



DISTROFIA LIPIDICĂ ACUTĂ HEPATICĂ DE SARCINĂ

Liudmila TOFAN-SCUTARU,
Clinica de Medicină nr. 4, Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Acute fatty liver of pregnancy

There is shown the current aspects in the diagnosis, pathogenesis and management of acute fatty liver of pregnancy – pathologie that can has fatal implications for both mother and fetus. The acute fatty liver of pregnancy is a pathology caused by a mitochondrial cytopathy, in which the hepatic acute lipid dystrophy (by microvesicular adipose accumulation in hepatocytes) is one of the systemic mitochondrial pathology's manifestations, which also affects other organs (kidney, pancreas, muscles, heart, nervous system).

Keywords: acute fatty liver, pregnancy, diagnosis

Резюме

Острая жировая дистрофия печени при беременности

Рассматриваются аспекты диагностики, патогенеза и лечения острой жировой дистрофии печени при беременности, заболевание, которое может иметь фатальные последствия для матери и плода. Эта болезнь вызвана митохондриальной цитопатией, при которой заболевание печени является одним из проявлений системной митохондриальной патологии, которая также влияет на другие органы (почки, поджелудочная железа, мышцы, сердце, нервная система).

Ключевые слова: острая жировая дистрофия печени, беременность, диагностика

Introducere

Sarcina este o stare clinică specială, cu modificări fiziologice normale, care influențează funcția diferitor organe, inclusiv a ficatului.

În timpul sarcinii se pot constata diverse afecțiuni hepatice: preexistente, concomitente sarcinii sau caracteristice doar pentru sarcină. Astfel, în timpul sarcinii pot să apară boli hepatice severe. Acestea trebuie să fie diagnosticate la un stadiu incipient și tratate prompt, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea pentru mamă și copil.

Este important de cunoscut fiziologia normală de sarcină, precum și patologia hepatică caracteristică doar sarcinii sau care poate să apară și în afară de sarcină, sau preexistentă, dar care se poate modifica în cursul sarcinii. În timpul sarcinii normale sunt observate anumite modificări în profilul biochimic hepatic. Astfel, concentrația de albumină serică scade în sarcina normală și aceasta se explică prin creșterea volumului plasmatic total. Fosfataza alcalină serică crește în timpul sarcinii și în al treilea trimestru poate depăși nivelul de referință de la 2 până la 4 ori; aceasta se referă la producția placentară. Concentrațiile alaninaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST), bilirubinei și gama-glutamiltansaminotransferazei (GGT) rămân, în general, normale în timpul sarcinii și creșterea acestora necesită investigații suplimentare pentru stabilirea diagnozei și hotărârea unui management corect.

Această lucrare este dedicată unei patologii hepatice care este întâlnită doar în sarcină. Se cunosc mai multe condiții clinice, constatate doar la femeile gravide și care implică ficatul. Acestea sunt:

- hiperemeza (voma) gravidelor (Hyperemesis Gravidarum), ce se întâlnește în 1 dintre 200 de sarcini;
- colestaza intrahepatică de sarcină (0,5% – 1,5% prevalență);
- preeclampsia (condiție mai frecventă, 10% prevalență) și forma sa severă;
- sindromul HELLP (hemoliză, enzime hepatice elevate și un sindrom de trombocitopenie) (12% din sarcinile cu preeclampsie);
- distrofia hepatică acută lipidică de sarcină (DHALS), entitate rară (1 caz la 7270–13000 livrări).

Deși patogeneza în dezvoltarea fiecărei condiții patologice în sarcină nu este pe deplin înțeleasă, au fost propuse diverse teorii. Unii propun modificări fiziologice speciale care însoțesc sarcina ca factor precipitant. Alții sugerează un șir de factori, atât la mamă, cât și la fătul ei, care vin împreună pentru a declanșa aceste condiții unice. Stabilirea unui diagnostic la timp în astfel de condiții poate fi o adevărată provocare. Momentul apariției simptomatologiei

clinice în raport cu termenul sarcinii poate fi o cheie în suspectarea unei anumite boli. Diagnosticul precis se poate pune folosind constatările clinice specifice și teste de sânge. Unele entități au criterii bine definite, care ajută nu numai a stabili diagnosticul, ci și a clasifica boala în funcție de severitate.

În condiții specifice este prudent ca orice caz să fie consultat de experți în obstetrică și medici-hepatologi, pentru a îmbunătăți rezultatele. Riscul de deces matern poate fi minimizat prin recunoaștere la timp și management adecvat, multispecializat al acestor condiții. Managementul patologiei hepatice de sarcină variază de la remedii simple medicale până la măsuri prompte, cum ar fi finalizarea imediată a sarcinii.

Distrofia hepatică acută lipidică de sarcină (DHALS) reprezintă o patologie specifică perioadei de gestație, cu afectarea ficatului, cauzată de o citopatie mitocondrială, în care distrofia hepatică acută lipidică este una din manifestările patologiei sistemice a mitocondriilor, când se pot afecta, de asemenea, alte organe (rinichii, pancreasul, mușchii, cordul, sistemul nervos) [6; 8]. Aceasta a fost descrisă pentru prima dată în 1934, de către H.J. Stander cu coautorii ca „atrofie acută galbenă a ficatului în sarcină”, apoi a fost descrisă ca o entitate clinică specifică în 1940 de către H.L. Sheehan.

DHALS este o stare rară, dar severă, care este unică pentru perioada sarcinii și debutează în al treilea trimestru de gestație. DHALS poate duce la morbiditate și mortalitate maternă și fetală semnificativă [7].

Prevalența este de 1 caz la 10.000–15.000 sarcini. Femeile cu DHALS au, de regulă, sarcină unipară și sunt predominant primipare (67%). Fătul mai frecvent este de sex masculin (60%). Această boală este mai frecventă la pacientele cu preeclampsie, dar se dezvoltă, spre deosebire de sindromul HELLP, în 40–50% cazuri la prima sarcină, cu risc crescut în sarcini multiple. Deși incidența DHALS este rară – 1 caz la 7270–13000 livrări, consecințele pot să fie grave, cu insuficiență hepatică acută și deces [6].

Patogeneza DHALS

Unele dintre caracteristicile clinice și patologice ale DHALS sunt similare cu cele observate în anumite tulburări moștenite, autosomal-recesive de oxidare a acizilor grași, prin urmare s-a sugerat că DHALS poate rezulta din defecte în β -oxidarea acizilor grași [5-7]. Până de curând, patogeneza DHALS nu era pe deplin elucidată. Progresele moleculare recente sugerează că DHALS poate rezulta din disfuncții mitocondriale. Baza medicală a bolii a fost identificată ca un defect în β -oxidarea acizilor grași cu lanț lung la făt. Defectul molecular cel mai frecvent invocat este o mutație în lanțul-3 lung al hydroxyacyl-CoA dehidrogena-

zei (LCHAD), care face parte din complexul proteic trifuncțional mitocondrial.

Mamele care sunt heterozigote pentru LCHAD sunt la risc. DHALS poate fi cauzată de disfuncția beta-oxidării intramitocondriale a acizilor grași. O anomalie în beta-oxidarea mitocondrială este recunoscută ca fiind cauza acestei afecțiuni. Rezultatul capacității hepatice reduse de a metaboliza acizii grași cu catenă lungă este hepatotoxicitatea. Tulburarea provine din excesul de acizi grași cu lanț lung, nemetabolizați, generat de un defect homozigot pentru LCHAD la fetus. Acest fapt duce la niveluri ridicate de acizi grași cu catenă lungă în serul mamei heterozigote pentru LCHAD, ceea ce induce hepatotoxicitate ulterioară.

Defectele în β -oxidarea mitocondrială fetală a acizilor grași au fost legate de dezvoltarea DHALS materne. Într-adevăr, mutații în gena pentru LCHAD au fost identificate la femeile afectate; în special, G1528C este detectată în 60% și E474Q în 19% din cazuri. Mai multe rapoarte au documentat o asociere puternică între DHALS și defectul pentru LCHAD la fetus. S-a determinat o corelare între defectul recesiv moștenit al proteinei trifuncționale mitocondriale la mamă și deficiența fetală a enzimei. S-a sugerat asemănarea patologiei cu sindromul Reye [2].

Deși LCHAD este implicată în boală, alte tulburări de β -oxidare a acizilor grași cu catenă lungă pot produce un sindrom de boală similară. Există cel puțin un caz raportat de o deficiență în palmitil-transferază, ce a dus la DHALS.

Într-un studiu retrospectiv al lui Ibdah și coaut. [4] a fost examinată asocierea dintre defectele documentate în complexul proteic trifuncțional mitocondrial la copii și bolile de ficat la mamele lor în timpul sarcinii în 24 de familii. Cincisprezece din 24 de femei (62%) au fost diagnosticate cu boli hepatice materne coerente cu DHALS, deși în două cazuri o distincție clară între DHALS și sindromul HELLP nu a fost posibilă. Nouă dintre cele 24 de femei au avut sarcini normale. Toate cele 15 sarcini cu boli hepatice materne au fost asociate cu deficit fetal al enzimei LCHAD. Analiza moleculară a relevat o mutație comună LCHAD, G1528C la fetele femeilor care au dezvoltat DHALS. Rezultatele din acest studiu arată că atunci când se transportă un fetus care este deficitar pentru LCHAD, mama are un risc ridicat de a dezvolta DHALS.

Într-un studiu ulterior, Ibdah cu colab. au evaluat genotipurile fetale și rezultatele a 83 sarcini din 35 de familii cu defecte în complexul proteic trifuncțional mitocondrial pediatrie documentate [2]. Acest studiu a furnizat dovezi suplimentare că transportarea unui fetus cu deficiență LCHAD este asociată cu un risc crescut pentru dezvoltarea DHALS.

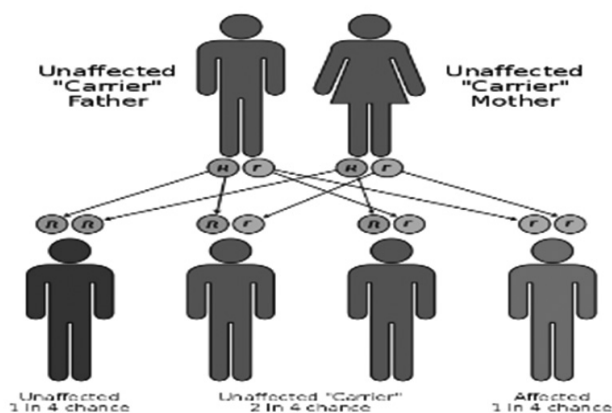
Mecanismul exact prin care deficiența fetusului în LCHAD determină DHALS la o mamă heterozigotă rămâne încă neclar. Cu toate acestea, o serie de factori par să contribuie la această interacțiune materno-fetală. Mai întâi, heterozigocitatea mamei pentru un defect în complexul proteic trifuncțional mitocondrial reduce capacitatea ei de a oxida acizii grași cu catenă lungă. În al doilea rând, al treilea trimestru de sarcină este însoțit de schimbări în metabolism, cu o lipoliză crescută și reducere în β -oxidarea mitocondrială a acizilor grași. Toate acestea cresc susceptibilitatea mamei care poartă un fetus cu deficiență de LCHAD. Astfel, s-a presupus, că metaboliții 3-hydroxyacyl ai acizilor grași cu lanț lung, potențial hepatotoxici, produși de fătul afectat sau placentă, se acumulează în circulația maternă [1].

Transportarea unui fetus cu deficit LCHAD este un factor major determinant în dezvoltarea bolii materne. Stresul oxidativ în mitocondriile placentare și peroxisome este însoțit de acumularea metaboliților toxici ai acizilor grași, cum ar fi acidul arahidonic, care poate juca un rol causal în leziunile hepatice materne observate în DHALS. Stresul de mediu poate duce la acumularea în continuare a metaboliților toxici la gravida susceptibilă genetic, provocând boală hepatică.

Odată cu acumularea dovezilor care sugerează că transportarea unui fetus cu deficit LCHAD este asociată cu DHALS, s-a recomandat ca nou-născuții din sarcini complicate cu DHALS să fie testați pentru mutația G1528C comună. Această testare, când este efectuată devreme, după naștere, poate salva viața copiilor, deoarece pot fi identificați copiii cu deficit de LCHAD înainte de a manifesta boala, ceea ce permite intervenția timpurie dietetică, cu instituirea unei diete sărace în grăsimi, bogate în carbohidrați, și prin substituția acizilor grași cu lanț lung cu acizii grași cu lanț mediu [6].

Modelul de moștenire a DHALS este autosomal recisiv (vezi figura).

Modelul de moștenire a DHALS



Prezentarea clinică a DHALS

Simptomatologia clinică poate varia de la forme asimptomatice până la insuficiență hepatică acută și diagnosticul clinic este dificil de stabilit. DHALS se atestă, de obicei, în al treilea trimestru, între a 30-a și 38-a săptămână de gestație [6, 7, 9], dar s-a înregistrat și în trimestrul II. DHALS este mai frecventă la femei primipare (40-50%) și poate reveni la sarcinile ulterioare [1, 2, 6, 7]. Prezentarea clinică inițială poate fi prin simptome nespecifice pe parcurs de 1-2 săptămâni. La debut se observă polidipsie inconstantă, dar intens evocatoare, bine tolerată, precedând grețurile și varsăturile; poliurie. Frecvent apar semne de amenințare de naștere prematură.

Simptomele tipice sunt: anorexie, greață și vărsături, raportate în 70% cazuri; se atestă, de asemenea, dureri de cap, oboseală. Pot apărea dureri abdominale în cadranul superior drept sau dureri epigastrice, pirozis, care este inițial intermitent. Icterul este comun și instalarea timpurie a acestuia poate indica o boală gravă [2, 7]. Simptomatologia clinică progresează foarte repede și semnele clinice sunt evocatoare. Pirozismul devine persistent, icterul devine mai pronunțat. Poate să apară ascită tranzitorie (40% cazuri). Apar semne clinice de insuficiență renală acută, de insuficiență pancreatică. Poate fi prezentă și febra.

Odată cu apariția celei mai majore complicații – sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID-sindrom) – apar: disfagie, odinofagie, vomă, „cu zaț de cafea” (hematină); hemoragie gastrointestinală și genitală-uterină necontrolabilă. În final se instalează insuficiența hepatică fulminantă cu encefalopatie, care duce la pierderea cunoștinței, edem cerebral, convulsii și, uneori, final fatal (deces).

Pancreatita acută la pacienți cu DHALS constituie o complicație deosebit de gravă, inducând perturbări metabolice suplimentare severe. Acest proces apare la gravidele care prezintă deja disfuncție hepatică și renală. Apariția pseudochistului pancreatic cu infecție secundară sau a pancreatitei hemoragice, care poate provoca hemoragie retroperitoneală, sunt procese dificil de controlat. Nivelul crescut al amilazei și lipazei plasmatică, care reflectă leziunea pancreasului, apare, de obicei, la câteva zile după confirmarea disfuncției hepatice.

La investigația clinică se poate observa icter, hipertensiune arterială, edeme, ascită, encefalopatie hepatică, ficatul poate fi mic. Deși hipertensiunea poate fi prezentă, hipertensiunea severă este, probabil, secundară reducerii rezistenței vasculare periferice asociate cu insuficiența hepatică.

Cercetări paraclinice în DHALS

Analize de laborator. Frotiurile din sângele periferic pot demonstra leucocitoză, trombocitopenie,

trombocite cu granulare bazofilă. În analizele de laborator uzual se poate constata: hipoglicemie, creștere a transaminazelor (pot varia de la valori puțin crescute până la nivele crescute de sute de ori). Deși se constată aminotransferaze crescute, severitatea disfuncției hepatice nu întotdeauna este reflectată de gradul de elevație a lor. Se mai depistază creșterea fosfatazei alcaline (3-4 N) și a bilirubinei (care rareori depășește 100 μmol/L), hiponatriemie, hipoproteinemie, coagulopatie, acidoză metabolică (poate fi observată acidoză lactică), precum și semne de disfuncție renală, inclusiv creșterea ureei și creatininei, de multe ori – insuficiență renală progresivă.

Se poate atesta coagulopatia intravasculară diseminată (CID) în aproximativ 70% cazuri. Timpul de protrombină și timpul parțial de tromboplastină sunt anormale, se atestă prelungirea timpului de protrombină și a timpului parțial activat de tromboplastină. Fibrinogenul poate fi anormal sau normal [74-76]. Este caracteristică elevarea acidului uric. Hiperuricemia poate fi un indicator timpuriu și se dezvoltă înainte de hiperbilirubinemie [7, 8]. Nivelul de amoniac poate fi crescut. Cetonuria și proteinuria pot fi prezente.

Este evidentă suferința fetală acută, poate surveni chiar moartea fetală *in utero*.

Criteriile Swansea de diagnostic pentru DHALS [1]:

1. Dureri abdominale
2. Polidipsie/poliurie
3. Encefalopatie
4. Bilirubina elevată > 14 μmol/l
5. Hipoglicemie < 4 mmol/l
6. Creștere a acidului uric > 340 μmol/l
7. Leucocitoză > 11 x 10⁹/l
8. Ascită sau schimbări ecografice sugestive în ficat
9. Elevarea transaminazelor: AST sau ALT > 42 UI/L
10. Creșterea amoniacului > 47 μmol/l
11. Insuficiență renală (creatinina > 150 μmol/l)
12. Coagulopatie (timpul protrombinic > 14 sec. sau timpul parțial activat de tromboplastină > 34 sec.)
13. Steatoză microveziculară în biopsatul hepatic. Diagnosticul este pozitiv în prezența a 6 sau mai multe din semnele numite, în absența altor cauze de explicare.

În comparație cu steatoza microveziculară sau difuză, criteriile Swansea au avut o sensibilitate de 100% (95% CI: 77-100) și specificitate de 57% (95% CI: 20-88), cu valoare predictivă pozitivă și negativă de 85% și 100%, respectiv, într-un singur raport [79-81]. Ch'ng cu coaut. [1] au propus un șir de constatări clinice, cunoscut drept *criteriile Swansea*, pentru a

ajuta la diagnosticarea DHALS. Aceste criterii de diagnostic sunt utile, dar nu au fost validate în diferite populații.

Studiile de imagistică pot fi utile pentru a exclude alte patologii, dar au utilitate limitată în diagnosticul DHALS. Ecografia abdominală, scanarea prin tomografie computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică au fost considerate instrumente neinvazive pentru diagnosticul DHALS, dar valoarea lor rămâne limitată [2]. Ecografia hepatică relevă creșterea difuză a ecogenității hepatice. Imagistica este importantă pentru diagnosticul diferențial, dar prezintă valoare limitată pentru diagnosticul DHALS.

Biopsia hepatică poate fi de ajutor în cazurile timpurii și ușoare de DHALS, în special dacă diagnosticul nu este clar [7]. Biopsia hepatică nu este neapărat necesară și trebuie evitată în cazurile mai severe, când riscul de hemoragie este mare și când este necesară intervenția promptă terapeutică. Macroscopic ficatul este de culoare galbenă, posibil micșorat. Biopsia hepatică relevă, de obicei, steatoză microveziculară, încărcare lipidică centrolobulară a hepatocitelor, cu inflamații și necroze minime la colorația Sudan (Oil Red O) [8]. Este caracteristică infiltrarea lipidică microveziculară, predominant în zona a treia a acinului hepatic, cu lobuli iregulari, balonizare citoplasmatică, se observă vezicule citoplasmice ca urmare a lipidelor microveziculare; inflamația portală și colestaza sunt minime [5].

Poziția centrală a nucleului nu se modifică. Sinusoizii sunt comprimați; arhitectonica nu se dereglează. Microscopia electronică confirmă steatoza microveziculară și, în special, prezența megamitocondriilor cu incluziuni paracristaline. Afectarea sistemică se manifestă prin infiltrare lipidică a rinichilor (tubilor renali), pancreasului, cordului etc. Sunt caracteristice date ale sindromului CID.

Biopsia hepatică este periculoasă din cauza dereglărilor de coagulare și în mod normal nu este necesară atunci când sunt prezente 6 sau mai multe caracteristici.

Complicațiile DHALS citate mai frecvent în literatură sunt [8]: encefalopatie hepatică (13%), hipoglicemie (55%), insuficiență renală acută (50%), coagulopatie (96%), coagulopatie intravasculară diseminată (55%), preeclampsie (50%).

Diagnosticul DHALS

DHALS este o urgență medicală și obstetrică care poate duce la decesul mamei și al fătului [3]. Diagnosticul, bazându-se pe date clinice și rezultatele analizelor de laborator, trebuie să fie prompt. Diagnosticul de DHALS este sugerat de contextul clinic, care ar putea fi confirmat printr-o biopsie hepatică [9]. Deoarece DHALS este o urgență, recunoașterea

timpurie și tratamentul prompt îmbunătățesc atât supraviețuirea mamei, cât și a fătului. În cele mai multe cazuri, în funcție de constatările clinice și de laborator, dar și de experiența medicului, se face o distincție între DALHS și alte patologii. Deciziile de diagnostic și terapeutice sunt esențiale, chiar fără o biopsie hepatică. Deși standardul de aur pentru un diagnostic definitiv al DHALS este biopsia hepatică, în mod obișnuit aceasta nu se face din motive evidente de urgență de livrare și coagulopatie. Astfel, în cele mai multe cazuri, diagnosticul se stabilește în funcție de datele clinice și datele de laborator specifice, fără dovezi histopatologice.

Se impune diagnosticul diferențial al DHALS cu bolile hepatice preexistente, ce coincid cu sarcina, inclusiv hepatitele virale acute, în care întreruperea sarcinii ar putea determina forme fulminante, și cu bolile caracteristice sarcinii, inclusiv sindromul HELLP (vezi tabelul).

Diagnosticul diferențial dintre DHALS și sindromul HELLP

<i>Criteriul</i>	<i>DHALS</i>	<i>HELLP</i>
Paritatea	Unipară sau gemeni	Multipară, mai în vârstă
Icterul	Caracteristic	Nu este caracteristic
Bilirubina (mg/dl)	8 N	2 N
Encefalopatia	Prezentă	Absentă
Trombocitele	Scăzute/norma	Scăzute
Timpul tromboplastinic parțial activat	Prelungit	Normal
Timpul protrombinic	Prelungit	Normal
Fibrinogenul	Scăzut	Normal/crescut
Glucoza	Scăzută	Normală
Creatinina	Crescută	Crescută
Amoniacul	Crescut	Normal

Managementul DALHS

Diagnosticarea timpurie, stabilizarea mamei și livrarea imediată sunt cheile pentru managementul de succes. Livrarea imediată după stabilizarea gravidei este intervenția terapeutică recomandată, deși unii medici susțin că cazurile ușoare ar putea să fie gestionate așteptând. Totuși, singurul tratament efectiv este nașterea (recomandată, în special vaginal, la INR > 1,5 și trombocite > 50G/L, pentru a reduce riscul de hemoragii serioase; sau, în caz de instabilitate maternă și hemoragii – cezariană).

Pentru stabilizarea stării se administrează fluide intravenos: glucoză pentru corectarea hipoglicemiei metabolice; transfuzii de preparate de sânge (plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat) pentru a corecta CID. Sunt utilizate strategii de tratament, măsuri de susținere în timpul și după naștere pentru insuficiența hepatică fulminantă (glucocorticosteroizi pe fondul medicației pentru protecția gastrică corespunzătoare); pentru corecția dereglărilor diferitor

organe și sisteme, în primul rând a insuficienței hepato-renale, a sindromului CID, edemului cerebral, afecțiunii pancreatice etc. A fost raportată folosirea cu succes a plasmaferezei în câteva serii, în cazuri severe, postpartum. Monitorizarea atentă și gestionarea complicațiilor asociate este necesară pentru a îmbunătăți rezultatele.

Prognosticul în DHALS

DHALS este o boală severă cu mortalitate ridicată, atât maternă (18%), cât și fetală (13-23%). Cu întreținere în terapie intensivă modernă mortalitatea maternă este astăzi de 7-18% și perinatală de 9-23%. Femeile ce prezintă mutația LCHAF au risc de AFLD în 20-70% de noi sarcini, în timp ce toți copiii lor ar trebui să fie testați pentru mutația genetică. Diagnosticul prenatal poate oferi beneficii atât pentru mamă și fătul ei, cât și pentru ulterioarele sarcini.

Nu există sechele pe termen lung pentru mama care a reușit să se recupereze. Cu toate acestea, este cel puțin un caz de DALHS raportat care a necesitat transplant de ficat.

Terapia cu acizi grași cu lanț mediu este adesea necesară pentru copiii cu deficit de LCHAD homozigotă.

Pentru copii, mortalitatea este estimată de la 13-18% până la 23% și se atestă complicații potențiale: dezvoltare întârziată, hipoglicemie și disfuncție a mușchilor striati. Copiii afectați sunt expuși riscului de moarte subită mai mult ca mamele. Ei trebuie să aibă o dietă cu un conținut scăzut de grăsimi cu cetenă lungă, dietă bogată în carbohidrați și să se evite repausul alimentar cu formare a cetonelor. Terapia cu acizi grași cu lanț mediu este adesea necesară pentru copiii cu deficit homozigot de LCHAD. Pacienții afectați trebuie să fie monitorizați atent.

Concluzii

Deși DHALS este o patologie mai puțin frecventă. Diagnosticul timpuriu și livrarea promptă, managementul colaborativ și o abordare multidisciplinară sunt cheia pentru un rezultat matern și perinatal bun.

Bibliografie

1. Ch'ng C.L., Morgan M., Hainsworth I. et al. *Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales*. In: Gut., 2002; nr. 51, p. 876-80.
2. Goel A., Ramakrishna B., Zachariah U., Ramachandran J., Eapen C.E., Kurian G., Chandy G. *How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of preg-*

- nancy in predicting hepatic microvesicular steatosis?* In: Gut., 2011; nr. 60, p. 138-139; author reply 139-140 [PMID: 20938054 DOI: 10.1136/gut.2009.198465].
3. Ibdah J.A. *Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications*. In: World J. Gastroenterol., 2006; nr. 12, p. 7397-7404 [PMID: 17167825].
4. Kamimura K. et al. *Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy*. REVIEW. In: World Journal of Gastroenterology. ESPS Manuscript NO: 16529.
5. Knight M., Nelson-Piercy C., Kurinczuk J.J., Spark P., Brocklehurst P. *A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK*. In: Gut., 2008; nr. 57, p. 951-956 [PMID: 18332072 DOI: 10.1136/gut.2008.148676].
6. Khulood T. Ahmed, Ashraf A. Almashhrawi, Rubayat N. Rahman, Ghassan M. Hammoud, Jamal A. Ibdah. *Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy*. In: World J. Gastroenterol., 2013 November 21; nr. 19(43), p. 7639-7646. ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840.
7. Minakami H., Takahashi T., Tamada T. *Should routine liver biopsy be done for the definite diagnosis of acute fatty liver of pregnancy?* In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1991; nr. 164, p. 1690-1691 [PMID: 1878069].
8. Mjehed K., Charra B., Hamoudi D. et al. *Acute fatty liver of pregnancy*. In: Arch. Gynecol. Obstet., 2006; nr. 274, p. 349-353.
9. Rajasri A.G., Srestha R., Mitchell J. *Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) - an overview*. In: J. Obstet. Gynaecol., 2007; p. 27237-27240.
10. Schoeman M.N., Batey R.G., Wilcken B. *Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty-acid oxidation defect in the offspring*. In: Gastroenterology, 1991; nr. 100, p. 544-548. [PMID: 1985050].
11. Treem W.R. *Mitochondrial fatty acid oxidation and acute fatty liver of pregnancy*. In: Semin. Gastrointest. Dis., 2002; nr. 13, p. 55-66.
12. Seyyed Majidi M.R., Vafaeimanesh J. *Plasmapheresis in acute Fatty liver of pregnancy: an effective treatment*. In: Case Rep. Obstet. Gynecol., 2013; 2013, p. 615975 [PMID: 23424692 DOI: 10.1155/2013/615975].
13. Vigil-de Gracia P., Montufar-Rueda C. *Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases*. In: J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2011; nr. 24, p. 1143-1146 [PMID: 21668324 DOI: 10.3109/14767058.2010.531325].
14. Rajasri A.G. et al. *Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) - an overview*. In: Journal of Obstetrics and Gynaecology, vol. 27, no. 3, p. 237-240, 2007.

Liudmila Tofan-Scutaru,

Disciplina Gastroenterologie,

Departamentul Medicină Internă,

Tel.: 068288336,

E-mail: tofanscutaru@yahoo.com