

En mann i 30-årene med icterus og kløe

En mann i slutten av 30-årene ble innlagt på gastroenterologisk avdeling med uttalt smerteløs icterus og hudkløe. Han var opprinnelig fra Sørøst-Asia, men hadde bodd flere år i Norge. I denne perioden hadde han ikke vært utenlands. Utredning viste en uventet årsak til icterus.

Tre uker før innleggelse hadde pasienten hatt en episode med diffuse magesmerter som gikk spontant over. På innleggelsestidspunktet anga han økende kløe av omtrent fem ukers varighet. Uken før innleggelse utviklet han icterus, avfarget avføring og mørk urin. Blodprøver tatt hos fastlegen viste forhøyede kolestaseverdier med bilirubin 88 $\mu\text{mol/l}$ (5–25), alkalisk fosfatase (ALP) 326 U/l (35–105), aspartataminotransferase (ASAT) 107 U/l (15–45), alaninaminotransferase (ALAT) 186 U/l (10–70) og gammaglutamyltransferase (GT) 538 U/l (15–115). Med unntak av IgE > 2 000 kU/l (0–87), var øvrige blodprøver normale, inkludert nyreprøver, C-reaktivt protein (CRP), hemoglobin, trombocytter og leukocytter. Differensialtelling av leukocytter var ikke gjort.

Pasienten var tidligere frisk, bortsett fra refluksøsofagitt grad A som ble diagnostisert to år før innleggelsen. Fastlegens mistanke om diabetes mellitus ble avkreftet.

Undersøkelse av pasienten ved innleggelse viste uttalt icterus og kløemerker over hele kroppen, palpasjonsømheter i epigastriet og under høyre kostalbue, men ingen palpable oppfyllinger i buken. For øvrig var fysisk status normal.

Bilirubinverdier hadde steget til 122 $\mu\text{mol/l}$, men andre blodprøver var vesentlig uendret. Ultralyd av abdomen viste upåfallende leverparenkym, tynnvegget og steinfri galleblære og normale ekstra- og intrahepatiske gallegeier. Det var normale funn i pancreas, men vanskelig innsyn til caput pancreatis.

Icterus med økte kolestaseverdier uten kolikksmerter gir mistanke om passasjehinder i gallegangene, oftest utløst av tumor.

Utredning med CT abdomen og magnetisk resonanstomografisk kolangiopankreatikografi (MRCP) viste ingen vesentlige patologiske funn. Det ble dog beskrevet antydninger til kalibervekslinger ved deler av små galleganger i venstre leverlapp. Serologiske prøver var positive for HBs- og HBe-antistoffer, som indikerer tidligere gjennomgått hepatitt B-infeksjon. Prøvene ga ikke holdepunkter for annen virusutløst eller autoimmun lever- eller gallegangssykdom. En nøye medikament- og yrkesanamnese avslørte ingen kon-

takt med potensielle levertoksiske stoffer, foruten kortvarig behandling med metformin, som ble startet etter sykdomsdebut.

På grunn av vedvarende symptomer og de litt usikre funnene ved MRCP var gallegangssykdom fortsatt ikke utelukket, og det ble gjort en endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP) og en ultralydveiledet leverbiopsi.

ERCP viste normalt utseende pancreasgang og normalkalibret gallegangstre. Det ble sett en liten kontrastdefekt i ductus choledochus og derfor gjennomført papillotomi uten tømning av konkrementer. Sentrale deler av galletreet var uten tegn til kalibervekslinger. Som bifunn la gastroenterologen merke til flere parasitter i duodenum som så ut som hakeorm. Infeksjonslege ble kontaktet for diskusjon, og pasienten ble overflyttet til infeksjonsavdelingen. Leverbiopsiresultatet beskrev ikke noe unormalt, ingen tegn til inflammasjon og ingen utvidelse av de små gallegangene.

Hakeorm (*Ancylostoma duodenale* og *Necator americanus*) er parasitter som lever i tynntarmen og suger blod fra slimhinnen, som kan føre til jernmangelanemi. Det er etter hva vi kjenner til ikke rapportert tilfeller med hakeorm og affeksjon av lever og galleganger som hos vår pasient. Derimot er dette typisk for leverikter som *Clonorchis*, *Opisthorchis* og *Fasciola*. Pasienten kom fra et endemisk område for disse parasittene, og derfor mistenkte vi infeksjon med leverikter. Etter råd fra infeksjonslege ble det tatt avføringsprøver for undersøkelse av egg. Lege ved mikrobiologisk avdeling ble også oppringt og informert om pasienten.

*Ved mikroskopi av feces ble det sett et egg med størrelse 25×13 mikrometer. Det hadde dobbelt skall og operculum i den ene enden. Funnet var forenlig med egg fra *Opisthorchis* eller *Clonorchis*, som er morfologisk like. I tillegg ble det funnet flere egg med utseende som hakeormegg. Dette tydet på kombinert infeksjon med hakeorm og leverikter.*

Pasientens plager og leverprøver forble uendret etter ERCP med papillotomi.

Gert Huppertz-Hauss

gert.huppertz-hauss@sthf.no

Hanne Brekke

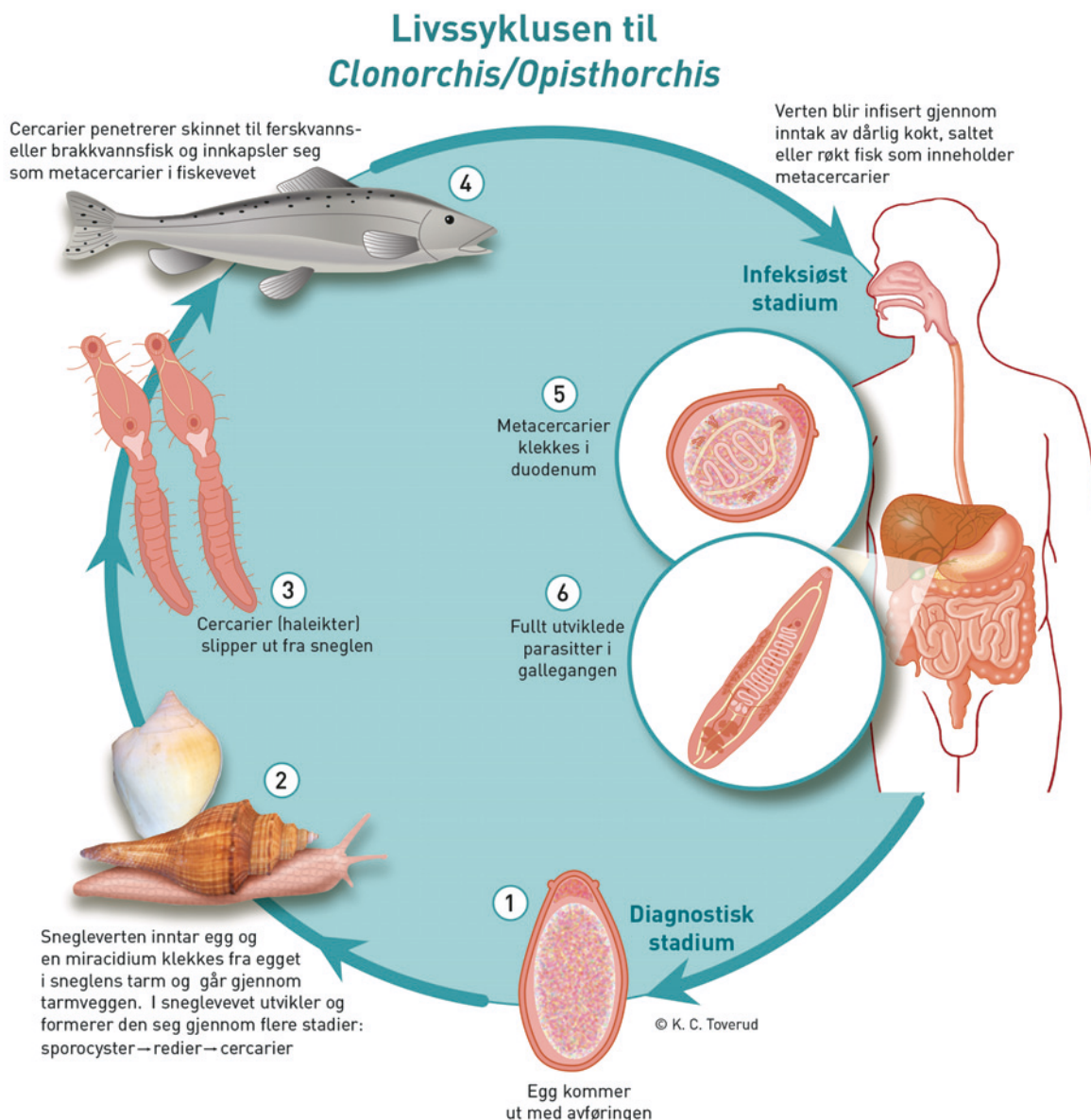
Enhet for mage-tarm-sykdommer
Medisinsk klinikk
Sykehuset Telemark

Marte Holmberg

Infeksjonsseksjonen
Medisinsk klinikk
Sykehuset i Vestfold

Hilde Skudal

Enhet for mage-tarm-sykdommer
Medisinsk klinikk
Sykehuset Telemark



Figur 1 Livssyklus *Clonorchis/Opisthorchis*. Befruktede egg frigjøres i galleganger og inn i avføringen. Egg spises av snegler i forurenset ferskvann. Hvert egg frisetter en miracidium som går gjennom flere utviklingsstadier. Cercarier frisettes av sneglene og lever fritt i vannet i en kort periode før de penetrerer hud og muskulaturen av fisk. I muskulaturen utvikler de seg videre til en cysteform av metacercarien. Mennesker infiseres ved inntak av utilstrekkelig kokt, saltet, syltet eller røkt ferskvannsfisk. Etter inntak forlater metacercariene cystene i duodenum og migrerer opp gallegangssystemet via papilla Vateri. Deres modning tar ca. én måned. De voksne parasittene (10–25 mm × 3–5 mm) forblir i små til mellomstore galleganger. Også kjøttspisende dyr kan være vert. Gjengitt med tillatelse fra CDC-DPDx (7)

Han fikk først behandling med albendazoltabletter 400 mg som engangsdose mot hakeorm. Praziquantel til behandling av leverikter er ikke registrert i Norge og måtte bestilles fra utlandet. I forbindelse med albendazolbehandlingen falt bilirubinverdiene fra 180 $\mu\text{mol/l}$ til 122 $\mu\text{mol/l}$ på en uke. Kløen var også blitt mindre uttalt. Pasienten gjentok behandling med albendazol etter 14 dager samtidig som han startet med praziquanteltabletter 75mg/kg/dag fordelt på tre doser i to påfølgende dager. Etter behandlingen normaliserte bilirubinverdiene seg, ALP falt fra 510 U/l til 134 U/L, GT fra 277 U/l til 156 U/l, og IgE-verdier sank.

Pasienten har vært helt symptomfri i etterkant. Gjentatte avføringsprøver har ikke vist ytterligere funn av cyster eller egg fra hakeorm eller leverikter.

Diskusjon

Leverikter er helminter, nærmere bestemt trematoder. De lever i gallegangene, eventuelt pancreasgangene, hos infiserte mennesker og dyr. *Fasciola*-, *Clonorchis*- og *Opisthorchis*-spesies er de vanligste leverikter som infiserer mennesker (1).

Clonorchis sinensis, *Opisthorchis felineus* og *Opisthorchis viverrini* gir stort sett det samme kliniske bildet. På verdensbasis er

over 35 millioner mennesker smittet med parasittene spesielt i endemiske områder i østlige deler av Russland og Sørøst-Asia (2). Til tross for høy prevalens på verdensbasis, med økende innvandring og reiseaktivitet, er vår pasient etter hva vi kjenner til det første tilfellet som er beskrevet i Norge. De fleste pasientene er asymptotiske. Om lag 10% av dem som er tungt infiserte utvikler symptomer (3). Symptomene kan utvikles sent i forløpet (4).

Parasitten overføres etter inntak av infisert ferskvannsfisk. Infeksjon fører ikke til immunitet (1). Gjentatte infeksjoner er assosiert med mer fremtredende symptomer (5) og kan lede til økende eosinofili (6).



Figur 2 *Clonorchis sinensis*-egg. En liten typisk utveksel er synlig på den bredere enden av egget. Gjengitt med tillatelse fra CDC-DPDx (7)

Parasittens livssyklus starter med at ikten legger egg i gallegangene til verten. Egg kommer med avføringen ut i overflatevann og spises av ferskvannsnegler (1. mellomvert). I sneglen gjennomgår parasitten asekusuell utvikling i flere stadier til cercariae som frisettes ut i vannet igjen. Cercariae penetrerer aktivt inn i muskulaturen til fisk (2. mellomvert) og omvandles til et cystestadium. Mennesker infiseres ved inntak av utilstrekkelig behandlet fisk (for lite kokt, saltet, syltet eller røkt). Cystene omdannes i duodenum til metacercariae som migrerer opp i gallegangene til vertene, der de utvikler seg til modne parasitter. En parasitt kan leve i gallegangene til en person i 20–30 år, muligens lenger (fig 1) (7), og kan produsere opptil 1 000–2 500 egg per dag.

Den akutte infeksjonen forløper oftest asymptomatisk eller med milde symptomer som feber, fatigue, ukarakteristiske smerter og ubehag i magen. En del pasienter, men ikke alle, har eosinofili og økt serum-IgE (1). Kolangitt, kolecystitt og icterus kan forekomme og representerer oftest kronisk sykdom fra økende antall parasitter i gallegangene (8). Andre potensielle kroniske manifestasjoner av sykdommen er pankreatitt, leverabscesser og utvikling av kolangiokarsinom (2, 8). I endemiske områder som for eksempel Nord-Thailand er kolangiokarsinomrisikoen betydelig økt (1). Mekanisk irritasjon og kronisk inflammasjon gir grunn for steindanning i gallegangene (2).

Diagnosen stilles hovedsakelig ved påvisning av egg i feces eller duodenalsekret (fig 2) (7). Dette kan være vanskelig pga. periodisk eggproduksjon eller okklusjon av gallegangene slik at eggene av mekaniske grunner forhindres fra sekresjon i avføringen (8). Morfologisk kan ikke eggene fra *Opisthorchis* og *Clonorchis* skilles fra hver-

andre ved mikroskopi (9), men man kan skille de voksne parasittene. Disse er imidlertid ikke vanlig å finne. Ved større mengder parasitter eller egg i gallegangene kan disse være utvidet eller delvis obstruert. Dette kan være synlig ved ultralyd, CT- eller MR-undersøkelser (10). Ved lav parasittmengde kan disse funnene være svært beskjedne. Serologiske tester og polymerasekjedereaksjonstest (PCR) kan være til hjelp (1), men er ikke tilgjengelige i Norge.

Anbefalt behandling av clonorchiasis og opisthorchiasis er praziquanteltabletter 75 mg/kg/dag fordelt på tre doser i to påfølgende dager. Dette har forventet kurativ rate på over 85–90 % (1, 3). Albendazoltabletter 10 mg/kg daglig i sju dager er et alternativ. Dette regimet har kurativ rate på > 90 % ved *Clonorchis*-infeksjon, men kun rundt 63 % kurativ rate ved *Opisthorchis*-infeksjon, og er således ikke like effektivt (1).

Hos vår pasient viste blodprøvene forhøyete IgE- og kolestaseverdier. Eosinofile granulocytter ble ikke målt ved innleggelse, men var normale senere i forløpet. Bildediagnostikk med ultralyd, CT av abdomen, MRCP og ERCP viste ingen sikker utvidelse av gallegangene eller kontrastdefekter som ved passasjehinder i gallegangene. Leverbiopsien viste heller ikke tegn til periduktal eosinofili, portal lymfocytinfiltrasjon eller andre funn forenlig med uttalt kolangitt som kunne forklare pasientens plager og høye kolestaseverdier. Vi fant ingen tegn til virusutløst eller autoimmun hepatitt, ei heller gallestein, malign lidelse eller holdepunkt for toksisk eller medikamentutløst hepatitt eller kolangitt (11). Papillotomien som ble gjennomført hadde ingen effekt på kolestaseverdiene eller pasientens tilstand.

Diagnosen ble basert på kliniske funn, pasientens bakgrunn og funn av typisk *Clonorchis/Opisthorchis*-egg i avføringen. At antallet egg var så lavt, kan skyldes periodisk eggproduksjon. En mekanisk hindring av eggtransport gjennom gallegangene er beskrevet (3), men i vårt tilfelle ikke påvist. Fullstendig regresjon av symptomene og normalisering av kolestaseverdiene etter praziquantelbehandlingen støtter diagnosen infeksjon med leverikter. Etter endt behandling ble det heller ikke sett nye egg i avføringen. Pasienten hadde lett fall i bilirubinverdier etter første dose med albendazol. Dette støtter igjen diagnosen, fordi albendazol kan være effektiv behandling mot clonorchiasis/opisthorchiasis, men da i betydelig høyere dosering og etter lengre behandling.

Det ble i tillegg funnet hakeormegg. Plagene pasienten hadde var ikke forenlig med infeksjon med hakeorm. Hakeorm lever i tyntarmen vanligvis i 1–5 år (avhengig av art), men opptil 18 år er beskrevet (12). Eggene er ikke infeksiose, men i tropiske og

subtropiske omgivelser har de optimale forhold for videre klekking og utvikling av et infeksiosøst larvestadium (13). Larven kan penetrere hud og migrere via blodbanen til lungene. Der penetrerer den alveolveggen og finner veien opp til pharynx der den svelges. *Ancylostoma duodenale* kan også smittes oralt. Lettgradig infeksjon er asymptomatisk. Kraftigere infeksjon kan føre til jernmangelanemi og hypoproteinemi på grunn av blodtap. Slike symptomer er vanligst i endemiske områder med mangelfull ernæring. Dobbeltinfeksjon med hakeorm og levertrematoder forekommer fordi parasittene kan leve i samme endemiske område (14).

Konklusjon

I Norge er smertefri icterus i de fleste tilfeller utløst av autoimmune sykdommer i lever eller galleganger, virusinfeksjoner eller malignitet. Utredningen må i første omgang utelukke vanlige årsaker.

Vår pasient fra et endemisk område for leverikter ble effektivt behandlet for icterus forårsaket av *Opisthorchis* eller *Clonorchis*. Han er fortsatt uten plager. Ettersom vi har en økende befolkningsandel med migrasjonsbakgrunn samt økende turisme til endemiske områder, må vi regne med å møte pasienter med uvanlige parasittsykdommer. Det kan i denne sammenhengen være avgjørende å tenke på diagnosen og lete etter typiske egg i avføringen (15).

Kasuistikken viser også at god kommunikasjon og godt samarbeid mellom forskjellige faggrupper er viktig for å stille riktig diagnose og gi pasientene den beste behandlingen.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Gert Huppertz-Hauss (f. 1959)

er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer. Han er overlege og i bistilling som ph.d.-stipendiat i Ibsen-gruppen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Hanne Brekke (f. 1976)

er overlege, spesialist i indremedisin og i spesialisering i infeksjonssykdommer. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Marte Holmberg (f. 1974)

er overlege, spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

>>>

Hilde Skudal (f. 1970)

er overlege, spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Leder K, Weller PF. Liver flukes: Clonorchiasis and opisthorchiasis. UpToDate 1.4.2013. www.uptodate.com/contents/liver-flukes-clonorchiasis-and-opisthorchiasis?view=print (20.8.2013).
- Lim JH. Liver flukes: the malady neglected. Korean J Radiol 2011; 12: 269–79.
- Maguire JH. Trematodes (Schistosomes and other flukes). I: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2009: 3600–2.
- Liu LX, Harinasuta KT. Liver and intestinal flukes. Gastroenterol Clin North Am 1996; 25: 627–36.
- Yossepowitch O, Gotesman T, Assous M et al. Opisthorchiasis from imported raw fish. Emerg Infect Dis 2004; 10: 2122–6.
- Rim HJ. Clonorchiasis: an update. J Helminthol 2005; 79: 269–81.
- Centers for Disease Control and Prevention. DPDx – Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Clonorchiasis_il.htm (18.8.2014).
- Marcos LA, Terashima A, Gotuzzo E. Update on hepatobiliary flukes: fascioliasis, opisthorchiasis and clonorchiasis. Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 523–30.
- Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Identification of Parasites of public Health Concern. Parasites – Clonorchis. www.cdc.gov/parasites/clonorchis/ (20.8.2013).
- Lim JH. Radiologic findings of clonorchiasis. AJR Am J Roentgenol 1990; 155: 1001–8.
- Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. Semin Liver Dis 2002; 22: 169–83.
- Beaver PC. Light, long-lasting Necator infection in a volunteer. Am J Trop Med Hyg 1988; 39: 369–72.
- Maguire JH. Intestinal Nematodes (Roundworms). I: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2009: 3580–1.
- Sithithaworn P, Sukavat K, Vannachone B et al. Epidemiology of food-borne trematodes and other parasite infections in a fishing community on the Nam Ngum reservoir, Lao PDR. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2006; 37: 1083–90.
- Lier T. Fisk og flatorm i Vietnam. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 1799–801.

Mottatt 23.9.2013, første revisjon innsendt 18.12.2013, godkjent 27.2.2014. Redaktør: Tor Rosness.