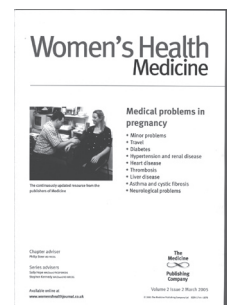


Epatopatie in gravidanza

A.P. KENYON, J.C. GIRLING



- In una donna gravida, una malattia epatica può
- essere presente sin da prima del concepimento
 - verificarsi casualmente nel corso della gestazione
 - essere dovuta alla gravidanza.

Descriveremo le cause più comuni di epatopatia in gravidanza, concentrando l'attenzione sugli aspetti specifici della diagnosi, del trattamento e dell'esito in tale situazione.

Funzione epatica in gravidanza

Quando si interpretano i risultati dei test, occorre considerare le modificazioni normali della funzione epatica (Fig. 1).



Figura 1 - I calcoli biliari sono più frequenti in gravidanza.

Epatopatie specifiche della gravidanza

Colestasi ostetrica

Una diagnosi di colestasi ostetrica va presa in considerazione in pazienti con prurito persistente che compare durante la gravidanza e si risolve dopo il parto, in assenza di un rash e con test di funzione epatica alterati senza altre epatopatie.

Prognosi: aumento rischio di morte intrauterina; (dalla 37^a settimana di gestazione in poi) è stata riportata nel 2-3,5% dei casi di colestasi ostetrica (3). La condizione può anche causare:

- liquor tinto di meconio (16-58%);
- parto prematuro (15,7-60%);
- distress fetale (2-33%);
- emorragia del postpartum (20-22%) (4).

TABELLA 1 - INTERPRETAZIONE DEI TEST DI FUNZIONE EPATICA IN GRAVIDANZA.

- Nelle gestanti, alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST), bilirubina e gamma glutamil transpeptidasi (GGT) sono almeno del 20% più basse dei range di riferimento citati per le donne non in stato di gravidanza (1).
- La placenta produce fosfatasi alcalina (ALP), i cui livelli aumentano fino a tre volte quelli normali.
- L'albumina si riduce in gravidanza del 20-40%, a causa della diluizione dovuta all'aumento del volume ematico.
- Dopo la nascita, i test di funzione epatica possono essere anche influenzati dalla modalità del parto (2).

La condizione si risolve con il parto, senza sequele a lungo termine, sebbene sia stata riportata un'associazione con calcoli biliari (5).

La **patogenesi** della colestasi ostetrica è scarsamente nota, ma al centro di numerose ricerche attuali ci sono difetti dei geni che codificano per le proteine di trasporto degli acidi biliari all'interno dell'epatocita (4).

Prevalenza: nel Regno Unito la colestasi ostetrica colpisce lo 0,7% delle gravide e il 3% dei soggetti con prurito in gravidanza (6). La condizione è più frequente:

- nelle gravidanze multiple;
- nelle donne di discendenza cilena, scandinava o pakistana;
- in quelle con una familiarità specifica.

Anamnesi: il prurito può interessare qualsiasi sede, ma particolarmente suggestivo di colestasi ostetrica è quello ai palmi delle mani e alle piante dei piedi o che si verifica nel terzo trimestre della gestazione. Tuttavia, vi sono segnalazioni di casi nei primi trimestri. A volte le donne presentano ittero, ma possono anche riferire:

- urine ipercromiche;
- feci ipocromiche;
- dolore al quadrante superiore destro dell'addome;
- sensazione di malessere;
- intolleranza ai cibi grassi.

La colestasi ostetrica tende a ripresentarsi nelle gravidanze successive (90%), e pertanto il prurito nel corso di una gestazione precedente può essere utile per la prevenzione.

Esame obiettivo: frequenti sono le escoriazioni da grattamento. Se è presente un rash, la diagnosi di colestasi ostetrica è improbabile, e va presa in considerazione la presenza di una dermatosi specifica della gravidanza. In genere non si osservano segni tipici di epatopatia cronica. Tuttavia, molti di questi segni (ad esempio, eritema palmare, spider naevi) sono caratteristiche comuni nelle gravidanze normali.

Diagnosi: le transaminasi sieriche [in particolare la alanina aminotransferasi (ALT); meno frequentemente la γ -glutamyl transpeptidasi (γ GT)], bilirubina e fosfatasi alcalina (ALP) sono di solito elevate (ALP al di sopra del normale aumento che si ha in gravidanza). Altri possono essere anche i livelli degli acidi biliari totali, che vanno anch'essi misurati, soprattutto se ALT, γ GT e bilirubina sono normali, in quanto può essere questa la sola anomalia. Per la colestasi ostetrica non esistono test specifici, e la diagnosi viene confermata soltanto quando siano state escluse altre epatopatie (ecografia epatica, autoanticorpi, screening per le epatiti; vedi Tabella 2). Nelle pazienti con prurito e funzione epatica normale, specialmente se si sospetta una colestasi ostetrica (quando, cioè, il prurito interessa le palme delle mani e le piante dei piedi), gli esami della funzione epatica vanno ripetuti ogni settimana, poiché in alcune donne esso può precedere qualsiasi anomalia biochimica (7).

Ricerche nella pratica clinica generale – è opportuno inviare tutte le gestanti con prurito a una unità di valutazione ostetrica o a una clinica prenatale, ove possano essere eseguiti test di funzione epatica, con accesso ai risultati entro 24 ore, e sia possibile effettuare un monitoraggio fetale. Se in ambito di medicina primaria, si possano praticare tali test e ottenere rapidamente i relativi risultati, può essere opportuno inviare agli specialisti soltanto le donne in cui questi sono anormali.

Trattamento: le attuali strategie non sono in grado di identificar i feti a rischio di un esito avverso nella colestasi ostetrica. Pertanto, la maggior parte dei centri sono in favore di una politica di gestione attiva, inclusa la sorveglianza fetale (ad esempio, mediante regolare cardio-

TABELLA 2 - COLESTASI OSTETRICA: RICERCHE E TRATTAMENTO.

Ricerche

- test di funzione epatica
- determinazione degli acidi biliari totali del siero
- ecografia epatica
- screening per le epatiti A, B, C, da virus di Epstein-Barr e da citomegalovirus
- anticorpi anti-mitocondri (per la cirrosi biliare primitiva)
- Anticorpi anti-muscolatura liscia (per l'epatite cronica attiva)

Trattamento

- spiegare i rischi della colestasi ostetrica: nascita di feto morto, distress fetale, liquor tinto di meconio, travaglio pretermine ed emorragia del postpartum
- fornire un trattamento per il prurito (emollienti, clorfeniramina, acido ursodesossicolico)
- se si anticipa il travaglio, fornire vitamina K (si suggerisce alla 34^a settimana)
- far partorire le pazienti alla 37^a-38^a settimana di gestazione)

tocografia) e il parto elettivo precoce alla 38^a settimana (la colestasi ostetrica non costituisce una controindicazione a un parto vaginale, con appropriato monitoraggio del feto durante il travaglio). Mentre possono ridurre la mortalità perinatale, queste politiche comportano una elevata incidenza di interventi, tagli cesarei inclusi, e di complicanze neonatali secondarie a prematurità iatrogena (8, 9).

La terapia con acido ursodesossicolico ad alte dosi (450-1.000 mg, due volte al giorno) è impiegata in molti centri in cui si ritiene che essa normalizzi i livelli sierici di acidi biliari, migliori la funzione epatica e controlli il prurito. Mentre esistono alcune evidenze a sostegno di questo tipo di trattamento, il suo ruolo nel migliorare l'esito fetale deve essere ancora determinato (10). Altre terapie sono la clorfeniramina (4 mg ogni 6 ore) e gli emollienti topici per controllare il prurito. Riduzione di intensità dei sintomi è stata riportata anche con il desametasone (12 mg al giorno per via orale per 7 giorni), la colestiramina e la S-adenilmetionina, sebbene le descrizioni siano contrastanti (11). La colestiramina è di gusto sgradevole e può peggiorare l'assorbimento della vitamina K, e pertanto non viene molto usata.

La supplementazione orale con vitamina K (10 mg al giorno in forma idrosolubile) può ridurre il rischio di emorragia del postpartum, che si ritiene sia dovuto al malassorbimento di questa vitamina, con conseguente ridotta produzione di fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (secondaria alla steatorrea della colestasi)

Follow-up: prurito e funzione epatica si normalizzano dopo il parto (3 giorni-6 settimane). Se ciò non avviene, occorre riconsiderare la diagnosi. L'incidenza di recidiva nelle successive gravidanze è elevata (90%). Non ci sono sequele a lungo termine, ma è stata ipotizzata una associazione con la calcolosi biliare.

Prevenzione: attualmente non esistono strategie per prevenire le recidive della colestasi ostetrica nelle successive gravidanze. Nelle donne precedentemente colpite dalla malattia, alla comparsa del prurito si consiglia di eseguire un test di funzione epatica e di mantenere un approccio vigile, con valutazioni funzionali tempestive. Ci sono segnalazioni, in donne precedentemente affette da colestasi ostetrica, di prurito ricorrente e di anomalie funzionali epatiche in occasione della assunzione di contraccettivi orali estroprogestinici, il cui uso va pertanto sconsigliato.

Epatopatie preesistenti o coincidenti

Colelitiasi

Patogenesi: l'aumentata formazione di calcoli biliari osservata nelle gravide può essere dovuta a numerosi fattori (12):

- aumento dei livelli sierici di colesterolo e trigliceridi (25-50% e 150%, rispettivamente) a partire dal 4° mese di gestazione, che raggiungono il massimo a termine;
- le gestanti tendono ad avere una colecisti aumentata di volume;
- in gravidanza, la bile è supersatura di colesterolo.

Prevalenza: durante l'ecografia ostetrica di routine, nel 2-4% delle donne si riscontrano calcoli biliari asintomatici. La malattia sintomatica si verifica nello 0,5-1% soltanto delle gravide (13).

Anamnesi ed esame obiettivo: le caratteristiche della colelitiasi in gravidanza sono più o meno le stesse che al di fuori della gestazione, e comprendono dolore al quadrante superiore destro dell'addome, nausea e vomito.

Le donne con colecistite acuta possono avere anche dolenzia e febbre. È opportuno inviare le donne con sospetta colelitiasi a una unità di valutazione ostetrica ove può essere iniziata una assistenza multidisciplinare con ostetrici e chirurghi generali.

Le **ricerche** devono comprendere:

- l'ecografia della colecisti (distensione o ispessimento della parete o raccolta di liquido);
- conta dei globuli bianchi (che possono essere aumentati);
- test di funzione epatica;
- amilasi sierica.

Va esclusa una pancreatite, sebbene nella colecistite acuta si osservino lievi aumenti dell'amilasi.

Trattamento: è lo stesso che si segue nelle donne non-gravide (vanno evitati i FANS), e inizialmente è medico (liquidi endovena, analgesici, antibiotici). Le pazienti con sintomi persistenti o con litiasi complicata (ad esempio, colangite/colecistite, pancreatite acuta) vanno avviate al chirurgo per l'intervento.

È stato riportato che la chirurgia laparoscopica in gravidanza (< 26-28 settimane di gestazione) è sicura, con monitoraggio fetale e incannulamento aperto sopraombelicale per insufflazione (13, 14). Nel Regno Unito, tuttavia, nelle gravidanze avanzate la maggior parte dei chirurghi sarebbero in favore del rinviare l'intervento al periodo postatale.

TABELLA 3 - ALTRE FORME DI EPATOPATIA OSSERVATE IN GRAVIDANZA.

Epatopatia	Caratteristiche	Effetti in gravidanza
Colite ulcerosa	Frequenti evacuazioni di piccoli volumi di feci con muco e sangue, nei soggetti di età compresa tra 20 e 40 anni. Frequenti anomalie dei test di funzione epatica.	Stessa incidenza di esacerbazione che al di fuori della gravidanza, e di solito nel 2°-3° trimestre. Usare steroidi nelle esacerbazioni. La sulfasalazina è sicura.
Malattia di Crohn	Si presenta all'inizio del 3° decennio di vita con crampi addominali, dolori e diarrea. Frequenti anomalie dei test di funzione epatica.	Quiescente in molti casi, migliora in altri. Fare attenzione alla dieta, fornire supplementi vitaminici. Usare steroidi nelle esacerbazioni. Riaccensioni nel postpartum. La sulfasalazina è sicura.
Cirrosi biliare primitiva	Malattia autoimmune. Ittero, prurito, stanchezza, epatosplenomegalia.	Distinguere dalla colestasi ostetrica. Probabilmente non effetti avversi in gravidanza. L'UDCA è probabilmente sicuro in gravidanza.
Sindrome di Dubin-Johnson; sindrome di Rotor; sindrome di Gilbert	Benigne. Bilirubina elevata; normali gli altri test di funzione epatica.	Ittero. Importante distinguerle dalla colestasi ostetrica (a differenza della colestasi ostetrica, non è presente prurito).
Sindrome di Budd-Chiari	Una trombosi ostruisce le vene epatiche, con conseguente necrosi epatica. ALP elevata (al di sopra dei livelli presenti in gravidanza), dolore al quadrante superiore destro dell'addome, transaminasi aumentate. Eco-Doppler epatico per evidenziare il flusso. Trapianto di fegato.	Probabilmente la ulteriore trombofilia della gravidanza aggrava la tendenza trombofilica sottostante. Il feto non è direttamente colpito. L'esito dipende dal benessere materno. Riportati alcuni casi di successive gravidanze.
Colangite sclerosante	Associazione con le malattie infiammatorie intestinali. L'ALP è correlata con la prognosi. Prurito.	Prurito e dolore addominale. ALP non utile. Il prurito può essere causa di confusione diagnostica con la colestasi ostetrica.

ALP, fosfatasi alcalina; UDCA, acido ursodesossicolico.

Bibliografia

1. GIRLING J.C., DOW E., SMITH I.H.: *Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy*. BJOG 104: 246-50, 1997.
2. DAVID A.L., KOTECHA M., GIRLING J.C.: *Factors influencing postnatal liver function tests*. BJOG 107: 1421-6, 2000.
3. WILLIAMSON C., HEMS L.M., GOULIS D.G. et al.: *Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group*. BJOG 111: 676-81, 2004.
4. KENYON A.P., SHENNAN A.H.: *Obstetric cholestasis*. Fetal and Maternal Medicine Review 15, 2004.
5. KIRKINEN P., YLOSTALO P., HEIKKINEN J., MAENTAUSTA O.: *Gallbladder function and maternal bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 18: 29-34, 1984.
6. KENYON A.P., GIRLING J., NELSON-PIERCY C., et al.: *Pruritus in pregnancy and the identification of obstetric cholestasis risk: a prospective prevalence study of 6531 women*. J Obstet Gynaecol 22: S14-S15, 2002.
7. KENYON A.P., NELSON-PIERCY C., GIRLING J., WILLIAMSON C., TRIBE R.M., SHENNAN A.H.: *Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis*. BJOG 108:1190-2, 2001.
8. FISK N.M., STOREY G.N.B.: *Fetal outcome in obstetric cholestasis*. BJOG 95: 1137-43, 1988.
9. KENYON A.P., NELSON-PIERCY C., GIRLING J., WILLIAMSON C., TRIBE R.M., SHENNAN A.H.: *Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases*. BJOG 109: 282-8, 2002.
10. BURROWS R.F., CLAVISI O., BURROWS E.: *Interventions for treating cholestasis of pregnancy (Cochrane Review)*. The Cochrane Library [2], 2004.
11. HIRVIOJA M.L., TUIMALA R., VUORI J.: *The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone*. BJOG 99: 109-11, 1992.
12. EVERSON G.T.: *Liver problems in pregnancy: distinguishing normal from abnormal hepatic changes*. Medscape Women's Health 3: 3, 1998.
13. AFFLECK D.G., HANDRAHAN B.S., EGGER M.J., PRICE R.R.: *The laparoscopic management of appendicitis and cholelithiasis during pregnancy*. Am J Surg 178: 523-528, 1999.
14. COSENZA C.A., SAFFARI B.S., JABBOUR N., et al.: *Surgical management of biliary gallstone disease during pregnancy*. Am J Surg 178:545-8, 1999.

Ulteriori letture

- GIRLING J.C., DOW E., SMITH J.H.: *Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy*. BJOG 104: 246-50, 1997.
- NELSON-PIERCY C.: *Handbook of Obstetric Medicine*. London: ISIS Medical Group, 1997.

[da Women's Health Medicine, 2, 2005]

Jacques Marchetta, Philippe Descamps

COLPOSCOPIA PRATICA



Volume brossurato di 192 pagine

F.to cm 17x24 € 40,00

Richieste a:

**CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI S.r.l.
Corso Trieste, 42 - 00198 Roma**

Inviare assegno bancario intestato a CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI S.r.l.
o effettuare l'acquisto on line, con transazione sicura, collegandosi al sito www.gruppocic.it/com