



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

LA COLESTASI INTRAEPATICA IN GRAVIDANZA

Dott.ssa Francesca De Marchi

Definizione

Condizione multifattoriale specifica
della seconda metà della gravidanza:

Prurito intenso

+

↑ Sali biliari totali

(In assenza di rash cutaneo)



± alterata funzionalità epatica

(in assenza di altre patologie epatiche)

Che si risolve dopo il parto (entro 4 settimane)

CASO CLINICO

Sig.ra N. N. N. D. A., 33aa (Camerun)

PARA 2012 (2TC 2005-2009, 1 IVG)

Gravidanza gemellare monocoriale biamniotica normodecorsa a 26+4 s.g.

APR: 2 TC, 1RCU.

Tp in atto: multivitaminico.

APP: dalla notte precedente al ricovero comparsa di intenso prurito generalizzato, più accentuato a livello di palmo mani e pianta piedi.

PcB 85kg, PcA 92kg, h 165cm

OGTT: nella norma

TV del mese precedente: negativo

Amniocentesi: entrambi cariotipo normale 46,XX

Ecografie I e II trimestre: regolare accrescimento e morfologia per entrambi.

Sierologia: HBV neg, HCV neg, HIV neg, lue neg, Rubeo neg, toxo immune, CMV pregresso, VZV pregresso, ParvovB19 pregresso

EE 27.02: ALT 35 U/L

EE 05.04 in PS: AST 62 U/L, ALT 129 U/L.

CASO CLINICO

Management:

- all'ingresso: Induzione maturità polmonare fetale + Deursil 300mg 1cpX2/die (+ Questran 1bust x3/die)
- III giorno (↑ transaminasi, **SB >50 umol/L**, prurito +/-) :
 - TC elettivo
 - Nascita di gemelli vivi e vitali Apgar 9 e 10 per entrambi. LA tinto per entrambi.

CASO CLINICO

Management:

- all'ingresso: Induzione maturità polmonare fetale + Deursil 300mg 1cp x 2/die (+ Questran 1 bust x 3/die)
- III giorno (↑ transaminasi, **SB >50 umol/L**, prurito +/-) :
 - TC elettivo
 - Nascita di gemelli vivi e vitali Apgar 9 e 10 per entrambi. LA tinto per entrambi.

Outcome materno-fetale:

- Risoluzione immediata sintomi materni
- III gg puerperio: ↓ transaminasi e bilirubina
- XI gg puerperio: Sali biliari < 6 umol/L, fx epatica nella norma
- neonati: in CPAP

CASO CLINICO



| | Hb (vn 123-153 g/L) | Plts (vn 150-450 x10.9/L) | Ac. Urico (vn 0.15-0.35 mmol/L) | AST (vn 10-35 U/L) | ALT (vn 7-35 U/L) | GGT | Bilirubina C(vn <3.4) NC (vn 3.4-13.7) | PT (vn 75-112) | Es. urine | SB (vn 0-6 umol/L) |
|----------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------|----------------------------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------|
| 05.04 (ingresso in PS) | 116 | 235 | 0.25 | 82 | 129 | | | 108 | neg | |
| 06.04 H00.20 | 120 | 254 | | 109 | 172 | | | 113 | | |
| 06.04 H 7.30 | 124 | 264 | 0.27 | 132 | 185 | 35 | C 7.1 Nc 1.8 | 117 | Prot 0.15 | >50 |
| 06.04 H 15 | 109 | 275 | | 176 | 230 | | | 109 | | |
| 07.04 H 8.30 | 115 | 287 | | 362 | 431 | | | 108 | | |
| 07.04 H 23 (post TC) | 108 | 234 | | 378 | 440 | | | 107 | | |
| 09.04 | 107 | 237 | 0.40 | 218 | 391 | 26 | C 3.1 NC 1.6 | 119 | Prot 24h 0.21g | |
| 11.04 | 107 | 300 | | 115 | 301 | | | | | |

CASO CLINICO 2

Sig.ra C. M.C., 30aa (Nigeria)

PARA 1001(1PS a 36sg per PPRM nel 2010)

Gravidanza gemellare bicoriale biamniotica ottenuta con ICSI a 28s.g.

APR: neg

PcB: 75kg PcA: 82kg H 1,75m

Tp in atto: multivitaminico; in precedenza Progesterone i.m. e vaginale

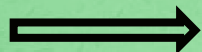
Sierologia: HCV neg, HIV neg, HBV neg, lue neg, CMV pregresso, Rubeo immune, ParvoB19 pregresso, toxoimmune, VZV pregresso

OGTT: nella norma

ECO I e II trim: biometria e morfologia regolari

ECO a 28 sg: Gem dx biometria regolare, Gem sx biometria regolare con ipertrofia parete ventricolare dx con ridotto riempimento. Cervicometria 8mm con funneling che si modifica dopo sforzo.

VISITA a 28sg. Collo sacralizzato, raccorciato dell'80%, pervio abbondantemente al dito.



Ricovero per MPP

CASO CLINICO 2

Management:

- I gg: induzione maturità polmonare fetale + tp tocolitica con atosiban per 48h
- III→X gg: magnesio, RA,

Non attività contrattile. Cervicometria stabile.

- XI gg: improvviso rialzo transaminasi (AST 124 U/L, ALT 162 U/L), aumento bilirubina (7.8 umol/L). No prurito, cefalea, scotomi, dolore addominale. → dosaggio SB urgenti + tp Deursil

SB > 50 umol/L **————→** TC urgente a 29+3 s.g.

- Nascita neonati vivi e vitali, entrambi Apgar 7,8,10, LA chiaro

CASO CLINICO 2

Management:

- I gg: induzione maturità polmonare fetale + tp tocolitica con atosiban per 48h
- III→X gg: magnesio, RA,

Non attività contrattile. Cervicometria stabile.

- XI gg: improvviso rialzo transaminasi (AST 124 U/L, ALT 162 U/L), aumento bilirubina (7.8 umol/L). No prurito, cefalea, scotomi, dolore addominale. → dosaggio SB urgenti + tp Deursil

SB > 50 umol/L **————→** TC urgente a 29+3 s.g.

- Nascita neonati vivi e vitali, entrambi Apgar 7,8,10, LA chiaro

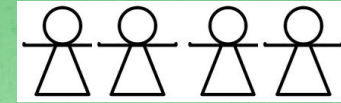
Outcome materno-fetale:

- III-IV gg puerperio: ↓transaminasi
- XX gg puerperio: Sali biliari < 6 umol/L, fx epatica nella norma
- neonati: ndp

CASO CLINICO 2

| | Hb (vn 123-153 g/L) | Plts (vn 150-450 x10.9/L) | AST (vn 10-35 U/L) | ALT (vn 7-35 U/L) | Bilirubina C(vn <3.4) NC (vn 3.4- 13.7) | PT (vn 75- 112) | Ac. Urico (vn 0.15- 0.35 mmol/L) | Es. urine | SB (vn 0-6 umol/L) |
|------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| 23.01 | 91 | 250 | 18 | 16 | | | | | |
| 05.02 | 89 | 189 | 23 | 15 | C 4.1 NC 7.6 | 91 | 0.19 | neg | |
| 15.02 | 91 | 200 | 124 | 162 | C 7.8 NC 5.4 | 99 | 0.20 | neg | > 50 |
| 16.02 | 89 | 214 | 101 | 142 | | 110 | 0.20 | Prot 24h 0.13 | |
| 17.02 | | | 99 | 159 | | | | | |
| 19.02 | | | 58 | 111 | | | | | |
| 06.03 (XX gg) | 109 | 359 | 20 | 15 | | 70 | 0.22 | Prot 24h 0.08 | 1.5 |

Epidemiologia



Incidenza 0.1-15.6% in paesi diversi e popolazioni diverse

(USA 2012)

0.7% gravidanze (RCOG 2011)

1.2-1.5% donne indiane o pakistane (RCOG 2011)

0.32%-5.6% (USA 2008)

0.5-1.8% delle gravidanze in Europa (Lancet 2010).

- Aumentata in Bolivia e la più alta negli Indiani Araucaniani in Cile
- Aumentata nei mesi freddi in Cile e Scandinavia
- Aumentata nelle gravidanze gemellari (20-22%)
e nelle FIVET (2.7% VS 0.7%)

Eziologia

→ Non nota!

Patogenesi colestasi:

Genetica:

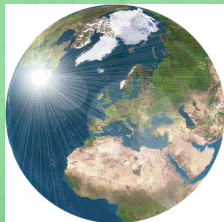
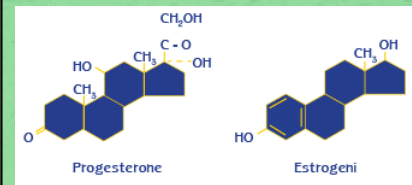
- ABCB4 → MDR3 protein (traslocatore canalicolare)

Prevalenza in donne caucasiche con CG: 16%
In Italia nel 7% dei 96 casi studiati
(Floreani A. Dig Liver Dis 2008)



Ormoni:

- Estrogeni (↑ CG in III trim e in gemellari)
- somministrazione Progesterone:
 - (saturazione trasportatori per ↑ formazione metaboliti solfati del progesterone)



Ambientali:

- variabilità stagionale (maggiore incidenza in inverno)
- basso apporto alimentare di selenio (in Finlandia e in Cile)

Eziologia

Patogenesi prurito:

- Metaboliti steroidi solfati e disolfati del Progesterone sono aumentati in CG. Prurito sembra legato all'aumentata secrezione epatobiliare di qti metaboliti

Infatti ac. Ursodesossicolico ↓ SB e migliora il prurito

- stimola la secrezione epatobiliare dei metaboliti steroidi solfati e disolfati del Progesterone

Reyes H, Sjovall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann. Med.* 2000; **32**: 94-106.

- Up-regulation gene GABRA2 in CG (→ ruolo del sistema GABA, neurotrasmettitore che regola eccitabilità neuronale)

(Floreani A. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2013)



Diagnosi

Sintomi si manifestano nell'80%
dopo la 30^a sg

- **Prurito** (generalizzato/palmo mani e pianta piedi; si esacerba la notte)
→ esame obiettivo cutaneo per DD!
- ↑ **Sali biliari** può essere l'unico valore di laboratorio alterato!

Diagnosi

Sintomi si manifestano nell'80%
dopo la 30^a sg

- **Prurito** (generalizzato/palmo mani e pianta piedi; si esacerba la notte)
→ esame obiettivo cutaneo per DD!
- ↑ **Sali biliari** può essere l'unico valore di laboratorio alterato!
- Feci ipocoliche, urine ipercromiche, steatorrea, ittero (<10%)
- Ricerca FDR (storia familiare o personale di colestasi, gravidanza multipla)
- ↑ AST, ALT
- Bilirubina e GGT spesso non elevate (eventualmente aumenta la bilirubina diretta spt) → DD con altre colestasi!
- ↑ LDL, colesterolo tot e Apolipoproteina B-100
- PT allungato se deficit vit K da malassorbimento vitamine liposolubili

Diagnosi

Sintomi si manifestano nell'80%
dopo la 30^a sg

- **Prurito** (generalizzato/palmo mani e pianta piedi; si esacerba la notte)
→ esame obiettivo cutaneo per DD!
- ↑ **Sali biliari** può essere l'unico valore di laboratorio alterato!
- Feci ipocoliche, urine ipercromiche, steatorrea, ittero (<10%)
- Ricerca FDR (storia familiare o personale di colestasi, gravidanza multipla)
- ↑ AST, ALT
- Bilirubina e GGT spesso non elevate (eventualmente aumenta la bilirubina diretta spt)→ DD con altre colestasi!
- ↑ LDL, colesterolo tot e Apolipoproteina B-100
- PT allungato se deficit vit K da malassorbimento vitamine liposolubili

- Risoluzione postnatale di prurito e alterazioni funz epatica!
(valutazione non prima di 10gg dal parto)

Diagnosi

- AST e ALT possono essere alterate prima o dopo l'aumento degli ac. biliari.
- Relazione tra comparsa prurito e alterazioni fx epatica non chiara!
- ALT è ritenuto il marker più sensibile per colestasi gravidica (aumenta da 2 a 10 volte)
- Acidi biliari sono il marker biochimico più affidabile per diagnosi e monitoraggio
- ↑ Rapporto acido colico/ acido chenodesossicolico
(chi ha questo ha generalmente i Sali biliari tot aumentati, quindi questo dato non migliora la diagnosi!)

Diagnosi differenziale



| SEGNI E SINTOMI | DIAGNOSI DIFFERENZIALE |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prurito | Patologie dermatologiche (dermatiti, pemfigoide..), patologie sistemiche (patologie renali, linfoma,..) |
| Alterata funzionalità epatica | Epatite da farmaci, epatite virale (HCV, HBV, HAV, EBV, CMV) Epatite autoimmune (Ac anti-muscolo liscio, Ac anti-mitocondrio), cirrosi biliare primitiva (Ac anti-mitocondrio) Calcolosi Preeclampsia Fegato grasso acuto della gravidanza |

Esami per DD: screening epatiti virali, epatite autoimmune e cirrosi biliare primitiva e ecografia epatica, es urine, pressione arteriosa

Diagnosi – quesiti aperti



- ↑ **Sali biliari**: pre o postprandiale?
(picco a 30-90 minuti dopo un pranzo)
- Aumento di AST, ALT, γ -GT, Sali biliari: **quali range di riferimento?**

È raccomandato aggiustare i limiti superiori dei valori normali
(riduzione del 20% per AST, ALT e GGT)

limiti superiori dei v.n. SB sono più bassi in gravidanza!

American Journal of Perinatology

Bile Acid Concentration Ranges in Pregnant Latinas Lee et al

Rischi fetali

- Etiologia danno fetale non chiarita!



Inversione del gradiente transplacentare degli acidi biliari !

(ac biliari sono prodotti dal feto da 12sg e sono esportati nella circolazione materna attraverso la placenta grazie ad un gradiente transplacentare)

↓
↑ ac biliari

↓
Ac biliari causano vasocostrizione delle vene placentari, danni alla struttura della placenta (membrana amniotica focalmente più sottile, villi con stroma più denso- con diminuzione dello spazio intervilloso-, villi terminali più piccoli e congesti e aumento dei nodi sinciziali determinato da aumento dell'apoptosi)

↓
↓ trasferimento O₂ e nutrienti al feto

Acido ursodesossicolico è protettivo sui danni placentari causati dai livelli elevati di ac biliari (meccanismo di azione non chiarito!)

Rischi fetali



- **Morte intrauterina** solitamente improvvisa. (1-3%) Eziologia non nota.
Ac biliari → danno ossidativo a livello placentare e vasocostrizione vene/vasi placentari → anossia acuta e aritmia fetale
No evidenze di insufficienza placentare (no oligoidramnios e IUGR, velocimetria arteria ombelicale regolare!) (mortalità perinatale dal 2001 al 2011 è scesa al 5.7:1000)

Rischi fetali



- **Morte intrauterina** solitamente improvvisa. (1-3%) Eziologia non nota.
Ac biliari → danno ossidativo a livello placentare e vasocostrizione vene/vasi placentari → anossia acuta e aritmia fetale
No evidenze di insufficienza placentare (no oligoidramnios e IUGR, velocimetria arteria ombelicale regolare!) (mortalità perinatale dal 2001 al 2011 è scesa al 5.7:1000)
- **Parto pretermine** (12-44%) (↑responsività cell. miometriali a azione ossitocina , ma spt iatrogeno)

Rischi fetali



- **Morte intrauterina** solitamente improvvisa. (1-3%) Eziologia non nota.
Ac biliari → danno ossidativo a livello placentare e vasocostrizione vene/vasi placentari → anossia acuta e aritmia fetale
No evidenze di insufficienza placentare (no oligoidramnios e IUGR, velocimetria arteria ombelicale regolare!) (mortalità perinatale dal 2001 al 2011 è scesa al 5.7:1000)
- **Parto pretermine** (12-44%) (↑responsività cell. miometriali a azione ossitocina , ma spt iatrogeno)
- **Liquido amniotico tinto** di meconio (grav fis a termine 15%, colestasi 16-58%)(spt se parto pretermine) e sembra essere correlata direttam con i liv Sali biliari (eziologia: aumento motilità intestinale?)

Rischi fetali



- **Morte intrauterina** solitamente improvvisa. (1-3%) Eziologia non nota.
Ac biliari → danno ossidativo a livello placentare e vasocostrizione vene/vasi placentari → anossia acuta e aritmia fetale
No evidenze di insufficienza placentare (no oligoidramnios e IUGR, velocimetria arteria ombelicale regolare!) (mortalità perinatale dal 2001 al 2011 è scesa al 5.7:1000)
- **Parto pretermine** (12-44%) (↑responsività cell. miometriali a azione ossitocina , ma spt iatrogeno)
- **Liquido amniotico tinto** di meconio (grav fis a termine 15%, colestasi 16-58%)(spt se parto pretermine) e sembra essere correlata direttam con i liv Sali biliari (eziologia: aumento motilità intestinale?)
- ↑ rischio **sdr distress respiratorio** (10-44%) (acidi biliari nei polmoni)

Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy.
World J Gastroenterol 2009; 15:2049-66.

Rischi fetali



- **Morte intrauterina** solitamente improvvisa. (1-3%) Eziologia non nota.
Ac biliari → danno ossidativo a livello placentare e vasocostrizione vene/vasi placentari → anossia acuta e aritmia fetale
No evidenze di insufficienza placentare (no oligoidramnios e IUGR, velocimetria arteria ombelicale regolare!) (mortalità perinatale dal 2001 al 2011 è scesa al 5.7:1000)
- **Parto pretermine** (12-44%) (↑responsività cell. miometriali a azione ossitocina, ma spt iatrogeno)
- **Liquido amniotico tinto** di meconio (grav fis a termine 15%, colestasi 16-58%)(spt se parto pretermine) e sembra essere correlata direttam con i liv Sali biliari (eziologia: aumento motilità intestinale?)
- ↑ rischio **sdr distress respiratorio** (10-44%) (acidi biliari nei polmoni)
- **Anomalie CTG**: azione indiretta ac biliari su cell miocardio, attraverso interazione sull'azione del calcio :
 - Ac taurocolico causa aritmie (flutter atriale e tachicardia sopraventricolare), rallentando la velocità di conduzione (desincronizzazione canali del calcio nei cardiomiociti fetali)
Non noto perché non causa aritmie nel cuore materno!
 - Ipossia fetale fisiologica stimolerebbe sviluppo transitorio di miofibroblasti che hanno proprietà proaritmogene (eccessivo deposito di matrice extracellulare → conduzione discontinua, non uniforme) spt nel II e III trimestre (quantità varia da cuore a cuore)

Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-66.

Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM, Perez BM, Ebrahimi M, Lee RH. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:455, e1-e5

Rischi fetali



- **Morte intrauterina** solitamente improvvisa. (1-3%) Eziologia non nota.
Ac biliari → danno ossidativo a livello placentare e vasocostrizione vene/vasi placentari → anossia acuta e aritmia fetale
No evidenze di insufficienza placentare (no oligoidramnios e IUGR, velocimetria arteria ombelicale regolare!) (mortalità perinatale dal 2001 al 2011 è scesa al 5.7:1000)
- **Parto pretermine** (12-44%) (↑responsività cell. miometriali a azione ossitocina, ma spt iatrogeno)
- **Liquido amniotico tinto** di meconio (grav fis a termine 15%, colestasi 16-58%)(spt se parto pretermine) e sembra essere correlata direttam con i liv Sali biliari (eziologia: aumento motilità intestinale?)
- ↑ rischio **sdr distress respiratorio** (10-44%) (acidi biliari nei polmoni)
- **Anomalie CTG**: azione indiretta ac biliari su cell miocardio, attraverso interazione sull'azione del calcio :
 - Ac taurocolico causa aritmie (flutter atriale e tachicardia sopraventricolare), rallentando la velocità di conduzione (desincronizzazione canali del calcio nei cardiomiociti fetali)
Non noto perché non causa aritmie nel cuore materno!
 - Ipossia fetale fisiologica stimolerebbe sviluppo transitorio di miofibroblasti che hanno proprietà proaritmogene (eccessivo deposito di matrice extracellulare → conduzione discontinua, non uniforme) spt nel II e III trimestre (quantità varia da cuore a cuore)

Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-66.

Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM, Perez BM, Ebrahimi M, Lee RH. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:455, e1-e5

Rischi fetali

HEPATOLOGY

Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases

Studio prospettico in Svezia Ovest 1999-2002:
96 casi di CG severa (SB > 40 $\mu\text{mol/L}$)
409 casi CG moderata (SB 10-40 $\mu\text{mol/L}$)

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Relationships Between Bile Acid Levels and Fetal Complication Rates

Anna Glantz,¹ Hanns-Ulrich Marschall,² and Lars-Åke Mattsson¹

- Correlazione diretta tra livello sierico ac biliari e outcome fetale:
 - \uparrow rischio di complicanze fetali quando SB > 40 $\mu\text{mol/L}$
 - \uparrow rischio dell'1-2% per ogni aumento di 1 $\mu\text{mol/L}$ dei livelli SB



Se SB < 40 $\mu\text{mol/L}$ MANAGEMENT CONSERVATIVO!
No benefici da induzione parto!

Rischi fetali

HEPATOLOGY

Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases

Studio prospettico in Svezia Ovest 1999-2002:
96 casi di CG severa (SB > 40 $\mu\text{mol/L}$)
409 casi CG moderata (SB 10-40 $\mu\text{mol/L}$)

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Relationships Between Bile Acid Levels and Fetal Complication Rates

Anna Glantz,¹ Hanns-Ulrich Marschall,² and Lars-Åke Mattsson¹

- Correlazione diretta tra livello sierico ac biliari e outcome fetale:
 - \uparrow rischio di complicanze fetali quando SB > 40 $\mu\text{mol/L}$
 - \uparrow rischio dell'1-2% per ogni aumento di 1 $\mu\text{mol/L}$ dei livelli SB



Se SB < 40 $\mu\text{mol/L}$ MANAGEMENT CONSERVATIVO!
No benefici da induzione parto!

- Report di morti fetali intrauterine con livelli SB più bassi o normali!

Obstet Gynecol. 2006 Feb;107(2 Pt 2):458-60.

Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L.

OBSTETRICS &
GYNECOLOGY

Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Richard H Lee, Marc H Incerpi, David A Miller, Bhuvan Pathak, T Murphy Goodwin

Outcome gravidanza



BJOG An International Journal of
Obstetrics and Gynaecology

**Intrahepatic cholestasis of pregnancy and
associated adverse pregnancy and fetal
outcomes: a 12-year population-based
cohort study**

E Wikström Shemer,^a HU Marschall,^b JF Ludvigsson,^{c,d} O Stephansson^{c,e}

Accepted 7 January 2013. Published Online 19 February 2013.

Significativa associazione tra CG e pre-eclampsia e diabete gestazionale

5477 nati da madri con CG in Svezia 1997-2009

- Ipertensione essenziale e Diabete mellito sono più comuni in donne con CG
- Donne con CG hanno un aumentato rischio di pre-eclampsia (2.8%) e di Diabete gestazionale (3-5%)
(ac biliari agiscono come molecole segnale nel metabolismo glucidico e lipidico)

Terapia

- **Emollienti topici:** creme a base acquosa e a base di urea, di ossido di zinco o con mentolo, lozioni a base di calamina (miscela ossido di zinco e di ferro)
- **Ag. Chelanti gli acidi biliari: colestiramina** (Questran) ↓ assorbimento ileale Sali biliari
- **S-adenosyl metionina:** (influenza la composizione e la fluidità della membrana epatocitaria e incrementa l'escrezione biliare di metaboliti ormonali) non raccomandata
- **Desametasone:** (inibisce la sintesi placentare di estrogeni) può alleviare il prurito, ma non dimostrata efficacia su SB e indici fx epatica!
- **Vit K:** (se ridotto assorbimento vit liposolubili) 5- 10mg/die
- **Antiistaminici** (idrossizina)
- **Ac. Ursodesossicolico** (Deursil, Ursacol): Acido biliare terziario che costituisce meno del 3% del pool degli acidi biliari
 - Rende più idrofila la bile, quindi meno dannosa sull'epatocita
 - Migliora la secrezione degli acidi biliari dal fegato
 - Migliora il trasporto degli acidi biliari attraverso la placenta

No evidenze che uno specifico trattamento migliori outcome fetale o neonatale! (RCOG 2011)

Adeguato counselling!

Ac. Ursodesossicolico (Deursil, Ursacol)

Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis

YANNICK BACQ,* LOÏC SENTILHES,[†] HUMBERTO B. REYES,[§] ANNA GLANTZ,^{||} JURATE KONDRACKIENE,[¶]
TOMAS BINDER,[‡] PIER LUIGI NICASTRI,** ANNA LOCATELLI,** ANNAROSA FLOREANI,^{§§} ISMAEL HERNANDEZ,[§] and
VINCENT DI MARTINO^{||}

GASTROENTEROLOGY 2012;143:1492-1501

- Migliora significativamente prurito e diminuisce livelli indici fx epatica e Sali biliari
- Ripristina la funzionalità dei trasportatori
- I risultati suggeriscono fortemente che vi sia migliore outcome fetale rispetto a S-adenosyl metionina, colestiramina o desametasone o placebo
- Non può essere valutato l'effetto sulla MEU a causa dei pochi casi
- È sicuro in gravidanza

Trattamento di prima linea!!!

- Dose ottimale rimane da stabilire:
 - 500mg 2 volte/die oppure 300mg 2-3 volte/die fino al parto

Ac. Ursodesossicolico (Deursil, Ursacol)

HEPATOLOGY

Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases

A Protective Antiarrhythmic Role of Ursodeoxycholic Acid in an *In Vitro* Rat Model of the Cholestatic Fetal Heart

Michele Miragoli,¹ Siti H. Sheikh Abdul Kadir,¹ Mary N. Sheppard,⁴ Nicoló Salvarani,² Matilda Virta,¹ Sarah Wells,¹ Max J. Lab,¹ Viacheslav O. Nikolaev,¹ Alexey Moshkov,¹ William M. Hague,⁵ Stephan Rohr,² Catherine Williamson,³ and Julia Gorelik¹

HEPATOLOGY, October 2011

- Taurocolato causa aritmie (flutter atriale e tachicardia sopraventricolare), rallentando la velocità di conduzione (desincronizzazione canali del calcio nei cardiomiociti fetali)
→ non noto perché non causa aritmie nel cuore materno!
- Ipossia fetale fisiologica stimolerebbe sviluppo-presenza transitorio di miofibroblasti che hanno proprietà proaritmogene (eccessivo deposito di matrice extracellulare → conduzione discontinua, non uniforme) spt nel II e III trimestre (quantità varia da pz a pz)
- Ac ursodesossicolico è antiaritmico: modula il potenziale di membrana (iperpolarizzazione) dei miofibroblasti

Trattamento di prima linea!!!

Management

Obiettivi:

- ↓ sintomi materni
- prevenire complicazioni materne e fetali

Management

Obiettivi:

- ↓ sintomi materni
- prevenire complicazioni materne e fetali

- L'unico intervento che può prevenire la morte fetale è il parto precoce elettivo!
- Non esiste metodo monitoraggio prenatale per predire MEU
- Eco e CTG non sono metodi affidabili per prevenire MEU
(liv racc C RCOG)
- Prurito con funz epatica normale: funz epatica ogni 1-2 sett
(liv racc C RCOG)

**Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Relationships
Between Bile Acid Levels and Fetal Complication
Rates**

Anna Glantz,¹ Hanns-Ulrich Marschall,² and Lars-Åke Mattsson¹

HEPATOLOGY, August 2004

HEPATOLOGY, August 2004

**Predicting Fetal Outcome in Intrahepatic Cholestasis
of Pregnancy: Is the Bile Acid Level Sufficient?**

Management



Timing Parto

sintomi pz e rischi legati a prematurità!

- Miglior approccio: parto precoce!
- No studi randomizzati su sg ottimale per parto. No consenso se a 37, 38 sg o prima.
- Con l'aumentare dell'EG, rischio legato alla prematurità VS rischio fetale incerto può giustificare l'induzione del parto dopo le 37 sg, dopo adeguato counselling (RCOG 2011)
spt se alterazioni biochimiche importanti ($>40 \mu\text{mol/L}$)!
- < 37 sg : considerare morbidità respiratoria!
se caso severo, parto dopo induzione maturità polmonare fetale, preferibilmente dopo 35sg.
Prurito non responsivo a tp e ingravescente, ittero, precedente storia di MEU per CG.

Timing e rischi devono essere discussi cmq su base individuale!

Follow up



- No evidenza di sequele a lungo termine per madre e figlio
- ↑ rischio calcolosi biliare
- Alta ricorrenza (45-90%)
- Scelta contraccettiva:

Sì a pillole a basso dosaggio di estrogeni, ma monitorizzare fx epatica a 3-6mesi x ACOG-CDC-WHO!

Altri suggeriscono metodi senza estrogeni!

- Funz epatica 6 settimane dopo il parto
- Funz epatica alcuni mesi dopo per escludere patologie epatiche alla base dell'ICP