

## ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΗ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

**Μ. Καραμούτη<sup>1</sup>, Ι. Τέντας<sup>2</sup>, Ε. Ζιώγος<sup>3</sup>, Ι. Ματαλλιωτάκης<sup>4</sup>, Γ. Κουμαντάκης<sup>5</sup>**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χολόσταση της κύησης είναι μία όλο και συχνότερα εμφανιζόμενη επιπλοκή της κύησης, με βασικό γνώρισμά της τον γενικευμένο κνησμό της ασθενούς στο 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> κυρίως τρίμηνο της κύησης. Η υπόνοια ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης (ΕΧΚ) συνοδεύεται από ανάγκη διαφοροδιάγνωσης ενός μεγάλου αριθμού άλλων ενεργών ηπατοπαθειών, ενώ η διάγνωσή της απαιτεί συστηματική και στενή παρακολούθηση της εγκύου και του εμβρύου, το οποίο απειλείται από αυξημένα ποσοστά αιφνίδιου ενδομήτριου θανάτου και περιγενετικής θνησιμότητας και νοσηρότητας. Η απουσία συγκεκριμένων πρωτοκόλλων παρακολούθησης και σχημάτων θεραπευτικής αντιμετώπισης καθιστά την ΕΧΚ μία ιδιαίτερη μορφή παθολογίας της κύησης, που φέρνει το σύγχρονο μαιευτήρα αντιμέτωπο με πλήθος διαγνωστικών και θεραπευτικών διλημάτων.

*Όροι ευρετηρίου: χολόσταση κύησης.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Μαιευτική ή Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης (ΕΧΚ) αποτελεί μία ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα της κύησης, που συνήθως δεν συμπεριλαμβάνεται στη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση του κνησμού της κύησης, ο οποίος αξιωματικά αποδίδεται στις φυσιολογικές αλλαγές αυτής. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα η νόσος να εμφανίζεται τις προηγούμενες δεκαετίες σε ιδιαίτερα χαμηλά ποσοστά σε σχέση με τις πιο πρόσφατες μελέτες.

Η ΕΧΚ αποτελεί μία αντισρεπτή μορφή χολόστασης, η οποία τυπικά εκδηλώνεται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και σπανιότερα πριν την 25<sup>η</sup> εβδομάδα αυτής και υποχωρεί μετά τον τοκετό. Κλινικά χαρακτηρίζεται από κνησμό, που εστιάζεται ιδιαίτερα στις παλάμες και τα πέλματα και δύναται να συνοδεύεται από ποικίλου βαθμού ίκτερο, ενώ εργαστηριακά χαρακτηρίζεται τυπικά από αύξηση των χολικών αλάτων, με ή χωρίς σύγχρονη αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης, που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλης αιτιολογίας ενδοηπατική βλάβη<sup>1</sup>.

Πιστεύεται ότι η εκδήλωσή της μπορεί να πυροδοτηθεί από περιβαλλοντικούς, λοιμώδεις και ορμονικούς παράγοντες σε γυναίκες με γονιδιακή προδιάθεση<sup>2</sup>.

### ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η συχνότητα εμφάνισης της ΕΧΚ ποικίλει από 0,1% - 1,5% στην Ευρώπη και 9,2% - 15,6% στη Νότιο Αμερική και χώρες όπως η Χιλή και η Βολιβία<sup>3,4</sup>. Συγκριτικά μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης παρουσιάζει η φυλή των Araucanian της Χιλής, όπου η συχνότητα της ΕΧΚ αγγίζει το 28%<sup>5</sup>. Το χαμηλό επί τοις εκατό ποσοστό που υπολογίζεται στην Ευρώπη πολύ πιθανό να είναι πλασματικό και μάλλον αντανακλά στη χαμηλή και κακή εκτίμηση του προβλήματος από τους λειτουργούς υγείας. Αυτό μπορεί να επιβεβαιωθεί εν μέρει από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη Βόρειο Αμερική τη δεκαετία του '60 που εμφάνιζαν ποσοστό κάτω από 0,1%, ενώ 17 χρόνια αργότερα το ποσοστό ανήλθε γύρω στο 0,7%<sup>6</sup>.

Γεωγραφική διαφοροποίηση εμφανίζει επίσης η κλινική εικόνα της νόσου, αφού για παράδειγμα στη Σκανδιναβία εμφανίζεται σε πιο ήπιες μορφές απ' ό,τι στη Χιλή. Αυξημένος επιπολασμός της νόσου χαρακτηρίζει επίσης συγκεκριμένες οικογένειες, καταδεικνύοντας το γενετικό υπόβαθρο της νόσου<sup>7</sup>. Επιπλέον, η ΕΧΚ χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης τους χειμερινούς μήνες<sup>1</sup>, ενώ αυξημένη είναι επίσης η συχνότητά της σε γυναίκες άνω των 35 ετών ή στις πολύδυμες κύσεις<sup>8</sup>.

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ**

Η μαιευτική χολόσταση κάνει την εμφάνισή της στο 2<sup>ο</sup> και κυρίως στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, με κνησμό περισσότερο επικεντρωμένο στα πέλματα και τις παλάμες. Στην πορεία της νόσου ο κνησμός μπορεί να επεκταθεί στα άνω και κάτω άκρα και ενδεχομένως στον κορμό και στο πρόσωπο. Ο κνησμός από περιστασιακός μπορεί να εξελιχθεί σε μόνιμο, στερώντας από την ασθενή τον ύπνο και προκαλώντας της ευερεθιστικότητα.

Ο κνησμός της ΕΧΚ για τις ανάγκες διαφόρων μελετών βαθμονομείται από 1 έως 4 ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής του:

Βαθμού 1: περιστασιακή εμφάνιση (ποσοστό 11%).

Βαθμού 2: καθημερινή διαλείπουσα εμφάνιση με κυρίαρχες τις ασυμπτωματικές περιόδους (ποσοστό 54%).

Βαθμού 3: καθημερινή διαλείπουσα εμφάνιση με επικρατέστερες τις συμπτωματικές περιόδους (ποσοστό 26%).

Βαθμού 4: συμπτωματολογία σταθερή νυκθημερόν (ποσοστό 9%).

Αν και υπάρχει διάσταση απόψεων στη βιβλιογραφία σχετικά με το αν ο κνησμός της ΕΧΚ είναι κεντρικής ή περιφερικής αιτιολογίας, φαίνεται ότι η βασική αιτία του είναι η αυξημένη δράση του συστήματος των οπιοειδών<sup>12-14</sup>, γεγονός που ενισχύεται και από τη θετική επίδραση της ναλοξόνης στον κνησμό από ΕΧΚ, η οποία όμως δεν συνοδεύεται από ανάλογη θετική επίδραση στην ηπατική λειτουργία ή στην περιγενετική πρόγνωση<sup>12-14</sup>.

Ο ίκτερος είναι σχετικά ασυνήθης εκδήλωση και επιπλέκει συνήθως αυξημένης βαρύτητας και διάρκειας περιστασιακά<sup>4</sup>. Η συχνότητα που αναφέρεται σε διάφορες μελέτες ποικίλει από 17 έως και 75%<sup>15-17</sup>. Αναπτύσσεται συνήθως 1-4 εβδομάδες μετά την εγκατάσταση του κνησμού<sup>18</sup> και δεν συνοδεύεται από την παρουσία εξανθήματος, με εξαίρεση τις εκδορές που μπορούν να προκληθούν από την ίδια την ασθενή. Το αίσθημα κακουχίας στις ασθενείς αυτές χαρακτηριστικά απουσιάζει<sup>1</sup>.

Οι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν επίσης έλλειψη όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα και αποχρωματισμό κοπράνων συνοδευόμενο από δυσαπορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών, μεταξύ των οποίων και η βιταμίνη Κ, με αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά αιμορραγιών μετά τον τοκετό<sup>19</sup>.

Οι ασθενείς με ενδοηπατική χολόσταση της κύησης εμφανίζουν εργαστηριακές διαταραχές, χαρακτηριστικές απόφραξης χοληφόρων. Οι Κnox και Olans<sup>18</sup> μιλάνε για διπλασιασμό έως και τριπλασιασμό των τρανσαμινασών σε ποσοστό 60% των ασθενών, αύξηση της χολερυθρίνης έως και 6mg/dl σε 25% των ασθενών και αύξηση της ALP έως και στο τετραπλάσιο. Οι τιμές των χολικών αλάτων μπορούν να αυξηθούν ακόμα και στο δεκαπλάσιο έως εικοσιπενταπλάσιο και από πολλούς θεωρούνται ο πιο ειδικός δείκτης της ΕΧΚ<sup>10</sup>.

**ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Οι Rioseco και συν.<sup>20</sup> και ο Lopez και η ομάδα του<sup>21</sup> υποστηρίζουν ότι η διάγνωση της ΕΧΚ θα πρέπει να τίθεται κλινικά με βάση την ύπαρξη κνησμού χωρίς εξάνθημα, που υποχωρεί στη διάρκεια της λοχείας, αφού πρώτα αποκλεισθούν χολολιθίαση του χοληδόχου πόρου, ιογενής ηπατίτιδα και άλλες καταστάσεις που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τον κνησμό.

Παρόλα αυτά η πλειοψηφία των μελετητών συμφωνεί ότι η υπόνοια ΕΧΚ τίθεται επί υπάρξεως κνησμού, απουσία εξανθήματος και επιβεβαιώνεται με βάση τις εργαστηριακές παραμέτρους. Τα χολικά οξέα του ορού είναι αυξημένα στην πλειοψηφία των ασθενών και σύμφωνα με τους Palma και συν.<sup>10</sup> αποτελούν τον πιο ειδικό δείκτη χολόστασης. Αντίθετα ο Davies και η ομάδα του<sup>22</sup> υποστηρίζουν ότι η πιο ευαίσθητη παράμετρος είναι η ALT. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει ήπια παράταση του χρόνου προθρομβίνης έως διπλασιασμού αυτού λόγω της δυσαπορρόφησης της βιταμίνης Κ<sup>23,24</sup>.

Στο 37% των περιπτώσεων η διάγνωση τίθεται πριν τις 34 εβδομάδες και στο 84% μετά τις 37 εβδομάδες της κύησης.

**ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Όπως ήδη αναφέρθηκε, βασικό στοιχείο της διάγνωσης της ΕΧΚ είναι ο αποκλεισμός άλλων αιτιών κνησμού, αλλά και ενδοηπατικής χολόστασης. Στον αποκλεισμό άλλων αιτιών κνησμού περιλαμβάνονται δερματοπάθειες και αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες εύκολα μπορούν να αποκλεισθούν. Όσον αφορά στη διερεύνηση άλλων αιτιών διαταραχής της ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να αποκλεισθεί η αποφρακτικής αιτιολογίας χολόσταση- απόφραξη του χοληδόχου πόρου, που μπορεί εύκολα να γίνει υπερηχογραφικά. Επίσης, πρέπει να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ιογενούς ηπατίτιδας (Epstein Barr virus, CMV, HAV, HCV και ερπητικής ηπατίτιδας). Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη αύξηση των τρανσαμινασών, σε συνδυασμό με βαριά υπογλυκαιμία και συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας και ενδαγγειακής αιμόλυσης, ενώ η προεκλαμψία συνοδεύεται από αρτηριακή υπέρταση και πρωτεϊνουρία. Σε επιμονή των τρανσαμινασών πέραν των 4 εβδομάδων της λοχείας

το ενδεχόμενο βιοψίας ήπατος για τον αποκλεισμό αυτοάνοσης ηπατίτιδας πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη.

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η κύηση χαρακτηρίζεται από μικρότερου ή μεγαλύτερου βαθμού μείωση της παραγωγής χολής και σε συνδυασμό με κάποιο προϋπάρχον υποκλινικό, εκτός κύησης, έλλειμμα των φορέων των χολικών αλάτων, μπορεί να προάγει συμπτώματα χολόστασης. Στις ασθενείς με χολόσταση μεγάλες ποσότητες μόνο και δι-σουλφιδικών μεταβολιτών της προγεστερόνης ανιχνεύονται στα ούρα<sup>25</sup>, γεγονός που ίσως οφείλεται στη δυσλειτουργία των φορέων των ηπατοκυττάρων, που είναι υπεύθυνοι για την αποβολή αυτών στη χολή. Το ερώτημα που ακόμα δεν έχει απαντηθεί σχετικά με την EXK είναι αν η χολόσταση οφείλεται σε δυσλειτουργίες των διάφορων πρωτεϊνών φορέων ή σε υπερκορεσμό τους λόγω των αυξημένων επιπέδων οιστρογόνων και προγεστερόνης στην κύηση.

Αν και η παθοφυσιολογία και αιτιολογία της EXK παραμένει άγνωστη μέχρι και σήμερα, είναι σαφές ότι πρόκειται για πολυπαραγοντική διαταραχή, στην οποία εμπλέκονται γενετικοί, περιβαλλοντικοί και ορμονικοί παράγοντες.

### ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ιστορικά, η χολόσταση της κύησης ήδη από το 1950, οπότε και πρωτοπεριγράφηκε σαν κλινική οντότητα<sup>26</sup>, συσχετίστηκε με τις ορμόνες της κύησης και πιο συγκεκριμένα τη χολοστατική δράση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Η συσχέτιση αυτή βασίστηκε:

- Στην εκδήλωση της πάθησης στο τρίτο τρίμηνο, οπότε και οι ορμόνες της κύησης βρίσκονται στα υψηλότερα επίπεδα.
- Στην εκδήλωση ανάλογης διαταραχής στις εν λόγω γυναίκες σε περίπτωση λήψης αντισπληπτικών δισκίων.
- Στην αυξημένη συχνότητα της νόσου σε πολύδυμες κύσεις.
- Στην ύφεση της κλινικής συμπτωματολογίας άμεσα μετά τον τοκετό.
- Στην τάση επανεκδήλωσης της διαταραχής σε επόμενες κύσεις.

Ο μεταβολισμός των οιστρογόνων στο ήπαρ και βασικά της οιστραδιόλης, του βασικού οιστρογόνου της κύησης, καθώς και των μόνο-υδροξυχολικών οξέων περιλαμβάνει τη θείωση και τη γλυκουρονίωση. Η θείωση συμβάλλει στη μείωση της τοξικής δράσης των οιστρογόνων και των χολικών οξέων στο ήπαρ, υποβοηθώντας την αποβολή τους στα ούρα, η γλυκουρονίωση όμως οδηγεί σε ηπατοτοξικά και χολοστατικά προϊόντα, όπως προκύπτει από δεδομένα σε πειραματόζωα<sup>27-29</sup>. Οι Davies και συν.<sup>30</sup> διατύπωσαν την υπόθεση ότι η EXK οφείλεται είτε στην παραγωγή παθολογικών μεταβολιτών των οιστρογόνων, είτε σε δυσανάλογα αυξημένη απάντηση του ήπατος στη χολοστατική δράση των φυσιολογικών οιστρογόνων ή σε καταστολή της θειϊκής μεταφοράς, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση γλυκουρονιδίων.

Η αποβολή της χολής εξαρτάται από τη λειτουργία διαφόρων πρωτεϊνών φορέων των βασικών συστατικών της χολής: χολικά οξέα, οργανικά ανιόντα, φωσφολιπίδια και χοληστερόλη. Σε πειραματική EXK σε αρουραίους η αναστολή της δράσης αυτών των πρωτεϊνών όπως η NTCP (Na<sup>+</sup> dependent taurocholate cotransporting polypeptides), η OATP (organic anion cotransporting polypeptide) και η Na/K<sup>+</sup> ATPase, που εντοπίζονται στη μεμβράνη του ηπατοκυττάρου, φαίνεται ότι συμβαίνει σε μεταγραφικό επίπεδο<sup>31-33</sup>.

Επιπλέον, η αποβολή των γλυκουρονιδίων των οιστρογόνων πραγματοποιείται μέσω της MRP2 (Multidrug resistance related protein), η οποία αυτοκαταστέλλεται από το 17β-D γλυκουρονίδιο της οιστραδιόλης, αλλά επιπλέον προκαλεί και διασταυρούμενη καταστολή της έκφρασης της αντλίας αποβολής των χολικών αλάτων<sup>34,35</sup>.

Αυξημένα είναι στα ούρα ασθενών με χολόσταση και τα επίπεδα μόνο και δι-σουλφιδικών μεταβολιτών της προγεστερόνης, ενώ χαρακτηριστικό εύρημα αποτελεί ο αυξημένος λόγος 3α/3β ισομερών, ενώ η συνολική παραγωγή αυτής δεν παρουσιάζει διαφοροποίηση<sup>25</sup>. Το προφίλ των μεταβολιτών της προγεστερόνης σε ασθενείς με χολόσταση παρουσιάζει σημαντικές διαφορές από αυτό υγιών γυναικών<sup>36,37</sup> ή από αυτό γυναικών με χολόσταση άλλης αιτιολογίας, π.χ. ιογενούς αιτιολογίας<sup>38</sup>. Μειωμένη, όμως, είναι η αποβολή τόσο στη χολή, όσο και στα κόπρανα σουλφιδικών και γλυκουριωμένων μεταβολιτών της προγεστερόνης<sup>39,40</sup>. Σημαντικές ποσότητες σουλφοξιομένων μεταβολιτών της προγεστερόνης στα ούρα συνδέονται επιπλέον με την N-ακετυλογλυκοζαμίνη (GlcNAc)<sup>25,41-43</sup>. Αυτό αφορά επιλεκτικά 7β-ύδροξυ χολικά άλατα, όπως το ούρσοχνοδεσοξυχολικό οξύ (ΟΔΧΟ), το οποίο χρησιμοποιείται και στη θεραπεία της EXK<sup>44</sup>.

### ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η EXK χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα μέσα σε ορισμένες φυλές, καθώς και μέσα σε ορισμένες οικογένειες<sup>15,45</sup>, γεγονός που υποδεικνύει τη συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην παθοφυσιολογία της.

Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες συσχέτισης της EXK με διάφορες γενετικές μεταλλάξεις που έχουν

σχετισθεί με άλλης αιτιολογίας χολόσταση, όπως τους τρεις τύπους της οικογενούς ενδοηπατικής χολόστασης. Οι μεταλλάξεις που συσχετίστηκαν με την EXK αφορούν σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην εντεροηπατική κυκλοφορία των χολικών αλάτων<sup>46-51</sup>, όπως οι μεταλλάξεις FIC1, 2 και 3.

Η μετάλλαξη στο γονίδιο FIC1 (Familial intrahepatic cholestasis 1) εντοπίζεται στο 18q21 γονίδιο<sup>52</sup> και κωδικοποιεί μία P-ATPάση των ηπατικών σωληναρίων, που συμμετέχει στη διακίνηση των αμινοφωσφολιπιδίων<sup>53</sup>. Η FIC2 μετάλλαξη εντοπίζεται στο 2q24 γονίδιο και κωδικοποιεί μία γλυκοπρωτεΐνη, την τρανσλοκάση των χολικών αλάτων (BSEP). Τέλος, το γονίδιο FIC3 στο 7q21 γονίδιο κωδικοποιεί την τρανσλοκάση της φωσφατιδυλοχολίνης (MDR3), υπεύθυνη για την διακίνηση των φωσφολιπιδίων, με αποτέλεσμα η χολή να έχει μειωμένη συγκέντρωση σε φωσφολιπίδια και να γίνεται τοξική για τα ηπατοκύτταρα.

Σε μητέρες ασθενών με FIC1 ομοζυγωτία παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα EXK, υποδηλώνοντας πιθανά ότι η ετεροζυγωτία της εν λόγω μετάλλαξης εμπλέκεται στο μηχανισμό της EXK<sup>46-48</sup>. Οι Dixon και συν.<sup>49</sup> επίσης συσχέτισαν την EXK με την MDR3 μετάλλαξη. Παρόλα αυτά, σε κάποιους πληθυσμούς η προσπάθεια ανίχνευσης των εν λόγω γονιδίων απέτυχε<sup>50</sup>, αφήνοντας ανοιχτό το ενδεχόμενο συμμετοχής και άλλων γονιδίων.

#### ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η συμμετοχή και εξωγενών παραγόντων, πλην των ορμονικών και γενετικών, προκύπτει από το γεγονός ότι η EXK εμφανίζεται σε επόμενη κύηση σε ποσοστό όχι μεγαλύτερο από 70% και ότι η εμφάνισή της είναι αυξημένη τους χειμερινούς σε σχέση με τους καλοκαιρινούς μήνες<sup>54</sup>. Επίσης, η EXK έχει σχετισθεί σε κάποιες μελέτες με χαμηλά επίπεδα σεληνίου στον ορό<sup>55</sup>.

#### ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Κλινικές μελέτες αποδεικνύουν ξεκάθαρα την επιπλοκή της ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης με πρόωρο τοκετό σε ποσοστό πάνω από 60%, εμβρυϊκή δυσπραγία πάνω από 33% και ενδομήτριο θάνατο μέχρι και σε 2% των περιστατικών<sup>6</sup>.

Το ποσοστό των τοκετών που πραγματοποιούνται κάτω των 37 εβδομάδων είναι 27,2% (πολύ υψηλότερο σε σχέση με το 9% που καταγράφεται στον υπόλοιπο μαιευτικό πληθυσμό), ενώ ο μέσος όρος της ηλικίας κύησης μεταξύ των γυναικών με χολόσταση είναι 37,4 εβδομάδες (30,3w-41.3w).

Ο πρόωρος τοκετός φαίνεται ότι εξηγείται μέσω της συσχέτισης των αυξημένων επιπέδων των χολικών αλάτων στο αίμα με αυξημένη μυομητρική δραστηριότητα<sup>20</sup>. Μάλιστα σε πρόσφατη μελέτη από την ομάδα του Germain και των συνεργατών του<sup>56</sup> φάνηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα χολικών αλάτων στο αίμα επάγουν την έκφραση των υποδοχέων οξυτοκίνης στο μυομήτριο.

Αυτοψίες που πραγματοποιήθηκαν σε έμβρυα που γεννήθηκαν νεκρά καταδεικνύουν οξεία ανοξική προσβολή με περικαρδιακές πλευριτικές και πνευμονικές πετέχιες, χωρίς σημάδια ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης<sup>57,58</sup>. Η διαφυγή του μηκωνίου στο αμνιακό υγρό ενοχοποιείται κατά 86% σε περίπτωση εμβρυϊκού θανάτου συνδεδεμένου με τη χολόσταση στην κύηση (σε σχέση με το 23,3% που καταγράφεται στον υπόλοιπο μαιευτικό πληθυσμό<sup>2</sup>). Η εμφάνιση του μηκωνίου δεν συνδέεται με μείωση του όγκου του αμνιακού υγρού, ούτε με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου.

Τα επίπεδα των χολικών αλάτων στον ορό του εμβρύου ανευρίσκονται αυξημένα σε σχέση με αυτά της μητέρας, γεγονός που πιθανά οφείλεται στην όψιμη ωρίμανση του ήπατος του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης, με αποτέλεσμα μειωμένη ικανότητα αποβολής των χολικών αλάτων και μειωμένη λειτουργικότητα των φορέων χολικών αλάτων του ηπατοκυττάρου. Επιπλέον, σε ασθενείς με EXK μειωμένη βρέθηκε και η ικανότητα μεταφοράς χολικών αλάτων δια της τροφοβλάστης, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μεταφορά των τοξικών<sup>59,60</sup> χολικών αλάτων από την εμβρυϊκή στη μητρική κυκλοφορία. Οι αυτοψίες των εμβρύων αυτών αναδεικνύουν στοιχεία οξείας υποξαιμίας, αλλά όχι χρόνιας<sup>58</sup>. Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι τα αυξημένα επίπεδα χολικών αλάτων σχετίζονται με αυξημένη κινητοποίηση του εντέρου και ενδομήτρια παραγωγή μηκωνίου<sup>61</sup>, με αποτέλεσμα αιφνίδια σύσπαση των ομφαλικών φλεβών και μειωμένη εμβρυϊκή αιμάτωση<sup>62,63</sup>.

Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός για τον ενδομήτριο θάνατο στην EXK είναι η καρδιοτοξική και αρρυθμιογόνος επίδραση των χολικών αλάτων στο μυοκάρδιο του εμβρύου, όπως αυτή καταγράφεται σε πειραματικές μελέτες σε αρουραίους<sup>64</sup>.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η EXK συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά περιγενετικής θνησιμότητας είναι άγνωστος και η συνήθης παρακολούθηση του καλώς έχειν του εμβρύου με καρδιοτοκογραφικό έλεγχο (NST), μέτρηση του αμνιακού δείκτη (AFI) και του βιοφυσικού προφίλ και η παρακολούθηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης δεν είναι ικανή να προβλέψει στις περισσότερες περιπτώσεις την επικείμενη κατάληξη του εμβρύου. Το καλά διαφοροποιημένο NST των εμβρύων αυτών στην πραγματικότητα υποδηλώνει ότι οι περισσότεροι ενδομήτριοι

θάνατοι δεν εξελίσσονται στα πλαίσια της χρόνιας υποξαιμίας, όπως συμβαίνει στο ολιγάμνιο ή στην ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (IUGR).

#### ΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Στη θεραπεία της EXK έχουν χρησιμοποιηθεί ποικίλα θεραπευτικά σχήματα, μεγαλύτερης αποδοχής χαίρει το ουρσοδεσοξυχολικό οξύ (UCDA), παρότι η χρήση του στην κύηση δεν έχει ακόμα εγκριθεί από τον ΕΟΦ. Πρόκειται για ένα υδροφίλο χολικό οξύ, το οποίο εξισορροπεί το λόγο 3α/3β των υδροξυστεροϊδών και τη διαταραγμένη ηπατική βιολογία (SGOT, SGPT, ALP, χολερυθρίνη, χολικά οξέα), ενώ επιπλέον μειώνει τη συγγέντρωση των χολικών αλάτων στο έμβρυο<sup>10,17,27</sup>. Τη θετική επίδραση του UCDA στη λειτουργία του ηπατοκυττάρου την καταγράφουν διάφορες μη τυχαιοποιημένες μελέτες<sup>10,17,22,27</sup> και επιβεβαιώθηκε και από την τυχαιοποιημένη τυφλή μελέτη των Palma και συνεργατών του<sup>10</sup>, η οποία ανέδειξε ότι το UCDA όχι μόνο βελτιώνει τον κνησμό και τα ηπατικά ένζυμα, αλλά βοηθά και στην αντιμετώπιση της προωρότητας, με άμεση αναστροφή της θετικής επίδρασης σε περίπτωση διακοπής της αγωγής<sup>64</sup>. Φαίνεται ότι το UCDA διαθέτει ηπατοπροστατευτική δράση, αφού μειώνει τη συγγέντρωση των υδροφίλων και τοξικών χολικών οξέων από τις ηπατοκυτταρικές μεμβράνες<sup>27,66</sup>.

Από πειραματικές μελέτες σε πλακούντες γυναικών με EXK επιβεβαιώθηκε ότι η EXK καταστέλλει τη λειτουργικότητα της αντλίας χολικών αλάτων και τη διάχυση αυτών στην εμβρυϊκή πλευρά του πλακούντα. Στη λειτουργικότητα αυτή της αντλίας και όχι στη διάχυση παρεμβαίνει το UCDA, βοηθώντας στη βελτίωση της κυκλοφορίας των χολικών οξέων από την εμβρυϊκή στη μητρική κυκλοφορία<sup>59</sup> και ελαττώνοντας την άθροιση των χολικών αλάτων στην εμβρυϊκή κυκλοφορία<sup>17,22</sup> επιδρώντας θετικά και στο εμβρυϊκό καλώς έχειν<sup>10</sup>. Η συνήθης δόση χορήγησης είναι 10-16mg/kg μέχρι τον τοκετό<sup>67</sup> και η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που καταγράφεται είναι η διάρροια.

Αξίζει να σημειωθεί ότι το ουρσοδεσοξυχολικό οξύ δεν βελτιώνει τις τιμές των χολικών οξέων στις ομάδες των γυναικών που εμφανίζουν αυξημένο γ-GT.

Αντισταμινικά, φαινοβαρβιτάλη και χολυστεραμίνη έχουν χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά στην αντιμετώπιση του κνησμού από την EXK, χωρίς όμως να φαίνεται να έχουν καμία επίδραση στην ηπατική λειτουργία ή στο εμβρυϊκό καλώς έχειν<sup>1,6</sup>. Λόγω της δυσπαρορρόφησης που προκαλεί η χολυστεραμίνη θα πρέπει πάντα να συνοδεύεται από παρεντερική χορήγηση λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E και K).

Αντικείμενο διχογνωμίας είναι η χορήγηση S-αδονομεθειονίνης (SAM), αφού σε κάποιες μελέτες η χορήγησή της συνοδεύτηκε από βελτίωση του κνησμού, της χολερυθρίνης και της ALT<sup>68,69</sup>, ενώ άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τη θετική αυτή επίδραση<sup>9</sup>.

Η χορήγηση της δεξαμεθαζόνης είτε σαν μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με UCDA μελετάται τα τελευταία χρόνια. Φαίνεται ότι αναστέλλει τη σύνθεση των ορμονών του πλακούντα και σε μικρές μελέτες φαίνεται να επιδρά θετικά στον κνησμό, στα επίπεδα των χολικών οξέων και της ALT<sup>70,71</sup>.

Δυστυχώς παρά τα υψηλά ποσοστά περιγενετικής θνητότητας και νοσηρότητας που συνοδεύουν την EXK<sup>20,58</sup> δεν υπάρχουν πρωτόκολλα αναφορικά με την παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Παρόλα αυτά η πλειοψηφία των μελετητών συμφωνούν ότι απαραίτητη είναι η εβδομαδιαία καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση της κύησης μετά τις 34 εβδομάδες, ο προσδιορισμός των χολικών οξέων, της χολερυθρίνης, των τρανσαμινασών και του χρόνου προθρομβίνης.

Όσον αφορά στο χρόνο τερατισμού της κύησης, λόγω του αυξημένου ποσοστού αιφνίδιων εμβρυϊκών θανάτων (δεν περιγράφονται επίσημα προγνωστικοί δείκτες εμβρυϊκής δυσπραγίας) υπάρχει μια τάση να μην επιτρέπεται η συνέχιση της κύησης πέραν της 37<sup>ης</sup> εβδομάδας της. Καθώς δεν υπάρχει ισχυρή συσχέτιση του ποσοστού εμβρυϊκών θανάτων με τη βαρύτητα της νόσου<sup>57,72</sup> στόχος στην αντιμετώπιση της είναι η βελτίωση των χολικών οξέων, προκειμένου να επιτευχθεί ασφαλέστερη παράταση της κύησης. Τα ποσοστά συγγενών ανωμαλιών ή χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών δεν είναι αυξημένα σε ασθενείς με EXK, ενώ ασφαλής είναι επίσης στις ασθενείς αυτές ο θηλασμός.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η εμφάνιση κνησμού στο δεύτερο και κυρίως στο τρίτο τρίμηνο της κύησης πρέπει πάντα να εγείρει υποψίες για την ύπαρξη ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης, ιδίως όταν δεν υπάρχουν άλλα συνοδά συμπτώματα και έχει αποκλεισθεί άλλης αιτιολογίας ηπατική δυσλειτουργία. Πρόκειται για μια γενικά καλοήγη διαταραχή, η οποία υφύεται μετά τον τοκετό, αλλά συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά περιγενετικής θνησιμότητας (11-20%) και νοσηρότητας αν διαλάθει της διάγνωσης και δεν αντιμετωπισθεί. Παρότι δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, φαίνεται ότι η χορήγηση ουρσοδεσοξυχολικού οξέος σε συνδυασμό με βιταμίνη K και ενδεχομένως δεξαμεθαζόνη, σε συνδυασμό με εβδομαδιαία παρακολούθηση των ηπατικών παραμέτρων και του εμβρυϊκού καλώς έχειν, αποτελούν την καλύτερη δυνατή επιλογή μέχρι να εξασφαλισθεί η εμβρυϊκή ωριμότητα.

## SUMMARY

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a rare disease occurring mainly during the 2nd and 3rd trimester of pregnancy. Pruritus, without other skin lesions, is characteristic for this disorder. In the differential diagnosis of liver function abnormalities during pregnancy, ICP should be included.

*Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy.*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57(1):47-52.
2. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100(2):167-70.
3. Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health* 1999; 4(1-2):35-7.
4. Milkiewicz P, Elias E, Williamson C, Weaver J. Obstetric cholestasis. *BMJ* 2002; 324(7330):123-4.
5. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, Katz R, Medina E. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88(4):487-93.
6. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33(6):1012-21.
7. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002; 109(3):282-8.
8. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999; 94(2):189-93.
9. Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, Iglesias J, Arrese M, Poniachik J, Molina C, Segovia N. 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(6):1084-9.
10. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R, Liepins J, Lira F, Sedano M, Silva O, Toha D, Silva JJ. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27(6):1022-8.
11. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, Ghidini A. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111(1):17-21.
12. Bergasa NV, Jones EA. The pruritus of cholestasis: potential pathogenic and therapeutic implications of opioids. *Gastroenterology* 1995; 108(5):1582-8.
13. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Semin Dermatol* 1995; 14(4):302-12.
14. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 2005; 43(6):1078-88.
15. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12(3):211-6.
16. Borum ML. Hepatobiliary diseases in women. *Med Clin North Am* 1998; 82(1):51-75.
17. Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N, Cardoso M, Graca LM. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998; 28(1):91-8.
18. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335(8):569-76.
19. Reid R, Ivey KJ, Rencorel RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976; 1(6014):870-2.
20. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, Germain AM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3):890-5.
21. Lopez J, Glasinovic JC, Marinovic I, Vela P, Ahumada E, Valdivia MT, Gomez X. [Clinical and laboratory characterization in 100 cases of pregnancy cholestasis] *Rev Chil Obstet Gynecol* 1982; 47(4):215-21.
22. Davies MH, da Silva RC, Jones SR, Weaver JB, Elias E. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995; 37(4):580-4.
23. Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:169-170.
24. Matos A, Bernardes J, Aryes-de Campos D, Patricio B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89:803-804.
25. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjovall J. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27(2):346-57.
26. Kreek MJ. Female sex steroids and cholestasis. *Semin Liver Dis* 1987; 7(1):8-23.
27. Meyers M, Slikker W, Vore M. Steroid D-ring glucuronides: characterization of a new class of cholestatic agents in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218(1):63-73.
28. Foker. The effect of estrogen on bile formation in the rat. *J Clin Invest* 1984; 48:654-663.
29. Stiege B, Fqtinger K. Drug and estrogen -induced cholestasis. *Gastroenterology* 2000.
30. Davies MH, Ngong JM, Yucesoy M, Acharya SK, Mills CO, Weaver JB, Waring RH, Elias E. The adverse influence of pregnancy upon sulphation: a clue to the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J Hepatol* 1994; 21(6):1127-34.
31. Boelsterli UA, Rakhit G, Balazs T. Modulation by S-adenosyl-L-methionine of hepatic Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, membrane fluidity, and bile flow in rats with ethinyl estradiol-induced cholestasis. *Hepatology* 1983; 3(1):12-7.
32. Simon FR. The role of sex hormones and hepatic plasma membranes in the pathogenesis of cholestasis. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, editors. *Pregnancy, Sex Hormones and the liver*. Dordrecht: Kluwer 1996; p. 51-58.
33. Simon FR, Fortune J, Iwahashi M, Gartung C, Wolkoff A, Sutherland E. Ethinyl estradiol cholestasis involves alterations in expression

- of liver sinusoidal transporters. *Am J Physiol* 1996; 271(6 Pt 1):G1043-52.
34. Trauner M, Arrese M, Soroka CJ, Ananthanarayanan M, Koeppl TA, Schlosser SF, Suchy FJ, Keppler D, Boyer JL. The rat canalicular conjugate export pump (Mrp2) is down-regulated in intrahepatic and obstructive cholestasis. *Gastroenterology* 1997; 113(1):255-64.
  35. Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology* 2000; 118(2):422-30.
  36. Lutz EE, Margolis AJ. Obstetric hepatitis: treatment with cholestyramine and interim response to steroids. *Obstet Gynecol* 1969; 33(1):64-71.
  37. Reyes H, Sjovall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32(2):94-106.
  38. Giusti G, Piccinino F, Ricciardi I, Delrio G, Sagnelli E, Manzillo G. Abnormal steroid sulfate in plasma of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1979; 26(3):203-6.
  39. Eriksson H, Gustafsson JA, Sjovall J, Sjovall K. Excretion of neutral steroids in urine and faeces of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Steroids Lipids Res* 1972; 3(1):30-48.
  40. Laatikainen T, Karjalainen O. Excretion of progesterone metabolites in urine and bile of pregnant women with intrahepatic cholestasis. *J Steroid Biochem* 1973; 4(6):641-8.
  41. Meng LJ, Griffiths WJ, Sjovall J. The identification of novel steroid N-acetylglucosaminides in the urine of pregnant women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58(5-6):585-98.
  42. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjovall J. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1997; 26(6):1573-9.
  43. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjovall J. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27(6):1029-40.
  44. Marshall HU, Matern H, Wietholtz H, Egestad B, Matern S, Sjovall J. Bile acid N-acetylglucosaminidation. In vivo and in vitro evidence for a selective conjugation reaction of 7 beta-hydroxylated bile acids in humans. *J Clin Invest* 1992; 89(6):1981-7.
  45. Eloranta ML, Heinonen S, Mononen T, Saarikoski S. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients. *Clin Genet* 2001; 60(1):42-5.
  46. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, McKusick VA. Byler disease. Fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child* 1969; 117(1):112-24.
  47. de Pagter AG, van Berge Henegouwen GP, ten Bokkel Huinink JA, Brandt KH. Familial benign recurrent intrahepatic cholestasis. Interrelation with intrahepatic cholestasis of pregnancy and with oral contraceptives? *Gastroenterology* 1976; 71(2):202-7.
  48. Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18(2):134-41.
  49. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, Deleuze JF, Desrochers M, Burdelski M, Bernard O, Oude Elferink RP, Hadchouel M. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(1):282-7.
  50. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, Weaver J, Nelson-Piercy C, de Swiet M, Warnes G, Elias E, Higgins CF, Johnston DG, McCarthy MI, Williamson C. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000; 9(8):1209-17.
  51. Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, Rikonen S, Ylikorkala O, Lehesjoki AE, Williamson C, Aittomaki K. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003; 52(7):1025-9.
  52. Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, DeYoung JA, Juijn JA, Liao M, Klomp LW, Lomri N, Berger R, Scharschmidt BF, Knisely AS, Houwen RH, Freimer NB. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998; 18(3):219-24.
  53. Ujhazy P, Ortiz D, Misra S, Li S, Moseley J, Jones H, Arias IM. Familial intrahepatic cholestasis 1: studies of localization and function. *Hepatology* 2001; 34(4 Pt 1):768-75.
  54. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65(2):107-13.
  55. Reyes H, Baez ME, Gonzalez MC, Hernandez I, Palma J, Ribalta J, Sandoval L, Zapata R. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000; 32(4):542-9.
  56. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2):577-82.
  57. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984; 22(2):91-4.
  58. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95(11):1137-43.
  59. Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliveira N, Marin JJ. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998; 28(5):829-39.
  60. Macias RI, Pascual MJ, Bravo A, Alcalde MP, Larena MG, St-Pierre MV, Serrano MA, Marin JJ. Effect of maternal cholestasis on bile acid transfer across the rat placenta-maternal liver tandem. *Hepatology* 2000; 31(4):975-83.
  61. Campos GA, Israel EJ, Guzman ML. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65(6):581-2.
  62. Altshuler G, Arizawa M, Molnar-Nadasdy G. Meconium-induced umbilical cord vascular necrosis and ulceration: a potential link between the placenta and poor pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 79(5 (Pt 1)):760-6.
  63. Altshuler G, Hyde S. Meconium-induced vasoconstriction: a potential cause of cerebral and other fetal hypoperfusion and of poor pregnancy outcome. *J Child Neurol* 1989; 4(2):137-42.
  64. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100(4):363-9.
  65. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonzalez M. Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Lancet* 1992;

13:339(8807):1478.

66. Riiikonen S, Savonius H, Gylling H, Nikkila K, Tuomi AM, Miettinen TA. Oral guar gum, a gel-forming dietary fiber relieves pruritus in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(4):260-4.
67. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12(3):211-6.
68. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, Fiaccadori F, Bortolini M, Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1990; 99(1):211-5.
69. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, Stramentinoli G, di Padova C. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology* 1984; 4(2):274-8.
70. Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(2):109-11.
71. Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C, Girling J, Cheng F, Tribe RM, Goodman J, Shennan A, Williamson C. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: a case series. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26(2):110-4.
72. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50(3):313-8.

---

<sup>1</sup>Μ. Καραμούτη, Ειδικευόμενη Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Παν/κή Κλινική ΠΕΠΑΓΝΗ Ηρακλείου Κρήτης

<sup>2</sup>Ι. Τέντας, Ειδικευόμενος Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Παν/κή Κλινική ΠΕΠΑΓΝΗ Ηρακλείου Κρήτης

<sup>3</sup>Ε. Ζιώγος, Επικουρικός Επιμελ. Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Παν/κή Κλινική ΠΕΠΑΓΝΗ Ηρακλείου Κρήτης

<sup>4</sup>Ι. Ματαλλιωτάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Παν/κή Κλινική ΠΕΠΑΓΝΗ Ηρακλείου Κρήτης

<sup>5</sup>Γ. Κουμαντάκης, Ειδικευόμενος Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Αθήνα