

# Choroby wątroby w ciąży

Postępy w Gastroenterologii  
4-5 grudnia 2015

Prof. Marek Hartleb  
Klinika Gastroenterologii i Hepatologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
Katowice

# Choroby wątroby w ciąży

- ✓ Przewlekłe choroby wątroby występujące przed ciążą
- ✓ Choroby wątroby, które pojawiły się w ciąży
- ✓ Choroby wątroby indukowane przez ciążę (zależne od ciąży)

# Choroby występujące przed ciążą

## ■ Marskość wątroby

- ✓ Mała szansa zajścia w ciążę (zab. miesiączkowania, owulacji)
- ✓ Ryzyko dekompensacji i krwawienia z żyłaków przełyku (hiperwolemia, macica), maks. ryzyko II trymestr
- ✓ Żylaki należy wykryć i eradykować (propranolol?)
- ✓ Wazopresyna/Terlipresyna p-wskazane w leczeniu krwawienia

## ■ Pierwotna marskość żółciowa

- ✓ UDCA może być kontynuowany
- ✓ Ciąża może ujawnić PBC (imitacja cholestazy ciężarnych)

# Ciąża po przeszczepieniu wątroby

- Przeszczepienie wątroby nie zaburza funkcji hormonalnych jajników
- Ciąża nie ma niekorzystnego wpływu na graft
- Planowanie ciąży nie wcześniej niż 1-2 lata po zabiegu (stabilna czynność graftu, stałe dawki leków)
- Kontynuacja leków immunosupresyjnych (w mniejszych dawkach?)
- Brak teratogenności leków
- Skłonność do nadciśnienia tętniczego, stanu przedrzucawkowego i dysfunkcji nerek
- Około 70% ciąż kończy się powodzeniem



# Choroby występujące przed ciążą

- Przewlekłe zap.wirusowe wątroby typu B lub C
  - ✓ Skryning wszystkich ciężarnych
  - ✓ Ryzyko infekcji wertykalnej płodu dla HCV < 5% (zależne od wiremii); dla HBV 80-90%
  - ✓ Podobne ryzyko podczas porodu naturalnego i cięcia cesarskiego
  - ✓ Leki p-wirusowe: lamiwudyna, entekawir, **tenofowir** włączone po 32 tygodniu prawdopodobnie zmniejszają ryzyko infekcji HBV
  - ✓ Prewencja zakażenia bierna (immunoglobulina anty-HBsAg) i czynna (szczepienie) do 12 godzin po porodzie

# Choroby występujące przed ciążą

- **Autoimmunologiczne zapalenie wątroby**
  - ✓ Przebieg choroby nieprzewidywalny
  - ✓ Częste zaostrzenia w połogu (do 3 miesiąca)
  - ✓ **Terapia:** Wszystkie leki poza MTX i MMF dozwolone: kortykosteroidy, budezonid, AZA max. dawka 100 mg
  - ✓ AZA może powodować u płodu limfopenię, ↓ G-globuliny, hipoplazję grasicy

# Choroby występujące przed ciążą

## ▪ Choroba Wilsona

- ✓ W ciąży ceruloplazmina ↑ i miedź w surowicy ↑
- ✓ Może występować hemoliza (pomyłki z HELLP)
- ✓ Lekiem z wyboru są sole cynku 50 mg 3xdziennie
- ✓ Redukcja dawki D-penicylaminy do 25-50%, szczególnie w III trymestrze (zaburzenia gojenia ran)
- ✓ Nie należy odstawiać leków !!!

# Choroby występujące przed ciążą

- **Kamica pęcherzykowa / przewodowa**
- ✓ U 10-12% kobiet pod koniec III trymestru
- ✓ Kamica objawowa u 0,5% ciężarnych
- ✓ Jeśli zawiedzie leczenie zachowawcze
  - ⇒ cholecystektomia; laparoskopowa w 2 trymestrze, chirurgia klasyczna w 3 trymestrze
- ✓ Kamica przewodowa: ERCP & SE; krótkie serie naświetlań na ograniczonym obszarze

# Choroby wątroby indukowane przez ciążę

Choroba

trymestr

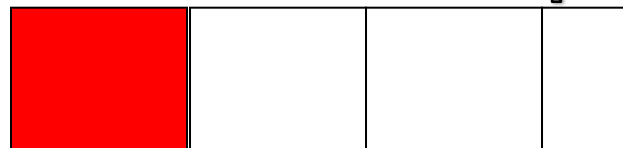
1

2

3

Post  
partum

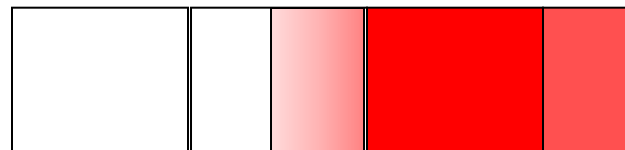
*Hyperemesis gravidarum*



Cholestaza ciężarnych



*Preeclampsia* / Zespół HELLP



Ostre stłuszczenie wątroby



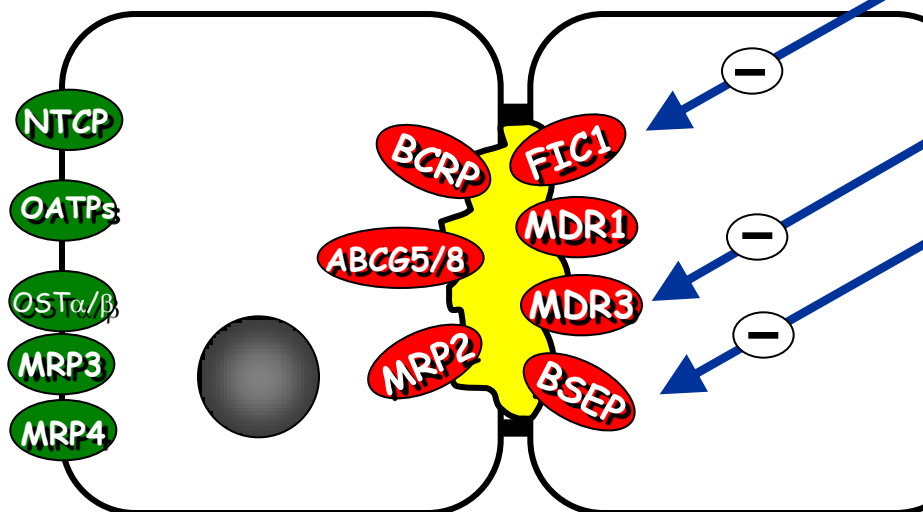
# Niepohamowane wymioty ciężarnych

## Hyperemesis gravidarum

- Pierwszy trymestr (0,3-2% ciąży)
- Odwodnienie, ketoza, spadek masy ciała > 5%
- U około połowy chorych ALT/AST ↑ (2-4xN),  
stężenie bilirubiny (4xN)
- Czynniki ryzyka: liczne ciąże, BMI ↑  
cukrzyca przed ciążą, nadczynność tarczycy
- Leczenie: nawodnienie iv, leki przeciwwymiotne,  
suplementacja witamin (tiamina)

# Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych

Mutacje genowe (heterozygota)



Estrogeny  
Progesteron?

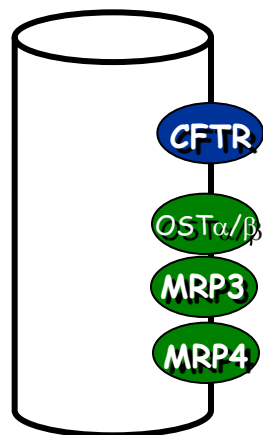
Jest wypadkową czynników genetycznych & hormonalnych

Genetyczne

- Wywiad rodzinny (ciąża, kamica żółciowa, DILI)

Hormonalne (zależność od estrogenów)

- 2/3 trymestr
- Cięża bliźniacza
- Szybka poprawa po porodzie



# Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych

## charakterystyka kliniczna

- Częstość występowania w Europie 0,1-1,5% ciąż
- Wiodącym objawem jest świąd skóry (dłonie, stopy, noc)  
Bezsenność, uczucie zmęczenia, a nawet zaburzenia

## Diagnoza

- Świąd skóry
- Kwasy żółciowe ( $>3 \times N$ )
- Wykluczono inne przyczyny cholestazy
  - Złotaczka występuje u zdecydowanej mniejszości chorych
  - Objawy znikają po porodzie (zaburzenia enzymatyczne mogą utrzymywać się kilka miesięcy)



# Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych

## Leczenie

### UDCA 13-16 mg/kg/d

- Dopuszczony do stosowania w II i III trymestrze ciąży
- Zmniejsza świąd skóry i poprawia wyniki badań lab.
- Poprawia stan płodu? (poprawia transport łożyskowy)

### Cholestyramina 4 g x 4-5 razy dziennie

- Zmniejsza świąd skóry (efekty do 2 tyg.)
- Powoduje zespół złego wchłaniania (konieczne monitorowanie INR)

### Leczenie drugiej linii

- Ryfampicyna 150-300 mg, Hydroksyzyna 50-250 mg
- Plazmafereza (uporczywy świąd skóry)

# Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych

## Wpływ na płód

- Powikłania zależne od stężenia kwasów żółciowych (>40 mmol/l)
- Porody przedwczesne
  - 100% w ciążach bliźniaczych
  - 40% w ciążach jednoembrjonalnych
- Zaburzenia rytmu serca (przyczyna cięć cesarskich)
- Śmierć płodowa i łożyskowa (1-3%)
- Hospitalizacja 33-34 tydzień, porody w 38 tyg., w przypadku żółtaczk 36 tyg. (płuca?)

**Informować ciężarną**

# Zaburzenia wczesnego okresu implantacji trofoblastu (stres oksydacyjny, SIRS, dysfunkcja śródbłónka)

## Efekt płodowy

↓ przepływ krwi  
przez łożysko



- przewlekłe niedotlenienie
- zahamowanie wzrostu
- poród przedwczesny
- obumarcie płodu

## Efekt matczyny

**Nadciśnienie tętnicze indukowane  
ciążą (NTIC)**  
(6-7% ciąż, > 20 tyg. ciąży)

### **Stan przedrzucawkowy**

NTIC & białko w moczu > 0,3 g/24 hr  
**Niedokrwienie:** nerki, mózg, **wątroba**

# Stan przedrzucawkowy

## Pre-eclampsia (Pre-E)

- Objawy: obrzęki kostek, bóle głowy, nudności/wymioty
- U 10% chorych ALT/AST ↑↑ (10-50 xN), bilirubina ↑ (5xN)
- Czynniki ryzyka: wiek < 16/ > 45 lat, pierwsza ciąża, RR przed ciążą, Pre-E w poprzedniej ciąży
- Leczenie: leki p-nadciśnieniowe jeśli RR > 150/110 mmHg, siarczan magnezu jeśli groźba rzucawki, w razie niepowodzenia poród

# Zespół HELLP

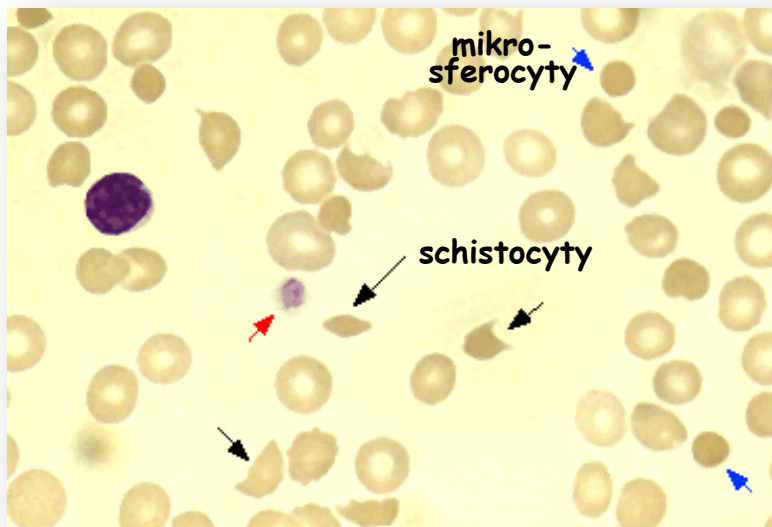
- Począwszy od 2 trymestru, około 0,5% ciąż
- Pre-E & **H**emoliza, ALT ↑, LDH ↑↑ (**E**levated Liver enzymes), PLT < 100 tys/mm<sup>3</sup> (**L**ow **P**latelets )
- Ból prawego nadbrzusza ! (niedokrwienie wątroby)
- CT/MRI wątroby (zawał, krwiak, rozerwanie torebki)
- W 30% przypadków HELLP pojawia się po porodzie
- Leczenie: leki p-nadciśnieniowe, siarczan magnezu, przetoczenia płytek
- Jeśli powikłania ⇒ poród > 34 tyg. ciąży

# Zespół HELLP

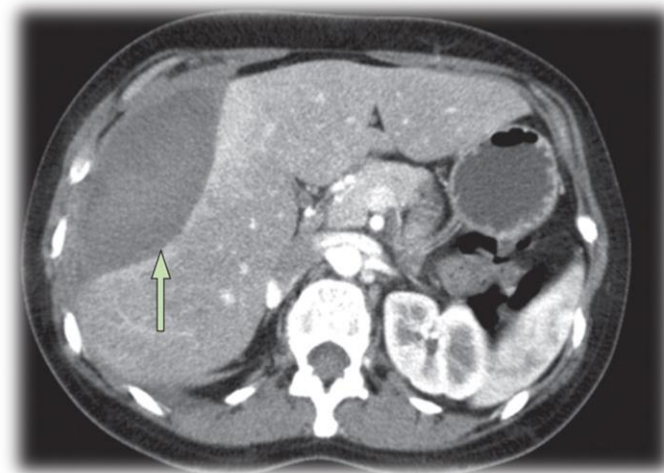
## Systemy klasyfikacyjne

System Mississippi
AST > 40 IU/l i LDH > 600 IU/l oraz
Klasa I: płytki < 50 tys/mm <sup>3</sup>
Klasa II: płytki 50-100 tys/mm <sup>3</sup>
Klasa III: płytki 100-150 tys/mm <sup>3</sup>

Obraz krwi obwodowej

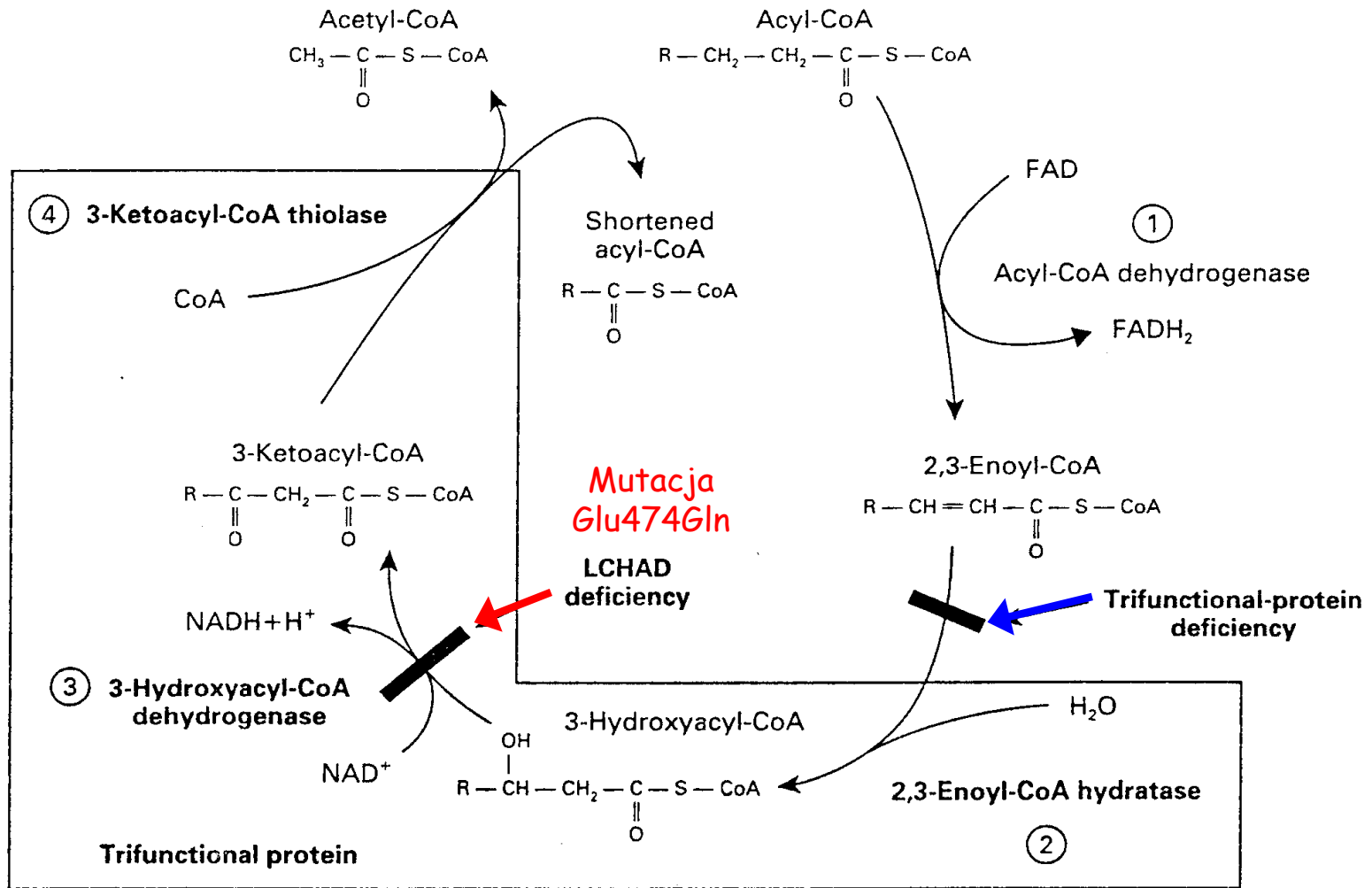


Krwiak podtorebkowy



# Ostre stłuszczenie wątroby

## Defekt enzymatyczny



# Ostre stłuszczenie ciężarnych

- ✓ Najpoważniejsza choroba w 3 trymestrze  
Śmiertelność ciężarnych ~ 20%, znacznie większe płodów
- ✓ Częstość 1/7,000 - 1/17,000 ciąż
- ✓ Czynniki ryzyka: pierwiastki (ok. 50%),  
ciąże bliźniacze (10-15%), współistniejący stan  
przedrzucawkowy (>50%), BMI ↓
- ✓ Możliwość nawrotu w kolejnych ciążach  
(ryzyko ok. 25%)
- ✓ Leczenie: przyspieszony poród, niewydolność  
wątroby po porodzie ⇒ transplantacja wątroby



# Ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych

## Diagnostyczne kryteria Swansea

**$\geq 6$  objawów bez innego uzasadnienia**

Nudności & wymioty

Ból brzucha (dgn. kamica, GERD, ulcus)

Polidypsja/poliuria - 2-3 litrów/noc  
(poliuria, nadciśnienie tętnicze, bóle głowy, obrzęki)

**Encefalopatia**

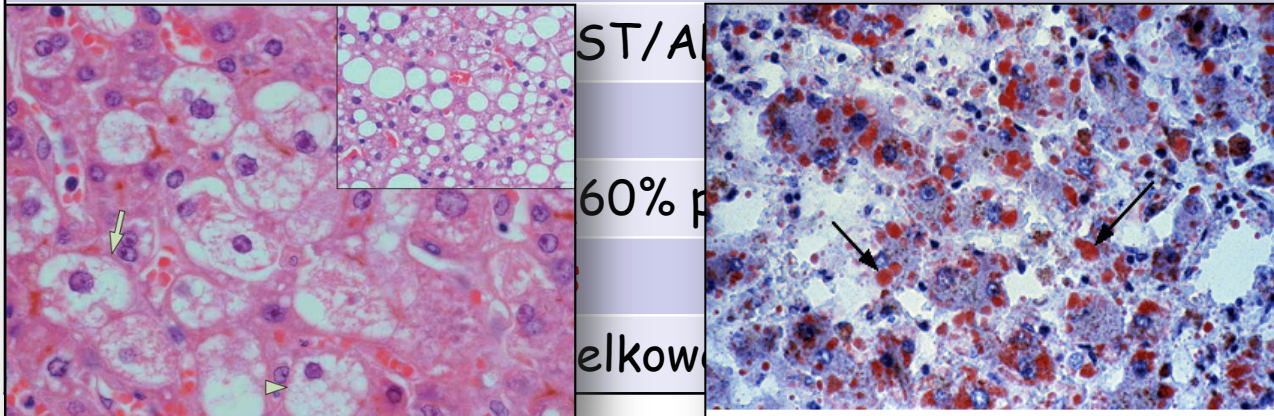
**Bilirubina**  $> 17 \mu\text{mol/l}$

**Hipoglikemia**  $< 4 \text{ mmol/l}$

**Kwas moczowy**  $> 340 \mu\text{mol/l}$

**Leukocyty**  $> 11 \text{ tys/mm}^3$  (PLT N lub  $\uparrow$ )

**Wodobrzusze** lub hiperechogeniczna wątroba (usg)



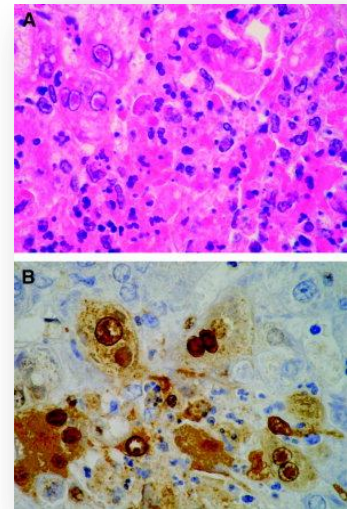
# Choroby współistniejące z ciążą

## Ostre zapalenia wątroby

- Ciąża nie modyfikuje przebiegu większości infekcji
- Wyjątkiem są zakażenia *Herpes simplex* i HEV (możliwość ONW)

### *Herpes simplex*

- ✓ Zmiany skórno-śluzówkowe (u 50% chorych)
  - ✓ CT - liczne hipodensyjne ogniska martwicy
  - ✓ Biopsja - dgn. definitywna
  - ✓ Leczenie: Acyklovir iv
- Interferon i rybawiryna p-wskazane w ciąży (brak możliwości lecz. HEV)



# Zakrzepica żył wątrobowych w ciąży (zespoł Budda-Chiariego)

- Zespół Budda-Chiariego jest b.rzadkim powikłaniem ciąży?
- Objawy: hepatomegalia, ból w nadbrzuszu, ascites, obrzęki kostek, krwawiące żyłki przetyku
- Poza ciążą mutacja czynnika V Leiden odpowiada za 25-30% wszystkich przypadków zespołu Budda-Chiariego
- **Mutacja czynnika V Leiden jest obecna u większości chorych, u których zakrzep żył wątrobowych wystąpił w ciąży lub podczas stosowania leków antykoncepcyjnych**

# PODSUMOWANIE

---

- ✓ Bardzo poważne choroby wątroby występują w ciąży rzadko
- ✓ Niektóre choroby wątroby mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia matki i płodu
- ✓ Cholestaza ciężarnych stanowi najczęstszą przyczynę odchyleń w laboratoryjnych testach wątrobowych
- ✓ Należy w miarę szybko odróżnić chorobę związaną od niezwiązanej z ciążą

K O N I E C

# Choroby współistniejące z ciążą

## zakażenia wirusowe

- Ostre zap. wątroby u matki zazwyczaj nie stanowi zagrożenia dla stanu płodu.
  - Wyjątkiem jest zakażenie **CMV**;  
największe ryzyko wrodzonych anomalii płodu w przypadku zakażenia do 22 tygodnia ciąży;  
rozważenie zakończenia ciąży; zakażenie CMV może być bezobjawowe, mimo wysokich aktywności ALT i wydłużonego PT.
- Terapia:** Gancyklovir 5 mg/kg przez 5-7 dni.

# Choroby współistniejące z ciążą

## zakażenia wirusowe

- Zakażenie w III trymestrze stanowi ryzyko zakażenia noworodka największe w przypadku *Herpes simplex*, HEV, HBV; prewencja - jednorazowa podaż noworodkowi 0,5 ml surowicy anti-HBs wraz z rozpoczęciem programu szczepień
- W wirusowym zapaleniu wątroby typu C ryzyko pionowej transmisji HCV <5%, zależne od wiremii; testowanie noworodków po 12-18 miesiącach

# Ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych

## Diagnostyka

USG - mała wartość diagnostyczna

TK/MRI - wątroba niepowiększona,  
hipodensyjna w stosunku do śledziony (objaw  
niestały, zwłaszcza w lżejszych postaciach)

Prawidłowy obraz USG i TK nie wyklucza  
ostrego stłuszczenia !!

DGN = Klinika + Badania laboratoryjne  
Biopsja?



# Główne zalecenia

## Nieprawidłowe wyniki badań wątrobowych w II połowie ciąży

- ✓ Wyklucz WZW (HBs, anty-HBc IgM, anty-HSV IgM)
- ✓ Wyklucz patologię dróg żółciowych (USG)
- ✓ WChC  $\Rightarrow$  świąd skóry, wysokie stężenie KŻ, początek w II/III trymestrze
- ✓ HELLP  $\Rightarrow$  trombocytopenia (bez zespołu DIC), rozmaz krwi obwodowej - schistocyty
- ✓ U pacjentki z cechami niewydolności wątroby (INR  $\uparrow$ , bilirubina  $\uparrow$ ) wykonaj MRI wątroby (steatosis? ogniska zawałowe?)
- ✓ Jeśli problem polega na różnicowaniu ostrego stłuszczenia wątroby z zespołem HELLP wybierz wczesne rozwiązanie ciąży

# Wpływ estrogenów na układ krzepnięcia

Aktywność  
antykoagulacyjna

Obniżenie stężenia fibrynogenu

Obniżenie stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu

Aktywność  
prokoagulacyjna

Wzrost produkcji wątrobowych czynników krzepnięcia

Obniżenie stężenia AT III

Obniżenie stężenia białka S

Zmniejszenie wrażliwości czynnika V wobec aktywnej formy białka C (APC)

# Ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych

## Badania laboratoryjne

### Badania hematologiczne:

- Leukocytoza; neutrofilia  $> 15 \text{ tys} / \text{mm}^3$  (toksyczne ziarnistości)
- Prawidłowa lub zwiększona liczba płytek (jeśli trombocytopenia  $\rightarrow$  DIC)

### Badania wątrobowe

- PT  $\uparrow$ , albumina niższa niż spodziewana w ciąży
- Transaminazy  $< 1000 \text{ UI/L}$  (często AST  $>$  ALT)

### Inne

Fibrynogen  $\downarrow$ , FDP  $\uparrow$ , kwas moczowy  $\uparrow$ , glukoza  $\downarrow$ , amoniak  $\uparrow$ , kreatynina  $\uparrow$  (w 60% przypadków)  
amylaza  $\uparrow$  (zapalenie trzustki?)

# Zmiany fizjologiczne w ciąży

## Badania laboratoryjne

- Fibrynogen
- Czynniki krzepnięcia VII, VIII, IX i X (nadkrzepliwość)
- Fosfataza zasadowa (2-4x)  
III trymestr (łożysko, aktywność osteoblastów)
- Triglicerydy (insulinooporność)
- ↑ **Objętość osocza i rzut serca o 35-50%**
- ↙ Albumina i AT III (z rozcieńczenia)
- ↙ Hemoglobina
- ↙ Kwas moczowy

## Objawy naśladujące marskość wątroby

- Teleangiektazje (pajęczki naczyniowe), rumień dłoni

# Choroby współistniejące z ciążą

## zakażenia wirusowe

- Zap. wątroby u matki zazwyczaj nie stanowi zagrożenia dla stanu płodu.
- Wyjątkiem jest zakażenie **CMV**; największe ryzyko wrodzonych anomalii płodu w przypadku zakażenia do 22 tygodnia ciąży; rozważenie zakończenia ciąży; zakażenie CMV może być bezobjawowe, mimo wysokich aktywności ALT i wydłużonego PT; terapia: Gancyklovir 5 mg/kg przez 5-7 dni.