



De lever tijdens de zwangerschap

Elsemieke de Vries
19-03-2024

De lever tijdens de zwangerschap - leerdoelen

- Verschillende zwangerschap gerelateerden leverziekten + prevalentie
- Pathofysiologie
- Maternale en foetale/neonatale morbiditeit en mortaliteit
- Herkennen en handelen

De lever tijdens de zwangerschap

- Onderscheid tussen zwangerschap gerelateerde leverziekte / eerste presentatie leverziekte tijdens zwangerschap → diagnostiek!
- Niet lever gerelateerde fysiologische veranderingen in zwangerschap:
 - spider naevi / erythema palmare
 - verlaagd albumine
 - verhoogd AF
 - dalend ALAT en GGT in 3^e trimester
 - kleine insignificante slokdarmvarices agv compressie vena cava inferior

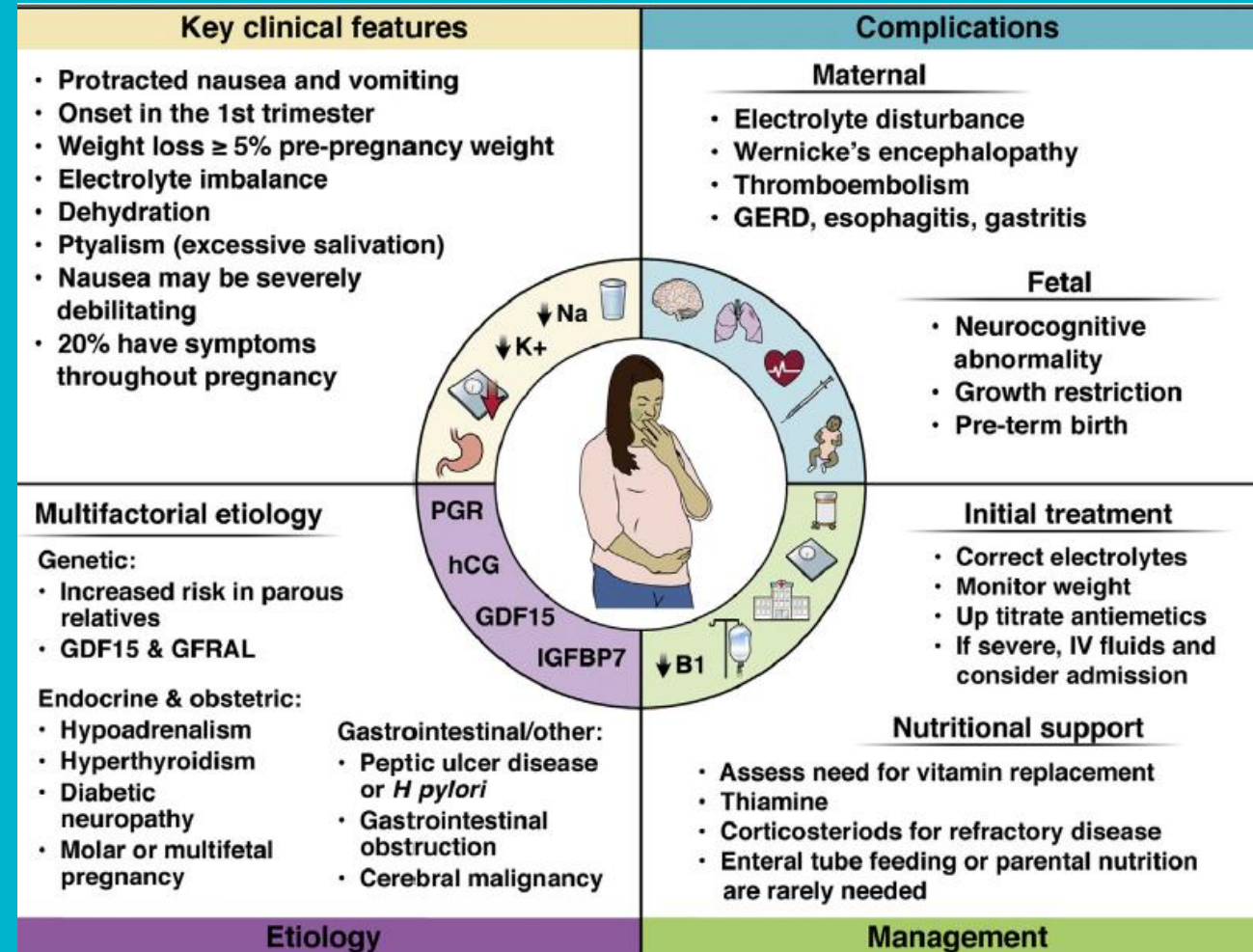
De lever tijdens de zwangerschap

- Hyperemesis gravidarum
- Pre-eclampsie
- HELLP syndroom
- Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)
- Intrahepatische zwangerschapscholestase (ICP)
- Prevalentie: 3%, variabiliteit in regio en etniciteit

| Eerste trimester | Tweede trimester | Derde trimester |
|------------------------|---|---|
| Hyperemesis gravidarum | | Pre-eclampsie |
| | | HELLP syndroom |
| | | Acute fatty liver of pregnancy |
| | Intrahepatische zwangerschapscholestase | Intrahepatische zwangerschapscholestase |

Hyperemesis gravidarum

- Misselijkheid en braken → dehydratie, elektrolytstoornissen en gewichtsverlies (≥ 5%)
- 0.3 - 3.6% van alle zwangeren
- Multifactoriële etiologie
- Mild verhoogde transaminasen in 50%
- Sondevoeding draagt niet bij aan maternaal welbevinden / hoger geboortegewicht

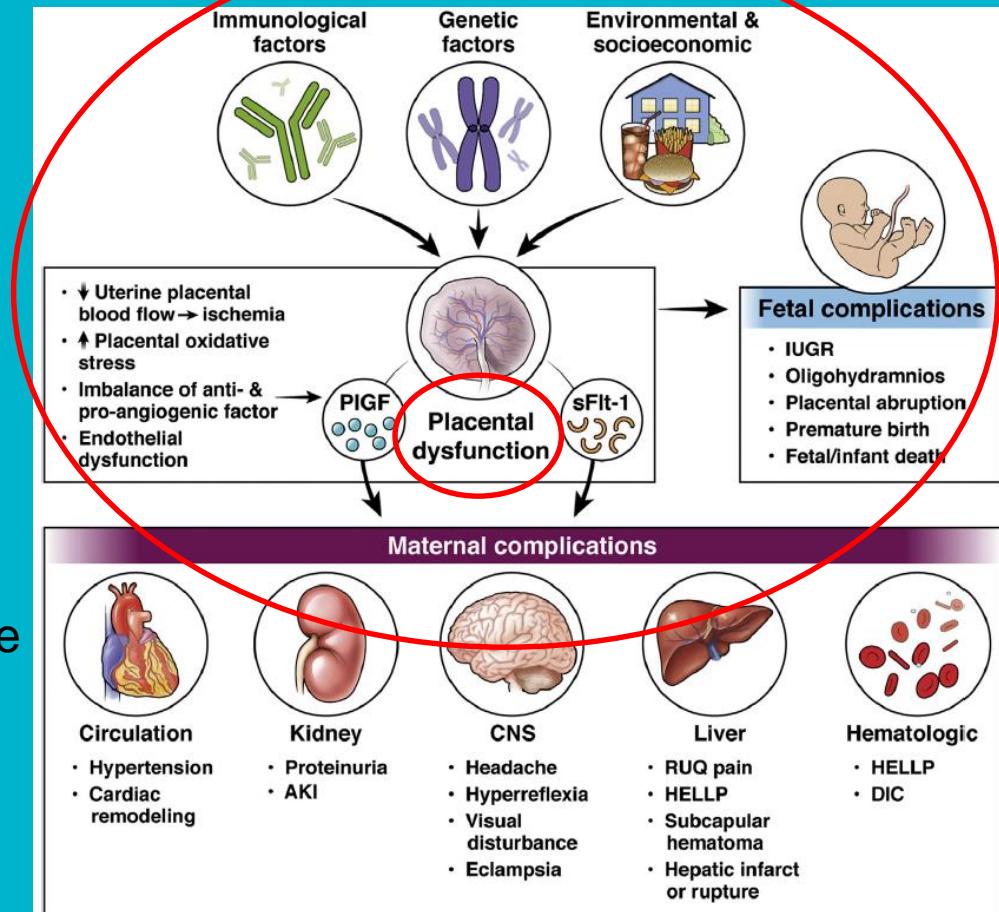


Pre-eclampsie

- Hypertensie en proteïnurie
- 2-4% van alle zwangerschappen
- Speelt een rol in 25% van alle maternale complicaties (inclusief overlijden)
- Risicofactoren: maternale leeftijd / obesitas (NAFLD!) / diabetes / pre-existente hypertensie / IVF

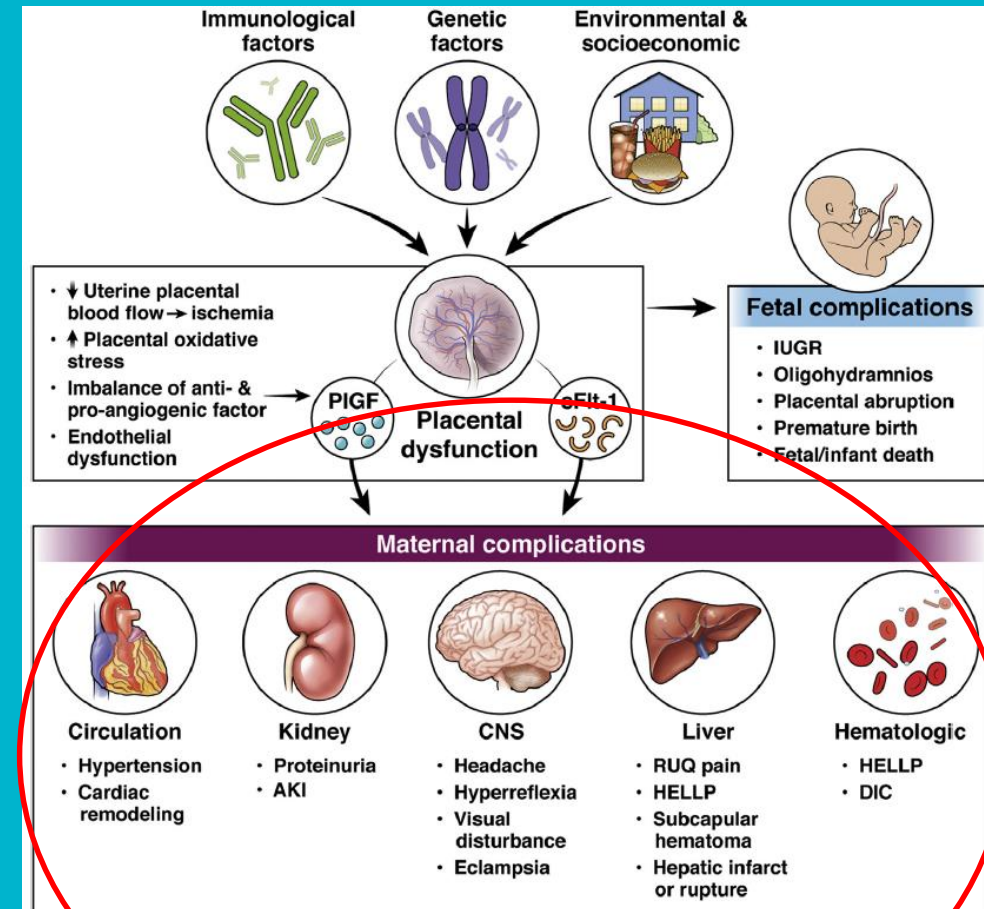
Pre-eclampsie

- Pathofysiologie →
 - Uteroplacentaire mismatch / placentaire dysfunctie
 - Ischemie + oxidatieve stress
 - Dysbalans van angiogenese
- Maternale systemische endotheliale dysregulatie en inflammatie
- Trombocyten aggregatie
- Arteriële hypertensie



Pre-eclampsie

- Leverschade:
- peri-portale inflammatie
- hepatocellulaire schade (transaminitis)
- subcapsulair hematoom
- lever infarct / ruptuur
- Overige eind orgaan schade:
- Acute nierinsufficiëntie
- Neurologische complicaties
- Diffuse intravasale stolling



HELLP syndroom

- 10-20% van pt met pre-eclampsie ontwikkelt HELLP
- Hemolyse, verhoogde leverenzymen, lage bloedplaatjes
- 25% postpartum (binnen 48u na geboorte)
- Maternale mortaliteit 2-10%, perinatale mortaliteit 0-15%
- Verhoogde leverenzymen: hemolyse en ischemie tgv microtrombi (Doppler studies tonen verminderde portale flow)
- Cascade: fibrine depositie sinusoiden → ischemie → pro-inflammatoire mediators + hepatocyten oxidatieve stress respons → toename levercel verval

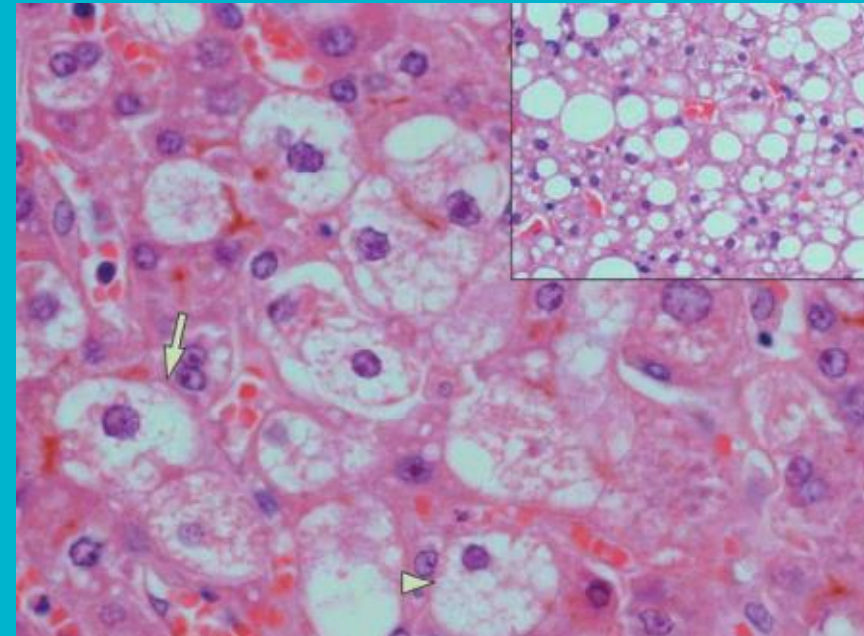
HELLP syndroom

- Fibrine depositie in leversinusoiden → sinusoidale obstructie → leverhematoom / infarct / ruptuur (> 75% rechter leverkwab)
- Beeldvorming abdomen
- Zeer hoge transaminasen (mn bij infarct)
- Behandeling: arteriële embolisatie / chirurgie (packing / arteria hepatica ligatie / resectie)
- NB leverhematoom / ruptuur kunnen voorkomen bij pre-eclampsie, HELLP en AFLP
- Hoge mortaliteit



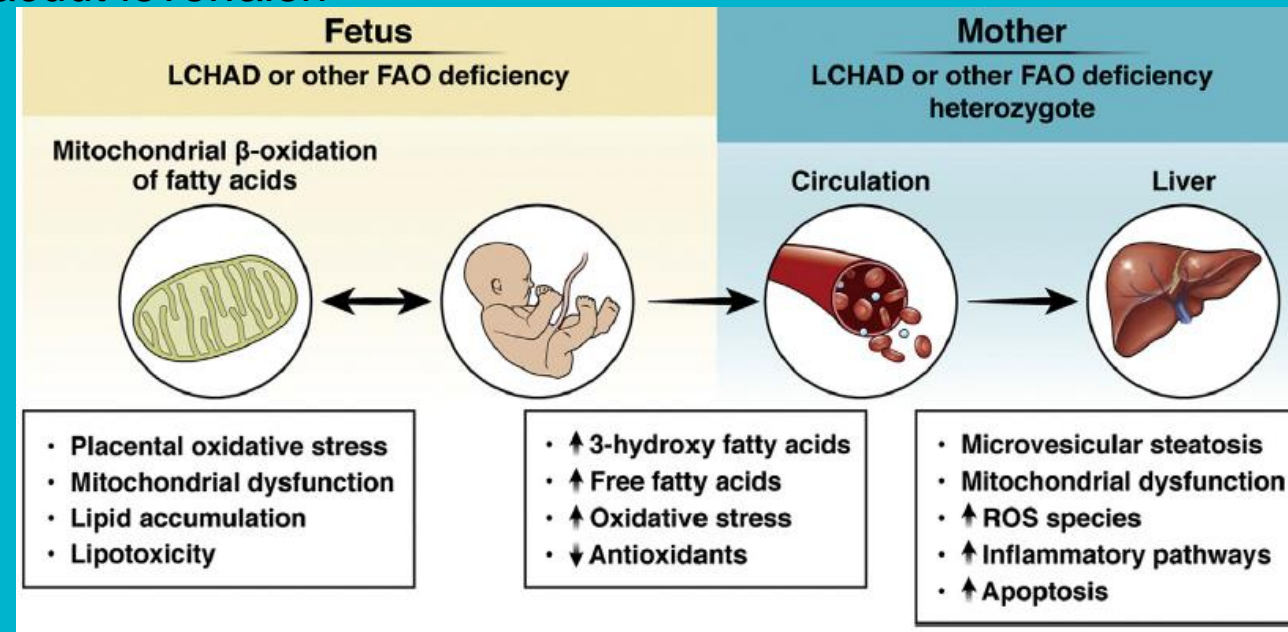
Acute fatty liver of pregnancy

- Zeldzaam maar zeer ernstig, incidentie: 1:20.000 – 35.000
- Maternale karakteristieken: eerste zwangerschap / meerling zwangerschap / mannelijke foetus / lage BMI
- Derde trimester meest voorkomend, echter ook beschreven in tweede trimester, 5-25% postnataal
- Onderscheid met pre-eclampsie / HELLP moeilijk, kunnen samen voorkomen
- Maternale mortaliteit 2-15%
- Perinatale mortaliteit 5-20%



Acute fatty liver of pregnancy

- Etiologie subgroep: Long-chain fatty acid deficiency (LCHAD) / ander defect in het vetzuur metabolisme
- Heterozygote moeder + een homozygote foetus
- accumulatie vetzuur metabolieten geproduceerd door de foetus zowel in placenta als in de moeder
- maternale hepatocyten worden overladen met vrije vetzuren
- oxidatieve stress → mitochondriële dysfunctie → acuut leverfalen
- Foetus → test op genetische afwijkingen in het vetzuur metabolisme



Acute fatty liver of pregnancy

- Icterus / misselijkheid en braken / buikpijn / malaise
- Swansea criteria
- Cave leverfalen

MELD score is een voorspeller van maternale mortaliteit
→ overplaatsen naar levertransplantatie centrum

- Direct bevallen

Table 5. Swansea diagnostic criteria for the diagnosis of acute fatty liver of pregnancy.

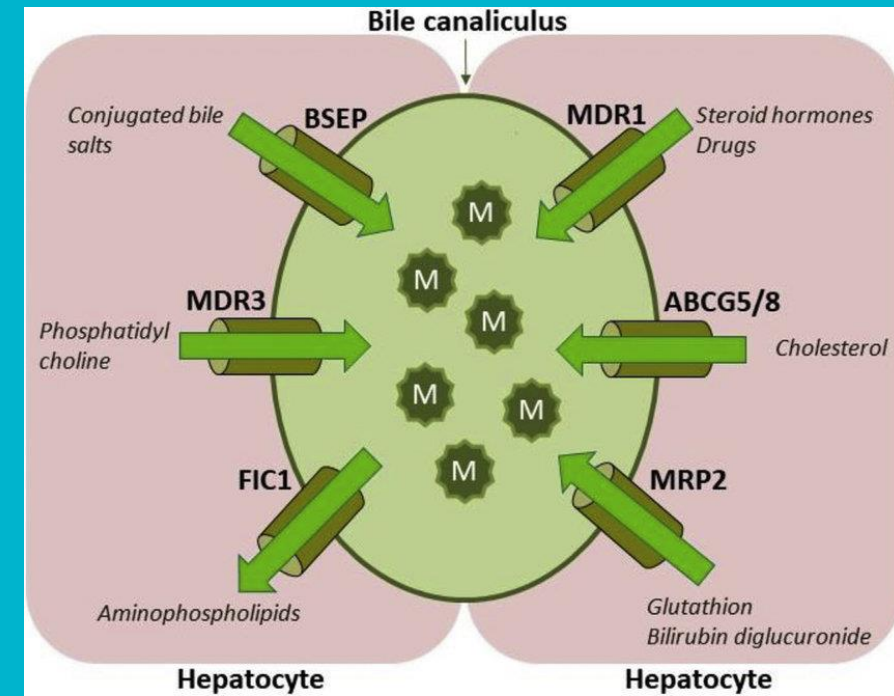
| |
|---|
| Six or more of features below in the absence of other aetiology |
| Vomiting |
| Abdominal pain |
| Polydipsia/polyuria |
| Encephalopathy |
| Bilirubin (>14 $\mu\text{mol/L}$) |
| Hypoglycaemia (<4 mmol/L) |
| Leucocytosis (>11 x 10 ⁹ /L) |
| Elevated uric acid (>340 $\mu\text{mol/L}$) |
| Elevated ammonia (>42 IU/L) |
| Ascites or bright liver on USS |
| Elevated transaminases (>42 IU/L) |
| Renal impairment (creatinine >150 $\mu\text{mol/L}$) |
| Coagulopathy (PT >14 s or APTT >34 s) |
| Microvesicular steatosis on biopsy |

Intrahepatische zwangerschapscholestase

- Meest voorkomende zwangerschap gerelateerde leverziekte
- Afhankelijk van regio en etniciteit → Europa 0.7% van zwangeren
- Risicofactoren: meerling zwangerschap / IVF
- Derde trimester, maar eerder kan ook!
- Jeuk → handpalmen en voetzolen
- Verhoogde galzuren in serum → NB nuchter voor monitoring, > 10 μ mol/L
- 80% verhoogde transaminasen en in 10% verhoogd bilirubine
- Sluit onderliggende leverziekte uit (PBC, PSC)
- Normalisatie 6 weken tot maximaal 3 maanden postpartum

Intrahepatische zwangerschapscholestase

- Multifactoriële etiologie: genetisch / hormonaal / omgeving
- Mutaties in genen betrokken bij biliaire transporters → 20% ABCB4 (MDR3) en ABCB11 (BSEP)
- Recidief risico: 70%
- ICP in voorgeschiedenis →
aanwijzing in diagnostische traject (bijvoorbeeld gebruik OAC)



Intrahepatische zwangerschapscholestase

- Maternale complicaties
 - Malabsorptie vitamine K → coagulopathie → bloedingen
 - Slapeloosheid → angst
- Foetale / neonatale complicaties → afhankelijk van hoogte galzuren serum (pathofysiologie?)
 - Pre-terme geboorte ($> 40\mu\text{mol/L}$)
 - Meconium houdend vruchtwater
 - Hypoxie
 - Doodgeboorte ($> 100\mu\text{mol/L}$)

Intrahepatische zwangerschapscholestase

- Behandeling → doel: jeuk verminderen, perinatale risico's verkleinen
- Ursodeoxycholzuur
 - Pitches studie → conclusie: ↓ risico doodgeboorte, pre-terme geboorte en meconiumhoudend vruchtwater
- Rifampicine
- Cave gebruik cholestyramine (vitamine K deficiëntie)
- Discussie over inleiden

Take home

- Maak onderscheid tussen zwangerschap gerelateerde leverziekte en eerste presentatie leverziekte tijdens zwangerschap
- Vergeet de beeldvorming niet
- Er is overlap tussen pre-eclampsie / HELLP / acute fatty liver of pregnancy
- Handel snel en multidisciplinair

- *Literatuur:*
 - *Pregnancy-Associated Liver Diseases – Gastroenterology 2022;163:97-117 – Terrault and Williamson*
 - *Pregnancy and liver disease – Journal of hepatology 2016; 64:933-945 – Westbrook, Dusheiko and Williamson*

Wat ziet u en welke diagnose is het meest waarschijnlijk?

- A) Focale steatose
bij Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy
- B) Groot adenoom
welke is gegroeid in de zwangerschap
- C) Subcapsulair lever hematoom
ten gevolge van HELLP syndroom
- D) Biloom
ten gevolge van intrahepatische
zwangerschapscholestase

