



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



RUBRICA DISCIPLINEI MEDICINA DE FAMILIE UMF "Iuliu Hațieganu" CLUJ-NAPOCA ȘI A ASOCIAȚIEI MEDICILOR DE FAMILIE CLUJ

PRACTICA MEDICALĂ

Cazuistică

Coolestaza intrahepatică de sarcină - plan de management în medicina de familie

Șef de lucr. univ. dr. Aida Puia^{1,2,3}, Dr. Breban Teodora^{1,3}, Asist. univ. dr. Sorina Rodica Pop^{1,2,3}, Asist. univ. dr. Bianca Cojan Mânzat^{1,2,3}, Asist. univ. dr. Radu Revnic^{1,2,3}, Asist. univ. asoc. dr. Laura Daniela Puia^{1,2,3}, Șef de lucr. univ. dr. Sorina Livia Pop^{1,4}, Dr. Loubna Sbaa^{1,3}

¹Cabinet Medical Individual Medicină de Familie, Cluj-Napoca România, ²Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca, România, ³Medicină de familie, ⁴Medicină internă

Primit: 17.05.2022 • Acceptat pentru publicare: 31.05.2022

Rezumat

Coolestaza intrahepatică de sarcină (Intrahepatic cholestasis of pregnancy) este cea mai frecventă afecțiune hepatică întâlnită în perioada sarcinii caracterizată prin prurit și creșterea acizilor biliari serici. Pruritul vesperal și nocturn, apărut în al treilea trimestru sarcină este sugestiv pentru coolestază hepatică de sarcină și trebuie să atragă atenția medicului de familie spre acest diagnostic.

Cheia diagnosticului este determinarea acizilor biliari serici fiind însă necesare numeroase alte investigații de laborator și imagistice pentru confirmarea diagnosticului și excluderea altor afecțiuni hepatice și dermatologice posibile.

Planul de urmărire a pacientei cu coolestază intrahepatică de sarcină cuprinde evaluarea riscurilor fetale la momentul diagnosticului, managementul sarcinii și urmărirea post-partum a mamei și nou-născutului.

Cuvinte cheie: *coolestază intrahepatică de sarcină, acizi biliari serici, prurit*

MEDICAL PRACTICE

Case presentation

Intrahepatic pregnancy cholestasis - management plan in family medicine

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is the most common liver disease in pregnancy, characterized by pruritus and increased serum bile acid. Evening and nocturnal pruritus, which appeared in the third trimester of pregnancy, is suggestive of intrahepatic cholestasis of pregnancy and should draw attention of the family doctor to this diagnosis.

The key to diagnosis is the determination of serum bile acid, but many other laboratory and imaging investigations are needed to confirm the diagnosis and rule out other possible liver and dermatological conditions.

The follow-up plan for patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy includes fetal risk assessment at the time of diagnosis, pregnancy management, and postpartum follow-up of the mother and newborn.

Keywords: *intrahepatic cholestasis of pregnancy, serum bile acid, pruritus*

Prezentare de caz

Prezentăm cazul clinic al unei paciente cu sarcină în evoluție, săptămâna 36 care se adresează medicului de familie pentru controlul periodic prenatal semnalând apariția unui prurit la nivelul mâinilor și abdomenului mai frecvent vesperal.

Femeie în vârstă de 28 ani din mediul urban, este luată în evidență cu prima sarcină monovitelină la 7 săptămâni. Sarcina este dispensarizată corect de medicul de familie fiind urmărită și de medicul obstetrician.

Din antecedentele personale reținem prezența unei tiroidite autoimune diagnosticată de aproximativ 3 ani și o leziune a colului uterin LSIL (Leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut) determinată de o tulpină HPV (human papillomavirus) cu risc înalt oncogen prezentă de un an.

La luarea în evidență, sarcină săptămâna 7 în evoluție, pacienta era clinic fără acuze iar analizele de laborator generale prezentau valori normale și eutiroidie. Testul TORCH demonstra imunitate postvaccinală, postinfecțioasă pentru rubeolă, citomegalvirus, toxoplasmoză și virus herpes simplex 1 și 2. Controlul obstetrical de la 11 săptămâni de sarcină evidențiază col lezional cu zonă milimetrică erozivă pe buza anterioară în prelungirea zonei de joncțiune pentru care se recoltează examen BPN (Babes-Papanicolau), morfologia fătului fiind normală. Se recomandă supraveghere citologică și teste genetice.

Controalele prenatale sunt efectuate lunar conform recomandărilor, evoluția sarcinii fiind normală.

În săptămâna 36 pacienta acuză prurit de intensitate crescută mai frecvent vesperal.

Examinarea clinică la acest moment ne descrie o gravidă în săptămâna 36 în evoluție, cu G=56 kg, Î=164 cm, CA=98 cm, IFU=26 cm, cu valoarea TA=110/80 mmHg, AV=100 bătăi/min, fără edeme la membrele inferioare, fără contracții uterine dureroase, cu mișcări ale fătului prezente. La nivelul tegumentului normal colorat pacienta prezintă leziuni minime de grataj.

Evoluția pruritului a fost spre intensificare și generalizare, la debut fiind doar vesperal și nocturn, localizat la nivelul palmelor pentru ca în decurs de 1 zi să se extindă și la nivelul corpului, cu precădere abdomen, și să fie resimțit inclusiv diurn. Examenul clinic pe aparate și sisteme nu relevă alte modificări.

Diagnosticile clinice diferențiale pentru prurit și posibile afectări hepatice luate în discuție la acest moment sunt prezentate în Tabelul 1: Diagnostic diferențial al pruritului și Tabelul 2: Diagnostic diferențial al afecțiunilor hepatice în sarcină.

Prezența pruritului intens apărut în trimestru 3 de sarcină la o pacientă cu tiroidită autoimună în lipsa altor semne și simptome asociate poate argumenta diagnosticul cel mai probabil de coleastă intrahepatică de sarcină, fiind necesare deopotrivă efectuarea unor investigații de laborator și imagistice pentru confirmarea diagnosticului. Pacienta prezintă o anemie ușoară hipocromă, microcitară, eutiroidie, creșterea acizilor biliari serici aproximativ de trei ori peste valoarea normală, valori crescute ale fosfatazei alcaline și citoliză hepatică de peste 10 ori valorile fiziologice. Se exclude etiologia virală și autoimună a unei hepatite acute, AgHbS, Anti-HCV, autoanticorpii nucleari (anti-ANA) și anti fibră musculară netedă (ASMA) fiind negativi. Astfel, pe baza datelor clinice și a rezultatelor de laborator diagnosticul pozitiv este de coleastă intrahepatică de sarcină.

Tabelul 1. Diagnostic diferențial al pruritului

Diagnostic diferențial	Semne clinic tipice de prezentare	Caracteristici distinctive
Cauze specifice de prurit în sarcină		
Pruritus gravidarum	Prurit în trimestru 3 de sarcină	Se poate diferenția de colestaza de sarcină doar prin lipsa modificărilor de laborator
Dermatita atopică a sarcinii	Prurit în primul trimestru de sarcină	Eruptie cutanată roșie, uscată, cu sau fără vezicule mici. Afectează de obicei pliurile cutanate de flexie
Eruptia polimorfă a sarcinii	Prurit în trimestru 3 de sarcină	Afectează de obicei tegumentul abdominal în zona inferioară, se poate extinde la nivelul coapselor și iau forma unor papule sau plăci urticariene
Pemfigoidul gestațional	Eruptie cu prurit în al 2-lea sau al 3-lea trimestru de sarcină	Afecțiune autoimună rară caracterizată prin erupția cu vezicule mari sub tensiune. Asociat cu risc crescut de naștere prematură și SGA. Recidivă la sarcinile ulterioare, precipitate de contracepția orală
Foliculita pruritică a sarcinii	Prurit uzual în trimestrul 3 de sarcină	Eruptie acneică pe umeri, partea superioară a spatelui, coapse și brațe. Papule și pustule foliculare, erupția cutanată se ameliorează de obicei odată cu avansarea gestației
Prurigo de sarcină	Prurit uzual în trimestrul 3 de sarcină	Grupuri de papule roșu-brun pe abdomen și suprafețele extensoare ale membrilor. Papulele pot persista postpartum
Cauze preexistente de prurit		
Dermatita atopică	Prurit	Istoric de alergii
Reacția alergică la medicamente	Prurit	Istoric de expunere, erupție maculopulară
Boala sistemică	Istoric personal de boala hepatică, renală, tiroidiană	Semnele clinic ale bolii sistemice

Analizele de laborator efectuate în dinamică demonstrează creșterea rapidă a citolizei hepatice și a fosfatazei alcaline, astfel ca în decurs de 9 zile se decide nașterea prin operație cezariană. Colestaza hepatică de sarcină cu alterarea progresivă a parametrilor hepatici a reprezentat indicația de naștere prin secțiune cezariană a unui făt unic viu de sex feminin, cu G=3200g, Indice APGAR=10.

Controalele postnatale relevă o pacientă cu stare generală foarte bună, reducere până la dispariție a pruritului la 2 săptămâni de la naștere, o scădere lentă a citolizei hepatice - la 4 luni de la naștere valorile enzimelor hepatice erau aproximativ de 2 ori mai mari decât valoarea normală -, fără să mai fie prezente alte modificări patologice.

Discuții

Colestaza intrahepatică de sarcină (Intrahepatic cholestasis of pregnancy - ICP) este cea mai frecventă afecțiune hepatică întâlnită în al treilea trimestru de sarcină, caracterizată prin prurit și creșterea acizilor biliari serici.

Prevalența acestei afecțiuni la nivel mondial este cuprinsă între 1-27% , în timp ce în Europa cifrele sunt cuprinse între 0,5-1,5%, diferențele explicându-se parțial prin factori de mediu și apartenența etnică (1). Se pare că

Tabelul 2. Diagnostic diferențial al afecțiunilor hepatice în sarcină

Diagnostic diferențial	Semne clinic tipice de prezentare	Caracteristici distinctive
Cauze specifice de afectare hepatică în sarcină		
Ficatul gras acut al sarcinii-AFLP	Greață, vărsături, cefalee, dureri abdominale, poliurie, polidipsie în al treilea trimestru	Greață și vărsăturile nou apărute în al treilea trimestru. Femeile cu AFLP au o stare generală mai influentată
Hiperemeza gravidei	Greață, vărsături în primul trimestru de sarcină	Simptome precoce în primul trimestru de sarcină, răspund bine la tratamentul disgravidiei
Sindromul HELLP	Hipertensiune arterială, proteinurie, cefalee, dureri epigastrice, tulburări de vedere în al doilea sau al treilea trimestru	Hipertensiunea arterială și proteinuria sunt simptomele dominante
Cauze preexistente de afectare hepatică		
Hepatite virale	Icter, greață, vărsături, dureri abdominale	Stare generală influentată, context epidemiologic
Hepatite autoimune	Greață, letargie, icter, alte boli autoimune	Simptome prezente înainte de sarcină, autoanticorpi prezenți
Ciroză biliară primară/ Colangită sclerozantă primară	Greață, letargie, icter, alte boli autoimune	Simptome prezente înainte de sarcină, autoanticorpi prezenți
Icter mecanic	Durere abdominală, urini hiperchrome, scaun decolorat	Ecografie hepatică cu aspecte patologice
Boala veno-ocluzivă hepatică -Sindrom Budd-Chiari	Durere abdominală, distensie abdominală (ascita), icter, sângerare gastrointestinală	Tromboză demonstrată imagistic, trombofilie

apare mai frecvent când trimestrul 3 de sarcină este în lunile de iarnă, la femeile cu sarcini cu feți multipli, la cele cu istoric de ICP și de hepatita virală C, vârstă avansată a gravidei (2).

Etiologia ICP este multifactorială și incomplet cunoscută. Factorii genetici, nivelul de estrogen crescut, metabolismul progesteronului modificat și anumiți factori de mediu: dietă săracă în seleniu și hipovitaminoza D, sunt luați în discuție (3).

Debutul bolii este frecvent în al treilea trimestru de sarcină cu prurit moderat până la sever, inițial la nivelul palmelor și plantelor, apoi generalizat cu precădere pe timpul nopții. Mai pot fi semnalate durere în flancul abdominal drept, greață, modificări de apetit, tulburări ale somnului, rar steatoze.

La examenul clinic se pot observa leziuni cutanate de grataj, icter care apare mai frecvent la una până la trei săptămâni de la apariția pruritului.

Creșterea nivelului seric al acizilor biliari este cheia diagnosticului și poate fi singura modificare prezentă. Aminotransferazele serice cresc în 60% din cazuri, sunt de obicei mai mici de două ori limita superioară a normalului, dar uneori pot atinge valori mai mari de 1000 unități/l, făcând importantă diferențierea de hepatita virală (4). Fosfataza alcalină, poate fi crescută de până la patru ori, nefiind însă specifică pentru colestaza de sarcină datorită exprimării izoenzimei placentare. Concentrațiile totale și directe ale bilirubinei cresc în 25% din cazuri, rareori depășind niveluri ale bilirubinei totale de 6 mg/dL.

Concentrația serică de gamma-glutamyl transpeptidază (GGT) este normală sau moderat crescută- 30% din cazuri, ceea ce este neobișnuit în majoritatea celorlalte forme de boală hepatică colestatică în care nivelurile de GGT sunt sinergic crescute cu alți markeri colestatici (5).

ICP nu este asociată cu modificări imagistice, ecografia abdominală fiind în cele mai multe cazuri normală sau cu modificări cunoscute înainte de sarcină.

Diagnosticul de ICP se bazează pe prezența pruritului asociat cu niveluri serice ridicate de acizi biliari total, citoliză hepatică și excluderea altor posibile patologii hepatice sau dermatologice cu modificări de laborator similare (6).

Planul de urmărire a pacientei cu ICP cuprinde evaluarea riscurilor fetale, managementul sarcinii și urmărirea post-partum a mamei și nou-născutului.

Principalele complicații ale ICP legate de sănătatea fătului sunt riscuri crescute de deces intrauterin, lichid amniotic colorat cu meconiu, naștere prematură (spontană și iatrogenă) și sindromul de detresă respiratorie neonatală (care pare să fie asociat cu intrarea acizilor biliari în plămâni). O meta-analiză care compară rezultatele sarcinii în ICP (peste 5000 de cazuri) față de populația obstetrică generală demonstrează nașterea făt mort 0,91% față de 0,32%, naștere prematură spontană 13,4% versus 4%, și risc crescut de admitere în unitatea de terapie intensivă neonatală. Riscul de deces fetal a crescut cu niveluri serice mai mari de acizi biliari, de la 0,13 % când acizii biliari serici sunt sub 40 micromol/L la 3,44% când valoarea lor este mai mare de 100 micromol/L (7).

Managementul sarcinii implică urmărirea tuturor sarcinilor cu ICP cu repetarea probelor biologice de laborator de două ori pe săptămână, efectuarea testelor non stres și altor teste (ex: numărul zilnic de lovituri fetale) pentru detectarea efectelor insuficienței placentare cronice asupra fătului. Ele au o valoare limitată deoarece mecanismul decesului fetal intrauterin în ICP este considerat a fi un eveniment brusc (8). Decizia pentru nașterea înainte de termen în vederea reducerii riscului de deces fetal și ameliorarea stării de sănătate a mamei este strâns corelată cu concentrațiile serice de acizi biliari. Când aceasta este <40micromol/L, se sugerează nașterea între 37 și 38 săptămâni de gestație, între 40 până la 99 micromol/L se recomandă declanșarea nașterii la 36 până la 37 săptămâni de gestație, valori peste ≥ 100 micromol/L impunând nașterea înainte sau cel târziu la 36 săptămâni (9).

Acidul ursodeoxycholic (UDCA) este tratamentul de selecție al pruritului matern datorat ICP. Doza inițială optimă nu a fost determinată; 300 mg de trei ori pe zi până la naștere, fiind doza frecvent utilizată. Medicamentul este bine tolerat de către majoritatea pacientelor, greața ușoară și amețelile fiind raportate la aproximativ un sfert dintre acestea (10).

Urmărirea postnatală menționează dispariția pruritului în primele zile după naștere, însoțită de normalizarea concentrațiilor serice de acizi biliari.

ICP nu este o contraindicație pentru alăptare. UDCA este întrerupt când începe travaliul. S-au găsit niveluri scăzute de acid ursodeoxycholic în laptele matern, care nu au efecte asupra nou-născutului.

Se recomandă reevaluarea periodică a probelor biologice după naștere, studiile sugerând că ICP poate fi asociată cu diagnosticarea ulterioară a bolii biliare, hepatită C, colangită, cancer hepatobiliar, boli pancreatice, boli mediate imun și boli cardiovasculare (11).

Concluzii

Colestaza intrahepatică de sarcină (ICP) este caracterizată prin prurit și o creștere a acizilor biliari serici, apărută de obicei în al doilea și/sau al treilea trimestru și care remite rapid după naștere. Pruritul, care poate fi intolerabil, este adesea generalizat, dar predomină pe palme și tălpi și se agravează noaptea.

Diagnosticul ICP se bazează pe prezența pruritului asociat cu niveluri serice ridicate de acizi biliari, citoliză hepatică și absența altor boli hepatice.

Nașterea înainte de 37 săptămâni de gestație trebuie evitată în absența nivelurilor serice crescute de acizi biliari.

Funcția ficatului și concentrația serică de acizi biliari trebuie reevaluate post-partum.

ICP nu este o contraindicație pentru alăptare

Colestaza reapare în timpul sarcinilor ulterioare la 60 până la 70% dintre paciente, severitatea recurenței fiind variabilă.

Conflict de interese: nu există

Acknowledgments: Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

Bibliografie

1. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(17):2049.
2. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):177.
3. Diken Z, Usta IM, Nassar AH A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2014;31(1):1.
4. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology.* 1997;26(2):358.
5. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol.* 2008;14(38):5781.
6. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:180.

7. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10174):899.
8. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2 Pt 2):528.
9. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, et al. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(21):3614.
10. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer AI, Gendrot C, Potin J, Andres CR, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Dig Liver Dis*. 2017;49(1):63.
11. Hämäläinen ST, Turunen K, Mattila KJ, Kosunen E, Sumanen M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and comorbidity: A 44-year follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1534.