

Problemy hepatologiczne kobiet ciężarnych

Liver disease in pregnancy

Małgorzata Pawłowska, Waldemar Halota, Anita Olczak

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz, Polska

Summary: Liver diseases in pregnancy may be categorized into liver disorders that occur only in the setting of pregnancy and liver diseases unrelated to pregnancy which may be classified into preexisting disorders, that might become active during pregnancy and those co-incident with pregnancy. Hyperemesis gravidarum, preeclampsia/ eclampsia, syndrome of hemolysis, elevated liver tests and low platelets (HELLP), acute fatty liver of pregnancy and intrahepatic cholestasis of pregnancy are pregnancy-specific disorders. Early diagnosis and immediate delivery are essential for maternal and fetal survival.

Słowa kluczowe: choroby wątroby • ciąża

Key words: liver diseases • pregnancy

Adres do korespondencji: Małgorzata Pawłowska, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: kikchzak@cm.umk.pl

Prawidłowa ciąża przebiega z fizjologicznymi dla tego stanu zmianami czynności wątroby wynikającymi ze zmian hormonalnych i metabolicznych. Nieprawidłowe wartości wykładników biochemicznych funkcji wątroby występują szacunkowo u 3 do 5% kobiet ciężarnych i nie zawsze odzwierciedlają chorobę wątroby. Jednak w przypadku wykrycia nieprawidłowych wartości testów wątrobowych zawsze należy wykluczyć patologię wątroby, gdyż niektóre schorzenia tego narządu mogą być w okresie ciąży trudne do zdiagnozowania i leczenia, zwiększając ryzyko wystąpienia powikłań zagrażających życiu matki i płodu.

W ciąży o prawidłowym przebiegu obserwuje się fizjologiczny wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej, stężenia fibrynogenu, alfa i beta globulin, cholesterolu, trójglicerydów oraz obniżenie frakcji gamma globulin. Opisano także wzrost stężenia alfa-fetoproteiny, zwłaszcza w ciążach mnogich (Tabela 1) [1].

Według niektórych autorów wartości tych wykładników mogą zmieniać się wraz z czasem trwania ciąży. W III trymestrze ciąży w wyniku hemodylucji wtórnej do zwiększonej objętości krwi krążącej dochodzi do obniżenia stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz i GGTP. Przeciwnie, wraz z postępem ciąży wzrasta aktywność fosfatazy alkalicznej, która osiąga w osoczu wartości do 300% wartości sprzed ciąży, a jest wynikiem wzmocnionej produkcji jednego z jej izoenzymów przez łożysko [2,3].

Zaburzenia funkcji wątroby u kobiet ciężarnych dzieli się na:

- wynikające z istniejących wcześniej chorób wątroby,
- występujące incydentalnie w okresie ciąży, niezależne od tego stanu,
- ściśle związane z okresem ciąży.

Tabela 1. „Fizjologiczne” zmiany wartości wykładników biochemicznych funkcji wątroby w przebiegu ciąży prawidłowej.

Wykładniki biochemiczne	Wartości
Bilirubina	N
AlAT, AspAT	N
PT	N
PA	↑ 2–4xN
Fibrynogen	↑ o 50%
Globuliny	↑ alfa i beta globulin
AFP	↑ niewielki, ciąża mnoga
WBC	↑
Ceruloplazmina	↑
Cholesterol	↑↑
TG	↑
Globuliny	↓ gamma globulin
Hb	↓

Do najczęściej obserwowanych przewlekłych chorób wątroby u kobiet ciężarnych należą:

- przewlekłe zapalenie wątroby typu B (pzw B) lub typu C (pzw C),
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- choroba Wilsona.



Znacznie rzadziej spotyka się w tej grupie:

- marskość wątroby,
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

Przewlekłe zakażenia wirusami hepatotropowymi HBV czy HCV występują u kobiet w wieku rozrodczym z częstością zbliżoną lub nawet wyższą niż w populacji ogólnej. Ciąża o prawidłowym przebiegu z zasady nie przyspiesza historii naturalnej przewlekłej choroby wątroby, z wyłączeniem rzadkich przypadków zaawansowanej choroby wątroby (np. marskość). Głównym problemem ciężarnych przewlekłe zakażonych HBV czy HCV jest ryzyko transmisji wertykalnej tych zakażeń i ich profilaktyka. Obecnie w Polsce zapadalność na WZW B i WZW C w grupach wiekowych 15–19 lat oraz 20–24 lata przewyższa zapadalność ogólną, co w niedługim czasie może zaowocować wzrostem ryzyka transmisji wertykalnych tych zakażeń. Jego ocena wymaga oznaczenia replikacji HBV czy HCV, gdyż ryzyko transmisji tych zakażeń do płodu wzrasta proporcjonalnie do wysokości wirerii u matki. Profilaktyka wertykalnych zakażeń HBV obejmuje monitorowanie wirerii HBV u matki, przy wysokich wartościach HBV DNA ewentualne zastosowanie leków obniżających wiramię w trzecim trymestrze ciąży oraz elektywne cięcie cesarskie, jak też czynno-bierne uodpornienie u noworodka [4].

W zaproponowanym algorytmie postępowania w zakażeniach HBV u kobiet ciężarnych lamiwudyna jest jedną z głównych propozycji lekowych w profilaktyce wertykalnej transmisji tego zakażenia [5].

U kobiet ciężarnych przewlekłe zakażonych HCV również istotne jest monitorowanie stężenia HCV RNA i przy wysokich wartościach propozycja rozwiązania ciąży elektywnym cięciem cesarskim. Wskazuje się także na zakaz używania alkoholu oraz leków potencjalnie hepatotoksycznych, w tym ziołowych. Zakażone HCV kobiety w wieku rozrodczym powinny być zaszczepione p/WZW A i B [6].

Przewlekłe zapalenie wątroby etiologii HBV i HCV nie stanowią przeciwwskazania do karmienia naturalnego [7].

Przebieg **autoimmunologicznego zapalenia wątroby** w ciąży bywa zmienny. Opisano zastrzenia 3 miesiące po porodzie, ale także już w I trymestrze ciąży. Niewątpliwie choroba ta wymaga stabilnej immunosupresji w okresie ciąży, przede wszystkim przy zastosowaniu sterydoterapii. Stosowanie azatiopryny jest kontrowersyjne ze względu na możliwość przenikania leku i jego metabolitów przez łożysko oraz potencjalnego działania toksycznego na płód. Działanie takie udowodniono na modelach zwierzęcych, a nie potwierdzono w badaniach na ludziach [8,9]. Częstość śmierci płodu u kobiet z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby wynosiła 19–24%, a główną przyczyną było wcześniactwo i niska masa urodzeniowa [10]. Jako czynniki ryzyka pogorszenia przebiegu AIH w ciąży uznano zmiany hormonalne oraz obecność specyficznych autoanticiał – SLA/LP oraz Ro/SSA [8].

Ze względu na rzadkie występowanie **choroby Wilsona** (1:30.000–1:50.000) w piśmiennictwie istnieje niewiele doniesień opisujących przebieg tej choroby u ciężarnych. Sinha i wsp. wskazują na wyższą częstość nawykowych poronień u kobiet z nieleczoną chorobą Wilsona w porównaniu do leczonych [11]. Wskazuje się, że u kobiet z nie rozpoznaną wcześniej chorobą Wilsona ostra niewydolność wątroby i hemoliza mogą być interpretowane jako zespół HELLP.

Podobnie jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby również choroba Wilsona wymaga kontynuacji leczenia podczas ciąży przy czym rekomendowane jest podawanie preparatów cynku [12].

Marskość wątroby, w tym również pierwotna marskość żółciowa związana jest z niższą płodnością, wtórnym brakiem miesiączki, endometriozą, przedwczesną niewydolnością jajników, ryzykiem utraty ciąży. Ciąża u kobiety z marskością wątroby jest zawsze ciążą wysokiego ryzyka, obarczoną w 50% ryzykiem utraty płodu. Szczególnym zagrożeniem są krwotoki z żyłaków przełyku w drugim trymestrze lub podczas porodu, jak też niewydolność wątroby [13].

Wellge i wsp. na podstawie analizy przebiegu 25 ciąży u 17 kobiet z **PSC** wskazują, że choroba ta nie wydaje się mieć wpływu na płodność, przebieg ciąży oraz rozwój płodu i noworodka. Nie obserwowali oni poważnych komplikacji położniczych pomimo częstego podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych w surowicy. 2 spośród 21 żywo urodzonych noworodków było urodzonych przedwcześnie. Wszystkie rozwijały się prawidłowo w ocenianym okresie od 3 do 132 miesięcy po urodzeniu. U 4 kobiet ciąża zakończyła się poronieniem między 6 a 11 tygodniem ciąży; w 2 przypadkach łączono to z odstawieniem leczenia UDCA/azatiopryną [14].

W okresie ciąży, niezależnie od etapu jej zaawansowania mogą wystąpić:

- ostre wirusowe zapalenia wątroby,
- kamica żółciowa,
- polekowe uszkodzenia wątroby,
- odczynowe zapalenia wątroby (np. w posocznicy),
- zespół Budd-Chiari'ego, który w postaci indukowanej ciążą ujawnia się w okresie poporodowym.

W badaniach przeprowadzonych w USA wykazano, że **wirusowe zapalenia wątroby** etiologii HAV, HBV, HCV, HDV, HSV, CMV i EBV stanowią przyczynę około 40% przypadków żółtaczki u ciężarnych [15]. Częstość występowania wirusowych zapaleń wątroby u kobiet ciężarnych nie różni się zasadniczo od częstości w populacji ogólnej. Przebyte ostrego WZW w ciąży stanowi najwyższe ryzyko transmisji wertykalnej tego zakażenia.

Dowiedziano, że dla kobiet ciężarnych niebezpieczne są zakażenia HEV, występujące endemicznie na terenach Azji, Afryki i Ameryki Środkowej. We wczesnym okresie ciąży mogą one wywołać poronienie lub wady wrodzone płodu, natomiast w trzecim trymestrze ciąży są przyczyną nadostrych zapaleń wątroby obarczonych 25% śmiertelnością okołoporodową. W badaniach pochodzących z Indii wskazano na HEV jako główną przyczynę zarówno ostrych jak i piorunujących zapaleń wątroby u ciężarnych [16].

Zakażenia HSV występują rzadko, jednak ze względu na poważne rokowanie i konieczność podania acyklowiru jako leku ratującego życie należy rozważać to rozpoznanie, zwłaszcza w przypadkach nadostrych zapaleń wątroby w III trymestrze ciąży [17].

Ciąża predysponuje do rozwoju **kamicy żółciowej**, jednak pomimo jej występowania u 5–12% kobiet, objawy występują tylko u 0,1–0,3% ciężarnych, najczęściej pod postacią kolki żółciowej, odczynowego zapalenia trzustki, rzadko ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Objawy kliniczne schorzeń

dróg żółciowych nie różnią się od populacji ogólnej i mogą wystąpić w każdym trymestrze ciąży. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w drugim trymestrze ciąży [18].

Wskazuje się, że około 20% przypadków zespołu Budd-Chiari dotyczy kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne, ciężarnych oraz w okresie pierwszych 3 miesięcy po porodzie. U kobiet z rozpoznaniem zespołu Budd-Chiari ciąża stanowi czynnik ryzyka zaostrzenia choroby w związku ze zmianami hormonalnymi i względnym ryzykiem zwiększenia krzepliwości krwi. Decydującym badaniem jest badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera [19].

Ciąża u kobiety z przeszczepioną wątrobą powinna być prowadzona w ośrodkach referencyjnych ze względu na zwiększone ryzyko cukrzycy ciężarnych, gestozy oraz stanów przedrzucawkowych. Problemy stwarzać może leczenie immunosupresyjne w kontekście teratogenności. Mykofenolan mofetilu powinien być odstawiony u kobiet planujących ciążę. Dozwolone są takrolimus, cyklosporyna. Według szacunków 70% kobiet po przeszczepie wątroby ma szanse urodzić zdrowe dzieci. Z badań retrospektywnych wynika, że częściej noworodki tych matek urodzone są przedwcześnie oraz mają niską masę urodzeniową [20].

Do schorzeń wątroby ściśle związanych z ciążą należą:

- niepowściągliwe wymioty ciężarnych (*hyperemesis gravidarum* – HG),
- wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (*intrahepatic cholestasis of pregnancy* – ICP),
- stan przedrzucawkowy i rzucawka,
- zespół HELLP,
- ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych (*acute fatty liver of pregnancy* – AFLP).

Te stany chorobowe występują w określonym czasie ciąży: niepowściągliwe wymioty w pierwszym trymestrze ciąży, ICP w drugim, a pozostałe trzy w trzecim trymestrze ciąży. Trzy z wymienionych schorzeń wątroby – stan przedrzucawkowy, zespół HELLP i AFLP mogą wywołać rzucawkę porodową, są stanami zagrożenia życia i wymagają ścisłego nadzoru nad ciężarną i płodem.

Niepowściągliwe wymioty ciężarnych (HG) dotyczą około 0,3–2% ciężarnych. Typowo występują między 4., a 10. tygodniem ciąży, częściej u kobiet w młodszym wieku oraz z nadczynnością tarczycy, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej oraz w ciąży mnogiej. Niepowściągliwe wymioty ciężarnych z zasady ustępują około 20. tygodnia ciąży, opisuje się jednak przypadki tej choroby trwającej do porodu. Najczęstszym problemem jest odwodnienie wymagające parenteralnej podaży płynów i elektrolitów. W połowie przypadków niepowściągliwe wymioty nie wywołują zaburzeń funkcji wątroby, w pozostałych przebiegają ze wzrostem aktywności aminotransferaz oraz niewielką żółtaczką. W tych przypadkach należy wykluczyć ostre zapalenie wątroby [21]. U noworodków częściej obserwowano niską masę urodzeniową.

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (ICP) związana jest z nieprawidłowym transportem przez błony kanalików żółciowych, prawdopodobnie w związku ze zmianami hormonalnymi zwłaszcza w trzecim trymestrze ciąży. Przebiega ze świądem skóry i wzrostem stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnej. Występowanie rodzinne oraz

wyższa częstość ICP w określonych grupach etnicznych zasugerowały istnienie predyspozycji genetycznych. Badania członków rodzin dzieci z postępującą rodzinną wewnątrzwątrobową cholestazą zidentyfikowały mutację genu MDR3 (ABCB4) związaną z ICP. MDR3 jest transporterem fosfolipidów przez błony kanalikowe, a mutacja związana z osłabieniem tej funkcji doprowadza do wzrostu stężenia kwasów żółciowych. Dotychczas zidentyfikowano przynajmniej 10 różnych mutacji genu MDR3 [22]. Zwraca się także uwagę na inne, egzogenne czynniki predysponujące do ICP jak: niedobór selenu w diecie, zróżnicowanie geograficzne i sezonowe.

Następstwem ICP może być niewydolność łożyska, poród przedwczesny oraz nagła śmierć płodu prawdopodobnie wskutek wzrostu stężenia kwasów żółciowych, które prawidłowo są transportowane do krążenia matczynego przez błony płodowe. Świąd skóry w ICP występuje około 25. tygodnia ciąży, obejmuje całe ciało i nasila się w nocy. U około 10–25% pacjentek po 2–4 tygodniach świądu skóry pojawia się żółtaczka, zwykle ze stężeniem bilirubiny poniżej 5 mg%. Aktywność aminotransferaz rzadko przekracza 2-krotność wartości normy, ale może wzrastać nawet 10–20-krotnie. Najbardziej specyficznym wykładnikiem ICP jest wzrost stężenia kwasów żółciowych powyżej 10 $\mu\text{mol/L}$, często do wartości 10–20-krotnie przekraczających wartości prawidłowe, ze wzrostem stężenia kwasu cholowego i obniżeniem chendezoksycholowego. Stężenie kwasów żółciowych powyżej 40 $\mu\text{mol/L}$ związane jest z wysokim ryzykiem niewydolności łożyska, porodem przedwczesnym i nagłą śmiercią płodu. Leczeniem z wyboru jest podawanie ciężarnej preparatów kwasu ursodezoksycholowego (UDCA), który usprawnia transport kwasów żółciowych przez zwiększenie ekspresji ich łożyskowych transporterów [23]. Wymagane jest monitorowanie dojrzałości płuc płodu w kontekście ewentualnego porodu przedwczesnego i ryzyka zespołu zaburzeń oddychania u noworodka.

Typowe dla ICP jest ustępowanie objawów po porodzie i występowanie w kolejnych ciążach. Wykazano, że ICP może przepowiadać kamicy żółciową, zapalenie pęcherzyka żółciowego oraz trzustki.

Stan przedrzucawkowy występuje w trzecim trymestrze ciąży i dotyczy 5–10% kobiet ciężarnych. Obejmuje triadę objawów: nadciśnienie, obrzęki i białkomocz. Zajęcie wątroby zwykle pogarsza rokowanie, zwiększając śmiertelność okołoporodową. Jest on wykładnikiem ciąży wysokiego ryzyka, wymagającej ścisłego monitorowania celem uniknięcia rzucawki porodowej, pęknięcia wątroby i jej rozległej martwicy. Czynnikiem ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego są wiek matki poniżej 16 lat lub powyżej 45 lat, wcześniejsze nadciśnienie, pierwsza ciąża, występowanie rzucawki w poprzedniej ciąży lub w rodzinie. Zwraca się uwagę na procesy niedokrwienia łożyska prowadzące do dysfunkcji śródbłonnków i aktywacji wykrzepiania, predyspozycje genetyczne oraz zaburzenia równowagi układu prostacyklin i tromboksanów [24].

Zidentyfikowano naczyniowe markery pomocne w rozpoznaniu stanu przedrzucawkowego u kobiet bez nadciśnienia i białkomoczu. Obejmują one obniżenie ekspresji łożyskowych czynników wzrostowych, wzrost frakcji rozpuszczalnych endoglin w osoczu oraz wzrost rozpuszczalnych receptorów fms-like kinazy-1 tyrozyny (VEGF) (25). W około 2–12% przypadków ciężki stan przedrzucawkowy, przebiegający z zajęciem wątroby wywołuje zespół HELLP.



Tabela 2. Klasyfikacje zespołu HELLP.

Klasyfikacja Mississippi	Liczba płytek krwi
Klasa 1	<50.000/mm ³
Klasa 2	50.000–100.000/mm ³
Klasa 3	100.000–150.000/mm ³ hemoliza ↑ aktywności aminotransferaz ↑ LDH >600 IU/L
Klasyfikacja Tennessee	Charakterystyka
Pełny z. HELLP	↑ aktywności aminotransferaz >40 IU/l liczba płytek krwi <100.000/mm ³ LDH >600 IU/L AspAT >70 IU/L
Niepełny z. HELLP	obecny jeden lub dwa z wymienionych objawów

Zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver tests, low platelets*) jest to niedokrwistość hemolityczna naczyń włosowatych związana z uszkodzeniem endothelium, odkładaniem depozytów fibryny w naczyniach krwionośnych, aktywacją i zużyciem płytek krwi. W konsekwencji dochodzi do powstawania ognisk krwotocznych i martwiczych w wątrobie obejmujących cały płat, prowadzących do powstania krwiaków, przerwania torebki i masywnych krwawień do jamy otrzewnej. W części przypadków zespół HELLP może przebiegać z zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC).

Objawy HELLP występują najczęściej między 27., a 36. tygodniem ciąży, u około 25% kobiet po porodzie. U większości kobiet pojawia się silny ból w prawym nadbrzuszu, nudności, wymioty, ból głowy przy występujących obrzękach, nadciśnieniu i białkomoczu (objawy stanu przedrzucawkowego). Rozpoznanie HELLP wymaga potwierdzenia laboratoryjnego hemolizy (obniżenie stężenia hemoglobiny, obecność retikulocytów w rozmazie krwi obwodowej, wzrost stężenia bilirubiny pośredniej, LDH >600 U/L), wzrostu aktywności aminotransferaz oraz trombocytopenii. W zależności od liczby płytek krwi wyróżnia się trzy postaci zespołu HELLP: ciężką (z liczbą płytek krwi <50.000/ml), średnią (z liczbą płytek krwi 50–99.000/ml) oraz umiarkowaną (z liczbą płytek krwi 100.000–150.000/ml). W ocenie zespołu HELLP pomocne są skale Mississippi i Tennessee (Tabela 2) [26].

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych (AFLP), płamicę zakrzepową małopłytkową (z. Moschkovitz’a), zespół hemolityczno-mocznicowy oraz zespół antyfosfolipidowy.

Pacjentki z podejrzeniem HELLP wymagają przed porodem stabilizacji ciśnienia tętniczego oraz homeostazy, profilaktyki przeciwnapadowej oraz monitorowania płodu. Wskazane jest wykonanie tomografii komputerowej wątroby oraz jak najszybsze rozwiązanie ciąży, zwłaszcza jeśli trwa ona ponad 34 tygodnie lub istnieje zagrożenie wystąpienia u matki niewydolności wielonarządowej, DIC, niewydolności nerek, odklejenia łożyska czy zaburzeń oddychania płodu. Około 50% kobiet z HELLP wymaga rozwiązania ciąży

cięciem cesarskim. U kobiet przed 34. tygodniem ciąży zaleca się przed rozwiązaniem podanie kortykosteroidów celem przyspieszenia dojrzenia płuc płodu.

U większości kobiet po porodzie następuje szybka poprawa z normalizacją liczby płytek krwi do 5 dni. Małopłytkowość lub hemoliza trwające powyżej 72 godzin zwiastują wystąpienie zagrażających życiu powikłań.

Do powikłań zespołu HELLP należą: zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. (DIC), odklejenie łożyska, ostra niewydolność nerek, rzucawka, obrzęk płuc, ostry zespół zaburzeń oddychania, ciężkie wodobrzusze, krwiałk podtorebkowy wątroby, ostra niewydolność wątroby, pęknięcie wątroby. Śmiertelność okołoporodowa noworodków wynosi około 11%, a przyczynami są wcześniactwo, zaburzenia dojrzenia płodu wskutek niewydolności łożyska oraz ciężkie powikłania zespołu HELLP u matki. W przypadku pęknięcia wątroby śmiertelność matek osiąga 50%, noworodków 10–60% głównie z powodu pęknięcia łożyska, niedotlenienia wewnątrzmacicznego lub wcześniactwa [1].

Ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych (AFLP)

Choroba została opisana po raz pierwszy w 1943 roku przez Standera jako „ostry żółty zanik wątroby”. Obecnie częstota jej występowania wynosi od 1/7270 do 1/13.000 porodów. Dotyczy częściej pierwszej ciąży, według niektórych autorów ciąży z płodem płci męskiej oraz ciąży mnogiej, a też kobiet, u których obserwuje się cechy stanu przedrzucawkowego. Objawy AFLP pojawiają się między 30., a 38. tygodniem ciąży. Należą do nich złe samopoczucie, anoreksja, nudności, wymioty, bóle w prawym i środkowym nadbrzuszu, może wystąpić gorączka, ból głowy, biegunka, bóle mięśni, krwawienia ze śluzówek, krwiste wymioty, krwotoki z pochwy. Stopniowo dołączają się żółtaczka, encefalopatia, wodobrzusze i obrzęki. W badaniach laboratoryjnych aktywność aminotransferaz zwykle osiąga wartości pomiędzy 300 a 500 U/L, stężenie bilirubiny nie przekracza 5 mg%. Jej wzrost jest złym prognostykiem. Typowo występują niedokrwistość normochromiczna, leukocytoza, rzadziej małopłytkowość, koagulopatia, kwasica metaboliczna, wykładniki zaburzeń funkcji nerek oraz trzustki, podwyższone stężenie amoniaku. Wczesne powikłania AFLP obejmują ostrą niewydolność nerek, zapalenie trzustki, stany hipoglikemiczne oraz zakażenia. W wyniku powikłań dochodzi do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Śmiertelność matek w wyniku AFLP wynosi od 3% do 12,5%, płodów/novorodków 66%.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zespół HELLP oraz nadostre zapalenie wątroby. Wczesne rozpoznanie, rozwiązanie ciąży i intensywne leczenie są kluczowe dla utrzymania przy życiu matki i dziecka [27].

Wykazano związek choroby z defektem enzymatycznym mitochondrialnej beta oksydacji kwasów tłuszczowych FAO (*fatty acids oxidation*). ALFP obserwowano u 16% ciężarnych z niedoborami enzymatycznymi FAO w porównaniu do 0,88% w populacji ogólnej. Najczęściej AFLP dotyczyło osób z niedoborem aktywności enzymatycznej dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długłańcuchowych kwasów tłuszczowych – LCHAD (*long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency*). Sugeruje się, że heterozygotyczna dla genu tego enzymu ciężarna, której płód

Tabela 3. Różnicowanie zespołu HELLP i AFLP.

Wykładniki wczesne	HELLP	AFLP
Liczba płytek	50.000–150.000/mm ³	>100.000/mm ³
LDH	60–1.400 IU/l	N
Bilirubina	N	↑ +
PT	N	wydłużony +++
Kwas moczowy	N	↑ +++
Wykładniki późne	HELLP	AFLP
Liczba płytek	<50.000/mm ³	<100.000/mm ³
LDH	>1.400 IU/l	<600 IU/l
PT	wydłużony	wydłużony +++
Bilirubina	↑	

jest homozygotą defektywnego genu FAO rozwija AFLP jako efekt zaburzonej zdolności metabolizowania podwyższonego wskutek zwiększonej lipolizy stężenia kwasów tłuszczowych w ciąży [28].

Ze względu na ścisły związek AFLP z niedoborem LCHAD u płodu sugeruje się badania noworodków tych matek w kierunku defektów enzymatycznych mitochondrialnej beta

oksydacji kwasów tłuszczowych (FAO). Niedobór LCHAD u noworodków jest przyczyną zespołu Reye-like (ostre stłuszczenie wątroby z encefalopatią, kardiomiopatią), który nie leczony prowadzi do zgonu dziecka w okresie 6 miesięcy. Interesujące, że w Polsce, na Kaszubach żyje 37 chorych obciążonych mutacją odpowiedzialną za niedobór LCHAD. Wczesne rozpoznanie i ograniczenia dietetyczne zapewniają dziecku przeżycie [29].

Różnicowanie zespołu HELLP i AFLP przedstawiono w Tabeli 3.

Reasumując, zaburzenia funkcji wątroby u kobiet ciężarnych występują stosunkowo rzadko lecz są niezwykle ważne ze względu na ich konsekwencje kliniczne zarówno dla matki jak i płodu. Choroby wątroby w przebiegu ciąży mogą przebiegać bezobjawowo, z niewielkim wzrostem aktywności wykładników biochemicznych funkcji wątroby lub pod postacią ostrej niewydolności wątroby z niewydolnością wielonarządową i zespołem wykrzepiania śródnaczyniowego. Niezwykle ważne jest szybkie rozpoznanie stanów zagrożenia życia (np. stanu przedrzucawkowego) i przekazanie ciężarnej do ośrodka referencyjnego celem intensywnego nadzoru i leczenia, co umożliwi przeżycie matki i dziecka.

Piśmiennictwo:

- Hay JE: Liver disease in pregnancy. *Hepatology*, 2008; 47: 1067–76
- Girling JC, Dow E, Smith JH: Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104: 246–50
- Mackillop L, Williamson C: Liver disease in pregnancy. *Postgrad Med*, 2010; 86: 160–64
- Jonas M: Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International*, 2009; 29(Suppl.1): 133–39
- Tran TT: Management of the pregnant hepatitis B patient. *Current Hepatitis Reports*, 2008; 7: 12–17
- Valladares G, Sjorgen MH, Chacaltana A: The management of HCV-infected pregnant women. *Ann Hepatol*, 2010; 9(Suppl.1): S92–S97
- Pawłowska M, Halota W: Zakażenia wertykalne HBV i HCV. *Med Sci Rev Hepatol*, 2009; 9: 54–56
- Schramm C, Herkel J, Beuers U i wsp.: Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol*, 2006; 101: 556–60
- Joshi D, James A, Quaglia A: Liver disease in pregnancy. *Lancet*, 2010; 375: 594–605
- Candia L, Marquez J, Espinoza LR: Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin. Arthritis Rheum*, 2005; 35: 49–56
- Sinha S, Taly AB, Prashanth LK: Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci*, 2004; 217: 37–40
- Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD i wsp.: Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*, 2000; 31: 364–70
- Poupon R, Chretien Y, Chazouilleres O i wsp.: Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 2005; 42: 418–19
- Wellge BE, Sterneck M, Teufel A i wsp.: Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. *Gut*, 2011, doi: 10.1136/gut.2010.228924
- Hay JE: Viral hepatitis in pregnancy. *Viral Hepatitis Reviews*, 2000; 6: 205–15
- Jaiswal SP, Jain AK, Naik G i wsp.: Viral hepatitis during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2001; 72(2): 103–8
- Klein NA, Mabie WC, Shaver DC i wsp.: herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Two patients successfully treated with acyclovir. *Gastroenterology*, 1991; 100: 239–44
- Ko CW, Beresford AA, Schulte SJ i wsp.: Incidence, natural history and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology*, 2005; 41: 359–65
- Rautou PE, Plessier A, Bernuau J i wsp.: Pregnancy: a risk factor for Budd-Chiari syndrome? *Gut*, 2009; 58: 606–8
- Nagy S, Bush MC, Berkowitz R i wsp.: Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol*, 2003; 102: 121–28
- Lee NM, Brady CW: Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*, 2009; 28: 15(8): 897–906
- Schneider G, Paus TC, Kullak-Ublick GA i wsp.: Linkage between a new splicing site mutation in the MDR3 alias ABCB4 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*, 2007; 45: 150–58
- Serrano MA, Brites D, Larena MG i wsp.: Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol*, 1998; 28: 829–39
- Cannigia I, Winter J, Lye SJ i wsp.: Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*, 2000; 21(Suppl.A): S25–30
- Robinson CJ, Johnson DJ: Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynaecol*, 2007; 197: 174–76
- Magann EF, Martin JN: Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 1999; 42: 532–50
- Ibdah JA: Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 7397–404
- Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE i wsp.: Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2006; 107: 115–20
- Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Piekutowska-Abramczuk D: Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. *J Inher Metab Dis*, 2011; 34(1): 185–95

