



En mann med anemi, lungeinfiltrater og forhøyede leverenzymverdier

ARTIKKEL

KILDAHL-ANDERSEN O

HOLM T

Denne artikkelen bygger på en kasuistikk publisert i *Scandinavian Journal of Gastroenterology* (1)

Pasienten var en mann med mangeårig psoriasis. 39 år gammel ble han i august 1994 innlagt i sykehus etter to ukers febril sykdom med temperaturer mellom 39 og 40°C, nattesvette, frysninger og hoste (1). Det forelå verken alkohol eller medikamentmisbruk, og han hadde tidligere ikke vært hospitalisert eller transfundert. Fem dager før innleggelsen hadde han fått penicillin, men uten effekt på symptomene. Hans faste lege hadde funnet SR på 110 mm, og Hb var 11,4 g/100 ml.

Ved innleggelsen var temperaturen 39°C, men allmenntilstanden var god. Det var normal organstatus, blodtrykk og puls. Hb var 10,5 g/100 ml, retikulocytter 3,4%, eosinofile 431·10⁶/l, MCV 87, MCH 33, vitamin B₁₂ 623 pM/l, folinsyre 9 nM/l, LPK 10,0·10⁹/l, CRP 98, ALAT 75 U/l, ASAT 44 U/l, ALP 819 U/l, gGT 364 U/l, bilirubin 22 µmol/l og LDH 750 U/l. Hurtigkultettest var positiv, mens monospot var negativ. Røntgen thorax viste diffuse infiltrater i begge lunger.

Man oppfattet tilstanden ved innleggelsen som atypisk pneumoni, sannsynligvis mykoplasmapneumoni. Pasientens anemi mente man kunne være sekundær til lungebetennelsen. Feberen og de forhøyede leverenzymene gav mistanke om en mulig infeksøs kolangitt i tillegg. Han hadde imidlertid bare sparsomme symptomer fra abdomen. Det ble likevel gitt intravenøs behandling med doksycyklin og metronidazol etter at blodkulturer var tatt.

I løpet av de følgende dager ble ikke pasienten klinisk bedre, og han var stadig høyfebril. Da det ikke kom oppvekst i blodkulturer, ble antibiotika seponert etter 11 dagers behandling. Han utviklet uttalt asteni, og Hb var da falt til 7,4 g/100 ml. Blodutstryk viste erytrocyttagglutiner forenlig med hemolyse, og beinmargsutstryk viste livlig erytropoese (53%), med økning av basofile erytroblaster forenlig med hemolytisk anemi. Direkte antiglobulintest var positiv, mens den indirekte var negativ. Det kunne ikke påvises kryoglobuliner, og det var negative mykoplasmaantistoffer. Noe overraskende var både IgM og IgGantistoffer mot cytomegalovirus positive. Virusdyrking av urinen var imidlertid negative. Antistoffundersøkelse mot EpsteinBarrvirus var positiv for IgG, men negativ for IgM, mens AST og antiDNaseB viste bare lett økte verdier. Følgende serologiske prøver var

helt normale: hepatitt, chlamydia, adenovirus, ANA, antistoffer mot glatt muskulatur, mitokondrieantistoff, kvantitering av immunglobuliner, også totalt IgE, antistoffer mot sopp og midd, ANCA og revmatoid faktor. Ultralyd og CTundersøkelse av abdomen var helt normale, bortsett fra en mulig lett forstørret milt med lengste diameter 15 cm.

Diagnosen atypisk pneumoni ble opprettholdt. Det var noe vanskelig å klassifisere pasientens hemolytiske anemi, da det viste seg at antistoffene på pasientens erythrocytter var temperatuurvhengige og reagerte over hele den testede temperaturskala (4-37°C). Det kunne ikke påvises komplement bundet til de røde cellene. Konklusjonen var at det forelå autoantistoffer av IgG-type, men det var ikke mulig å bestemme spesifisiteten på de eluerte antistoffer. Hemolysen var sannsynligvis ekstravaskulær. Hemolytisk anemi ved mykoplasma og viruspneumoni, noe som for øvrig er en relativt sjelden komplikasjon, innebærer som regel antistoffer av IgMtype, og de er av kulde type og reagerer vanligvis ved lave temperaturer. Ved høye titer kan man imidlertid utvikle hemolytisk anemi ved rundt 30°C. Man konkluderte derfor med at pasienten hadde en autoimmun hemolytisk anemi, trolig sekundær til en atypisk pneumoni.

Behandling med 50 mg prednisolon daglig hadde utmerket effekt, og Hb steg fra 7,6 til 10,1 g/100 ml, noe som styrker ovennevnte diagnostiske resonnement. Hemolyse på grunn av kuldeantistoffer svarer vanligvis dårlig på kortikosteroidbehandling. At det ved utreise bare var små restinfiltrater tilbake i lungene, ble tilskrevet det naturlige forløp man ser ved atypisk pneumoni.

Etter at han var utskrevet fra sykehuset, hadde han noe intermitterende ubehag fra øvre del av abdomen. Fire måneder etter utreise var Hb 13,6 g/100 ml, LPK $9,5 \cdot 10^9/l$, SR 16 mm, retikulocytter 1,1%, trombocytter $197 \cdot 10^9/l$, ASAT 95 U/l, ALAT 285 U/l, LDH 500 U/l, ALP 681 U/l, gGT 598 U/l og bilirubin 11 $\mu\text{mol/l}$. Nå var også den indirekte antiglobulinreaksjonen blitt positiv. Det var fortsatt små restinfiltrater i lungene bilateralt. På grunn av de vedvarende forhøyede enzymverdiene ble det i januar 1995 tatt leverbiopsi. Den viste forandringer forenlig med lett akutt hepatitt.

Under mistanke om persisterende virushepatitt ble det foretatt immunhistokjemisk farging på cytomegalovirus og hepatitt B, men begge var negative. Imidlertid falt leverenzymverdiene noe etter hvert, Hb holdt seg normal, og prednisolon ble derfor seponert i februar 1995. Diagnostisk vurderte man det fortsatt slik at det dreide seg om gjennomgått atypisk pneumoni, autoimmun hemolytisk anemi og en uklar leverlidelse, muligens en cytomegalovirusinfeksjon.

Bare tre uker etter seponering av prednisolon ble han innlagt på grunn av feber og residiv av lungeinfiltrater. Hb var da 11,7 g/100 ml. Han ble satt på 40 mg prednisolon og så utskrevet. Ved poliklinisk kontroll i april, to måneder etter seponering av prednisolon første gang, var Hb falt ytterligere, til 8,4 g/100 ml, og røntgen thorax viste fortsatt diffuse lungeinfiltrater bilateralt. Enzymverdiene hadde også steget og viste følgende verdier: ALAT 92 U/l, LDH 1091 U/l, ALP 303 U/l og gGT 355 U/l. Han ble på nytt innlagt i avdelingen på grunn av tilbakefall av feber og hoste. På grunn av økt hemolytisk aktivitet og vedvarende lungeinfiltrater ble dosen av prednisolon, som han hadde fått ved forrige innleggelse, økt til 120 mg daglig, og han fikk en dose vinkristin. Dette medførte stigning av Hb til 10,8 g/100 ml, og retikulocytene falt fra 10 % til 1,8 %. Kortikosteroiddosen ble trappet ned og seponert etter fire måneders behandling.

Som forventet ble pasientens Hb etter hvert normal under behandlingen. En nærmere utredning av lungeinfiltratene ble foretatt, uten at dette gav noen sikker diagnose. Da også disse forsvant under behandlingen med prednisolon, ble det konkludert med at lungeinfiltratene høyst sannsynlig var uttrykk for autoimmun sykdom. Pasienten følte seg mye bedre og var i bra form i vel ett år med stabil og normal Hb. Imidlertid gav de stadig forhøyede leverenzymverdiene grunn til bekymring og diagnostiske overveielser.

Det tatt en ny leverbiopsi i april 1996, nesten to år etter at pasienten ble syk. Denne gangen var forandringene i biopsien forenlig med kronisk biliær sykdom, enten primær biliær cirrhose eller primær skleroserende kolangitt. Imidlertid var det også enkeltcellenekroser (piecemealnekrose), slik at kro nisk aktiv hepatitt ikke kunne utelukkes. ALAT var på det tidspunkt 177 U/l, ALP 472 U/l og gGT 687 U/l, og det ble gjort et terapiforsøk med

prednisolon fordi man mistenkte at pasienten kunne ha utviklet autoimmun kronisk aktiv hepatitt. Denne behandlingen var imidlertid uten effekt.

Risikoen for at det dreide seg om kronisk aktiv hepatitt, anså man ut fra de kliniske og serologiske erfaringer og funn som forelå til å være liten, og det manglende behandlingsresultat var derfor egentlig som forventet. Ingen av de de serologiske prøver man hadde tatt pekte i retning av primær biliær cirrhose. Dessuten dreide det seg om en yngre mann, noe som talte imot nevnte tilstand, som hyppigst affiserer kvinner mellom 40 og 60 år. Pasientens alder og kjønn sannsynliggjorde mer det tredje forslaget til diagnose. Bekreftelsen kom da det i september 1996 ble foretatt ERCP. Undersøkelsen viste en svært tynn ductus choledochus og tynne intrahepatiske galleganger, alt forenlig med primær skleroserende kolangitt. Da denne tilstanden ofte er assosiert med inflammatorisk tarmsykdom, ble det foretatt koloskopi med omfattende biopsiering, men undersøkelsen og prøvene var normale.

Han har senere hatt flere tilbakefall av hemolytisk anemi og lungeinfiltrater og behandles med kortikosteroider og azatioprin. På grunn av gallegangssykdommen var han innlagt ved Rikshospitalet våren 1997, hvor våre funn ble bekreftet, og han er aktuell med tanke på fremtidig levertransplantasjon.

DISKUSJON

Primær skleroserende kolangitt er karakterisert av betennelse og fibrose som affiserer intrahepatiske galleganger, ekstrahepatiske galleganger eller som oftest hele galletreet. Årsaken til primær skleroserende kolangitt er ukjent, men immunologiske forhold er nok viktige i den primære patogenesen. At tilstanden kan være uttrykk for autoimmunitet, støttes av at den ofte er assosiert med andre immunologiske tilstander, først og fremst kronisk inflammatorisk tarmsykdom, som forekommer hos ca. 75% av pasientene med primær skleroserende kolangitt (2). I et større materiale ble det diagnostisert utbredt tykktarmsaffeksjon hos 59 av 60 pasienter (3). Vår pasient, derimot, hadde ved utredning ikke funn som var forenlig med tarmsykdom (1).

Det er viktig for klinikerer å kjenne til ulike assosiasjoner mellom antatt autoimmune tilstander, også at de kan oppstå etter hverandre i tid og i subklinisk eller atypisk form. I vårt tilfelle var det diagnosene av lungeinfiltrater, som vi i utgangspunktet tolket som atypisk pneumoni, og hemolytisk anemi som ble stilt lenge før diagnosen primær skleroserende kolangitt. Primær skleroserende kolangitt sammen med autoimmun hemolytisk anemi er svært sjeldent, og oss bekjent er bare et fåtall tilfeller beskrevet (4-8). Det er rapportert ett tilfelle med lungeinfiltrater hos en pasient med primær skleroserende kolangitt og Sjögrens syndrom (9), og forekomst av autoimmun hemolytisk anemi sammen med lungeinfiltrater er også beskrevet (10, 11). Det er flere rapporter om assosiasjon mellom primær skleroserende kolangitt og andre tilstander som antas å være autoimmune og hvor fibroseutvikling er et karakteristisk trekk (12-15). Kombinasjonen av primær skleroserende kolangitt, autoimmun hemolytisk anemi og lungeinfiltrater, det vår pasient hadde, er enestående og har så langt vi vet ikke vært rapportert av andre. Dette gjorde nok sitt til at det tok noe tid før tilstanden ble erkjent fullt ut (1).

Lungeinfiltratene ble i starten tolket som atypisk pneumoni, men diagnosen ble etter hvert betvilt. Feber og lungeinfiltrater endret seg ikke under ni døgns antibiotikabehandling. Sikre holdepunkter for cytomegalovirusinfeksjon hadde man vel ikke, da virusdyrking av urinen var negative. Det ble imidlertid påvist spesifikt IgM mot cytomegalovirus, noe som kunne være forenlig med aktuell eller gjennomgått infeksjon. Da kortikosteroider ble gitt, etter ni døgn i avdelingen, forsvant lungeinfiltratene etter hvert og temperaturen ble normal over natten. Siden residiverte lungeinfiltratene flere ganger i tiden pasienten ikke fikk nevnte behandling, og man antok da at lungeinfiltratene var av autoimmun natur. Lungeinfiltrater som svarer raskt på behandling med kortikosteroider, er ofte assosiert med eosinofili. Eosinofili sammen med lungeinfiltrater ser man oftest ved allergiske tilstander, men det sees også ved idiopatiske tilstander, for eksempel ved idiopatisk eosinofil pneumoni. Hos vår pasient ble eosinofile telt gjentatte ganger, og viste alltid normale verdier. Antistoffer mot spesifikke allergener kunne vi heller ikke påvise.

Pasientens hemolytiske anemi svarte også godt på behandling med prednisolon. Dette, sammen med funn av temperaturuavhengige IgGautoantistoffer i høyt titer på pasientens erythrocytter, støtter oppfatningen at en autoimmun mekanisme forårsaket hemolysen. Når pasienten hadde økt hemolytisk aktivitet og residiv av lungeinfiltrater, var han vanligvis også febril, men temperaturen sank alltid under behandling med kortikosteroider.

De stadig forhøyede og terapiresistente biokjemiske leverprøver var imidlertid det største diagnostiske problem. Den første leverbiopsien gav oss ikke noe veiledende svar, og bidrog vel slik til å forsinke diagnosen. Senere ble den, etter at diagnosen forelå, revurdert, med funn av portal og septal fibrose og ytterst lette inflammatoriske aktivitetstegn. Ved primær skleroserende kolangitt sees vanligvis periduktal og perilobulær fibrose samt periportal betennelse (16). I et materiale hadde kun fire av 11 pasienter hvor leverbiopsi var utført disse forandringene, og det konkluderes med at de histologiske forandringene er uspesifikke og ikke diagnostiske (2). Leverbiopsi nummer to viste at det sannsynligvis dreide seg om en galleveissykdom, og diagnosen ble deretter relativt raskt avklart med ERCP. Diagnosen primær skleroserende kolangitt stilles ved funn av typiske radiologiske forandringer i de intra og ekstrahepatiske galleganger (16, 17). Vår pasient hadde affeksjon av både intra og ekstrahepatiske galleganger, noe som styrker diagnosen. Ved vedvarende forhøyet ALP, som vår pasient hadde, burde man kanskje ha overveid ERCP på et tidligere tidspunkt. De ledsagende sykdomstilstander får ta noe av skylden for at de patologiske biokjemiske leverprøver kom noe i bakgrunnen for vår diagnostiske oppmerksomhet i perioder.

Ved mange autoimmune sykdommer er det økt forekomst av HLAB8 og DR3 (18), og disse antigenene forekommer også hyppig ved primær skleroserende kolangitt (19, 20). Økt forekomst av visse alleler tyder på at både genetiske og immunologiske mekanismer kan ligge til grunn for etiologien ved primær skleroserende kolangitt. Undersøkelse av vår pasient viste imidlertid et annet antigenmønster, HLAB7/12 og DR2/6.

KONKLUSJON

Primær skleroserende kolangitt kan være assosiert med en rekke tilstander foruten inflammatorisk tarmsykdom og må alltid overveies ved tegn på leversykdom.

Jan Tore Gran

Kunnskapsprøve på
<http://dnlfquiz.tangen.no>

LITTERATUR:

1. Holm T, KildahlAndersen O, Valle PC. Primary sclerosing cholangitis with autoimmune hemolytic anemia and pulmonary infiltrations. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 669-72.
2. Utzon P, Aadland E, Bell H, Stiris M, Raknerud N. Primær skleroserende kolangitt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113:3131-3.
3. Schruppf E, Fausa O, Aadland E, Elgjo K, Kolmannskog F. Primær skleroserende kolangitt og inflammatorisk tarmsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 1212-6.
4. Moeller DD. Sclerosing cholangitis associated with autoimmune hemolytic anemia and hyperthyroidism. *Am JGastroenterol* 1985; 80: 122-5.
5. Eilam O, Goldin E, Shouval D, Gimon T, Brautbar C. Sclerosing cholangitis associated with Crohns disease and autoimmune haemolytic anemia. *Postgrad Med J* 1993; 69: 656-8.
6. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 3-1991. *N Engl J Med* 1991; 324: 180-8.
7. Pineau BC, Pattee LP, McGuire S, Sekar A, Scully LJ. Unusual presentation of primary sclerosing cholangitis. *Can JGastroenterol* 1997; 11: 45-8.
8. Gilmour SM, Chait P, Phillips MJ, Roberts EA. Ulcerative colitis, autoimmune hemolytic anemia and primary sclerosing cholangitis in a child. *Can J Gastroenterol* 1996; 10: 301-3.
9. Nieminen U, Koivisto T, Kahri A, Färkkilä M. Sjögren's syndrome with chronic pancreatitis,

sclerosing cholangitis, and pulmonary infiltrations. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 139-42.

10. Inoue R, Kado T, Takada Y, Ohbayashi K, Yamamoto H. A case of UIP with autoimmune hemolytic anemia. *Nippon KyobuShikkan Gakkai Zasshi* 1994; 32: 596-601.
11. Wada Y, Sato T, Kitajima H, Kubo M. Chronic cytomegalovirus infection that present specific clinical course - a case of a boy with common variable immunodeficiency. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1995; 18: 247-55.
12. Bartholomew LG, Cain JC, Woolner LB, Utz DC, Ferris DO. Sclerosing cholangitis: its possible association with Riedel's struma and fibrous retroperitonitis - report of two cases. *N Engl J Med* 1963; 269: 8-12.
13. Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL, Randall S, Kahn E, McKinley MJ. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjögren's syndrome: a syndrome complex. *Am J Surg* 1984; 147: 822-6.
14. Schep GN, Scully LJ. Primary sclerosing cholangitis and sarcoidosis: an unusual combination. Case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 1990; 4: 489-94.
15. Wiesner RH, Ludwig J, LaRusso NF, MacCarty RL. Diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 241-53.
16. Aadland E, Schrumpf E, Fausa O, Elgjo K, Heilo A, Aakhus A et al. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 655-64.
17. Majoie CBLM, Reeders JWA, Sanders JB, Huijbregtse K, Jansen PLM. Primary sclerosing cholangitis: a modified classification of cholangiographic findings. *Am J Radiol* 1991; 157: 495-7.
18. Dausset J, Sveijgaard A. HLA and disease. København: Munksgaard, 1977.
19. Schrumpf E, Fausa O, Førre Ø, Dobloug JH, Ritland S, Thorsby E. HLA antigens and immunoregulatory T cells in ulcerative colitis associated with hepatobiliary disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 187-91.
20. Chapman RW, Kelly PMA, Heryet A, Jewell DP, Fleming KA. Expression of HLADR antigens on bile duct epithelium in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1988; 29: 422-7.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no