

FACIT

MEQ, Adam 53 år gammal

18 poäng

Sidorna läggs ner på golvet allt eftersom de besvarats. Du tillåts alltså inte gå tillbaka i fallet under skrivningens gång.

Du är ST-läkare på lasarettet i X-stad och blir kontaktad telefonledes av en distriktsläkare som önskar få konsultera dig angående patienten Adam 53 år gammal. Adam har för två månader sedan sökt vårdcentralen på grund av trötthet. Man kontrollerade blodstatus, el-status, TSH, ALAT, ALP och calcium. Som enda avvikelser fann man ALAT 4,2 (ref <1,1) och ALP 2,0 (ref <1,8). Adam har uppgett att han är medicinfri och inte tar naturläkemedel eller kosttillskott. I 20-årsåldern rökte han cannabis men har därefter varit drogfri. Han beskriver en måttlig alkoholkonsumtion, och du upplever att han ger en trovärdig anamnes. Han är frisk och har BMI på 24 (vikt 73 kg).

Din kollega på vårdcentralen har följt utredningsalgoritmen på Svensk Gastroenterologisk Förenings (SGFs) hemsida. Först togs leverproverna om, de visade efter två veckor ALAT 5,1 och ASAT 2,1 (ref <0,8). ALP oförändrat och GT samt bilirubin fortsatt normalt. Kollegan beställde ett ultraljud av levern som visar "en måttligt formförändrad lever med antydning till ojämn leveryta. Portaflöde normalt. Mjältens längdsmått inom övre normalintervall". Kompletterande provtagning visar PK 1,2 (ref <1,3). Albumin 36 (ref 35 – 45). Negativ hepatitserologi. ANA och AMA är negativa. Förekomst av SMA med titer på 1/400. El-fores visar stegrat IgG på 18,9 (ref <14,5). Järnstatus och ceruloplasmin är normalt. B-PEth < 0,05, fP-glukos är 4,9 och blodfetter är normala.

FRÅGOR

1. Vad är det troligast att Adam drabbats av? 0.5p

Autoimmun hepatit

2. Vilka två lab-fynd i utredningen väger tyngst för din bedömning? 1p

IgG-stegringen (>1,1xULN) + frånvaron av viral hepatit. Båda dessa ger +2p i förenklade/uppdaterade kriterierna för AIH-diagnos hos vuxna. Den förhållandevis blygsamma SMA titern talar också för AIH men är mer ospecifik i denna nivå och ger därför ingen poäng. 0.5p/rätt svar.

3. Vilken induktionsbehandling och dosering väljer du (ett val får göras, vb med motivering)? 1p

Prednisolon 0,5–1 mg/kg/d rekommenderas enligt riktlinjer. Ifall transaminaser är lätt-måttligt stegrade kan dosen läggas ännu lägre. I Adams fall bör maximalt 0,5mg/kg rekommenderas, många skulle nog prova starta med 20–30 mg/d. 1 p ges om prednisolon + max 40 mg/dag.

*Budesonid kan övervägas vid biverkningar av prednisolon eller mild sjukdom (Referens SGFs Nationell riktlinje Autoimmun hepatit) men rekommenderas inte längre av EASL som induktionsbehandling. I så fall bör i vilket fall misstanken om cirros vara låg eftersom en eventuell shuntning kan göra Budesonids (first-pass) metabolism svår bedömbär. Full poäng för Budesonid, 9mg/dag **men** kräver då någon slags resonemang kring försiktighet (eftersom man i Adams fall inte kan utesluta cirros/PHT), annars ges 0p.*

Du misstänker att Adam drabbats av autoimmun hepatit (AIH), vilket stöds av högt IgG, frånvaro av viral hepatit och positiva glattmuskel-antikroppar (även om dessa har relativt blygsam titer och därmed ger lägre träffsäkerhet som enskilt fynd). Med tanke på den blygsamma inflammatoriska aktiviteten väljer du 30 mg prednisolon/dag. Du funderar även på om leverbiopsi skall göras men beslutar dig för att låta bli.

Uppföljande blodprover visar ett fint ALAT-svar med halverade nivåer redan efter några veckors behandling. Eftersom du känner till att AIH har mycket hög risk för relaps efter kortisoninduktion, och du dessutom eftersträvar kortisonfri behandling, väljer du i detta läge att påbörja långsiktigt syftande remissionsbevarande läkemedel.

Frågor:

4. Vilka 2 läkemedel kan du välja mellan som första linjens remissionsbevarande behandling, om du ska följa de senaste riktlinjerna? 1p

Azatioprin och mykofenolat mofetil (MMF). 0.5p/rätt svar.

Referens: EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis

5. Ett av dessa läkemedel har en mätbar aktiv metabolit. Vad heter metaboliten? (Ange både förkortning och vad den står för). (1 p)

6-TGN, 6-tioguanin (nukleotid), Även TGN resp tioguanin accepteras för poäng. 0.5p om bara förkortningen anges.

6. Leverbiopsi brukar (trots allt) rekommenderas vid AIH-misstanke, dels av differential-diagnostisk anledning, dels som staging av inflammation/fibros. Nämn två histopatologiska fynd som anses specifika för AIH? 1p

Portala lymfoplasmacytära (plasmacellsrika) inflammatoriska infiltrat. Interfashepatit. 0.5p/rätt svar och "portal inflammation" eller bara "plasmaceller" accepteras.

Förekommande men inte lika specifikt: Rosettformation av hepatocyter, emperipolesis (att en mindre cell penetrerar och existerar "ostört" inuti en större cell utan apoptos), svullna hepatocyter samt områden med nekros. Även något av dessa bör ge 0.5p så länge minst ett av kriterierna ovan finns med.

Du fortsätter att följa Adam och efter fyra månader är han glädjande nog i steroidfri remission på azatioprin 100 mg/d. Du konsulterar din överläkare, som inte verkar särskilt besviken på att du inte gjorde biopsi eftersom hen anser diagnosen var "solklar". Din överläkare rekommenderade dig dock att göra en utvidgad serologisk screening som led i prognostisering. Du beställer en sådan, även om du tycker dig minnas att man i senaste EASL-rekommendationerna påpekar att det sällan påverkar behandlingsstrategin (men kan vara värdefullt i det diagnostiska skedet).

FRÅGA

7. Kan du nämna 2 antikroppar vid AIH som anses mer specifika för AIH redan vid lägre titrar (än SMA) och som dessutom tycks förknippade med ett mer aggressivt sjukdomsförlopp? (1 p)

Svar: anti-LKM (liver kidney microsomal antibodies), anti-SLA/LP (soluble liver antigens/liver pancreas autoantigen), anti-LC1 (liver cytosol). 0,5p/rätt svar, max 1p.

8. AIH som debuterar redan i *barn- och ungdomsåren* uppvisar oftare en variant-bild (overlap) än den som ses vid ett senare insjuknande såsom i Adams fall. På vilket sätt? (1 p)

Svar: Hos barn – och ungdomar ses oftare ett variantsyndrom med PSC, vilket visar sig om en mer tydlig kolestatisk (bland)bild och/eller gallvägspåverkan vid radiologi eller biopsi. För rätt svar bör PSC nämnas men även ett förståeligt resonemang kring kolestatisk påverkan bör kunna ge fullpoäng.

Förslag på läsning: Ricciuto A, J Hepatol. 2023. PMID: 36870613.

9. Pga av hög relaps-frekvens rekommenderas AIH-patienter att behandlas med remissionsbevarande behandling i minst tre år, varav minst två år med *biokemisk remission*, innan utsättningsförsök eventuellt kan övervägas? Vilka biokemiska förutsättningar (blodprovsresultat) brukar anses behöva vara uppfyllda innan ett utsättningsförsök kan bli aktuellt? (1p)

Svar: Normaliserade transaminaser och IgG. 0.5p/rätt svar. Även ALAT (istället för transaminaser ger 0.5p)

Det ultraljud som Adam gjorde i samband med den initiala utredningen ingav viss misstanke om manifest cirrosutveckling. Vid uppföljande radiologi ett halvår senare – efter 2 månaders biokemisk remission på enbart azatioprin 100 mg/dag – är ultraljudet oförändrat ("måttligt formförändrad lever med antydning till ojämna leverytan och en mjältstorlek i övre normalintervall. Inga fokaliteter. Ingen portavenstrombos, god visualiseringsgrad (A)"). Leverprover och TPK är normalt, och vid besöket hittar du vare sig tecken till ascites eller hepatisk encefalopati. Du överväger att beställa en gastroskopi för att se om Adam har behandlingskrävande esofagusvaricer, men din överläkare påminner om de "hysteriskt långa" endoskopiköerna och ber dig därför göra elasticitetsmätning med FibroScan innan definitivt beslut.

FRÅGA

10. Vad syftar din överläkare på? Förklara hur en FibroScan-mätning underlättar i beslutet om gastroskopi? 1p

Svar: Enligt Bavenokriterierna kan man med hög sannolikhet utesluta kliniskt signifikanta varicer (high grade varices) om FibroScan är ≤ 20 kPa i de fall där TPK är normalt (som hos Adam).

11. Över vilken diameter anses esofagusvaricer inte längre vara små utan medelstora/stora, och därmed motivera behandling med icke-selektiv betablockad eller ligerering? 0.5p

Svar: Diameter >5 mm

12. Vilket statistiskt begrepp används när man vill beskriva ett tests kapacitet att utesluta ett tillstånd (i detta fall varicer)? 0.5p

Svar: Negativt prediktivt värde (NPV)

13. Inom hepatologin finns numera ett centralt begrepp som syftar på gruppen med asymtomatisk avancerad fibros (F3-F4) utan tidigare eller nuvarande dekomensation. Vilket är begreppet (förkortning tillräcklig)? 1p

Svar: Compensated Advanced Chronic Liver Disease, eller cACLD

FibroScan-undersökningen ger ett värde på 17 kPa, vilket du tolkar som att Adam mycket riktigt har avancerad fibros. Adams har dock i detta skede inga tecken till dekomensation och kan därmed klassas som s k cACLD (compensated advanced chronic liver disease).

Adam hamnar därefter i en långvarigt psykosocialt påfrestande situation som förhindrar honom från att prioritera sitt eget mående (inkl återbesök på din mottagning) under flera år. Först 7 år senare dyker han upp på din radar igen, denna gång på akutmottagningen dit han sökt pga att magen spänner sedan minst 1-2 månader tillbaks. Inga hållpunkter för GI-blödning. Medicinerar fortfarande enbart med azatioprin.

Han är opåverkad, afebril och orienterad. Blodtryck 105/65. I status ses en spänd buk med (ultraljudsverifierad) ascites. I lab ses makrocytär anemi med Hb 121 (ref 130 – 171), TPK 84 (ref 150–350), Natrium 132 (ref 135 - 145), krea 72. PK 1.7 (ref <1,3), albumin 32 (ref 35 - 45), bilirubin 33 (ref <35). Övrigt leverlab normalt.

Det blir tydligt för dig att Adam nu har en dekomenserat i sin leversjukdom. Child Pugh B (9 p). Du bestämmer dig för att utföra ascitestappning.

Frågor

14. Är det något du vill göra innan tappningen för att minska den procedurrelaterade blödningsrisken? Motivera ditt svar. 1p

Svar: Nej. Adam bedöms inte ha ökad blödningsrisk, och PK/INR avspeglar inte en ökad blödningsrisk (0.5p om nej men utan rimlig motivering)

Bakgrund: Levern tillverkar både prokoagulatoriska och antikoagulatoriska faktorer. Vid fö kliniskt stabil cirros kommer produktionen av samtliga dessa faktorer att påverkas, och i ungefär lika hög utsträckning. Patienter med cirros har snarast en lätt förhöjd protrombotisk risk. Inte heller trombocytvärdet motiverar åtgärder. Värderingen kan se annorlunda ut i en kliniskt instabil situation, men så är inte fallet med Adam. Nationellt vårdprogram för levercirros 2022.

15. Vilka ascitesprover bör *alltid* tas vid förstagångstappning? 1p

Svar: Asc-LPK, Asc-albumin (och P-albumin för beräkning av serum ascites albumin-gradient, SAAG), Asc-cytologi. 1-2 rätta svar -> 0.5 p, 3 rätt->1p.

16. Vid hemgång utfärdar du recept på spironolakton (100mg/dag) och furosemid (40mg/dag) till Adam med en planerad klinisk avstämning (+blodprov) om någon vecka. Vilken är verkningsmekanismen för furosemid? Beskriv kortfattat 1p

Svar: Furosemid verkar genom att blockera jonkanaler ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$) i den uppåtgående delen av Henles slynga. På så sätt blockeras återresorptionen av salterna med följden att den osmotiska gradienten i området för slyngan (s k medullan) minskar. Detta leder i sin tur - förutom ökad saltutsöndring - till en ökad utsöndring av vatten (i den nedgående delen av slyngan) och därmed mindre koncentrerad urin.

För full poäng bör svaret vara förståeligt/logiskt utan att nödvändigtvis vara detaljerat. De understrukna delarna bör dock finnas med för full poäng. 0.5 p för ett korrekt men otillräckligt resonemang.

17. Vilka andra råd kring mat och/eller dryck - av direkt betydelse för ascitesproduktion - ger du också i detta läge? 0.5p

Du uppmanar till saltrestriktion. Saltrestriktion till 80–120 mmol/d (ca 5 g NaCl/dag) vilket ur ett praktiskt perspektiv kan innebära minskat intag av ffa hel- eller halvfabrikat. Begränsat vattenintag (vätskerestriktion) har ingen plats i behandlingen av ascites utan samtidig uttalad hyponatremi – om detta nämns ges 0p för svaret oavsett råd om saltminskning (mängder i mmol eller gram behövs inte). Råd om proteinrik kost och/eller att undvika allt för lång dygnsfasta (vilket kan ge en indirekt positiv effekt på framtida dekompressionsrisk) är principellt korrekt i Adams fall och ger ingen poäng men väl uppskattande feedback.

Adam påbörjar diuretikabehandling och vid kommande besök noterar du att behandlingen nog fungerat. Detta trots att han inte verkar ha tagit till sig rådet om saltrestriktion ("då smakar ju maten ingenting!"). Du räknar ut Child Pugh och han får då 8p, dvs Child Pugh B.

Du stämmer för säkerhets skull av Adams handläggning med din överläkare igen och blir uppmanad att även sätta in icke-selektiv betablockad. Du förstår resonemanget, och väljer carvedilol framför propranolol eftersom det finns ökande vetenskapligt stöd för att carvedilol har en bättre skyddande effekt mot framtida dekomensation.

FRÅGOR

18. Vilken måldos av carvedilol eftersträvar du? 0.5p

Svar: 12.5 mg/dag. Högre dos har inte visat sig ge tilläggs effekt men kan övervägas vid samtidig hypertoni.

19. Hur skiljer sig carvedilols receptorblockerande egenskaper från propranolol, och hur tros detta påverka patofysiologin vid portal hypertension? 1p

Carvedilol har - förutom B1 och B2-receptorblockad, som är gemensam med propranolol - även alfa1-blockerande egenskaper. Detta ger direkt vasodilatation av intrahepatiska blodkärl och åstadkommer på så sätt minskad intrahepatisk resistens (och portatryck). Alfa-blockad->0,5p, intrahepatisk resistens eller kärlvidgning->0.5p.

20. Vid vilket/vilka framtida kliniska scenarion – förutom hypotension - kan det bli aktuellt att pausa Adams carvedilol-behandling? 1p

Akut njursvikt, SBP eller annan svår infektion, behandlingsrefraktär ascites (inte lika säkert men bör i vilket fall föranleda försiktighet). Även uttalad hyponatremi bör föranleda diskussion om att pausa och accepteras som rätt svar. 1 rätt->0.5p, 2-3 rätt->1p.

21. Vilken är den förväntade 1-årsöverlevnaden vid Child Pugh B? 0.5p

80% (70-90% accepteras med darr på ribban)

