

Äge rasedusaegne rasvmaks. Ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus

Hedda Lippus¹, Valeria Angioni², Konstantin Ridnõi²

Eesti Arst 2015;
94(2):96–99

Saabunud toimetusse:
27.01.2015
Avaldamiseks vastu võetud:
30.01.2015
Avaldatud internetis:
27.02.2015

¹ Tartu Ülikooli naistekliinik,
² Ida-Tallinna Keskhaigla

Kirjavahetajaautor:
Hedda Lippus
hedda.lippus@gmail.com

Võtmesõnad:
äge rasedusaegne
rasvmaks, HELLP-sündroom,
preeklampsia, LCHAD-
puudulikkus

Äge rasedusaegne rasvmaks ehk AFLP (*acute fatty liver of pregnancy*) on harv, kuid emale ja lapsele eluohtlik seisund. Haiguse hinnanguline esinemissagedus on 1 : 7000 – 1 : 16 000 (1). AFLP diagnoosimine on keerukas, kuna sümptomid on mittespetsiifilised. Haiguse kiire kulu ning halva prognoosi tõttu on esmatähtis selle kiire diagnoosimine ja raseduse lõpetamine.

Äge rasedusaegne rasvmaks on harva esinev, kuid potentsiaalselt eluohtlik seisund, mis esineb raseduse kolmandal trimestril ja varases sünnitusjärgses perioodis (2). AFLP diagnoosimine on komplitseeritud, kuna selle sümptomid on sarnased teiste raseduse ajal esinevate haigustega nagu äge viiruslik hepatiit, preeklampsia ja rasedusaegne kolestaas (2). AFLP põhjustab rasket maksakahjustust, mis võib viia maksa- või hulgielundipuudulikkuseni, dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsioonini, kontrollimatu veritsuse ja entsefalopaatiani (3). Samal ajal ägeda rasvmaksaga võib esineda ka preeklampsia tursete ja hüpertensiooniga (2). Mõned autorid peavad ägedat rasedusaegset rasvmaksa, preeklampsiat ja HELLP-sündroomi (ingl *hemolysis elevated liver enzyme, low platelet count* – hemolüüs, maksaensüümide suurenenud sisaldus, vereliistakute vähenenud sisaldus) ühe haiguse eri vormideks (4). Haiguse hinnanguline esinemissagedus on 1 : 7000 – 1 : 16000 (1). Neonataalne suremuskordaja AFLP korral on eri uuringute põhjal 7–58% ja emasuremuskordaja 18% (1).

Uuringute kohaselt esineb AFLP enam mitmikraseduse (mõne uuringu alusel on risk 14 korda suurem) ning meessoost loote korral, esmassünnitajatel ning 35aastastel ja vanematel (5, 6).

HAIGUSE KLIINILINE KULG

AFLP-l on prodromaalperiood, mis kestab 1–21 päeva, sellele järgneb ikterus ja ravi puudumise korral maksapuudulikkus (7). Enamasti pöörduvad patsiendid mittespetsiifiliste sümptomitega: iiveldus, oksendamine, isutus, väsimus, nõrkus, pea- ja/

või kõhuvalu, palavik. Patsiendi uurimisel võib ilmned valulikkus paremal ülakõhus ja epigastraalpiirkonnas (2). Ikterus võib tekkida järsult ning ravi puudumise korral progresseeruda fulminantseks maksapuudulikkuseks (7).

PATOFÜSIOLOOGIA

AFLP täpne patogenees ei ole praeguseni selge, kuid selle tekkimist seostatakse pika ahelaga 3-hüdroksüatsüül-koensüüm-A dehüdrogenaasi (*long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase*, LCHAD) defitsiidiga lootel (8). Tegemist on autosoomretsessiivselt päritava haigusega. Täpne mehhanism, mille kaudu LCHAD defitsiit võib põhjustada AFLPd, ei ole siiani teada (9).

Haigusest paranenutel esineb tüsistusi harva ning järgmiste raseduste ajal haigus üldiselt ei kordu (6).

Loote kahjustumise mehhanism ei ole teada, üheks võimalikuks seletuseks on ema atsidoosist tingitud sekundaarne atsidoos lootel. Samuti võib olla oma osa platsenta hüpoperfusioonil, mida põhjustab ema maksakahjustusest tingitud vererõhu langus või koagulopaatia korral esinev fibriiniladestus koorionihattudel (7).

DIAGNOOSIMINE

Siiani ei ole rahvusvaheliselt aktsepteeritud diagnostilisi kriteeriume AFLP diagnoosimiseks. Üheks väljapakutud võimaluseks on kasutada Swansea kriteeriume (vt tabel 1) (10). Naise ja lapse prognoosi seisukohalt on väga oluline võimalikult varajane diagnoos ning kiire ravi (4). Uuringute alusel on leitud, et kõigil ägeda rasvmaksaga rasedatel on bilirubiini ja transaminaaside

sisaldus suurenenud ning 98%-l esines leukotsütoos, enam kui 80%-l urea taseme tõus ja/või koagulopaatia ning rohkem kui pooltel naistel esines hüpoglükeemiat ja/või muutusi trombotsüütide sisalduses (5). Neerude kahjustuse tõttu tekib metaboolne atsidoos (11). Hüpoglükeemiat peetakse oluliseks näitajaks, mille alusel eristada ägedat rasedusaegset rasvmaksa HELLP (hemolüüs, transaminaaside suurenenud sisaldus, trombotsütopeenia) sündroomist (5, 7). Kuna laboratoorsed näitajad ei korreleeru haiguse raskusastmega, peab olukorda kriitiliselt hindama ning kahtluse korral patisendi pidevaks jälgimiseks hospitaliseerima (2).

Piltidiagnostikast on enam kasutusel ultraheliuuring ning kompuutertomograafia, millel on eelkõige diferentsiaaldiagnostiline tähendus. Koagulopaatia tõttu ei ole rutiinne maksabiopsia näidustatud (2, 7).

RAVI

Ainukeseks AFLP ravivõtteks on raseduse lõpetamine. Kas teha keisrilõige või otsustada loomuliku sünnituse kasuks, on vastuoluline teema (7). Sünnitusviisi valimine sõltub ema koagulopaatia raskusastmest ning loote seisundist. Kuna vaginaalse sünnituse korral on kirjeldatud loote asfüksia väga järsku teket, on tähtis loodet hoolikalt jälgida (7). Ema ja loote seisundi kiire halvenemise korral on vajalik keisrilõige (2). Enne keisrilõiget peab veenduma, et ema seisund on stabiilne, korrigeerida tuleb hüpertensioon, hüübimisnäitajad, elektrolüütide ja vere-suhkru sisaldus ning tagada vabad hingamisteed. Ülimalt oluline on pidevalt jälgida ema ja loote elulisi näitajaid (2). Uuringute põhjal on leitud, et AFLP korral lõppeb kuni 75% rasedustest keisrilõikega (5).

Oluline on toetav ravi, vaja on vedelikubilanssi hoolikalt jälgida, sest madala kolloidosmootse rõhu tõttu kaasneb aju- ja kopsuturse suur risk. Tuleb korrigeerida hüübimishäired, ravida hüpoglükeemiat ning alustada ennetavalt antibakteriaalset ja vajaduse korral antifungitsiidset ravi. Peaaegu alati (90%) esineb varase algusega äge neerupuudulikkus, mis on enamasti taaspöörduv. Entsefalopaatia korral võib vajalikuks osutuda intubatsioon ning kunstlik ventilatsioon. Sageli halveneb 48 tunni vältel pärast sünnitust naise neeru- ja maksafunktsioon ja tekib koagulopaatia (7).

AFLP korral võib neeru- ja maksapuudulikkusele järgneda pankreatiit. Pankrease

Tabel 1. Swansea kriteeriumid ägeda rasedusaegse rasvmaksa (AFLP) diagnoosimiseks. Diagnoosi panemiseks peab täidetud olema 6 näitajat, seda ilma muu võimaliku seletuseta (10)

Oksendamine	Kõhuvalu
Polüdüpsia/polüuuria	Entsefalopaatia
Bilirubiini sisalduse suurenemine	Hüpoglükeemia
Uraatide sisalduse suurenemine	Leukotsütoos
Astsiit või ultrahelis maks hüperehogeenne	Transaminaaside sisalduse suurenemine
Ammooniumi sisalduse suurenemine	Neerupuudulikkus
Koagulopaatia	Mikrovesikulaarne steatoos maksabiopsial

kahjustuse varajaseks avastamiseks soovitatatakse AFLP-patsientidel jälgida amülaasi ja lipaasi sisaldust. Maksa siirdamist on AFLP patsientidel vaja siiski harva (2).

HAIGUSJUHT

Patsient pöördus 2014. aasta augustis Ida-Tallinna Keskhaigla naistekliiniku erakorralisse vastuvõttu, kaevates halba enesetunnet, nõrkust, tugevat janu ja korduvat oksendamist.

Tegemist oli 30aastase korduvrasedaga, kelle raseduse kestus oli 33 nädalat ja 1 päev. Anamneesis oli 2010. aastal plaaniline keisrilõige loote tuharseisu tõttu. Patsient oli ämmaemanda jälgimisel, raseduse kulgu oli kuni käesoleva episoodini olnud normipärane.

Haiguse anamnees: viimase nädala jooksul oli patsiendi enesetunne olnud halb, esinenud tugev iiveldus, isutus, eelmisel päeval oli lisandunud oksendamine. Viimastel päevadel oli naine tundnud tavapärasest vähem looteliigutusi.

Objektiivne leid: keel oli kuiv, nahk ikteeriline, kõht pehme ja valututu, emakas toonusevaba ning valututu, labajalgadel esinesid tursed.

Vaginaalne läbivaatus: voolus oli normipärane, emakakael suletud, emakakaela puudutamisel eritus suudmest tumedat verd.

Kardiotokograafilisel uuringul oli basaalarütm 110 l/m, variaablus oli normis, detseleeratsioone ei esinenud ja aktseleeratsioonid puudusid. Jäi kahtlus, et registreeriti emapulssi.

Ultraheliuuringu kohaselt oli loode peaseisus, lootevesi peaaegu puudus, looteliigutused puudusid, platsenta asus emaka tagaseinal. Loote südamelöögid olid bradükardilised, esinesid ebaefektiivsed süstolid.

Objektiivse leiu alusel jäi ägeda makshaiguse, loote ägeda hüpoksia ja platsenta irdumise kahtlus.

Rasedus lõpetati erakorralise keisrilõikega.

Operatsiooni kulg: kõhuõõnde sisenemisel visualiseerus rohkelt kollakat astsiivedelikku. Emakasse sisenemisel selgus, et looteveed olid rohelised ja veresegused. Poeglaps väljutati haardega peast. Vastsündinu oli raskes seisundis, Apgari hinded olid 0/0/3, sünnikaal 2146 grammi ning ta anti kohe üle neonatoloogidele. Lapse sünni järel irdus kohe platsenta, platsentaga koos tulid suured vanad verehüübed.

Emakas oli imbibeerunud verega ja hüpofooniline. Emakahaav suleti kaherealiselt. Operatsiooni ajal alustati erütrotsüütide massi ja plasma ülekannet. Kuna kõhuõõne revisjonil avastati ülakõhust rohkesti vanu hüübeid, kutsuti operatsioonile valvekirurg. Ülakõhu revideerimiseks tehti ülemine

laparotoomia. Maks oli visuaalselt normipärasest väiksem, kollane, ruptuuri ei ilmnunud. Emaka hüpotoonia tõttu tamponeeriti emakaõõs Bakri ballooniga. Patsiendi raske üldseisundi ning suure veritsusiski tõttu maksabiopsiat ei tehtud. Verekaotus operatsioonil oli 1000 ml.

Operatsiooniaegse leiu ja esialgsete analüüside (vt tabel 2) alusel diagnoositi ägedat rasedusaegset rasvmaksa.

Patsiendi operatsioonijärgne seisund oli raske. Alustati antihüpertensiivset ravi ning jätkati hüübimishäireid, aneemiat ja elektrolüütide düsbalanssi korrigeerivat ning antibakteriaalset ravi. Patsiendi analüüside tulemused on toodud tabelis 2. Edasise ravi planeerimiseks konsulteeriti intensiivraviarsti ja gastroenteroloogiga.

Tabel 2. Ägeda rasedusaegse rasvmaksa (AFLP) diagnoosiga patsiendi olulisemad hematoloogiliste, biokeemiliste, elektrolüütide ja hüübimisuuringute vastused haiglas viibimise ajal (15.–25.08.2014) ning järelkontrollis (31.12.2014)

Analüüsi nimetus	Kuupäev							Referentsvahemik
	15.08	16.08	17.08	18.08	25.08	31.12		
Hematoloogilised uuringud								
Leukotsüüdid	12,75	15,09	12,63	9,91	9,17	3,67	4,1–9,4	109/l
Hemoglobiin	103	87	100	100	119	126	117–153	g/l
Hematokrit	30,5	25,8	28,5	29,5	35,1		35,0–46,0%	
Elektrolüütide uuringud								
Ammoonium plasmas		35		33			11–51	µmol/l
Naatrium seerumis/plasmas	134	136		136	134		136–145	mmol/l
Kaalium seerumis/plasmas	5,1	4,8		3,8	4,5		3,5–5,1	mmol/l
Kliinilise keemia uuringud								
Lipaa seeumis/plasmas		141		37	524	57	13–60	U/l
Valk seeumis/plasmas	44	47		45			64–83	g/l
Urea paastuseerumis/paastuplasmas	8,4	9,6		9,2	2,9		< 6,7	mmol/l
Laktaadi dehüdrogenaas seerumis/plasmas	471	451		434	397		135–214	U/l
Kusihape seerumis/ plasmas		510					< 340	µmol/l
Glükoos paastuseerumis/paastuplasmas	7,1	4,3		6,2			4,1– 5,9	mmol/l
Gammaglutamüüli transferaas seerumis/plasmas		69		67	168		< 40	U/l
Aspartaadi aminotransferaas seerumis/plasmas	187	123		112	128	28	< 32	U/l
Bilirubiin seerumis/ plasmas	80	86		89	50	10	< 21	µmol/l
Bilirubiin (konjugeeritud) seerumis/ plasmas	80,1	69,0					< 5	µmol/l
Amülaas (pankreespetsiifiline) seerumis/plasmas	18	40		14	154		13–53	U/l
Hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus	33	29		68	117		> 60 ml/min/1,73 m ²	
Kreatiin seerumis/plasmas	174			96	61		45–84	µmol/l
Hüübimisuuringud								
Antitrombiin III plasmas	10,9	115,5		18,2			80–120%	
Fibrinogeen plasmas		1,12		1,09	2,86		1,7–4,2	g/l
Aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg plasmas	51,2	46,2		45,7	33,2		26–39	sek
INR	1,74	1,56		1,49	1,20		0,80–1,20	
Protrombiini suhe	41,8	47,5		51,0	68,7		70–130%	

Kümnendal postoperatiivsel päeval tehti kompuutertomograafiline uuring, kus leiti vähene astsiit ja minimaalne vasakpoolne fluidotooraks. Ülakõhu parenhümatossetes elundites muutusi ei täheldatud. Patsient lubati koju rahuldavas üldseisundis.

Platsenta histoloogiline vastus kinnitas platsenta enneaegset irdumist.

Gastroenteroloogi järelkontrollis välis- tati krooniline maksahaigus. Rasvhapete oksüdatsiooni defekti kahtluse tõttu suunati patsient täiendavateks uuringuteks meditsiinigeneetiku vastuvõtule. Seerumist määratud atsüülkarnitiinide sisalduses patoloogilisi kõrvalekaldeid ei esinenud. Pika ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni defekti (LCHAD) kindlamaks välistamiseks sekveeriti HADHA geeni kodeeriv ala, kus ei tuvastatud haigusseoselisi muutusi. See analüüs muudab vähetõenäoliseks ka lootel LCHAD esinemise, kuivõrd tegemist on autosoom-retsessiivse haigusega, aga ühtegi patogeenset muutust emal ei tuvastatud. Diferentsiaaldiagnostilisel kromosoomi- uuringul leiti patsiendil normaalne naise karüotüüp 46,XX. Lisaks uuriti patsienti ka päriliku trombofiilia suhtes, kuid Leideni V faktori mutatsiooni ega protrombiini geenis c.20210G>A mutatsiooni ei leitud.

KOKKUVÕTE

Äge rasedusaegne rasvmaks on eluohtlik seisund, mille korral on emade ja laste perinataalne suremus suur. Raseduse teises pooles iivelduse ja oksendamise ning epigastriaalpiirkonna valuga patsiendil tuleks ägeda rasedusaegse rasvmaksa välistamiseks hinnata maksaensüümide sisaldust, neerufunktsiooni näitajaid ning teha kliiniline vereanalüüs. Heade ravitulemuste saavutamiseks on vajalik multidistsiplinaarne koostöö.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvikonflikt.

SUMMARY

Case report: acute fatty liver during pregnancy

Hedda Lippus¹, Valeria Angioni²,
Konstantin Ridnõi²

Acute fatty liver during pregnancy (AFLP) is a rare life-threatening condition that occurs

in the second half of pregnancy or in the early postpartum period (1). The diagnosis of the condition is difficult to make due to unspecific symptoms which resemble those of other common conditions, e.g. acute hepatitis, preeclampsia and cholestasis during pregnancy (2). The estimated prevalence of AFLP is 1:7000–1:16000 (1).

A pregnant woman at gestational age 33+3 was admitted to East-Tallinn Central Hospital due to jaundice, nausea, vomiting and fatigue during the past week. During the last days she had also felt less fetal movements. A cardiotocogram was performed and there was suspicion that mother's pulse had been registered. An ultrasound of the fetus was immediately performed and bradycardic heart rate and ineffective systole were detected. An emergency Caesarean section was done immediately. Findings during the operation and laboratory results suggested that the reason for the patient's condition was AFLP. Laboratory results during hospital stay and follow-up are presented in Table 2. No permanent liver damage was diagnosed at the follow-up visit, and genetic changes associated with AFLP were also ruled out.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1416–9.
2. Ko HH, Yoshida E. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2006;20:25–30.
3. Jwayyed SM, Blanda M, Kubina M. Communications: Ob/g yn acute fatty liver of pregnancy. *J Emerg Med* 1999;17:673–7.
4. Sinha P, Kyle P, Gubbala P. Acute fatty liver of pregnancy: a review. *Internet J Gynecol Obstet* 2009;13. <https://ispub.com/IJGO/13/1/10479>.
5. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008;57:951–6.
6. Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Danforth DN. *Danforth's obstetrics and gynecology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
7. Rajasri a G, Srestha R, Mitchell J. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) - an overview. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:237–40.
8. Sims H, Brackett J, Powell C, et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:841–5.
9. Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metab* 2000;71:182–9.
10. Ch'Ng C, Morgan M, Hainsworth I, Kingham J. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002;51:876–80.
11. Barsoom MJ, Tierney BJ, Trupin SR, Talavera F, Ramus RM. Acute fatty liver of pregnancy. *New York: Medscape*; 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/1562425-overview>.

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tartu, Tartu, Estonia,
² East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
Hedda Lippus
hedda.lippus@gmail.com

Keywords:
acute fatty liver during pregnancy, HELLP-syndrome, preeclampsia, LCHAD-deficiency