

Fulminant leversvikt ved akutt hepatitt B-infeksjon

Sammendrag

Fulminant leversvikt forårsaket av hepatitt B-virusinfeksjon forekommer sjelden, men det er viktig å være oppmerksom på denne differensialdiagnosen ved akutt leversykdom. Vi presenterer fem pasienter med fulminant leversvikt forårsaket av akutt hepatitt B-infeksjon for å belyse sykdomsutvikling, diagnostikk og behandling.

Initiale symptomer var uspesifikke før pasientene utviklet icterus. Tilstanden ble forvekslet med andre akutte sykdommer i flere av tilfellene. Anti-HB_c-IgM i serum var sterkt positiv. Alle pasientene utviklet alvorlig leversvikt med encefalopati og koagulasjonsforstyrrelser. Tre pasienter ble levertransplantert med vellykket resultat, mens de øvrige to ble bedre under konservativ behandling.

Fulminant leversvikt ved hepatitt B-virusinfeksjon kan forekomme også i land med lav prevalens av hepatitt B. Anti-HB_c-IgM er en nyttig diagnostisk undersøkelse. Levertransplantasjon er et etablert behandlingstilbud til pasienter som ikke blir bedre under konservativ behandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no.

Arne Drivenes*

a-dri@frisurf.no

Kristian Bjøro

Medisinsk avdeling

Ellen Holter

Mikrobiologisk avdeling

Øystein Bentsdal

Kirurgisk avdeling

Kirsten Muri Boberg

Medisinsk avdeling

Rikshospitalet
0027 Oslo

* Nåværende adresse:

Medisinsk avdeling
Sykehuset i Vestfold
3103 Tønsberg

Hepatitt B-virus (HBV)-infeksjon utgjør et stort globalt helseproblem. På verdensbasis er det mer enn 300 millioner bærere av hepatitt B-viruset (1–3). Det er store geografiske forskjeller i forekomst av infeksjon. I vestlige land er prevalensen bare 0,1–2%, mens opptil 20% av befolkningen i Sørøst-Asia, Kina og områder av Afrika er smitteførende med hepatitt B-virus (2, 3). I land med høy prevalens overføres smitten hyppigst perinatalt eller i barneårene, og opptil 90% av de smittede barna blir kroniske bærere (2, 3). I vestlige land, derimot, er det voksne som oftest smittes, hyppigst ved seksuell kontakt eller sprøytebruk (3). Risikoen for kronisk bærertilstand ved smitte i voksen alder er mindre enn 5% (3, 4).

Akutt infeksjon får i sjeldne tilfeller (< 1%) et alvorlig forløp, med utvikling av fulminant leversvikt (5, 6). Dette er en tilstand som er karakterisert ved utvikling av encefalopati i løpet av få uker etter første symptom på leversykdom (5, 6). Pasientene kan raskt bli svært dårlige, med økende icterus, encefalopati og koagulasjonsforstyrrelser. Mortaliteten ved encefalopati grad 3–4 (tab 1) er 60–80% uten levertransplantasjon (5, 7). De viktigste dødsårsakene er hjerneødem, sepsis og sirkulasjonssvikt. Fulminant infeksjon kan også sees i land med lav prevalens av hepatitt B-virus, f.eks. i Norge, og det er viktig å tenke på denne tilstanden som differensialdiagnose ved akutt alvorlig leversvikt.

Vi beskriver fem pasienter som har vært innlagt i Rikshospitalet med fulminant leversvikt forårsaket av HBV-infeksjon, og belyser presentasjonsformer, diagnostikk, klinisk forløp og behandlingstilbud.

Pasient 1. En 28 år gammel tidligere frisk mann som noen måneder hadde vært sykmeldt på grunn av angst og depresjon. Dag 1 i aktuelle sykdomsforløp fikk han sykdomsfølelse med svette- tokter og feber opptil 40 °C. Dag 4 ble han innlagt i kirurgisk avdeling ved regionsykehus med mistanke om pyelonefritt. Han var da våken, men det var vanskelig å få kontakt med ham. Blodprøver viste betydelige patologiske forhold, med ASAT 15 600 U/l, ALAT 11 960 U/l, bilirubin 73 µmol/l og INR 4,2 (NT 12%) (tab 2). HB_sAg (hepatitt B-overflateantigentest) var positiv, og pasienten ble overflyttet til medisinsk avdeling med diagnosen akutt hepatitt B. Han ble i økende grad desorientert og var somnolent i perioder. I tillegg hadde han episoder med agitasjon, og dag 8 rømte han fra sykehuset. Han ble oppfattet som psykotisk og ble innlagt etter § 5 i lov om psykisk helsevern. EEG var forenlig med leverencefalopati. Serumkonsentrasjonen av ammoniakk var forhøyet, ca. 100 µmol/l. INR steg ytterligere til 4,8 (NT 10%), og pasienten ble overflyttet til Rikshospitalet dag 9 med spørsmål om det var indikasjon for levertransplantasjon.

Ved ankomst var han våken, men trett, svarende til encefalopati grad 1 (tab 1). Han var uttalt ikerisk. ASAT-nivået hadde falt til 1 534 U/l og ALAT til 5 440 U/l, mens bilirubinnivået hadde steget til 297 µmol/l. INR hadde falt til 3,3 (NT 16%), uten tilførsel av plasmaprodukter. Kreatininnivået var normalt. Nye serologiske prøver viste at HB_sAg-test nå var blitt negativ, mens anti-HB_s var positiv og anti-HB_c (antistoff mot hepatitt B-kjerneantigen) totalantistoff og anti-HB_c av klasse IgM var sterkt positive. Anti-HB_s-titeret var meget høyt (> 1 000 IU/l), hvilket illustrerer en meget rask immunrespons. De neste dagene falt både INR og transaminaseverdiene ytterligere. Pasienten ble tilbakeflyttet til lokalt sykehus i god form.

Pasient 2. En 29 år gammel tidligere frisk kvinne som var gravid i 30. uke. Svangerskapet hadde vært normalt. Hennes samboer hadde nylig gjennomgått HBV-infeksjon. Dag 1 i sykdoms-

Tabell 1 Stadieinndeling ved hepatisk encefalopati

Stadium	Symptomer
1	Lett forandret mental status. Personlighetsforandring
2	Forvirring og søvnighet. Asterixis
3	Stupor. Noen ganger agitasjon
4	Koma, kramper, arefleksi

forløpet følte pasienten seg uvel, med kvalme, magesmerter og lett feber. I løpet av noen dager ble hun ikterisk. Hun ble innlagt i gynekologisk avdeling ved sentralsykehus dag 6. Hun var da våken og orientert. Blodprøver viste ASAT 5 188 U/l, ALAT 4 233 U/l, bilirubin 100 µmol/l og INR 2,6 (NT 22 %) (tab 2). Hun ble overflyttet til Kvinneklinikken, Rikshospitalet, dag 6. Hun var fortsatt våken og orientert.

Bilirubinkonsentrasjonen hadde steget til 144 µmol/l. INR var 3,0. Dag 7 kom prøvesvar som viste svakt positiv HB_sAg og sterkt positiv anti-HB_c totalantistoff og anti-HB_c-IgM, forenlig med akutt HBV-infeksjon. Pasienten ble encefalopatisk grad 3, og INR steg ytterligere til 3,2. Hun ble da forløst ved keisersnitt. Ved overflytting til Medisinsk avdeling dag 8 var pasienten igjen våken og orientert. INR falt til 2,7. Imidlertid utviklet hun dag 9 encefalopati grad 3, til tross for fortsatt bedring av INR-status. Tilstanden bedret seg igjen markert dag 10, og pasienten ble tilbakeflyttet til Kvinneklinikken dag 11. Hun ble etter hvert helt frisk, med normale leverprøver.

Pasient 3. En 59 år gammel mann som i flere år hadde vært behandlet for hypertensjon. De siste to månedene hadde han hatt periodevis smerter under høyre kostalbue og i epigastriet. Etter hvert ble han uvel med kvalme og slapphet. Primærlege konstaterte icterus og forhøyede verdier ved leverprøver dag 1. Pasienten ble innlagt sentralsykehus dag 7. Ved innleggelsen var ASAT 3 484 U/l, ALAT 3 600 U/l, bilirubin 151 µmol/l og INR 2,8 (TT 10 %) (tab 2). Pasienten ble overflyttet til Medisinsk avdeling, Rikshospitalet, dag 8.

Ved ankomst var han ikterisk, våken og orientert. ASAT var 2 685 U/l, ALAT 2 820 U/l, bilirubin 401 µmol/l, kreatininnivået 158 µmol/l og INR 4,0. Dag 9 utviklet han encefalopati grad 3. Kreatininnivået steg til 172 µmol/l, mens INR falt til 3,5. HB_sAg var positiv og anti-HB_c totalantistoff og anti-HB_c-IgM var sterkt positive, forenlig med akutt HBV-infeksjon. På grunn av økende encefalopati ble pasienten påmeldt liste for levertransplantasjon som øyeblikkelig hjelp. Han ble transplantert dag 10. For å hindre reinfeksjon av transplantatet med hepatitt B-virus fikk han behandling med HBV-immunoglobulin og lamivudin.

Det postoperative forløpet var komplisert, og han ble overflyttet til lokalsykehus først dag 102. Han hadde da fortsatt forhøyet kreatininnivå, men leverfunksjonen var god. Tilstanden var

også relativt tilfredsstillende ved kontroll to år senere. HBV-DNA i serum var negativ. Imidlertid fikk han økende nyresvikt og infeksjonsproblemer. Han døde fire måneder etter toårskontrollen pga. sepsis og nyresvikt.

Pasient 4. En 26 år gammel tidligere frisk mann. Dag 1 fikk han hodepine, feber og oppkast. Han bodde alene og ble funnet komatøs dag 6. Han ble innlagt i regionsykehus med luftambulans. På grunn av mistanke om meningitt fikk han penicillin intravenøst før transporten. Ved innleggelsen var han komatøs, men ikke nakkestiv eller febril. Han var ikterisk. Blodprøver viste ASAT 976 U/l, ALAT 6 633 U/l, bilirubin 290 µmol/l, INR > 7,5 og kreatinin 204 µmol/l (tab 2). Han hadde metabolsk acidose med pH 7,20. Serumkonsentrasjonen av ammoniakk var forhøyet (430 µmol/l). HB_sAg-test og anti-HB_s var negative, mens anti-HB_c-IgM var positiv, forenlig med akutt HBV-infeksjon.

Pasienten ble overflyttet til Rikshospitalet dag 7 med tanke på levertransplantasjon. Han ble intubert før transporten. Ved innleggelsen var han komatøs og ikterisk. ASAT var 402 U/l, ALAT 3 970 U/l, bilirubin 290 µmol/l, kreatinin 132 µmol/l og INR 6,7. EEG var uttalt patologisk, men registrering av somatosensorisk fremkalt potensial (SEP) viste at kortikalt svar var til stede. Han ble påmeldt liste for levertransplantasjon og ble transplantert dag 9. Han fikk profylaktisk behandling med HBV-immunoglobulin og lamivudin. Pasienten kom seg raskt og ble utskrevet til hjemmet dag 48. Ved kontroll 1,5 år senere var han i fin form, med normal leverfunksjon og negativ HBV-DNA i serum.

Pasient 5. En 40 år gammel kvinne som tidligere hadde vært plaget med spiseforstyrrelse, angst og depresjon. Initialt i det aktuelle sykdomsforløpet ble hun uvel med kvalme og muskel- og leddsmerter. Hun fikk også smerter under høyre kostalbue. Hun ble innlagt i sentralsykehus etter ca. 20 dager for vurdering med henblikk på kolecystitt og fikk antibiotikabehandling. Blodprøvene var markert patologiske, med ASAT 10 531 U/l, ALAT 8 905 U/l, bilirubin 93 µmol/l og INR 2,8 (tab 2).

Dag 35 ble pasienten overflyttet til Medisinsk avdeling, Rikshospitalet. Ved ankomsten var hun våken og orientert, men ikterisk. ASAT var 9 640 U/l og ALAT 8 280 U/l. INR steg til over 7,5 i løpet av de neste to døgn. HB_sAg-test var positiv og anti-HB_c totalantistoff og anti-HB_c-IgM

Fakta

- Hepatitt B-virusinfeksjon må vurderes som en mulig årsak ved fulminant leversvikt
- Akutt hepatitt B-virusinfeksjon diagnostiseres vanligvis ved påvisning av HB_sAg og anti-HB_c-IgM i høyt titer i serum. Anti-HB_c-IgM kan imidlertid være eneste markør for akutt hepatitt B-virusinfeksjon i en fase av sykdommen
- Stigende INR og økende encefalopati indikerer dårlig prognose ved fulminant leversvikt
- Levertransplantasjon er et behandlingsalternativ hos pasienter med fulminant leversvikt som skyldes akutt hepatitt B-virusinfeksjon

var sterkt positive, forenlig med akutt HBV-infeksjon. Dag 37 ble pasienten i løpet av få timer komatøs, med tegn på forhøyet intrakranielt trykk. EEG var uttalt patologisk, mens SEP var normal. Hun ble tilkoblet respirator og påmeldt venteliste for levertransplantasjon som øyeblikkelig hjelp. Dag 38 ble hun levertransplantert med blodgruppeuforligelig donor (A1-donor til 0-resipient). Plasmaferese ble utført for å redusere anti-A-titer. Hun fikk HBV-immunoglobulin og lamivudin. Det gikk fire dager før pasienten begynte å våkne opp, og det var usikkert om hun hadde fått cerebral skade. Man diagnostiserte imidlertid en organisk kataton lidelse og startet antipsykotisk behandling. Pasienten ble langsomt bedre og ble overflyttet til lokalt sykehus i relativt god allmenntilstand. Ved kontroll 1,5 år senere var leverprøvene normale, men pasienten hadde fortsatt symptomer på psykisk lidelse. Prøve av HBV-DNA i serum var negativ ved siste kontroll.

Diskusjon

Patogenese

Fulminant leversvikt hos pasienter med akutt HBV-infeksjon er en sjelden tilstand som er karakterisert ved en rask og uttalt destruksjon av hepatocytene (4). Celleskaden skyldes et kraftig T-cellemediert immunologisk angrep mot virusinfiserte celler (5, 8, 9). Egenskaper ved hepatitt B-viruset er sannsynligvis også av betydning for patogenesen. Infeksjon med virus med mutasjoner som medfører høy virusreplikasjon ser ut til å disponere for et fulminant forløp (9–11).

Diagnose

HB_sAg er det serologiske kjennetegnet på både akutt og kronisk HBV-infeksjon. HB_sAg kan påvises i serum ca. to til seks uker før symptomstart eller transaminasestigning i serum (3, 12). Vanligvis forsvinner HB_sAg 8–12 uker etter sykdomsstart

Tabell 2 Laboratorieverdier ved innleggelse i lokalsykehus. Referanseområder er angitt i parentes

Pasient	ASAT (U/l) (kvinner 10–35; menn 10–50)	ALAT (U/l) (kvinner 10–35; menn 10–50)		Bilirubin (µmol/l) (3–26)	INR (0,8–1,2)
1	15 600	11 960	73		4,2
2	5 188	4 233	100		2,6
3	3 480	3 600	355		2,8
4	976	6 633	290		> 7,5
5	10 531	8 905	93		2,8

Tabell 3 Funn av hepatitt B-markører i serum ved innleggelse i Rikshospitalet hos pasienter med fulminant leversvikt forårsaket av hepatitt B-virusinfeksjon

Pasient	HB _s Ag	Anti-HB _s	Anti-HB _c -IgM
1	Negativ ¹	Positiv	Sterkt positiv
2	Positiv	Positiv	Sterkt positiv
3	Positiv	Negativ	Sterkt positiv
4	Negativ	Positiv	Sterkt positiv
5	Positiv	Negativ	Sterkt positiv

¹ Pasient 1 var Hb_sAg-positiv ved innleggelse i lokalt sykehus

(12). Anti-HB_s påvises etter at HB_sAg har forsvunnet (3, 12). Ved kronisk infeksjon er HB_sAg vedvarende til stede i serum. Anti-HB_c er det første antistoffet som påvises ved HBV-infeksjon, først IgM, og nesten samtidig også IgG. Vanligvis finnes anti-HB_c innen en måned etter påvisning av HB_sAg (3, 12). I enkelte tilfeller kan anti-HB_c være den eneste markøren på infeksjon i en kort periode etter at HB_sAg er forsvunnet. Ved fulminant infeksjon med kraftig immunrespons kan pasienten raskt kvitte seg helt med HB_sAg, slik at dette ikke lenger er til stede når pasienten undersøkes (6, 13, 14), mens anti-HB_s kan påvises i høyt titer. I slike tilfeller kan funn av anti-HB_c-IgM, vanligvis i høye titre, avklare situasjonen (tab 3).

Ved innleggelse i vårt sykehus var HB_sAg-test positiv hos pasient 2, pasient 3 og pasient 5, men negativ hos pasient 1 og pasient 4. En kraftig humoral immunrespons med immunkompleksdannning hadde sannsynligvis eliminert virus raskt hos pasient 1 og pasient 4 (13). Registrering av positiv HB_sAg-test hos pasient 1 ved innleggelse i lokalt sykehus fem dager tidligere tyder også på en slik mekanisme. Anti-HB_c-IgM var til stede i høye titre hos alle pasientene. Hos pasient 1 og pasient 4 var dette eneste påvisbare markør for akutt HBV-infeksjon ved innleggelse i Rikshospitalet. Hos pasient 2, pasient 3 og pasient 5, som også hadde positiv HB_sAg-test, tydet høye titre av anti-HB_c-IgM på en akutt, snarere enn en kronisk infeksjon. Pasient 1, pasient 2 og pasient 4 hadde også utviklet anti-HB_s.

Klinisk forløp

Sykehistoriene til våre pasienter illustrerer at det kliniske bildet ved utvikling av fulminant leversvikt ved HBV-infeksjon kan variere. I noen tilfeller kan tilstanden forveksles med andre akutte sykdommer (15). Pasient 1 ble først innlagt med mistanke om pyelonefritt. Deretter ble han oppfattet som psykotisk. Pasient 4 ble innlagt med spørsmål om meningitt. De fleste pasientene hadde også uspesifikke symptomer som kvalme, uvelhet og slapphet før utvikling av icterus. Fulminant leversvikt kjennetegnes ved ut-

vikling av encefalopati (5, 15). Det er viktig å være oppmerksom på at progrediering fra en lett påvirket mental tilstand (encefalopati grad 1) til koma (encefalopati grad 4) kan skje i løpet av timer. Forløpet hos pasient 5 illustrerer dette godt. Hun ble raskt komatøs og utviklet kliniske tegn på forhøyet intrakranielt trykk. Redusert syntese av koagulasjonsfaktorer med forhøyet INR-verdi (lavere NT) og blødningsrisiko er også et karakteristisk funn ved fulminant leversvikt (5, 15). Stigende INR-verdi til over 4,0–4,5 er et dårlig prognostisk tegn (16). Alle våre pasienter, unntatt pasient 2, hadde INR ≥ 4,0. INR-verdien falt imidlertid spontant hos både pasient 1 og pasient 2, et tegn på at leverfunksjonen var i bedring. Transaminaseverdiene er typisk markert forhøyet tidlig i forløpet, mens de oftest faller parallelt med at pasienten klinisk blir dårligere og INR-verdien stiger.

Mortaliteten ved fulminant leversvikt er høy og skyldes utvikling av hjerneødem, sepsis og sirkulasjonsforstyrrelser (5). Prognosen har delvis sammenheng med årsaken til leversvikten og er bedre ved leversvikt forårsaket av hepatitt A og paracetamol enn av hepatitt B-virus (7). Prognosen ved fulminant leversvikt har generelt bedret seg noe på grunn av intensivt medisinsk behandling, men fortsatt er mortaliteten opptil 80 % ved fulminant leversvikt med encefalopati grad 3 og 4, uavhengig av utløsende faktorer (5).

Det er rapportert at koinfeksjon med hepatitt D-virus (HDV) ved akutt HBV-infeksjon kan disponere for et alvorlig forløp (17). Diagnostikk med henblikk på HDV-infeksjon ble ikke utført hos våre pasienter, og kunnskap om ev. slik koinfeksjon ville ikke fått betydning for valg av behandling.

Behandling

Pasienter med fulminant leversvikt behandles i første rekke konservativt, med nøye monitorering av respirasjon, sirkulasjon og cerebral funksjon (5). Ved utvikling av encefalopati grad 3–4 blir det oftest nødvendig med respiratorbehandling. Antivirale medikamenter har hittil ikke hatt noen plass i behandlingen av akutt HBV-infeksjon, men det er rapportert at behandling med lamivudin kan forhindre et alvorlig forløp (18). Levertransplantasjon er et etablert behandlingstilbud til pasienter med fulminant leversvikt som ikke viser tegn til bedring ved konservativ behandling. Indikasjonene vil som regel være stigende INR-verdi og økende encefalopati med utvikling av hjerneødem og fare for herniering. Hos tre av våre fem pasienter ble prognosen vurdert å være så dårlig at de ikke ville overleve uten levertransplantasjon. Det kan imidlertid være vanskelig å foreta denne vurderingen (16).

Profylaktisk behandling med immunglobulin mot hepatitt B-virus og med det antivirale medikamentet lamivudin reduserer risikoen for residiv av viruset etter levertrans-

plantasjon (19, 20). Varigheten av slik behandling er uavklart. Sannsynligheten for residiv er lavere (mindre enn 10 %) ved fulminant leversvikt enn ved kronisk infeksjon (19). Prognosen ved levertransplantasjon for fulminant hepatitt B-virus er omtrent som for andre akutte leverlidelser, med ca. 70 % overlevelse etter tre år (19). To av våre transplanterte pasienter er i live 1,5 år etter transplantasjonen, mens den tredje hadde et komplisert sykdomsforløp og døde 2,3 år senere.

Konklusjon

Fulminant forløp av akutt HBV-infeksjon er en sjelden, men alvorlig tilstand med høy dødelighet. Det kliniske bildet kan tidlig i forløpet forveksles med andre akutte sykdommer. Diagnosen stilles vanligvis ved påvisning av HB_sAg og anti-HB_c-IgM i serum, men anti-HB_c-IgM kan være den eneste markøren på akutt infeksjon. Levertransplantasjon er et aktuelt behandlingsalternativ med gode resultater, og transplantasjonssenter bør kontaktes tidlig for nærmere diskusjon av indikasjon for dette.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Chan HL, Ghany MG, Lok ASF. Hepatitis B. I: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, red. Diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 757–91.
- Rogers SA, Dienstag JL, Liang TJ. Hepatitis B virus: clinical disease – prevention and therapy. I: Willson RA, red. Viral hepatitis. Diagnosis. Treatment. Prevention. New York: Marcel Dekker, 1997: 119–46.
- Lee WM, Schiødt FV. Fulminant hepatic failure. I: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, red. Diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 879–95.
- Tibbs C, Williams R. Viral causes and management of acute liver failure. J Hepatol 1995; 22 (suppl 1): 68–73.
- O’Grady JG, Gimson AES, O’Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1988; 94: 1186–92.
- Bartholomeusz A, Locarnini S. Hepatiti B virus mutants and fulminant hepatitis B: fitness plus phenotype. Hepatology 2001; 34: 432–5.
- Ryder SD, Beckingham JI. Acute hepatitis. BMJ 2001; 322: 151–3.
- O’Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97: 439–45.
- Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou J-P et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 1993; 329: 1842–7.
- Yoshida EM, Erb SR, Partovi N, Scudamore CH, Chung SW, Frighetto L et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin. Liver Transplant Surg 1999; 5: 520–5.