Hepatopatie v těhotenství

Pavel Trunečka

IKEM

Onemocnění jater v těhotenství

- Chronická jaterní onemocnění předcházející těhotenství
- Jaterní onemocnění vzniklá v průběhu těhotenství ale bez souvislosti s těhotenstvím
- Jaterní onemocnění specifická pro těhotenství

Akutní onemocnění jater v těhotenství
Virové hepatitidy

- **<u>Akutní virová hepatitis A</u>**
  - Nejčastější hepatitida v těhotenství (1:1000)
  - RNA virus
  - Typický biochemický obraz hepatitidy (Bilirubin konjugovaný i nekonjugovaný, **ALT, AST**, urobilinogen i bilirubin v moči).
  - Serologický průkaz **anti-HAV IgM**
  - Závažný průběh (selhání, úmrtí) 0,3-0,6%
  - Dobrá prognóza pro matku i plod
- <u>Akutní virová hepatitis E</u>! Anti-E

Akutní onemocnění jater v těhotenství

Akutní virová hepatitis B

- DNA virus
- Diagnostika: **HBsAg, anti-HBc IgM** (akutní hepatitis).
- **HBsAg, anti-HBc IgG** (chronická hepatitis).
- HBV DNA + v replikativní fázi.

- Pouze anti-HBs - postvakcinační imunita
- Anti-HBc (IgG) - chronická infekce, stav po akutní hbv infekci

HBV – přenos na plod

- Incidence cca 1:2000 těhotenství
- HBV intrauteriní infekce vzácná, plod se nakazí perinatálně (70-90%).
- Vysoké riziko vzniku chronické HBV infekce (90%)
- Nejvyšší riziko akutní HBV ve

  3. trimestru, chronická HBV nižší riziko.
- Profylaktické virostatická léčba
- Vakcinace + pasivní imunizace anti-HBs

Chronická onemocnění předcházející těhotenství

- **Jaterní cirhosy** s pokročilou jaterní insuficiencí jsou většinou spojeny s infertilitou
- Kompensované jaterní choroby:
  - nízká porodní váha
  - předčasný porod
  - normální plod
  - Komplikace v průběhu těhotenství (krvácení, ascites).

Onemocnění předcházející těhotenství - hepatitidy

- **<u>Autoimunitní choroby</u>** (autoimunitní hepatitis (AIH), primární biliární cirhosa (PBC), primární sklerozující cholangitis (PSC) se v těhotenství většinou nehorší.
- Imunosupresivní terapie (steroidy) je vhodná po celou dobu těhotenství.
- Spolupráce s hepatologem.

Onemocnění předcházející těhotenství – metabolické choroby jater

- Wilsonova choroba jater (nevysazovat Penicilamin – 0,25-0,5 g/D, alternativně Zn)
- A-1-AT deficience
- Hemochromatóza
- CF

Chronické virové hepatitidy

- Riziko pro matku (v souvislosti s pokročilostí onemocnění).
- Riziko infekce plodu
  - VHB perinatálně
  - VHC již intrauterinně (1-5%)

Léčba virové hepatitidy B v těhotenství - Virostatika

- Lamivudin, Adefovit, Entecavir
- Zkušenosti s léčbou HIV.
- Farmakokinetika je shodná jako u netěhotných žen.
- Proniká placentou. Vylučuje se do mateřského mléka.
- Dobře se snáší. Není vyšší výskyt nežádoucích účinků.
- <u>V těhotenství by přicházel do úvahy v léčbě těžce exacerbované chronické hepatitidy B.</u>

Onemocnění jater v těhotenství

VHC - diagnostika

- Diagnostika: EIA 3. generace
- Konfirmace PCR HCV RNA,
- Genotypizace doporučena ke stanovení léčebného schematu, kvantitativní virémie k určení prognózy
- Biopsie vhodná k indikaci léčby v některých případech

Onemocnění jater v těhotenství

Virová hepatitis C

- Diagnostika: EIA 3. generace
- Konfirmace PCR HCV RNA
- Léčba chronické VHC (Interferon alfa a Ribavirin !!!) se neprovádí.
- Přenos na plod je vzácný (1-5%)
- U dětí dochází často ke spontánní clearence viru – chronická infekce není pravidlem!
- Kojení nezvyšuje riziko přenosu

Onemocnění jater v těhotenství

Virová hepatitis C – riziko přenosu

Seroprevalence anti-HCV	0,1-2,4%
Riziko přenosu na plod	1-5%
Virémie nad 10e6 copy/ml	vyšší
IVDU, alkohol	vyšší
Riziko přenosu u koinfekce HCV x HIV	20-35%

Roberts EA, Hepatology 2002, 5S1: 106-113
Hay EJ, Hepatology 2008, 47, 167-176

Onemocnění jater vázaná na těhotenství

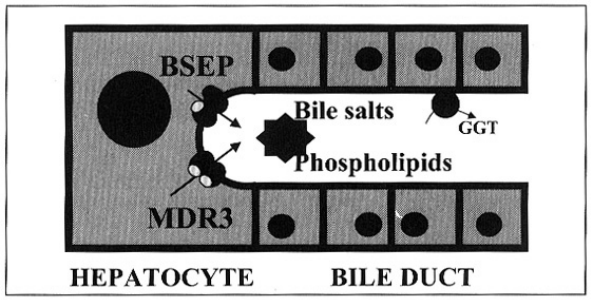
- Intrahepatální cholestáza těhotných
- Akutní těhotenská steatóza
- *HELLP syndrom*
- *Preeklampsie a eklampsie*

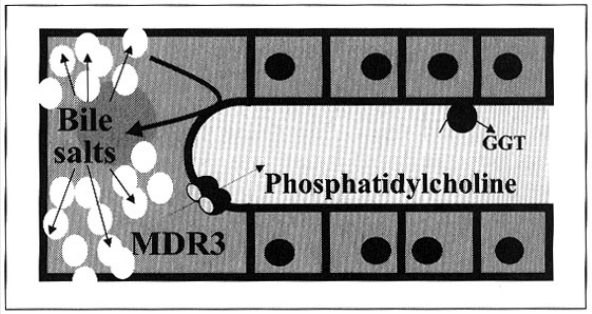
Intrahepatální těhotenská cholestáza

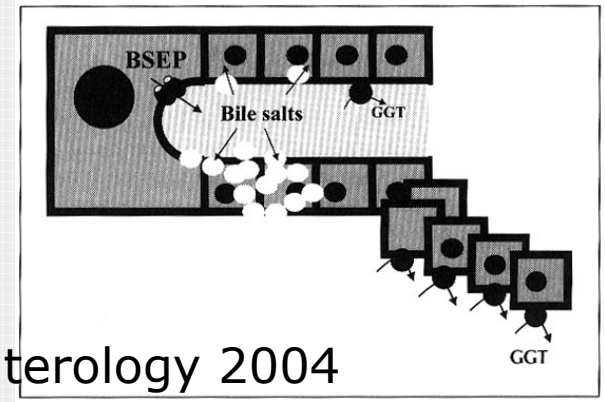
- Druhá nejčastější příčina ikteru v těhotenství
- Vyskytuje se u cca 0,5% těhotenství (s výraznými regionálními odchylkami, Chile 4,7-6,5%)
- Těžká cholestáza je rizikem pro plod (žlučové kyseliny procházejí placentární bariérou)
- Cholestáza představuje zátěž i riziko pro matku a zvyšuje mortalitu plodu

Intrahepatální cholestáza těhotných

Syndrom souvisí s genovým polymorfismem transportních proteinů na membránách hepatocytů a žlučovodů (MDR3, 15% ICP).
Latentní porucha se manifestuje v souvislosti se změnami žluči v důsledku vyšších koncentrací estrogenů a progesteronu.
Recidivuje v následujících těhotenstvích (45-70%). Neléčená vyšší úmrtnost plodu (11-20%).







Benjaminov F, Heathcote J. Am J Gastroenterology 2004

Intrahepatální cholestáza těhotných - léčba

- Léčba pruritu (UDCA 10-15mg/kg/D), antihistaminika, cholestyramin, steroidy).
- Léčba syndromu cholestázy (ovlivnění steatorhoe (UDCA, 10-15mg/kg/D), snížení toxicity žlučových kyselin, substituce v tucích rozpustných vitaminů a kalcia).
- Uvážit ukončení těhotenství u těžké cholestázy (doporučení 38. týden pro mírné formy IHCP, 36. týden u iktericky ch matek).

Diseases of the Liver and Biliary System in Women With a History of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) and in the Control Women

Disease	ICP 10504	Control 10504	**rr***	CI**	*P*
Hepatitis A and B	4	3	**1.3**	0.3-5.7	NS
Hepatitis C	29	8	**3.5**	1.6-7.6	<.001
Hepatitis, non-specific	26	6	**4.2**	1.7-10.2	<.001
Cirrhosis, non-alcoholic***	17	2	**8.2**	1.9-35.5	<.05
Alcohol related liver disorders	5	11	**0.4**	0.2-1.3	NS
Miscellanous liver disorders	38	6	**6.1**	2.6-14.5	<.001
Cholelithiasis and cholecystitis	965	260	**3.7**	3.2-4.2	<.001
Biliary system disorders	45	15	**2.9**	1.6-5.2	<.001

Anne Ropponen, HEPATOLOGY 2006;43:723-728

Akutní těhotenská steatóza

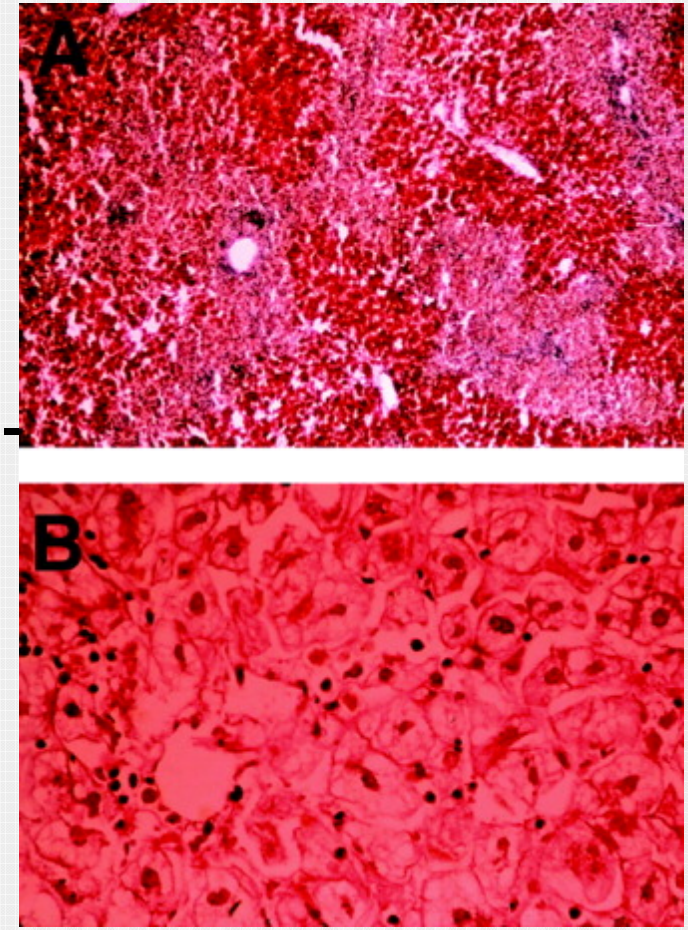
- Vyskytuje se přibližně s frekvencí 1:7-16000 těhotenství
- Většinou ve 3. trimestru těhotenství
- Projevuje vývojem akutního jaterního selhání
- Histologicky mikrovesikulární steatóza hepatocytů.

Akutní těhotenská steatóza

- Porucha oxidace mastných kyselin
- Etiologie není jednoznačně objasněna
- Genetická příčina: 10-20% deficit v dlouhém řetězci 3-hydroxyacyl-coenzym A dehydrogenázy).
- Nejčastější mutací je bodová mutace LCHAD Glu474Gln
- Plod nebývá poškozen (u části plodů lze prokázat mutace v genu pro LCHAD).

Akutní těhotenská steatóza - projevy

- Bolesti a slabost
- U 80% předchází poly-dipsie
- Střední - vyšší ALT a AST
- Koagulopatie (PT) a hyper-bilirubinémie
- Hyperamonémie
- Selhání ledvin, infekce
- Jaterní encefalopatie a koma



Akutní těhotenská steatóza - léčba

- Rodička ohrožena úmrtím na akutní selháním jater a komplikace (krvácení, infekce, pankreatitida, otok mozku).
- Léčba ALF: Komplexní symptomatická intenzívní terapie, korekce TK, antikonvulzivní léčba, korekce koagulopatie, hypoglykémie, úprava vnitřního prostředí.
- Ukončení těhotenství

Úmrtnost na ALP

Author	Year	Ref.	Location	Maternal (%)	Fetal (%)
Kunelis[15]	1965	15	Los Angeles	75	63
Burroughs	1982	13	London	33	67
Pockros[16]	1984	16	Los Angeles	11	25
Rolfes	1985	12	Washington	6	14
Riely[17]	1987	17	New Haven	0	10
Castro	1999	6	Los Angeles	0	6
Ch'ng	2002	14	Swansea	0	0

JGC Kingham Clin Med 2006;6:34–40

Onemocnění jater v těhotenství
Závěry 1

- Těhotenství přináší změny fyziologických funkcí jater a vede tudíž i k alteraci projevů chronických jaterních chorob. Akutní onemocnění jater v těhotenství ať v souvislosti časové či příčinné vyžadují účinnou spolupráci gynekologa a hepatologa.

Onemocnění jater v těhotenství
Závěry 2

- Závažné formy hepatopatií v těhotenství jsou vzácné ale mohou být letální
- Terapie je v rukou porodníka a intenzivisty.
- Ukončení těhotenství jaterní poruchu normalizuje.
- Chronická onemocnění (cirhosy) jsou rizikem pro matku i plod.