

COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA DE LA GESTACIÓ (CIG)

A. Olivella, N. Teixeira, M Poca

Introducció

La colèstasi intrahepàtica de la gestació (CIG) és la patologia hepàtica relacionada amb l'embaràs més freqüent. Apareix al segon i tercer trimestre de la gestació. Es caracteritza per prurit i elevació dels nivells d'àcids biliars amb o sense alteració de la funció hepàtica.

La seva incidència ha estat estimada en rangs entre 0.3%-15% (en funció de la localització geogràfica i l'ètnia), tot i que el més freqüent és del 0.3%-2%.

Tot i que la CIG comporta poc risc matern, sí pot ser causa de risc fetal incloent part preterme (espontani i iatrogènic), SDR, meconi i òbit fetal.

En les dones NO gestants la colèstasi intrahepàtica sovint és un signe de patologia hepàtica subjacent. En la gestació però, la CIG és sovint auto limitada i es resol espontàniament després del part.

Les pacients amb patologia hepatobiliar preexistent tenen més risc de desenvolupar CIG. La CIG s'associa a gestació múltiple, edat materna avançada i herència familiar (el que suggereix un component genètic). És el resultat doncs, de factors ambientals i influències hormonals en gestants genèticament susceptibles.

Diagnòstic

Clínica:

El prurit és un símptoma freqüent durant l'embaràs i afecta un 23% de totes les gestacions. La causa més freqüent de prurit associat a la gestació és l'erupció atòpica de la gestació, l'erupció polimorfa de la gestació, el pemfigoide gestacional i la CIG.

El prurit de la CIG (present en el 80% dels casos) és generalitzat però afecta predominantment a palmells de les mans i plantes dels peus, es caracteritza per un empitjorament nocturn i en general no s'associa a rash.

Cal sospitar CIG davant el debut durant la segona meitat de la gestació de prurit sense rash (pot haver-hi lesions per rascat). A vegades precedeix les alteracions analítiques en varies setmanes.

Cal tenir en compte altres potencials causes de prurit quan avaluem una pacient. Cal tenir en compte debut, extensió, agreujants, història clínica, història familiar, fàrmacs, viatges, animals domèstics, contactes sexuals, risc per hepatitis, història de CIG en gestacions anteriors.

Altres símptomes:

En el 25% dels casos pot cursar amb **icterícia** (que acostuma a aparèixer unes 2 setmanes després de l'inici del prurit). La icterícia desapareix després del part de forma progressiva. En aquests casos habitualment apareix colúria degut a que l'increment de la bilirubina és a expenses de la bilirubina directa.

Amb menys freqüència el quadre es pot acompanyar de **nàusees i vòmits**

L' **esteatorrea** per mala absorció de greixos és poc freqüent. Pot comportar la malabsorció de vitamines liposolubles com la vitamina K i produir **alteració de la coagulació**, amb risc augmentat d'hemorràgia post part.

Laboratori:

- Àcids biliars: >10 µmol/L.
- AST/ALT: freqüentment alterades però no sempre. Increment entre 2-10 vegades el valor basal (habitualment no superen 250U/L)
- GGT: habitualment normal o discretament augmentada
- FA: Augmenta de manera fisiològica durant l'embaràs de manera que no és útil com a marcador de CIG.
- Bilirubina: normal o augmentada a expenses de la Bi directa.

Davant la presència de clínica compatible es sol·licitarà **perfil de colèstasi (SAP)** que inclou:

- ✓ Perfil hepàtic complet
- ✓ Serologies VHC/VHB
- ✓ Àcids biliars
- ✓ Estudi bàsic de coagulació

Es realitzarà control analític cada 1-3 setmanes, en funció de la clínica i l'evolució de la gestant. En aquest cas, les serologies no es repetiran.

Ecografia hepatobiliar: en casos amb alteració analítica marcada està indicada la seva realització per tal de descartar una obstrucció biliar extrahepàtica. En casos d'evolució molt tòrpida es valorarà la realització d'una *biòpsia hepàtica*

Diagnòstic diferencial

La CIG és un diagnòstic d'exclusió. Caldrà valorar el tipus de prurit i explorar bé la pell per tal d'identificar lesions.

Cal considerar també les hepatopaties pròpies de l'embaràs i els quadres d'hiperbilirrubinèmia. Així mateix es valorarà toxicitat per fàrmacs.

DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL DE LA CIG

Dermopaties:

- Dermatitis atòpica
- Erupció polimorfa de l'embaràs
- Pemfigoide gestationis
- Impetigen herpetiforme

Malalties sistèmiques:

- Insuficiència renal
- Processos hematològics
- Sarcoidosi
- Infecció per VIH

Hepatopaties pròpies de l'embaràs:

- Hiperemesi gravídica
- Preeclàmpsia/Eclàmpsia
- Síndrome de HELLP
- Esteatosi aguda gravídica

Altres hepatopaties:

- Toxicitat per fàrmacs o alcohol
- Hepatitis
- Colelitiasi
- Síndromes hiperbilirrubinèmiques
- Cirrosi biliar primària

Tractament

El tractament té com a objectiu reduir la simptomatologia materna. No hi ha evidència que el tractament millori el pronòstic fetal.

Es realitzarà un tractament progressiu, començant per tractaments tòpics i amb antihistamínics. Quan la clínica sigui important o hi hagi repercussió analítica afegirem l'àcid ursodesoxicòlic.

Antihistamínics:

Hidroxizina (Atarax) 25-50 mgr 1c/8h

Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine) 2-6 mgr 1c/6-12h

Tractaments tòpics: loció calamina, crema mentol

Àcid ursodesoxicòlic (UDCA) és el tractament d'elecció. És el més efectiu millorant el prurit i també millorant els paràmetres de laboratori. No s'han demostrat efectes adversos sobre el fetus. No hi ha prou evidència encara, que tingui efectes beneficiosos sobre el fetus

Es recomana UDCA com a fàrmac de 1a elecció en el tractament de la CIG (Grau 1A). Dosi recomanada 10-15 mg/Kg per dia dividit en 2-3 preses. La millora del prurit apareix en 1-2 setmanes. La millora analítica apareix cap a la 3-4 setmana.

Vitamina K (Konakion 10 mgr/setmana IM): es recomana en els casos on s'objectivi alteracions de la coagulació. Si la via IM està contraindicada, administrar VO.

Altres:

S-adenosil-metionina: pot millorar el prurit però és menys efectiu que UDCA.

Colestiramina: poc impacte en la millora i molts efectes secundaris. No recomanat.

Rifampicina: combinat amb UDCA en casos refractaris

Maneig matern fetal

1. Matern:

És freqüent que la clínica aparegui unes 2-3 setmanes abans que l'alteració analítica. Per tant, en gestants que presentin la típica simptomatologia però els nivells d'àcids biliars siguin normals, caldrà repetir la determinació analítica si la clínica persisteix.

El control matern es realitzarà al dispensari de Patologia Materna.

La freqüència del control es realitzarà en funció de la clínica materna i la repercussió analítica:

En casos no severos (poca clínica i àcids biliars $<40 \mu\text{mol/L}$): es realitzaran visites cada 2-3 setmanes

En casos severos (clínica important i/o àcids biliars $>40 \mu\text{mol/L}$): es realitzaran visites setmanalment.

Es realitzarà control analític (perfil de colèstasi al SAP) en el moment del diagnòstic i cada 1-3 setmanes en funció de l'evolució. Les serologies només es realitzaran en el moment del diagnòstic.

2. Fetal:

La fisiopatologia de la mort fetal avantpart en la CIG és poc coneguda. Però s'ha plantejat que pugui estar relacionada amb el desenvolupament d'arrítmia cardíaca fetal o vas espasme dels vasos de la superfície coriònica induïda pels alts nivells d'àcids biliars.

Les dades suggereixen que el risc de mort fetal s'associa amb el nivell total d'àcids biliars, sobretot quan són $>100 \mu\text{mol/L}$.

La monitorització fetal avant part és poc útil ja que el mecanisme de mort fetal es pensa que està causat per esdeveniments aguts més que per processos crònics vasculars. No s'associa a CIR, oligoamnis, o placentes histològicament patològiques, processos els quals les proves de benestar fetal sí poden tenir valor.

Tot i així, es realitzarà control ecogràfic en el moment de la visita al dispensari de Patologia materna amb els mateixos criteris que el control matern:

En casos no severos (poca clínica i àcids biliars $<40 \mu\text{mol/L}$): es realitzaran visites cada 2-3 setmanes

En casos severos (clínica important i/o àcids biliars $>40 \mu\text{mol/L}$): es realitzaran visites setmanalment

S'iniciaran controls de monitorització (TNS) cada 1-2 setmanes a partir de la setmana 37.

Ecocardiografia funcional/valoració interval PR: es pot plantejar en aquells casos que presentin àcids biliars $>40 \mu\text{mol/L}$ en cas de no finalitzar la gestació, però no es farà de manera rutinària. En els casos que es realitzi, es valorarà interval PR i índex de funció miocàrdia (TEI índex). En cas de presentar alguna alteració de la funció cardíaca, es valorarà individualment en funció de la trobada i de l'edat gestacional.

3. Finalització:

El moment de la finalització el determinarà el nivell d'àcids biliars ja que és el es relaciona amb pitjors resultats perinatal:

Àcids biliars $<40 \mu\text{mol/L}$: finalització a les 40 set.

Àcids biliars $>40 \mu\text{mol/L}$: finalització a les 37 set.

Àcids biliars $>100 \mu\text{mol/L}$: finalització a partir de les 36 set:

Àcids biliars $>100 \mu\text{mol/L}$: finalització a partir de les 34-36 set si:

- Clínica materna que no remet
- Història d'òbit fetal abans de la setmana 36 degut a CIG

- Preexistència o aparició de patologia hepàtica amb clínica o laboratori que mostri empitjorament de la funció hepàtica

Valorar administració de corticoides en pacients finalitzats electivament < 37 setmana (Grau 1A)

No es recomana la finalització < 37 setmanes en pacients amb clínica suggestiva de CIG SENSE confirmació per paràmetres laboratori

Postpart

El prurit desapareix habitualment durant la primera setmana postpart.

La lactància no està contraindicada

Des de la sala d'hospitalització es sol·licitarà :

- Analítica 4-6 setmanes postpart (no urgent/programable)
- Visita telemàtica dispensari Patologia Materna

A la visita post part es realitzarà la valoració clínica/analítica de la pacient.

Si persisteix l'alteració analítica, remetre a Servei Digestiu hepatologia (Dra. Poca)

Caldrà informar del risc de recurrència del 40% al 90% en properes gestacions

S'informarà que les gestants que han presentat CIG tenen més risc de desenvolupar patologia hepatobiliar, com hepatitis crònica, fibrosis hepàtica, hepatitis C, colangitis o litiasi biliar. També s'ha relacionat amb un augment del risc de càncers relacionats amb el fetge, malalties immuno-mediades (com la diabetis mellitus, patologia tiroides, psoriasi) o malalties cardiovasculars.

Recomanacions anticoncepció:

- ACO combinats (no contraindicats): recomanació 2. Risc d'un 14% de presentar prurit.
- Progestàgens: recomanació 1 (sense restriccions).
- DIU

Bibliografia

1. Richard H. Lee, Mara Greenberg. Society for Maternal-Fetal Medicine. Consult Series num.53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy.
2. Roediger R, Fleckenstein J. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Natural History and Current Management. Semin Liver Dis 2021;41:103-108.

3. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019;393:899-909.
4. Obstetric Cholestasis. Green-top Guideline No. 43. April 2011
5. Amber M. Wood. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. Volume 73, Number 2 OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL SURVEY
6. Matthew J. Bicocca. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 231 (2018) 180-187
7. Joanna Piechota Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1361; doi:10.3390/jcm9051361