

2019-03-25

Utredning av patologiska leverprover

Bakgrundsdocumentation



Svensk Gastroenterologisk Förenings arbetsgrupp

Innehåll

Förkortningar.....	3
Allmänt om referensvärden för leverprover.....	5
Intraindividuell variation av S-ALAT.....	5
Isolerad hyperbilirubinemi.....	7
Anamnes vid misstanke om leversjukdom.....	9
Fysikaliska fynd vid leversjukdom.....	10
Alkoholleversjukdom.....	12
Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).....	13
Virala hepatiter.....	15
Översikt.....	15
Hepatit A.....	16
Hepatit B.....	16
Hepatit C.....	19
Hepatit D.....	19
Hepatit E.....	20
Läkemedelsorsakad leverskada.....	21
Autoimmuna leversjukdomar.....	23
Autoimmun hepatit (AIH).....	23
Primär biliär kolangit (PBC).....	25
Primär skleroserande kolangit (PSC).....	26
Ärftliga metabola leversjukdomar.....	27
Hemokromatos.....	27
Alfa-1-antitrypsinbrist.....	28
Wilson's sjukdom.....	29
Vaskulära leversjukdomar.....	32
Ischemisk/hypoxisk leverskada.....	32
Budd-Chiaris syndrom.....	33
Portaventrombos.....	34
Gallstenssjukdom.....	36
Maligna leversjukdomar.....	37
Hepatocellulär cancer (HCC).....	37
Kolangiocellulär cancer.....	38
Ovanliga primära levermaligniteter.....	38

Fibrolamellär hepatocellulär cancer	38
Hepatisk epiteloid hemangioendoteliom (HEHE) och hemanigosarkom	39
Levermetastaser	39
Graviditetsrelaterade leversjukdomar	39
Hyperemesis gravidarum (HG)	39
Intrahepatisk kolestas under graviditet (ICP)	39
Preeklampsi (PE)	40
HELLP (Hemolysis, Elevated Liver tests, Low Platelet count)	40
Graviditetsrelaterad akut fettlever (AFLP)	40
Ärftliga kolestatiska leversjukdomar	41
Progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC)	41
Benign recidiverande intrahepatisk kolestas (BRIC)	41
Alagilles syndrom (arteriohepatisk dysplasi)	42
Porfyrier	42
Akut intermittent porfyri (AIP)	42
Porphyria variegata och Hereditär koproporfyri	43
Porphyria cutanea tarda (PCT)	43
Erythropoetisk protoporfyri (EPP)	44
Vanliga extrahepatiska sjukdomar som kan orsaka förhöjda leverprover	44
Ischemisk/hypoxisk leverskada	44
Leverpåverkan vid extrahepatiska infektioner	44
Hypertyreos	45
Hypotyreos	46
Samtidig förekomst av autoimmun tyreoidesjukdom och autoimmun leversjukdom	46
Celiaki	46

Förkortningar

AAT	Alfa-1-antitrypsin
ABCB4	ATP-binding cassette, sub-family B, member 4
ABCB8	ATP-binding cassette, sub-family B, member 8
AFLP	Acute fatty liver of pregnancy
AIH	Autoimmun hepatit
AIP	Akut intermittent porfyri
ALA	Aminolevulinic acid
ALAT	Alaninaminotransferas
ALP	Alkaliska fosfataser
AMA	Antikroppar mot mitokondrier
APC	Aktiverat Protein C
ATP7B	ATPase, Cu ⁺⁺ transporting, beta polypeptide
ATP8B1	ATPase, aminophospholipid transporter, class I, type 8B, member 1
BCS	Budd-Chiaris syndrom
BMI	Body Mass Index
BRIC	Benign recurrent intrahepatic cholestasis
CA	Carbohydrate antigen
CDT	Carbohydrate deficient transferrin
CEA	Carcinoembryonic antigen
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CMV	Cytomegalvirus
DILI	Drug-induced liver injury
DT	Datortomografi
EBV	Epstein-Barr virus
EPP	Erytropoetisk protoporfyri
ERC(P)	Endoskopisk retrograd kolangio(pankreato)grafi
GT	γ -glutamyltransferas
HAV	Hepatit A virus
Hb	Hemoglobin
HBcAg	Hepatitis B core antigen
HbeAg	Hepatitis B e antigen
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HBV	Hepatit B virus
HCC	Hepatocellulär cancer
HCV	Hepatit C virus
HDV	Hepatit D virus
HE	Hepatisk encefalopati
HEHE	Hepatisk epiteloid hemangioendoteliom
HELLP	Hemolysis, Elevated liver tests, Low platelet count
HEV	Hepatit E virus
HG	Hyperemesis gravidarum
HLA	Human leukocyte antigen
HSV	Herpes Simplex virus
IBD	Inflammatory bowel disease
ICP	Intrahepatic cholestasis of pregnancy
KF-ring	Kayser-Fleischer ring
LC1	Antikroppar mot liver cytosol antigen 1
LD	Laktatdehydrogenas
LKM-1	Antikroppar mot liver-kidney microsomal antigen

LPAC	Low phospholipid-associated cholelithiasis
MCV	Mean corpuscular volume
MRCP	Magnetresonanskolangiopankreatografi
MRP2	Multidrug resistance related protein 2
MRT	Magnetresonanstomografi
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis
NORIP	The Nordic Reference Interval Project
OATP1B1	Organic anion transporter protein 1B1
OATP1B3	Organic anion transporter protein 1B3
PAS	Periodic acid Schiff
PBC	Primär biliär kolangit
PBG	Porfobilinogen
PCT	Porphyria cutanea tarda
PE	Preeklampsi
PEth	Fosfatidyletanol
PFIC	Progressive familial intrahepatic cholestasis
PTC	Perkutan transhepatisk kolangiografi
PVT	Portaventrombos
PSC	Primär skleroserande kolangit
SLA	Antikroppar mot soluble liver antigen/liver pancreas
SMA	Antikroppar mot glatt muskel
TNF	Tumour necrosis factor
UDP-GT	Uridindifosfoglukoronat-glukoronyltransferas
ULN	Upper limit of normal
UPGD	Uroporfyrinogendekarboxylas
VOD	Veno-occlusive disease
VZV	Varicella Zoster virus

Allmänt om referensvärden för leverprover

Ett referensintervall för en kliniskt kemisk analys inkluderar 95 procent av en referenspopulations resultat. Nuvarande referensvärden togs i bruk år 2004 och är resultatet av ett projekt (NORIP) vars syfte var att ta fram gemensamma nordiska referensintervall för de vanligaste kemiska och hematologiska analyserna för att minska risker för missförstånd och underlätta kliniskt samarbete. Referenspopulationen utgjordes av 3000 personer som uppfyllde specificerade kriterier. För ALP infördes en ny analysmetod vilket innebar ett betydligt lägre referensintervall jämfört med tidigare. Det övre referensvärdet för ALAT ökade trots att metoden för bestämning av enzymaktiviteten var oförändrad. Referensvärdet är nu betydligt högre i Norden jämfört med i många andra länder. Man spekulerade i att detta kan betingas av en ökad alkoholkonsumtion under de senaste decennierna och att selektionen av referenspersonerna inte specifikt exkluderade individer med hög kronisk alkoholkonsumtion. Emellertid har man tidigare visat att huvudsakligen andra faktorer än alkoholkonsumtionen i referenspopulationen påverkar referensintervallet för ALAT. Exempelvis vidtogs i NORIP inga åtgärder för att exkludera eller minimera risken för vanliga leversjukdomar som hepatit C och NAFLD bland referenspersonerna. I en koreansk studie visades att 95:e percentilen för S-ALAT bland individer med normal leverhistologi var betydligt lägre (0,53 $\mu\text{kat/L}$ för män och 0,41 $\mu\text{kat/L}$ för kvinnor; 1 $\mu\text{kat/L}$ =60 U/L) än de värden som används i Norden (1,1 $\mu\text{kat/L}$ för män och 0,75 $\mu\text{kat/L}$ för kvinnor). De nordiska referensvärdena för leverprover, i synnerhet för transaminaser, kan inte säkert betraktas som normalvärden. I bedömningen av S-ALAT hos en enskild individ bör man också beakta att S-ALAT även hos personer med normal leverhistologi är, förutom till manligt kön, positivt korrelerat till BMI, ålder, P-Glukos och P-Kolesterol. Trots extensiv utredning inkluderande leverbiopsi föreligger ibland inga leverrelaterade avvikelser. Vid uppföljning efter i medel ca 7,5 år av patienter med förhöjda leverenzymmer och normal leverhistologi sågs normalisering av leverproverna utan utveckling av leversjukdom hos 21 %, fortsatt oförklarad stegring utan tecken till leversjukdom hos 53 % och utveckling av steatos hos 16 %. Hos 4 % sågs tecken till alkoholöverkonsumtion och ytterligare 4 % utvecklade autoimmun leversjukdom.

Referenser

- Rustad P, Felding P, Franzson L, Kairisto V, Lahti A, Mårtensson A, Hyltoft Petersen P, Simonsson P, Steensland H, Uldall A. The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:271 – 84.
- Strømme JH, Rustad P, Steensland H, Theodorsen L, Urdal P. Reference intervals for eight enzymes in blood of adult females and males measured in accordance with the International Federation of Clinical Chemistry reference system at 37°C: part of the Nordic Reference Interval Project. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 371 – 84
- Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, Sansonetti N, Opolon P. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. *MULTIVIRC Group. Hepatology* 1998;27:1213-9.
- Dutta A, Saha C, Johnson CS, Chalasani N. Variability in the upper limit of normal for serum alanine aminotransferase levels: a statewide study. *Hepatology* 2009;50:1957-62.
- Lee JK, Shim JH, Lee HC, Lee SH, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology* 2010;51:1577-83.
- Strasser M, Stadlmayr A, Haufe H, Stickel F, Ferenci P, Patsch W, Feldman A, Weghuber D, Datz C, Aigner E. Natural course of subjects with elevated liver tests and normal liver histology. *Liver Int.* 2016;36:119-25

Intraindividuell variation av S-ALAT

S-ALAT och S-ASAT är de analyser som är mest använda för att påvisa hepatocellulär skada. Höga halter av ASAT finns förutom i levern även i skelett- och hjärtmuskulatur samt i erythrocyter. S-ALAT är således det mest leverspecifika av de bägge transaminaserna och ingår inte sällan som enda leverprov i exempelvis hälsokontroller.

Lätt förhöjt S-ALAT är ett vanligt fynd och har rapporterats förekomma hos 5,9 % av amerikanerna. Några aktuella uppgifter om förekomsten i Sverige finns inte men den är sannolikt lägre, i synnerhet eftersom referensvärdet hos oss är högre jämfört med det som används av de flesta laboratorier i USA.

Rutinmässigt brukar man ta om proverna när resultatet av en kliniskt kemisk analys är lätt avvikande, ofta med den undermedvetna förhoppningen om att det rör sig om en metodologisk orsak till det avvikande resultatet. Emellertid har man visat att det inte föreligger några kliniskt signifikanta skillnader när man exempelvis ber olika laboratorier analysera ett referensprov för S-ALAT. Trots detta är det välkänt att man vid upprepade provtagning hos samma individ får olika resultat för S-ALAT. I en amerikansk studie hade 31 % av de som initialt hade S-ALAT överstigande referensområdet ett värde som låg inom referensområdet när provtagningen upprepades drygt två veckor senare. Över 95 % av dem som initialt hade S-ALAT inom referensområdet hade det även vid den upprepade provtagningen vilket tyder på att det är betydligt vanligare att S-ALAT intermittent är förhöjt än att det intermittent uppvisar låga nivåer. Vid upprepade provtagning under 7 månader sågs väsentligen samma resultat dvs. att ca en tredjedel av individerna vars S-ALAT initialt är förhöjt uppvisar ett värde inom referensområdet vid upprepade provtagningar.

Individerna som ingick i studierna ovan fick bl a redogöra för kontinuerligt eller intermittent intag av läkemedel. Det fanns inga belägg för att de varierande nivåerna av S-ALAT orsakades av läkemedel. Det har spekulerats att intermittent förhöjt S-ALAT skulle avspegla variationer i alkoholkonsumtionen över tid. Det synes dock osannolikt att (över)konsumtion av alkohol under några veckor till månader kan förklara förhöjt S-ALAT. I en studie där åtta män fick dricka 63 g alkohol per dag under 5 veckor uppvisade ingen förhöjt S-ALAT. Inte heller en måttlig daglig vinkonsumtion (16-33 g alkohol per dag) under tre månader kunde associeras med förhöjt S-ALAT i en prospektiv randomiserad studie. En sannolik orsak till att S-ALAT varierar är att intaget av energiinnehållande näringsämnen kan uppvisa variationer över tid hos många individer. Ökat intag av kalorier är associerat med ökade nivåer av S-ALAT, som i många fall kan överstiga referensvärdet. Intag av föda kan också vara förklaringen bakom det faktum att S-ALAT är som lägst innan uppvaknandet och som högst under kvällen såväl hos friska som hos patienter med levercirros.

Sammanfattningsvis är det rimligt att vid lätt förhöjda transaminaser ta om proverna. I de fall transaminaserna vid omkontroll är inom referensområdet kan man avstå från vidare utredning om anamnes och fysikalisk undersökning inte talar för leversjukdom.

Referenser

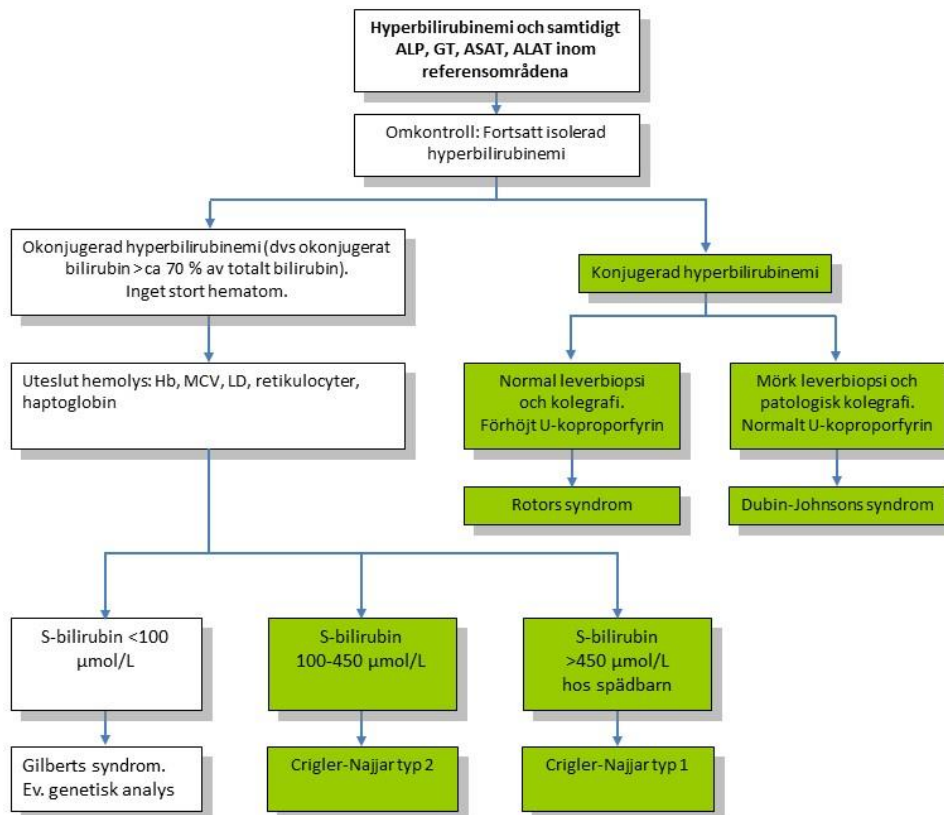
- Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:76-82.
- Dutta A, Saha C, Johnson CS, Chalasani N. Variability in the upper limit of normal for serum alanine aminotransferase levels: a statewide study. *Hepatology* 2009;50:1957-62.
- Lazo M, Selvin E, Clark JM. Brief communication: clinical implications of short-term variability in liver function test results *Ann Intern Med.* 2008;148:348-52.
- Friedman LS, Dienstag JL, Watkins E, Hinkle CA, Spiers JA, Rieder SV, Huggins CE. Evaluation of blood donors with elevated serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med.* 1987;107:137-44.
- Belfrage P, Berg B, Cronholm T, Elmqvist D, Hägerstrand I, Johansson B, Nilsson-Ehle P, Nordén G, Sjövall J, Wiebe T. Prolonged administration of ethanol to young, healthy volunteers: effects on biochemical, morphological and neurophysiological parameters. *Acta Med Scand Suppl.* 1973;552:1-44.
- Kechagias S, Zanjani S, Gjellan S, Leinhard OD, Kihlberg J, Smedby Ö, Johansson L, Kullberg J, Ahlström H, Lindström T, Nyström FH. Effects of moderate red wine consumption on liver fat and blood lipids: a prospective randomized study. *Ann Med.* 2011;43:545-54.
- Kechagias S, Ernersson Å, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindström T, Nyström FH. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut.* 2008;57:649-54.
- Rivera-Coll A, Fuentes-Arderiu X, Diez-Noguera A. Circadian rhythms of serum concentrations of 12 enzymes of clinical interest. *Chronobiol Int* 1993;10:190-200.
- Córdoba J, O'Riordan K, Dupuis J, Borensztajn J, Blei AT. Diurnal variation of serum alanine transaminase activity in chronic liver disease. *Hepatology* 1998;28:1724-5.

Isolerad hyperbilirubinemi

Bilirubin bildas vid nedbrytningen av hemoglobin och andra hemproteiner i det retikuloendoteliala systemet, främst i mjälten. Bilirubin är olösligt i plasma och transporteras bundet till albumin till levern. I levercellerna konjugeras det till glukuronsyra. Denna process, som katalyseras av enzymet glukuronyltransferas (UDP-GT), är det hastighetsbegränsande steget i hela bilirubinmetabolismen. Konjugerat bilirubin är vattenlösligt och kan som sådant utsöndras till gallan. Förhöjt S-bilirubin kan orsakas av förhöjd produktion (t ex vid hemolys) eller nedsatt elimination (t ex vid lever- eller gallvägssjukdomar). Förhöjt S-bilirubin kan även ses vid resorption av större hematom, vid sepsis, hjärtsvikt eller posttraumatiskt. Även efter ett par dagars fasta kan en två-trefaldig stegring av S-bilirubin ses. Inom normalgränsen är ca 96 % av bilirubin i plasma okonjugerat. Vid lever- eller gallvägssjukdom som orsak till förhöjt bilirubin är merparten av S-bilirubin konjugerat. Isolerad hyperbilirubinemi ses i sällsynta fall i samband med DILI (sid. 21) eller vid sepsis (sid.44). Isolerad hyperbilirubinemi, dvs. bilirubinstegring men i övrigt normala leverprover, orsakas, i frånvaro av hemolys, hos vuxna i regel av Gilberts syndrom. Detta är ett autosomt recessivt tillstånd, som förekommer hos ca 2-5 % av befolkningen. Vid Gilberts syndrom är merparten (> ca 70 %) av S-bilirubin okonjugerat vilket orsakas av nedsatt aktivitet av UDP-GT i hepatocyterna. Bilirubinvärdena fluktuerar och kan intermittent stiga till 100 µmol/L vid t ex fasta, feber och fysisk ansträngning. Vanligast är S-bilirubin < 50 µmol/L. Förutom intermittent lätt ikterus är personer med Gilberts syndrom symtomfria och friska. Diagnosen är vanligtvis enkel att ställa (okonjugerad hyperbilirubinemi i frånvaro av hemolys) . Genetisk analys finns och kan användas vid tveksamhet. Hyperbilirubinemin som kan ses vid resorption av större hematom är också okonjugerat. Sällsynta svåra former av isolerad okonjugerad hyperbilirubinemi, som också orsakas av defekter i UDP-GT, är Crigler-Najjars syndrom typ 1 och 2. Typ 1 diagnostiseras hos nyfödda eftersom det leder till kärnikterus medan typ 2 är mildare. Isolerad konjugerad hyperbilirubinemi kan orsakas av de autosomt recessiva tillstånden Dubin-Johnsons syndrom och Rotors syndrom. Tillstånden är ytterst sällsynta i Sverige. Vid Dubin-Johnsons syndrom, som orsakas av nedsatt funktion i transportproteinet MRP2 och främst förekommer hos sefardiska judar, kan attacker av smärta under höger arcus förekomma. Leverparenkymet vid Dubin-Johnsons syndrom är mörkt pga. av ansamling av intracellulärt pigment i hepatocyterna och man ser ingen utsöndring av kontrast i gallvägarna vid intravenös kolegrafi. Vid Rotors syndrom, som orsakas av nedsatt funktion i transportproteinerna OATP1B1 och OATP1B3, är leverparenkymet normalfärgat och gallblåsan visualiseras vid intravenös kolegrafi. Ett sätt att utan leverbiopsi särskilja tillstånden är att analysera U-koproporfyryn, som vid Rotors syndrom är förhöjt 250–500 % medan koncentrationen är normal vid Dubin-Johnsons syndrom. Tillstånden kräver ingen behandling. Nedan föreslås en algoritm för utredning av isolerad hyperbilirubinemi.

Referenser

Fabris L, Cadamuro M, Okolicsanyi L. The patient with isolated hyperbilirubinemia. Dig Liver Dis 2009;41:375-81.



Arbetsgruppens förslag till vilka diagnostiska åtgärder som bör utföras och vilka sannolika eller verifierade diagnoser som bör handläggas vid sjukhusbaserade kliniker visas i algoritmerna som färgade rutor. Vita rutor betecknar utredningssteg som i första hand bör genomföras inom primärvården.

Anamnes vid misstanke om leversjukdom

Vanligen uppstår misstanke om leversjukdom efter det att kliniskt kemiska analyser, s.k. leverprover, befunnits vara avvikande. Inte sällan har proverna analyserats utan att specifik misstanke om leversjukdom förelagat. Symtom och tecken på leversjukdom är ofta vaga och allmänna och det finns därför skäl att analysera leverprover vid många konsultationer. Även om laboratorieprover intar en central plats vid diagnostik av leversjukdomar ska anamnesen inte underskattas. I många fall kan anamnes och klinisk undersökning påvisa orsaken till de förhöjda leverproverna. Ytterligare ett skäl till att betona vikten av anamnes och status är att kliniskt signifikant leversjukdom kan föreligga trots att leverproverna är inom referensområdet, i synnerhet eftersom vi i Sverige har höga övre referensvärden för S-ALAT (se sid. 5).

Nedanstående kort beskrivna symtom kan föranleda misstanke på leversjukdom. Anamnestiska uppgifter tydande på dekomensation (ikterus, ascites, gastrointestinal blödning och encefalopati) ska också efterfrågas.

Trötthet är ett mycket vagt och vanligt besvär som många friska har men det anses vara överrepresenterat bland individer med leversjukdom. I vissa studier rapporteras trötthet hos upp till 40 % av dem med kronisk leversjukdom. Trötthet kan dominera symtomatologin särskilt vid primär biliär kolangit (PBC) och vid hepatit C.

Aptitlöshet, illamående och kräkningar anges vanligt vid alkoholleversjukdom, akut virushepatit, aktiv autoimmun hepatit (AIH), PBC, kryptogen cirros och ses ofta vid leverskada sekundärt till läkemedel (drug-induced liver injury; DILI).

Buksmärten, som uppträder plötsligt under höger revbensbåge med senare tillkomst av patologiska leverprover, skall i första hand misstänkas orsakas av akut gallvägsocklusion. Om utredning inte kan påvisa detta får man fundera kring andra orsaker såsom rupturerad levercysta, leverinfarkt, Budd-Chiaris syndrom eller, hos gravida, som del i preeklampsi-eklampsi, HELLP (Hemolysis, Elevated Liver tests, Low Platelet count) eller acute fatty liver of pregnancy.

Långsamt insättande smärta under höger revbensbåge kan vara förenligt med svullen lever som vid akut hepatit (virus, alkohol eller läkemedelsorsakad) men även med tumör, abscess eller cystor i levern.

Feber är även det ett ospecifikt symtom men tillsammans med obehag kring höger revbensbåge kan det tala för kolangit, abscess, alkoholhepatit eller aktiv AIH.

Klåda är vanligt vid avancerad cirros eller kolestatisk sjukdom men kan också ses tidigt vid PBC då den ofta debuterar långt före ikterus. Klådan kan variera över tid men är oftast mest uttalad nattetid. Patienterna har ofta rivmärken och klagar mest över besvär i handflator och fotsulor. Genesen till klådan är oklar men värt att nämna är att det inte finns någon korrelation mellan graden av klåda och bilirubin i serum.

Diarré vid leversjukdom är inte ovanligt vid primär skleroserande kolangit (PSC) med samtidig inflammatorisk tarmsjukdom. Även vid obehandlad celiaki med leverpåverkan kan diarré vara ett framträdande symtom liksom hos patienter med pankreasinsufficiens och leverpåverkan sekundärt till alkoholöverkonsumtion.

Ikterus och hur den debuterar är på många sjukhus en vattendelare för vilken specialitet som handlägger patienten. Är debuten smygande utan andra overta tecken på leversjukdom, s.k. tyst ikterus, handläggs patienten ofta initialt med inriktning på misstanke om malignitet i lever, gallvägar

eller pankreas. I dessa fall sker utredning i många fall enligt riktlinjer i standardiserade vårdförlopp (SVF). Ibland kan orsaken vara läkemedelsbiverkan eller en annan kronisk leversjukdom med akutisering.

Debuterar ikterus tillsammans med feber och svår sjukdomskänsla talar det mer för infektiös genes särskilt om det finns intravenöst missbruk eller nyliga utlandsresor i anamnesen. Även AIH kan debutera med liknande klinisk bild.

I de fall patienten söker med tydliga leverstigmata blir anamnesen mer fokuserad kring vad som kan orsaka leversjukdomen.

Talar bilden för kronisk leversjukdom bör man fundera kring:

- Har patienten fått blodtransfusion före början av 1990 talet? (hepatit C?)
- Finns tidigare (även enstaka injektioner) intravenöst missbruk? (hepatit B? hepatit C?)
- Tatueringar? (hepatit B? hepatit C?)
- Utlandsresor och vaccinationer? (hepatit A-E?)
- Har patienten tidigare varit övergående ikterisk? (gallstenssjukdom? viral hepatit?)
- Har patienten intagit partydroger?
- Aktuella och tidigare läkemedel?
- Aktuella och tidigare naturläkemedel/kosttillskott?
- Alkoholanamnes
- Mental förändring talande för leverencefalopati?
- Tidigare maligniteter eller autoimmuna sjukdomar?

Vid akut leversjukdom måste ovanstående efterfrågas men ytterligare fokusera på tiden närmast innan symtomdebut. Är patienten gravid? Har paracetamol intagits? Har man ätit egenplockad svamp eller tagit droger? Finns det ett kroniskt bärarskap av hepatit? Ofta föreligger behov av att snabbt få ett grepp om det sociala nätverket, arbete samt omfattning av ett eventuellt missbruk för att snabbt kunna ta ställning till om det alls är motiverat att remittera patienten till nationellt levercentrum inför eventuell akut levertransplantation. Viktigt är också att överväga om den akuta situationen är del i försämring av en kronisk underliggande leversjukdom.

Fysikaliska fynd vid leversjukdom

Vid somatiskt status finns vissa tecken som starkt talar för leversjukdom medan andra är svagare associerade. Nedan anges några välkända tecken på leversjukdom.

Ikterus syns i sclerae vid S-bilirubin 30-50 $\mu\text{mol/L}$ och blir klart synlig i huden när S-bilirubin överstiger 50-70 $\mu\text{mol/L}$.

Spider naevi, arteriella ytliga kärl lokaliserade i övre kroppshalvan, kan tala för leversjukdom men är inte specifika och kan ses vid t ex graviditet, hypertyreos och reumatiska sjukdomar samt hos barn. De kan emellertid vara ett tecken på mer uttalad leverfunktionsnedsättning, i synnerhet när andra fynd i status också talar för leversjukdom.

Caput medusae, dilaterade vener på bukväggen, talar för förekomst av portal hypertension, som oftast orsakas av cirros.

Palmarerytem, rodnad i handflatorna. Oftast ses uppkläring centralt, dvs. rodnaden är lokaliserad tenart och hypotenart. Palmarerytem kan även ses hos friska, vid reumatoid artrit, graviditet och hypertyreos.

Cirrosnaglar. Vita naglar (leukonyki) och naglar som är bleka proximalt och mer mörkt rodnade distalt (half-and-half nail syndrome).

Hepatomegali, svårvärderat fynd vid somatisk undersökning men kan vara tydlig vid avbildande undersökningar (ultraljud, DT, MRT). Kan tala för alkoholleversjukdom, PBC, NAFLD, cystlever och malignitet.

Splenomegali. Mjälten kan normalt inte palperas hos friska. En palpabel mjälte kan tala för hematologisk malignitet eller portal hypertension. Splenomegalin är tydligare vid avbildande undersökningar än vid somatisk undersökning.

Ascites, dvs. vätska i bukhålan, påvisas som perkutorisk dämpning i flankerna. Dämpningen förskjuts om patienten byter läge i liggande. Vid mer utspänd ascites kan vågslag vid perkussion påvisas och tydlig grodbuk framträda vid inspektion. Vid mindre mängder ascites är den fysikaliska diagnostiken osäker men ultraljudsundersökning av buken påvisar även små mängder. Ascites kan, förutom av leversjukdom orsakas av maligna sjukdomar, oftast gynekologiska, samt av njur- och hjärtsjukdomar.

Leverencefalopati (hepatisk encefalopati; HE) är benämningen på en leverorsakad ospecifik kognitiv funktionsnedsättning och/eller medvetanderubbning. Speciellt framtagna psykometriska test eller test som mäter reaktionstiden kan användas i diagnostiken och för att följa tillståndets svårighetsgrad.

Indelning av HE baseras på etiologin (typ) och svårighetsgraden.

Etiologi

Typ A: Akut leversvikt

Typ B: Portosystemisk shuntning

Typ C: Cirros

Svårighetsgrad

Minimal hepatisk encefalopati (MHE): Subkliniska förändringar som detekteras med psykometriska eller elektrofysiologiska tester.

Grad 1: Koncentrationssvårigheter, personlighetsförändring, sömnrubbning, trötthet. Oftast lätta förändringar som endast anhöriga noterar.

Grad 2: Desorientering, slöhet men helt väckbar.

Grad 3: Somnolent men reagerar på smärta. Ev. agitation.

Grad 4: Koma, ingen reaktion på smärtstimuli.

I engelskspråkig litteratur kallas MHE och grad 1 HE gemensamt för covert HE, medan HE grad 2-4 benämns overt HE.

Asterixis (flapping tremor), oregelbundna ryckningar som ses bäst vid extenderade händer med spretande av fingrarna. Kan också vara tydlig som ryckningar i tungan. Ses vid leverencefalopati grad 1-3.

Foetor hepaticus, en speciell frän lukt som ofta känns vid grav leversjukdom.

Kayser-Fleischer ring, brunfärgad ring i corneas yttre rand. Påvisas i tidiga stadier med spaltlampa innan den blir synlig för blotta ögat. Orsakas av kopparinlagring och talar starkt för Wilsons sjukdom.

Alkohollevversjukdom

Epidemiologi: Sambandet mellan total alkoholkonsumtion i ett land och förekomsten av alkohollevversjukdom är klart visat. Konsumtionen i Sverige ökade starkt under första decenniet av 2000-talet, vilket har avspeglats i ökad leverrelaterad mortalitet. Slutenvårdsincidensen av leverrelaterad sjukdom är ca 20 per 100 000 invånare och år medan mortaliteten är ca 10 per 100 000 invånare och år.

Den individuella variationen i hur mycket alkohol man kan konsumera innan leverskada uppkommer är stor. Kvinnor kan utveckla leverskada av mindre total mängd alkohol än män, bl a kroppsvikt och kroppssammansättning spelar in. Det har visats att en genomsnittlig konsumtion av ca 80 g alkohol per dag för män och 40 g per dag för kvinnor krävs för att alkohollevvercirros skall utvecklas. Lägre doser kan dock vara tillräckliga vid förekomst av andra skadliga faktorer. Gräns för måttlig alkoholkonsumtion i studier har satts vid 30 g/dag för män och 20 g/dag för kvinnor. Dessa gränser har föreslagits av European Association for the Study of the Liver för att skilja alkoholorsakad steatos från icke-alkholorsakad steatos.

Mer praktiskt kan man använda termen standardglas eller enhet alkohol, där en enhet/standardglas motsvarar 33 cl starköl, 15 cl vin eller 4 cl sprit (ca 12 g alkohol). Här är 9 enheter per vecka för kvinnor och 14 enheter för män gränsen för så kallat riskbruk, en term som ger en bredare bild av problematiken, innefattande inte bara risk för somatisk skada utan även för utveckling av beroende.

Patogenes: Enzymet alkoholdehydrogenas bryter ned alkohol till acetaldehyd, som är toxiskt för hepatocyterna. CYP2E1 bryter också ned alkohol under bildning av reaktiva metaboliter som bidrar till skadeeffekten. Genetiska skillnader i aktivitet hos bl.a dessa enzymssystem kan förklara en del skillnader i individuell känslighet för toxicitet av alkohol.

Symtom och kliniska fynd: Fyra olika kliniska bilder av alkohollevversjukdom ses. Initialt uppkommer steatos, som är reversibel om konsumtionen upphör. Vid fortsatt konsumtion tillkommer fibros av pericellulär natur, vilket efter 10-20 år kan resultera i cirros. När som helst under förloppet, men mest vid cirros, kan akut toxisk inflammation uppkomma, alkoholhepatit.

Trots frånvaro av statusmässigt eller radiologiskt påvisbar leverskada kan en person med hög alkoholkonsumtion ha lätt till måttligt förhöjda transaminaser, vanligen med övervikt för S-ASAT. Högre S-ASAT än S-ALAT kan också ses vid leversjukdomar av annan etiologi än alkohol, speciellt vid utvecklad cirros. En kvot S-ASAT/S-ALAT > 2 talar emellertid starkt för alkoholorsak. S-GT och/eller S-ALP är ofta förhöjda, ibland uttalat.

De initiala stadierna av leversjukdomen är oftast symtomfria men med ökande grad av portalhypertension kan symtom utvecklas i form av ascites, esofagusvaricer, leverencefalopati eller hepatocellulär cancer. Tidigare i förloppet kan alkohol och beroendesjukdomen i sig ge andra somatiska symtom.

Alkoholhepatit kan ha varierande förlopp från subkliniskt till fulminant leversvikt, som är förknippad med mycket hög mortalitet (30-75 %). I svåra fall av alkoholhepatit ses uttalad bilirubinstegring, lätta till moderata transaminasstegringar, leukocytos med neutrofilie och feber.

Alkoholmarkörer: För att säkerställa att orsaken till leversjukdomen är alkohol kan man använda sig av två kliniskt kemiska analyser. Sensitiviteten är dock inte fullständig varför alkohollevversjukdom kan föreligga trots värden inom referensområdet.

Fosfatidyletanol (PEth), bildas bara när fosfolipiden fosfatidylkolin bryts ned i närvaro av etanol. PEth är därför specifikt för alkoholintag. Halveringstiden är 4 dygn, och testet återspeglar alkoholkonsumtionen de senaste veckorna. Enstaka konsumtionstillfällen orsakar inte förhöjda värden. Testet är även kvantitativt och ökar med intagen mängd etanol, dock med individuell variation.

S-CDT (kolhydratfattigt transferrin) ökar vid kroniskt alkoholbruk. Ett genomsnittligt intag av 40 g alkohol per dag i några veckor anges ge förhöjda nivåer hos många men inte alla. Graviditet kan ge falskt höga utfall speciellt i tredje trimestern. Ovanliga genetiska varianter kan omöjliggöra tolkning och icke-alkoholorsakad leversjukdom kan ibland orsaka förhöjda värden och försvåra tolkningen.

Behandling: Avhållsamhet från alkoholintag är hörnstenen i behandlingen. Kan inte detta uppnås kan viss förbättring ses efter reduktion av intaget. Vid svår leversjukdom trots långvarig stabil alkoholfrihet kan levertransplantation utföras.

Alkoholhepatit kan i svåra fall behandlas med prednisolon, 40 mg per dag i 4 veckor, vilket dock medför risk för bl a sepsis och diabetes. Enteral nutrition har också visats ha effekt vid alkoholhepatit, varför denna behandling alltid bör ges. [Glasgow Alcoholic Hepatitis Score \(GAHS\)](#) ≥ 9 p eller [MELD score](#) ≥ 21 indikerar dålig prognos och kan urskilja vem som kan ha nytta av behandling med prednisolon. Lille-score, som baseras på parametrar vid inkomst till sjukhus samt efter sju dagar, visar också om respons på behandling föreligger. Det är dessutom ett prognostiskt verktyg som kan användas för att avgöra om steroidbehandling bör fortsättas efter första veckan.

Att spåra och behandla alkoholleversjukdom tidigt i förloppet, då ofta bara patologiska leverprover ses och komplikationer inte har utvecklats, är önskvärt. I diagnostiken är anamnes viktigast. I tidiga stadier kan transaminaser avspegla förloppet, men denna möjlighet avtar med ökande grad av cirros. Funktionsprover (bilirubin, PK, albumin) kommer då bättre att avspegla situationen än transaminaser.

Vid steatos är skadan reversibel. Har fibros utvecklats minskar reversibiliteten. Avtar eller upphör alkoholkonsumtionen under denna tid kan viss förbättring av fibros ske, men framför allt kan leverfunktionen förbättras avsevärt. Detta är en viktig anledning till att patienter med svår alkoholleverskada och pågående alkoholkonsumtion inte levertransplanteras idag. Uppnås alkoholfrihet behövs ofta inte transplantation.

Referenser

- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154-81.
- O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ and the Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307-28.
- Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174-9.
- Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-8.
- Isaksson A, Walther L, Alling C, Hansson T. Fosfatidyletanol i blod (B-PEth) – ny markör för alkoholmissbruk. *Läkartidningen* 2009;106:1094-8.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

Bakgrund: Ur klinisk synvinkel anses leversteatos föreligga när inlagring av fett påvisas vid granskning av leverbiopsi eller då man med avbildande tekniker, vanligtvis ultraljud eller datortomografi, påvisat fynd förenliga med fettinlagring i levern. Fettlever har länge förknippats med överförbrukning av alkohol men år 1980 myntades begreppet *non-alcoholic steatohepatitis (NASH)*, för att beskriva inlagring av fett i kombination med förekomst av inflammation i levern hos individer som var absolutister. Den övergripande termen för denna typ av leverförfettning, är *non-alcoholic fatty liver*

disease (NAFLD). Den enklaste formen av NAFLD är enbart steatos. När leverfibros, leverinflammation eller hepatocellulär degeneration har tillkommit talar man om NASH, ett tillstånd som har potential att progrediera till cirros, vilket är slutstadiet av NAFLD.

Epidemiologi: Prevalensen av NAFLD i Sverige är okänd. Epidemiologiska studier från andra delar av världen har visat att förekomsten av NAFLD är 20-30 %.

Etiologi: NAFLD har ett mycket nära samband med det metabola syndromet och andra sjukdomar som kan relateras till detta. Den gemensamma patofysiologiska nämnaren tycks utgöras av insulinresistens, ett tillstånd som medför ökat inflöde av fettsyror till levern från fettväven men också en ökad syntes av fettsyror i och en minskad utsöndring från levern. Ansamling av fett i levercellerna anses vara ett godartat och reversibelt tillstånd hos de flesta. Varför vissa individer utvecklar inflammation och tilltagande fibros, d v s NASH, är inte klarlagt.

Symtom och kliniska fynd

- De flesta patienter med NAFLD är **asymtomatiska** utan förekomst av kliniska fynd som tyder på leversjukdom.
- **Hepatomegali** anges förekomma hos cirka 75 % men kan vara svår att påvisa i status eftersom förekomsten av bukfetma också är hög. Vid uttalad leverförstoring kan en obehagskänsla i buken övre högra del uppkomma.
- **Laboratorieprover**
 - Majoriteten (ca 70 %) av personer med NAFLD har levervärden inom referensområdet.
 - NAFLD är den vanligaste orsaken till lätt till måttligt förhöjda transaminaser i befolkningen.
 - Lätt till måttligt förhöjda transaminaser är den vanligaste orsaken till att patienter med NAFLD identifieras. Till skillnad från vad som är fallet vid alkohollevversjukdom är S-ALAT oftast högre än S-ASAT. Nivåerna korrelerar inte till den histologiska svårighetsgraden av NAFLD och vid uppföljningsstudier påvisas ofta sjunkande transaminaser trots att sjukdomen histologiskt progredierar.
 - Förhöjt GT är inte ovanligt och i mindre utsträckning även förhöjt ALP. Nivåerna är i regel lägre än vid alkoholinducerad leverförfettning. - Lätt till måttligt förhöjt ferritin är vanligt förekommande vid NAFLD.
 - Förhöjda värden av bilirubin och PK samt låga värden för albumin och trombocyter talar för utveckling av cirros.
- **Fynd vid avbildande undersökning** är ett annat vanligt sätt att identifiera patienter med NAFLD. - Ultraljudsundersökning kan påvisa förhöjd ekogenicitet i levern vid fettinfiltration. Vid lätt leversteatos kan den sonografiska bilden dock vara normal. Vid datortomografi kan steatos ses som lägre densitet i leverparenkymet.

Differentialdiagnoser:

Vid påvisad leversteatos är alkoholöverkonsumtion den viktigaste differentialdiagnosen till NAFLD. Övriga differentialdiagnoser som bör övervägas är: läkemedelsinducerad steatos (glukokortikoider, östrogen, tamoxifen, amiodaron, metotrexat, tetracykliner, valproat), hepatit C, hypotyreoos, celiaki och Wilsons sjukdom.

Leverbiopsi genomförs om:

1. andra leversjukdomar inte kan uteslutas t ex autoimmuna leversjukdomar vid förekomst av autoantikroppar, eller hemokromatos vid förhöjda värden för transferrinmättnad och ferritin.

2. hög risk för prognostiskt ogynnsamma histologiska förändringar, framför allt avancerad leverfibros, finns. Erhålls resultatet $< 1,3$ om patienten är < 65 år eller $< 2,0$ om patienten är ≥ 65 år med [FIB-4](#) resp. $< -1,455$ om patienten är < 65 år eller $< 0,12$ om patienten är ≥ 65 år med [NAFLD fibrosis score](#) är sannolikheten för höggradig leverfibros/levercirros låg varför man kan avstå från leverbiopsi. Vid högre värden kan man remittera patienten till klinik som har tillgång till transient elastografi (Fibroscan). Vid resultat $< 7,9$ kPa är sannolikheten för höggradig leverfibros/levercirros låg varför man kan avstå från leverbiopsi. Histologiskt kan man inte särskilja NAFLD från alkoholinducerad leversjukdom och det finns således inget skäl att göra leverbiopsi på denna indikation.

Behandling: För överviktiga patienter med NAFLD rekommenderas viktnedgång. Reduktion av leverförfettning och transaminasvärden, ofta i kombination med förbättrad glukoskontroll uppnås i regel. I en studie har man visat att individer med NAFLD som uppnår viktnedgång $> 5\%$ av initial kroppsvikt signifikant oftare stabiliseras i leverfibros eller, vid viktnedgång $> 10\%$, t o m kan uppnå regress av leverfibros. Detta kan innebära en bättre prognos för leversjukdomen på sikt men är ännu inte visat i vetenskapliga studier eftersom långtidsdata saknas. För närvarande finns inget läkemedel som har indikationen NAFLD. Preparat som har visat lovande resultat i mindre studier och som för närvarande värderas i större studier är den syntetiska gallsyran obeticholsyra, GLP-1-analogen liraglutid och PPAR α/δ -agonisten elafibranor. Viktreducerande kirurgi har på kort sikt visats gynnsamt kunna påverka histologiska parametrar men effekten avseende att förhindra leverrelaterade komplikationer på lång sikt är okänd. Behandling av de kardiovaskulära riskfaktorerna hyperglykemi, hypertoni och hyperlipidemi utgör en grundsten i handläggningen av patienter med NAFLD. Emellertid är det inte studerat om behandling inriktad mot dessa tillstånd förbättrar leversjukdomen.

Referenser

- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328-57.
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547-54.
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.
- McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:740-51.

Virala hepatiter

Översikt

Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C, Hepatit D (som endast infekterar celler infekterade med Hepatit B) och Hepatit E är de virus som har en särskild benägenhet att infektera levern. Sällsynta orsaker till viral hepatit är adenovirus, CMV, EBV, varicella och herpes simplex.

Akut infektion med ett hepatitvirus kan ge upphov till varierande kliniska bilder. Den kan förlöpa utan symtom (subklinisk), men också orsaka en akut sjukdomsbild med ikterus, trötthet, myalgi, illamående och kräkningar. I sällsynta fall kan den akuta leverinflammationen progrediera till en akut leversvikt, som är ett livshotande tillstånd. Hepatit A ger inte upphov till kronisk leversjukdom. Hepatit E kan hos vissa immunosupprimerade orsaka kronisk infektion. Hepatit B (\pm Hepatit D) och Hepatit C kan orsaka kronisk hepatit med risk för cirrosutveckling.

Hepatit A

Epidemiologi: Viruset överförs fekalt–oralt via såväl direkt som indirekt kontakt med förorenat vatten eller förorenade livsmedel. Sjukdomen är globalt mycket utbredd. I högendemiska områden smittas de flesta i barnåren medan i länder med hög hygienisk standard infekteras framför allt vuxna. Antalet fall i Sverige brukar vara 100–150 per år jämnt fördelade mellan inhemska och smittade utomlands.

Symtom, kliniska fynd och förlopp: Hos barn är sjukdomen i allmänhet subklinisk. Hos vuxna är inkubationstiden 2–6 veckor under vilken smittsamhet föreligger. Sjukdomen debuterar vanligen med trötthet, illamående, feber, muskel- och ledvärk. Majoriteten utvecklar ikterus och höga transaminaser medan en mindre andel av patienterna har en biokemisk bild med dominerande kolestatiska markörer. Tiden för normalisering av leverproverna varierar, men cirka 70 % återfår normala levervärden inom tre månader. Personer med underliggande leversjukdom löper risk för att utveckla leversvikt medan i övrigt leverfriska drabbas av akut leversvikt ytterst sällan (< 1 %). Sjukdomen blir aldrig kronisk.

Diagnostik: I den akuta fasen kan man påvisa antikroppar mot HAV (anti-HAV) av IgM-klass. Efter utläkt sjukdom kvarstår antikroppar av IgG-klass och ger livslång immunitet.

Behandling: Specifik antiviral behandling saknas. Vid utveckling av akut leversvikt kan intensivvård krävas och levertransplantation bli aktuell.

Profylax: Vaccin ges innan resa till högendemiska områden. För ovaccinerade som exponerats för sjukdomen kan man inom två veckor ge gammaglobulin. Vaccinering erbjuder även i dessa situationer ett skydd mot utveckling av sjukdomen på kort sikt om än sannolikt något sämre än gammaglobulin. Vid framför allt smitta inom landet är noggrann smittspårning mycket viktig för att lokalisera smittkällan. Handhygien ska betonas.

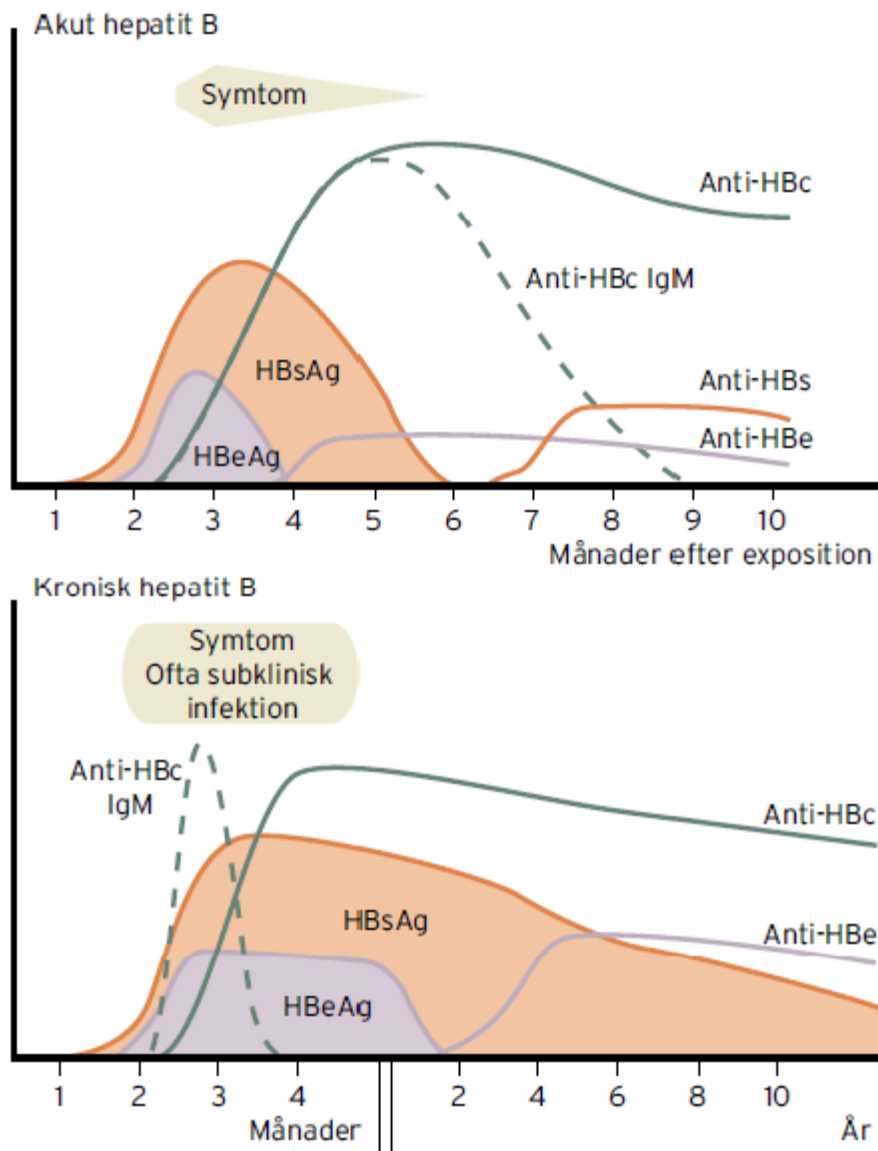
Hepatit B

Epidemiologi: Cirka 5 % av världens befolkning är kroniska bärare av Hepatit B. I Afrika söder om Sahara och i Sydostasien ses den högsta prevalensen av kroniskt bärarskap (15–20 %) och förklaras till stor del av att smittöverföringen sker mellan mor och barn (se nedan). Lägst är förekomsten av kroniskt bärarskap i de skandinaviska länderna (< 1 %). I Sverige anmäls årligen 350–400 fall. Smittöverföring sker mellan mor och barn i samband med partus, via sexuella kontakter och via inokulation, t.ex. nålstick, där risken för att bli smittad anges till cirka 30 %.

Symtom, kliniska fynd och förlopp: Barn utvecklar sällan symtom i akutskedet. Cirka hälften av de vuxna utvecklar akuta symtom som inkluderar feber, ledsmärtor, hudutslag och ikterus. Ett fåtal utvecklar uttalad nedsättning av leverfunktionen (akut leversvikt). Av dem som smittas i vuxen ålder ses spontan utläkning av infektionen hos cirka 95 % medan 90 % av dem som smittas perinatalt utvecklar kronisk infektion som symptomatiskt och biokemiskt är av varierande intensitet och mönster. Av kroniska bärare utvecklar 10–30 % kronisk hepatit som ofta associeras med symtom. Vanligast är trötthet och i samband med exacerbationer av leverinflammationen kan symtom som vid den akuta hepatiten uppträda. Extrahepatiska manifestationer, inkluderande polyarteritis nodosa, kryoglobulinemi och glomerulonefrit förekommer. Omkring 20 % av de kroniska bärarna

kommer att utveckla cirros och löper hög risk (cirka 20 %) att insjukna i hepatocellulär cancer. Ökad risk för utveckling av hepatocellulär cancer ses dock även utan förekomst av cirros, framförallt bland asiater och afrikaner.

Diagnostik. En översikt av diagnostiska markörer ges i figuren nedan. HBsAg är den första serummarkören som uppträder vid akut infektion. HBeAg ses hos dem som inte är infekterade med ett muterat virus och är en markör som avspeglar viral replikation. När denna minskar försvinner HBeAg, och anti-HBe uppträder och kan påvisas i åtskilliga år. Den första antikropp som uppträder är anti-HBc av IgM-klass, vilken är diagnostisk för akut infektion, och ersätts några veckor senare av anti-HBc av IgG-klass. Denna kvarstår livslångt och avspeglar att patienten någon gång varit smittad av Hepatit B. Hos individer som eliminerat viruset kan inte HBsAg påvisas 4–6 månader efter infektionen och anti-HBs utvecklas. Denna tros vara en neutraliserande antikropp och medför immunitet. Påvisande av anti-HBs utan förekomst av andra markörer är betingat av vaccination. Vid misstanke om smitta utförs också HBV-DNA kvantifiering. Inför ställningstagande till behandling tas också prov för subtypning. Patienter med ockult eller "utläkt" hepatit B som pga. annan sjukdom erhåller immunsuppressiv behandling bör följas med mätning av HBV-DNA eftersom hepatiten kan reaktiveras under dessa förhållanden. Antiviral behandling kan därför bli aktuell.



Behandling: I akutskedet ges inte någon antiviral terapi. Vid akut leversvikt, vilken kännetecknas av stigande PK-INR och tilltagande ikterus, behövs intensivvård med beredskap till levertransplantation. I dessa fall ges försöksvis lamivudin. Subkutana injektioner av pegylerat interferon alfa eller perorala nukleosid/nukleotidanaloger övervägs vid kronisk hepatit B hos patienter med förhöjda transaminaser och tecken till hög virusreplikation (mätt med HBV-DNA) samt vid tecken till svårare histologisk leverskada. De flesta med HBeAg-negativ infektion kan behandlas med nukleosidanaloger. Terapin är i regel framgångsrik. Hos majoriteten kan HBV-DNA inte påvisas i serum under pågående behandling. Med denna effekt uppnås förbättring av leverfibros vilket är associerat med lägre risk för framtida leverrelaterade komplikationer. Pegylerat interferon reserveras för HBeAg-positiv kronisk infektion av genotyp A eller B (ett fåtal patienter i Sverige). Vid cirros med komplikationer eller vid utveckling av hepatocellulär cancer i frånvaro av cirros kan levertransplantation bli aktuell.

Profylax: Vaccin finns tillgängligt och medför induktion av antikropsproduktion (anti-HBs) hos > 95 %. Vid exposition för smitta hos ovaccinerad ges postexpositionsprofylax med färdigframställda antikroppar (immunglobulin) och vaccin. Antiviral profylax övervägs också till högviremiska gravida kvinnor under sista trimestern.

Hepatit C

Epidemiologi: Omkring 3 % av världens befolkning beräknas vara bärare av Hepatit C. Förekomsten skiljer sig åt i olika världsdelar. I Afrika söder om Sahara beräknas drygt 6 % av befolkningen vara kroniska bärare. I Sverige beräknas cirka 50 000 personer vara smittade men sannolikt är detta en underskattning då mörkertalet är stort. Efter det att antikroppsdiagnostik blev tillgänglig och samtliga blodenheter i Sverige började testas år 1990–1991 är transfusionssmitta ytterst sällsynt. De flesta smittas via intravenöst missbruk medan en minoritet av fallen är sexuellt överförda eller smittas i samband med partus. Risken för smittöverföring vid accidentellt nålstick eller smittöverföring i samband med partus anges till cirka 5 %.

Symtom, kliniska fynd och förlopp: Nyare data talar för att spontanläkning kan vara vanligare än vad man tidigare trott och vara så hög som 30–50 % i vissa grupper (barn, missbrukare). Den akuta infektionen är symtomatisk hos endast cirka 15 % och symtomen skiljer sig inte åt från dem vid andra typer av akut viral hepatit. Majoriteten av de kroniska bärarna är asymtomatiska även om trötthet har rapporterats vara vanligare hos dem. Vid utveckling av cirros ses symtom och fynd som vid annan etiologi till cirros. Cirros utvecklas inom 20 år hos 20 % av dem med kronisk infektion och den årliga risken för att utveckla hepatocellulär cancer vid cirros uppskattas till 1–4 %.

Diagnostik: Diagnosen fastställs genom att man påvisar specifika antikroppar (anti-HCV), vilka hos immunkompetenta individer utvecklas inom två veckor. Hos icke-immunkompetenta kan det ta upp till ett år innan antikroppar uppträder och i dessa fall kan infektionen initialt endast diagnostiseras genom att påvisa HCV-RNA i blodet. Denna markör används också för att konfirmera aktuell pågående infektion hos anti-HCV-positiva, eftersom antikroppar finns kvar även efter spontant utläkt infektion. Inför ställningstagande till behandling tas också prov för genotypning, kvantifiering av HCV-RNA och för immunologiska markörer, vilka kan prediktera behandlingsresultatet.

Behandling: Vid akut hepatit C var tidigare den initiala strategin avhängig av om symtom förekom eller inte. Sannolikheten för spontan utläkning är låg vid asymtomatisk infektion varför behandling med pegylerat interferon alfa påbörjades omgående. Symtomatiska fall spontantläker i hög frekvens varför man avvaktade med behandling i tre månader. Om HCV-RNA då påvisades gavs behandling med pegylerat interferon alfa. Med dagens tillgång till de mer effektiva direktverkande antivirala läkemedlen med färre biverkningar är behandling med pegylerat interferon i akutskedet tveksam. Inga större studier med direktverkande antivirala läkemedel finns publicerade vid akut infektion men behandling med dessa läkemedel är i princip fullständigt effektiv om en kronisk infektion uppstår när sjukdomen gett upphov till obetydlig leverskada. De direktverkande antivirala läkemedlen, som blev allmänt tillgängliga år 2014, har revolutionerat behandlingen av kronisk hepatit C. Beroende på genotyp används olika kombinationer av läkemedel och efter 12–24 veckors behandling uppnås eradikering hos cirka 90 %. För de patienter som utvecklat cirros med komplikationer kan levertransplantation bli aktuell. Om virus innan transplantation inte eradikerats återinfekteras den nya levern i princip alltid men med de direktverkande antivirala läkemedlen finns nu goda möjligheter till att läka ut infektionen även efter levertransplantation.

Profylax: Vaccin finns inte framtaget. Neutraliserande immunsvar har inte påvisats vid hepatit C och således utvecklas inte immunitet efter utläkt infektion.

Hepatit D

Hepatit D-virus (HDV) är ett inkomplett virus som behöver närvaro av Hepatit B-virus (HBV) för att kunna föröka sig. Det är således alltid associerat med en HBV-infektion. HDV-infektion förekommer i

hela världen och är vanligt i Medelhavsområdet. Smittoöverföring sker på samma sätt som för HBV. I Sverige diagnostiseras 10–15 fall årligen framför allt hos invandrare och missbrukare.

En individ smittas antingen samtidigt med HBV och HDV (koinfektion) eller så kan en HBV-bärare smittas i ett senare skede (superinfektion). Om en person får en dubbelinfektion med både HBV och HDV innebär detta oftast att man ser högre bilirubin och ALAT jämfört med vid enbart HBV-infektion. Risken för fulminant förlopp är ökad. Däremot läker den akuta dubbelinfektionen ut lika bra, dvs. risken för kronisk infektion är cirka 5 % för en vuxen immunkompetent person. Den kroniska HBV-bäraren som får en superinfektion med HDV, får ett skov av akut hepatit. Personen blir därefter som regel fortsatt bärare av bägge virusen. Den pålagrade HDV-infektionen påskyndar och ökar risken för utveckling av cirros.

Infektionen diagnostiseras genom att påvisa anti-HDV och HDV-RNA. Interferonbehandling är möjlig, men doserna som krävs är högre och behandlingssvaret är sämre. För profylax se Hepatit B.

Hepatit E

Fyra genotyper av Hepatit E-virus (HEV) har beskrivits. Typ 1 och 2, som främst förekommer i u-länder, utsöndras med avföringen och sprids via förorenat vatten. Typ 3 och 4 finns i hela världen. För typ 3 är griskött sannolikt en viktig smittkälla. Epidemiska utbrott förekommer i främst Mellanöstern, Afrika, Sydostasien och Mexiko men har också rapporterats från Frankrike. I Sverige diagnostiseras bara ett fåtal fall årligen hos individer som återvänt från utlandsresa. Emellertid har man rapporterat att seroprevalensen i den svenska befolkningen är 7–9 %. Således torde inhemsk smitta förekomma även i västvärlden. Att dessa fall inte upptäcks torde bero på att de flesta har subklinisk infektion, sannolikt orsakad av intag av griskött eller älgkött, men också på att sjukvården inte testar för HEV hos patienter med förhöjda leverprover som inte varit utomlands. Hepatit E har även visats smitta via blodtransfusion i bland annat Frankrike och England. Denna smittväg har ännu inte undersökts i Sverige.

Diagnosen ställs genom att anti-HEV påvisas av IgM-typ, som kan påvisas upp till 6 månader efter det akuta insjuknandet. HEV-RNA kan påvisas i serum upp till 2 veckor efter symtomdebut och i feces ytterligare 2 veckor.

Symtomen skiljer sig inte från dem som ses vid Hepatit A. Svårighetsgraden varierar från subklinisk infektion till akut leversvikt (5–10 %). Gravida löper särskilt stor risk att drabbas av akut leversvikt (20–30 %) i samband med infektion av genotyp 1 eller 2. Patienter med underliggande kronisk leversjukdom som insjuknar i Hepatit E har en 1-årsmortalitet på cirka 70 %. Kronisk infektion och leversjukdom utvecklas inte frånsatt hos en del immunosupprimerade patienter, främst organtransplanterade men även vid hivinfektion. Risken för utveckling av kronisk infektion hos organtransplanterade har rapporterats vara 60 % och 10 % av dessa utvecklade cirros.

De flesta fall av akut hepatit E självläker och behöver ingen behandling. Någon rekommendation för behandling av hepatit E har ännu inte fastställts. Patienter med fulminant hepatit E har behandlats med ribavirin med gott resultat. För immunosupprimerade med kronisk hepatit E har i första hand reducering av immunosupprimerande medicinering, om sådan ges, övervägts. Immunosupprimerade patienter som behandlats med ribavirin under tre månader har blivit virusfria. Det finns ett licensierat rekombinant hepatit E-vaccin. Vaccinet är utvecklat i Kina och har visats säkert och

skyddande. Det är osäkert om detta vaccin kommer att finnas tillgängligt i andra länder. Huruvida genomgången infektion resulterar i livslång immunitet mot nyinsjuknande är okänt.

Referenser

Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: clinical manifestations and management. *Intervirology*. 2010;53:15-9.
Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.
Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2018;67:1477-92.
Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73-85.
EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018;68:1256-71.

Läkemedelsorsakad leverskada

Bakgrund: Leverbiverkningar av läkemedel (drug-induced liver injury = DILI) kan variera från lätt stegring av transaminaser till fulminant leversvikt. Efter fettlever pga. alkohol eller övervikt och hepatit C är läkemedel den vanligaste orsaken till stegring av transaminaserna. Överdoser av paracetamol är den vanligaste orsaken till akut leversvikt i Sverige. Leverskadans omfattning är avhängig av den intagna dosen samt tiden det tar innan behandling med antidoten acetylcystein påbörjas. Risk för leverskada föreligger om serumkoncentrationen av paracetamol vid viss tidpunkt efter intaget överstiger en väl definierad nivå (se FASS). Denna nivå kan dock behöva justeras nedåt vid dehydrering, svält, febertillstånd, medicinering med enzyminducerande farmaka samt vid alkoholmissbruk. Insatt inom 8-10 timmar efter en akut överdos ger acetylcystein ett i stort sett fullgott skydd mot leverskada.

Nedan avser DILI bara leverpåverkan av idiosynkratisk typ dvs. leverpåverkan av läkemedel som används i normala terapeutiska doser inte är hepatotoxiska samt leverpåverkan av växtbaserade läkemedel, naturläkemedel och kosttillskott. Internationellt har man uppmärksammat att leverskador av kosttillskott har ökat markant. Det är således viktigt att detta efterfrågas och inrapporteras.

Epidemiologi: Läkemedelsverket fick 4396 rapporter om misstänkt DILI under perioden 1970-2004. Läkemedelsverkets biverkningsenhet klassificerar sambandet mellan läkemedlet och skadan som "mycket troligt", "troligt" och "möjligt". År 2010 bedömdes att ett troligt eller möjligt samband mellan läkemedel och leverskada fanns i 169 fall dvs. ca 2,2 fall/100 000 svenskar > 15 år. Sex av de rapporterade fallen förlöpte dödligt. DILI var vanligare hos kvinnor (58 %). Generellt är risken för DILI högre hos äldre än hos yngre och DILI hos patienter med komorbiditet t ex alkoholism, diabetes mellitus, annan leversjukdom och övervikt kan ha sämre prognos än hos tidigare friska. Genetiska faktorer kan disponera för DILI men i klinisk praxis har hittills bara analys för HLA-B*5701 vid kolestatisk DILI inducerad av flukloxacillin haft betydelse. Underrapporteringen av DILI är markant och det verkliga antalet leverbiverkningar av läkemedel kan vara 7 gånger högre. Enligt en prospektiv fransk studie är det sanna antalet leverbiverkningar av läkemedel ca 16 gånger högre än det rapporterade (14 fall/100 000 personer > 15 år/år mot det rapporterade antalet är 0,9/100 000/år). I en prospektiv populationsstudie från Island 2010-2012 uppskattas incidensen DILI till 19 fall/100 000 och år.

Biverkningar av läkemedel ska rapporteras till regionens biverkningsenhet. Detta gäller för alla misstänkta biverkningar av **nya** läkemedel förutom de som anges som "vanliga" i läkemedlets FASS-text. För alla läkemedel gäller att svårare (sjukhusvård, permanent skada, död) biverkningar samt nya/oväntade biverkningar och biverkningar som tycks öka i frekvens eller allvarlighetsgrad ska rapporteras. Vid misstanke om biverkningar av naturläkemedel och kosttillskott ska även dessa - trots att kosttillskott omfattas av livsmedelslagstiftningen - rapporteras till biverkningsenheten.

Etiologi: De läkemedel som oftast rapporteras som orsak till DILI är antibiotika (flukloxacillin, amoxicillin-klavulansyra, isoniazid, sulfametoxazol med trimetoprim, klindamycin, ciprofloxacin), NSAID (diklofenak, ibuprofen), anti-TNF-alfa-läkemedel (infliximab, adalimumab) och statiner. *Men eftersom antalet rapporter inte är relaterade till försäljningsvolymen återspeglar inte statistiken risken för DILI för de specifika läkemedlen.* I den isländska populationsstudien är risken för DILI högst för azatioprin (1/133 behandlade) och för infliximab (1/148 behandlade) medan 1 av 729-2350 patienter behandlade med amoxicillin-klavulansyra utvecklar DILI. Naturläkemedel och kosttillskott används i ökande omfattning av både friska och sjuka och kan också orsaka leverskador. Latenstiden mellan exposition och idiosynkratisk reaktion på läkemedel kan variera mellan 1 vecka och 1 år (vanligen 3 veckor till 3 månader) och reaktionen är oftast utan relation till dosering av läkemedlet.

Kliniska fynd: Leverprover kan vid DILI uppvisa ett hepatocellulärt skademönster, kolestatiskt mönster eller en blandbild. Vid hepatocellulär skada är ALAT > 3 x övre referensvärdet (ULN) och $(ALAT/ULN)/(ALP/ULN) > 5$. Vid kolestatisk skada är ALP > 2 x ULN och $(ALAT/ULN)/(ALP/ULN) < 2$. Vid blandformar är ALAT > 3 x ULN och ALP > 2 x ULN och $(ALAT/ULN)/(ALP/ULN) > 2$ till < 5. DILI i Sverige fördelar sig med ca 50 % hepatocellulär skada, 30 % kolestatisk skada och ca 20 % blandbild.

Diagnos: Det saknas en internationellt accepterad definition av DILI. Entiteten DILI är en exklusionsdiagnos som baseras på ett flertal faktorer i anamnes, klinisk bild, laboratoriefynd och förlopp.

- Tidssamband mellan exposition för läkemedlet och leverskadans uppkomst. Tid från insättningsdag för misstänkt läkemedel till debutsymtom/debut av patologiska leverprover.
- Känd hepatotoxicitet av misstänkt läkemedel/annan samtidig läkemedelsbehandling.
- Kliniska fynd/laboratorieresultat. Skademönster.
- Regress av leverskadan vid utsättning av läkemedlet.
- Annan orsak till leverskadan är utesluten. En internationellt vedertagen checklista över vilka undersökningar som minimum bör ingå i diagnostiken av DILI saknas. Ingen toxisk alkoholkonsumtion eller förgående period av hjärtsvikt, hypotension, hypertermi, hypoxi, sepsis eller total parenteral nutrition. Negativa undersökningar för viral hepatit (anti-HAV-IgM, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV). Negativa undersökningar för autoimmun leversjukdom (ANA, SMA och AMA). Ultraljudsundersökning alt DT lever, gallvägar och pankreas talar inte för NAFLD, gallvägs- och pankreaspatologi.
- (Recidiv vid förnyad exposition för läkemedlet). Reexposition är sällan aktuellt eftersom recidivet kan vara svårt med risk för livshotande eller kroniska skador. I enstaka fall då tidigare DILI inte varit svårt, då det inte funnits tecken på generell hypersensitivitetsreaktion (utslag, feber, eosinofili) och då andra terapeutiska alternativ inte finns att tillgå kan reexposition under noggrann övervakning försökas.

Det finns flera algoritmer avseende diagnostik av DILI. Den mest använda är Roussel-Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) som också kallas Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) metoden. En enklare metod är Maria and Victorino scale (M&V). De har nyligen jämförts. Ingen är tillräckligt objektiv, kvantitativ, lättanvänd eller reproducerbar för praktisk användning och diagnosen vilar än i dag oftast på bedömning av erfaren hepatolog.

Behandling och prognos: Behandling av DILI är utsättning av misstänkt(a) läkemedel. Prognosen vid DILI i frånvaro av ikterus eller leversvikt är oftast god. I de flesta fall normaliseras leverproverna inom 6-10 veckor efter utsättning av läkemedlet. Ett förlopp på flera år ses i enstaka fall, främst vid kolestatisk DILI. Prognosen är sämre för ikteriska patienter med hepatocellulär DILI (död eller transplantation 12,7 %) än för ikteriska patienter med kolestatisk DILI eller blandbild (död eller

transplantation 7,8 % resp. 2,4 %). Andelen fall av akut leversvikt som orsakas av DILI är 15 % i Sverige och idiosynkratiska läkemedelsinducerade leverskador är den näst vanligaste orsaken till akut leversvikt efter intoxikation med paracetamol. Prognosen vid akut leversvikt orsakad av idiosynkratisk läkemedelsorsakad leverskada är dålig eftersom hälften antingen avlider eller behöver levertransplanteras. Även kronisk leversjukdom kan orsakas av läkemedel. Långtidsuppföljning (median 10 år) av patienterna visar att utveckling av allvarlig sjukhuskrävande leversjukdom är ovanlig, ca 3 %, hos patienter som överlever svår DILI. Knappt 1 % utvecklar cirros där DILI kan ha spelat en etiologisk roll. Lång behandlingstid är vanligare hos patienter som utvecklar kvarstående leversjukdom än hos individer som normaliserar sina levertvärden. Senmortaliteten är låg, ca 1 %. Kolestatisk DILI visar oftast ett protraherat förlopp men hos nästan alla patienter normaliseras leverproverna på sikt. Ca 25 % av patienter med kronisk DILI utvecklar autoimmun hepatit (AIH). DILI-AIH skiljer sig inte från klassisk AIH avseende vare sig klinik, förekomst av autoantikroppar, IgG-stegring, histologisk aktivitet och svar på behandling med kortikosteroider. Emellertid har ingen med DILI-AIH cirros vid diagnos jämfört med 30 % av dem med klassisk AIH. Bland de patienter där immunosuppressiv behandling sätts ut får ingen med DILI-AIH recidiv jämfört med 65 % av patienterna med klassisk AIH enligt internationella studier.

Referenser

- EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019 Mar 27. pii: S0168-8278(19)30129-1. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014. [Epub ahead of print]
- Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut* 2009;58:1555-1564.
- Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41:816-819.
- Olsson R, Brunlöf G, Johansson ML, Persson M. Drug-induced hepatic injury in Sweden. *Hepatology* 2003;38: 531-532.
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-455.
- Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcome in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013;144:1419-1425.
- Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol* 2005;43:901-910.
- García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castañer A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; 55:683-691.
- Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, Freston J, Chalasani N, Bonacini M et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology* 2010;51:2117-2126).
- Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005;42:481-489.
- Björnsson E, Davidsdóttir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol* 2009; 50:511-517.
- Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040-2048.

Autoimmuna leversjukdomar

Autoimmun hepatit (AIH)

Epidemiologi: Autoimmun hepatit (AIH) en icke-infektiös hepatit som kan debutera i alla åldrar, men är vanligast hos kvinnor över 50 år. Prevalensen ligger kring 16-18/100 000 invånare.

Etiologi: Autoimmuna mekanismer anses vara involverade i sjukdomens uppkomst. De exakta mekanismerna är ofullständigt kända.

Symtom och kliniska fynd: Den kliniska presentationen varierar från asymtomatiska patienter till dem med akut leversvikt. Laboratoriemässigt dominerar transaminasstegringar bland leverenzymerna. Manifestationer av andra autoimmuna sjukdomar är vanliga. Diagnostiken baseras på påvisande av autoantikroppar, förhöjt IgG, histologi och avsaknad av viral hepatit (se tabell).

Autoantikropparna är hos vuxna en markör för sjukdomen och saknar patogenetisk betydelse. De kan påvisas någon gång under sjukdomsförloppet hos merparten (90-95 %). Antinukleära antikroppar (ANA) förekommer hos 50-70% och antikroppar mot glatt muskel (SMA) förekommer hos ca 85 % av patienterna. Ingen av dessa är specifik för AIH och kan förekomma vid andra tillstånd. Liver-kidney-microsome (LKM-) antikroppar är mer specifika för AIH (typ 2; förekommer hos framförallt barn), men kan även förekomma hos patienter med hepatit C. Soluble liver antigen/liver pancreas (SLA/LP) antikroppar är specifika för AIH och är ibland den enda påvisbara antikroppen. Anti liver cytosol antigen 1 (LC1) antikroppar kan vara den enda påvisbara antikroppen hos barn. Andra antikroppar förekommer men är mindre specifika för AIH. Frånvaro av autoantikroppar utesluter inte diagnosen AIH.

Det finns ingen för AIH specifik histologisk bild. De histologiska förändringarna kan likna dem som ses vid exempelvis hepatit C. Fynd talande för AIH är interfaskaktivitet, panacinar inflammation, plasmacellsrik infiltration i levervävnaden, hepatocytär degeneration, rosetting, nekroser samt rundcellsinvandring i hepatocyterna (emperipolesis).

Variantsyndrom eller overlapsyndrom är benämningen på blandform AIH-PBC eller AIH-PSC där man får fokusera på den kliniska bild som dominerar. Man skall överväga dessa övergångsformer då behandlingen vid autoimmun leversjukdom inte har avsedd effekt eller då grundsjukdomen verkar ha ändrat karaktär.

Behandling: AIH kräver livslång uppföljning. Behandlingen består av remissionsinducerande terapi (kortikosteroider, ofta prednisolon eller i vissa fall budesonid) och därefter remissionsbevarande terapi (oftast azatioprin med eller utan kortikosteroid).

Prognos: Överlevnaden i en stor kohort av patienter med AIH skiljde sig från kontroller först efter 15 år. Utan cirros är prognosen god. Omkring 10 % av patienterna kommer att behöva genomgå levertransplantation.

Tabell. The Simplified scoring system. Hennes EM, et al. Hepatology 2008,48:169-76

Parameter	Poäng
IgG >16 g/L	1
IgG >18 g/L	2
ANA, SMA eller LKM-1 >1:40 ¹	1
ANA, SMA eller LKM-1 >1:80 ¹ eller påvisbar SLA/LP	2
Leverhistologi förenlig med AIH	1
Leverhistologi typisk för AIH (interfashepatit, rosetting och emperipolesis)	2
Negativa markörer för Hepatit A, Hepatit B och Hepatit C	2
Evaluering:	
6 poäng talar för möjlig AIH	
7 poäng eller mer talar för definitiv AIH	

¹Titerbestämning är inte standardiserad. De flesta svenska laboratorier anger därför inte titrar.

Referenser

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:2193-213.

Werner M, Danielsson Å. Autoimmun hepatit kräver ofta livslång behandling. *Läkartidningen* 2010;107:1388-91.

Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.

EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.

Primär biliär kolangit (PBC)

Epidemiologi: Primär biliär kolangit (PBC) är en icke-infektiös kronisk kolestatisk sjukdom, som drabbar framförallt kvinnor (90 %) och oftast debuterar efter menopaus. Prevalensen ligger kring 25/100 000.

Etiologi: Orsaken till PBC är okänd. Autoimmuna mekanismer anses vara involverade.

Symtom och kliniska fynd: Idag diagnostiseras sjukdomen ofta i asymtomatiskt skede. Vid symtom söker patienten vård pga. trötthet, som många gånger upplevs som uttalad. Senare utvecklas ofta besvärande klåda. En tredjedel av patienterna utvecklar svår osteoporos. Andra autoimmuna sjukdomar förekommer frekvent.

Mitokondrieantikroppar av typen AMA-M2 ses hos 90-95 % av patienterna med PBC. AMA-M2 uppvisar en specificitet på i princip 100 %. Hos 40 % kan man även påvisa ANA. I en del fall ses för PBC specifika ANA. Dessa är riktade mot antingen sp100 (nuclear dot pattern) eller gp210 (nuclear pore pattern). Även SMA kan förekomma men är inte specifika för sjukdomen.

Diagnostiken baseras på förekomst av två av följande tre parametrar: 1) kolestatiskt stegrade leverprover 2) specifika antikroppar 3) histologiska fynd - i tidiga stadier ses destruktion av gallgångar omgivna av mononukleärt infiltrat som kan bilda granulom. I samband med progress tillkommer prolifererande dåligt utvecklade gallgångar, fibros och slutligen cirros.

Ofta ses ökad mängd IgM och många gånger ses hyperlipidemi. Hos 5 % av patienterna med PBC kan AMA-M2 inte påvisas trots typisk biopsi och laboratoriebild (s.k. AMA-negativ PBC).

Behandling: Behandlingen utgörs av ursodeoxicholsyra (13-15 mg/kg/d) vilket förbättrar leverproverna och den histologiska bilden samt reducerar risken för leverrelaterade komplikationer. Behandlingen är livslång. Det finns flera algoritmer framtagna för att värdera respons till behandling med ursodeoxicholsyra. Om respons inte uppnåtts efter ett års behandling kan man överväga tillägg av obeticholsyra (som dock f n inte subventioneras inom ramen för läkemedelsförmånen) eller bezafibrat. Vid påvisad osteoporos ges tillägg av kalcium, vitamin D och bisfosfonat. Klåda kan vara mycket besvärande och kan lindras av kolestyramin, rifampicin eller naltrexon. Levertransplantation kan komma i fråga vid PBC. Patienter bör remitteras för bedömning vid S-bilirubin > 100 µmol/L. Uttalad terapiresistenta klåda kan motivera transplantation vid lägre bilirubinnivåer. Patienter som har tecken på dekomenserad cirros har så dålig prognos att de om möjligt bör transplanteras snarast.

Prognos: Responders på behandling med ursodeoxicholsyra har bättre prognos och normalisering av leverproverna tycks vara förenat med frånvaro av framtida utveckling av cirros. Recidiv av PBC uppträder histologiskt efter levertransplantation, men har ännu inte rapporterats utgöra ett kliniskt problem.

Referenser

Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2019;69:394-419.

EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis J Hepatol 2017;67:145-72.

Corpechot C, Chazouilleres A, Rousseau A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. N Engl J Med 2018;378:2171-81.

Primär skleroserande kolangit (PSC)

Epidemiologi: Primär skleroserande kolangit (PSC) är en icke-infektiös kronisk kolestatisk sjukdom som till skillnad från PBC och AIH framförallt drabbar män (65-80 %) och har en incidenstopp kring 25-45 årsåldern. Prevalensen ligger kring 8-16/100 000.

Etiologi: Orsaken till sjukdomen är oklar.

Symtom och kliniska fynd: Sjukdomen diagnostiseras ofta idag i asymtomatiskt skede i samband med uppföljning av patienter med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD). Cirka 80 % av patienterna med PSC har IBD.

Symtomen vid PSC är som vid andra kolestatiska leversjukdomar, trötthet, klåda och så småningom kan intermittent eller persisterande ikterus utvecklas. Något som är relativt typiskt för PSC är att patienterna kan utveckla kolangitattacker, såväl aseptiska som septiska, med smärta under höger revbensbåge och feber.

Laboratoriemässigt ses i stabil fas dominerande ALP- och GT-stegring och lättare transaminasförhöjning. Senare kan stegrat bilirubin tillkomma. Diagnostiken baseras på typiskt kolangiogram (MRC eller ERC) där man ser karakteristiska förändringar av gallträdet med segmentella strikturer och dilatationer. Leverbiopsi är inte nödvändig vid diagnostiken av PSC med undantag för de patienter som har kolestatiska leverprover men normal kolangiografi. Hos dessa kan "*small bile duct PSC*" föreligga, en entitet som bara kan diagnostiseras histologiskt och som har en väsentligt bättre prognos än PSC. I typiska fall visar leverbiopsin koncentrisk fibros runt gallgångarna samt duktopeni och gallgångsproliferation men oftast ses ospecifik portal fibros och portal lymfocytär infiltration.

En speciell men sällsynt form av skleroserande kolangit anses IgG4-associerad kolangit vara. Denna karakteriseras av förhöjt IgG4 i serum (>1,4 g/L) och ofta men inte alltid föreligger också radiologiska fynd som vid autoimmun pankreatit. Till skillnad från övriga former av skleroserande kolangit ses god effekt av kortikosteroider på gallgångsförändringarna.

Behandling: Behandling med ursodeoxicholsyra är kontroversiell. Man har inte kunnat visa att substansen påverkar sjukdomens förlopp positivt varför detta preparat generellt inte kan rekommenderas. Dock finns en subgrupp av patienter hos vilka leverenzymerna förbättras (möjligen med en dos upp till 20 mg/kg) där behandling kan övervägas.

Immunsuppressiv behandling har ingen effekt förutom i de fall där samtidig AIH föreligger. Vid symtom i form av ikterus, kolangit, klåda, övre buksmärta eller försämrade leverprover kan orsaken vara tillkomst av dominant strikturer. I sådana fall försöker man dilatera strikturerna endoskopiskt eller perkutant. Innan dilatation bör borstcytologi och/eller endoskopisk biopsi tas för att försöka utesluta malignitet. Levertransplantation utförs vid tillkomst av cirrosrelaterade komplikationer, vid recidiverande kolangitattacker samt vid fynd av dysplasier i borstprov.

Prognos: Eftersom sjukdomen upptäcks tidigare idag bedöms medelöverlevnaden till ca 20 år. De patienter som dör av leversjukdomen avlider i leversvikt eller kolangiocarcinom. Det finns inget konsensus om hur man ska följa patienterna med anledning av den markant ökade risken för utveckling av kolangiocarcinom (kumulativ livstidsrisk 10-20 %). Många anser att man ska göra MRC regelbundet och vid tecken på tätande eller nytillkommen stenosis komplettera med ERC för att ta borstcytologi/biopsi.

Referenser

Bergquist A, Prytz H, Björnsson E. Svårt bromsa primär skleroserande kolangit. Läkartidningen 2010;107:1392-5.
EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51:237-67.
Lindor KD, Kowdley KW, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol 2015;110:646-59.

Ärftliga metabola leversjukdomar

Hemokromatos

Bakgrund: Hemokromatos är en autosomalt recessivt ärftlig sjukdom som karakteriseras av ökad intestinal järnabsorption och ackumulering av järn i olika vävnader. Den vanligaste genetiska defekten vid hemokromatos är mutationer i HFE-genen på kromosom 6. Mutationer i HFE leder till minskat uttryck av det järnreglerande hormonet hepcidin från hepatocyter. Detta medför att järnabsorptionen i tunntarmen fortgår trots välfyllda järnförråd. Av patienterna är 80-90 % homozygota för mutationen C282Y. En annan mutation är H63D som i kombination med C282Y (s.k. sammansatt heterozygoti) svarar för ca 5 % av fallen. Homozygoti för mutationen H63D leder inte till hemokromatos. Mutationer i andra järnreglerande proteiner förekommer också, men dessa är ovanliga. Sjukdomen är mycket ovanlig bland individer med icke-europeiskt ursprung.

Symtom och kliniska fynd: Klassiska symtom vid hemokromatos är ökad hudpigmentering, hepatomegali, artralgi, impotens, diabetes och andra endokrina manifestationer. Nuförtiden upptäcks dock ofta sjukdomen i ett asymtomatiskt stadium vid utredning av patologiskt järnstatus eller förhöjda leverprover. Den biokemiska penetransen är ofullständig och endast 38-76 % av de ca 1/250 av nordeuropeiskt ursprung som är homozygota för C282Y uppvisar förhöjda järnparametrar (S-ferritin och/eller transferrinmättnad). Den kliniska penetransen är ännu lägre, 2-38 % för män och 1-10 % för kvinnor. Den lägre penetransen för kvinnor beror sannolikt på järnförluster orsakade av menstruationerna. Om leverenzymstegring förekommer utgörs den i regel av lätt transaminasstegring med ALAT-övervikt.

Diagnostik: Transferrinmättnad > 45 % tillsammans med S-ferritin > 300 och >200 µg/L för män respektive kvinnor skall föranleda mutationsanalys i HFE. Vid homozygoti för C282Y är diagnosen säkerställd. Ferritinstegring med normal transferrinmättnad talar emot hemokromatos. Ett normalt S-ferritin med stegrad transferrinmättnad utesluter däremot inte sjukdomen. Vid höga järnparametrar, men normal mutationsanalys, får andra orsaker till de avvikande proverna eftersökas (hepatiter, andra kroniska leversjukdomar, cirros, alkoholöverkonsumtion, metabolt syndrom, extrahepatiska inflammatoriska tillstånd, myeloproliferativ sjukdom, upprepade blodtransfusioner, järnsubstitution etc.). Tillgång till gentest har minskat behovet av leverbiopsi i diagnostiken, men biopsi är fortfarande indicerat vid misstanke om hemokromatos i de fall mutationsanalysen är negativ. Vid misstanke om levercirros utförs elastografi och/eller biopsi för beslut om ultraljudsövervakning av hepatocellulär cancer. Risken för cirros är signifikant ökad när S-ferritin överstiger 1000 µg/L.

Behandling: Behandlingen består av regelbundna flebotomier, initialt 400-500 ml varje vecka. När S-ferritin reducerats till < 50 µg/L och transferrinmättnaden till <30 % tar underhållsbehandling vid med tappning vanligtvis med 2-3 månaders mellanrum så att S-ferritin hålls mellan 50-100 µg/L. Behandling med deferoxamin eller deferasirox är indicerat vid kontraindikation mot flebotomier, t.ex. vid anemi och hjärtsvikt. Järninnehållande vitaminer och järnberikade födoämnen bör undvikas, och patienterna bör uppmanas till restriktivt alkoholintag, särskilt innan järnnivåerna normaliserats.

Prognos: Prognosen är god med normal förväntad livslängd om behandlingen insätts tidigt i förloppet. Vid leverpåverkan sker då i regel en normalisering av transaminaserna. Cirrosutveckling och diabetes är prognostiskt ogynnsamt med signifikant reducerad överlevnad. Regress av leverfibros efter flebotomier har rapporterats i 13-50 %, med bättre effekt ju lägre initial fibrosgrad. Vid manifest cirros ses vanligen ingen regress. Flebotomier ger god effekt avseende allmäntillstånd, hudpigmentering, buksmärtor, hjärtpåverkan och depression, medan effekten är sämre vad gäller artralgi, impotens och diabetes (även om ett reducerat insulinbehov rapporterats hos 40 % av patienterna).

Referenser

EASL clinical guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22.

Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-42.

Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 2010;139:393-408.

Stål P, Gåfväls M, Eggertsen G, Holmström P. Störd järnbalans vid hemokromatos och inflammation. Upptäckt av järnreglerande hormonet hepcidin ger nya förklaringar. *Läkartidningen* 2007;104:1696-700.

Alfa-1-antitrypsinbrist

Bakgrund: Alfa-1-antitrypsin (AAT) är ett glykoprotein som syntetiseras huvudsakligen i hepatocyterna. Proteinet kodas av två oberoende alleler belägna på kromosom 14. Genen benämns *SERPINA1* (tidigare benämnd Pi). Drygt 100 olika alleler har identifierats. De vanligaste allelerna som ger normala halter alfa-1-antitrypsin i plasma är M-allelerna (M1-M6). Flera varianter som ger sänkt halt finns, men endast Z-allelen ger upphov till risk för att utveckla leversjukdom.

Epidemiologi: Homozygoti avseende Z-allelen (ZZ) förekommer i den skandinaviska populationen med en frekvens av 1/1500. ZZ ger 10–15 % av normal AAT-koncentration i plasma. Cirka 1/22 har genotypen MZ och dessa individer har cirka 50 % av normal AAT-koncentration i plasma. Genotypen SZ ses hos 1/625 och ger ca 40 % av normal AAT-koncentration i plasma.

Patofysiologi: Z-varianten av AAT har en instabil konformation med tendens till aggregation och utfällning i hepatocyterna varvid en ökad intracellulär nedbrytning av proteinet sker. Denna nedbrytning sker möjligen via lysosomala hydrolaser vilka kan vara vävnadsskadande. Det är inte klarlagt att ackumuleringen ger upphov till leverskadan, men det förefaller sannolikt – andra genotyper som ger upphov till låg plasmanivå av AAT, och som inte ackumuleras i hepatocyterna, predisponerar inte för leversjukdom. Emellertid drabbas endast en mindre del av patienterna med Z-varianten av leversjukdom varför andra faktorer också torde bidra till att leversjukdom utvecklas. Till dessa faktorer hör kön (dominans för män) samt hittills icke kartlagda genetiska förhållanden (familjär anhopning av fall).

Symtom och kliniska fynd: Den främsta kliniska manifestationen vid AAT-brist är tidigt debuterande emfysem. Cirka 85 % av individerna med ZZ uppges ha tecken till kroniskt obstruktiv lungsjukdom, vilken ofta debuterar i 30–40-årsåldern. Levermanifestationerna är ovanligare. Majoriteten av vuxna med AAT-brist uppvisar varken kliniska eller laboriemässiga tecken till leversjukdom under sin levnad. Hos dem som diagnostiseras med leversjukdom sker upptäckten ofta accidentellt pga. påvisande av förhöjda transaminaser. Det finns dock ett klart samband mellan ZZ och cirros i vuxen ålder; den relativa risken för en vuxen individ med ZZ för att utveckla cirros är ökad 7–8 gånger. Individer med MZ, SZ eller nullZ utvecklar inte levermanifestationer i frånvaro av andra etiologiska agens. Sannolikt kan dessa genuppsättningar öka risken för leversjukdom pga. andra orsaker, t ex alkoholöverkonsumtion. Heterozygotin för Z-allelen kan dock vara förklaringen till lätt förhöjda

transaminaser men andra orsaker bör alltid efterforskas. Cirka 35 % av individerna med ZZ beräknas utveckla cirros och den överväldigande majoriteten av dessa är män. De patienter som har cirros har i regel också lungsjukdom, som dock ibland kan vara subklinisk. Cirka 15 % av män med ZZ kommer att utveckla hepatocellulär cancer. Många men inte alla av dessa har levercirros. De som inte har cirros utvecklar oftast kolangiocarcinom eller kombinerat hepatokolangiocarcinom.

Diagnostik: Vid misstanke om AAT-brist analyseras AAT i serum. Hos homozygoter understiger koncentrationen 0,4 g/L och man ser inget distinkt AAT-band i agarosgel. Aktiv inflammation kan höja värdena obetydligt, men aldrig till normal nivå. Genetisk analys påvisar vilken genotyp patienten har. Genotypningen genomförs på Skånes Universitetssjukhus i Malmö, där också ett nationellt register finns. Leverbiopsi ska genomföras vid misstanke om leverpåverkan på grund av AAT-brist. Histologiskt ses vid s.k. PAS-färgning intracellulär ackumulering av AAT i hepatocyterna (inklusionskroppar) något som utgör ett nära nog patognomont särdrag vid AAT-brist.

Behandling: Rökstopp är en viktig åtgärd för att minska lungsjukdomens progression. Den enda specifika terapi som existerar i dag vid leversjukdom orsakad av AAT-brist är levertransplantation, som genomförs vid cirrosrelaterade komplikationer.

Prognos, uppföljning: Vid obehandlad leversjukdom orsakad av ZZ är prognosen mycket dålig. Den genomsnittliga överlevnaden efter diagnos är två år. Bidragande härtill är den höga incidensen av hepatocellulär cancer. Regelbunden evaluering av leverfunktionen och ultraljudsundersökningar rekommenderas. Vid andra genupsättningar behövs ur leversynpunkt ingen specifik behandling eller monitorering.

Referenser

Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:16.
Bernspång E, Carlson J, Piitulainen E. The liver in 30-year-old individuals with alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1349-55.
Clark VC, Marek G, Liu C et al. Clinical and histologic features of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency in a non-cirrhotic cohort. *J Hepatol* 2018;69:1357-64.

Wilson's sjukdom

Bakgrund och epidemiologi: Wilson's sjukdom, eller hepatolentikulär degeneration, är en sällsynt men allvarlig recessivt nedärvd sjukdom som kan manifesteras sig som svår leverskada med eller utan neurologiska eller psykiatriska symtom.

Prevalensen av Wilson's sjukdom i Sverige har tidigare beräknats till ca 1/100 000 men förekomsten av genmutationer är högre än man tidigare bedömt, 1/90-1/150. Incidensen för symtomatisk Wilson's sjukdom med framför allt neurologiska symtom har angetts till så hög som 1/30 000.

Patofysiologi: Den defekta genen benämns ATP7B och finns på kromosom 13. Det felaktiga ATP:as som bildas medför att hepatocyternas membrantransport av koppar till gallan minskar. Kvarvarande koppar skadar hepatocyterna, och serumnivåerna av fritt koppar ökar. Defekt ATP:as leder till oförmåga att inkorporera koppar i ceruloplasmin varvid en större andel apoceruloplasmin utsöndras. Fritt koppar inlagras i stället i cornea, hjärnan, njurarna och levern. Apoceruloplasmin har kort halveringstid, och patienter med Wilson's sjukdom har därför vanligen lågt S-ceruloplasmin.

Genanalys: Man har kartlagt fler än 500 sjukdomsspecifika mutationer. Frånvaron av en dominerande mutation medför att majoriteten av patienterna har två olika muterade alleler, s.k. sammansatt heterozygoti. Enkla heterozygoter utvecklar inte någon patologisk kopparinlagring. Genetisk diagnostik är numera enklare och kan erhållas på relativt kort tid. Sekvensering för de

kopparmetabola sjukdomarna Wilsons sjukdom, Menkes sjukdom och aceruloplasminemi görs på bl a Laboratoriet för klinisk kemi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg.

Symtom och kliniska fynd: De flesta av patienterna insjuknar mellan 5 och 35 års ålder, men diagnos vid över 80 års ålder har förekommit. Vid leversjukdom ses varierande svårighetsgrad från asymtomatisk leverpåverkan och steatos, till cirros eller akut leversvikt. Kayser-Fleischer ring (KF-ring), en kopparinlagring i corneas periferi synbar framför allt med spaltlampa, ses vid leversjukdom hos drygt 50 %.

Neurologiska manifestationer debuterar ofta i ung vuxen ålder, och kan ge t ex talstörning, tremor, ataxi eller dystoni och därmed likna Parkinsons sjukdom. Hos ca 50-80 % av patienterna med neurologisk sjukdom ses KF-ring. Vid nyttillkomna neurologiska symtom hos unga vuxna med leverpåverkan skall Wilsons sjukdom uteslutas. Leverpåverkan kan föregå neurologiska manifestationer med många år.

Wilsons sjukdom kan debutera som akut leversvikt. Anemi/hemolys, subnormalt ALP och KF-ring bör väcka misstanken på ett tidigt stadium, eftersom mortaliteten vid denna kliniska bild är mycket hög (95-100%) och levertransplantation kan bli aktuell. Vid akut leversvikt är kvinnor överrepresenterade (4:1).

Diagnostik: En *sammanvägd* bild av S-ceruloplasmin, S-koppar, U-koppar och kliniska fynd som KF-ring och/eller neurologiska symtom brukar leda till diagnos, som kan bekräftas med gentest eller mätning av kopparinnehåll i levervävnad.

Diagnostiken skiljer sig beroende på om den kliniska bilden är lugn, eller som vid akut leversvikt. Ett europeiskt scoringsystem för diagnostik av Wilsons sjukdom har utarbetats (tabell). Vid akut leversvikt bör primärt KF-ringar (påvisade med spaltlampa), hemolys, subnormalt ALP och förekomst av neurologiska symtom bedömas, och vägas ihop med andra kemiska analyser. I de fall Wilsons sjukdom debuterar som akut leversvikt bör omedelbar kontakt med transplantationscentrum etableras.

Tabell. Poängsystem för diagnos av Wilsons sjukdom. Ferenci P, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int 2003;23:139–142.

<u>Klinik</u>		<u>p</u>	<u>Lab</u>		<u>p</u>
KF-ring	ja	2	Leverkoppar (utan kolestas)		
	nej	0		> 4 μmol/g torrsvikt	2
Neurologiska symtom	svåra	2		0,8-4 μmol/g	1
	milda	1		< 0,8 μmol/g	0
	inga	0	Rodaninpos. granulae		1
S-ceruloplasmin	> 0,2 g/L	0			
	0,1-0,2 g/L	1			
	< 0,1 g/L	2	U-koppar (ej akut leversvikt)		
Hemolytisk anemi	ja	1		normalt	0
				1-2 x normalvärde	1
	nej	0		> 2 ggr normalvärde	2
Poängsumma: Bedömning:				Normalt, men > x5 efter given kelator	2
≥ 4 p	Diagnos fastlagd		Mutationsanalys		
3 p	Diagnos möjlig		Pos på två kromosomer		4
			Pos på en kromosom		1
≤ 2 p	Wilsondiagnos osannolik		Inga mutationer		0

S-ceruloplasmin är i typiska fall uttalat sänkt, < 0,1 g/L, men kan ibland vara kring nedre referensområdet. I egenskap av akut-fasreaktant, (eller vid graviditet) kan dock ceruloplasmin vara högre i samband med inflammation, och då uppvisa normalvärde. Mätmetoden kan skilja sig åt,

immunologisk metod kan överskatta ceruloplasmin, enzymatisk mätning kan uppvisa en laboriemässig variation.

S-koppar är hos obehandlade ofta lågt, beroende på avsaknad av ceruloplasmin. Vid svår leverskada kan nivåerna vara normala, och vid akut leversvikt kan höga nivåer ses, avspeglade ökad mängd frisatt koppar från vävnadsdestruktion.

Fritt (obundet) S-koppar kan beräknas med formeln:

Fritt-S-koppar ($\mu\text{mol/L}$) = S-koppar ($\mu\text{mol/L}$) - (S-ceruloplasmin (g/L) \times 3150/63,5)

Hos obehandlade är fritt-S-koppar ofta $> 3,1 \mu\text{mol/L}$, men det kan vara förhöjt även vid andra kroniska leversjukdomar, vid kolestas och vid kopparförgiftning. Mätmetoder spelar också in, varför det är mer användbart vid monitorering än för diagnostik.

U-koppar, tU-koppar. Hos vuxna bör inte tU-koppar användas för diagnostik, utan vid monitorering, dock inte vid njursvikt. Obehandlade patienter har ofta tU-koppar $> 1,6 \mu\text{mol/24 tim}$, men hos en del kan värden över $0,64 \mu\text{mol/24 tim}$ tala för Wilson.

U-koppar är den viktigaste parametern för att följa behandlingen med kelerare. Tolkningen kan dock vara svår då utsöndringen påverkas av en mängd faktorer. Mätning bör göras efter åtminstone två dagar utan intag av kelerare, med observans för kontaminering, gärna två mätningar så att man kan värdera om spridningen är stor. Målvärde under stabil behandling är $3-8 \mu\text{mol/24 tim}$. Utsöndringen kan ge vägledning för att avgöra när patienten är tillräckligt behandlad med kelerare om man vill gå över till underhållsbehandling med zink (se nedan).

Kopparhalten i levern kan mätas i leverbiopsi. Mer än $4 \mu\text{mol/g}$ torr levervävnad anses diagnostiskt för Wilson, men svagheten hos detta test är att kopparhalten i levervävnad varierar starkt, t ex beroende på fibrosgraden just där man tar biopsin. Falskt höga värden kan ses vid kronisk kolestas, men lågt värde $< 0,64-0,8 \mu\text{mol/g}$ hos obehandlade patienter utesluter i princip Wilsons sjukdom. Analys kan göras exempelvis på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Klinisk kemi.

Leverhistologi bidrar inte till diagnosen, då koppar inte säkert avslöjas vid vanliga färgningar. Steatos och fokal hepatocellulär nekros kan missleda till NAFLD/NASH. Bild som vid "kronisk aktiv hepatit" kan ses.

Behandling: Kopparöverskott kan successivt elimineras via urinen med kelerare, penicillamin eller trientine, som båda är licenspreparat. Om/när normal kopparhomeostas uppnås, vilket kan ta månader till flera år, kan adekvata nivåer bibehållas med zink. Zink kan användas som primär terapi i vissa fall. Kopparreducerad kost (utan skaldjur, choklad, lever, svamp, nötter) hör till behandlingen, framför allt från start. Vid akut leversvikt eller vid cirros med komplikationer är levertransplantation indicerad.

Prognos: Mortaliteten är 95-100 % utan levertransplantation vid debut av Wilsons sjukdom i bild av akut leversvikt. Wilsons sjukdom upptäckt under stabilt skede utan cirros eller med kompenserad cirros, har troligen mycket god prognos med adekvat behandling. Patienter som upptäcks tidigt pga patologiska leverprover har likaledes en utmärkt prognos, förutsatt att behandlingen kan fullföljas. En liten andel av patienterna utvecklar progressiv leversjukdom trots behandling.

Referenser

EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012;56:671-85

Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilsons disease: An update. Hepatology 2008;47:2089-111.

Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires Jr. RH et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: A comparison of currently available diagnostic tests. Hepatology 2008;48:1167-74.

Vaskulära leversjukdomar

Ischemisk/hypoxisk leverskada

Epidemiologi: Förekomsten uppskattas till drygt 10 % hos patienter vårdade på intensivvårdsavdelningar, och till mindre än 0,1 % hos patienter vårdade på internmedicinska avdelningar. Patienternas medianålder är 70 år och män drabbas oftare.

Etiologi: Den vanligaste orsaken är uttalad, ibland akut insättande, vänsterkammardysfunktion följt av cirkulatorisk påverkan t.ex. vid sepsis, massiv blödning eller dehydrering. I sällsynta fall kan tillståndet uppstå vid akut uttalad respiratorisk insufficiens, vid sömnapné syndrom, vid sickelcellkris samt i samband med trombos i a. hepatica hos patienter som är levertransplanterade. Att hjärtsvikt är den dominerande orsaken förklaras med att levern pga. långvarig venös stas är särskilt känslig för cirkulationsstörningar och hypoxi. Överkonsumtion av alkohol kan leda till centrilobulär hypoxi, och därmed predisponera för centrilobulära nekroser vid cirkulationssvikt.

Symtom och kliniska fynd: Den kliniska bilden domineras av tillståndet som har utlöst ischemin. Leverrelaterade symtom saknas ofta även om hepatomegali, högersidig subkostal smärta, illamående, kräkningar, feber och leukocytos kan ses. Laboratoriemässigt ses skyhöga (> 20 ggr övre referensvärdet) transaminaser med övervikt för ASAT, och i typiska fall är laktatdehydrogenas (LD) högre än ASAT. När cirkulationen återställs sjunker transaminaserna i enlighet med halveringstiden (ca 12 timmar för ASAT och ca 36 timmar för ALAT). Vid utbredd leverskada finns risk för akut leversvikt med utveckling av ikterus, förhöjt PK och encefalopati.

Diagnostik: Diagnosen baseras på den kliniska bilden, där den associerade extrahepatiska sjukdomen dominerar i kombination med ett typiskt laboratoriemönster enligt ovan. Avbildande leverundersökningar har ingen plats i diagnostiken annat än om man misstänker alternativa förklaringar till de höga levervärdena, t.ex. koledokushinder eller levernära trombotisering. I enstaka fall uppkommer differentialdiagnostiska svårigheter mot akut autoimmun, toxisk eller viral leversjukdom. Utvidgad provtagning kan då vara motiverad.

Behandling inriktas mot den bakomliggande orsaken. Fullständig spontan restitution av leversjukdomen kan förväntas förutom i de få fall då akut leversvikt utvecklas. Patientens grundsjukdom kontraindicerar oftast levertransplantation i dessa fall.

Prognos: Denna är framför allt avhängig av den underliggande sjukdomens svårighetsgrad. Mortaliteten är hög (50–60 %), särskilt vid sepsis.

Referenser

- Fuhrmann V, Jäger B, Zubkova A, Drolz A. Hypoxic hepatitis - epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:129-39.
- Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int.* 2012;32:1039-52.
- Tapper EB, Sengupta N, Bonder A. The incidence and outcomes of ischemic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. *Am J Med.* 2015;128:1314–21.
- van den Broecke A, van Coile L, Decruyenaere A, Colpaert K, Benoit D, Van Vlierberghe et al. Epidemiology, causes, evolution and outcome in a single-center cohort of 1116 critically ill patients with hypoxic hepatitis. *Ann Intensive Care* 2018;8:1-13.

Budd-Chiaris syndrom

Bakgrund: Budd-Chiaris syndrom (BCS) är en heterogen grupp tillstånd där hinder för det venösa hepatiska avflödet kan uppstå i levervenerna, i v. cava inferior eller i höger förmak. Om hindret uppkommer intrahepatiskt i nivå med de centrilobulära venerna benämns tillståndet "sinusoidal obstruction syndrome" (tidigare benämnt veno-ocklusiv sjukdom, VOD). Sinusoidal obstruction syndrome uppkommer som en komplikation till behandling med vissa cytostatika, i synnerhet i anslutning till allogena benmärgstransplantation, som kan orsaka sinusoidal endotelskada med efterföljande fibrotisering.

Epidemiologi: I Västvärlden är BCS sällsynt. Prevalensen anges till 2,5 per miljon invånare och incidensen till ca 1 per 1 000 000 invånare och år.

Etiologi: En översikt över orsaker till BCS ges i tabellen nedan. I länder med hög levnadsstandard dominerar trombotisering av levervenen medan den dominerande orsaken i länder med lägre levnadsstandard är endoluminala membran ("web") i v. cava inferior. Sannolikt är de kongenitala men i övrigt är orsaken till deras uppkomst oklar.

Trombofili	Lokala faktorer
Ärftliga sjukdomar	Tumörinvasion
Antitrombin III brist	Hepatocellulär cancer
Protein C brist	Njurcancer
Protein S brist	Binjurecancer
Faktor V mutation (APC-resistens)	Övrigt
Protrombingenmutation (PTHR A ²⁰²¹⁰)	Aspergillos
Förvärvade sjukdomar	Behcets sjukdom
Malignitet	Lokala avvikelser i v cava inferior
Myeloproliferativa sjukdomar	Trauma
P-piller	Inflammatorisk tarmsjukdom
Graviditet, postpartum	
Antifosfolipidsyndrom	
Paroxysmal nokturn hemoglobinuri	

Hos upp till 75 % av patienterna med BCS kan en predisponerande faktor identifieras. Hematologiska sjukdomar, i synnerhet myeloproliferativa sjukdomar, eller förekomst av JAK-2 mutation är de vanligaste orsakerna till BCS och anges förekomma hos cirka hälften av patienterna. Polycythemia vera orsakar 10–40 % av fallen medan essentiell trombocytemi och myelofibros är mindre vanliga orsaker. Under senare år har man föreslagit att en majoritet av patienterna med idiopatiskt BCS har en bakomliggande subklinisk myeloproliferativ sjukdom. Även paroxysmal nokturn hemoglobinuri anses vara vanligare än vad man tidigare trodde, med rapporterad förekomst på 9-19 % hos patienter med BCS.

Symtom och kliniska fynd: Buksmärta, hepatomegali och ascites är den klassiska symtomtriaden som förekommer hos nästan alla patienter med BCS. Illamående, kräkningar och ikterus är vanliga i de

fulminanta och akuta formerna, medan splenomegali och esofagusvaricer ses i den kroniska formen. När v. cava inferior är ockluderad uppkommer förutom benödem även dilaterade venösa kollateraler över flankerna och ryggen. Leverenzymerna är stegrade i varierande omfattning beroende på hur snabbt trombotiseringen har utvecklats. Hos ca 2/3 av patienterna ses ett kroniskt förlopp med transaminaser < 5 x ULN och i en del fall inom referensområdet. Vid akut trombos ses mycket höga transaminaser som resultat av akut omfattande nekrotisk skada. Höga transaminaser kan också bero på ytterligare trombotisering av tidigare skada. Vissa hjärtsjukdomar, såsom trikuspidalisinsufficiens, konstriktiv perikardit och högersidigt förmaksmyxom, kan ge upphov till en klinisk bild som är identisk med BCS.

Diagnostik: Ultraljud med färgdoppler har en sensitivitet och specificitet överstigande 85 %. Om kvarstående misstankar finns trots negativ ultraljudsundersökning, eller om denna är inkonklusiv, rekommenderas undersökning med trifasisk datortomografi eller MRT.

Behandling: Antikoagulantia ges direkt till samtliga patienter. Lågmolekylärt heparin och direktverkande orala antikoagulantia/warfarin ges enligt gängse rutiner vid behandling av venös tromboembolism. Vid kvarstående symtom och synlig stenosis görs angioplastik av levervenor eller v. cava inferior om utbredningen av de patologiska förändringarna tillåter detta. Transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) kan övervägas som alternativ eller i nästa steg om inte resultat uppnås med angioplastik. Levertransplantation övervägs vid bestående symtom trots behandling enligt ovan, eller i vissa fall tidigt om stor skada skett i det akuta förloppet.

Referenser

Charles-Valla D. Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2009;50:195-203.

Rajani R, Melin T, Björnsson E, Broomé U, Sangfelt P, Danielsson Å, et al. Budd-Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival – an 18-year experience. *Liver Int* 2009;29:253-9.

Portaventrombos

Epidemiologi: I ett svenskt material var incidensen 0,7/100 000 och år medan prevalensen var 3,7 /100 000.

Etiologi: En översikt över orsaker till portaventrombos (PVT) ges i tabellen nedan.

Trombofili	Lokala faktorer
Ärftliga sjukdomar	Cirros
Antitrombin III brist	
Protein C brist	Infektion/inflammation
Protein S brist	Neonatal omfalit
Faktor V mutation (APC-resistens)	Appendicit
Protrombingenmutation (PTHR A ²⁰²¹⁰)	Divertikulit
	Pankreatit
Förvärvade sjukdomar	Kolecystit
Malignitet	Perforerat peptiskt ulcus
Myeloproliferativa sjukdomar	Tuberkulös lymfadenit
P-piller	
Graviditet, postpartum	Bukmalignitet
Antifosfolipidsyndrom	
Paroxysmal nokturn hemoglobinuri	Trauma mot v porta
Blandad etiologi	Kirurgiska shuntar
Hyperhomocysteinemi	Splenektomi
	Bukkirurgi
	Levertransplantation
	Yttre våld

Idiopatisk PVT utgör endast 8-15 % av alla fall. Vid icke-cirrotisk icke-malign PVT anges att upp till 30 % av patienterna har en bakomliggande myeloproliferativ sjukdom, som hos yngre inte sällan debuterar som PVT. Vid cirros ökar prevalensen av PVT med ökande svårighetsgrad av cirrosen. Malign infiltration bör uteslutas vid fynd av PVT hos cirrotiker. Patienter med cirros saknar faktorer i de prokoagulativa systemen men också i de antikoagulativa systemen, varför de i högre omfattning drabbas av tromboembolisk sjukdom trots att PK är förhöjt.

Klinik: PVT vid cirros är ofta ett accidentellt fynd vid t ex rutinmässig ultraljudsundersökning. En försämring av portal hypertension med debut av ascites eller blödande varicer kan orsakas av nyttillkommen PVT. Ingen påtaglig ändring av leverproverna behöver föregå insjuknandet. Även hos patienter utan cirros kan PVT uppträda asymtomatiskt. Blödande esofagusvaricer är det vanligaste debutsymtomet vid PVT. Buksmärta förekommer oftast när trombotiseringen även omfattar v. mesenterica superior varvid intestinal ischemi uppkommer, vilket är sällsynt. Andra vanliga symtom är illamående, kräkningar, feber, viktnedgång och diarré. Vid fysikalisk undersökning noteras splenomegali hos 75–100 %. Ascites är ovanligt hos patienter utan cirros men förekommer i så fall vanligen initialt innan kollateralkretskopp har utvecklats. En lätt stegring av ALP, transaminaser och bilirubin kan ses men de kan också vara inom referensområdet.

Diagnostik: Ultraljud med färgdoppler påvisar PVT med hög säkerhet. Flöde i retrograd riktning kan ses i uttalade fall och v. porta kan ibland helt fibrotiseras. Även utvecklat kollateralkretslopp kan visualiseras.

Behandling: Akuta eller symtomatiska tromboser kan behandlas med lågmolekylärt heparin och direktverkande orala antikoagulantia, men den vetenskapliga dokumentationen är liten. Graden av

rekanalisering av tromber varierar, men blödningskomplikationer är sällsynta (< 5 %). Mot detta får vägas vinsten av att minimera den portala hypertensionen. Behandlingstiden är minst 3 månader, men när kroniska underliggande faktorer finns kan livslång antikoagulation bli aktuellt. Vid hotande tarmischemi måste mer aggressiv behandling med antikoagulantia, lokal trombolys, endovaskulär trombektomi eller kirurgisk exploration övervägas.

Kronisk PVT däremot svarar generellt dåligt på antikoagulantia med låg frekvens av rekanalisering. I vissa fall där den portala hypertensionen blir ett problem kan endovaskulär intervention, radiologisk anläggning av TIPS eller annan typ av shunt övervägas. Det finns enstaka nyare studier som visar på ökad överlevnad och minskad retrombotisering hos patienter med cirros vilka behandlats profylaktiskt med enoxaparin efter PVT.

Referenser

DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G; American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009;49:1729-64

Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson Å, Gustavsson A, Grip O, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1154–62.

Gallstenssjukdom

Epidemiologi: Förekomst av gallsten i befolkningen är vanligt, men 70-90 % av individerna är asymtomatiska och dessa skall inte utredas eller behandlas. Prevalensen av gallsten ökar med stigande ålder, ca 30 % av kvinnor över 50 år och 20 % av män över 50 år har gallsten eller har blivit kolecystektomerade. Tio till 15 % av patienterna med gallblåsesten har även sten i gallgångarna.

Symtomgivande gallstenssjukdom kan indelas i:

- Akut obstruktion av gallsten i
 - ductus choledochus
 - ductus cysticus
 - ductus pancreaticus
 - tunntarm
- Kolecystit

Kolecystit, sten i tunntarm och pankreatit behandlas inte här.

Etiologi: Primära gallstenar bildas oftast i gallblåsan och passerar ut i djupa gallvägarna via ductus cysticus. Stenar mindre än ca 3-4 mm brukar passera utan att fastna. Sekundära gallstenar kan bildas ute i gallvägarna direkt pga. en striktur eller annan predisponerande faktor. Graviditet och snabb viktnskning, exempelvis efter bariatrisk kirurgi, ändrar kolesterolmetabolismen och kan utlösa stenbildning.

Symtom och kliniska fynd: Vid akut kolekystit ses ofta typisk klinisk bild med akut insättande buksmärta, som kan stråla ut mot höger axel. Ikterus, mörk urin samt avfärgad feces kan utvecklas, liksom ömhet över gallblåsan. Om leverprover analyseras inom de närmsta timmarna efter symtomdebut ses ofta enbart transaminasstegring, ibland kortvarigt uttalad med 10-15-faldig ökning. Efterhand stiger ALP och den vanligaste bilden vid kvarvarande hinder är en kombination av tydlig ALP-stegring och lättare transaminasstegring (kolestatisk bild) med ökning av bilirubin. Kolangit är ett akut inflammatoriskt tillstånd med risk för progress av den kliniska bilden till leversvikt, sepsis och multipel organsvikt. Antibiotikabehandling är indicerad i många fall.

Diagnostik: Diagnostiken vid akut koledokushinder beror till en del av den kliniska bilden. Finns kända gallstenar eller om vidgade gallvägar och gallsten påvisas med ultraljud, kan man gå vidare direkt med en terapeutisk ERC(P) (endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi) och avlägsna hindret. Vid behov av utökad diagnostik, vid oklar klinisk bild, eller om ERC inte lyckas, kan undersökning med magnetkamera (MRCP) väljas. Vidgade gallvägar behöver inte synas i det tidiga förloppet. Ultraljudsundersökning påvisar inte säkert stenen i koledokus, men kan visa vidgning av gallvägarna. Laboratoriebilden brukar inte vara avgörande, men i fall med mindre uttalad buksmärta och vid höga transaminaser bör andra orsaker till förhöjda leverprover övervägas.

Maligna leversjukdomar

Hepatocellulär cancer (HCC)

Epidemiologi: Hepatocellulär cancer (HCC) utgör 85-90 % av alla primära levercancer och är den sjätte vanligaste cancerformen i världen. Globalt insjuknar ca 500 000 individer varje år i HCC och ungefär lika många avlider i sjukdomen, vilket gör den till den tredje vanligaste cancerdöden i världen. Efter att ha minskat under många år har antalet HCC-fall ökat i Sverige det senaste decenniet till en årlig incidens på 14/100 000 (år 2016). HCC uppstår i 70-90 % av fallen i en cirrotiskt omvandlad lever och följaktligen är HCC-incidensen högst i länder med endemisk hepatit C och hepatit B (Sydostasien och Afrika söder om Sahara). På grund av den höga risken för HCC vid cirros rekommenderas idag övervakning med ultraljud var sätte månad, oavsett etiologi till cirrosen.

Symtom och kliniska fynd: Symtomen vid HCC är ospecifika: Buksmärta, tyngdkänsla, nedsatt aptit och viktnedgång är vanligt. Majoriteten av patienterna har hepatomegali. Ascites förekommer hos 30-65 %. Ikterus är ett ovanligt debutsymptom, men tilltar med ökad tumörbörda. Nästan alla patienter har avvikelser i leverproverna vid diagnos. Mönstret är ospecifikt, men vanligast är lätt till måttlig stegring av ALP i kombination med transaminasstegring med övervikt för ASAT. Isolerad stegring av ALP kan vara det enda laboratoriemässiga fyndet.

Diagnostik: Diagnosen baseras på avbildande undersökningar - ultraljud, DT eller MRT - som i typfallet uppvisar ett karakteristiskt uppladdningsmönster av kontrast. Om diagnosen är oklar efter första undersökningen rekommenderas ytterligare undersökning med annan kontrastförstärkt modalitet. Höga nivåer av alfa-fetoprotein stärker HCC-misstanken och nivåer över 200 ng/mL (= 165 kIE/L) hos cirrotiker med en oklar leverförändring större än 2 cm anses diagnostiskt för HCC. Biopsi rekommenderas inte rutinmässigt pga. risk för utsädd av tumörceller i stickkanalen. Biopsi utförs således endast då diagnosen förblir oklar efter avbildande undersökningar.

Behandling och prognos: Prognosen vid obehandlad HCC är dålig med en rapporterad medelöverlevnad mellan 2-5 månader. Behandlingen vid en solitär tumör i en i övrigt frisk lever eller cirrotisk lever med funktionsnedsättning motsvarande Child-Pugh A är i första hand kirurgisk resektion alternativt radiofrekvensablation som kan ha lägre postoperativ mortalitet och morbiditet. Vid levercirros med funktionsnedsättning motsvarande Child-Pugh B och C rekommenderas levertransplantation om inte tumörmassan är för stor eller andra kontraindikationer för kirurgi föreligger. Ofta använda kriterier är de s.k. UCSF-kriterierna (en tumör ≤ 6,5 cm eller max tre tumörer vardera ≤ 4,5 cm, total tumörbörda ≤ 8 cm). Efter resektion eller transplantation enligt dessa kriterier uppnås en 5-årsöverlevnad mellan 50-75 %. Vid små tumörer < 3 cm och kontraindikation för resektion eller transplantation, men med kurativ ambition, kan lokalbehandling med radiofrekvens- eller mikrovågsablation utföras. Då kurativ behandling inte anses möjlig kan lokalbehandling med kemoembolisering eller systemisk behandling med sorafenib eller regorafenib användas i palliativ

syfte. Systemisk behandling med konventionella cytostatika har inte påvisat någon överlevnadsvinst och rekommenderas inte.

Referenser

EASL Clinical Practice Guidelines, Management of Hepatocellular Carcinoma. J Hepatol 2018; 69:182–236
Levercellscancer. Nationellt vårdprogram. Regionala cancercentrum i samverkan, 2019.

Kolangiocellulär cancer

Epidemiologi: Kolangiocellulär cancer är efter HCC den vanligaste primära maligniteten i levergallvägar och svarar för 10-15 % av fallen. I Sverige är incidensen 7/100 000 (år 2007). Sjukdomen drabbar framförallt äldre individer > 65 år, men en särskilt utsatt grupp är yngre individer med PSC som i en svensk studie hade en 160-faldigt ökad risk att drabbas. En annan studie har rapporterat en så stor riskökning som 1560 gånger. Cancern kan sitta intrahepatiskt (5-10 %) eller extrahepatiskt, varav 60-70 % sitter i hilus (s.k. Klatskintumörer).

Symtom och kliniska fynd: Symtomen uppträder ofta först vid avancerad sjukdom och kan vara buksmärter, viktnedgång, nedsatt aptit och kolestatisk laboratorieprofil. Ibland debuterar sjukdomen med tyst ikterus.

Diagnostik: Liksom för HCC utgör avbildande undersökningar med ultraljud, MRT eller DT grundbulten i diagnostiken. ERCP och PTC har diagnostiska fördelar då vävnadsprov för cytologisk eller histopatologisk analys kan erhållas. De medger också terapeutisk intervention. Tumörmarkörer (CA19-9, CEA och CA-125) är ospecifika, men kan användas som stöd i diagnostiken. Patienterna med PSC utgör en speciell utmaning då grundsjukdomen i sig karakteriseras av kolestatisk laboratorieprofil. Övervakning med kontrastförstärkt ultraljud eller MRT/MRC på årlig basis och ERCP med borstcytologi vid tillkomst av dominant striktur, rekommenderas därför på denna patientgrupp.

Behandling och prognos: Prognosen är dyster med en 5-årsöverlevnad < 5 %. Kirurgisk behandling är den enda kurativa och är möjlig hos en liten andel patienter beroende på tumörbörda och tumörlokalisering. Extrahepatisk metastasering kontraindicerar kirurgi. Vid icke-resektabla tumörer kan palliativ behandling med stentinläggning endoskopiskt eller perkutant bli aktuellt. Erfarenhet av transplantation har i tidigare studier varit nedslående och har därför ansetts kontraindicerat. För en liten, väl selekterad skara patienter med PSC och hilustumör < 3 cm, har transplantation efter intensiv neoadjuvant behandling (strålning, brakyterapi och systemisk kemoterapi) enligt det s.k. Mayo-protokollet dock gett mycket positiva resultat med en 5-årsöverlevnad på 76 %.

Referenser

Patel T; Medscape. Cholangiocarcinoma—controversies and challenges. Nature Rev Gastroenterol. Hepatol 2011;8:189-200.
EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51:237-67.
Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology.2011;54:1842-52. 37

Ovanliga primära levermaligniteter

Fibrolamellär hepatocellulär cancer

Ovanlig variant av HCC som uppstår i en icke-cirrotisk lever. Medelåldern vid diagnos är lägre än för HCC och alfa-fetoprotein är normalt. Leverproverna är ofta normala, men lätta stegringar av ALP och ASAT kan ses. Behandlingen är kirurgisk och prognosen är bättre än för HCC.

Hepatisk epiteloid hemangioendoteliom (HEHE) och hemanigosarkom

Ovanliga vaskulära levertumörer. HEHE har låg malignitetspotential och överlevnad efter transplantation är god även vid extrahepatisk sjukdom. Hemangiosarkom växer aggressivt och vid diagnos är ofta sjukdomen avancerad vilket omöjliggör kurativ behandling.

Referenser

Ward SC, Waxman S. Fibrolamellar carcinoma: a review with focus on genetics and comparison to other malignant primary liver tumors. *Semin Liver Dis.* 2011;31:61-70.
Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, Blanc JF, Balabaud C. Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults. *Semin Liv Dis* 2008;28:302-314.

Levermetastaser

Metastasering till levern är vanligt och drabbar 40-50 % av patienter med extrahepatisk malignitet. Symtom och kliniska fynd skiljer sig inte från andra cancertumörer i levern. Prognos liksom behandling beror på tumörbörda och tumörursprung.

Referenser

Sleisinger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/Management*, 9th ed, 2010.

Graviditetsrelaterade leversjukdomar

Hyperemesis gravidarum (HG)

HG, som ses vid ca 0,3 % av alla graviditeter, innebär att så pass uttalade kräkningar utvecklas under graviditetens första trimester, vanligtvis i graviditetsvecka 4-10, att parenteral vätsketillförsel behövs. Immunologiska, hormonella och psykologiska faktorer anses kunna bidra till uppkomsten av HG. Riskfaktorer för utveckling av HG inkluderar hypertyreos, diabetes mellitus, psykisk sjukdom och multipla graviditeter. Patologiska leverprover ses hos ca 50 % av patienterna vanligtvis i form av förhöjda transaminaser, vilka kan uppgå till 20 gånger övre referensvärdet. Ikterus utvecklas hos ett fåtal. Behandlingen utgörs av parenteral vätske- och näringstillförsel i kombination med antiemetika. I enstaka fall ges kortikosteroider.

Intrahepatisk kolestas under graviditet (ICP)

ICP, som i Europa förekommer vid 0,4-2 % av graviditeterna, är en reversibel form av kolestas som karakteriseras av: 1) intensiv klåda som debuterar under andra eller tredje trimestern 2) förhöjda värden för S-ALAT och S-gallsyror och 3) restitution av symtom och kliniska fynd inom 4-6 veckor efter partus. Patogenesen är multifaktoriell och genetiska, hormonella och miljöfaktorer anses kunna bidra till uppkomsten av ICP. Genetiskt betingad nedsatt aktivitet i de kanalikulära transportproteinerna som leder till kliniska symtom först i samband med ökade nivåer av östrogen och progesteron är sannolikt viktiga bakomliggande faktorer. Den kliniska bilden domineras av uttalad klåda, som ofta är värst på natten. S-gallsyror är alltid >11 µmol/L. S-ALAT är lätt förhöjt hos det stora flertalet men uttalade stegringar (10-20 gånger det övre referensvärdet) har beskrivits. S-ALP är ofta förhöjt men majoriteten av patienterna har normalt S-GT varför ALP-stegringen torde hos de flesta härstamma från placenta. Hos 10-20 % ses ikterus men S-bilirubin överstiger mycket sällan 85 µmol/L.

Behandlingen utgörs av ursodeoxicholsyra i dosen 10-20 mg/kg som förbättrar klådan och leverproverna hos patienter med höga initiala gallsyrenivåer (>40 µmol/L). Rifampicin kan ges i svårbehandlade fall. Risken för maternella komplikationer, utöver nedsatt livskvalitet, är inte ökad vid ICP. Däremot är risken för fetala komplikationer (prematuritet men inte för intrauterin fosterdöd) ökad varför noggrann obstetrisk monitorering rekommenderas.

Preeklampsi (PE)

Preeklampsi kännetecknas av triaden hypertoni, ödem och proteinuri (>0,3 g/dygn) i den tredje trimestern och ses vid 5-10 % av alla graviditeter. Leverengagemang är ovanligt men när det förekommer indikerar det svår preeklampsi med signifikant ökad komplikationsrisk. Transaminaserna är vanligtvis lätt förhöjda men uttalade stegringar förekommer. S-bilirubin är vanligen < 85µmol/L. Ingen specifik behandling för levern är indicerad men risken för eklampsi, leverruptur eller levernekros är ökad varför förtida avslutande av graviditeten är indicerad.

HELLP (Hemolysis, Elevated Liver tests, Low Platelet count)

Svår preeklampsi kompliceras i 2-12 % av fallen (0,2-0,6 % av alla graviditeter) av syndromet HELLP, som orsakas av mikroangiopatisk hemolytisk anemi till följd av vaskulär deposition av fibrin och aktivering/konsumtion av trombocyter. Detta kan leda till blödningar och nekros i leverparenkymet med risk för ruptur av leverkapseln och intraperitoneal blödning.

Symtomen utgörs av övre buksmärta, illamående/kräkningar, huvudvärk och viktuppgång till följd av ödem. Preeklampsi föreligger alltid. Tillståndet debuterar vanligen i graviditetsvecka 27-36 men hos ca 25 % sker debuten efter partus. Diagnosen baseras på förekomst av alla tre kriterier som finns i syndromets namn. Nivåerna av transaminaserna och S-bilirubin skiljer sig inte från vid svår preeklampsi (se ovan). Radiologiskt kan man ibland påvisa subkapsulära hematom, parenkymatösa blödningar eller infarkter. Dessa fynd korrelerar till TPK <20 x 10⁹/L men inte till graden av leverdysfunktion.

Inläggning för kramppprofylax, behandling av hypertoni och DIC samt fetal övervakning är nödvändig. Partus är den enda åtgärden som kan bota HELLP. Hos de flesta ses snabbt tillfrisknande med normalisering av TPK inom fem dagar. Hos en del dröjer dock restitutionen och organ dysfunktionen kan tillta efter partus. Hos dessa och hos dem som får debut av HELLP efter partus har flera olika behandlingar provats (plasmaferes, trombocythämmare, antikoagulantia, kortikosteroider, dialys) men det finns inga kliniska studier och därmed inga generella rekommendationer.

Graviditetsrelaterad akut fettlever (AFLP)

AFLP är ett mycket sällsynt (<0,01 % av alla graviditeter) akut tillstånd som enbart ses i graviditetens tredje trimester eller under första månaden efter partus (hos 25 %). Mikrovesikulär leversteatos uppträder och leder till encefalopati och leversvikt. Tidig upptäckt av tillståndet är nödvändigt för att förhindra maternell och fetal död. I en del fall har man identifierat mutationer i mitokondriella enzym involverade i fettsyraoxidationen och det spekuleras i att metabola förhållanden under graviditet kan medföra att en i övrigt betydelselös genetisk defekt manifesteras kliniskt. I typfallet debuterar tillståndet med illamående och kräkningar, huvudvärk och högt sittande buksmärta. Ikterus, ascites och encefalopati tillstötter inom 1-2 veckor. Cirka hälften av patienterna har föregående preeklampsi och/eller HELLP. Transaminaserna är vanligtvis tydligt förhöjda men bilirubin överstiger sällan 85 µmol/L. Andra typiska laboratoriefynd är normocytär anemi, koagulopati, metabol acidosis, hypoglykemi, förhöjt S-amylas och njursvikt.

Partus är den enda åtgärd som kan reversera AFLP. Inom 2-3 dagar sjunker transaminaserna och encefalopatin förbättras men intensivvård kan dock krävas även efter partus pga. multipla komplikationer relaterade till den akuta leversvikten. I sällsynta fall kan levertransplantation bli nödvändig eftersom fullständig restitution kan ta flera månader. Utveckling av kronisk leversjukdom har inte beskrivits.

Referenser

Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. J Hepatol 2016;64:933-45.

Ärftliga kolestatiska leversjukdomar

Progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC)

Termen inkluderar tre sjukdomar vilka vanligen debuterar i nyföddhetsperioden eller i barndomen och ofta snabbt progredierar till leversvikt. Sjukdomarna orsakas av mutationer i gener som kodar för kanalikulära transportproteiner.

PFIC typ 1 (Bylers sjukdom) debuterar oftast hos nyfödda med ikterus och klåda. Förhöjda värden av bilirubin, transaminaser och ALP ses men GT är inte förhöjt. Histologiskt ses fibros men inte proliferation av gallgångar. De flesta patienter utvecklar leversvikt innan 10 års ålder. Sjukdomen orsakas av mutationer i genen *ATP8B1*.

PFIC typ 2 (Bylers syndrom) uppvisar identisk klinisk och laboriemässig bild som PFIC typ 1. Histologiskt ses emellertid portal inflammation med förekomst av jätteceller. Risken för utveckling av HCC är påtagligt ökad. Sjukdomen orsakas av mutationer i genen *SPGP (ABCB11)*.

PFIC typ 3 debuterar vanligen i barndomen med progressiv kolestas. I motsats till vad som är fallet vid övriga former av PFIC är GT förhöjt. Histologiskt ses, förutom portal inflammation och fibros/cirros, uttalad proliferation av gallgångar. Sjukdomen orsakas av mutationer i genen *ABCB4*. Under senare år har utveckling av komplikationer till levercirros först i vuxen ålder beskrivits och "ABCB4-brist" har angetts vara den bakomliggande diagnosen hos en del patienter som tidigare klassificerats som antikroppsnegativ PBC eller small bile duct PSC. Mutationer i genen *ABCB4* kan påvisas hos ca 15 % av kvinnorna med ICP. Mutationer i genen *ABCB4* är också associerade med det sällsynta tillståndet low phospholipid-associated cholelithiasis (LPAC), som kännetecknas av förekomst av ofta multipla stenar och/eller sludge hos unga (<40 år) patienter.

Det finns ingen farmakologisk behandling som påverkar prognosen vid PFIC. Vid PFIC3 har ursodeoxicholsyra rapporterats förbättra leverproverna hos ca hälften av patienterna men preparatet har sällan effekt vid PFIC1 och PFIC2. Rifampicin kan lindra klådan och åtgärder för att avleda gallflödet kan ha symtomlindrande effekt vid PFIC1 och PFIC2. Vid leversvikt orsakad av PFIC rekommenderas levertransplantation. Vid LPAC är behandling med ursodeoxicholsyra viktig för att minska risken för recidiv av gallstenar och associerade komplikationer.

Benign recidiverande intrahepatisk kolestas (BRIC)

BRIC typ 1 och BRIC typ 2 är kolestatiska sjukdomar som debuterar i tonåren eller hos vuxna. De representerar mer godartade varianter av PFIC1 och PFIC2 och orsakas av i huvudsak av s.k. missense mutationer i generna *ATP8B1* och *ABCB11*. BRIC kännetecknas av episoder av kolestatiskt stegrade leverprover, ikterus och klåda vilka efter månader till veckor normaliseras för att återkomma efter en

symtomfri period som varar från några månader till några år. Det är inte känt vad som utlöser skoven. BRIC1 kan precis som PFIC1 åtföljas av pankreatit medan BRIC2 kan vara associerat med gallstenssjukdom. Leverfibros har rapporterats vid BRIC vilket indikerar att det finns ett kontinuum mellan PFIC och BRIC. Någon effektiv farmakologisk behandling finns inte. Ursodeoxicholsyra, rifampicin och nasobiliärt dränage har rapporterats kunna påverka förloppet i enstaka fallrapporter.

Alagilles syndrom (arteriohepatisk dysplasi)

Ungefär ett barn av 40 000 föds med Alagilles syndrom, som är en autosomalt dominant sjukdom. Hos majoriteten av patienterna orsakas sjukdomen av en mutation i genen *JAG1*. Hos en mindre andel är orsaken en deletion av korta armen på kromosom 20 (där är *JAG1* belägen) eller en mutation i genen *NOTCH2* (kodar för en receptor som aktiveras av proteinet Jag1) på kromosom 1. Symtomen och deras svårighetsgrad varierar mycket mellan olika personer med sjukdomen, även inom samma familj. Omkring hälften är asymtomatiska medan 10-15 % får mycket allvarlig sjukdom varav ett fåtal inte överlever nyföddhetsperioden. Patienterna har ofta gemensamma utseendemässiga drag, med bred, framåtvälvd panna, ofta tunt hår, något insjunkna ögon och måttligt underutvecklat käkben med underbett. De flesta har någon form av hjärtfel där pulmonalisstenos är det vanligaste. Njurarna kan vara påverkade på olika sätt vilket ibland kan leda till njursvikt. Retinal degeneration förekommer liksom skelettmisbildningar och osteoporos. De flesta är normalbegåvade men ett fåtal kan ha en utvecklingsstörning. I levern ses intrahepatisk kolestas med duktopeni utan inflammatoriska förändringar. Ikterus och svår klåda kan utvecklas liksom levercirros och hepatocellulär cancer. Det finns ingen behandling som botar sjukdomens grundorsak. Ur leversynpunkt kan substitution pga. malabsorption av fett och fettlösliga vitaminer behövas liksom behandling mot kolestatisk klåda. Vid komplikationer till följd av levercirros kan levertransplantation komma i fråga.

Referenser

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51:237-67.

Porfyrier

Epidemiologi: Porfyrier indelas vanligen i hepatiska-, hud- och erytropoetiska. Sammanlagt finns åtta varianter. Det rör sig om ovanliga sjukdomar där defekten sitter i olika enzymsteg i hemsyntesen. Akut intermitterent porfyri (AIP) är den vanligaste hepatiska porfyrin med en prevalens på ca 10/100 000, dock är prevalensen betydligt högre i Norr- och Västerbotten. Porphyrin variegata och hereditär koproporfyri är betydligt ovanligare (0,5-1/100 000).

Porphyrin cutanea tarda är den vanligaste hudporfyrin med en prevalens på 10/100 000.

Erytropoetisk protoporfyri är den vanligaste blodporfyrin med en prevalens kring 1/170 000.

Merparten av porfyrierna har en autosomalt dominant arvsgång.

Etiologi: Det finns åtta olika defekter i hemsyntesen beskrivna vilka kan ge upphov till de olika porfyrierna. Defekter i enzymerna leder till ansamling av toxiska metaboliter vilka ger symtom. Symtomen varierar starkt beroende på vilket enzym som affekteras.

Akut intermitterent porfyri (AIP)

Symtom och kliniska fynd: Det finns ca 1000 anlagsbärare av defekt porfobilinogen (PBG)-deaminas. De har 50 % av normal enzymaktivitet, vilket är tillräckligt i normalfall. Omkring 40 % av anlagsbärarna kommer emellertid att få symtom. Vid ökad belastning av cytokrom P450-systemet

såsom vid intag av vissa läkemedel, narkosmedel, hormoner, alkohol mm induceras hemsyntesen och detta leder till symptom då syntesen når det defekta enzymsteget. ALA (5-aminolevulinsyra) och PBG ansamlas. Den förstnämnda ger neurotoxiska symptom. Sjukdomen är episodisk med skov som varar i dagar till veckor. Kvinnor i fertil ålder är hårdast drabbade. Symtomen domineras av buksmärtor, muskelsvaghet/pares, mental påverkan (irritabilitet, hallucinos, depression) hyponatremi och hypomagnesemi. På längre sikt finns risk för leverfibros och njurinsufficiens.

Diagnostik: De flesta med AIP har normala leverprover men lätt stegring av transaminaser och/eller ALP förekommer. Utredning görs med urinprov för påvisande av förhöjt ALA och PBG. Gentest finns att tillgå. I norra Sverige svarar den vanligaste mutationen för 90 % av sjukdomsfallen. Hos kända familjer rekommenderas gentest före puberteten på förstagsläktingar.

Behandling: Behandlingen utgörs av undvikande av agens (framförallt läkemedel), stress och fasta för kända anlagsbärare. Vid skov ges glukosinfusion och analgetikum (morfin). Korrigering av elektrolyter görs och vid svårare skov ges hemarginat.

Prognos: Idag avlider få patienter i AIP. Några får invalidiserande frekventa skov med grav påverkan där levertransplantation i väl selekterade fall kan vara ett alternativ. Hos patienter med verifierat genbärarskap finns en markant ökad risk för hepatocellulär cancer. Övervakning med ultraljud rekommenderas från 50 års ålder.

Porphyria variegata och Hereditär koproporfyri

Den kliniska bilden liknar AIP men dessutom ses hudsymtom i form av blåsbildningar och skör hud. Behandlingen är den samma som vid AIP liksom uppföljningen med ultraljud av levern årligen.

Porphyria cutanea tarda (PCT)

Symtom och kliniska fynd: Familjära former finns men de flesta fallen (80 %) är spontana. Orsaken är defekt i eller i anslutning till enzymsteget uroporfyrinogendekarboxylas (UPGD). Symtom utlöses inte av läkemedel med undantag av östrogener. Även alkohol kan utlösa attacker. För att symptom ska uppträda verkar järninlagring i levern krävas. Hudbesvär uppträder i form av skör hud, ärrbildning, blåsor och hyperpigmentering, oftast på solexponerade ytor. Patienterna har många gånger lätt stegrade transaminaser. Hudbesvären är sekundära till ansamling av porfyriener i huden.

Diagnostik: Diagnostiken baseras på påvisande av sänkt aktivitet av enzymet UPGD i erythrocyter. Man bör utesluta hemokromatos och hepatit C, vilka kan utlösa PCT.

Behandling: Solskydd för att undvika skov. Undvikande av alkohol och östrogen samt flebotomier för att tömma järndepåerna. Om inte detta medför symptomfrihet kan man ge behandling med klorokin, som driver ut överskott av porfyriener ur levern.

Prognos: Risken för hepatocellulär cancer är ökad men den minskar med behandling, varför övervakning med ultraljud inte rekommenderas.

Erythropoetisk protoporfyri (EPP)

Symtom och kliniska fynd: Sjukdomen debuterar i barndomen med smärtsam sveda i huden efter solexponering ofta utan utslag. Dessutom kan slemhinnorna skadas av ljusexponering. Orsaken är ansamling av protoporfyriener i hud och slemhinnor. En femtedel av patienterna har inget

leverengagemang men övriga får deponering av porfyriener i levern, gallstenar och upp till 10 % kan få kronisk leversjukdom och cirrosbildning.

Diagnostik: Diagnostiken baseras på påvisande av kraftigt ökade halt av porfyriener i erythrocyter samt detektion i plasma av en fluorescerande topp vid 635 nm.

Behandling: Betakaroten för att ge viss pigmentering. Eventuell kolestas och leversjukdom behandlas. Vi EPP-kris med hemolys, ökad solkänslighet och gallstensbesvär kan behandling med aferes och kolestyramin övervägas.

Referenser

Sherlock S, Dooley JS. Diseases of the liver and biliary System

Hultcrantz R m.fl (red). Leversjukdom vid porfyri. I: Gastroenterologi och hepatologi s. 551-553, Liber, 2011

Andersson C, Harper P. Porfyrier och läkemedel. I: Läkemedelsboken 2011-2012 s. 995-1003, Läkemedelsverket, 2011.

Levercellscancer. Nationellt vårdprogram. Regionala cancercentrum i samverkan, 2019.

Vanliga extrahepatiska sjukdomar som kan orsaka förhöjda leverprover

Ischemisk/hypoxisk leverskada

Se sid. 32.

Leverpåverkan vid extrahepatiska infektioner

Bakgrund: Förhöjt bilirubin är en välkänd komplikation till extrahepatiska infektioner med eller utan sepsis. Upp till 20 % av alla ikteriska patienter i den slutna vården anges ha extrahepatisk infektion som orsak till de avvikande leverproverna. Åtskilliga bakterier, såväl gramnegativa som grampositiva, har associerats med förhöjda leverprover. Primärt infektionsfokus finns ofta intra-abdominellt men även urinvägsinfektion, pneumoni, endokardit och meningit kan orsaka förhöjda leverprover.

Patogener: Flera patogenetiska mekanismer kan vara involverade vid uppkomsten av de förhöjda leverproverna.

- Bakteriella toxiner kan vara cytolytiska och medföra hemolys med förhöjt S-bilirubin som följd.
- Individer med medfödd brist på enzymet glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD) har nedsatt förmåga att reducera fria syreradikaler. Vid infektioner kan hemolys uppstå.
- Experimentellt har man visat att såväl transportproteinet som tar upp bilirubin från blodbanan som transportproteinet som utsöndrar bilirubin till gallkanalikuli hämmas av bakteriella lipopolysackarider.
- Bakteriella toxiner kan orsaka mild reaktiv hepatit och i sällsynta fall uttalade hepatocytära nekroser. Även sepsisassocierad hypoperfusion och skador medierade av fria syreradikaler i samband med reperfusion kan medföra nekroser i leverparenkymet.
- Kolestas är sannolikt den viktigaste mekanismen. Experimentellt har man visat att såväl de transportproteiner som utsöndrar gallsalter från hepatocyterna till gallkanalikuli som membranproteinerna vilka transporterar de sekundära gallsalterna från sinusoiderna till hepatocyterna hämmas på funktionell och på transkriptionell nivå av exempelvis bakteriella lipopolysackarider, TNF-alfa och interleukin-1.

Kliniska fynd: De patologiska leverproverna uppkommer inom några dagar efter infektionen och kan ibland föregå kliniska symtom talande för infektion, något som medför att differentialdiagnostiken kan bli svår. Hepatomegali förekommer hos ungefär hälften av patienterna men buksmärta är sällsynt i frånvaro av intraabdominell infektion. Vanligen ses S-bilirubin 35-170 µmol/L, S-ALP 2-3 gånger övre referensvärdet samt lätt stegrade transaminaser. Hyperbilirubinemi, som kan bli mer uttalad vid postoperativ sepsis i synnerhet om patienten får total parenteral nutrition, är företrädesvis konjugerad. Okonjugerad hyperbilirubinemi är dock fallet då hemolys är den dominerande patofysiologiska mekanismen. Vid hepatocellulära nekroser pga. exempelvis hypoperfusion kan mycket höga transaminaser ses.

Differentialdiagnoser:

- Kolecystit (kalkulös/akalkulös)
- Kolangit
- Obstruktion av gallvägarna (konkrement, tumörer, postoperativt)
- Virala hepatiter
- Leverabscess
- Hypoperfusion av levern i samband med hemodynamisk instabilitet
- Läkemedelsbiverkan t ex antibiotika
- Leverpåverkan pga. total parenteral nutrition

Behandling:

- Korrigering av vätske- och elektrolytbalansen – volymsubstitution ev. i kombination med inotropa läkemedel ges för att upprätthålla adekvat organperfusion
- Tidig antibiotikabehandling är viktig
- Infektionsfoci, t ex abscesser och infekterade katetrar dräneras resp. avlägsnas
- Enteral nutrition kan påskynda elimineringen av kolestas

Prognos: Förekomst av patologiska leverprover i samband med extrahepatisk infektion tycks inte påverka mortaliteten eller prognosen i stort för patienten. Leverproverna normaliseras om infektionen behandlas tidigt men fördröjs behandlingen kan leverproverna kvarstå stegrade under lång tid. Undantag vad gäller den goda prognosen är akalkulös kolecystit och bakteriell kolangit, vilka hos svårt sjuka patienter är förenade med mycket hög mortalitet.

Referenser

Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JG. The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality. Gut 2001;48:409-13.
Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. Hepatology 2007;45:230-41.

Hypertyreos

Symtom och kliniska fynd: Patologiska leverprover, oftast med kolestatiskt mönster, kan förekomma vid hypertyreos. S-ALP är förhöjt hos upp till 2/3 av patienter med obehandlad hypertyreos, S-GT hos ca 20 % och transaminasstegringar ses hos ca 30 %. ALP-stegringen kan delvis bero på ökning av skelett-ALP. Ikterus är ovanligt och komplikationer till grundsjukdomen, t ex hjärtsvikt, sepsis eller malnutrition, ska i första hand misstänkas som orsak. Histologiskt ses oftast diskreta ospecifika förändringar i levervävnaden med lätt lobulär blandinflammation men vid mer avancerad skada ses centrilobulära nekroser och centrilobulär intracellulär kolestas. Patogenetiskt tycks relativ hypoxi centrilobulärt pga. ett ökat oxygenbehov utan motsvarande ökning i leverblodflöde spela roll. Leverrelaterade symtom är ovanliga men fulminant leversvikt har rapporterats vid fördröjd diagnos.

Förlopp och prognos: Vid tidig diagnos och behandling av grundsjukdomen är leverpåverkan vid hypertyreos fullt reversibel. Behandling med propyltiouracil orsakar dock stegring av transaminaserna hos ca 30 % och behandling med tiamazol kan i sällsynta fall orsaka kolestas.

Referenser

Khemichian S, Fong TS. Hepatic dysfunction in hyperthyroidism. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7:337-9.
Kandil E, Khale MA, Thethi T, Abd Elmaqeed Z, Khan A, Jaffe BM. Thyroid storm in a patient with fulminant hepatic failure. *Laryngoscope* 2011, 121:164-6.

Hypotyreos

Symtom och kliniska fynd: Bland patienter med hypotyreos har ca 15 % förhöjda transaminaser. Bidragande härtill är att leverns metabola funktioner som glukoneogenes och ureaproduktion är nedsatta pga. nedsatt oxygenkonsumtion. Leversteatos kan uppkomma vid hypotyreos. Ascites är ett ovanligt symtom på hypotyreos. Ascitesvätskan är ofta proteinrik med en plasma-ascites-albumingradient < 11 g/L. Vanligtvis förekommer dock inga leverrelaterade symtom.

Förlopp och prognos: Leverpåverkan orsakad av hypotyreos är relativt snabbt och fullständigt reversibel vid behandling av grundsjukdomen.

Samtidig förekomst av autoimmun tyreoidesjukdom och autoimmun leversjukdom

Vid primär biliär kolangit förekommer tyreoidaantikroppar hos 20-35 % och autoimmun hypotyreos utvecklas före eller efter PBC-diagnosen hos 10-25 % av patienterna. Vid autoimmun hepatit är både Graves sjukdom (6 %) och autoimmun hypotyreos (12 %) relativt vanliga. Även primär skleroserande kolangit är förknippad med ökade incidenser av Hashimotos tyreoidit, Graves sjukdom och Riedels tyreoidit.

Referenser

Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2019;69:394-419.
Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
Saarinen S, Olerup O, Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3195-9.

Celiaki

Bakgrund: Omkring 2 % av befolkningen har celiaki. Symtomen kan variera alltifrån klassiska malabsorptionssymtom till mer subtila gastrointestinala symtom, som påminner om IBS. Även extraintestinala manifestationer förekommer liksom även asymtomatiska former. Förhöjda transaminaser ses hos 13-44 % av dem som diagnostiseras med celiaki och 1-7 % av patienter med kroniskt förhöjda transaminaser av oklar genes anges ha celiaki som bakomliggande orsak. Mekanismerna bakom leverpåverkan vid celiaki är oklara. Hos majoriteten av patienterna kommer leverproverna att normaliseras efter elimination av gluten från kosten varför man på goda grunder antar att det finns en kausalitet mellan glutenintag/tunntarmsskada och leverpåverkan. För detta samband talar det faktum att patienter med celiaki och förhöjda leverprover har en ökad tarmpermeabilitet jämfört med dem med celiaki och leverprover inom referensintervallet. Den ökade tarmpermeabiliteten kan medföra att toxiner, antigener och cytokiner når levern via den portala cirkulationen och initierar leverskadan. Mindre vanligt än ovan beskrivna mekanismer är att förhöjda leverprover vid celiaki orsakas av andra leversjukdomar. De vanligast förekommande i dessa fall är autoimmuna leversjukdomar. Prevalensen för AIH, PBC och PSC vid celiaki har rapporterats till 4-6 %, 3-7 % resp. 2-3 %.

Symtom och kliniska fynd: De flesta patienterna har inga symtom eller fynd i status som tyder på leversjukdom. Cirros har rapporterats hos patienter med celiaki och symtomen skiljer sig då inte från dem man ser vid andra orsaker till cirros. Lätta till måttliga stegringar av transaminaserna är den vanligaste avvikelserna i leverproverna. Majoriteten har förhöjda värden för såväl ALAT som ASAT (ASAT/ALAT <1), ett mindre antal har isolerad ALAT-stegring medan isolerad stegring av ASAT är ovanlig men förekommer. Bilirubin och GT är vanligen normala. Isolerad ALP-stegring förekommer men bör i första hand misstänkas härröra från skelettet (sekundär hyperparatyroidism). I de fall leverbiopsi har genomförts har man oftast funnit milda och ospecifika förändringar såsom periportal inflammation, steatos och lätt fibros. Emellertid har uttalad fibros och t o m cirros rapporterats.

Prognos: Glutenfri diet leder inom ett år till regress av transaminasstegringar och histologiska förändringar hos 63-90 %. Hos ett fåtal tar det längre tid (3-5 år) för normalisering av transaminaserna vilket sannolikt avspeglar att det tar längre tid för slemhinneskadan i tunntarmen att läka. Det har t o m rapporterats att avancerad leversjukdom i samband med celiaki kan gå i regress på glutenfri diet. Rekommendationen är således att man initialt inte behöver genomföra någon leverinriktad utredning vid fynd av patologiska leverprover i samband med celiaki. Om levervärdena kvarstår förhöjda efter att glutenfri diet har påbörjats tillförsäkras man sig först om att patienten följer dietrekommendationerna och först därefter genomförs kompletterande utredning.

Referenser

- Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011;34:33-40.
- Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasemia in celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:283-8.
- Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi F. Celiac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet* 1998;352:26-9.
- Demir H, Yuce A, Caglar M, Kale G, Kocak N, Ozen H, et al. Cirrhosis in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:630-3.
- Bardella MT, Franquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995;22:833-6.
- Hagander B, Brandt L, Sjolund K, Berg NO, Norden A, Sjolund K, et al. Hepatic injury in adult celiac disease. *Lancet* 1977;2:270-2.
- Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:881-8.
- Hoffmanová I, Sánchez D, Tučková L, Tlaskalová-Hogenová H. Celiac Disease and Liver Disorders: From Putative Pathogenesis to Clinical Implications. *Nutrients*. 2018 Jul 12;10(7). pii: E892.