
**Suomen Gynekologiyhdistyksen
koulutuspäivät 14.-15.11. 2013
Helsinki, Biomedicum**

**Raskaana olevan akuutti
rasvamaksa**

Dos Kalevi Laitinen, HYKS

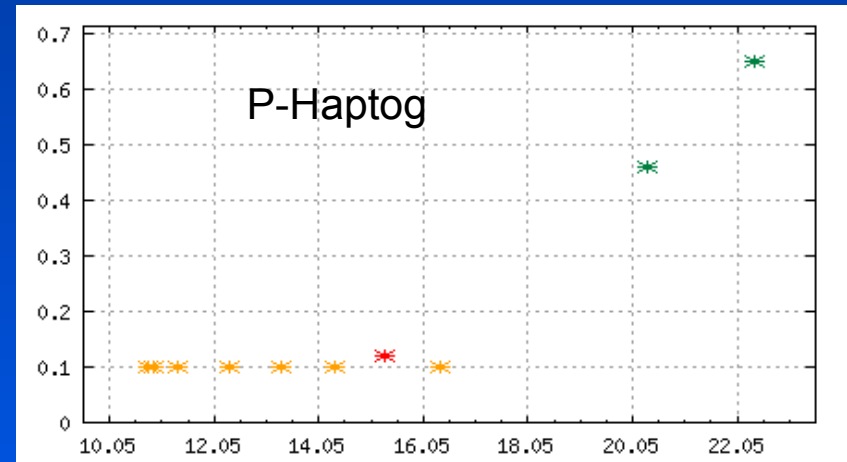
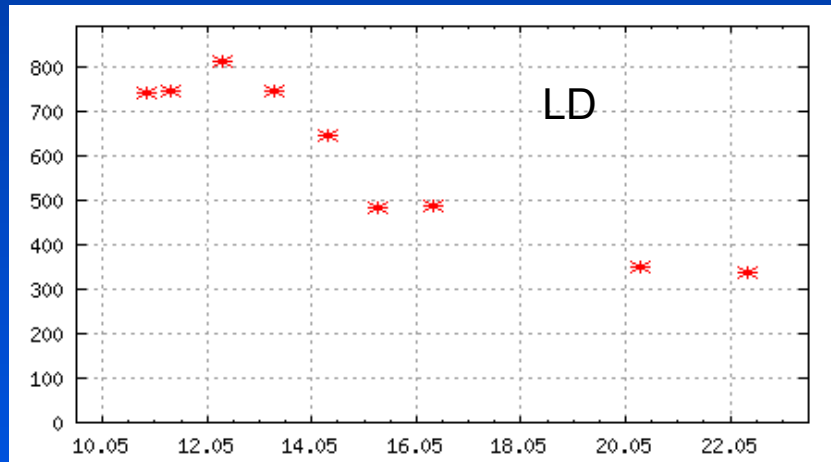
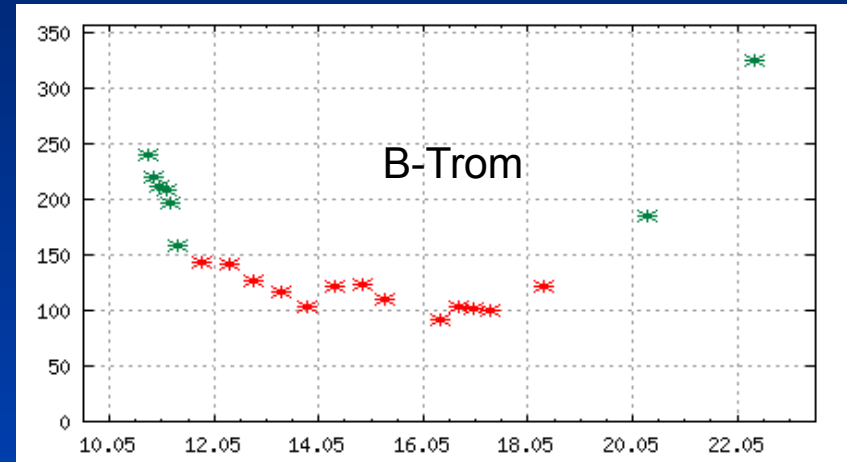
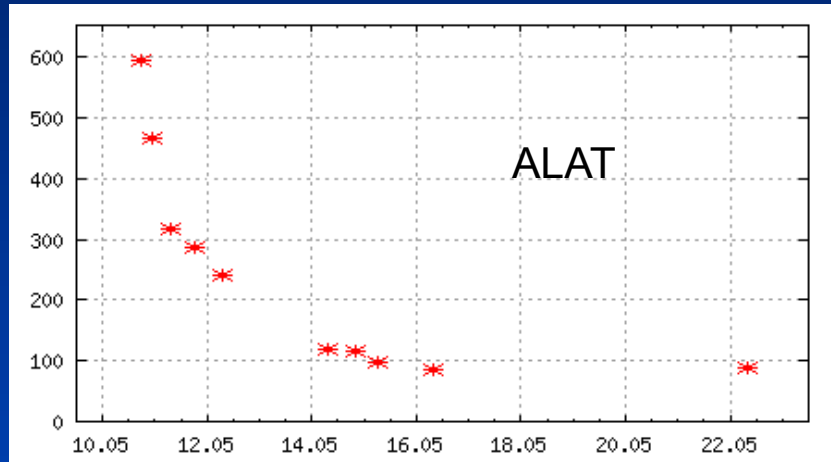
Potilastapaus

- Perusterve 35-v 1-para
- Spontaani monokoriaalinen diamniaalinen geminiraskaus
- Seurannassa H 29+6 asti normaalisti edennyt raskaus 30.4.2013
- Huonovointisuuden takia H 31+2 (10.5.13) päivystykseen aluesairaalaan
 - FM (molemmat sikiöt kuolleet)
 - ALAT 594, leuk 22.0, P-TT 39%, FiDD 7.8
 - P-Gluk 2.0

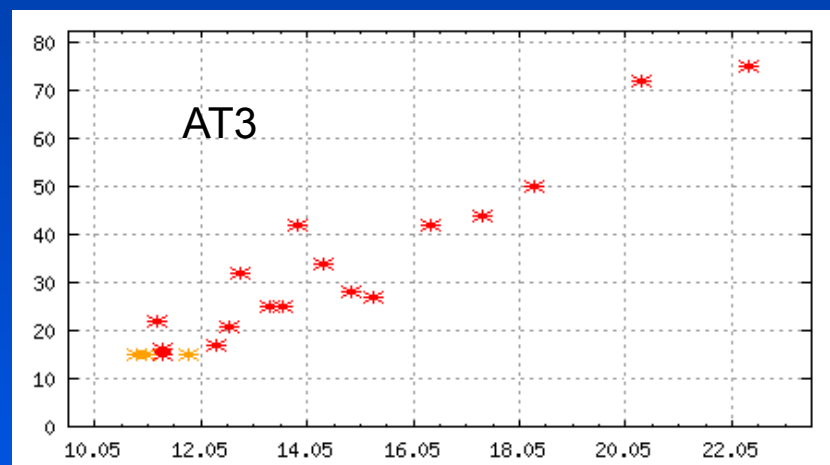
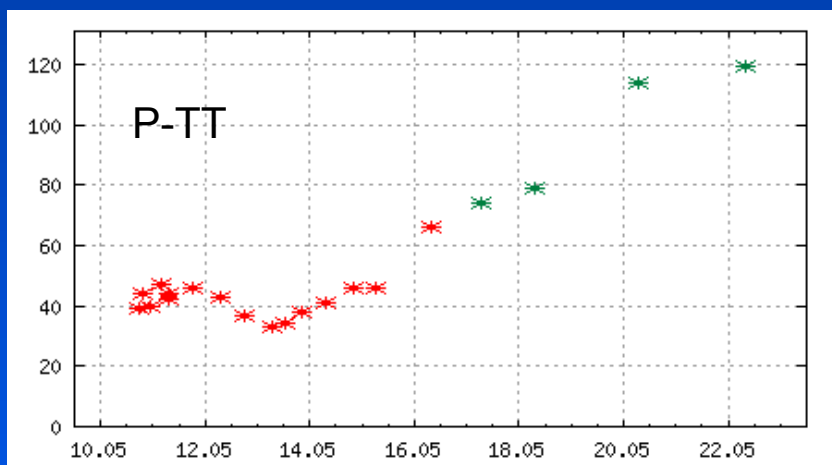
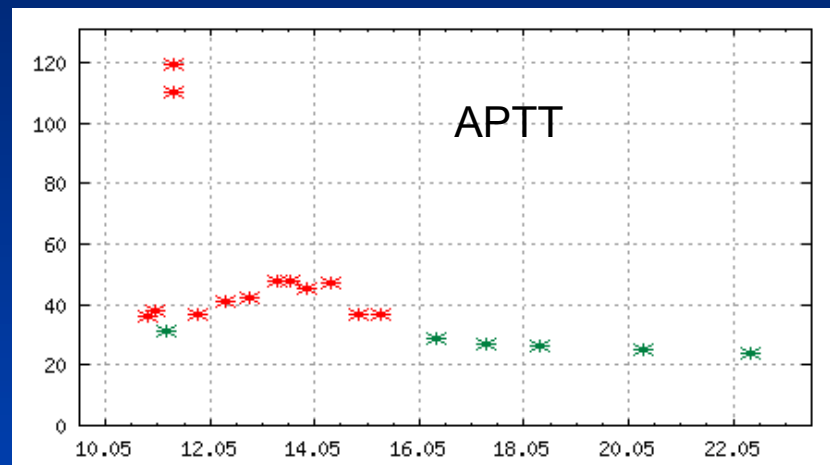
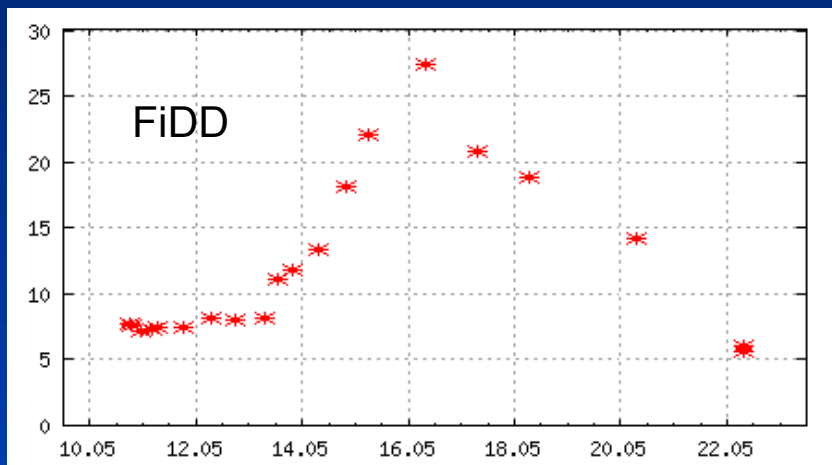
Potilastapaus (jatk. 1)

- **Jatkoon NKL:lle**
 - RR-nousua
 - Kloonisit refleksit
 - Sektio synnytyksen etenemättömyyden vuoksi 11.5.13
 - Lapsivedessä infektiöosi haju, meconium-värjäytynyt
 - Ei FM-tilannetta selittävää
- **Teholla 11.—14.5.13**
 - Hypertensio
 - ALAT ad 594
 - Hemolyysi, hyytymistekijävaje
 - Trombopenia vähäistä

Laboratorioparametreja



Laboratorioparametreja (2)



Potilastapaus (jatk. 2)

- Maksan UÄ: parenkyymi normaalia runsaskaikuisempi
- Maksabiopsiaa ei otettu
- Toipuminen noin viikossa
 - ALAT 88
 - LD 337
 - Hemolyysi sammunut
 - Haptoglobiini 0.46 kymmenen päivän päästä hoitoon hakeutumisesta

Kooste oireista ja löydöksistä

- Niukka proteinuria
- Kloonisit refleksit
- RR-nousu
- Huomattava transaminaasinousu
- Bilirubiini ad 121 (vv 4—20 $\mu\text{mol/l}$)
- Laaja-alainen hyytymistekijävaje
- Ammoniakki $\emptyset$
- Ei merkittävää trombopeniaa
- Hemolyysi
 - Ei fragmentaatiohemolyysiä
- Maksan UÄ: rasvamaksa?

Liver disease in pregnancy

Lancet 2010; 375: 594-605

Review

Deepak Joshi, Andra James, Alberto Quaglia, Rachel H Westbrook, Michael A Heneghan

Panel 1: Classification of liver diseases in pregnancy

Pregnancy-related liver diseases

- Hyperemesis gravidarum
- Intrahepatic cholestasis of pregnancy
- Pre-eclampsia and eclampsia
- HELLP syndrome
- Acute fatty liver of pregnancy

Pregnancy-unrelated liver diseases

Pre-existing liver diseases

- Cirrhosis and portal hypertension
- Hepatitis B and C
- Autoimmune liver disease
- Wilson's disease

Liver diseases co-incident with pregnancy

- Viral hepatitis
- Biliary disease
- Budd-Chiari syndrome
- Liver transplantation
- Drug-induced hepatotoxicity

HELLP=haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets.

Liver disease in pregnancy

Lancet 2010; 375: 594-605

Deepak Joshi, Andra James, Alberto Quaglia, Rachel H Westbrook, Michael A Heneghan

	Trimester	Diagnostics
HG	1, 2	↑ Bilirubin (×4 ULN), ↑ ALT/AST (×2–4 ULN)
ICP	1, 2, 3	↑ Bilirubin (×6 ULN), ↑ ALT/AST (×6 ULN), ↑ bile acids
Pre-eclampsia	2, 3	↑ Bilirubin (×2–5 ULN), ↑ ALT/AST (×10–50 ULN), ↓ platelets
HELLP	2, 3	↑ ALT/AST (×10–20 ULN), ↑ LDH, ↓ platelets, ↑ uric acid
AFLP	2, 3	↑ Bilirubin (×6–8 ULN), ↑ ALT/AST (×5–10 ULN)—rarely >20

↑=increase. ↓=decrease. HG=hyperemesis gravidarum. ICP=intrahepatic cholestasis of pregnancy. HELLP=haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. AFLP=acute fatty liver of pregnancy. ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. LDH=lactate dehydrogenase. ULN=upper limit of normal.

Table 2: Characteristic timings and diagnostic laboratory features of liver diseases related to pregnancy

Liver disease in pregnancy

Lancet 2010; 375: 594-605

Review

Deepak Joshi, Andra James, Alberto Quaglia, Rachel H Westbrook, Michael A Heneghan

Panel 3: Swansea diagnostic criteria for diagnosis of acute fatty liver of pregnancy¹

Six or more of the following features in the absence of another explanation

- Vomiting
- Abdominal pain
- Polydipsia/polyuria
- Encephalopathy
- High bilirubin ($>14 \mu\text{mol/L}$)
- Hypoglycaemia ($<4 \text{ mmol/L}$)
- High uric acid ($>340 \mu\text{mol/L}$)
- Leucocytosis ($>11 \times 10^6/\text{L}$)
- Ascites or bright liver on ultrasound scan
- High AST/ALT ($>42 \text{ IU/L}$)
- High ammonia ($>47 \mu\text{mol/L}$)
- Renal impairment (creatinine $>150 \mu\text{mol/L}$)
- Coagulopathy (PT $>14 \text{ s}$ or APTT $>34 \text{ s}$)
- Microvesicular steatosis on liver biopsy

ALT=Alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. PT=prothrombin time. APTT=activated partial thromboplastin time.

AFLP, faktoja

- **Kuvattu 1. kerran v. 1934**
 - Stander HJ, Am J Obstet Gynecol, “acute yellow atrophy of the liver in pregnancy”
- **Kliininen entiteetti kuvattu v. 1940 (Sheehan)**
- **Insidenssi 1/10 000—1/15 000 raskautta**
- **Aiemmin äiti- ja perinataalikuolleisuus erittäin korkea**
 - Äideillä 75%
 - Perinataali- 85%
- **Nykyään n. 18% ja 23% vastaavasti**

Kliininen kuva

- 3. trimesteri, keskimäärin H 35—36
 - Rajat H 28—40
- Oireet
 - Ruokahaluttomuus
 - Pahoinvointi, oksentelu 75%
 - Heikkous, sairaudentunne, väsymys 31%
 - Päänsärky
 - Vatsakipu 43—80%

Kliiniset löydökset

- Kuume
- Keltaisuus 37—70%
- Ylävatsa-arkuus oikealla tai keskellä 50—80%
- Maksa ei palpoitavissa
- Usein mukana pre-eklampsian tai HELLP:in löydöksiä
- Taudin edetessä
 - Enkefalopatia
 - Munuaisinsuffisienssi
 - Verenvuoto-ongelmat, DIC
 - Pankreatiitti

Altistavia tekijöitä ja piirteitä

- **Kaksosraskaus: 14 x riski**
- **Ensisynnyttäjillä tavallisempi**
- **Sikiö poika 75%**
- **Korkea BMI?**
- **Uusiutumisriski?**
- **Useimmat toipuvat 1—4 viikon sisällä post partum**

Etiologia ja patogeneesi

- **Mitokondriaalinen rasvahappo-oksidaatio (β -oksidaatio)**
 - **Tuottaa ketoaineita**
 - Asetoasetatti
 - 3-hydroksibuturaatti
 - Energianlähteitä kun glukoositaso matala
 - **Monimutkainen prosessi**
 - Monta kuljetusporrasta
 - Neljä entsyymireaktiota
 - Rasvahappo lyhenee kahdella hiilellä yhdellä kierroksella

Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications

World J Gastroenterol 2006 December 14; 12(46): 7397-7404

World Journal of Gastroenterology ISSN 1007-9327

© 2006 The WJG Press. All rights reserved.

Jamal A Ibdah

• Kullakin rasvahappolajilla oma entsyyminsä kaikissa portaissa

- Esim. AD
 - VLCAD
 - LCAD
 - MCAD
 - SCAD
- 3. porras
 - LCHAD
 - SCHAD

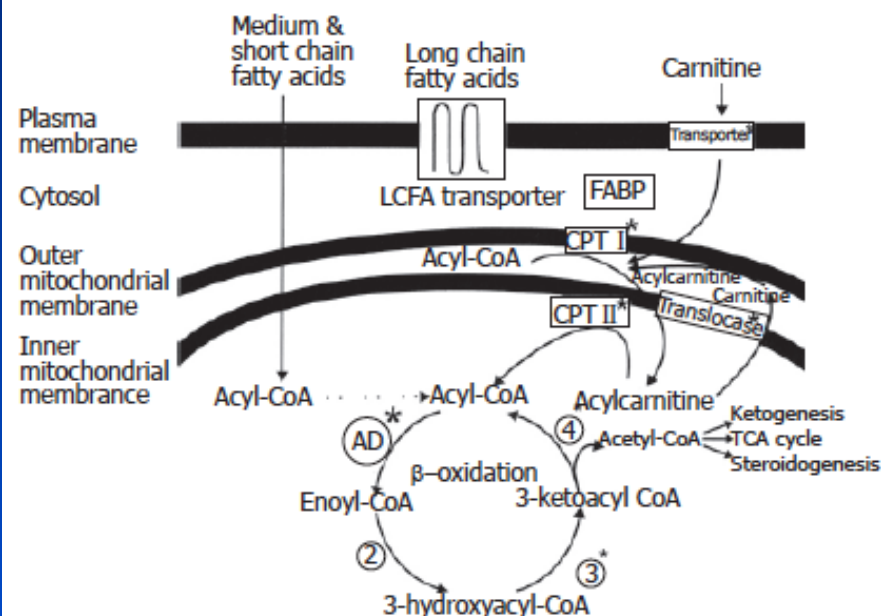


Figure 1 Fatty Acid Import into the Mitochondria and Fatty Acid β -oxidation. Long chain fatty acids are actively transported across the plasma membrane, esterified to coenzyme A, carried by fatty acid binding proteins through the cytoplasm to the mitochondria and translocated across the mitochondrial membranes by the carnitine shuttle into the mitochondrial matrix. The fatty acid is subsequently cleaved into two shorter carbon entities by the β -oxidation spiral.

Mitokondriaalinen trifunktionaalinen proteiini (MTP = TFP)

- Vastaa β -oksideatiospiraalin kolmesta viimeisestä portaasta pitkien rasvahappojen osalta
- LCHAD tämän osa
 - α -subunit
 - HADHA-geeni
 - β -subunit
 - HADHB-geeni

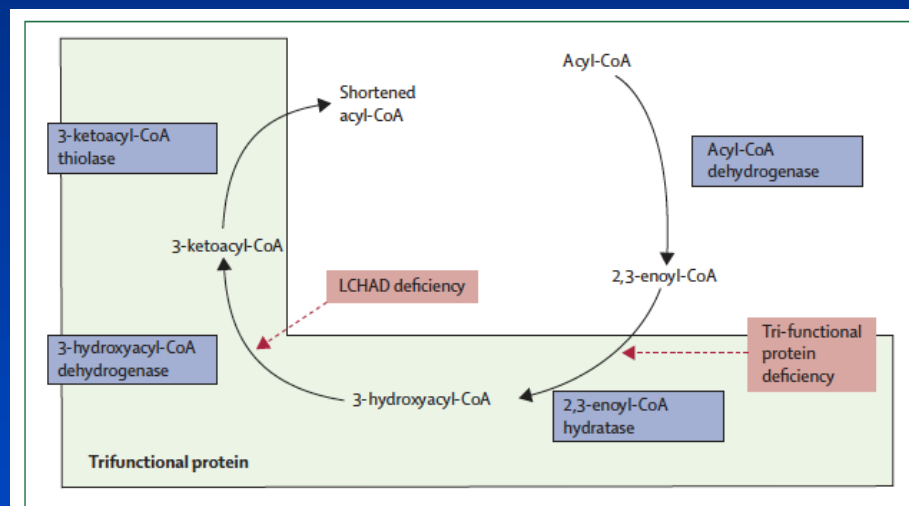
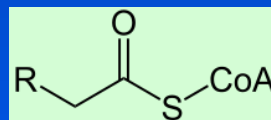


Figure 4: Cycle of mitochondrial oxidation

Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) catalyses the third step in the β oxidation of fatty acids in mitochondria (the formation of 3-ketoacyl-CoA from 3-hydroxyacyl-CoA). The accumulation of long-chain 3-hydroxyacyl metabolites produced by the fetus or placenta is toxic to the liver. LCHAD deficiency in infants can lead to non-ketotic hypoglycaemia, hepatic encephalopathy, cardiomyopathy, peripheral neuropathy, myopathy, and sudden death. Modified, with permission, from Ibdah and colleagues.⁵³



General chemical structure of an acyl-CoA, where R is a fatty acid side chain

Fetaalinen MTP-defekti ja äidin maksasairaus

- Ibdah et al. NEJM 1999
 - 24 MTP-defektilasta
 - 19 LCHAD-defektiä
 - 15/24 äidillä maksatauti
 - 9/24 normaaliraskaus
 - Neljällä lapsella LCHAD-defekti
 - Joten: 15/19 raskaudesta joissa lapsella LCHAD-defekti tuli äidille maksasairaus
 - Kenellekään äideistä joiden lapsilla oli täydellinen MTP-puutos ei tullut AFLP tai HELLP
 - LCHAD-defekti lapsella → äidille AFLP tai HELLP 79% todennäköisyydellä ($= 15/19 \times 100$)

A FETAL FATTY-ACID OXIDATION DISORDER AS A CAUSE OF LIVER DISEASE IN PREGNANT WOMEN

JAMAL A. IBDAH, M.D., PH.D., MICHAEL J. BENNETT, PH.D., PIERO RINALDO, M.D., PH.D., YIWEN ZHAO, B.S., BEVERLY GIBSON, B.S., HAROLD F. SIMS, B.A., AND ARNOLD W. STRAUSS, M.D.

N Engl J Med 1999;340:1723-31

Table 1 Genotypes and phenotypes in 24 families with MTP defects

Number of families	Biochemical phenotype	Pediatric phenotype	Protein expression	Pediatric phenotype	Maternal phenotype
19	LCHAD	Homozygous G1528C (8)	Normal	Hepatic (7) Mixed (1)	AFLP (6) Normal (1) HELLP (1)
		Compound heterozygous (11) G1528C/splice site (3) G1528C/stop codon (7) G1528C/? ¹	Reduced	Hepatic (9) Mixed (1) Unknown (1)	AFLP (7) HELLP (1) Normal (3)
		Homozygous (1) (A→7G missplice), exon 7	Absent	Cardiac	Normal
		Compound Heterozygous (2) (G + 1A missplice/A + 3G missplice), exon 3 (C2026T/C2027A), exon 19	Absent Absent	Cardiac Cardiac	Normal Normal
5	MTP	Homozygous (T845A), exon 9	Reduced	Neuromuscular	Normal
		Compound heterozygous (T914A,/ C871T), exon 9	Reduced	Neuromuscular	Normal

Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications

World J Gastroenterol 2006 December 14; 12(46): 7397-7404

World Journal of Gastroenterology ISSN 1007-9327

© 2006 The WJG Press. All rights reserved.

Jamal A Ibdah

- **MTP-defekti**
 - 1. LCHAD-defekti
 - 2. Täydellinen MTP-puute
 - Resessiivisesti periytyviä
 - Syntyneillä lapsilla pian syntymän jälkeen:
 - Nonketoottinen hypoglykemia
 - Hepaattinen enkefalopatia
 - Kooma ja kuolema ellei hoideta
 - Kardiomyopatia
 - Progredioiva perifeerinen neuropatia
 - Skeletaalin myopatia
 - Odottamaton äkkikuolema

Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications

World J Gastroenterol 2006 December 14; 12(46): 7397-7404

World Journal of Gastroenterology ISSN 1007-9327

© 2006 The WJG Press. All rights reserved.

Jamal A Idah

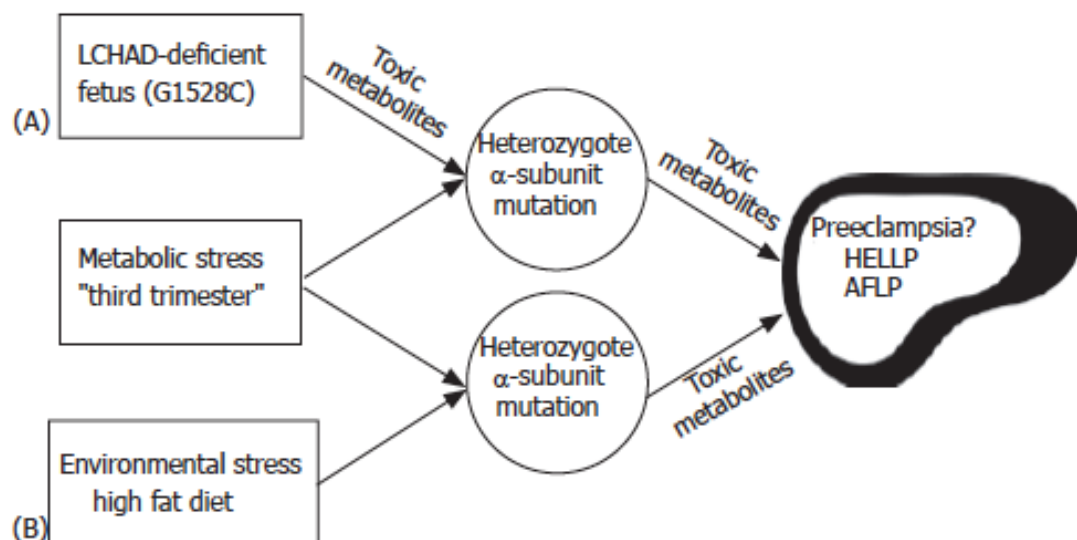


Figure 4 Hypothesis illustrating the possible role of fetal and maternal MTP mutations in developing AFLP. Carrying an LCHAD deficient fetus (A) is the major determining factor in the development of maternal illness. Hepatotoxic metabolites produced by the fetus and/or placenta may cause liver disease in the obligate heterozygous mother when combined with the metabolic stress of the third trimester. Environmental stress (B) may lead to the further accumulation of toxic metabolites in the genetically susceptible mother causing maternal liver disease.

Etiologia ja patogeneesi (2)

- Sikiöllä täydellinen rasvahappodehydrogenaasin puute (long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, LCHAD), äidillä heterotsygotia
 - Äidin maksa ei kestä kuormaa ja kerää lipidejä
- Yleisin mutaatio MTP: alfayksikön (α -subunit) geenissä on G1528C (G→C)
 - Aminohappo 474 muuttuu: glutaamihappo→glutamiini (Glu474Gln, E474Q)
 - LCHAD-defekteistä 65—90% tämä mutaatio

Fetal Fatty Acid Oxidation Disorders, Their Effect on Maternal Health and Neonatal Outcome: Impact of Expanded Newborn Screening on Their Diagnosis and Management

Pediatr Res. 2005 May

PREM S. SHEKHAWAT, DIETRICH MATERN, and ARNOLD W. STRAUSS

Department of Pediatrics [P.S.S.], Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, 30912, Departments of Laboratory Medicine and Pathology, and Pediatric and Adolescent Medicine [D.M.], Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, 55905, Department of Pediatrics and Vanderbilt Children's Hospital [A.W.S.], Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, 37232

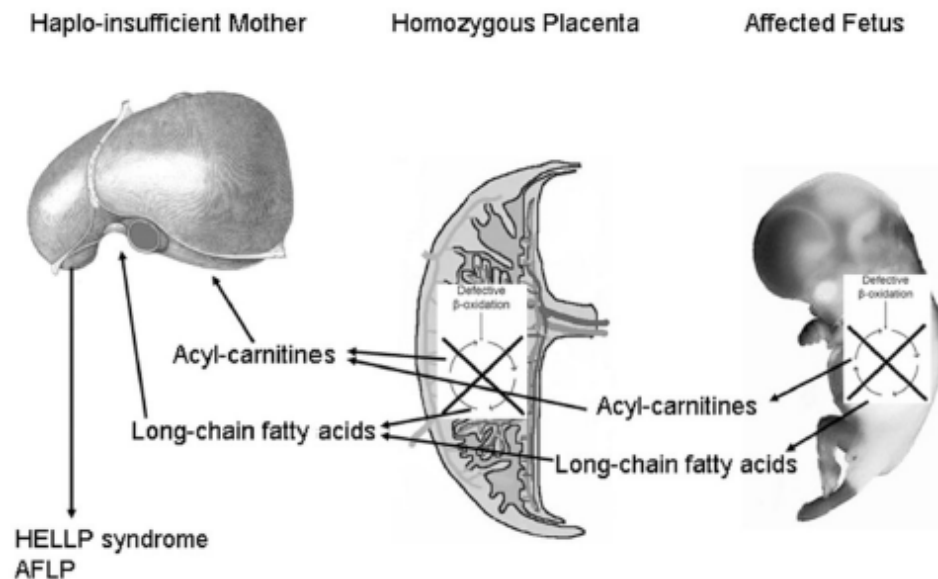


Figure 2.

Schematic depicting the transfer of long-chain fatty acids and acylcarnitines from the affected fetus and placenta to the haplo-insufficient mother. This mechanism has been postulated to cause liver disease during pregnancy, which includes HELLP syndrome and AFLP.

Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations

Zi Yang, MD,^a Yiwen Zhao, BS,^a Michael J. Bennett, PhD,^b Arnold W. Strauss, MD,^c and
Jamal A. Ibdah, MD, PhD^a
Winston-Salem, NC

- **Kuinka tavallinen on äidin AFLP jos sikiöllä on MTP-puute?**
 - 35 perhettä joilla dokumentoitu MTP-defekti
 - 83 raskautta
 - 24 raskaudessa AFLP, HELLP tai vaikea pre-eklampsia
 - 20 AFLP: 49% riski AFLP:hen jos sikiö affisioitunut
 - 2 HELLP
 - 2 vaikea pre-eklampsia
 - Kaikilla LCHAD-puutteisilla sikiöillä G1528C-mutaatio toisessa tai molemmissa alleeleissa

Kuinka usein AFLP:n taustalla on LCHAD-puute?

- **Yang ym. 2001 JAMA**
 - Progressiivinen seulontatutkimus
 - 27 raskautta joissa AFLP
 - 81 raskautta joissa HELLP
 - Tulokset
 - 5/27 AFLP-raskaudesta MTP-mutaatio
 - 3 homotsygootteja G1528C
 - 2 yhdistelmäheterotsygoottia (G1528C + muu)
 - 1/81 HELLP-raskaudesta (äiti) heterotsygootti G1528C suhteen
 - Sikiöllä ei mutaatiota
 - Siis: jos AFLP niin riski että sikiöllä on LCHAD-puute on noin 20%

AFLP, histologia

- Mikrovesikulaarinen rasva-infiltraatio etenkin sentrilobulaarisilla alueilla
- Hepatosyyttien tumat solujen keskellä

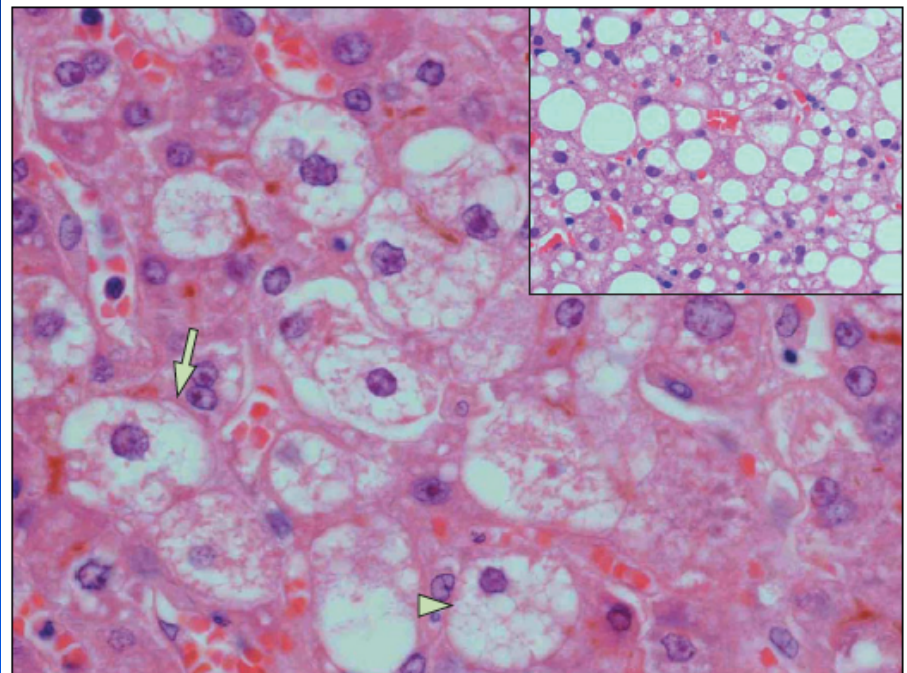
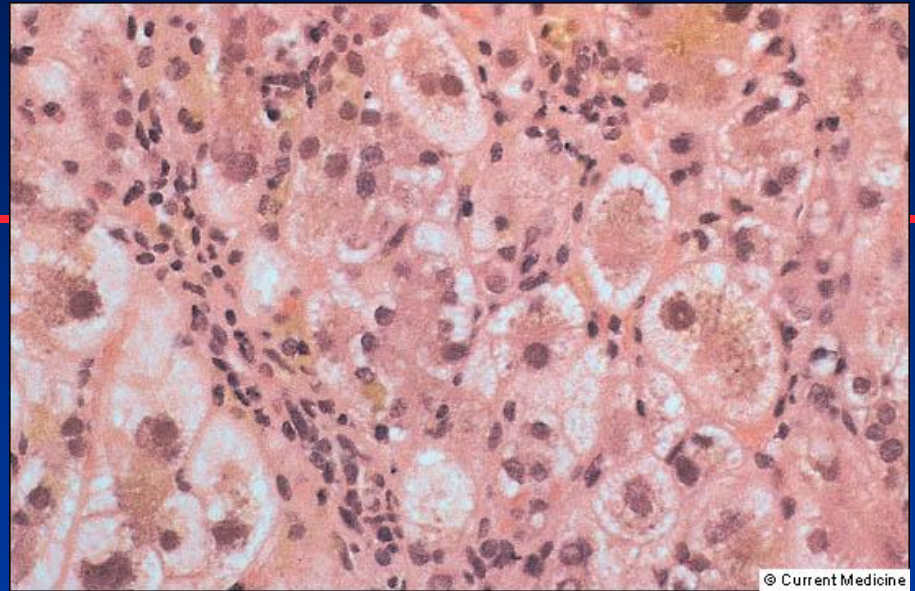


Figure 5: Acute fatty liver of pregnancy
Haematoxylin and eosin staining. Hepatocytes show a clear cytoplasm (arrow) or many minute vacuoles (arrowhead) consistent with steatosis. In the inset, the appearance of conventional macrosteatosis as seen in steato-hepatitis.

Erotusdiagnostiikkaa: ajoitus ja lab

Review

Liver disease in pregnancy

Lancet 2010; 375: 594–605

Deepak Joshi, Andra James, Alberto Quaglia, Rachel H Westbrook, Michael A Heneghan

	Trimester	Diagnostics
HG	1, 2	↑ Bilirubin (×4 ULN), ↑ ALT/AST (×2–4 ULN)
ICP	1, 2, 3	↑ Bilirubin (×6 ULN), ↑ ALT/AST (×6 ULN), ↑ bile acids
Pre-eclampsia	2, 3	↑ Bilirubin (×2–5 ULN), ↑ ALT/AST (×10–50 ULN), ↓ platelets
HELLP	2, 3	↑ ALT/AST (×10–20 ULN), ↑ LDH, ↓ platelets, ↑ uric acid
AFLP	2, 3	↑ Bilirubin (×6–8 ULN), ↑ ALT/AST (×5–10 ULN)—rarely >20

↑=increase. ↓=decrease. HG=hyperemesis gravidarum. ICP=intrahepatic cholestasis of pregnancy. HELLP=haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. AFLP=acute fatty liver of pregnancy. ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. LDH=lactate dehydrogenase. ULN=upper limit of normal.

Table 2: Characteristic timings and diagnostic laboratory features of liver diseases related to pregnancy

HELLP-oireyhtymä – raskauden vaikea komplikaatio

Jouni Ahonen ja Mika Nuutila | KATSAUS

Duodecim 2012;128:569–77

TAULUKKO 2. HELLP-oireyhtymän erotusdiagnostiikkaa.

	HELLP	HUS	TTP	AFLP
Hypertensio	85 %	80–90 %	20–75 %	50 %
Proteinuria	85 %	80–90 %	lisäksi hematuriaa	30–50 %
Kuume	ei	ei tiedossa	20–50 %	25–32 %
Pahoinvointi	40 %	usein	usein	50–80 %
Keltaisuus	5–10 %	harvoin	harvoin	40–90 %
Vatsakipu	60–80 %	usein	usein	35–50 %
Keskushermosto-oireet	40–60 %	ei tiedossa	60–70 %	30–40 %
Tyypillinen trombosyttimäärä	$> 20 \times 10^9/l$	$> 20 \times 10^9/l$	$\leq 20 \times 10^9/l$	$> 50 \times 10^9/l$
Hemolyysi	100 %	100 %	100 %	15–20 %
Anemia	$< 50 \%$	100 %	100 %	ei
DIK	$< 20 \%$	harvoin	harvoin	73 %
Hypoglykemia	harvoin	ei	ei	61 %
Heikentynyt munuaisfunktio	50 %	100 %	30 %	90–100 %
ALAT-pitoisuus suurentunut	100 %	lievästi	lievästi	100 %
LD	≥ 600	$> 1\,000$	$> 1\,000$	vaihteleva
ADAMTS-13	12–43 %	normaali	$< 5 \%$	normaali

AFLP = raskaudenaikainen akuutti rasvamaksa

DIK = disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia

ADAMTS-13 = von Willebrand -tekijän multimeereja pilkkova entsyymi
(Sibai 2009, Martin ym. 2006 ja Lattuada ym. 2003)

APŽVALGINIAI STRAIPSNIAI

Liver diseases unique to pregnancy

Jūratė Kondrackienė, Limas Kupčinskas

Department of Gastroenterology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Table 2. Diagnostic differences between AFLP and HELLP

Symptom	AFLP	HELLP
Parity	<u>Nulliparous, twins</u>	Multiparous, older
Jaundice	<u>Common</u>	Uncommon
Ammonia	<u>High</u>	Normal
Encephalopathy	+	–
Platelets	<u>Low – normal</u>	Low
Prothrombin time	<u>Prolonged</u>	Normal
APTT	<u>Prolonged</u>	Normal
Fibrinogen	<u>Low</u>	Normal or increased
Glucose	<u>Low</u>	Normal

Kuinka usein AFLP uusii?

- Teoreettinen riski 25% jos sikiö on LCHAD-mutaation suhteen homotsygootti tai yhdistelmäheterotsygootti
 - Vain muutamia uusintatapauksia kuvattu
 - Riski vaikea arvioida koska
 - Taustalla voi olla muita (tuntemattomia) syitä
 - Monet eivät halua uutta raskautta
 - Jos AFLP-potilaista 20% on LCHAD-tapauksia niin teoreettinen uusimisriski = $0.2 \times 0.25 = 0.05 = 5\%$

Potilastapaus, loppukommentit

- **Etiologiset tutkimukset**
 - Äidin vapaa karnitiini ja asyylikarnitiiniprofiili ∅
 - Tutkittu erikoislaboratoriossa Englannissa (Newcastle Upon Tyne Hospitals)
 - LCHAD-geenitesti HADHA-geenin valtamutaation (G1528C) suhteen äidillä ja molemmilla sikiöillä ∅
- **Jälkikeskustelu 5.9.2013**
 - Täysin toipunut somaattisesti
 - Poikkeavat laboratorioarvot normaalistuneet
 - Lopullinen diagnoosi?
 - Uusimisriski?

AFLP, eväät kotiin

- Raju ja hengenvaarallinen loppuraskauden maksatauti
- Erotusdiagnoosi voi olla pulmallinen
- Taustalla usein muttei aina LCHAD-mutaatio
 - Homotsygoottisena sikiössä
 - Heterotsygoottisena äidissä
- AFLP-tapauksissa ja epäillyissä suositellaan Glu474Gln-mutaation suhteen geenitestausta