

## COLESTAZA INTRAHEPATICĂ ÎN SARCINĂ

Nicolae PROCA,

disciplina Gastroenterologie și Hepatologie, Clinica Medicală nr. 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

## Summary

**Intrahepatic cholestasis of pregnancy**

*intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a pregnancy-specific liver disorder characterized by maternal pruritus in the third trimester, raised serum bile acids and increased rates of adverse fetal outcomes. The etiology of ICP is complex and not fully understood, but it is likely to result from the cholestatic effects of reproductive hormones and their metabolites in genetically susceptible women. Equally unclear are the mechanisms by which the fetal complications occur. This article reviews the epidemiology, clinical features, diagnosis, etiology and management of ICP.*

**Keywords:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy, maternal pruritus, serum bile acids.

## Резюме

**Внутрипеченочный холестаз беременных**

*Внутрипеченочный холестаз беременных называют также доброкачественным рецидивирующим холестазом беременности или зудом беременных. Этиология внутрипеченочного холестаза беременных неизвестна, заболевание проявляется обычно в третьем триместре беременности. Как правило, у матери заболевание протекает доброкачественно, однако при этом повышен риск преждевременных родов, мертворождения и развития патологических состояний плода. Холестаз рецидивирует при последующих беременностях и часто носит семейный характер. Применение урсодеоокси-холевой кислоты в III-м триместре беременности не только облегчает зуд и улучшает состояние матери, не вызывая при этом побочных эффектов, но и существенно улучшает прогноз для плода. В данной статье обсуждаем патогенетические механизмы клинических проявлений и, отталкиваясь от них, рассматриваем возможные подходы к лечению.*

**Ключевые слова:** внутрипеченочный холестаз беременных, зуд беременных, урсодеооксихолевая кислота.

## Introducere

Deși primele comunicări despre sindromul de coleastă la gravide au apărut cu 100 de ani în urmă, totuși până acum lipsesc teoriile unice despre etiologia și patogenia hepatozei colestatice în sarcină. Semnificația cunoașterii acestei afecțiuni constă în asocierea ei cu riscuri fetale precum nașterea prematură, mortalitatea fetală perinatală și stresul fetal. Această asociere face necesară cooperarea

interdisciplinară – între medicii-dermatologi, gastroenterologi, obstetricieni și pediatri. Scopul acestui articol este de a sublinia caracteristicile clinice, de laborator și managementul colestaței intrahepatice de sarcină, în vederea evitării riscurilor fetale.

Icterul la gravide cel mai des este determinat de patologia hepatică – de icterul hepatic, mai rar subhepatic și suprahepatic.

Icterul la gravide se poate diviza în 2 grupe mari: I grupă – icterul determinat de patologia sarcinii:

- colestaza intrahepatică la gravide,
- distrofia lipidică acută la gravide,
- icterul pe fond de gestoază,
- icterul cu vome excesive a gravidelor.

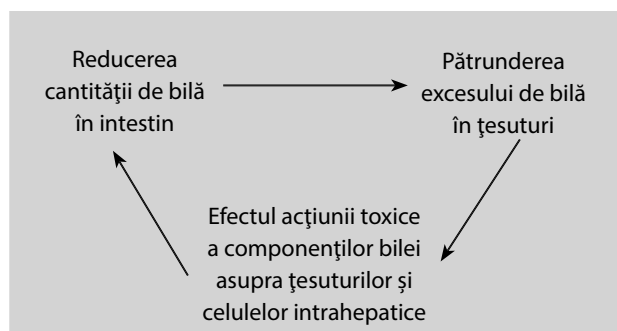
II grupă – icterul determinat de patologii concomitente:

- hepatitele acute virale (A, B, C, D, E, Epstein Bar, herpes tipurile I și II, citomegalovirus),
- hepatitele medicamentoase,
- hepatitele toxice, etanolice,
- obstrucția căilor biliare (icter mecanic),
- unele infecții bacteriene,
- unele infecții parazitare,
- sepsis,
- bolile cronice hepatice de diferită etiologie,
- anemiile hemolitice,
- hiperbilirubinemiile familiale nehemolitice ș.a.

Colestaza intrahepatică în sarcină este a doua cauză (după hepatitele acute virale) de apariție a icterului la gravide; ea are câteva sinonime: *pruritul gravidelor, hepatoza colestatică la gravide, colestaza recidivantă benignă la gravide, icterul idiopatic la gravide.*

Conform nomenclatorului de clasificări (revizia a X-a), colestaza intrahepatică în sarcină se încadrează în grupa O26.6. *Afectarea hepatică în sarcină, naștere și postnatală.*

Simptomele colestaței în sarcină pentru prima dată au fost descrise de F. Alfeld în 1883. Mai detaliat acest tip de coleastă a fost descris în 1954 de A. Svanborg și L. Torling. La baza formării simptomelor clinice și de laborator ale colestaței în sarcină stau câțiva factori reflectați în figura ce urmează.

**Factorii patogenetici ai colestaței intrahepatice**

Factorii cauzali ai colestazei intrahepatice:

Colestaza hepatocelulară și cea canaliculară pot

fi condiționate de:

- Afectarea virală hepatică
- Afectarea etanolică hepatică
- Afectarea medicamentoasă și toxică a ficatului
- Insuficiența cardiacă de stază
- Dereglările metabolice
- Colestaza intrahepatică benignă recidivantă
- Colestaza intrahepatică la gravide
- Mucoviscidoza
- Insuficiență de  $\alpha 1$  antitripsină etc.

Colestaza extralobulară are loc în cadrul cirozei biliare primitive, formei intrahepatice a colangitei sclerozante primare, atreziei biliare etc.

Colestaza intrahepatică de sarcină reprezintă o patologie colestatică benignă, care de obicei se dezvoltă în trimestrul III de sarcină (28-30 săptămâni); poate să se rezolve de sine stătător peste câteva zile după naștere; totodată, poate recidiva iarăși în timpul sarcinilor următoare.

Actualmente se discută mai multe teorii de dezvoltare a colestazei de sarcină printre care: hormonală, genetică, virală.

La baza teoriei *hormonale* stă creșterea nivelului de estrogeni și progesteron în organismul gravidei, în trimestrele II-III ale sarcinii. După părerea lui S. Sherlock, în timpul gravidității  $17-\beta$  estradiolul, nimerind în canaliculul biliar, inhibă pompa de export a acizilor biliari, dereglând astfel transportul acizilor biliari în ducturile mai mari.

În ultimii ani, conform teoriei *genetice*, se consideră că în patogeneza colestazei intrahepatice la gravide un rol deosebit îl au mutațiile genetice, care codifică proteinele cu funcții de transport biliar (MDR3, BSEP, MPP2).

*Modificările genelor care favorizează apariția CIG*

Gena	Funcția genei	Consecințe
FIC1	Codează P-ATP-aza, enzimă transportor intracelular al aminofosfolipidelor	Sindrom Biller – ciroză hepatică în copilărie. Colestază intrahepatică benignă recidivantă
ABCB11	Codează translocaza canaliculară ATP-dependență, ce asigură transportul acizilor biliari din hepatocite	Colestază intrahepatică recidivantă benignă
MDR3/ABCB4	Codează fosfatidilcolintranslocaza canaliculară, transportor intracelular al fosfatidilcolinei	Colestază intrahepatică benignă recidivantă

Colestaza intrahepatică de sarcină apare la 1-2 din 1000 femei însărcinate și variază în funcție de regiunea geografică. Cea mai înaltă morbiditate printre gravide se întâlnește în Chile și Bolivia – 15%, în Franța, Elveția – 0.5%, în timp ce în țările scandinave cu mult mai frecvent (în Suedia până la 3%).

### Clinica colestazei intrahepatice în sarcină

Simptomul clinic principal al colestazei de sarcină este **pruritul intens**, preponderent nocturn, cauzat de creșterea concentrației acizilor biliari în serul sangvin de 10-100 ori. Pruritul poate fi generalizat, dar cel mai des debutează pe palme, tălpi și într-o măsură mai mică pe față și gât. În medie, peste 4 săptămâni după debutul pruritului poate apărea icterul.

Alte simptome întâlnite în colestaza de sarcină pot fi: anorexia, urina întunecată, scaunul decolorat, dureri sub rebordul costal drept, infecție a tractului urinar, steatoree, scădere ponderală, deficitul vitaminelor liposolubile.

Pruritul, se intensifică mai mult noaptea, cu creșterea intensității spre sfârșitul sarcinii și dispariție în primele 2 săptămâni după naștere. În 20-25% cazuri, pe fondul pruritului apare icterul, care este însoțit de: decolorarea maselor fecale (albicioase), colorarea urinei (întunecată).

În cazurile colestazei de sarcină de lungă durată, pot apărea:

- deficitul de calciu, vitamină D, cu dureri în oase, miopatie și osteoporoză;
- deficitul vitaminei E, cu slăbiciuni în mușchi;
- deficitul vitaminei A, cu hiperkeratoză a pielii, xeroftalmie, „orbul găinilor” – hemeralopie;
- deficitul vitaminei K, sindrom hemoragic, hipoprotrombinemie.

După naștere toate simptomele legate de deficitul de vitamine treptat regresează.

În cazul sarcinilor repetate, la 60-70% din pacientele cu colestază intrahepatică este posibilă recidivarea patologiei. Iar în cazul unei evoluții îndelungate, colestaza de sarcină poate trece în: ciroză biliară primară, steatoză hepatică gravă, litiază biliară.

Prezența colestazei de sarcină se consideră un factor de risc pentru făt. Din datele literaturii se cunoaște că acizii biliari au acțiune uterotonică – trecând bariera placentară, duc la intoxicarea fătului. În 20-40% cazuri au loc nașteri premature. În 1-10% cazuri se dezvoltă moartea antenatală a fătului. Riscul crește începând cu săptămâna a 35-a de sarcină. La gravide cu colestază intrahepatică netratată fătul moare în  $\approx 10\%$  cazuri, iar la cele tratate – în 0-2% cazuri.

### Diagnosticul colestazei de sarcină

Diagnoza se bazează pe aprecierea parametrilor biochimici hepatospecifici, astfel obținând unele modificări, cum ar fi:

- concentrația crescută a acizilor biliari în ser poate fi primul și unicul indice patologic,
- fosfataza alcalină > 7–10 ori,
- bilirubina directă > 2–5 ori,
- GGTP > 2–5 ori,
- colesterolul > 2–5 ori,
- trigliceridele > 2–5 ori,
- transaminazele (ALT, AST) sunt în limitele normale sau puțin crescute, în unele cazuri maximal crescute. Caracteristică pentru colestaza de sarcină este creșterea nivelului ALT și AST în ziua 1-2 după naștere, legată de mărirea citolizei pe fond de hiperestrogenie;
- toți indicii biochimici, de regulă, se normalizează peste 2-6 săptămâni după naștere;
- la sfârșitul primei luni după naștere, scade nivelul colesterolului și al FA până la normă sau rămân puțin ridicate.

*Nota bene!* Prezența pruritului în absența erupțiilor cutanate la o femeie în trimestrele II-III de sarcină induce un diagnostic prezumtiv de colestază intrahepatică. Creșterea serică a acizilor biliari se consideră cel mai important marker pentru a prezice o colestază de sarcină.

Diagnosticul diferențial, de regulă, nu este dificil, mai ales la gravidele cu colestază recidivantă. Diagnosticul diferențial este mai dificil la acutizarea în timpul sarcinii a maladiilor cronice hepatice, care până la sarcină aveau o clinică asimptomatică (colangita sclerozantă primitivă, colangita sclerozantă, hepatitele cronice cu sindrom de colestază).

Efectuarea biopsiei hepatice în timpul sarcinii în așa cazuri, de regulă, nu este indicată, deoarece nu influențează tratamentul (și în colestaza intrahepatică de sarcină, și în maladiile cronice hepatice întreruperea sarcinii în trimestrul III nu este indicată).

*Diagnosticul diferențial al colestazei intrahepatice în sarcină se stabilește în comparație cu:*

1. Hepatitele acute și cronice de etiologie virală și de altă etiologie;
2. Infecția cu citomegalovirus;
3. Mononucleoza;
4. Colecistita calculoasă;
5. Colangiocarcinomul;
6. CBP;
7. Colangita sclerozantă;
8. Boli de piele;
9. Reacții alergice care se manifestă cu prurit cutanat;

10. Boala Wilson-Conovalov;
11. Hemocromatoza;
12. Deficitul de alfa-1 antitripsină.

În cazurile în care pruritul nu dispăre după naștere, e necesar de presupus ciroza biliară primitivă și de efectuat în dinamică: FA; GGTP; anticorpii antimitochondriali; IgM.

### Tratamentul colestazei de sarcină

Este stabilit faptul că în tratamentul colestazei de sarcină un rol important îl are regimul alimentar:

- diminuarea în alimente a conținutului de grăsimi animale,
- substituirea grăsimilor animale cu cele vegetale de masă moleculară medie, deoarece pentru asimilarea lor practic nu sunt necesari acizii biliari și enzime pancreatice,

În CIG se recomandă:

- alimentație fracționată – de 4-5 ori/zi,
- reducerea conținutului de grăsimi, alimente prăjite, iuți,
- proteine până la 120 g/24 ore,
- se recomandă terciuri de hrișcă, ovăs, brânzică,
- vitamine din grupa B, acid folic, linoleic.

De asemenea, se recomandă enterosorbenți – eubicor câte 1-2 pliculițe x 3 ori/zi în formă de cursuri sau pe toată perioada sarcinii.

În anii precedenți, pentru tratamentul colestazei intrahepatice de sarcină se foloseau antihistaminele, fenobarbitalul, colesteramina și chiar dexametazona (în cazurile grave). La moment toate aceste remedii se consideră neefective și, mai mult ca atât, au efecte adverse.

#### **Particularități terapeutice:**

- *Antihistaminele* micșorează pruritul, însă nu acționează asupra markerilor biochimici ai colestazei.
- La fel *fenobarbitalul* în doze mici (15 mg 3-4 ori/zi) micșorează pruritul la 50% pacienți, însă nu are o acțiune pozitivă asupra metabolismului acizilor biliari în colestaza intrahepatică de sarcină.
- A fost o încercare de a trata colestaza intrahepatică de sarcină cu dexametazon (în doză 12 mg/24 ore, timp de 7 zile). S-a dovedit că în cazurile necomplicate, de gravitate ușoară a CIG, administrarea dexametazonului normalizează nivelul acizilor biliari și aminotransferazele, reduce cu mult pruritul. În același timp, luând în considerație acțiunea sistemică a glucocorticoizilor, administrarea lor în tratamentul CIG necesită studii și discuții adăugătoare.

- Micșorarea pruritului și nivelului acizilor biliari în serul sangvin în colestaza intrahepatică de sarcină se obține și la administrarea colesteraminei (3 gr x 4 ori/zi), în combinație cu fitame-nadionom (10 mg s/c o dată în 5-7 zile) și acid folic (1 mg pe zi per os). Însă la moment este dovedit că colesteramina nu îmbunătățește indicii biochimici ai ficatului la gravidele cu CIG. O acțiune adversă a colesteraminei este: dereglarea absorbției grăsimilor, vitaminelor și a unor medicamente, cu dezvoltarea: steatoreei, micșorării asimilării în intestin a vitaminelor, mai ales a vitaminei K, și dereglarea coagulării sângelui. Colesteramina se recomandă de indicat în combinație cu vitamina K, sub controlul indicilor de coagulare a sângelui.

Luând în considerație faptul că la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină există un risc înalt de hemoragii după naștere (din cauza absorbției scăzute a vit. K), în tratament se recomandă de inclus vitamina K în injecții, cu 3 zile înainte de naștere și 3 zile după naștere.

O experiență bogată în ultimii 10 ani s-a acumulat în folosirea **AUDC** (*ursosan*) în tratamentul maladiilor însoțite de colestază, inclusiv în colestaza de sarcină. La moment este dovedit cert că AUDC nu are acțiuni adverse asupra fătului și poate fi folosit în colestaza de sarcină. AUDC este recomandat ca terapie de linia I în colestaza intrahepatică de sarcină.

*AUDC (ursonan) posedă efectele:*

- *Anticolectatic*, prin inhibiția secreției acizilor biliari toxici în bilă din contul legării concurente de către receptorii intestinali și stimulării exocitozei în hepatocite din contul activării a-proteinchinazei Ca-dependente, ceea ce induce reducerea acizilor biliari hidrofobi.
- *Coleretic* – induce colereza bicarbonat dependentă, astfel sporește evacuarea acizilor biliari hidrofobi în intestin.
- *Hepatoprotector* – încadrarea AUDC în stratul fosfolipidic membranal.
- *Litolitic* – reduce litogenitatea bilei, prevenind formarea calculilor.

Astfel, AUDC (*ursosan*) se va administra în doză de 10-15 mg/kg în 24 de ore seara, unimomentan, sau 1 caps. (250 mg) ziua și 1-2 caps. seara.

Folosirea AUDC este bine-venită și din considerentele că pacientele care au suportat colestază de sarcină au risc înalt de formare a calculilor biliari. AUDC este un preparat biologic sigur, care permite: ameliorarea esențială a evoluției sarcinii, prelungirea (normalizarea) duratei ei, asigurarea unei mase corporale mai mari a nou-născuților.

## Concluzii

1. Colestaza intrahepatică de sarcină este o formă reversibilă de colestază, care apare la paciente cu predispoziție genetică în ultimele luni de sarcină. Ea se caracterizează clinic prin prurit și leziuni tegumentare exclusiv secundare.

2. Prezența CIG se consideră un factor de risc pentru făt: în 20-40% din cazuri au loc nașteri premature; în 1-10% cazuri se dezvoltă moartea antenatală a fătului.

3. Tratamentul recomandat în colestaza intrahepatică în sarcină este administrarea acidului ursodeoxicolic.

## Bibliografie

1. Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.A. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates*. In: *Hepatology*, 2004; nr. 40, p. 467-474.
2. Glantz A., Reilly S.J., Benthin L., Lammert F., Mattsson L.A., Marschall H.U. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine*. In: *Hepatology*, 2008; nr. 47, p. 544-551.
3. Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R.H., Heneghan M.A. *Liver disease in pregnancy*. In: *Lancet*. Feb. 13, 2010; nr. 375(9714), p. 594-605.
4. Lammert F. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Lammert et al. In: *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2003, vol. 6, p. 123-132.
5. Lee R.H., Kwok K.M., Ingles S. et al. *Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy*. In: *Am. J. Perinatol.*, 2008; nr. 25, p. 341-345.
6. Lorente S., Montoro M.A. *Cholestasis of pregnancy*. In: *Gastroenterol. Hepatol.*, 2007; nr. 30 (9), p. 541-548.
7. Pusi T., Beuers U. *Intrahepatic cholestasis in pregnancy*. In: *Orphanet. J. Rare. Dis.*, 2007; nr. 2, p. 26.
8. Голованова Е.В., Петраков А.В. (2011). *Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени*. Тер. архив, 2, с. 33-39.
9. Подымова С.Д. *Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций*. В: *Гастроэнтерология, М.*, 2004, том 6, № 2, с. 18-24.

**N. Proca**, dr. în med., conf. univ.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”;

Chișinău, str. N. Testemițanu 29

Tel.: 022-205545; mob.: 069239775

E-mail: procanicolae@ymail.com