

İNTRAHEPATİK KOLESTAZ VE GENETİK TRANSLOKASYON

Op.Dr.Gülten Özgen
Op.Dr.Gültekin Adanaş Aydın,
Dr.Ferhan Zengin
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Kadın Doğum Kliniği

İNTRAHEPATİK KOLESTAZ VE GEBELİK

- Dünya çapında 0.2%- 25%;
(oran en ↑G.Amerika (25%)
- Avrupada oran 0.5% ve 1.5%
- Tanı 3. trimesterde safra asitleri ve karaciğer enzimlerinde ↑
- Kaşıntı ile karakterize
- Doğum ile birlikte hızlı bir iyileşme

(Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. ObstetGynecol2014;124:120–33.)

ETYOLOJİ

○ Etiyoloji??

▶ hormonal

▶ genetik geçiş

▶ çevresel faktörler

▶ enflamatuvar faktörler (Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2010; 37: 269-82.)

RİSK FAKTÖRLERİ

- 1.İleri Maternal Yaş
- 2.Çoğul gebelikler
- 3.D vitamini eksikliği
- 4.Selenyum eksikliği
- 5.Kış mevsimsel
- 6.HCV(+)Gebeler

(HCV Kc.de↓ ABC transporter multidrug-resistance -protein 2)

(Wilkstrom Shemer E, Marshall HU. Decreased 1,25 dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2010;89:1420–3.)

MATERNAL SONUÇLAR

- ◉ Doğum ile annede semptomlar↓
- ◉ Nadir de olsa persiste eden
- ◉ kolestatik hastalık ve / veya kolelityasiz→
MDR3 deficiency, PFIC 3(progresif kronik
ikterik veya non inikterik kolestazis, portal
hipertansiyon ve kc yetmezliği)
- ◉ Rekürrens ICP 45% and 70 % (Wilkstromer Shemer EA, Stephansson O,
Thuresson M, et al. Intrahepatic cholestasiof pregnancy and cancer, immune-mediated and
cardiovascular diseases:a population-based cohort study. J Hepatol 2015;63(2):456–61.)

İNTRAHEPATİK KOLESTAZDA PERİNATAL SONUÇLAR

- Olumsuz perinatal sonuçlar ;
- Prematürite↑
- intrapartum fetal distress ↑
- Ölü doğum riski ↑
- Mekonyumlu amniyon sıvısı ↑
- Safra asitleri veya toksik metabolitlerinin dolaşımında ↑ → plasental yetmezlik

(Martineau MG, Raker C, Dixon PH, et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. Diabetes Care 2015;38:243–8.)

DOĞUM ZAMANLAMASI

- Doğum???
- ► çalışmalar 34-40w arası
- ► perinatal mortalite riskini ↓↓ gebelik haftası → → 37w
- ► optimize edilmiş zaman 37w (intrauterin ve yeni doğan ölüm riski minimize)

GENETİK

- Hepatosellüler transport sistemini kontrol eden genlerdeki mutasyonlar
- Progresif ailesel intrahepatik kolestaz tip 1-2 ve 3 olgularında sırası ile
- PFIC 1 → *ATB8B1* (18q 21–22),
- PFIC 2 → *ABCB11* (*BSEP, bile salt export pump* 2q24) VE
- PFIC 3 → *ABCB4* (*MDR3, multidrug resistance protein, 7q21*)

genlerinde mutasyonlar

(Klomp LW, Vargos JC, van Mil SW, et al. Characterization of mutations in *ATP8B1* associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004;40:27–38.)

OLGU

- G1 PO
- 28 yaş, 32 hafta
- tüm vücutta kaşıntı,
- TA ↑(140-90)
- transaminaz seviyelerinde ↑
- AST 187U/L, ALT 312U/L, ALPU/L 152,
GGT:66U/L, Platelet 100000
- TİT →protein trace
- Safra asit seviyesi 61 ►YATIŞ

RADYOLOJİ

- ◉ Obstertik dopler US canlı tekil,29w ile uyumlu fetus
- ◉ Umblikal dopler normal, akım kaybı yok
- ◉ Tüm batın US → Karaciğer parankim ekosu hafif heterojen (parankimal Hastalık ?). Safra kesesi lümeninde seviyelenme veren sludge

TEDAVİ

- Ursofalk 3*1 (Ursodeoksikolik asit)
→Kanaliküler taşıyıcıların aktivitesi ve safra asidi taşınımının iyileştirilmesi;plasenta,→ fetüsün toksik safra asitlerine maruz kalması↓
- Celestone 2*1 (betametazone)
- PLT:100000→Hematoloji; hemoliz ve trombositopeni YOK
- 24 saatlik idrarda protein 1204mg/dl
- TA Normatansif

DOĞUM

- 34w → 31w IUGR
- preeklampitik gebelik ve akut fetal distress → acil sezeryan kararı
- 1730 canlı apgarı 8-9 kız bebek

GENETİK PANEL

- PFIC (Progresif Familyal İntrahepatik Kolestazis) PANELİ
- ABCB4, ABCB11 ve ATP8B1 TÜM GEN DİZİ ANALİZİ Genomik DNA Yeni Nesil Dizi Analizi ile
- ATP8B1 (NM_005603) geninde heterozigot p.Asp70Asn (c.208G>A) deęişim
- literatürde bildirilmiş olup (HGMD:CM043812) Cholestasis,intrahepatic, of pregnancy,1 (147480) ile ilişkilendirilmektedir.

PROGRESİF FAMILİYAL İNTRAHEPATİK KOLESTAZİS

- PFIC tip 1 otozomal resesif geçiş
- PFIC tip 1 → 18.q21 ATP8B1 geninde mutasyon
- ATP8B1 → Kanaliküler membranda fosofolipid asimetrisi → KC de safta sekresyonunda azalma

TEŐEKKÜRLER...