

Fulminant leversvikt ved malign leversykdom

Sammendrag

Bakgrunn. Fulminant leversvikt er en sjelden tilstand, og pasientene skal vurderes med tanke på levertransplantasjon. Malign leversykdom er én mulig årsak til tilstanden, og dette må utelukkes før pasienten blir satt på transplantasjonslisten.

Materiale og metode. Vi presenterer fire pasienter med fulminant leversvikt forårsaket av malign leversykdom.

Fortolkning. Fulminant leversvikt kan oppstå som følge av diffus og massiv infiltrasjon av maligne celler i leveren. Dersom leverbiopsi ikke kan utføres pga. alvorlig koagulopati, er vevsaspirat fra lever, beinmarg eller lymfeknuter de beste diagnostiske undersøkelsene, og de bør utføres tidlig i forløpet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Christine Slinning

christine.slinning@helse-sunnmore.no
Medisinsk avdeling
Helse Sunnmøre, Ålesund sykehus
6026 Ålesund

Kristian Bjørø Kirsti Muri Boberg

Erik Schrupf
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet

Fulminant leversvikt forekommer sjelden. Pasientene må vurderes med tanke på levertransplantasjon. Malign leversykdom kan føre til fulminant svikt, og denne muligheten må utelukkes før pasientene påmeldes venteliste for transplantasjon.

I perioden 1995–2002 ble fire pasienter med fulminant leversvikt forårsaket av malign leversykdom innlagt ved Medisinsk avdeling, Rikshospitalet. Vi presenterer pasientene for å belyse symptomer, diagnostikk og sykdomsutvikling. De første symptomene

var uspesifikke – magesmerter, asteni og kvalme. Sykdomsforløpet var dramatisk, og alle pasientene døde kort tid etter symptomdebut, til tross for maksimal medisinsk behandling. Vevsaspirat fra beinmarg, lever eller forstørrede lymfeknuter var de viktigste diagnostiske undersøkelsene. Bildediagnostiske prosedyrer var lite spesifikke.

Pasient 1. En 35 år gammel tidligere frisk gravid kvinne ble innlagt med nyoppstående smerter i høyre hypokondrium. Ultralydundersøkelse viste forstørret lever med vekslende ekkomønster. Blodprøver viste CRP 69 mg/l, ALP 1 229 U/l, de øvrige lever- og galleprøver var normale. Det var ingen trombocytopeni, som ved HELLP-syndromet (Hemolysis Elevated Liver enzymes, Low Platelet). Ut fra mistanke om akutt fettlever i svangerskapet ble hun forløst operativt samme dag. Etter dette forble hun slapp. CT-undersøkelse av leveren viste store patologiske områder, som ble tolket som fettvevsnekroser. Det oppstod leversvikt med koagulasjonsforstyrrelser. Autoantistoffundersøkelser og virusserologiske undersøkelser var negative. MR abdomen vakte mistanke om Budd-Chiaris syndrom, og hun ble overflyttet til Rikshospitalet samme dag. Ny CT av leveren viste åpne vener, men betydelige parenkymforandringer, mest forenlig med tumor. I tillegg fant man en 2 cm stor lymfeknute mellom vena cava inferior og portvenen. Biopsi fra leveren viste hepatocellulært karsinom. Aspirat fra lymfeknuten viste spredning, og det var dermed ikke aktuelt med levertransplantasjon. Hun fikk cytostatisk behandling med Adriamycin, men døde kort tid etter.

Pasient 2. En 35 år gammel tidligere frisk kvinne ble innlagt etter 14 dagers sykehistorie med kvalme og økende smerter i øvre abdomen. Hun hadde brukt p-piller i 19 år. Klinisk var hun i god allmenntilstand, afebril, men lett ikterisk og med betydelig hepatosplenomegali. CT viste forstørret lever med defekter som kunne gi mistanke om sirkulasjonssvikt. Dynamisk CT viste imidlertid åpne kar. Samme dag forverret allmenntilstanden seg betydelig, og hun utviklet alvorlig leversvikt. Hun ble overflyttet til Rikshospitalet med mistanke om Budd-Chiaris syndrom. Dynamisk CT viste åpne kar. Hun utviklet raskt multiorgansvikt og ble dialysetrengende tredje dag. Beinmargaspirat viste beinmargsfremmede celler. Punksjonscytologisk undersøkelse av leveren viste hepatocellulært karsinom. Virusserologiske under-

søkelser og undersøkelser på alfafetoprotein og autoantistoff var negative. Kvinnen døde fem dager etter sykehusinnleggelsen. Ved obduksjon ble det funnet hepatocellulært karsinom av diffus type. Leveren var betydelig forstørret (4 200 g), med store nekrotiske forandringer. Det var ingen distinkt tumor. Tumor vokste dissosiert og infiltrerte leverbjelkene og små kar. For øvrig var det metastaser til lungene (intravaskulært), abdominale lymfeknuter og beinmargen. Makroskopisk var det ikke innvekst i de store kar.

Pasient 3. En 54 år gammel tidligere frisk kvinne ble innlagt med smerter i høyre flanke kort tid etter et traume mot samme side. CT-undersøkelse gav mistanke om hematoma i leveren, med utbredte forandringer i høyre leverlapp uten portveneforsyning. Kvinnen ble utskrevet etter tre dager. En uke senere ble hun reinnlagt pga. icterus og økende smerter. Autoantistoffundersøkelser, hepatittvirusserologiske undersøkelser og tumormarkørundersøkelser var alle negative. Samme dag ble lever- og nyrefunksjonen forverret. Ny CT gav mistanke om økende hematoma, med kompresjon av portvenen og sirkulasjonssvikt i leveren. Hun ble overflyttet til Rikshospitalet neste dag, med behov for mekanisk ventilasjonsstøtte og kontinuerlig hemodialyse. Beinmargaspirat viste ingen tegn til beinmargsfremmede celler. Leverbiopsi ble ikke tatt pga. blødningsfare. Dag 15 ble hun laparotomert med tanke på transplantasjon. Det ble funnet multiple små svulster på leverens overflate, og frysesnitt herfra viste maligne celler. Operasjonen ble avsluttet, og hun døde noen timer senere. Ved obduksjon ble det påvist utbredt infiltrasjon av kolangiokarsinom. Leverens vekt var 2 500 g. Det var spredning til retroperitoneale lymfeknuter.



Hovedbudskap

- Malign leversykdom er en mulig årsak til fulminant leversvikt
- Denne muligheten må utelukkes før pasientene settes på transplantasjonslisten
- Vevsaspirat fra lever, beinmarg eller lymfeknuter er de beste diagnostiske undersøkelser og bør gjøres tidlig i forløpet

Pasient 4. En 49 år gammel tidligere stort sett frisk man ble innlagt etter fem dager med magesmerter og icterus. Det var opplysninger om tidligere høyt alkoholinntak. Man startet behandling med trippelkur for et beniget utseende ulcus. Lever- og nyrefunksjonen forverret seg raskt. CT abdomen viste forstørret lever med patologisk kontrastoppladning. Han ble respirator- og dialysetrengende fra dag 6, hvoretter han ble overflyttet til Rikshospitalet. Blodprøver viste svikt i leverens syntesefunksjon. Det forelå elektrolyttforstyrrelser, med Na 127 mmol/l og K 6,5 mmol/l, samt uttalt acidose med pH 7,1. LD var ekstremt forhøyet til 80 000 U/l. Ultralyd lever med doppler viste åpne kar til leveren. Pasienten ble vurdert med tanke på levertransplantasjon, men han var hemodynamisk og ventilatorisk for ustabil. Beinmargaspirat viste beinmargsfremmede celler. Han døde ni dager etter første sykehusinnleggelse. Obduksjonen viste en stor lever med vekt 4 850 g. Utseendet var påfallende, men det var ikke synlige svulster. I overlappsbronkie på høyre side var det en svulst med konsolidering av tilhørende lungevev. Det var spredning til lymfeknuter paraaortalt og i leverhilus. Histologisk var leveren diffust gjennomsvart av karsinomceller, sannsynligvis fra et småcellet lungekarsinom.

Diskusjon

Akutt fulminant leversvikt er livstruende. Tilstanden er sjelden. Definisjonen er akutt leversvikt komplisert med encefalopati innen åtte uker etter symptomdebut i en tidligere frisk lever (1). Det er over 80 % mortalitet ved konservativ behandling. Ved transplantasjon bedres ettårsoverlevelsen til 80 % (2). Virusinfeksjoner og levertoksiske medikamenter, spesielt paracetamol, er de vanligste årsakene (3).

Metastaser sprer seg ofte til leveren og kan forekomme ved nesten alle maligne sykdommer. 36 % av dem som dør av kreft, har funn av levermetastaser, og insidensen er høyest (48 %) for svulster som dreneres via portåresystemet. Kreftcellene finnes enten enkeltvis eller som multiple svulster, og leveren kan bli betydelig forstørret. Leverfunksjonen påvirkes likevel sjelden (4). I en studie av 71 pasienter med metastaser til leveren viste det seg at tumorcellene i gjennomsnitt kun erstattet 20 % av det totale leverbolumet (5). Dette kan forklare hvorfor maligne lidelser i leveren, enten primære eller sekundære, sjelden gir fulminant leversvikt. Scotto og medarbeidere studerte leverbiopsier fra 38 pasienter med fulminant leversvikt og fant at kun 20 % av levervevet bestod av fungerende leverceller hos dem som døde (6).

Fulminant leversvikt pga. malign lidelse er sjeldent. Det er hyppigst beskrevet for hematologiske kreftsykdommer. Også metastaser fra mamma-, colon- og ventrikkelkreft og småcellet lungekreft kan imidlertid

forårsake tilstanden (7–10). Dette er sparsomt beskrevet i litteraturen, og det største materialet er samlet av en gruppe ved Kings College Hospital i London. De gjennomgikk alle tilfeller av fulminant leversvikt sekundært til malign leverinfiltrasjon i en 18-årsperiode. Av totalt 4 020 pasienter med fulminant leversvikt fant de 18 hvor årsaken var malign sykdom – 12 hadde lymfom, fire hadde metastatisk sykdom og to hemofagocytotisk syndrom uten kjent utløsende årsak. Blant våre fire pasienter var det hele tre som hadde primær leverkreft, noe vi bare har funnet beskrevet tre ganger i litteraturen (11–13). Våre pasienter og de tre som tidligere er beskrevet hadde klare likhetstrekk. I motsetning til hva som ellers er vanlig ved hepatocellulært karsinom, var pasientene unge, de hadde ikke tegn til cirrose og heller ikke forhøyet nivå av alfa-fetoprotein i serum. Hos alvorlig syke pasienter er det avtakende nivå av alfa-fetoprotein (14).

Småcellet lungecancer er en aggressiv kreftform som kan spre seg til andre organer tidlig i forløpet. Hos omtrent en tredel av pasientene er det spredning på diagnositidspunktet, men utvikling av akutt fulminant leversvikt er svært sjeldent. McGuire og medarbeidere beskrev fire pasienter med fulminant leversvikt pga. diffus infiltrasjon av småcellet lungecancer i leveren. De fire pasientene sammenliknes med 13 andre tilfeller fra litteraturen (10). Alle 17 hadde betydelig forstørret lever, og hos kun to ble diagnosen stilt før døden. Hos 14 av de 17 ble det ikke funnet radiologiske tegn til neoplastiske lesjoner. Pasientene utviklet raskt koagulasjonsforstyrrelser og multiorgansvikt, LD-verdiene var betydelig forhøyet, og det var uforholdsmessig stor stigning i LD-verdiene sammenliknet med ALAT-verdiene (10). Symptomer, funn og sykdomsutvikling stemmer godt overens med vår pasient 4.

Tumorlysesyndrom kan oppstå under behandling av raskt voksende lymfomer og leukemier. Det ses sjelden ved behandling av solide svulster, men er beskrevet hos fem pasienter med metastatisk småcellet lungecancer (15). Syndromet er karakterisert ved hyperkalemi, hyperfosfatemi, økt urinsyrenivå, høye LD-verdier og metabolsk acidose (16). Tumorlysesyndrom kan forklare LD-stigningen og acidosen som ble observert hos pasient 4.

Massiv cytokinfrigjøring er en annen mekanisme som kan forklare utviklingen av fulminant leversvikt ved malign infiltrasjon. Cytokinpåvirkning kan gi direkte skade på hepatocytene og på gallegangene, ofte med ledsagende affeksjon av mikrosirkulasjonen (7).

Fulminant leversvikt med malign årsak kan en sjelden gang reverseres med adekvat kjemoterapi. Det er i de tilfellene hvor leversvikten i hovedsak skyldes cytokinfrigjøring, som ved hematologiske maligne lidelser. Dersom leversvikten skyldes raskt voksende tumormasser, vil man ikke forvente bedring.

Manuskriptet ble godkjent 20.1. 2006.

Litteratur

- O'Grady J, Schalm S, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273–5.
- Williams R. New directions in acute liver failure. *J R Coll Physicians Lond* 1994; 28: 552.
- Keeffe EB. Acute liver failure. I: Grendell JH, McQuaid KR, Friedman SL, red. *Current diagnosis & treatment in gastroenterology*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1996: 475–83.
- Cello JP, Grendell JH. The liver in systemic conditions. I: Zakim D, Boyer TD, red. *Hepatology. A textbook of liver disease*. Philadelphia: Saunders, 1990: 1423–5.
- Strohmeyer T, Schultz W. The distribution of metastases of different primary tumors in the liver. *Liver* 1986; 6: 184–7.
- Scotto J, Opolon P, Eteve J et al. Liver biopsy and prognosis in acute liver failure. *Gut* 1973; 14: 927–33.
- Rowbotham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. *Gut* 1998; 42: 576–80.
- Morrison WL, Pennington CR. Liver metastases from occult breast carcinoma presenting as acute fulminant hepatic failure. *Br J Clin Pract* 1984; 38: 273–4.
- Sawabe M, Kato Y, Ohashi I et al. Diffuse intra-sinusoidal metastasis of gastric carcinoma of the liver leading to fulminant hepatic failure: a case report. *Cancer* 1990; 65: 169–73.
- McGuire BM, Cherwitz DL, Rabe KM et al. Small-cell carcinoma of the lung manifesting as acute hepatic failure. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 133–9.
- Mehmet RM, Ismail S, Cevat C et al. Fulminant hepatic failure as the initial manifestation of primary hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 575–8.
- Levy LJ, Swinburne LM, Boulton RP et al. Primary hepatocellular carcinoma presenting as fulminant hepatic failure in a young woman. *Postgrad Med J* 1986; 62: 1135–7.
- Myszor MF, Record CO. Primary and secondary malignancies of the liver and fulminant liver failure. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 441–6.
- Kew MC. Hepatocellular carcinoma. *Postgrad Med J* 1983; 59 (suppl 4): 78.
- Marinella MA. Fatal tumor lysis syndrome and gastric hemorrhage associated with metastatic small-cell lung carcinoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 464–5.
- Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993; 13: 173–80.