. If prompt delivery is not undertaken patients develop jaundice. Both maternal and fetal mortality used to be high but have improved in recent series due to prompt diagnosis, delivery and appropriate management.

Patients with chronic liver disease usually have secondary amenorrhea or difficulty to conceive. When pregnancy is achieved usually runs uneventfully if the underlying liver disease is under control.

Βιβλιογραφία

1. Everson GT. Liver problems in pregnancy: Distinguishing normal from abnormal hepatic changes. *Medscape Women's Health* 1998; 3: 2.
2. Willner IR, Riely CA. Pregnancy. In: *The liver and systemic disease*. Gitlin N (ed). Churchill Livingstone New York 1997: 267-287.
3. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 835-845
4. Wolf JL. Liver Disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1996; 80:1167-1187.
5. Davidson K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sem Perinatol* 1998; 22: 104-111.
6. Gonzalez M, Reyes H, Arrese AM et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989;9:84-90.
7. Dalen E, Westerholm B. Occurrence of hepatic impairment in women jaundiced by oral contraceptives and in their mothers and sisters. *Acta Med Scand* 1994; 195:459-453.
8. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastro Clin North Am* 1992; 21: 905-921.
9. Rioseco A, Ivankowik M, Manzur A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. A retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890-895.
10. Floreani A, Paternoster D, Melis A et al. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: Preliminary results of a controlled trial. *Eur Obstet Gynecol Reprodol* 1996; 67: 109-113.
11. Antia FP. Liver in normal pregnancy, preeclampsia and eclampsia. *Lancet* 1958; ii:776-778.
12. Roberts J, Redman C. Pre-eclampsia more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 1447-1451.
13. Sibai B, Mohammed K, Usta I et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-1006.
14. Sullivan C, Magaan E, Perry KJ et al. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 940-943.
15. Saphier CJ, Repke JT. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a review of diagnosis and management. *Sem Perinatol* 1998; 22: 118-133.
16. Schwartz ML. Possible role for exchange plasmapheresis with fresh frozen plasma for maternal indications in selected cases of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1986; 68:136-139.
17. Martin JN, Perry KG, Roberts WE et al. Plasma exchange for preeclampsia: Unsuccessful antepartum utilization for severe preeclampsia with or without HELLP syndrome. *J Clin Apheresis* 1994; 9: 155-161.
18. Katz VL, Watson WJ, Thorp JM et al. Treatment of persistent postpartum HELLP syndrome with plasmapheresis. *Am J Perinatol* 1992; 9: 120-122.
19. Magann EF, Graves GR, Roberts WE et al. Corticosteroids for enhanced fetal lung maturation in patients with HELLP syndrome: Impact on neonates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993;33: 131-135.
20. Ralston SJ, Schwaitzberg SD. Liver hematoma and rupture in pregnancy. *Sem Perinatol* 1998; 22: 141-148.
21. Sherbahn R. Spontaneous ruptured subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. *J repro Med* 1996; 41:125-128.
22. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *Sem Perinatol* 1998; 22: 134-140.
23. Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 47-54.
24. Campillo B, Bernuau J, Witz MO et al. Ultrasonography in acute fatty liver of pregnancy. *Ann Intern Med* 1986; 105:383-384
25. Goodacre RL, Hunter DJ, Millward S et al. The diagnosis of acute fatty liver of pregnancy by computed tomography. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 680-682.

26. Sims H, Bracket JC, Powell CK et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *PNAS USA* 1995; 92:841-845.
27. Homburg R, Bayer I, Lurie B. Bleeding esophageal varices in pregnancy. *J Repro Med* 1988; 33:784-789.
28. Russel MA, Craigo SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. *Sem Perinatol* 1998; 22: 156-165.
29. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2003;10:294-7.
30. Tran TT. *Cleve Clin J Med* 2009;76(Suppl.3):S25-S29
31. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989–31 January 2009. Wilmington, NC: Registry Coordinating Centre, 2009. Available at: <http://www.APRegistry.com>
32. Magriples U. Hepatitis in pregnancy. *Sem Perinatol* 1998; 22:112-117.
33. Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, Bellini P, Vergani P, Ghidini A. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:498-500.
34. Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi F, Ciana G, Fertz C, Alberico S, Campello C. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Med Virol.* 2002;67:137-42.
35. Casele HL, Laifer SA. Pregnancy after liver transplantation. *Sem Perinatol* 1998; 22: 149-155.
36. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut.* 2001;48:97-102.
37. Samuel D, Riordan S, Strasser S, Kurtovic J, Singh-Grewel I, Koorey D. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:622-4.
38. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology.* 2000;31:531-2.
39. Armenti VT, Herrine SK, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:671-85.
40. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995; 345: 1025-1026.
41. Khuroo MS, Samili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Vir Hep* 2003; 10:61.
42. Everson GT. Liver problems in pregnancy: Part 2, Managing of preexisting and pregnancy-induced liver disease. *Medscape Women's Health* 1998; 3: 3.
43. Klein NA, Mabie WC, Shaver DC, Latham PS, Adamec TA, Pinstein ML, Riely CA. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Two patients successfully treated with acyclovir. *Gastroenterology.* 1991;100:239-44.