

## **Review article: chronic liver disease and pregnancy**

Rosemary E. Faulkes, Abhishek Chauhan, Ellen Knox, Fiona Thompson, James Ferguson

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή και σκοπός**

Ο επιπολασμός της χρόνιας ηπατοπάθειας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αυξάνεται, γεγονός που οδηγεί σε υψηλότερη συχνότητα εγκυμοσύνης σε αυτήν την ομάδα. Οι χρόνιες παθήσεις επιδρούν αρνητικά στη μητρική νοσηρότητα και θνητότητα. Μέχρι σήμερα, οι ανασκοπήσεις για αυτό το θέμα έχουν γραφεί είτε από την ηπατολογική είτε από τη μαιευτική άποψη και δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες για τη διαχείριση της χρόνιας ηπατοπάθειας κατά την εγκυμοσύνη. Στόχος της μελέτης είναι η δημιουργία μιας ολοκληρωμένης ανασκόπησης για την κλινική αντιμετώπιση των γυναικών με χρόνια ηπατοπάθεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, για την αντιμετώπιση των κινδύνων της εγκυμοσύνης για τη μητέρα και το παιδί, πώς μπορούν να μειωθούν αυτοί οι κίνδυνοι και τι πρέπει να αξιολογηθεί επιπλέον για τη διαχείριση της χρόνιας ηπατοπάθειας κατά την εγκυμοσύνη.

#### **Μέθοδοι**

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν έως τον Μάιο του 2020 από τη βιοϊατρική βάση δεδομένων PubMed, τις εθνικές και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες γαστρεντερολογίας και ηπατολογίας.

#### **Αποτελέσματα**

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι γυναίκες με κίρρωση είναι πιθανότερο να αναπτύξουν μη αντιρροπούμενη νόσο, επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης και να γεννήσουν πρόωρα βρέφη.

#### **Συμπέρασμα**

Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη μπορούν να μειωθούν με προοπτικό σχεδιασμό, αξιολογώντας τον κίνδυνο χρησιμοποιώντας το MELD score και μειώνοντας τον

κίνδυνο με προληπτικό έλεγχο των κισών. Η διεπιστημονική προσέγγιση είναι υψίστης σημασίας για την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών και τη μεγιστοποίηση της πιθανότητας μιας ασφαλούς εγκυμοσύνης και τοκετού τόσο για τη μητέρα όσο και για το μωρό.

### **Σχόλιο άρθρου**

Η παρουσία χρόνιας ηπατοπάθειας και κίρρωσης στην εφηβεία και στην πρώιμη ενήλικη ζωή φαίνεται πως αυξάνεται σε σχέση με το παρελθόν (κίρρωση: 46,9/100.000) και η επιτυχής κύηση σε γυναίκες με τέτοια συννοσηρότητα απαιτεί ιδιαίτερο χειρισμό και γνώση με συμμετοχή διεπιστημονικής ομάδας. Η γονιμότητα επηρεάζεται από την αιτιολογία της χρόνιας ηπατοπάθειας (π.χ. νόσος Wilson) και την παρουσία ή όχι προχωρημένης ίνωσης. Ιστορικά στην κίρρωση αναφέρεται υπογονιμότητα. Επιπλέον, η κύηση είναι μια κατάσταση στην οποία ούτως ή άλλους υπάρχουν αλλαγές στο καρδιαγγειακό αλλά και το βιοχημικό προφίλ των εγκύων. Ειδικά στην κίρρωση τα κυριότερα προβλήματα για την μητέρα εκπορεύονται από την πυλαία υπέρταση, ενώ γενικότερα για το νεογνό προκύπτουν λόγω της έκθεσης σε φάρμακα, της διαταραχής στην επούλωση και του κινδύνου μειωμένης ανάπτυξης-πρόωρου τοκετού.

Οι Faulkes και συνεργάτες δημοσιεύουν στο *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Διατυπώνεται πως είναι εξαιρετικά σημαντικό οι γυναίκες με χρόνια ηπατοπάθεια να υποβάλλονται σε ενδεδειγμένο έλεγχο προ της σύλληψης με σκοπό την αιτιολογική διάγνωση αυτής, τον καλό χαρακτηρισμό και την σταδιοποίηση της νόσου. Οι γυναίκες με κίρρωση και MELD score <6 φαίνεται πως δεν εμφανίζουν επιπλοκές στην κύηση, ενώ οι γυναίκες με MELD score >10 ενδέχεται να εμφανίσουν άρση της αντιρρόπησης. Φαίνεται πως η έκβαση της κύησης συσχετίζεται περισσότερο με την βαρύτητά της και λιγότερο με την αιτία της. Η θνητότητα των κίρρωτικών εγκύων γυναικών είναι 0-4%, ενώ του γενικού πληθυσμού είναι 0,01%. Βιβλιογραφικά, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού (έως και 60%), αλλά όχι θνησιγενούς εμβρύου, αποβολής ή συγγενών ανωμαλιών.

Η διαχείριση αυτών των γυναικών θα πρέπει να ξεκινά πολύ πριν τη σύλληψη, με εκπαίδευση όσον αφορά τον οικογενειακό προγραμματισμό, έλεγχο της ασφάλειας της λαμβανόμενης αγωγής και επιβεβαίωση της συμμόρφωσης στις προσπάθειες σταθεροποίησης της χρόνιας ηπατοπάθειας για να μειωθεί η θνητότητα. Η τεκνοποίηση

είναι ένα θέμα που θα πρέπει να συζητείται με όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, καθώς επίσης και η σκοπιμότητα της αντισύλληψης και οι μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Η κύηση είναι προτιμότερο να προγραμματίζεται έτσι ώστε να ελέγχονται όλα τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα και ενδεχομένως να τροποποιείται η αγωγή, για να αποφεύγονται φάρμακα κατηγορίας C-X (FDA Pregnancy Categories). Αυτό σημαίνει ότι συζητώνται και εξηγούνται ποικίλα θέματα (τερατογένεση, υγιής ανάπτυξη εμβρύου, πρόωρος τοκετός, δυνατότητα θηλασμού, εμβολιασμοί).

Αιτιολογική αντιμετώπιση της κίρρωσης σημαίνει ότι οι έγκυες γυναίκες με

α) χρόνια ηπατίτιδα Β, λαμβάνουν αγωγή με τενοφοβίρη, υποβάλλονται σε έλεγχο ηπατικής βιοχημείας κάθε 6 εβδ αρχικά και κάθε 4 εβδ στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο και τα νεογνά λαμβάνουν ανοσοπροφύλαξη (εμβολιασμό και HBIG). Γυναίκες που δεν λαμβάνουν αγωγή αλλά έχουν ιικό φορτίο >200.000 IU/L λαμβάνουν προφυλακτικά τενοφοβίρη προκειμένου να μειωθεί η κάθετη μετάδοση. Μετά τον τοκετό ενδέχεται να υπάρξει αναζωπύρωση γι' αυτό και ελέγχεται η ηπατική βιοχημεία μηνιαίως για το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο και ακολούθως κάθε 6 μήνες,

β) χρόνια ηπατίτιδα C, δεν επιτρέπεται να λάβουν αγωγή κατά τη διάρκεια της κύησης. Το HCV RNA θα πρέπει να ελέγχεται μετά τον τοκετό, καθώς έχει αναφερθεί αυτόματη κάθαρση του ιού μετά τον τοκετό. Στις ιογενείς ηπατίτιδες δεν υπερέρχει η καισαρική τομή έναντι του φυσιολογικού τοκετού, συνιστάται όμως η αποφυγή εργωδών τακτικών ή δυνητικά αιματηρών τεχνικών στο έμβρυο. Τα νεογνά ελέγχονται μετά τους 12 μήνες λόγω των κυκλοφορούντων αντισωμάτων της μητέρας.

γ) μη αλκοολική νόσο του ήπατος, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη της κύησης.

δ) αυτοάνοση ηπατίτιδα, μπορούν να λαμβάνουν αγωγή με πρεδνιζολόνη και αζαθειοπρίνη. Εάν η ύφεση έχει επιτευχθεί με MMF θα πρέπει να διακόπτεται 6 μήνες προ της σύλληψης (έχουν αναφερθεί συγγενείς ανωμαλίες και αυτόματες αποβολές). Είναι πολύ σημαντικό να υπάρχει βιοχημική και ανοσολογική ύφεση πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης, ενώ μετά τον τοκετό η ηπατική βιοχημεία πρέπει να ελέγχεται μηνιαίως.

ε) PSC και PBC, έχουν παρόμοια έκβαση με τον γενικό πληθυσμό αν και μπορεί να επιδεινωθεί ο κνησμός. Επιτρέπεται η λήψη ουρσοδεοξυχολικού οξέος και χολεστουραμίνης, αλλά απαιτείται προσοχή στη χορήγηση ριφαμπικίνης.

στ) νόσο Wilson δεν πρέπει να διακόπτουν τον χηλικό παράγοντα (κίνδυνος κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας), αλλά συνιστάται μείωση της δόσης κατά 25-50% ιδίως κατά το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο (βελτίωση επούλωσης). Ο ψευδάργυρος παραμένει στην ίδια δόση. Θα πρέπει να προηγείται συμβουλευτική (έλεγχος του συντρόφου, πιθανότητα νόσου στο νεογνό).

Σε διεγνωσμένη κίρρωση απαιτείται ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού προ της σύλληψης και αντιμετώπιση των οισοφαγικών σύμφωνα με τα κριτήρια Baveno, καθώς και στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης (παρά τον αυξημένο κίνδυνο εισρόφησης γαστρικού περιεχομένου) επειδή τότε είναι μεγαλύτερος ο κίνδυνος κίρρωσης. Η ενδοσκόπηση θα πρέπει να διατηρείται φυσιολογική αρτηριακή πίεση κατά την διάρκειά της και να γίνεται σε αριστερή πλάγια θέση προκειμένου να ελαχιστοποιείται η πίεση στην κάτω κοίλη φλέβα. Ο FDA συνιστά τη λήψη προπρανολόλης ως πρωτογενή προφύλαξη. Επίσης, θα πρέπει να γίνεται απεικόνιση προ της σύλληψης (υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία θεωρούνται ασφαλείς), αλλά επιπλέον η MRI πυέλου μπορεί να βοηθήσει στο πλάνο του τοκετού (πιθανοί κίρσοι).

Είναι σημαντικό να εξηγείται σε αυτές τις γυναίκες η σημασία της συμμόρφωσης στην αγωγή, καθώς η ενεργός νόσος αυξάνει την πιθανότητα δυσμενούς πρόγνωσης, γι' αυτό και συνιστάται να επανεκτιμώνται τακτικά κλινικά κατά τη διάρκεια της κύησης. Η πρώιμη διάγνωση σε τυχόν άρση αντιρρόπησης, εμφάνιση επιπλοκών της επιτόκου (αναιμία, ηλεκτρολυτική διατ/χή, θυρεοειδοπάθεια, θρόμβωση, λοίμωξη) είναι κριτικής σημασίας. Επαγρύπνηση απαιτείται όσον αφορά την εμφάνιση ανευρύσματος στην σπληνική αρτηρία λόγω αυξημένης ροής και πίεσης εκ της διογκωμένης μήτρας, το οποίο έχει μεγαλύτερο κίνδυνο ρήξης στο 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης (θνητότητα 70%). Ασκίτης εμφανίζεται στο 10% των εγκύων κίρρωτικών γυναικών και αντιμετωπίζεται κυρίως με φουροσεμίδη καθώς έχει περιγραφεί θηλεοποίηση αρρένων εμβρύων. Η εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας είναι εξαιρετικά σπάνια, ενώ δεν έχει αναφερθεί πυλαιοπνευμονική υπέρταση.

Όσον αφορά στον τοκετό, δεν υπάρχουν μελέτες που συγκρίνουν τον κίνδυνο κίρρωσης σε φυσιολογικό τοκετό (λόγω των χειρισμών Valsalva) και σε καισαρική τομή (λόγω ακούσιου τραυματισμού διακοιλιακών κίρσων). Ταυτόχρονα δεν θα πρέπει να παραβλέπεται η υπερκαταβολική επίδραση της κύησης: συστήνεται ταυτόχρονη διατροφική συμβουλευτική για την ικανοποιητική θρέψη της μητέρας (αρχής γενομένης

προ της σύλληψης) και του εμβρύου, ώστε να αποφευχθεί η υπάρχουσα σαρκοπενία και ο τοκετός ελλιποβαρούς νεογνού.

Συμπερασματικά, οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με χρόνια ηπατοπάθεια ή κίρρωση μπορούν να τεκνοποιήσουν. Η συμβουλευτική και η παρακολούθηση από διεπιστημονική ομάδα είναι απαραίτητη και ενδεχομένως μπορεί ακόμη και να μειώσει τυχόν απροθυμία ή επιφύλαξη των ασθενών για τεκνοποίηση. Ταυτόχρονα όμως, είναι σαφές ότι σε αυτή την πορεία ενδέχεται να υπάρξουν διλήμματα και δυσκολίες στη λήψη αποφάσεων ή σε μείζονες επιπλοκές για τις οποίες η βιβλιογραφία δεν θα δίνει απαντήσεις και η θεραπευτική παρέμβαση θα κρίνεται από το αν όφελος κρίνεται επαρκές για τη έγκυο ή το νεογνό.

**Link άρθρου:** <https://doi.org/10.1111/apt.15908/>

### **Βιβλιογραφία**

1. Hangstrom H, Hoijer J et al. Outcomes of pregnancy in mothers with cirrhosis: A national population-based cohort study of 1,3 million pregnancies. *Hepatol Comm.* 2018;2:1299-1305
2. Westbrook RH, Yeoman AD et al, Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2012;38:J239-J244
3. Pfeiffenberger J, Beinhardt S et al. Pregnancy in Wilson's disease: management and outcome. *Hepatology.* 2018; 67:1261-1269

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονική Συνεργάτιδα**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**

**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος**

**Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**