

Hepatopatie v těhotenství

Pavel Trunečka



Onemocnění jater v těhotenství

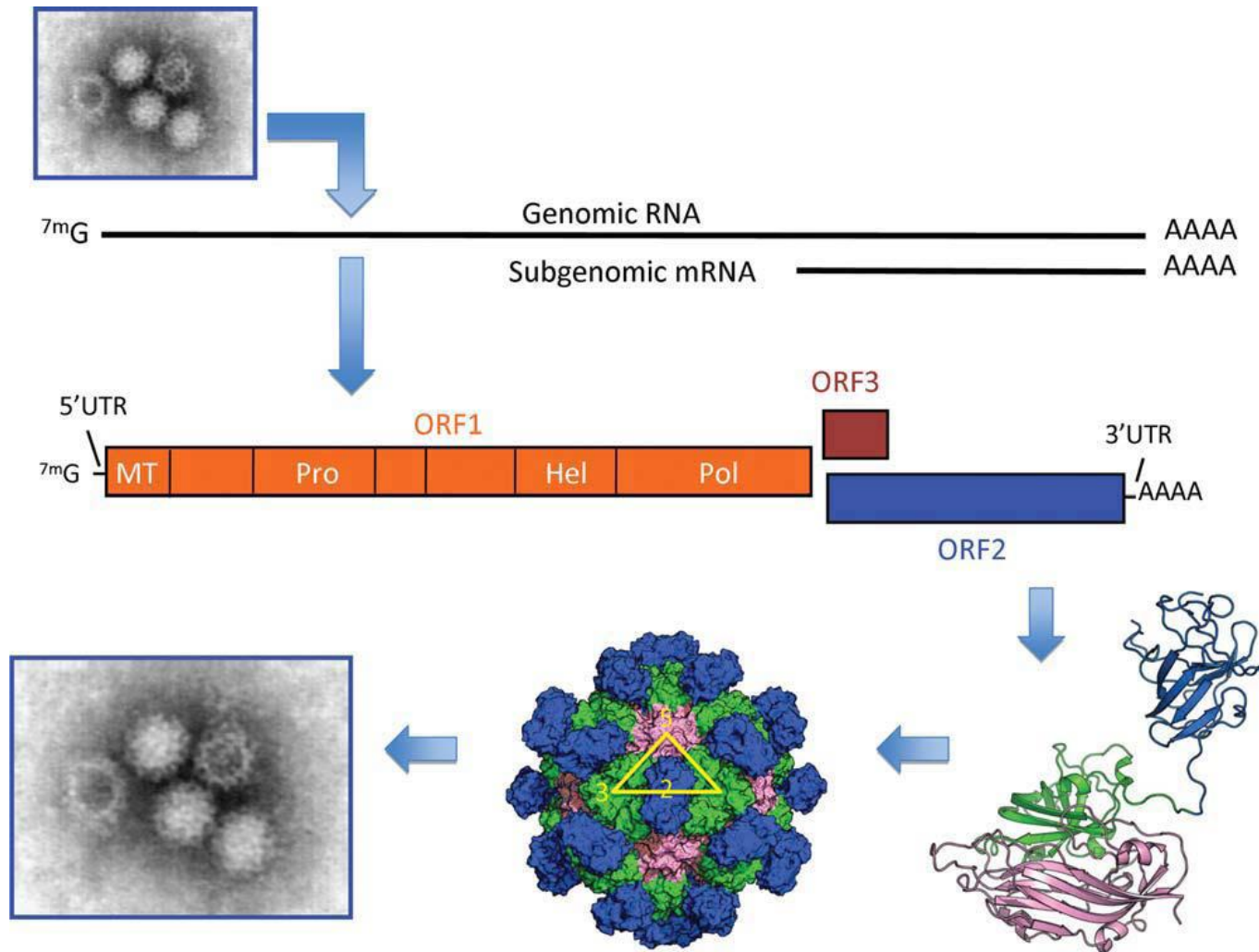
- Chronická jaterní onemocnění předcházející těhotenství
- Jaterní onemocnění vzniklá v průběhu těhotenství ale bez souvislosti s těhotenstvím
- Jaterní onemocnění specifická pro těhotenství

Virové hepatitidy

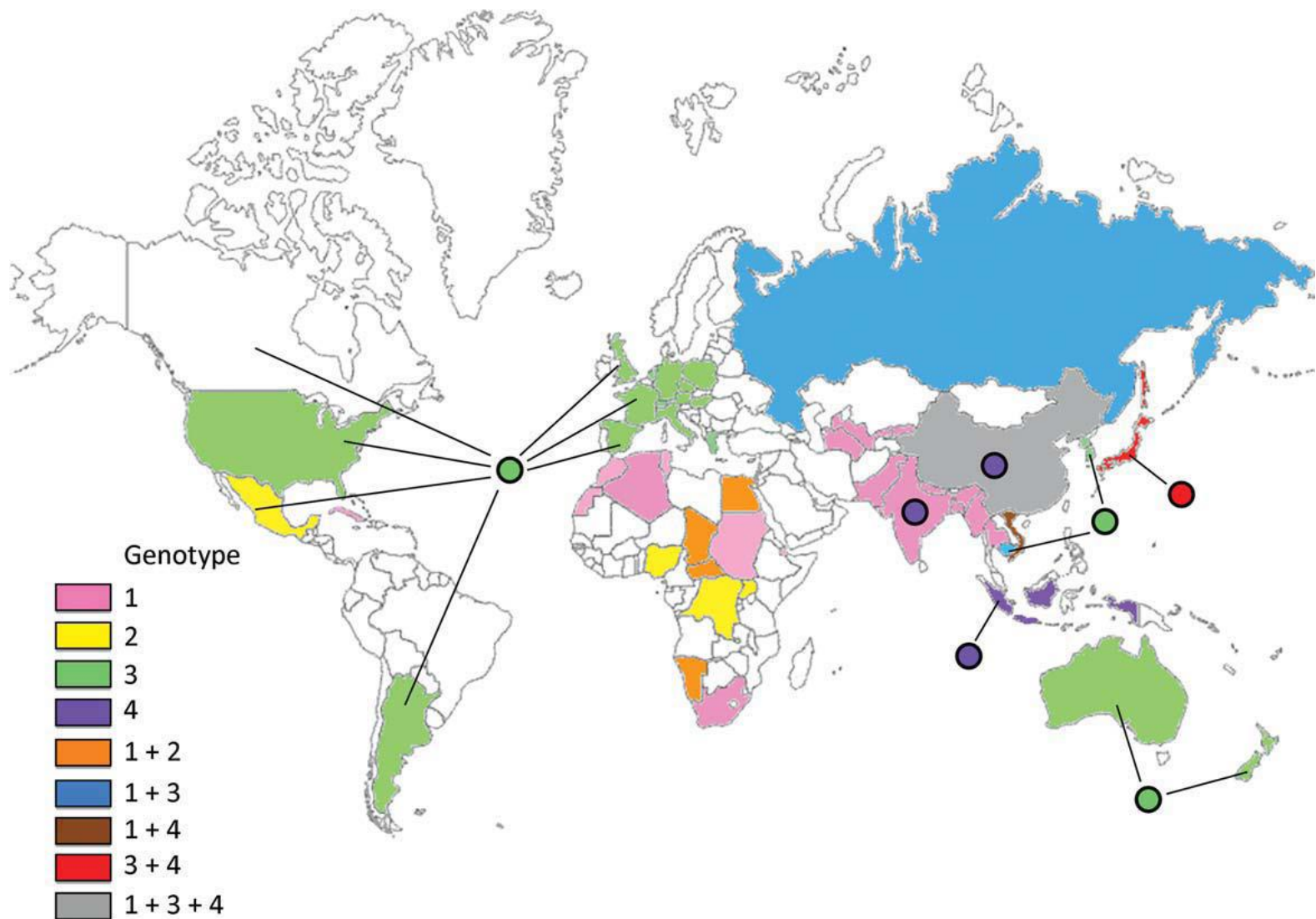
- **Akutní virová hepatitis A**

- 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

Virologie VHE

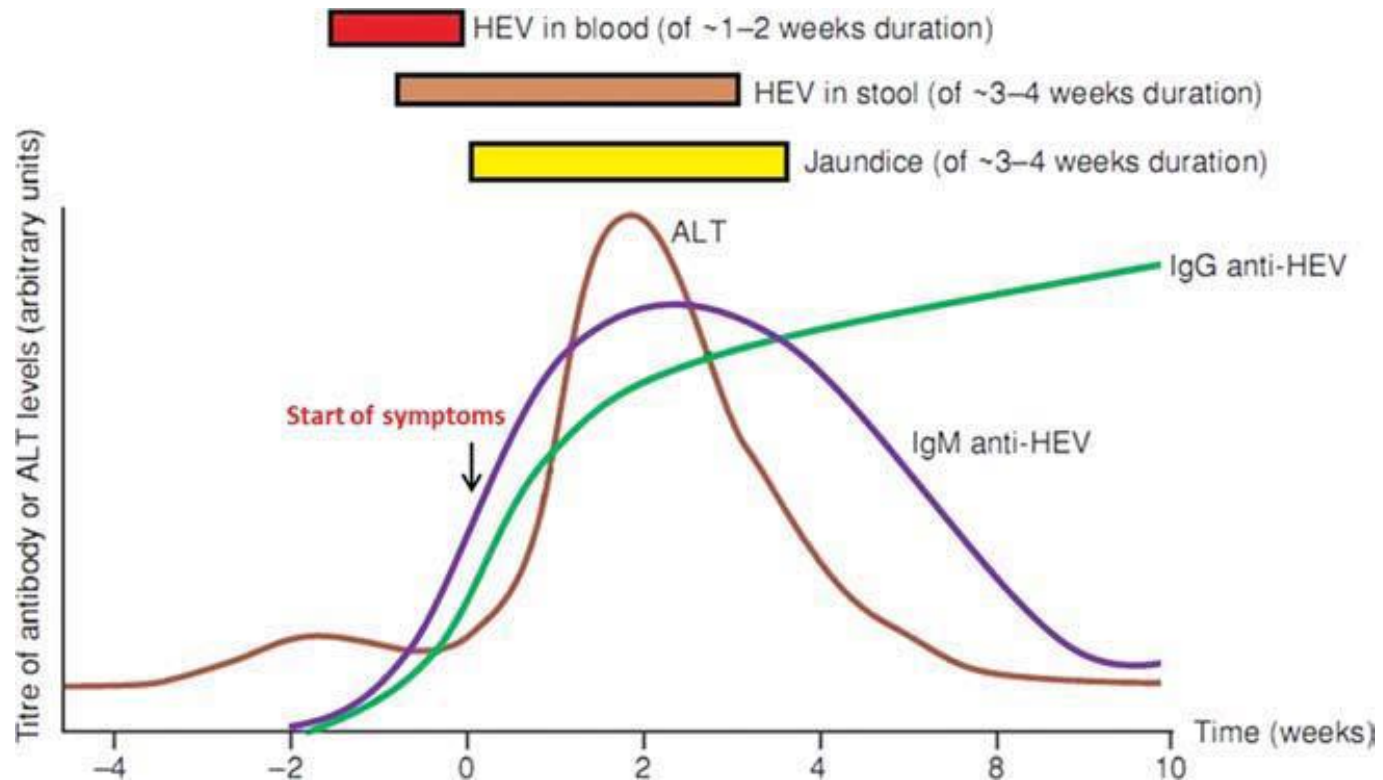


Rozšíření VHE



Průběh VHE

- ❑ Asymptomatické infekce – self-limiting disease
- ❑ Chronický průběh – imunosuprimovaní
- ❑ Akutní selhání jater – těhotné ženy (genotyp 1)



Význam VHE

- ❑ Potenciální příčina akutní hepatitidy
- ❑ V průběhu těhotenství fulminantní průběh (endemické oblasti)
- ❑ Rizikem přenosu je nedostatečně upravené vepřové maso (uzeniny), zvěřina, slávky a ústřice

Characteristic	Highly Endemic Areas	Nonendemic Areas
Human disease	Highly frequent, both sporadic and endemic cases	Infrequent sporadic cases
Reservoir	Primarily human; possibly environment	Suspected to be zoonotic (pigs, boars, and deer)
Primary routes of transmission	Fecal-oral; mainly through contaminated water	Ingestion of undercooked meat, possibly contact with animals
Characteristics of diseased persons	Young, healthy persons	Mostly elderly, with coexisting illnesses
Disease in pregnant women	High frequency of severe disease	Not reported
Prevalent genotypes*	1, 2, (4)	3, (4)
Chronic infection	Not reported	Yes, among immunosuppressed persons

*Numbers in parentheses indicate low frequency.

Akutní onemocnění jater v těhotenství

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

HSV 1,2

- Těžká nekrotizující forma hepatitidy s vývojem akutního selhání jater
- Především komplikující onemocnění (imunosuprese, onkologická onemocnění, těhotenství)
- Přímá detekce viru, jaterní biopsie, nekrózy na CT
- Vysoká letalita
- Acyklovir i.v. neprodleně

Chronická onemocnění předcházející těhotenství

- **Jaterní cirhosa** s pokročilou jaterní insuficiencí jsou většinou spojeny s infertilitou
- Kompenzované jaterní choroby:
 - nízká porodní váha
 - předčasný porod
 - normální plod
 - komplikace v průběhu těhotenství (krvácení, ascites).
- **Individuální posouzení rizik**

Onemocnění předcházející těhotenství – **hepatitidy**

- **Autoimunitní choroby** (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 deficiency
- 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

- **Tenofovir (Viread[®]), Entecavir (Baraclude[®]), Lamivudin (Zeffix[®])** (Nukleotidová, nukleosidová analoga)
- Zkušenosti s léčbou HIV.
- Farmakokinetika je shodná jako u netěhotných žen.
- Proniká placentou. Vylučuje se do mateřského mléka.
- Pokračovat v podáváníí v průběhu těhotenství

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
- **DAA** – přímo působící virostatika (Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir... 90% účinnost)

Onemocnění jater vázaná na těhotenství

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

Intrahepatální těhotenská cholestáza

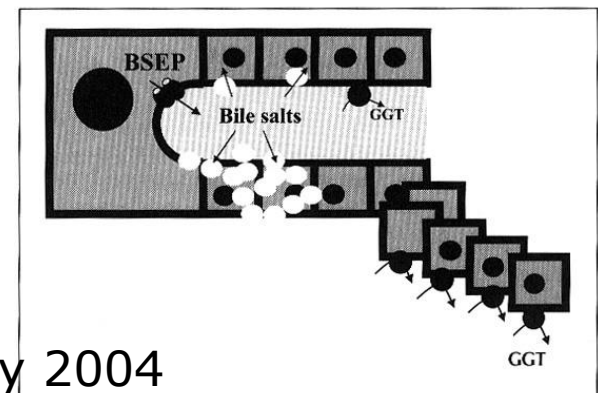
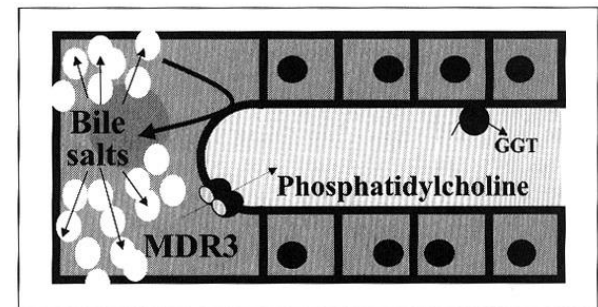
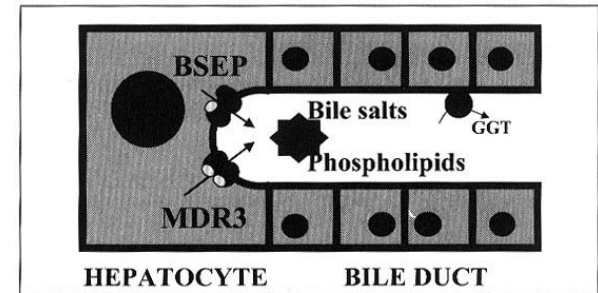
- Druhá nejčastější příčina ikteru v těhotenství
- Vyskytuje se u cca 0,5% těhotenství (s výraznými regionálními odchylkami, Chile 4,7-6,5%)
- Těžká cholestáza je rizikem pro plod (žlučové kyseliny procházejí placentární bariérou)
- Cholestáza představuje zátěž i riziko pro matku a zvyšuje mortalitu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

Intrahepatální cholestáza těhotných (ICP)

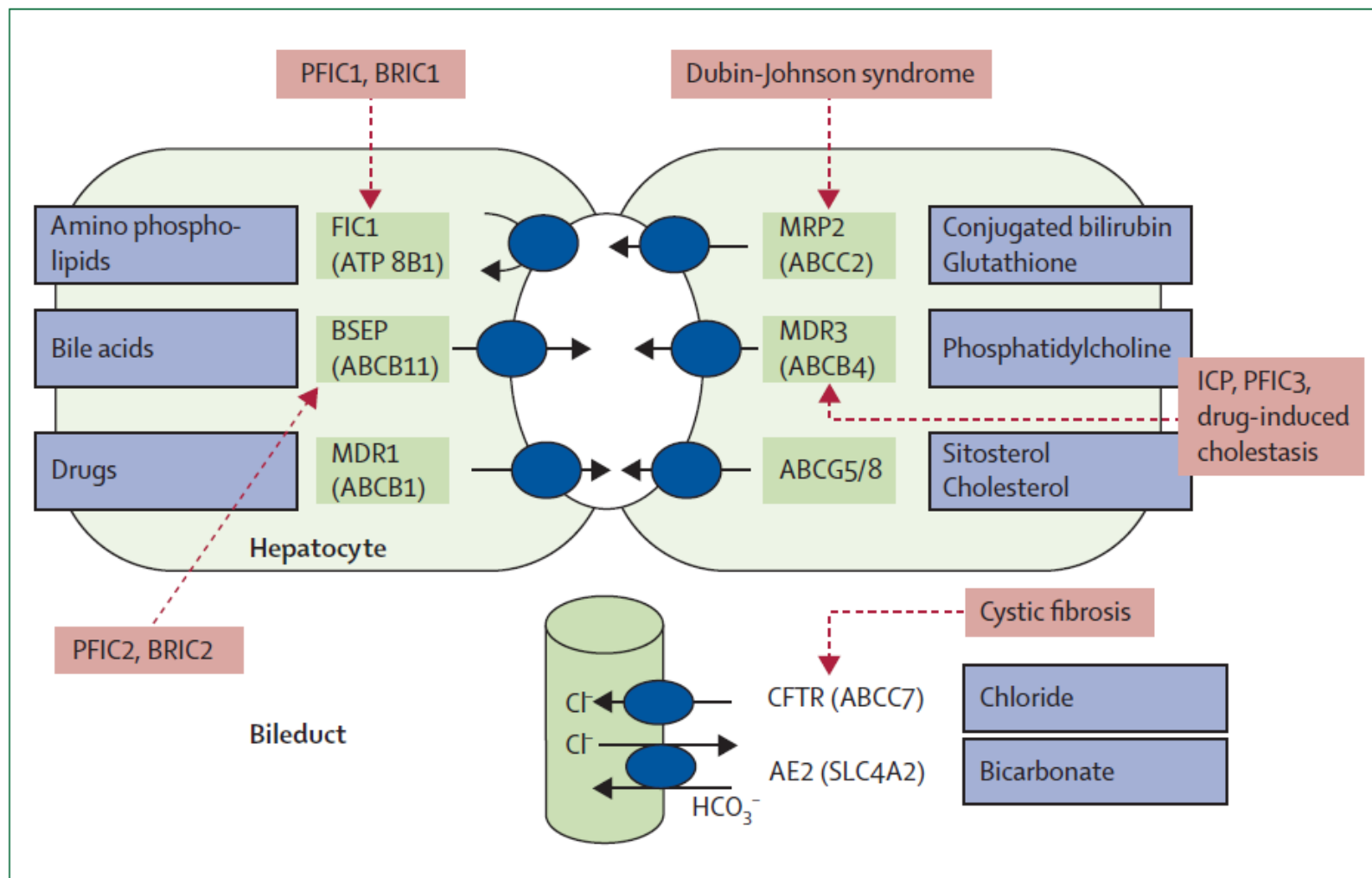
Syndrom souvisí s genovým polymorfismem transportních proteinů na membránách hepatocytů a žlučovýchodů (MDR3, 15% ICP).

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%).



Intrahepatální cholestáza v těhotenství



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 ikterických matek).
- Riziko narůstá při koncentraci $>40 \text{ umol/l}$

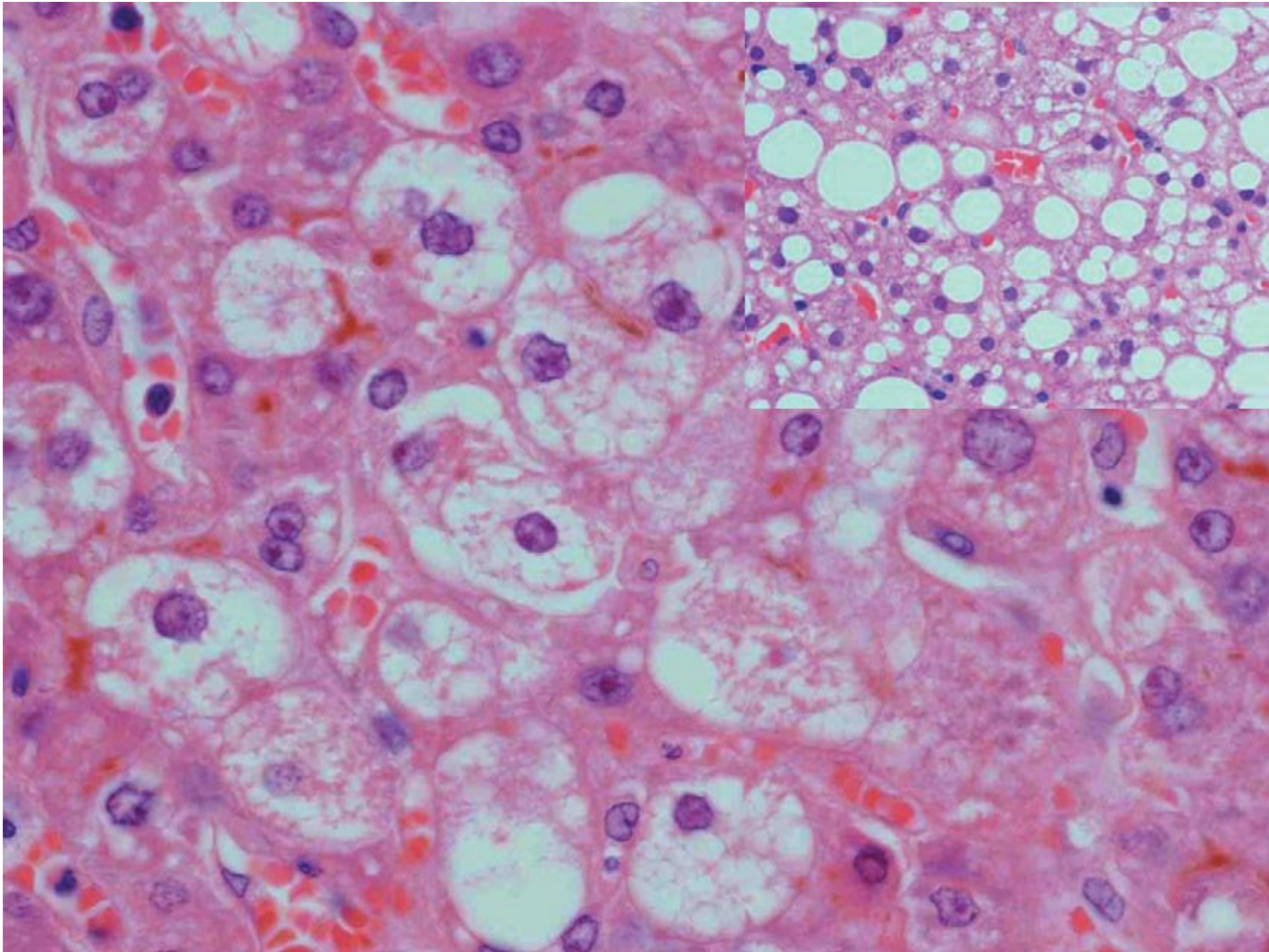
Diseases of the Liver and Biliary System in Women With a History of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) and in the Control Women

Disease	ICP 10504	Control 10504	rr*	CI**	<i>P</i>
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
Miscellaneous 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

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.

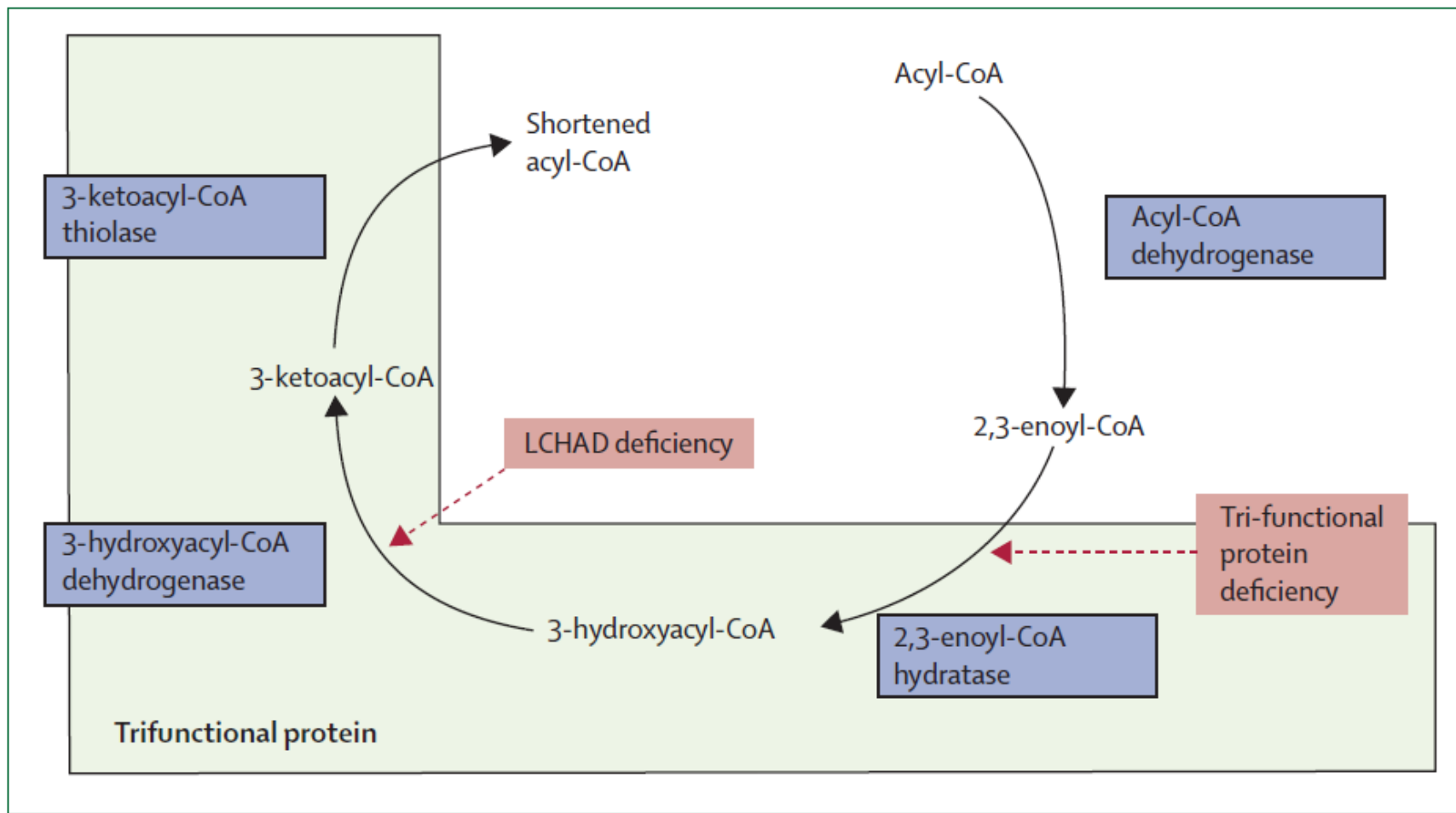
Akutní těhotenská steatóza



Akutní těhotenská steatóza

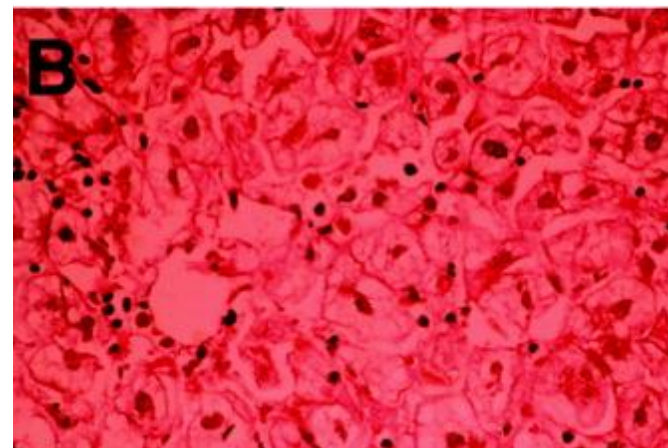
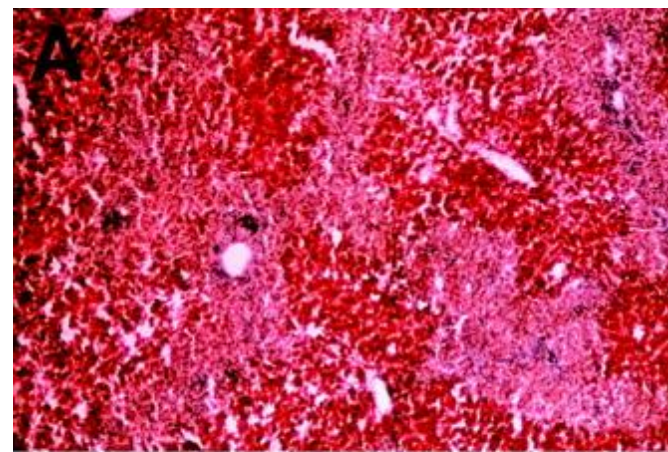
- Porucha oxidace mastných kyselin
- Etiologie není jednoznačně objasněna
- Genetická příčina: 10-20% deficit v 3-hydroxyacyl-coenzym A dehydrogenázy FA o dlouhém řetězci).
- Nejčastější mutací je bodová mutace LCHAD Glu474Gln
- Plod nebývá poškozen (u části plodů lze prokázat mutace v genu pro LCHAD).

Akutní těhotenská steatóza



Akutní těhotenská steatóza - projevy

- Bolesti a slabost
- U 80% předchází polydipsie
- Střední - vyšší ALT a AST
- Koagulopatie (PT) a hyperbilirubinémie
- 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 intenzivní terapie, korekce TK, antikonvulzivní léčba, korekce koagulopatie, hypoglykémie, úprava vnitřního prostředí.
- Ukončení těhotenství

Onemocnění jater v těhotenství

Závěry 1

- Akutní onemocnění jater v těhotenství ať v souvislosti časové či příčinné vyžadují účinnou spolupráci gynekologa a hepatologa.
- Chronická onemocnění (cirhózy) jsou rizikem pro matku i plod.

Závěry 2

- Závažné formy hepatopatií v těhotenství jsou vzácné ale mohou být letální.
- Terapie je v rukou porodníka a intenzivisty.
- Ukončení těhotenství jaterní poruchu většinou normalizuje.

