

Acute leverziekten in de zwangerschap

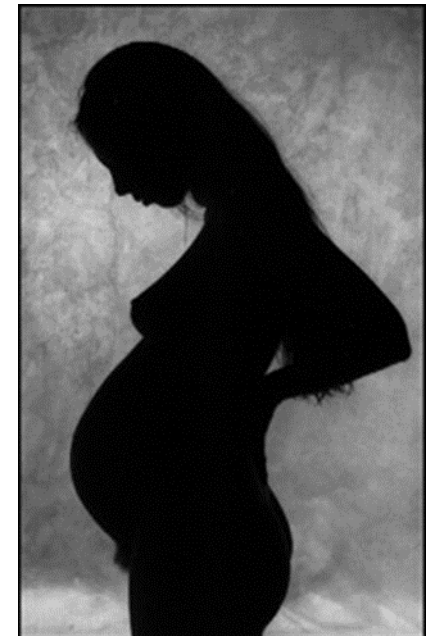
DLW 2019 Amsterdam

Geen disclosures in relatie tot deze presentatie

Prof. dr. Bart van Hoek

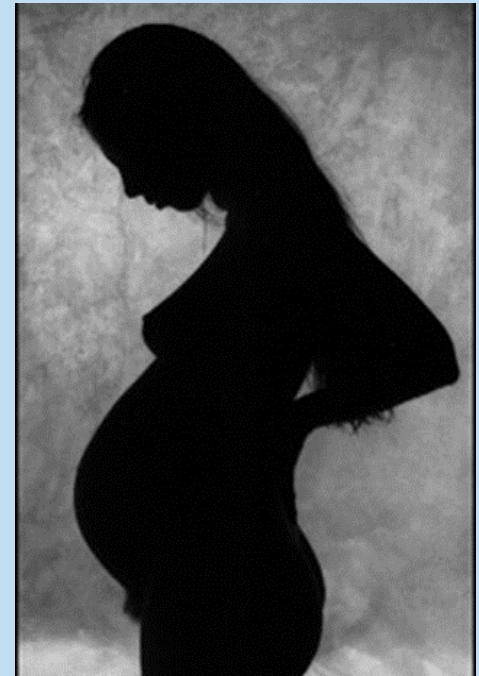
Afd. Gastroenterologie en Hepatologie

LUMC, LEIDEN



1 LEERDOELEN

- **Welke ziekten**
- **Incidentie**
- **Symptomen**
- **Oorzaak**
- **Aanpak, uitkomst**



Mw K. 32 jaar

Consult 29/7 ivm hevige pijnaanval in de bovenbuik

Voorgeschiedenis:

- Blanco, G2P0, 27⁺⁴ weken zwanger
- 24/7 opname elders ivm misselijkheid/braken. Hier ook hevige buikpijnaanval. Ging vanzelf over. RR 180/90: MgSO₄, labetalol > RR 130/80, Celestone
- 25/7 overname LUMC ivm verdenking pre-eclampsie; 24 hrs urine < 0.1 gram eiwit; groeivertraging; Aldomet

Anamnese 29/7:

Sinds 22:15 hr hevige pijn in epigastrio. Komt in aanvallen, trekt door naar het midden van de rug. Bewegingsdrang ++, Misselijk+, braken+

Aanval is vergelijkbaar met 5 dagen tevoren

Geen dyspnoe/thoracale pijn. Geen pijn vast aan de AH

Defaecatie moeizaam, geen diarrhea

Medicatie:

MgSO₄

Aldomet 3 x 500 mg

Antagel

Legendal

Lichamelijk onderzoek

- Onrustige vrouw, jammerend, matig ziek, wel buikpijn
- RR 148/81 mmHg, P 50-60/min
- Cor/pulmones: g.a.
- Abdomen: zwanger, spaarzame, normaalklinkende peristaltiek, soepel, drukpijn en spierverzet in epigastrio
- Extremiteiten: soepele kuiten, goed gecirculeerd

Laboratoriumonderzoek

Hb 9.1

Bili 4

L 17.8

Alb 40

T 203

Asat 62

Glc 5.0

Alat 68

Ur 3.5

LDH 436

Creat 30

Amylase 117

Echo abdomen: geen galstenen, geen pancreatitisbeeld,
homogene lever, geen leverbloeding, lichte hydronefrose rechts

- ECG: gb

Conclusies:

32 jarige zwangere vrouw met hevige pijnaanval in epigastrio

Differentiaal diagnose:

- Maaglijden (reflux, gastritis, ulcus)
- Galweg probleem
- Pancreatitis
- Appendicitis
- Darmspasmen, darmischemie/perforatie
- niersteenkoliek, UWI
- aortadissectie

Casus

Aanvullend onderzoek:

X-thorax: g.a.

Urine: amylase 121 + lipase 28

Cardioloog: geen cardiale oorzaak. Bij echo cor geen aanwijzingen dissectie

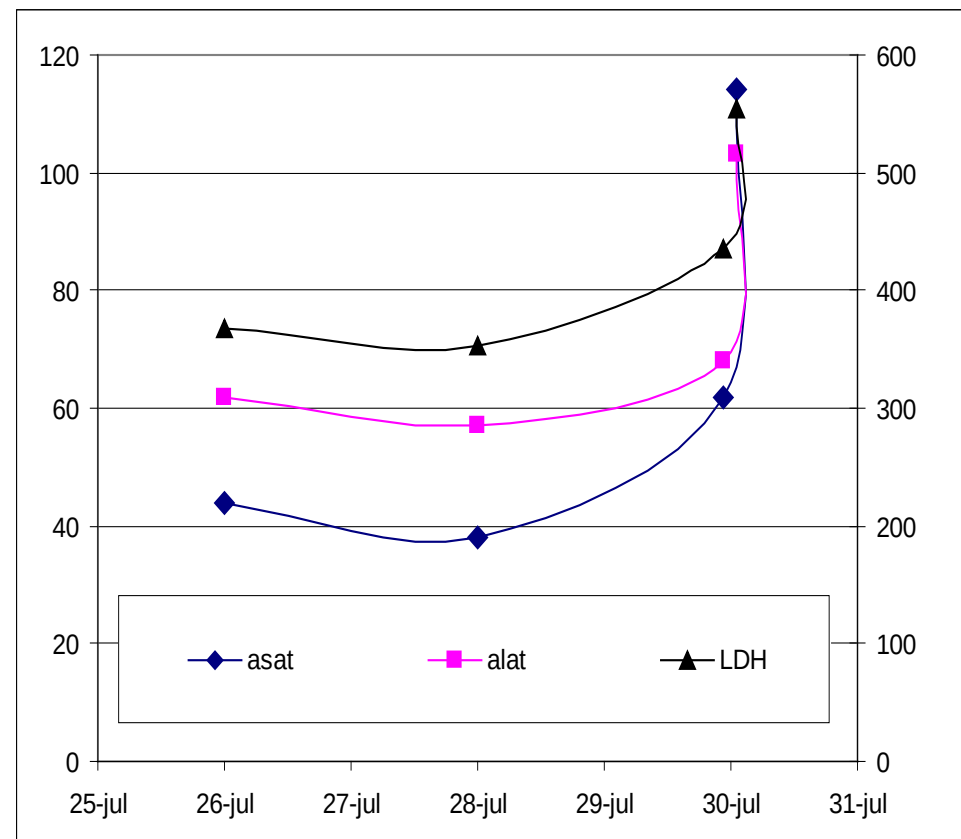
Beloop lab: grafiek

NH3 41 > 76

Stolling: PT 9.9, APTT 20,9

trombo: 139 > 62

glc: 5,0



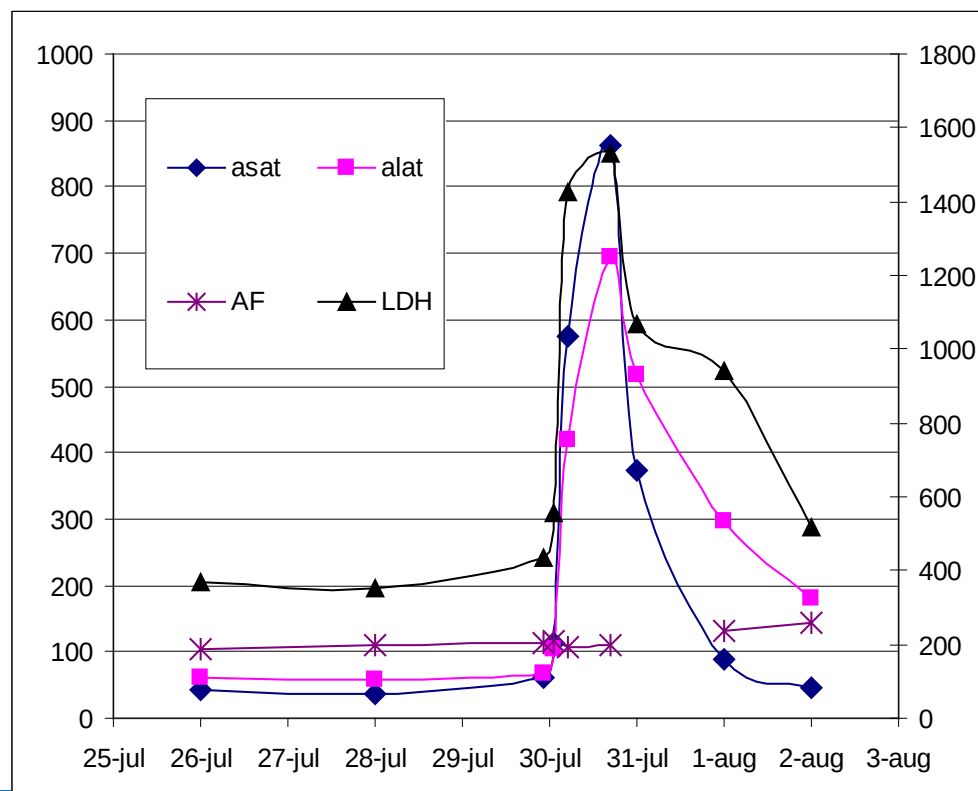
Casus

DD:

- acute fatty liver met metabole encefalopathie (gezien NH3 en gedragsverandering patiente)
- ernstige pre-eclampsie

acute sectio > IC

Kindje 800 gram, Apgar 8-9-9



Leverziekten in de zwangerschap

Niet uniek voor zwangerschap

- Pre-existente leverziekten
 - Cirrose
- Virale hepatitis
- Medicamenteus (DILI)
- Galstenen
- Maligniteit
- Budd-Chiari

Uniek voor zwangerschap

- Hyperemesis gravidarum
- Intrahepatische cholestase van de zwangerschap
- Pre-eclampsie
- HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets)
- Acute fatty liver of pregnancy

Lich. Onderzoek lever in zwangerschap

Huid

- erythema palmare en spider naevi kunnen normale bevindingen zijn in zwangerschap, secundair aan hoge oestrogeen spiegels

Lever

- In het 3e trimester verplaatst de uterus de lever naar superior en posterior
- Een palpabele lever duidt meestal op een vergrote lever

Leverbiochemie in de zwangerschap

- Albumine daalt tgv hemodilutie
- Alkalische fosfatase
 - 2-4 keer verhoogd in 3e trimester
 - Neemt toe secundair aan placenta AF
 - Kan tot 6 weken na bevalling verhoogd blijven
- ALAT licht verhoogd in 2e trimester (binnen normaalwaarden)
- ASAT en LDH normaal
- Bilirubine verlaagd

Hyperemesis gravidarum

1e trimester (week 4-10, meestal over na week 16)

Incidentie: 0.5-10 per 1000 zwangerschappen (VS)

Eerder bij eerste zwangerschap of tweelingzwangerschap

Oorzaak: onduidelijk, hormonaal?

Kliniek: Overmatig braken, elektrolytstoornissen, dehydratie

Lab: verhoogd Asat/Alat tot 1000 in 15-25%, soms lichte hyperbilirubinemie, hypokaliemie, metabole alkaloses en nierinsufficiëntie

Behandeling: Symptomatisch, anti-emetica, Vit. B6, steroiden, infuus, sondevoeding, psychiater

Intrahepatische cholestase van de zwangerschap

ICP

2e en 3e trimester (meestal week 25-32)

Incidentie 1:1000-10000 zwangerschappen; in Z-Amerika frequentie tot 25%

Oorzaak: in 15% genetische ABCB11 (MDR3) of ABCB4 mutatie / tevens hormonale invloeden: verminderd functioneren eiwitten galgangtransport canaliculaire membraan van hepatocyten

- Jeuk, duurt totaan bevalling, In 10-25% gevolgd door milde icterus, met donkere urine en steatorrhoe
- Meer prematuur en perinatale sterfte kind (0.4-1.4%) mn als galzuren >40 $\mu\text{mol/l}$
- Soms postpartumbloeding tgv vitamine K malabsorptie
- Recidief 45-70% bij volgende zwangerschap

- AF 5-10 keer verhoogd, verhoogd gGT
- serum galzuren verhoogd, bij 10-25% gevolgd door bilirubine licht verhoogd
- Asat, Alat kunnen verhoogd zijn < 300
- Stolling meestal normal (bx: cholestase en galpluggen)

Diagnose: Uitsluiten andere oorzaak cholestase

- Echo: niet afwijkend; verhoogde serum galzuren >10 umol/l
- Histologie Lever: Centrilobilaire verwijde galwegen
- Mutatie-analyse ABCB11/MDR3 en ABCB4

Evt ook ABCC2 (conjugated organic anion transporter), ATP8B1 (FIC1), en de nuclear bile acid receptor (farnesoid X receptors)

Intrahepatische cholestase van de zwangerschap

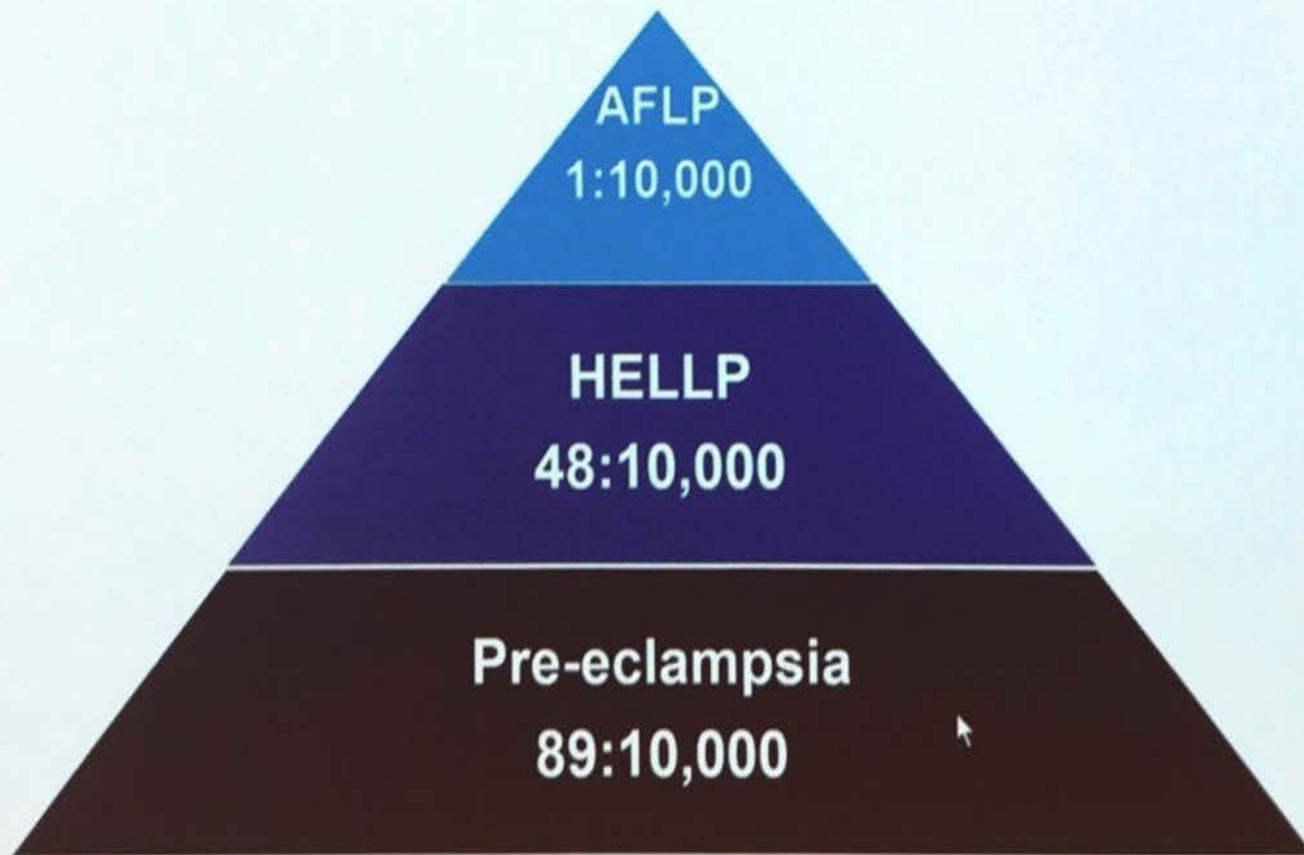
Behandeling:

- Symptoombestrijding, cholestyramine, mentholcreme
- Ursodeoxycholzuur (75% verbetering symptomen en lab)
- Zonodig: Rifampicine, s-adenosylmethionine

Later meer lever/galwegziekten, mn galstenen (ABCB4) maar ook chron hepatitis, cirrose, cholangitis (maligniteiten?)

'Hypertensieve ziekten' in zwangerschap

Prevalence of Liver involvement in Hypertensive Disease in Pregnancy



Pre-eclampsie

2e of 3e trimester, en/of eerste dagen na bevalling

Prevalentie 3-14%,

Criteria: RR > 140 / 90 mmHg **en** proteinurie > 0.3 g/24 hr

Kliniek:

- Hypertensie, hoofdpijn, buikpijn, visusstoornissen, oedeem, proteinurie,
- Verhoogd risico op abruptio placentae, nierinsufficiëntie, DIS, longoedeem, HELPP, eclampsie, leverruptuur

Pre-eclampsie – verhoogd risico als 1 hoogrisico of >1 matige risicofactoren

HOOG RISICO factoren

- Hypertensieve ziekte in eerdere zwangerschap
- Chronische nierziekte
- Autoimmuun ziekte als SLE, of anti-fosfolipidensyndroom
- Type 1 of 2 diabetes mellitus
- Hypertensie

MEDIUM RISICO factoren

- 1^e zwangerschap
- >40 jaar
- Interval zwangerschappen >10 jaar
- BMI >35
- Familie met pre-eclampsie
- Meerlingzwangerschap

(Pre)-ecclampsie

- Proteinurie, actief sediment, thrombopenie, stollingsstoornissen, nierinsufficiëntie, 20-30% afwijkende leverenzymen: hyperbilirubinemie, verhoogde transaminasen
- Behandeling: Antihypertensiva, o.a. Labetalol, Ca-antagonisten, Methyldopa, Ketanserine, Dihydralazine
- Bij hoge RR en zwangerschap > 34 weken: inductie bevalling
- MgSO₄ (preventie insulten)
- Aspirine controversieel

Lever histologie: periportale bloedingen en fibrine depositie

Pre-eclampsie - oorzaak

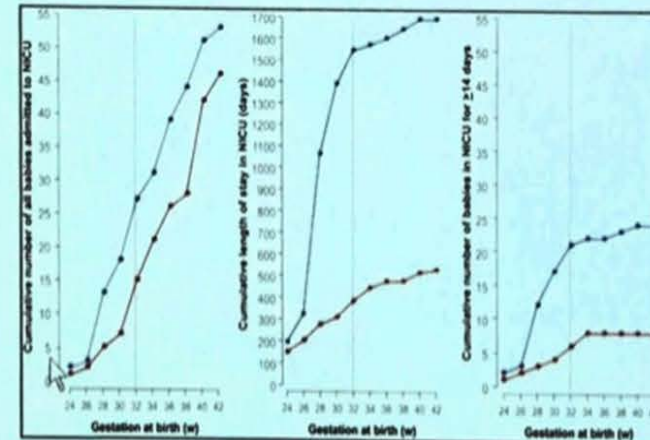
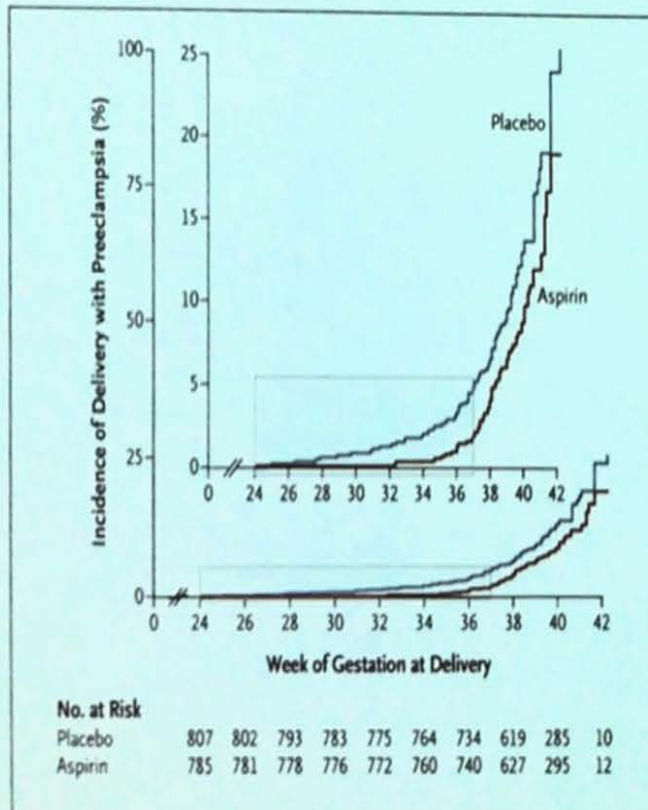
- Endotheeldysfunctie mn in placenta door (o.a.)
- Complement 5a gemedieerde trophoblast dysfunctie *
- Vasoconstrictie met hypoperfusie diverse organen

Ad *) Ma Y et al. J Cell Mol Med 2018Feb;22(2): 1034-1046.

Preventie pre-eclampsie met aspirine bij hoog-risico zwangerschappen

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia.
(ASPREE Trial)

Aspirin 150 mg/day from 11-37 weeks.

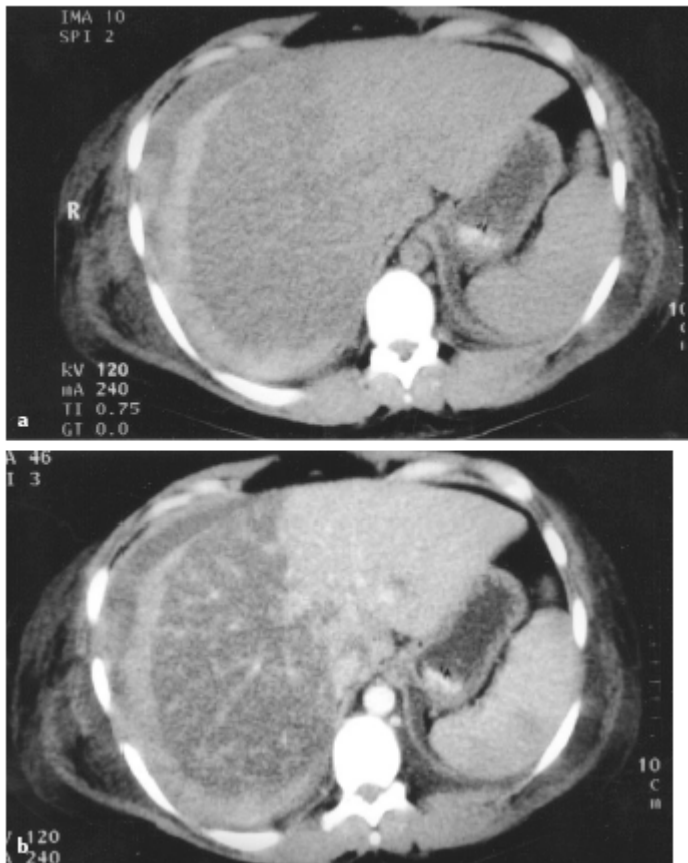


Secondary analysis of ASPREE trial.

- Admission to NICU
- Length of stay in NICU
- > 2 Day stay in NICU

Potential Cost Saving: Screen 10,000
 $\$4000 \times (2060 - 660) = \5.6 million.
 Cost \$560/patient screened

Levercomplicaties bij pre-eclampsie



Patiënte met ernstige pre-eclampsie (post SC)

- Leverinfarctering
- Subcapsulair hematoom
- Segmentale Budd-Chiari

Succesvol getransplanteerd

Rahman et al. QJ Med 2002;95:343

HELLP (hemolyse, elevated leverenzymen, lage plaatjes)

3e trimester. Complicatie bij 4-12% van pre-eclampsie; vaker bij multipara, Caucasiers <25 jaar, <36 weken

- Prevalentie 1-6 per 1000 zwangerschappen; Incidentie per 10e5 in UK 2.6 (95% CI 2.3-3.0), HELLP 1.6, ELLP 1.0.*
- Mortaliteit voor 1980 >25%; nu 2%

Ad*) Fitzpatrick – Obstetrics & Gynecology 2014;123(3):618-627.

HELLP - oorzaak

- Oorzaak als bij (pre)ecclampsie:
- microvasculaire endotheelschade en intravasculaire plaatjesactivatie.
- Leverschade tgv afsluiting bloedflow tgv fibrine deposities
- Hemolyse door RBC beschadiging in vaat-intima

- Algehele malaise, bovenbuikspijn 36-86%, misselijkheid, braken
- Icterus slechts bij 5%, drukpijnlijke lever
- DIS , cerebrale bloedingen, ARDS
- intraparenchymale bloedingen lever, subcapsulair hematoom, ruptuur
- Foetale groeivertraging en hypoxie mogelijk

HELLP

Lab: transaminasen tot 4000, trombopenie, LDH>600, laag haptoglobine, fragmentocyten, hemolyse, stollingsstoornissen (o.a. laag ATIII, verhoogde FDPs als uiting van DIS), nierinsufficiëntie

Tennessee: AST>70, LDH>600, thrombo<100

Mississippi: AST>40, LDH>600, Thrombo <50, 50-100, 100-150

Lever histologie: periportale bloeding, fibrine depositie, soms micro en macrovesiculaire vetinfiltratie

HELLP - behandeling

- IC, Beeindiging zwangerschap (keizersnede, direct 51%, <48 uur 43%, 6% poging tot uitstel wgs duur median 29 weken, bevallen na mediaan 3 dagen)*
- Verder als bij pre-eclampsie, ondersteunend, vaatverwijding
- Corticosteroiden, trombocytentransfusies
- Fitzpatrick - Obstetrics & Gynecology 2014;123(3):618-627.

AFLP –acute fatty liver of pregnancy

3e trimester

Prevalentie 1:7000-13000 bevallingen

Bij 50% tevoren pre-eclampsie

Mortaliteit voor 1980 80%, nu 18%; foetale sterfte 20-60%

Kliniek:

Buikpijn, misselijkheid, braken

Icterus

Acuut leverfalen

Stollingsstoornissen, encefalopathie

subcapsulair hematoom, ruptuur lever

AFLP

Prevalence AFLP

- 1:10,000 USA
- 1:15,000 Minnesota
- 1:1000 Wales
- 1:6999 India
- 1:3333 India

Gene Carriage Rates

- | | |
|---------|-----------------|
| ■ 1: 57 | Northern Poland |
| ■ 1:107 | Southern Poland |
| ■ 1:207 | Pomerania |
| ■ 1:240 | Finland |
| ■ 1:173 | Estonia |
| ■ 1:540 | Sweden |
| ■ 1:680 | Netherlands |

Nedoszytho et al. PLoS ONE 2017;12:e0187365
Joost et al. JIMD Rep 2012;2:79-85.

AFLP - risicofactoren

- Nulliparae
- Pre-ecclampsie
- Meerling zwangerschap
- Mannelijke foetus
- Lage BMI

AFLP – lab en PA

- Transaminasen verhoogd, meestal < 1000 IU/L
- Verhoogde INR, ammoniak en lactaat
- Hypoglycaemie
- Acute nierinsufficiëntie
- Normale trombocyten, behalve bij DIS of combi met HELLP
- Afname fibrinogeen, verhoogde D-dimeer
- Bilirubine licht verhoogd, daarna snelle stijging
- PA: Microvesiculaire steatose en mitochondriale disruption
- CT: lage sensitiviteit, MRI: op T2 vetinfiltraties

Swansea criteria AFLP: minimaal 6/15

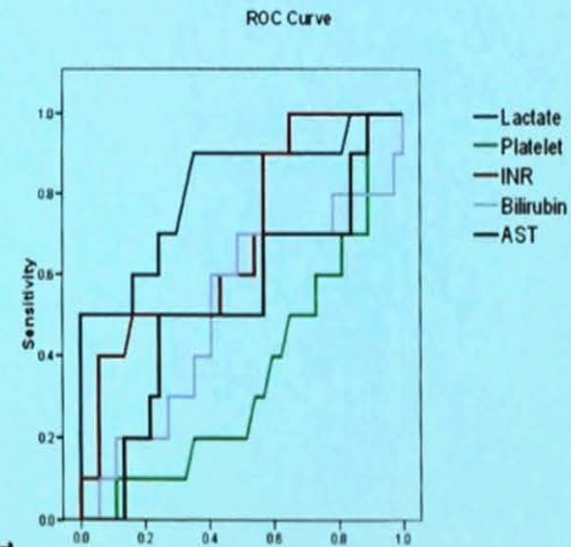
- Buikpijn
- Polydipsie/polyurie
- Encefalopathie
- Bilirubine $>14 \text{ umol/l}$
- Glucose $<4 \text{ mmol/l}$
- Urinezuur $>340 \text{ umol/l}$
- Leukocyten $>11 \times 10^9/\text{l}$
- Ascites
- ALT $>42 \text{ U/l}$
- Ammoniak $>66 \text{ umol/l}$
- AKI of Creat $>150 \text{ umol/l}$
- Coagulopathie of PT $>14 \text{ s}$
- 'Bright lever' op echo
- Microvasc steatose in leverbiopsie

Sens 100%, Spec 57%, PPV 85%, NPV 100% voor diagnose

- Spoedbevalling, in ieder geval <1 week, sectio beste* (10% infant perinatal mortality, UKOSS study)
- Ondersteuning + correctie stolling, hypoglycemie
- Na bevalling meestal snel herstel
- Anders levertransplantatie (mn bij persisterend verhoogd lactaat, INR en hepatische encefalopathie)
- KCH criteria niet altijd compleet
- LT nodig bij 3.9% van patienten met 'severe maternal morbidity' bij AFLP** en (UK) 1/71 (1.4%) van alle patienten met AFLP
- Ad *) Meta-analyse Wang HY et al – Scientific Reports 2016
- Ad **) Ringers, Bloemenkamp, Francisco, Blok, Arbous, van Hoek, BJOG 2015

Severe pregnancy related liver disease; use of prognostic markers to predict outcome

- Medical survivors Vs. died/LT
 - Lactate and HE ($p < 0.05$)
- Lactate > 2.8
 - 73% sensitivity; 75% specificity
- Combining a serum lactate > 2.8 with HE identified 9/10 patients that Died / LT.
- Of the medical survivors 6 (14%) had Lactate > 2.8 and HE (specificity 86%)
- The negative predictive value of the test was 97% with a positive predictive value of 60%

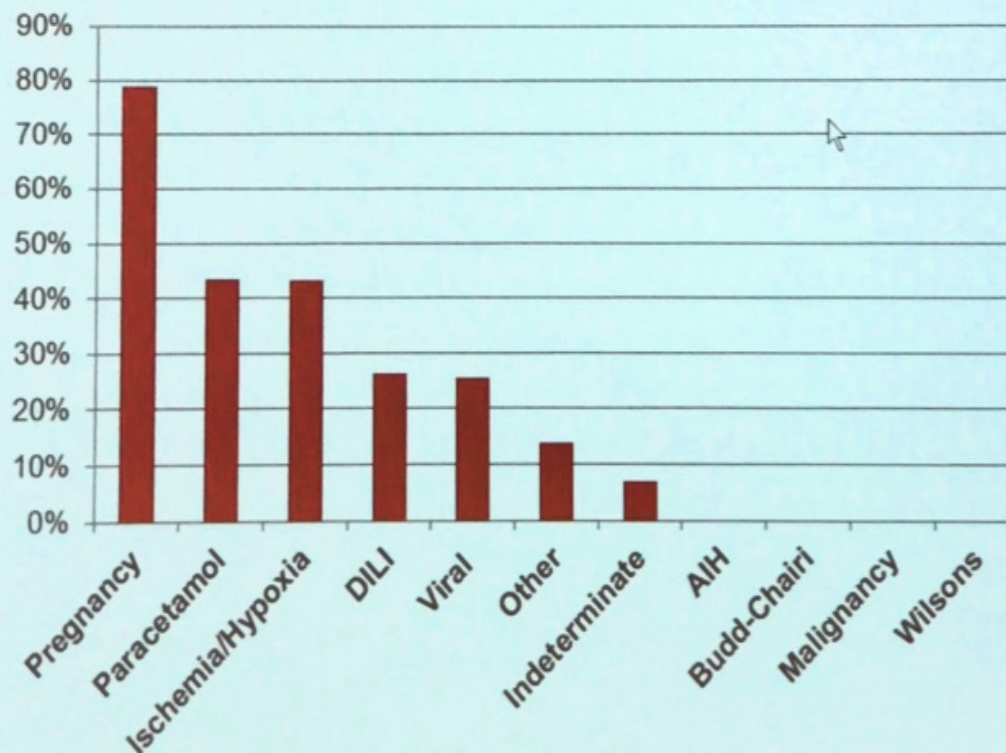


AUROC Lactate: 0.86 (95% CI)

Overleving ALF in zwangerschap 80% (KCH)

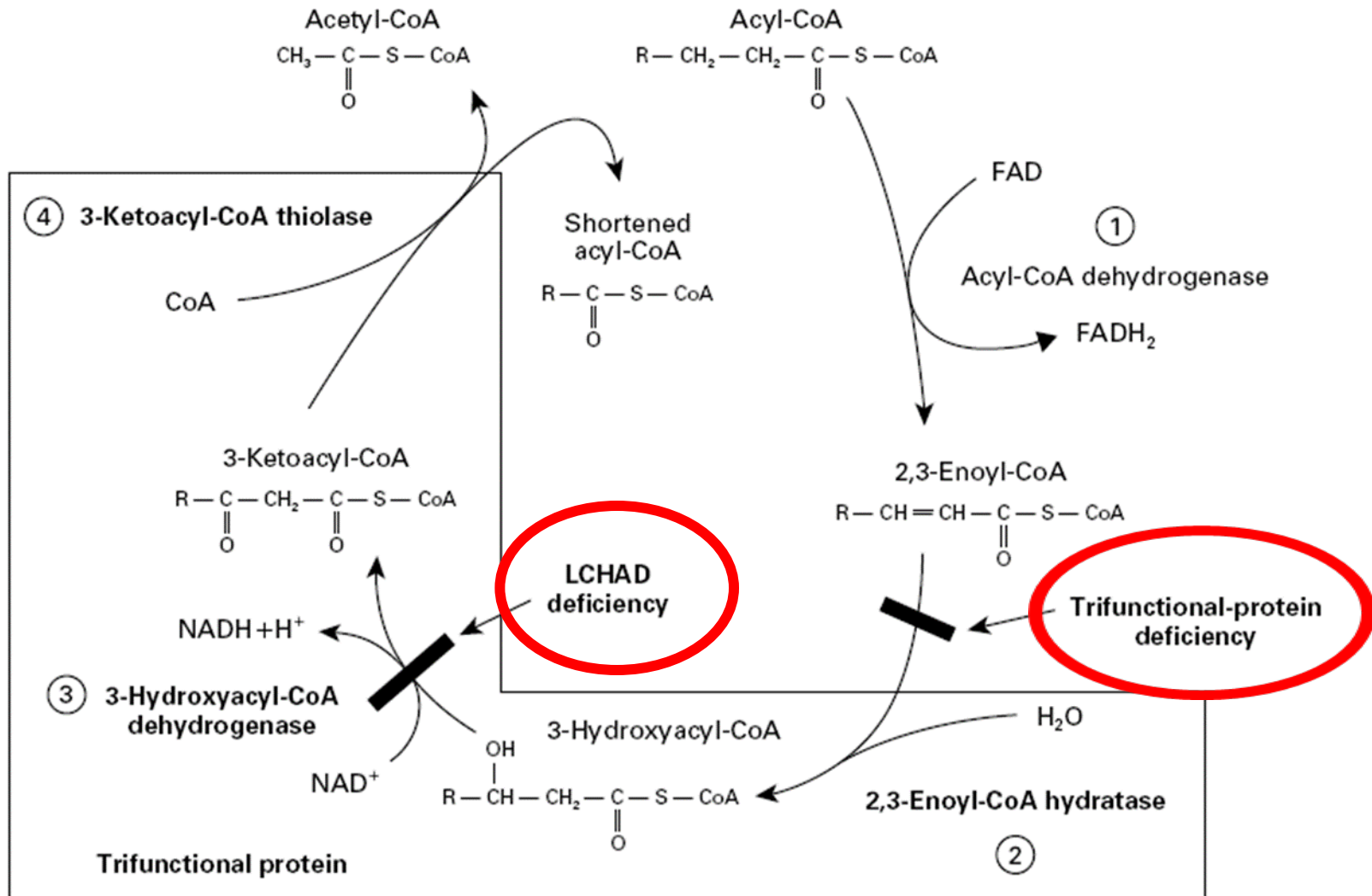
ALF: Epidemiology & Outcome

Non-transplanted survival by Aetiology of ALF Kings College Hospital
1999-2013 n=775 (HE Grade ≥ 3)



Bernal & Wendon Unpublished 2016

Vetzuuroxidatiedefecten zijn oorzaak AFLP



Block TFP: ophoping rechte ketens vetzuren, block LCHAD: ophoping medium en lange keten 3 hydroxy vetzuren; Acyl-CoA wordt steeds korter; Acetyl coA verder in citroenzuurcyclus. Moeder heterozygoot, foetus homozygoot

Beta-oxidatie stoornissen

Beta-oxidatie van vetzuren is voornaamste energiebron voor skeletspieren en hart
Lever oxideert vetzuren alleen bij langdurig vasten

acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie

- SCAD, MCAD: meest voorkomend, LCAD, VLCAD

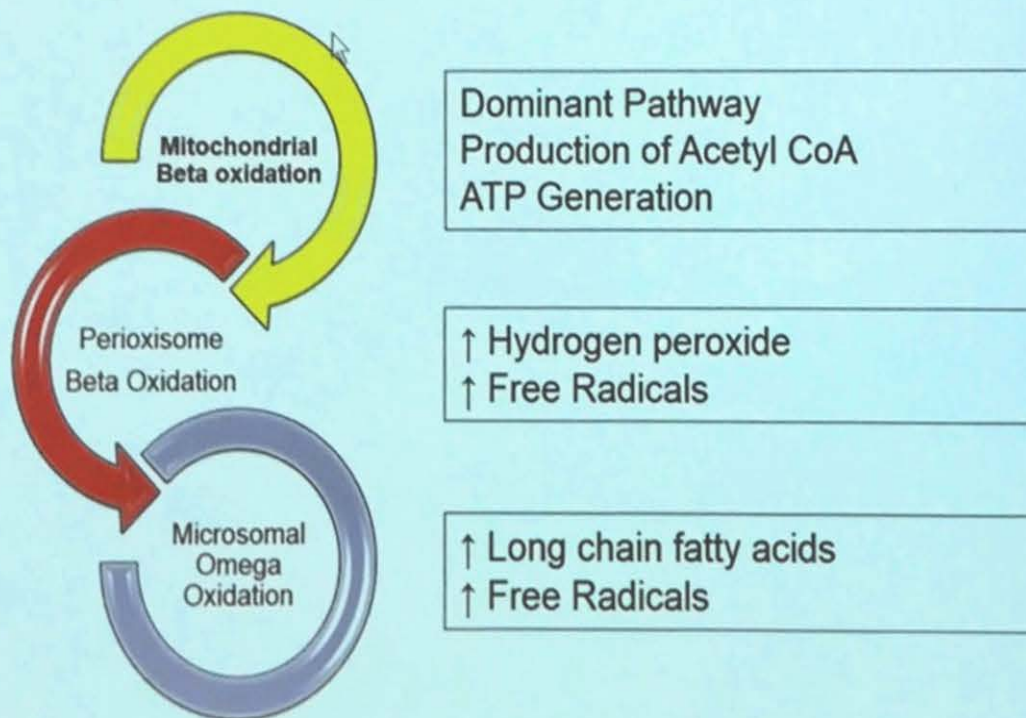
hydroxy-acyl CoA dehydrogenase deficiëntie

- LCHAD , SCHAD

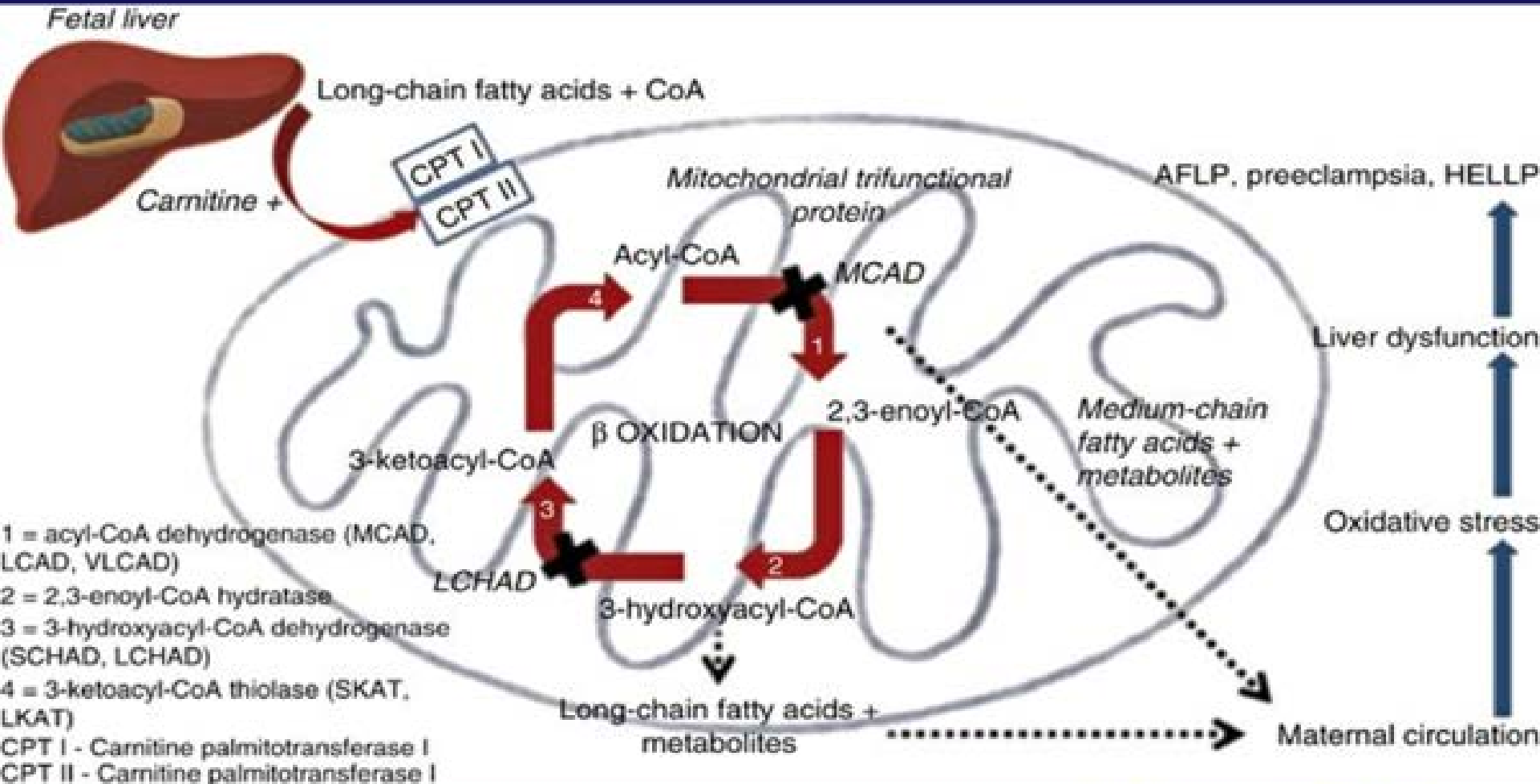
Carnitine palmitoyl–CoA transferase deficiëntie

Vrije radicalen door beta-oxidatie stoornissen

Fatty Acid Oxidation Pathways

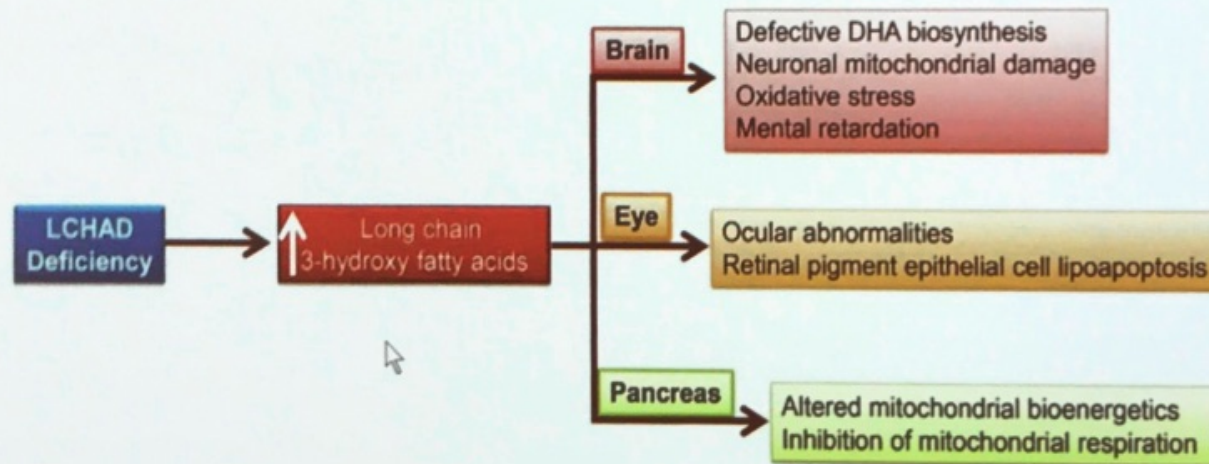


Fetal and placental beta-oxidation defects -> AFLP



Am J Gastro juni 2017

Compartments of AFLP: Foetus



Kinderen na geboorte als LCHAD deficient beschouwen:
Koolhydraatrijk, vetbeperkt, vermijden langdurig vasten

- Biochemisch/enzymatisch:

Urine: toename 3-hydroxy-dicarboxylic acid

Plasma: ophoping 3-hydroxy fatty acid intermediates

LCHAD activiteit meten in lymfocyten, fibroblasten (AMC)

- Genetisch: autosomal recessief (kans 1:4).

Mutatie aantonen (AMC)

TFP: 2q24.1-23.3

LCHAD-deficientie: 1528 G>C in 1 of 2 allelen

Glu474Gln mutatie Carrier rate (Finland, VS) 1:150-200

MCAD

Materiaal van kind insturen, ook indien overleden

dd Acute leverziekte in zwangerschap

	ASAT en ALAT	Bilirubine	Gestoorde stolling	PA lever	Overig
Virale hepatitis	<4000	<340	nee	necrose	HEV ! Transmissie HBV
Intra-hepatische cholestase	<300	<100	nee	Gedilateerde canaliculi	Jeuk, verhoogde galzuren
Pre-eclampsie	<500	Soms verhoogd	7% DIS	Periportale bloedingen en fibrinedeposit	Proteinurie, hypertensie
HELLP	<500	Laat verhoogd	Ja, laat	Variabele periportale necrose	Soms ELLP, nierinsufficiëntie
AFLP	<1000	Laat verhoogd	Ja	Microvesiculair steatose	Coma, lactaat, nierinsuff, INR hypoglycemie