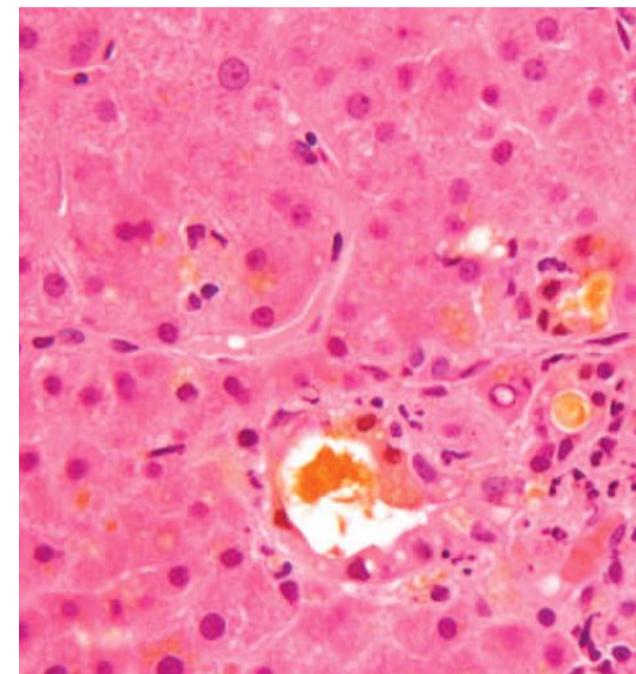


ICP - INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY



La colestasi intraepatica in gravidanza

La colestasi è la riduzione del flusso biliare canalicolare che determina la ritenzione nel sangue di una o più sostanze normalmente secrete dalla bile quali: i sali biliari, il colesterolo, i fosfolipidi, la bilirubina, gli enzimi biliari (fosfatasi alcalina, gammaGT, 5-nucleotidasi, Leucin Amino Peptidasi o LAP)

LA COLESTASI è la riduzione del flusso biliare canalicolare che determina la ritenzione nel sangue di una o più sostanze normalmente secrete dalla bile quali: i sali biliari, il colesterolo, i fosfolipidi, la bilirubina, gli enzimi biliari (fosfatasi alcalina, gammaGT, 5-nucleotidasi, Leucin Amino Peptidasi o LAP).

Nella medicina ippocratica la bile nera e gialla faceva parte dei quattro fluidi vitali che costituivano il fondamento della fisiologia dell'organismo umano insieme al flegma ed al sangue. La bile gialla era prodotta dal fegato, la bile nera dalla milza, il sangue dal cuore ed il flegma dal cervello. Si pensava che, una produzione eccessiva di bile gialla, fosse causa di un temperamento aggressivo, noto come "collerico".

Il fegato è il parente povero della gravidanza. All'aumento della sua attività non corrisponde un significativo incremento del suo flusso ematico; questo può favorirne disfunzioni. Alcune sono specifiche della gravidanza: l'iperemesi gravidica nel I trimestre e, nei trimestri successivi, la colestasi intraepatica della gravidanza (ICP, Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy), preeclampsia, sindrome HELLP e steatosi epatica acuta della gravidanza.

Durante il periodo gestazionale gli acidi biliari e le transaminasi restano di solito invariate, la fosfatasi alcalina aumenta anche del 30% e l'albumina si riduce per l'emodiluizione. Nel 3-5% invece tali indici si modificano a seguito di malattia primitiva ma, più spesso, per disfunzione secondaria proprio alla gravidanza.

Numeri, sintomatologia e rischi.

La ICP si caratterizza per il prurito persistente senza rash cutaneo, intenso e particolarmente fastidioso, generalizzato oppure localizzato prevalentemente alla pianta del piede e palmo della mano.

Altri sintomi e segni possono accompagnare il prurito quali urine scure, ittero e presenza di grasso nelle feci (steatorrea).

Il prurito, che si esacerba la notte ostacolando il riposo notturno, è associato all'aumento degli acidi biliari (BA), a volte anche delle transaminasi e della bilirubina. In quest'ultimo caso infatti co-

me precedentemente detto, può comparire ittero. Di solito tutto si risolve spontaneamente entro le prime quattro settimane di puerperio.

L'incidenza globale è dello 0.1-2%. In Europa varia dallo 0.1% al 1.5% mentre è più alta nelle Americhe, soprattutto meridionali. L'etnia ne favorisce l'insorgenza. Altri fattori di rischio sono: anamnesi familiare o personale positiva per la colestasi, età materna avanzata, gravidanza plurima (soprattutto se da Fivet), colestasi durante l'utilizzo della contraccezione ormonale.

La predisposizione genetica, gli steroidi gravidici e fattori ambientali influenzano la sua comparsa. Si manifesta prevalentemente nella stagione invernale.

La ICP si associa ad un incremento degli esiti sfavorevoli: parto pretermine spontaneo, morte endouterina improvvisa ad eziologia ignota, asfissia neonatale, liquido amniotico tinto di meconio.

Una recente metanalisi ha evidenziato che il rischio di parto pretermine è aumentato quando i valori sierici di BA sono > 40 µmol/L, mentre il rischio di morte endouterina se > 100 µmol/L. Pertanto, dopo avere fatto diagnosi di ICP, per avere una stima del rischio degli esiti sfavorevoli correlati è necessaria la valutazione quantitativa dei BA. Tale valutazione dovrà essere ripetuta almeno settimanalmente.

Il rischio di morte improvvisa fetale è sicuramente la più temibile delle complicanze. La causa è ignota, autori la collegano alla comparsa di aritmie cardiache. Non si associa ad insufficienza placentare, oligoidramnios e IUGR ed è normale la velocimetria Doppler.

Nel 2019 su Lancet è stato pubblicato *Association of adverse outcomes of intraepatic cholestatis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient meta-analyses* da Ovdia e coll. che correla il rischio di morte fetale, in gravidanze singole, al valore della concentrazione degli BA. Le gestanti con colestasi intraepatica della gravidanza vengono stratificate in tre gruppi in relazione al livello sierico dei BA. Il gruppo con valori di BA > 100 µmol/L, dove si colloca in genere solo il 10% di tutte le gravide che presentano ICP (quindi una minoranza), ha

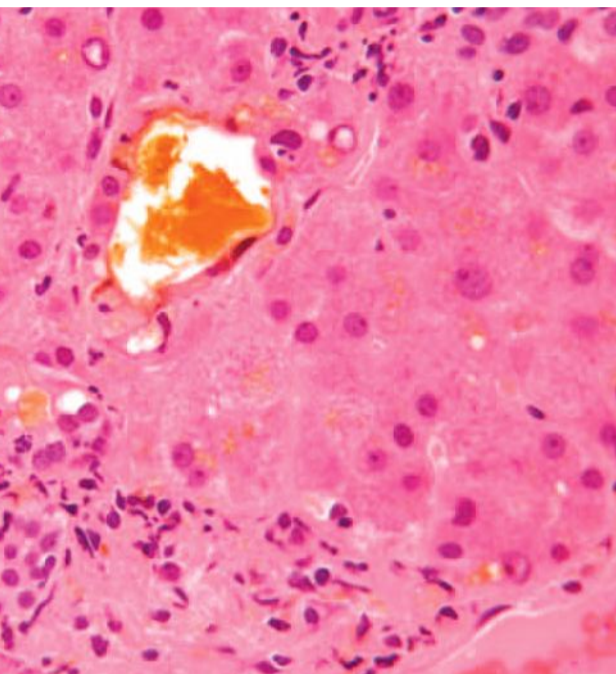


MARIA OLIVA PENSI
Responsabile della
Struttura Semplice
Dipartimentale Aziendale
di Epatologia Usl Umbria2



MAURIZIO SILVESTRI
Dirigente medico
Consultorio familiare
Spoleto
e Tesoriere Aogoi

Bile (liquido giallo) in una biopsia epatica. Colorazione con ematossilina eosina.



un rischio complessivo di morte intrauterina (MI) 30 volte superiore rispetto al resto della popolazione. Tale rischio inizia ad aumentare dalla 34 settimana, con una progressione direttamente proporzionale all'avanzare dell'età gestazionale. Risulta significativamente aumentato dalla 36 settimana. Negli altri due gruppi (BA < 40 µmol/L e BA tra 40 e 100 µmol/L) si riscontra un piccolo/moderato aumento di rischio di MI in prossimità del termine della gravidanza.

MANAGEMENT

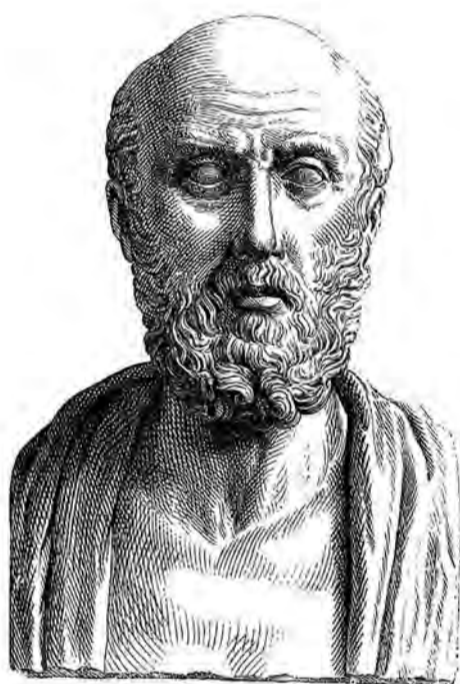
L'obiettivo è migliorare i sintomi materni e prevenire le complicanze, soprattutto fetali. Per migliorare il prurito, oltre agli emollienti topici, nei casi più severi può essere utile l'antistaminico (clorfenamina cpr da 4 mg da 2 a 4 volte die).

Buoni risultati si hanno con la somministrazione di Acido Ursodesossicolico (UDCA); da 500 a mille mg assunto a stomaco pieno per migliorarne l'assorbimento. Durante il trattamento nel siero della gestante aumentano i BA titoli (TBA) circolanti ma si modifica il loro profilo.

Nella recente pubblicazione *Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study* pubblicato a settembre 2019 su Bjog da Manna et al, gli autori hanno valutato il profilo degli BA nel siero di donne con ICP in trattamento con UDCA. I controlli vengono effettuati nella settimana 0, prima dell'inizio della terapia, quindi settimanalmente durante le 13 settimane della durata dello studio.

Come risulta nella tabella, il trattamento con UDCA aumenta il TBA modificando però il profilo dei BA.

Nella settimana 0, cioè l'ultimo campione prelevato in queste gestanti prima dell'inizio della terapia, si osserva una prevalenza di acido colico (CA). Questo probabilmente è il BA che causa degli eventi avversi gestazionali ed il suo incremento è direttamente proporzionale al presentarsi delle complicanze. Il valore del CA progressivamente si riduce nei controlli settimanali effettuati durante il trattamento con UDCA. Quest'ultimo BA



Busto di Ippocrate di Coo

Una recente metanalisi ha evidenziato che il rischio di parto pretermine è aumentato quando i valori sierici di BA sono > 40 µmol/L, mentre il rischio di morti endouterina se > 100µmol/L

(UDCA) invece, che è quello somministrato a scopo terapeutico, progressivamente aumenta durante le 13 settimane di osservazione/ terapia.

In assenza di un monitoraggio fetale validato per valutare il rischio di morte fetale durante ICP, l'unica prevenzione è di non attendere l'insorgenza spontanea del travaglio ma indurlo prima del termine della gestazione. La scelta del timing del parto sarà in relazione al valore dei BA sierici materni, considerando anche i problemi neonatali conseguenti ad un parto pretermine in epoche gestazionali precoci.

In corso di colestasi intraepatica della gravidanza aumenta il rischio di diabete gestazionale, ipotiroidismo e di preeclampsia. Quest'ultima, che può presentarsi in queste gestanti 4 volte di più rispetto alle altre, di solito compare con una latenza di circa 30 giorni rispetto l'insorgenza della ICP.

In caso di comparsa di prurito in gravidanza senza significativo aumento degli BA (< 10 µmol /L) e valori normali delle transaminasi, è necessario ripetere il controllo sierologico settimanalmente. È anche utile una valutazione dermatologica ed escludere patologie sistemiche che potrebbero essere la causa di prurito (esempio linfoma).

Follow up

La gestante deve essere informata dell'elevata ricorrenza della ICP e pertanto, dopo 6 mesi dal parto, è consigliabile controllare gli indici epatici per escludere epatopatie preesistenti che hanno favorito la colestasi. Utile anche una valutazione epatologica poiché la colestasi gravidica aumenta il rischio di patologie epatiche, colelitiasi e malattie pancreatiche.

La scelta contraccettiva, se ormonale, sarebbe preferibile con l'utilizzo di preparati privi di estrogeni.

