

INTRAHEPATIČKA HOLESTAZA U TRUDNOĆI

AUTORI

Savić Ž.¹, Stojilković T.², Rankov O.², Vračarić V.¹, Jocić T.¹, Damjanov D.¹

¹ Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

² Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

SAŽETAK

Poremećaj testova funkcije jetre javlja se u 3-5% trudnoća, a uzroci su brojni, uključujući bolesti jetre koincidentne sa trudnoćom (najčešće virusne hepatitisne ili žučne kamence), kao i od ranije postojeće bolesti jetre. Pruritus se javlja u oko 23% trudnoća, ali samo mali deo trudnica koje imaju izražen svrab će imati obstetričku holestazu. Intrahepatička holestaza u trudnoći (ICP) je holestatski poremećaj koji se karakteriše svrabom koji se javlja u drugom ili trećem trimestru trudnoće, povišenjem serumskih transaminaza i žučnih kiselina, kao i spontanom povlačenjem simptoma i znakova tokom druge-treće nedelje posle porođaja. Incidenca u centralnoj i zapadnoj Evropi i severnoj Americi je 0,4-1%. Genetski i hormonalni faktori, kao i faktori okoline mogu doprineti patogenezi ICP. Intrahepatička holestaza u trudnoći povećava rizik prevremenog porođaja (19-60%), plodove vode prebojene mekonijumom (27%), fetalne bradikardije (14%), fetalnog distresa (22-41%) i gubitka ploda (0,4-4,1%), posebno kada je serumski nivo žučnih kiselina >40 µmol/L. Kod ICP postoji promena u serumskom profilu žučnih kiselina, uključujući značajan porast u koncentraciji holne kiseline i povećane konjugacije sa taurinom. Ursodeoksiholna kiselina (10-20 mg/kg/d) je danas prva terapijska linija u lečenju intrahepatičke holestaze u trudnoći. Porođaj se preporučuje u 37-38 nedelji kada se konstatuje zrelost pluća fetusa.

Ključne reči: Intrahepatička holestaza u trudnoći, testovi funkcije jetre, serumske žučne kiseline, fetalni, tretman

UVOD

Intrahepatička holestaza u trudnoći (Intrahepatic cholestasis of pregnancy - ICP) je holestatski poremećaj koji se karakteriše pruritusom, povećanjem serumskog nivoa žučnih kiselina i transaminaza, a javlja se u drugom ili trećem trimestru trudnoće, pri čemu se simptomi se povlače spontano unutar prve dve do tri nedelje posle porođaja [1].

Prvi opis ICP datira iz 1883. godine, kada je Ahlfeld opisao pruritus i žuticu kod trudnica u poslednjem trimestru trudnoće, što nestaje posle porođaja [2].

Etiologija ICP je asocirana sa hormonalnim, genetskim i egzogenim faktorima. Značajnost ženskih polnih hormona uočava se iz činjenice da se bolest najčešće javlja u trećem trimestru trudnoće kada nivo estrogena dostiže svoj maksimum, kao i da je češća izraženost u blizanačkim trudnoćama i kod trojki zbog većeg nivoa estrogena. Kapacitet jetre tokom trudnoće postaje insuficijentan da metabolizuje velike količine placentalnih hormona. Sintaza progesterona tokom ICP ostaje na normalnom nivou, ali su detektovani povišeni plazma nivoi sulfatnih progesteronskih metabolita. Bolest može biti precipitirana i primenom progesterona u trećem trimestru trudnoće [1,3,4].

Genetski faktori podrazumevaju mutaciju u genima koji kodiraju hepatobilijarne transportne proteine sa njihovom konsekvantnom insuficijencijom. U jednom od

šest slučajeva ICP je familijarna bolest i u takvim slučajevima se uvek vraća u narednim trudnoćama [1,4].

Egzogeni faktori su: geografske varijacije, sezonske varijacije i dijetarni faktori.

Geografski uticaj se prvenstveno odnosi na epidemiološke karakteristike: Bolivija (dominantno Aimara Indijanci) i Čile (dominantno Araucanos Indijanci) su do 1975. godine imali incidencu 14% svih trudnoća, ali je postepeno padala do aktuelnih 2%, koliko je i u Skandinaviji i Baltičkim zemljama, dok je u ostalim regijama Evrope, Aziji, severnoj Americi i Australiji, incidenca manja od 1% (0,1-1%). Bolest se češće ispoljava u zimskim mesecima. Pretpostavlja se da u njenom nastanku ima ulogu deficit selen koji deluje protiv oksidativnog stresa izazvanog dejstvom žučnih kiselina i estrogena [1,5].

CILJ RADA

Cilj rada je da se ukaže na multifaktorijalne uzroke i širok spektar kliničke slike intrahepatičke holestaze u trudnoći, kao i na značajnost njenog preplitanja sa drugim (prvenstveno genetski uslovljenim) holestatskim bolestima u medicini, sa prioritarnim osvrtom na ovaj problem u okviru obstetricije.

INTRAHEPATIČKA HOLESTAZA U TRUDNOĆI KAO DEO PALETE BOLESTI JETRE VEZANIH ZA TRUDNOĆU

Abnormalni testovi jetre se javljaju u 3-5% trudnoća, sa različitim uzrocima. Iako retko, svaka bolest jetre može koincidirati sa trudnoćom kao što i trudnoća može nastati kod bolesnice sa preegzistirajućom bolešću jetre. Ipak, najviše poremećaja funkcije jetre u trudnoći je vezano za samu trudnoću i uzrokovano jednom od pet bolesti jetre koje se javljaju isključivo u trudnoći [6].

Bolesti jetre koje se javljaju isključivo u trudnoći:

- Hyperemesis gravidarum (HG) - intraktabilno povraćanje u prvom trimestru trudnoće (između 4 i 10 nedelje). U 50% obolelih žena se zapaža disfunkcija jetre sa transaminazama povećanim i do 20 x, a ponekad i ispoljavanjem žutice

- Intrahepatička holestaza u trudnoći (Intrahepatic cholestasis of pregnancy-ICP)

- Preeclampsia

- HELLP sindrom (H-hemolysis, EL-elevated liver tests, LP-low platelet count, odnosno: hemoliza, povišeni testovi funkcije jetre i sniženi trombociti)

- Akutna masna jetra u trudnoći (Acute fatty liver of pregnancy - AFLP). Karakteriše je mikrovezikularna masna infiltracija jetre koja rezultuje hepatičkom insuficijencijom i encefalopatijom.

Svaka od ovih bolesti ima karakteristično vreme javljanja u odnosu na period trudnoće: HG u prvom trimestru, ICP u drugoj polovini trudnoće, a poslednje tri u trećem trimestru, iako vreme ispoljavanja bolesti nije uvek tako jasno određeno. Najznačajnije diferencijalne dijagnoze akutne insuficijencije jetre u trećem trimestru trudnoće su: AFLP, HELLP i fulminantni virusni hepatitis.

Bolesti jetre koincidentne sa trudnoćom:

- akutni virusni hepatitisi (hepatitis A, B, C, D, E, Herpes simplex, Cytomegalo virus, Epstein-Barr virus) uzrok su 40% žutica kod trudnica u USA

- holelitijaza i bolest bilijarnog stabla

Preegzistirajuće bolesti jetre u trudnoći:

- autoimuni hepatitis

- holestatske bolesti jetre (primarna bilijarna ciroza - PBC, primarni sklerozirajući holangitis - PSC)

- metaboličke bolesti jetre (Wilsonova bolest, hemohromatoza)

- ciroza jetre, kada je vrlo komplikovan tok trudnoće sa najvećim rizikom od variksnog krvarenja (20-25%) naročito u trećem trimestru ili tokom samog porođaja, kao i sa svim ostalim mogućim komplikacijama bolesti

- trudnoća kod bolesnica sa transplantiranom jetrom - moguća je kod stabilnih bolesnica posle prve dve godine od transplantacije. Povećan je fetalni rizik od prematuriteta i dismaturiteta, a postoji i izvestan rizik od akutnog celularnog odbacivanja grafta [6].

INTRAHEPATIČKA HOLESTAZA U TRUDNOĆI KAO DEO PALETE FAMILIJARNE INTRAHEPATIČKE HOLESTAZE

Familijarna intrahepatička holestaza je heterogena grupa autozomno recesivnih bolesti jetre koje se karakterišu intrahepatičkom holestazom, a na osnovu fenotipskih razlika dele se u tri grupe:

- progresivna familijarna intrahepatička holestaza (PFIC)

- benigna rekurentna intrahepatička holestaza (BRIC)

- intrahepatička holestaza u trudnoći (ICP) [7,8,9].

U hepatocitima postoje genetski enkodirani proteini, odnosno hepatokanalikularni transporteri, koji su esencijalni za normalnu ekskreciju žučnih kiselina, odnosno formiranje žuči.

ATP8B1 gen enkodira ATP8B1-P tip ATPaze (FIC 1 protein), fosfolipidni transporter, aminofosfolipid flipazu koja translocira fosfolipide kao što je fosfatidilserin od spoljašnjeg do unutrašnjeg sloja plazma membrane hepatocita. U slučaju njegovog deficita postoji asimetrična distribucija fosfolipida na kanalikularnoj membrani što smanjuje stabilnost ćelijske membrane i funkciju ostalih transmembranskih receptora. Mutacija u genu ATP8B1 dovodi do greške u sintezi proteina FIC 1, što dovodi do nastanka bolesti PFIC 1 i BRIC 1 [7,10,11].

Mutacija u genu ABCB11 dovodi do greške u sintezi eksportne pumpe za žučne soli (Bile salt export pump - BSEP). To je ATPaza koja aktivno transportuje konjugovane žučne soli u žučne kanalikule protivno velikom koncentracionom gradientu, na taj način generišući tok žuči. U slučaju deficita, kliničke karakteristike su BRIC 2, PFIC 2. Kod 1/3 ovih pacijenata javlja se holelitijaza verovatno uzrokovana niskom koncentracijom žučnih soli u žuči, što dovodi do supesaturacije žuči holesterolom [7,12].

Mutacija u genu ABCB4 (lociran na hromozomu 7q21) dovodi do greške u sintezi MDR 3 proteina (Multidrug resistance P-glycoprotein klase 3). To je ATP vezujući transporter, fosfolipid flopaza, koji uslovljava translokaciju fosfatidilholina od unutrašnjeg ka spoljašnjem listu kanalikularne membrane hepatocita gde je on dostupan ekstrakciji u kanalikularni lumen putem žučnih soli. Tako se formiraju mešane micle koje štite ćelijsku membranu okrenutu prema žučnim putevima od deterdžentskog dejstva žučnih soli. Smanjena ili nedostatna aktivnost MDR3 uzrokuje disbalans u primarnoj kompoziciji žučnih soli sa nedostatkom fosfatidilholina i konsekvantnim deterdžentskim dejstvom žučnih soli što dovodi do oštećenja kanalikularne mebrane na bilijarnom epitelu uključujući ćelijsku smrt i inflamaciju. Bolest kod homozigota je PFIC 3 [7,13,14].

Heterozigotne mutacije u ovom genu mogu uzrokovati predispoziciju za brojne druge bolesti jetre, kao što su bilijarna ciroza, holelitijaza (Low Phospholipid Associated Cholelithiasis Syndrome - LPAC) holesterolski konkrementi u žučnoj kesici sa simptomima pre 40-e godine, ali i intrahepatička mikrolitijaza sa rekurentnim bilijarnim simptomima uprkos holecistektomiji; tranzitorna neonatalna holestaza, lekovima uzrokovana holestaza, i konačno - intrahepatička holestaza u trudnoći [15].

Iako ređe, heterozigotne mutacije i u ostalim pomenutim genima, odnosno konsekvantne deficitne aktivnosti i drugih hepatobilijarnih transportera mogu biti asocirane sa intrahepatičkom holestazom u trudnoći. U ICP 16% bolesnica ima mutaciju ABCB4 gena, a svega 1% bolesnica sa ICP (u evropskoj populaciji) su heterozigoti za ATP8B1. Oko 30% bolesnica sa ICP ima povišen GGT (gama-glutamyl-transferazu) kao kod PFIC 3, što predstavlja razliku prema PFIC1 i PFIC2. Heterozigotno stanje za ABCB4 predstavlja genetsku predispoziciju za nastanak ICP, jer u stanju trudnoće dolazi do inadekvatne ABCB4 aktivnosti. Ako trudnica nema povećan GGT, bolest verovatno nije u vezi sa mutacijom gena.

U patogenezu ICP mogu biti uključene i mutacije gena za sintezu MRP2 (multi drug resistance associated protein) i farnesoid X receptora (FXR) koji je nuklearni hormonski receptor za žučne soli i preko kog se može povećati ekspresija ABCB4 gena. FXR (farnesoid x receptor) ima centralnu ulogu u hepatičkoj homeostazi žučnih kiselina. Ako je povećan nivo žučnih kiselina u hepatocitu FXR indukuje ekspresiju kanalikularnih transportera koji učestvuju u efluksu žučnih kiselina (BSEP), organskih anjona (MRP2) i fosfatidilholina (MDR3) u žuč, te se tako povećava ekskrecija žučnih kiselina. Takođe vrši represiju NTCP (Na tauroholat kotransportnog polipeptida) koji postoji u obliku dva homologa transportera koji učestvuju u reapsorpciji žučnih kiselina: prvi iz intestinalnog lumena i žučnih kanala (apikalna lokalizacija) a drugi preko bazolateralne membrane hepatocita, te se inhibira preuzimanje žučnih kiselina. Konačno, smanjuje aktivnost enzima koji učestvuju u sintezi žučnih kiselina (CYP7A1, CYP7b), te se inhibira njihova sinteza.

Sulfatni metaboliti progesterona redukuju Na zavisni i Na nezavisni inluks tauro-holne (primarne konjugovane žučne kiseline) u hepatocit, na bazi kompetitivne inhibicije NTCP-a (principalnog sinusoidalnog transportera žučnih kiselina) što dovodi do povećanja nivoa tauroholata u krvi. Smanjuju i efluks žučnih kiselina preko BSPa [3,16,17,18].

Lucena i saradnici su 2003. godine [19] prikazali slučaj bolesnice stare 47 godina koja je u adolescentnom periodu imala holelitijazu, potom za vreme obe trudnoće ICP, a u srednjoj životnoj dobi razvila je bilijarnu cirozu. Detektovana je mutacija MDR3 gena, koja je otkrivena i kod bolesnicine ćerke koja je takođe imala ICP, ali je zadržala povišen nivo GGT i ALP posle porođaja. Iako se bilijarna ciroza asocirana sa MDR3 deficijencijom tipično javlja pre 25-e godine života, u slučaju opisane bolesnice progresija bolesti je bila spora (relativno blaga MDR3 disfunkcija). Time se skreće pažnja da na ovaj genetski poremećaj ne treba sumnjati samo kod dece ili mladih ljudi sa povećanom GGT holestazom, nego i kod pacijenata srednje i starije životne dobi sa hroničnom idiopatskom holestazom, posebno u slučaju prethodnog postojanja ICP i/ili juvenilne holestaze.

Pregledom literature nalaze se i radovi u kojima je ispitivano zdravstveno stanje trudnica sa ICP u daljem životu, posle ICP, pri čemu je konstatovano su da su ove žene sklonije ozbiljnim bolestima jetre i bilijarnog stabla kao što su holelitijaze i holecistitisi, hloedoholitijaze, pankreatitisi, nealkoholni hepatitisi, hepatitis C i nealkoholne ciroze jetre [4,20,21].

KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA ICP

Svrab počinje između 25 i 32 nedelje trudnoće, ponekad i ranije, čak u prvom trimestru. Prvo se javlja na dlanovima i tabanima, potom zahvata celo telo, izraženi je noću. Nema kožnih promena sem ekzorijacija od češanja. Žutica se javlja u 10-25% bolesnica, oko 2-4 nedelje posle pojave svraba, mada u nekim slučajevima može biti i prvi simptom.

Transaminaze su najčešće blago povišene, ali mogu biti povećane i 10-20 x. Gornja granica referentnih vrednosti za ALT (alanin-amino-transferazu) je 20% niža nego kod žena koje nisu trudne. Bilirubin je diskretno povišen, prvenstveno direktan. Alkalna fosfataza (ALP) može biti i 7-10 x povišena, ali dijagnostički diskutabilna jer se fiziološki u trudnoći povećava 2-4 x. Povišenje GGT je

retko, u manje od 30% slučajeva (najviše do 4 x iznad gornje granice normale). Najspecifičniji i najsenzitivniji marker za ICP je nivo žučnih kiselina (ŽK) veći od 10 μ mol/l, pa sve do povećanja od 100x.

Kod bolesnica se može javiti subklinička steatoreja kao posledica malabsorpcije masti, koja može dovesti do deficita vitamina K što rezultira produženim protrombinskim vremenom i eventualnom postpartalnom hemoragijom. Kod bolesnica sa ICP je veća je učestalost formiranja žučnih kamenčića i holecistitisa nego kod normalne populacije trudnica.

Diferencijalno dijagnostički treba isključiti virusne hepatitise, holelitijazu i bilijarnu opstrukciju, primarne holestatske bolesti jetre (trudnoća je holestasko i pruritogeno stanje i može demaskirati preegzistirajuće, a do tada neprepoznate bolesti jetre kao što su PSC i PBC), alkoholni hepatitis i hepatitis izazvan lekovima.

Ove bolesti se moraju isključiti u bilo kom trimestru trudnoće. U prvom trimestru isključuje se HG, u trećem AFLP i HELLP sindrom [1,6].

Neki autori daju i više konfirmativne nivoe ŽK ($\geq 14\mu$ mol/l), ali predlažu kliničko praćenje trudnica sa ICP (uz laboratorijsko praćenje testove funkcije jetre) na dve do tri nedelje, pri čemu je neophodno rigorozno praćenje stanje ploda (intrapartalni fetalni monitoring): nedeljno biofizički profil, odnosno dva puta nedeljno posle 37-e nedelje gestacije [22]. Neželjeni ishod trudnoće i fetalne komplikacije mogu očekivati kod serumskog nivoa ŽK $>40\mu$ mol/l [23].

U svakom slučaju princip zbrinjavanja ICP uključuje rano prepoznavanje stanja, regularno kliničko i biohemijsko praćenje i indukciju porođaja u 37-38 nedelji trudnoće. Laboratorijske analize se obično rade jednom nedeljno, a ŽK na četiri nedelje ili češće. Praćenje stanja ploda podrazumeva kardiokografiju (CTG) jednom nedeljno, u trajanju od 30 do 40 minuta, kao i ultrazvučni pregled: biometrija na dve nedelje, merenje protoka krvi kroz arterije pupčanika Color Dopplerom (AU Doppler) i procena količine amniotske tečnosti (Amniotic Fluid Index - AFI) jednom nedeljno. Porođaj se planira između 37 i 38 gestacijske nedelje.

ŽK penetriraju duboko u placentu i pupčanu vrpcu uzrokujući vazokonstrikciju umbilikalnih krvnih sudova i akutnu anoksiju ploda. Placentalna perfuzija se smanjuje zbog akumulacije ŽK u vaskulaturi placente [24,25,26].

ŽK lako prolaze kroz placentu u fetalne kompartmane i amniotsku tečnost. Obično je veća koncentracija ŽK u serumu fetusa, nego u serumu majke, tako da je glavni transfer ŽK kroz placentu vektorski, što je u ICP poremećeno i dovodi do nagomilavanja ŽK u krvi fetusa. ŽK u krvi majke preko 50 μ mol/l, ili preko 25 μ mol/l u krvi pupčane vrpce ploda mogu dovesti do iznenadne smrti ploda [27].

Kod povećanja serumskog nivoa ŽK zapažen je porast uterine kontraktilnosti što je udruženo sa incidentom spontanih prevremenih porođaja U placenti trudnica sa ICP otkrivena je smanjena aktivnost metaboličkih sistema za steroide i ksenobiotike [28].

U odnosu na kompoziciju pula ŽK, u ICP je holna kiselina više povećana u odnosu na henodeoksiholnu. Sastav serumskih žučnih kiselina kod ICP je sa dominacijom hidrofobnih. Gornja referenca za holnu i henodeoksiholnu kiselinu kod zdravih trudnica varira od 1,5 do 4,2 μ mol/l. Tokom ICP nivo holne kiseline može porasti i do 170 μ mol/l, a nivo henodeoksiholne je uvek za 3-4 x manji od nivoa holne. Tauroholna kiselina je predomi-

nantna i učestvuje sa 38% u pulu ukupnih ŽK u ICP, komparirano sa 23% učešća glikoholne kiseline. Postoji ekscisivna konjugacija sa taurinom (glicin/taurin odnos je oko 0,8 u ICP, a oko 1,4 kod normalnih trudnoća). Eksperimentalno je dokazano da tauroholna kiselina uzrokuje smanjenje brzine kontrakcija kardiomiocita pacova, i gubitak u sinhronizaciji otkucaja, što potkrepljuje navedenu ulogu povišenja ŽK u nagloj smrti ploda [29,30,31,32,33].

ISHOD ICP

Bolest po majku prolazi bez posledica i tegobe regradiraju posle porođaja. Međutim, u odnosu na plod posledice mogu biti značajne, stoga je neophodan intenzivan fetalni monitoring (kardiotokografija, serijski ultrazvučni pregledi za fetalnu biometriju i volumen amniotske tečnosti, Doppler velocimetrija umbilikalne arterije) [34].

Učestalost javljanja komplikacija je sledeća:

- prevremeni porođaj (19-60%)
- mekonijumom prebojena plodova voda (do 27%)
- fetalna bradikardija (do 14%)
- fetalni distress (22-41%)
- intrauterina smrt ploda (0,4-4,1%) [1], mada se za poslednju komplikaciju navodi i mnogo manja učestalost, 0,75-1,6% [1,23].

U ranijim radovima se u ICP intrauterina smrt ploda navodila i do 35%, ali i vrlo visoka incidenca kliničkih markera intrauterine asfiksije kao što je mekonijumom prebojena plodova voda (25-45%). In vitro ŽK indukuju kontrakciju horionskih vena placente, što podupire hipotezu da ŽK prisutne u visokim koncentracijama u mekonijumu mogu indukovati spazam horionskih krvnih sudova i time izazvati akutnu fetalnu asfiksiju smanjujući fetoplacentalni protok krvi. Mekonijum direktno toksično deluje i na krvne sudove pupčane vrpce [35]. Visoka koncentracija ŽK (preko 40 μ mol/l) smanjuje formiranje surfaktanta i oštećuje maturaciju fetalnih pluća [36,37]. Autopsijama mrtvorodenčadi uočavaju se znaci akutne anoksije sa serozalnim i pulmonalnim petehijalnim krvarenjima bez intrauterine retardacije rasta [38,39].

Osetljivost miometrija na oksitocin kod zdravih žena povećava se nakon inkubacije sa holnom kiselinom [40,41].

Eksperimentalno je dokazano da ŽK povećavaju motilitet kolona i pasažu mekonijuma. Infuzija holne kiseline kod fetusa jaganjaca stimuliše motilitet kolona povećavajući incidencu pasaže mekonijuma [42,43].

Verovatnoća prevremenog porođaja, asfiksičnih incidenata ploda, mekonijumom prebojene plodove vode i zelene obojenosti placente i membrana raste za 1-2% za svaki dodatni μ mol/l ŽK., pri čemu verovatnoća prevremenog porođaja, asfiksičnih incidenata i zelene prebojenosti placente i membrana ne raste dok nivo ŽK ne pređe 40 mikromol/l, a verovatnoća mekonijumom obojene plodove vode počinje da raste kada nivo ŽK pređe 20 μ mol/l [23].

TERAPIJA ICP

- Ukidanje egzogenog progesterona.
- Ursodeoksiholna kiselina (UDC) 10-15 mg/kg TT (čak i veće doze 1,5-2g/dan). UDCA je hidrofilna ŽK i pruža zaštitu od ćelijske ozlede hidrofobnim ŽK. Ima efekat u imunomodulaciji, deluje citoprotektivno prevenirajući apoptozu. Ima holeretičko dejstvo i stimuliše jetru da metaboliše i izlučuje potencijalno hepatotoksične supstance. Inhibira intestinalnu apsorpciju citotoksičnih ŽK. Obnavlja sposobnost placente da sprovodi vektorski transfer ŽK i na taj način sprečava nagomilavanje ŽK u fetalnim kompartmanima. Sprečava strukturalne alteracije trofoblasta indukovane holestazom majke. Stimuliše ekspresiju kanalikularnih transportnih proteina [44,45,46,47].
- Deksametazon (12mg/dan, tokom dva dana) ima pozitivni efekat na sazrevanje pluća fetusa, ali je slabije aktivan u redukciji pruritusa. Može se primeniti i bethametazon 12mg/dan. Lekovi se daju samo do 34-ene nedelje gestacije, ukoliko ima potrebe da se trudnoća završi ranije.
- S-adenosyl-L-methionine slabije efektivan, ali može imati doprinosni aditivni efekat deluje tako što je uključen u sintezu fosfatidilholina u jetri i štiti od hormonski izazvane holestaze
- Indukcija porođaja po sazrevanju pluća fetusa.

ZAKLJUČAK

Sa aspekta opstetricije dijagnostikovana ICP predstavlja značajan problem prvenstveno zbog potencijalnih fetalnih komplikacija. Sa hepatološkog aspekta značajna je diferencijalna dijagnoza ove bolesti u smislu bolesti jetre koincidentnih sa trudnoćom, kao i preegzistirajućih hepatoloških oboljenja. Konačno, neophodno je i dobro poznavanje preplitanja ove bolesti sa ostalim sindromima intrahepatičke holestaze, prvenstveno u svetlu primarno genetskih poremećaja. Potrebno je imati u vidu i mogućnost postojanja ekstrahepatičke holestaze, odnosno bolesti bilijarnog stabla.

LITERATURA

1. Pustl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2:26
2. Ahlfeld F: Berichte und Arbeiten aus der geburtshilflich-gynaekologischen Klinik zu Giessen 1881-1882. Leipzig, Grunow FW; 1883:l 48.
3. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lovgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwole O, Jamaludin NA, Ravat S, Nikolova V, Chambers J, Selden C, Rees M, Marschall HU, Parker MG, Williamson C. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Levels of Sulfated Progesterone Metabolites Inhibit Farnesoid X Receptor Resulting in a Cholestatic Phenotype. HEPATOLOGY 2013; 57:716-726.

4. Turunen K, Molsa A, Helander K, Sumanen M, Mattila K. Health history after intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2012 Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology 91 (2012) 679-685.
5. Reyes H, Ba´ez ME, Gonza´lez MC, Herna´ndez I, Palma J, Ribalta 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; 32:542-549
6. Hay JE. Liver Disease in Pregnancy. *HEPATOLOGY* 2008; 47:1067-1076.
7. Van der Woerd WL, van Mil SWC, Stapelbroek JM, Klomp LWJ, van de Graaf SFJ, Houwen RHJ. Familial cholestasis: Progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010; 24:541-553
8. Van Mil SW, Houwen RH, Klomp LW. Genetics of familial intrahepatic cholestasis syndromes. *J Med Genet* 2005; 42: 449-63.
9. Van Mil SW, Klomp LW, Bull LN, Houwen RH. FIC1 disease: a spectrum of intrahepatic cholestatic disorders. *Semin Liver Dis* 2001; 21:535-44.
10. Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, Baharloo S, DeYoung JA, Freimer NB, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. *Hepatology* 1997; 26:155-64.
11. Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, Pawlikowska L, Strautnieks SS, van Eijk MJ, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004; 40:27-38.
12. Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, Cebecauerová D, Rayner A, Dutton L, et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 2008; 134:1203-14.
13. Oude Elferink RP, Paulusma CC. Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein). *Pflugers Arch* 2007; 453:601-10.
14. Gonzales E, Davit-Spraul A, Baussan C, Buffet C, Maurice M, Jacquemin E. Liver diseases related to MDR3 (ABCB4) gene deficiency. *Front Biosci* 2009; 14:4242-56.
15. Sundaram SS, Sokol RJ. The multiple facets of ABCB4 (MDR3) deficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007; 10(6):495-503.
16. Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006; 44:1150-7.
17. Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheik Abdul Kadir SH, Selden C, Romero MR, Rees M, et al. Inhibition of Na⁺-taurocholate co-transporting polypeptide mediated bile acid transport by cholestatic sulphated progesterone metabolites. *J Biol Chem* 2010; 285:16504-12.
18. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:100-3.
19. Lucena JF, J. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Garcia-Foncillas J, Zabalegui N, Sola J, Herraiz M, Medina JF, Prieto J. A Multidrug Resistance 3 Gene Mutation Causing Cholelithiasis, Cholestasis of Pregnancy, and Adulthood Biliary Cirrhosis *GASTROENTEROLOGY* 2003;124:1037-1042.
20. Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003; 52:1025-9.
21. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomaki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology*. 2006; 43:723-8.
22. Al Shobaili HA, Hamed HO, Al Robaee A, Alzolibani AA, Amin AF, Ahmad SR. Obstetrical and fetal outcomes of a new management strategy in patients with intra-hepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283:1219-1225.
23. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40:467-474.
24. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-2066.
25. Sepu´lveda WH, Gonza´lez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42:211-215.
26. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976; 1:870-872.
27. Dora Brites. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Annals of hepatology* 2002; 1(1): 20-28.
28. Pasanen M, Helin-Martikainen HL, Pelkonen O, Kirkinen P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy impairs the activities of human placental xenobiotic and steroid metabolizing enzymes in vitro. *Placenta* 1997;18:37-41.
29. Castano G, Lucangioli S, Sookoian S, Mesquida M, Lemberg A, Di Scala M, Franchi P, Carducci C, Tripodi V: Bile acid profiles by capillary electrophoresis in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110:459-465
30. Brites D, Rodrigues CM, van-Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 31-8.
31. Laatikainen T, Lehtonen P, Hesso A. Biliary bile acids in uncomplicated pregnancy and in cholestasis of pregnancy. *Clin Chim Acta* 1978; 85: 145-50.
32. Bacq Y, Myara A, Brechot MC, Hamon C, Studer E, Trivin F, Metman EH. Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1995; 22: 66-70.

33. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci* 2001; 100:363-9.
34. Saleh M, Abdo K. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG* 2007; 114:99-103.
35. Johnston WG, Baskett TF. Obstetric cholestasis. A 14 year review. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:299-301.
36. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280:975-979
37. Zecca E, De Luca D, Barbato G, Marras M, Tiberi E, Romagnoli C. Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Early Hum Dev* 2008; 84:337-341.
38. Mullally BA, Hansen WF: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:47-52.
39. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B: Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976, 1:870-872.
40. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC: Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:577-582.
41. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:581-582.
42. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ: Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:23-26.
43. Falconer JD, Smith AN, Eastwood MA. The effects of bile acids on colonic motility in the rabbit. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1980; 65:135-144
44. Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliveira N, Marin JJ. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998; 28: 829-39.
45. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42:1399-1405.
46. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Reyes H, Sedano M, Toha D, Silva JJ: Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005; 25:548-554.
47. Poupon R: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. *Liver Int* 2005, 25:467-468.

ENGLISH

INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN PREGNANCY

Savić Ž.¹, Stojilković T.², Rankov O.², Vračarić V.¹, Jocić T.¹, Damjanov D.¹

¹ Department of Gastroenterology and Hepatology, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad

² Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad

SUMMARY

Abnormal liver function tests occur in 3-5% of pregnancies, with many potential causes, including coincidental liver disease (most commonly viral hepatitis or gallstones) and underlying chronic liver disease. Pruritus in pregnancy is common, affecting 23% of pregnancies, of which a small proportion will have obstetric cholestasis. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a cholestatic disorder characterized by pruritus with onset in the second or third trimester of pregnancy, elevated serum aminotransferases and bile acid levels, and spontaneous relief of signs and symptoms within two to three weeks after delivery. ICP is observed in 0.4-1% of pregnancies in most areas of Central and Western Europe and North America. Genetic and hormonal factors, but also environmental factors may contribute to the pathogenesis of ICP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy increases the risk of preterm delivery (19-60%), meconium staining of amniotic fluid (27%), fetal bradycardia (14%), fetal distress (22-41%), and fetal loss (0.4-4.1%), particularly when associated with fasting serum bile acid levels >40 μmol/L. Important ICP-induced changes in serum profiles of amidated bile acids were observed, involving both a marked increase in cholic acid concentration and a shift towards a higher proportion of taurine-conjugated species. Ursodeoxycholic acid (10-20 mg/kg/d) is today regarded as the first line treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Delivery has been recommended in the 37-38th week when lung maturity has been established.

Key words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, liver function tests, serum bile acids, fetal, treatment