

## COLESTASI INTRAEPATICA GRAVIDICA

*A cura della Dott.ssa Caterina Palleria*

***La colestasi intraepatica gravidica (CIG) è una rara complicanza della gravidanza, che si manifesta durante il terzo trimestre (80% dei casi dopo la 30<sup>a</sup> settimana di gestazione), con prurito localizzato a livello palmo-plantare o generalizzato in assenza di rash cutaneo legato all'aumento degli acidi biliari, che tipicamente peggiora durante le ore notturne, raramente sono presenti lieve ittero e steatorrea (1).***

Oltre all'aumento della concentrazione sierica degli acidi biliari ( $>10 \mu\text{mol/L}$ ), si può osservare aumento delle concentrazioni di aminotransferasi, bilirubina, fosfatasi alcalina e  $\gamma$ -Glutamyl Transferasi ( $\gamma$ -GT). Tuttavia, solitamente, il disordine regredisce dopo il parto. Sebbene l'eziologia sia sconosciuta, sembra che fattori genetici e ambientali, come modificazioni ormonali fisiologiche in gravidanza, giochino un ruolo fondamentale (2).

Dati di letteratura riportano una maggiore incidenza nelle donne con storia pregressa di epatite C e calcoli biliari (3), nelle gravidanze gemellari (4), nelle gestazioni da fecondazione assistita (5) e nelle gestanti di età superiore a 35 anni (6). Nelle forme più gravi il disordine colestatico può indurre un malassorbimento di grassi con comparsa di steatorrea e con deficienza di vitamina K che raramente può causare una ipoprotrombinemia, inoltre dati di letteratura riportano un rischio aumentato di sviluppare una colelitiasi post gravidica. Tale condizione rappresenta un rischio potenziale per la salute del feto, portando a complicanze quali distress fetale, parto prematuro con distress respiratorio del neonato, morte intrauterina e liquido amniotico tinto di meconio (7). Alcuni dati ipotizzano che, l'aumentata incidenza di distress fetale e di mortalità perinatale, potrebbe essere dovuta ad alterazioni placentari con riduzione dello spazio intervilloso ed edema dei villi e conseguente riduzione dell'ossigenazione fetale (8).

Secondo un recente studio, nella placenta di gravide affette da colestasi intraepatica gravidica si ha una sensibile riduzione dell'attività di diversi enzimi citocromo-P450 dipendenti e dell'attività aromatasica. Queste modificazioni potrebbero rappresentare un potenziale rischio per il benessere fetale (9). Inoltre, secondo alcuni autori inoltre la deficienza di vitamina K materna potrebbe ripercuotersi sul feto con un aumento di incidenza di emorragie intracraniche durante il parto (10). L'aumentata incidenza dei parti pretermine, che rappresenta il rischio più frequente nelle gravidanze complicate da colestasi intraepatica, potrebbe dipendere da una maggiore responsività del miometrio all'ossitocina o dal rilascio di prostaglandine, azioni che gli acidi biliari sono in grado di determinare in vitro e in vivo (11). Spesso si rende necessario un parto indotto, intorno a 36 settimane di gestazione, al fine di evitare complicanze quali morte in utero.

## **TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

*Il trattamento è spesso finalizzato al sollievo dai sintomi abbassando i livelli di acidi biliari prevenendo il suo assorbimento con diversi farmaci.*

**L'acido ursodesossicolico**, è ampiamente utilizzato nella gestione della colestasi intraepatica gravidica e dati derivanti da diversi case report e piccoli studi suggeriscono un effetto benefico (12-14). Il più grande trial controllato randomizzato condotto su 125 donne con colestasi intraepatica gravidica ha dimostrato una riduzione significativa del prurito e delle concentrazioni di alanina amino transferasi,  $\gamma$ -GT e bilirubina, nelle gestanti in terapia con acido ursodesossicolico rispetto al gruppo placebo (15). Una recente meta-analisi ha riportato un significativo miglioramento del prurito e dei test di funzionalità epatica, compresa una riduzione dei livelli di acido biliare sierico dopo il trattamento con acido ursodesossicolico; inoltre è emerso che il trattamento con tale farmaco riduce il rischio di parto pretermine, distress respiratorio del neonato e conseguente ricovero in unità neonatale (16). Tuttavia la metanalisi includeva solo dati relativi a tre piccoli studi pertanto il reale effetto dell'acido ursodesossicolico sugli outcomes fetali rimane da stabilire con maggiore chiarezza.

**La colestiramina**, una resina a scambio anionico è l'alternativa terapeutica all'acido ursodesossicolico. Sebbene diversi piccoli studi abbiano suggerito la sua efficacia nel ridurre il prurito da colestasi intraepatica gravidica, tuttavia non migliora i parametri laboratoristici (17). Inoltre poiché interferisce con l'assorbimento di vitamine liposolubili ed altre sostanze lipidiche con conseguente rischio di emorragia-postpartum *non è considerata un trattamento di prima scelta.*

**L'S-adenosil-L-metionina**, è un aminoacido essenziale, importante per la composizione della membrana epatica e di conseguenza per l'escrezione di acidi biliari. *Alcuni studi avevano suggerito un effetto benefico sia sulla sintomatologia che sui parametri di laboratorio, tuttavia tali dati non sono stati confermati da studi successivi (18-23).*

**Gli antistaminici** sono spesso usati nel trattamento del prurito della colestasi intraepatica gravidica, quelli di prima generazione sono sconsigliati per il loro effetto sedativo. Gli antistaminici di scelta sono Cetirizina e Loratadina (24). Per quanto riguarda Ebastina, Fexofenadina, Mizolastina, Desloratadina, Levocetirizina, se ne sconsiglia l'uso visto l'esiguo numero di dati relativi alla loro sicurezza in gravidanza.

Infine la somministrazione di **vitamina K** per ridurre il rischio di emorragie perinatali conseguente al deficit da malassorbimento (24), anche se ad oggi non esistono evidenze a supporto di tale pratica.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014; 124:120-33.
2. Lammert et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2003; 6:123-132.
3. Marschall HU et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: A population-based cohort study. *Hepatology.* 2013; 58: 1385-13916.
4. Gonzalez MC et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol.* 1989; 9:84-907.
5. Jie Z et al. Association of assisted reproductive technology with adverse pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med.* 2015; 13:169-1808.
6. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999; 94:189-93.
7. Geenes V et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2014; 59:1482-1491.
8. Alonso J et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome *AJOG* 1994; 170: 890-5.
9. Pasanen M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy impairs the activities of human placental xenobiotic and steroid metabolizing enzymes in vitro. *Placenta* 1997; 18: 37-41.
10. Beth Schorr-Lesnack. Liver disease unique to pregnancy *Am. J. Gastroenterology*, 1996; 86: 6-12.
11. Davies MH et al. The adverse influence of pregnancy upon sulphation: a clue to the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J. Hepatology* 1994; 11: 1127-34.
12. Chappell LC et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ* 2012;344: e3799.2
13. Binder T et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006; 34:383-91.
14. Joutsiniemi T et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 289:541 7.
15. Chappell LC et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ* 2012;344: e3799.
16. Bacq Y et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143:1492-501.
17. Kondrackiene J et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129:894-901.
18. Binder T et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006; 34:383-91; 5.
19. Floreani A et al. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;67: 109-13.
20. Nicastrì PL et al. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1205-7.
21. Roncaglia N et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111:17-21.
22. Ribalta J et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology* 1991; 13:1084-9.
23. Frezza M et al. S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial. *Hepatogastroenterology* 1990; 37:122-5.
24. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/>