

# En 33 år gammel gravid kvinne med kvalme, kløe og slapphet

En 33 år gammel tidligere frisk, norsk førstegangsfødende kvinne med hittil ukomplisert svangerskap oppsøkte lege i uke 36 pga. slapphet, kvalme, hudkløe og gule sklera.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 2098 og kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

*Svangerskapskontrollen viste normalt blodtrykk, ingen proteinuri, fin tilvekst vurdert ved symfyse-fundus-mål og normal hjertefrekvens hos fosteret. Leverenzymene ble tatt pga. svangerskapskløe med tanke på obstetriske kolestase. Blodprøven ble dessverre ødelagt under transporten.*

*En uke senere var hun igjen hos legen med økende subjektive plager. Det var fortsatt normalt blodtrykk, ingen proteinuri og normal hjertefrekvens hos fosteret. Nye leverprøver ble tatt (tab 1). Bare timer etter konsultasjonen fikk hun en kraftig vaginalblødning og hun henvendte seg direkte til sykehuset.*

*Ved innkomsten viste kardiokografisk undersøkelse (CTG) et patologisk mønster. Det ble da umiddelbart gjort keisersnitt på mistanke om placentalløsning. Barnet veide 3 050 gram og hadde normal apgarskår. Ti timer etter forløsningen hadde Hb falt til 4,3 g/100 ml og trombocytene til  $90 \times 10^9/l$  med videre fall til  $38 \times 10^9/l$  neste dag. Leverprøvene viste noe lavere verdier, kreatinin viste stigende verdi og hvite blodceller var høye (tab 1). Hun hadde ingen pågående vaginalblødning.*

Tentative diagnoser på dette tidspunktet var hematoma i bukveggen, blødning i bukhulen eller HELLP-syndrom (anemi med hemolyse, høye leverenzymene og lave blodplater). Blodprøvene var forenlige med HELLP-syndrom, men hun hadde ikke epigastriemmerter eller oppkast og ikke på noe tidspunkt hypertensjon eller proteinuri, altså ingen tegn på preeklampsi.

*Hun ble overvåket på intensivavdelingen og fikk transfusjoner med erytrocyttkonsentrat, humant koagulasjonsaktivt plasma og albumin. Reoperasjon ble vurdert fortløpende pga. hemoglobinfallet og økende bukromfang. Manuell palpasjon og ultralyd viste at uterus var godt sammentrukket uten blodansamling. Koagulasjonsprøvene viste rask utvikling av disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC). Hun fikk nye transfusjoner og man avventet operasjon.*

*CT abdomen tatt andre dagen etter keisersnittet viste ikke tegn til hematoma i buk-*

*veggen, men litt væske i bukhulen. Leveren viste homogen ekkotetthet og nyrefunn var upåfallende. Pasienten ble etter hvert tiltakende tungpustet. Cerebral CT som var planlagt for å utelukke blødning, måtte avbrytes fordi pasienten følte seg dårlig. Svar på blodprøvene tatt like før innleggelsen ble innhentet per telefon (tab 1).*

Leveraffeksjon syntes å ha vært til stede tidlig i sykdomsforløpet, men ved innleggelsen hadde hun ikke HELLP-syndrom. Etter rådføring med hepatologisk ekspertise ble det rekvirert tester på hepatitt A, B, C og cytomegalovirus. Andre diagnoser som ble vurdert, var akutt fettlever i svangerskapet, hemolytisk uremisk syndrom og trombocytopenisk purpura. Disse tilstandene og HELLP-syndrom har betydelige likheter i kliniske funn og laboratorieverdier (1). Det diskuteres om de fire tilstandene delvis har felles patogenese, men hver av dem har likevel særtrekk. Hemolytisk uremisk syndrom og trombocytopenisk purpura er svært sjeldne i svangerskap og regnes hovedsakelig som hematologiske tilstander med mikroangiopatisk hemolytisk anemi, trombocytopeni, feber, nyresvikt og nevrologiske forstyrrelser. Preeklampsi ses ofte kombinert med alle de fire tilstandene (1). Den mest sannsynlige diagnosen basert på en samlet vurdering av kliniske funn og blodverdier var akutt fettlever i svangerskapet. Denne tilstanden er særlig vanskelig å skille fra HELLP-syndrom.

*To døgn etter forløsningen fikk hun vitamin K intravenøst og glukose i drypp pga. hypoglykemi. Respiratorbehandling ble nødvendig fra tredje dag etter keisersnittet. Hun ble komatøs og utviklet økende multiorgansvikt med affeksjon av lunger, lever, nyre og koagulasjonssystemet. Tilstanden ble kritisk med klinisk ustabilitet og blodverdier som viste betydelige daglige variasjoner (de mest patologiske verdier er angitt i tabell 1). Det ble etablert et team bestående av gynekologer, anestesileger, hepatolog, hematolog og infeksjonsmedisinere som hadde flere daglige tilsyn.*

*Nyresvikten indikerte behov for dialyse, men før dette ble iverksatt fikk hun rikelig diurese forenlig med diabetes insipidus. Sju dager postoperativt ble det tappet 3 l blod fra bukhulen med Hb 10 g/100 ml. Kort tid etter ble hun høyfebril og hun fikk sepsisbehandling. Forhøyet amylaseverdi indikerte pankreatitt.*

*11 dager etter forløsningen var koagulasjonsprøvene fortsatt patologiske, delvis som følge av syntesesvikt i leveren. Syntesesvikten ble påvist ved lav antitrombin, lav protein C, lav total kolesterol og triglyserider (1,6 mmol/l er lavt i svangerskapet). Pga. tilstandens alvorlighetsgrad ble leverbiopsi neste dag funnet indisert til tross for blødningsfare. Det histologiske bildet var forenlig med akutt svangerskapsbetenget fettlever (mikrovesikulær steatose) samt kolangitt og perikolangitt forenlig med sepsis. Dette skiller tilstanden fra HELLP-syndrom, der det histologiske bildet av leveren preges av blødninger, nekrose av levercellene og fibrinavleiringer (1, 2).*

Det er beskrevet levertransplantasjon i noen få liknende tilfeller (3, 4) og dette ble vurdert hos vår pasient. Det ble likevel ikke funnet indikasjon for levertransplantasjon, fordi syntese-funksjonen på dette tidspunktet var adekvat. Diagnosen akutt fettlever i svangerskapet indikerte god prognose, selv om situasjonen fortsatt var alvorlig.

*13 dager postoperativt viste hun tegn på cerebral reaksjon for første gang etter at hun ble lagt på respirator. Hun beveget på øyelokkene, reagerte på tiltale og nikkede adekvat på spørsmål. Tilstanden var i de påfølgende ukene fortsatt kritisk, med alvorlige svingninger, bl.a. tilkomme pleuravæske og ascites som måtte tappes. Fem uker etter forløsningen fikk hun ventrikkelflimmer som ble elektrokonvertert. Hun ble ekstubert etter sju uker. Pasienten ble overflyttet til observasjonsposten for gravide ni uker postoperativt og utskrevet til hjemmet etter tolv uker.*

*Ved polikliniske oppfølginger var hun klinisk fullt restituert og blodprøvene normalisert, bortsett fra høye serum-triglyserider og ferritin, sistnevnte nok som følge av mange blodtransfusjoner. Det var ingen kjent familær hyperlipidemi.*

## Andre kliniske erfaringer

Vi har hatt flere pasienter med liknende sykdomsbilde forenlig med akutt fettlever i

**Tabell 1** Blodprøver

Blodprøver	Enhet – Referanseverdi	Tatt hos legen før innleggelsen	Ved innleggelsen	To timer etter keisersnittet	De mest patologiske verdier
Hemoglobin	g/dl 12,0–17,0	11,2	12,2	10,2	4,3
Trombocytter	10 <sup>9</sup> /l 125–400		190	123	38
ASAT	U/l 15–35	156		106	501
ALAT	U/l 10–45	303		195	641
Laktatdehydrogenase	U/l 105–205	1 157		972	2 200
Totalbilirubin	μmol/l 3–26			114	849
Albumin	g/l 36–47		26	21	15
Kreatinin	μmol/l 50–90			120	454
Urinsyre	μmol/l 120–420	583			606
Normotest	%				25
Cephotest	sekunder 25–35				39
D-dimer	Tidligere referanseverdi			8,1	> 20
Fibrinogen	g/l 1,7–3,7				0,5
Antitrombin	% 80–120				20
Haptoglobin	g/l 0,4–1,9				< 0,2
Protein C	%				23
Kolesterol	mmol/l 3,3–6,9				0,9
Triglyserider	mmol/l 0,5–2,6				1,6
Amylase	U/l 10–65			81	1 240
Glukose	mmol/l 4,2–5,7				3,2
Leukocytter	10 <sup>9</sup> /l 4,0–11,0				33,2
Ammoniakk	μmol/l – 47				49

**Tabell 2** Organaffeksjon og spesielle laboratoriefunn ved akutt fettlever i svangerskapet (grade-ring fra 0 til +++)

Klinisk bilde	Pasient 1	Pasient 2	Pasient 3	Pasient 4
Leversvikt	+++	++	++	+++
Nyresvikt	+++	++	++	++
Koagulopati (DIC)	++	+++	++	+++
Encefalopati	+++	0	+++	++
Sårkomplikasjoner	0	+++	0	+
Hypoglykemi	+	+	+++	++
Leukocytose	+++	+	+++	+++
Høy urinsyre	+++	+	+++	+++

svangerskapet, med leversvikt (patologiske leverenzymmer og syntesesvikt med lavt antitrombin, totalkolesterol og triglyserider), nyresvikt og disseminert intravaskulær koagulopati. Alle kvinnene hadde hypoglykemi, høy urinsyre og leukocytose. Noen pasienter var mentalt påvirket med hepatisk encefalopati og forhøyet ammoniakk i serum. De kliniske bildene var imidlertid noe forskjellige med ulike organmanifestasjoner (tab 2). Pasient 1 er beskrevet ovenfor. Pasient 2 var ikke mentalt affisert, men hun hadde livstruende blødninger fra uterus og fra operasjonsåret. Pasient 3 ble tiltakende dårlig flere dager etter vaginal forløsning med komplikasjoner i form av blødende duodenalt ulcus.

Pasient 4 var påfallende slapp og trett før forløsningen. Hun hadde ikke utviklet preeklampsi eller placentasvikt ved første konsultasjon, men to dager senere førte likevel den alvorlige tilstanden til intrauterin fosterdød.

### Diskusjon

Akutt fettlever i svangerskapet (acute fatty liver of pregnancy – AFLP) er en sjelden, men alvorlig tilstand. Hyppigheten er rapportert til mellom 1:7 000 og 1:15 000 fødsler (1–3). Diagnosen ble først beskrevet i forbindelse med svangerskap av Sheehan i 1940 (3) og må ikke forveksles med fettlever relatert til høyt alkoholforbruk eller «non-alcoholic fatty liver disease» (5). Akutt fettlever i svan-

gerskapet opptrer hyppigst i siste trimester, oftest i 35.–37. svangerskapsuke (1–3).

De tidligste symptomene ved akutt fettlever i svangerskapet er vanligvis nedsatt allmenntilstand med kvalme, oppkast, hudkløe, tretthet, dårlig matlyst og hodepine. Senere kan det tilkomme blødninger (vaginalt og gastrointestinalt), magesmerter, feber, gulsott, tørste og polyuri. Den gravides sykdomsbilde domineres etter hvert av multiorgansvikt (1–3). Utfallet for mor og barn har bedret seg betydelig de siste tiårene, først og fremst fordi man er klar over tilstanden og forløser barnet raskt. Maternell mortalitet anslås til rundt 10–18% og perinatal mortalitet 15–23% (1, 2).

Årsaken til akutt fettlever i svangerskapet er ukjent. Defekt fettsyreoksidasjon i placentære mitokondrier kan disponere for akutt fettlever, og en undergruppe av pasienter med akutt fettlever i svangerskapet kan ha familiær mangel på langkjedet 3-hydroksy-CoA-dehydrogenase (6).

Nedsatt allmenntilstand med varighet fra dager til uker er mer fremtredende ved akutt fettlever i svangerskapet enn ved HELLP-syndrom. Redusert syntesekapasitet i leveren ses ofte ved akutt fettlever i svangerskapet, noe som er sjeldent ved HELLP-syndrom. Nyresvikt er også hyppigere ved akutt fettlever i svangerskapet. Ved de sjeldne tilstandene hemolytisk uremisk syndrom og trombotisk trombocytopenisk purpura er graden av leverforstyrrelse ofte mindre uttalt og de bedres heller ikke av forløsning, noe som er behandlingen ved HELLP-syndrom og akutt fettlever i svangerskapet (1).

Mistenkes akutt fettlever i svangerskapet er rask forløsning av barnet viktig, vaginalt eller ved keisersnitt, etterfulgt av symptomatisk behandling av mors multiorgansvikt under tverrfaglig intensiv overvåking.

### Björg Lorentzen

*bjorg.lorentzen@rikshospitalet.no*

### Marie Cecilie Paasche Roland

### Tore Henriksen

Fødeseksjonen

Kvinneklinikken

Rikshospitalet–Radiumhospitalet

0027 Oslo

### Litteratur

1. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia/eclampsia. *Clin Perinatol* 2004; 31: 835–52.
2. Guntupalli SR, Steingrub J. Hepatic disease and pregnancy: An overview of diagnosis and management. *Crit Care Med* 2005; 33 (suppl 10): S332–9.
3. Usta IM, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy. *J Med Liban* 1995; 43: 186–93.
4. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB et al. Reversible peripartum liver failure: A new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 389–95.
5. Saito T, Misawa K, Kawata S. Fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis. *Intern Med* 2007; 46: 101–3.
6. Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7397–404.

Manuskriptet ble mottatt 6.12. 2006

og godkjent 24.4. 2007. Medisinsk redaktør

Odd Terje Brustugun.

>>>