

Outcomes of Pregnant Women With Cirrhosis and Their Infants in a Population-Based Study

Jennifer A. Flemming, Monica Mullin, Jacquie Lu, Monika A. Sarkar, Maya Djerboua, Maria P. Velez, Susan Brogly, Norah A. Terrault

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Η συχνότητα της κίρρωσης αυξάνεται στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Από όσα γνωρίζουμε δεν έχει περιγραφεί στη Βόρεια Αμερική η έκβαση των κίρρωτικών εγκύων γυναικών και των νεογνών τους, καθώς και οι σχετιζόμενες με το ήπαρ επιπλοκές. Διερευνήσαμε τη συσχέτιση μεταξύ της κίρρωσης και της περιγεννητικής έκβασης και αξιολογήσαμε τα σχετιζόμενα με το ήπαρ περιγεννητικά συμβάματα.

Μέθοδοι

Πραγματοποιήσαμε μια αναδρομική μελέτη γενικού πληθυσμού χρησιμοποιώντας δεδομένα ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης του γενικού πληθυσμού στο Οντάριο του Καναδά (2000-2017). Επιλέξαμε τις έγκυες γυναίκες με αντιρροπούμενη κίρρωση (n = 2022) χρησιμοποιώντας επαληθευμένους ορισμούς περιστατικών και την κλασική σύνδεση μητέρας-βρέφους. Οι γυναίκες αντιστοιχίσθηκαν με 10.110 έγκυες γυναίκες του γενικού πληθυσμού (1: 5) με βάση το έτος γέννησης και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Η έκβαση μητέρων και νεογνών έως και 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό και οι σχετιζόμενες με το ήπαρ επιπλοκές έως και 1 χρόνο μετά τον τοκετό αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την πολυπαραγοντική λογιστική διωνυμική παλινδρόμηση.

Αποτελέσματα

Αφού προσαρμόσαμε τους δημογραφικούς και μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, η κίρρωση συσχετίστηκε ανεξάρτητα με

ενδοηπατική χολόσταση της εγκυμοσύνης (σχετικός κίνδυνος [RR], 10,64; 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 7,49-15,12), πρόκληση τοκετού (RR, 1,15, 95 % CI, 1,03-1,28), επιλόχειες λοιμώξεις (RR, 1,32, 95% CI, 1,02-1,70), πρόωρο τοκετό (RR, 1,60; 95% CI, 1,35-1,89), βρέφη μεγάλα για την ηλικία κύησης (RR, 1,24, 95% CI, 1,05-1,46) και αναπνευστική δυσχέρεια νεογνού (RR, 1,20; 95% CI, 1,02-1,42). Λιγότερο από το 2% των εγκύων κίρρωτικών γυναικών είχαν επιπλοκές σχετιζόμενες με το ήπαρ, αλλά εμφανίστηκαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό γυναικών με ιστορικό άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας (13%) σε σχέση με τις γυναίκες με αντιρροπούμενη κίρρωση (1,2%) ($P < .001$).

Συμπέρασμα

Σε μια μελέτη γενικού πληθυσμού, διαπιστώσαμε ότι η κίρρωση είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για δυσμενή περιγεννητική έκβαση. Ωστόσο, οι σχετιζόμενες με το ήπαρ επιπλοκές είναι σπάνιες. Απαιτούνται διεπιστημονικές ομάδες για τον συντονισμό της φροντίδας των εγκύων κίρρωτικών γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων.

Σχόλιο άρθρου

Παγκοσμίως, η συχνότητα της κίρρωσης έχει αυξηθεί και η αλλαγή της επιδημιολογίας της χρόνιας ηπατοπάθειας έχει συντελέσει στην συχνότερη εμφάνισή της σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (υψηλότερος επιπολασμός μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, ιογενούς ηπατίτιδας και αλκοολικής νόσου του ήπατος). Η κύηση είναι μια φυσιολογική κατάσταση στην ζωή μιας γυναίκας, παρουσιάζει όμως ιδιαίτερες προκλήσεις όταν συμβαίνει σε μια κίρρωτική γυναίκα. Οποιαδήποτε αύξηση της ηπατικής βιοχημείας σε κίρρωτική έγκυο θα πρέπει να αξιολογηθεί άμεσα, με εξαίρεση την αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης ή της α-φετοπρωτεΐνης (παράγονται από τον πλακούντα) ή την μείωση της

αλβουμίνης και της αιμοσφαιρίνης (λόγω αραιώσης) και η ίδια η κύηση απαιτεί επαγρύπνηση και στενή παρακολούθηση για τη βέλτιστη της μητέρας και του νεογνού.

Οι Flemming, Terrault και συνεργάτες στο τεύχος Νοεμβρίου του Gastroenterology δημοσιεύουν τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης γενικού πληθυσμού (1^ο/2000-12^ο/2017) με σκοπό την αξιολόγηση της συχνότητας των γεννήσεων σε κίρρωτικές γυναίκες και την σχετιζόμενη με το ήπαρ έκβαση μητέρων και νεογνών σε περιοχή με πληθυσμό 14 εκατομμύρια. Η συλλογή των δεδομένων έγινε από συστήματα καταγραφής μέσω των κωδικών διεθνούς ταξινόμησης παθήσεων (ICD). Έγινε καταγραφή της ηλικίας, του φύλου και της ημερομηνίας τοκετού και θανάτου, της εθνικότητας, της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, του αριθμού των γεννήσεων πριν την έναρξη της μελέτης, του ιστορικού χειρουργικών επεμβάσεων που εμποδίζουν την κύηση (π.χ. υστερεκτομή κτλ), της αιτιολογίας της κίρρωσης, των συννοσηροτήτων κατά το προηγούμενο έτος της κύησης (π.χ. ΣΔ, ΑΥ, δυσλιπιδαιμίας), της παχυσαρκίας, της ενδοσκόπησης ανωτέρου πεπτικού, των εργαστηριακών δεδομένων (αλβουμίνη, αριθμός αιμοπεταλίων, GFR) και του MELD score. Επίσης, καταγράφηκε η έκβαση των μητέρων (υπέρταση, προεκλαμψία ή εκλαμψία, αύξηση ηπατικής βιοχημείας, χαμηλά αιμοπετάλια, διαβήτης της κύησης, ενδοηπατική χολόσταση της κύησης, αιμορραγία πριν ή μετά τον τοκετό, αποκόλληση πλακούντα, προδρομικός πλακούντας, πρόκληση τοκετού, χρήση εμβρυουλκού ή V.A.C., καισαρική τομή, πρόωρος τοκετός και επιλόχειες λοιμώξεις. Τέλος, οι επιπλοκές των νεογνών που καταγράφηκαν περιελάμβαναν το μικρό ή μεγάλο βάρος για την εβδομάδα κύησης, το θνησιγενές έμβρυο, την εισρόφηση μυκωνίου, το νεογνικό ίκτερο, την αναπνευστική δυσχέρεια του νεογνού και την θνητότητα σε 1 έτος. Οι ερευνητές μελέτησαν 3 ομάδες: η πρώτη συνέκρινε τις γεννήσεις των μη εγκύων κίρρωτικών γυναικών με τις γεννήσεις των μη εγκύων γυναικών (χωρίς κίρρωση), η δεύτερη συνέκρινε την έκβαση των μητέρων και των νεογνών μεταξύ εγκύων κίρρωτικών και εγκύων μη

κίρρωτικών γυναικών και η τρίτη ομάδα κατέγραψε την σχετιζόμενη με το ήπαρ έκβαση σε έγκυες κίρρωτικές γυναίκες.

Διαπίστωσαν ότι η συχνότητα των γεννήσεων σε κίρρωτικές γυναίκες αυξήθηκε κατά 8% κατ' έτος τα τελευταία 20 έτη. Η συχνότητα των γεννήσεων των γυναικών με αντιρροπούμενη κίρρωση είναι συγκρίσιμη με εκείνη του γενικού πληθυσμού (ίσως και υψηλότερη), αλλά είναι χαμηλότερη κατά 34% για τις γυναίκες με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (ασαφές εάν συμβάλλει στην υπογονιμότητα η αποτρεπτική στάση των θεραπόντων). Επίσης, η κύηση στις κίρρωτικές γυναίκες συχνά είναι μη προγραμματισμένη (πιθανολογείται πως επειδή θεωρείται ότι συνυπάρχει υπογονιμότητα δεν χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη).

Η μελέτη διαπίστωσε ότι η κίρρωση συσχετίζεται ανεξάρτητα με υψηλότερο κίνδυνο ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης, πρόκλησης τοκετού, πρόωρου τοκετού, επιλόχειων λοιμώξεων, μεγάλων νεογνών για την ηλικία κύησης και αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών. Ο κίνδυνος άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας, ανάγκης μεταμόσχευσης ή θανάτου έως και 1 έτος μετά τον τοκετό ήταν μικρός (<2%). Μόνο το 32,4% υποβλήθηκε σε καισαρική τομή και αναφέρεται υπεροχή των αρρένων νεογνών (51,6%).

Επίσης, η μελέτη επιβεβαίωσε ότι και στη σύγχρονη εποχή υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα επιπλοκών για μητέρα και νεογνό σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ακόμη και αφού συνυπολογισθούν μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου και συννοσηρότητες. Μάλιστα, διαπιστώθηκε ότι οι κίρρωτικές γυναίκες έχουν 10πλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν ενδοηπατική χολόσταση της κύησης (58% είχε μη αλκοολική νόσο του ήπατος) και η συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά τον αποκλεισμό των γυναικών με χρόνια HCV λοίμωξη και χολοστατικά νοσήματα. Ίσως όμως οι συγκεκριμένες γυναίκες έχουν προ της κύησης αυξημένα επίπεδα χολικών οξέων στον ορό οδηγώντας σε υπερδιάγνωση και λόγω της αυξημένης επαγρύπνησης.

Η κίρρωση ήταν το συχνότερο σύμβαμα άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας αν και ήταν σπάνια (<1%).

Παραδόξως, αν και οι ειδικοί συνιστούν ενδοσκόπηση προ της κύησης και στο 2^ο τρίμηνο αυτής (λόγω της μέγιστης αύξησης της πυλαίας υπέρτασης και της άμεση πίεσης της διογκούμενης μήτρας στην κάτω κοίλη φλέβα σε αυτό το χρονικό στιγμιότυπο) στον πληθυσμό του Καναδά <5% αυτών των εγκύων όντως ενδοσκοπήθηκε, αναδεικνύοντας μια σημαντική έλλειψη στην παροχή φροντίδας. Η μελέτη κατέδειξε ότι ο περιγεννητικός, σχετιζόμενος με το ήπαρ, κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών συσχετίζεται με το ιστορικό προηγούμενης της κύησης άρσης αντιρρόπησης. Πάντως ο αριθμός αυτών των επιπλοκών ήταν χαμηλότερος σε σχέση με έτερες μελέτες. Η ερμηνεία των ερευνητών είναι ότι η συγκεκριμένη μελέτη περιλαμβάνει ένα ευρύτερο πληθυσμό κίρρωτικών γυναικών (σε σχέση με μελέτες τριτοβάθμιων κέντρων αναφοράς) και ότι αντανακλά τη σημερινή καλύτερη διαχείριση (αιτιολογική θεραπεία, παρακολούθηση).

Τα μειονεκτήματα της μελέτης όπως και όλων των αναδρομικών μελετών γενικού πληθυσμού είναι μεθοδολογικά: α) η ελλιπής καταγραφή, β) η χρήση κωδικών νοσημάτων (ο αλγόριθμος ανίχνευσης της αιτίας της ηπατοπάθειας αν και είχε πολύ καλή ειδικότητα, είχε ευαισθησία 75-97%). Πάντως δημιουργεί προβληματισμό το ότι 1436 γυναίκες είχαν διάγνωση κίρρωσης σε έδαφος μη αλκοολικής νόσου του ήπατος/ κρυψιγενούς, ενώ στο σύνολο των εγκύων κίρρωτικών καταγράφηκε ΣΔ 11,5%, υπερλιπιδαιμία 13,1%, παχυσαρκία 17,9%, ΑΥ 6,8%, γ) MELD score, αλβουμίνη, αριθμός αιμοπεταλίων, GFR υπήρχε στο 20% των γυναικών, δ) δεν ήταν εφικτό να εξαχθούν δεδομένα για φυσική σύλληψη ή υποβοηθούμενη γονιμότητα, ε) η σύνδεση μητέρας-νεογνού ήταν εφικτή μόνο για τα έμβρυα μετά τις 20 εβδομάδες κύησης, οπότε η πρόωμη διακοπή της κύησης δεν μπορεί να υπολογισθεί, στ) δεν ήταν εφικτή η αναγνώριση της εθνικής καταγωγής (αν και σε άλλες μελέτες σχετίζεται με την περιγεννητική έκβαση).

Συμπερασματικά, οι θεράποντες των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας με κίρρωση (αντιρροπούμενη και μη) θα είναι καλό να εντάσσουν στην πρακτική τους την οικογενειακή

συμβουλευτική, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αντισυλληπτικών μεθόδων, ως μέλη διεπιστημονικών ομάδων (ηπατολόγος, γυναικολόγος, νεογνολόγος, διατροφολόγος).

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.052/>

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs, Knowledge for Health Project. Family planning: a global handbook for providers (2018 update). Baltimore, MD, and Geneva, Switzerland: Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs and World Health Organization, 2018.
2. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. Am J Gastroenterol 2016; 111:176–194.

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**