

Lever-galdevejs-sygdomme

Table of Contents

Non-alkoholisk fedtleversygdom og transaminasæmi	2
Kolestase	4
Alkoholisk leversygdom	6
Cirroze	8
Variceblødning	10
Ascites	13
Hepatisk nefropati	15
Hepatisk encephalopati	17
Akut leversvigt	19
Leverabscesser	21
Toksisk leverpåvirkning	22
Autoimmun leversygdomme (AIH, PBC, PSC)	23
Autoimmun hepatitis (AIH)	23
Primær biliær cirrose (PBC).....	24
Primær skleroserende cholangitis (PSC)	26
Levertumorer	27
Vaskulære leversygdomme	30
Arvelige leversygdomme	32
Hæmakromatose	32
A1-antitrypsin-mangel	33
Wilson's sygdom	34

Non-alkoholisk fedtleversygdom og transaminasæmi

> 5% fedt i leveren ved leverbiopsi.

Der er en tæt relation til DM-2 og fedme.

Ætiologi:

- Fedme og metabolisk syndrom (insulinresistens)
- Sekundært til farmaka
 - o Tamoxifen
 - o Amiodaron
 - o Metoteraxat
 - o Kortikosteroider
- Mb. Cushing

Patogenese:

- **NAFLD** (non-alcoholic fatty liver disease). Fedtphobning i leveren:
 - o Øget tilbud af frie fede syrer
 - Via kosten
 - Øget lipolyse i det viscerale og subkutant fedtvæv
 - o Øget lipidsyntese
 - o Nedsat fedtsyreoxidation
 - o Nedsat VLDL sekretion
 - Svær overvægt
 - DM-2
 - Insulinresistens
- **NASH** (non-alcoholic steatohepatitis). Inflammation i leveren:
 - o Ændring i adipokiner
 - Det er cytokiner udskilt fra adipocytterne
 - o Øget lipidperoxidering
 - o Aktivering af inflammation via TNF α og IL6
 - o Genetiske faktorer

Patologisk anatomi:

Histologiske billede kan gå fra ren steatose (makrovaskulære fedtphobning) til inflammation i vævet (NASH) → balloning af hepatocytterne, pericellulære fibrose, neutrofil inflammation og varierende grad af fibrose med regenerationsnoduli.

Symptomer:

Asymptomatisk!

Nogle med:

- Træthed
- Ømhed (grundet hepatomegali)

Diagnose:

Udelukkelsesdiagnose. Andre årsager (alkohol, medicin, natumedicin) skal udelukkes.

UL steatose + forhøjet ALAT → mistanken

Alkoholindtag <20g/dag (2genstande dagligt).

Prognose og forløb:

Ren steatose er godartet med risiko for senere udvikling af diabetes.

Cirrose hos 25-33% af NASH pt'er.

Faktorer forbundet med udvikling af fibrose:

- alder >50
- overvægt
- hypertension
- DM-2
- Insulinresistens

10-15% udvikler cirrose med/uden komplikationer

NASH er den 3. hyppigste dødsårsag.

Behandling:

- Kostomlægning
- Motion
- Vægttab
- E-vitamin (800 IU dagligt) er dokumenteret
- Pioglitazon til DM-2 pt'er

Kolestase

Nedsat eller manglende udskillelse af galden:

- Svær parenkymatøs leverskade
- Sygdom i galdekapillærerne
- Sygdom i galdegangene

Patogenese

- Ekstrahepatisk
 - o Blokade af de store galdegange
 - Galdesten
 - Tumorindvækst
- Intrahepatisk
 - o Manifestation ved både akutte og kroniske leversygdomme
 - o Parenkymatøs leverlidelse
 - Virale hepatitis
 - Toksisk/medikamentel årsager (alkohol, paracetamol)
 - o Kardial inkompensation
 - o Primær biliær cirrose
 - o Primær skleroserende kolangitis
 - o Kryptogen cirrose
 - o Efterløbet af septisk chok (multiorgansvigt)
 - o Langvarig parenteral ernæring
 - o Kemoterapi

Symptomer:

- Ikterus
- Hudkløe
- Affarvet fæces
- Porterfarvet urin
- Længerevarende:
 - o Xanthelasmata
 - Gullige forandringer i huden med fedtophobning omkring øjenlåg og ved siden af næsen
 - o Osteopeni
 - o Malabsorption

Paraklinik:

- Forhøjet
 - o Basisk fosfatase
 - o Kolesterol
 - o Galdesyrer
 - o Evt. Bilirubin
- Nedsat
 - o Faktor II, VI og X (grundet leverskade eller K-vitamin mangel)

Prognose:

Ubehandlet medfører det til sekundær biliær cirrose

Diagnose:

- Akut/svær indsættende kolesatse
 - Billedediagnostik:
 - MRCP eller ERCP → dilaterede galdeveje tegn på obstruktion, hvis ikke så leverbiopsi

Behandling:

Afhænger af ætiologien

Alkoholisk leversygdom

Alkoholiske leversyndrom:

- Alkoholisk steatose
 - o Hyppigere end cirrose
- Alkoholisk Cirrose
 - o 15.000 /år
- Alkoholisk Fibrose
- Alkoholisk Hepatitis
 - o 200 /år

Lever sygdom udløst af overforbrug af alkohol.

Patogenesen:

Alkohol → acetat → inducerer inflammation.

Øget mængde iltradikaler → inflammationen (makrofafer og neutrofile granulocytter → aktivering af stellate celler og fibrosedannelse → udvikling til cirrose.

Patologisk anatomi:

Tidlige og lette tilfælde:

- kun steatose og let inflammation og fibrose → reversibel ved alkoholabstøtens.

Slutstadium er alkoholisk cirrose med regenerationsnoduli.

Symptomer:

Steatose → asymptomatisk

Svær akut Alkoholisk hepatitis →

- Ikterus
- Spider naevi
- Madlede
- Påvirket almen tilstand
- Evt. Feber
- Evt. Kompliseret til ascites

Paraklinik:

- Forhøjet bilirubin (>80µmol/l)
- Nedsat koagulationsfaktorer (II, VII, X)
- Påvirket nyrefunktion (ofte)
- Udtalt neutrocytose (grundet inflammationen)

Diagnose:

- Alkoholisk steatose:
 - o Forhøjet levertal
 - o Alkoholforbrug over længere periode
 - o UL viser steatose
- Akut alkoholisk hepatitis
 - o Meget stor alkoholforbrug
 - o Kliniske og parakliniske billede
 - o (stoppet med alkoholindtag ca. 1-2 uger før indlæggelsen grundet den påvirkede almene tilstand)

- ved tviv → leverbiopsi

Prognose:

- Alkoholisk hepatitis har alvorlig prognose
 - Glasgow alcoholic hepatitis score (GAHS)
 - ≥ 9 øget dødelighed (2/3 inden for 6 uger)
 - MELD-score > 21

Behandling:

- GAHS < 9
 - Alkoholabstinens
 - Ernæringsterapi
- GAHS > 9
 - Pentoxifyllinbehandling (400mg x 3 i 4 uger) → dokumenteret virkning (anvendes normalt ved claudicatio, da den reducerer tendensen til trombedannelse)
 - Binyrebarkhormon (40mgx1 dagligt i 4 uger) → ikke særlig godt dokumenteret, men kan forsøges.

Cirrose

Skrumpelever

Fibrose + regenerationsnoduli i en leverbiopsi. 1500/år.

Årsager til cirrose:

- 55-65% Alkohol
- 10-15% HCV
- 10-15% NASH
- 5-10% HBV
- 5-10% autoimmune leversygdomme
 - o autoimmun hepatitis
 - o primære biliære cirrose
 - o primære skleroserende kolangitis
- 5-10% aflejrings sygdomme
 - o hæmokromatose
 - o a-1-antitrypsin mangel
 - o wilsons sygdom
- 5% Kryptogen cirrose

Patogenesen:

Inflammation → Apoptose + nekrose → aktivering af stellate cellerne →
produktion af fibrose → regenerationsnoduli → ændret hepatisk arkitektur

Tiltagende fibrosedannelse og regenerationsnoduli

Symptomer + kliniske fund:

- Kliniske karakteristika:
 - o Ascites
 - o Hepatisk nefropai
 - o Varicer (evt. Blødninger)
 - o Hepatisk encephalopai
- Obj. Fund:
 - o Spider naevi
 - o Palmart erythem
 - o Laklæber
 - o Testesatrofi
 - o Negleforandringer (hvide negle)
 - o Ændret kropsbehåring
 - o Ikterus

Paraklinik:

- Påvirkede koagulationsfaktorer:
 - o Nedsat II, VII og X
 - o Forhøjet INR
- Let forhøjet ALAT
- Let forhøjet basisk fosfatase
- Forhøjet bilirubin
- Nedsat albumin

Diagnose:

- Leverbiopsi:
 - Regenerationsnoduli
- Kliniske manifestationer
 - Fx spider naevi
- Billeddiagnostik:
 - UL eller CT → puklet leveroverflade
- Fibroskanning → viser stivheden af leveren (ikke god til graden af fibrose i leveren).

Prognose:

Cirrose er en alvorlig tilstand. Dårligere morbiditet og mortalitet hos patienter med komplikationer end uden.

Behandling:

- Levertransplantation
- Ernæringsterapi:
 - Proteinrig kost
 - 1,2-1,5 g/kg/dag
 - Kulhydratrig kost
- Symptomatisk behandling af komplikationerne

Profylakse:

- Stoppe alkoholindtag
- Hepatitis vaccination (HBV vaccine)

Variceblødning

Udvidelse af submukøse vener i GI (mest i esophagus eller ventriklen) grundet portal hypertension.

50% af cirrose pt'er har varicer ved diagnosetidspunktet for deres cirrose.

Blødningsrisiko er 30% i de første år. Størst ved de store varicer og ved svær nedsat leverfunktion.

Ætiologi:

Oftest: Cirrose med udvikling af portal hypertension → udvidelse af submukøse vener.

Portal hypertension:

- Præhepatisk:
 - Trombose i v. Porta
- Intrahepatisk:
 - Cirrose (post sinusoidal hypertension)
 - Schistosomiasis, sarkoidose, (præ sinusoidal hypertension)
- Posthepatisk:
 - Budd-Chiari syndrom

Patogenesen:

Når trykgradient over leveren stiger.

Når gradienten stiger over tærskelværdigen (10-12 mmHg) → øget risiko for blødninger

Gradering af varicer:

- Grad I
 - Kan lige anes i slimhinden
- Grad II
- Grad III
 - Når ind i midtlinjen

Symptomer + kliniske fund:

- Ingen symptomer i sig selv
- Ved ruptur:
 - Massiv akut øvre GI blødning med hæmatemese
 - Mindre blødning → melæna
 - Svær blødninger:
 - Chok → lavt BT, højt puls

Paraklinik:

Afhængigt af blødningsmængde og varighed:

- Lavt hgb og erytrocytvolumenfraktion
- Ændret karbamid/kreatinin ratio → tegn på øvre GI blødning

Diagnose:

- Gastroskopi:
 - Varicer med pågående blødning
 - Fibrinklot på varicen → stoppet blødning

Diagnose:

- 10-15% mortalitet inden for de første 6 uger ved en blødning

Behandling:

- Cirkulationen stabiliseres:
 - væske
 - NaCl
 - Human albumin
 - (Hvis man giver glukosevæske → HUSK teramin B1-vitamin før glukose, da alkoholiker mangler B1 og hvis de får glukose kan de få permanent hjerneskade)
 - (Man skal ikke give ringervæske, da der er laktat i og det skal nedbrydes i leveren)
 - Transfusion
 - FFP
 - Trombocytter
 - Cirkulatorisk støtte
 - noradrenalin
- Stoppe blødningen
 - Medicin
 - Terlipressin/varikvel (2mg)(vasopressinanalogue → nedsætter tryk over varicerne + vasokonstriktor i arterioler andre steder i kroppen)
 - gastroksopi
 - Banding (Varicerne suges op, og der sættes elastikker omkring)
 - evt. Sklerosering (men det har vist, at der er øget dødelighed)
 - mekanisk
 - sengstaken sonde
 - dani stent (ballon)
 - TIPS (transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt)
 - Genvej direkte fra portalvenen til v. Hepatika uden oprensning og kan som komplikation give hepatisk encephalopati
 - Formålet er at nedsætte den portale tryk
- Forebygge blødninger
 - Primær profylakse: (Alle patienter med cirrose tilbydes)
 - medicin
 - non-selektive betablokker (propranolol 80-160mg/dagligt)
 - gastroksopi
 - banding
 - Sekundær profylakse (pt'er har reblødningsrisiko på 60-70%)
 - Nonselektive betablokker (propranolol)
 - Gastrokopisk banding
 - TIPS (nedsætter trykgradienten)

- Pt'er med blødende varicer skal altid have en ventrikelsonde med permanent sug som en vigtig del af den koma-profylaktiske behandling (i modsætning til ventrikelblødning)

Ascites

Væske i bughulen

Hyppigste komplikation til cirrose og portal hypertension. 60% udvikler ascites inden for 10 år.

Ætiologi:

Kronisk leversygdom + portal hypertension

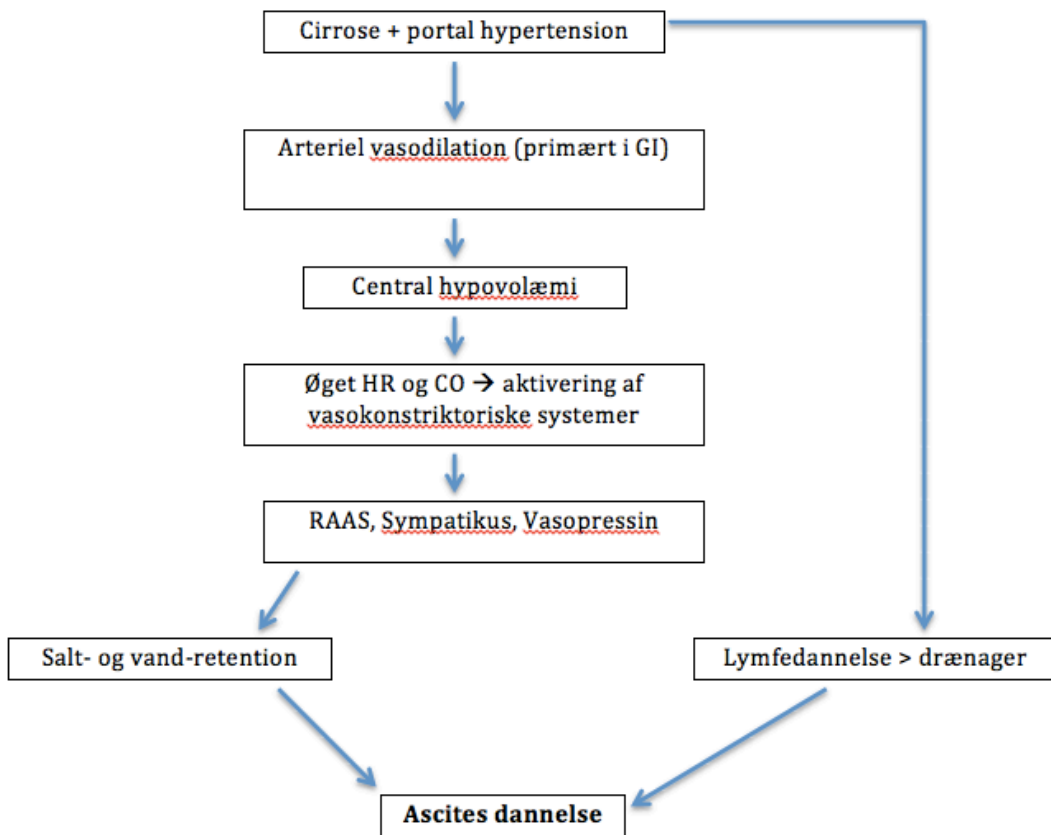
Evnen til at udskille natrium i urinen.

(De tre store årsager → Malignt sygdom, kronisk hjertesvigt (højresidig) og leversygdom)

- Hjertesvigt → store perifer ødemer + lille ascites
- Leversvigt → små perifer ødemer + stor ascites

Patogenese:

Vand og saltretention + levercirrose → ascites.



Symptomer:

Mindre mængde er asymptomatisk.

Klinisk erkendbar ascites er 2 L

Klinisk betydende ascites 5-10 L

Pt'er klager over:

- Tyngdefornemmelse
- Øget AC
- Perifere ødemer:
 - o Anke

- Mænd → skrotale ødemer

Paraklinik:

- Fortyndings hyponatriæmi
- Lavt albumin
- Lavt natriumudskillelse i urinen

Diagnose:

- Dekliv dæmpning over abdomen (ændrer sig ved lejeskift)
- UL påvises ascites
- Ascites punktur →
 - KMA (Mange + neutrofile → celletal), patologi (diagnostik af malignitet), dyrkning + mikroskopi (1 dyrkningsgals)
 - Spontan bakteriel peritonit → (en bakteriestamme) sende til celletal i mikrobiologisk afdeling
 - Perforation i hulorgan → (flere bakteriestammer)

Forløb og prognose:

Dårlig prognose 50% mortalitet inden for 2 år.

Risiko for udvikling af SBP (spontan bakteriel peritonit)

Behandling:

- Saltrestriktion (undgå mere ascites)
 - Salt
 - Ingen blandingskrydderier
 - Boullion
 - Peanut
 - Saltlaktrids
- Vanddrivende: (kombination af disse kan undgå hyperkaliæmi ved kun spironolakton)
 - Spironolakton (100 mg – 300mg /dgl)
 - 100x1
 - Furix (40mg – 160mg(dgl))
 - 40x2

Ved spændt ascites: (hvis det ovenstående ikke virker)

- Paracentese (total udtømning vha. Grisehalekateter) inden for 24t
 - Human albumin (8g/L tappet ascites) ved tapning af mere end 5L

Hvis det ovenstående ikke virker TIPS (transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt) → undersøger nyrer, hjerte (især højresidig) og hjernen (hepatisk encephalopati)

Hepatisk nefropati

Hepatorenalt syndrom:

- HRS-type1
 - Hurtigt indsættende med hastigt stigende kreatinin >221 mmol/L
- HRS-type2
 - Langsommere progredierende og S-kreatinin >133 mmol/L

Eksklusionsdiagnose → andre årsager til nedsat nyrefunktion er udelukket hos en patient med cirrose

Ætiologi:

Kan ses ved alle former cirrose med udvikling af kronisk leversvigt.

HRS2 → stabil cirkulation

HRS1 → påvirket systemisk og renal blodcirkulation. Ofte en udløsende årsag som SBP (spontan bakteriel peritonit)

Patogenese:

Lever sygdom + ascitesdannelse → øget intraabdominal tryk → nedsat perfusionstryk i nyrerne.

Aktivering af RAAS grundet cirrose + portal hypertension → nedsat gennemblødning af nyrerne

Patologisk anatomi

Reversibel tilstand uden strukturelle påvirkninger af nyrerne. Ved LTX bedres nyrefunktionen.

Symptomer:

Præget af deres kroniske leversvigt:

- Ascites (storset altid)
- Perifer ødemer

Paraklinik:

- Stigning i S-krea
- Nedsat GFR
- Kompliceres af
 - Hyperkaliæmi
 - Fortyndingshyponatriæmi
- Levertal
 - Svær leverpåvirkning
 - Forhøjet bilirubin
 - Påvirket koagulationsfaktorer

Diagnose:

Skal udelukke følgende:

- Urinvejsobstruktion
- Nefrotoksiske farmaka
- Hypovolæmi
- Shok
- Parenkymatøs nyresygdom

US:

- Urinstix → positiv → urinmikroskopi
- UL → obstruktion af urinveje
- Udredning af mulig infektionsfoci:
 - Bloddyrkning
 - Ascitespunktur
 - Rtg af thorax

Prognose:

- HRS-1 → alvorlig diagnose, mortalitet ubehandlet 100% 2-4 uger
- HRS-2 → markant øget dødelighed 6 mdr.

Behandling:

- Kontrol af vitale parametre:
 - Leverenzymmer
 - S-albumin
 - S-kalium
 - S-bilirubin
 - Koagulationsstatus
 - S-natrium
 - S-kalium
 - S-krea
- Al diuretisk behandling seponeres
 - Ved HRS-1 kan furosemid anvendes for at opretholde diurese og undgå overhydrering
 - **Spironolakton er kontraindiceret ved HRS-1 → høj risiko for hyperkaliæmi**
- Bedre perfusionstryk:
 - Ascitesdrænage
 - Terlipressin (vasopressin-analog)
- LTX skal stærkt overvejes hos disse pt'er

Hepatisk encephalopati

Leverkoma – neuropsykiatrisk syndrom hos akut eller akut forværing af kronisk leversygdom. Oftest udløst af hyperammoniæmi pga. tab af leverfunktion og/eller tegn på systemisk inflammation. Det er svært at skelne fra septisk encephalopati.

Akut leversvigt → udvikling af encephalopati hos en svær akut patient med parenkymatøs leverpåvirkning.

75% af cirrose pt'er udvikler encephalopati.

Ætiologi:

- Hyppigste årsager:
 - Svær akut leverskade
 - HAV
 - HBV
 - Akut forværing af cirrose
 - GI blødning
 - Infektioner
 - Dehydrering
 - Hyperammoniæmi
 - Elektrolytforstyrrelser

Patogenese:

- 25% idiopatiske
- kombination af
 - hyponatriæmi
 - hyperammoniæmi
 - systemisk inflammation
- → medfører ændringer i
 - BBB
 - Glutamin-glutamat cyklus
- → hjerneødemer
 - akut leversvigt er dette livstruende
 - cirrose pt'er er det mindre udtalt

Symptomer + kliniske fund:

Klinisk baseret diagnose og altid associeret med svær akut eller kronisk leversygdom.

Meget varieret:

- Diskrete psykiatriske forstyrrelser
 - Personlighedsforstyrrelser
 - Søvnændring
- Koma med hjerneødem
- Forhøjet intrakranielt tryk og inkarcertion af hjernen

Paraklinik + diagnose:

- Akut leverskade:
 - Svært påvirkede koagulationsfaktorer
 - Hyperammoniæmi
 - Stærkt forhøjet ALAT

- Cirrose:
 - Hyponatriæmi
 - Hypofosfatæmi
 - Hyperammoniæmi

Forløb og prognose:

Potentiel fuldt reversibelt, hvis sekundære komplikationer kan undgås.
Varighed få dage til flere uger.

Behandling:

Finde og behandle den udløsende årsag.

Akut leversvigt

Fulminant leversvigt.

Akut leverskade (parenkymødelæggelse) med udvikling af hepatisk encephalopati.

Kan underopdeles i:

- Hyperakut
 - o Debut af encephalopati < 7 dage efter debut af ikterus
- Akut
 - o Debut af encephalopati 7-21 dage efter debut af ikterus
- Subakut
 - o Debut af encephalopati 21 dage til 26 uger efter debut af ikterus

Ætiologi:

- Hyppigste årsag i DK er paracetamol forgiftning.
- HAV og HBV
- Indtagelse af fluesvampe
- Autoimmune leversygdomme
- Toksiske leversygdomme

Prognose:

Afhænger af ætiologien, men høj mortalitet uden LTX og specialiseret behandling med plasmaferese.

Patogenese + patologisk anatomi + parakliniske fund:

Tab af leverfunktionen:

- Syntese
- Ekskretion
- Afgiftning

Svært påvirkede koagulationsfaktorer (II, VII og X)

Hjerneødem + forhøjet intrakranielt tryk

Høj p-ammonium

Hyperlaktatæmi

Hypoglykæmi

Øget infektionstendens (de fleste dør af infektioner grundet påvirkning af immunsystemet)

Multiorgansvigt

Kliniske undersøgelser:

- Grundig anamnese:
 - o Vurdering af CNS
 - o Rejseanamnese
 - o Medicin (håndkøb + naturmedicin)
 - o Seksuel aktivitet
- A-punktur til vurdering af laktat
- Blodprøver → dyrkning for infektioner

Behandling:

- Specifik behandling:
- Symptomatisk
- AB
- Intensiv (dialyse, intubation, cirkulatorisk støtte, glukoseinfusion)
- Plasmafærese
- Levertransplantation
 - o Ca 5 pr. år
 - o I alt 40-45

Prognose:

(Overleve, død, transplantation).

Overlever → normal leverfunktion

Leverabscesser

Solitær eller multiple. 100/år, men er ofte asymptomatisk.

Ætiologi:

Oftest bakterielt

- E.coli
- Stafylokokker
- Klebsiella

Patogenese:

Pylephlebitis udgået fra øvre/nedre abdomen

50% i relation til kirurgiske indgreb eller galdevejsproblemer

patologisk anatomi:

gul/grønligt indhold.

Solitær er større med fibrose omringning

Multiple er ofte mindre

Syptomer og kliniske fund:

- Dårlig almen tilstand
- Subfebrilia
- Smerter under højre kuvertur
- Evt. Ikterus
- Smerter ved palpation af højre side

Paraklinik:

- Neutrocytose
- Forhøjet CRP og sænkingsreaktion
- Letforhøjede ALAT og ASAT

Diagnose:

- UL vejledt aspirat til serologisk undersøgelse for bakterier

Prognose:

Langvarigt forløb

Multiple abscesser → dårlig prognose 90% dødelighed

Solitær → 10% dødelighed

Behandling:

- UL-vejledt drænage
- Bredspektret AB indtil svar foreligger (4-6 ugers behandling)
 - o Cephalosporin
 - o Ciprofloxacin
 - o Metronidazol
- UL kontrol af abscesserne

Toksisk leverpåvirkning

Toksisk hepatitis

Direkte/indirekte leverpåvirkning med:

- forhøjede ALAT og ASAT og evt. Basisk fosfatase
- Hyperbilirubinæmi
- Påvirkede koagulationsfaktorer

Hyppigste årsag er lægemidler

Ætiologi:

- PCM
 - Hyppigste årsag i DK
 - 10-15 g medfører akut heptocytnekrose

Patogenese:

Afhængigt af udløsende årsag:

- Parenkymatøs leverskade
- Steatose
- Kolestase
- Fibrose/cirroze

Symptomer:

- Træthed
- Anoreksi
- Kvalme
- Almen utilpashed
- I svære tilfælde akut leversvigt
- Ikterus → alvorligt tegn med mortalitet på 50%

Paraklinik:

- Stigning i ALAT/ASAT
- Hyperbilirubinæmi
- Påvirkede koagulationsfaktorer

Diagnose:

Eksklusionsdiagnose, derfor udelukkelse af andre årsager

Behandling:

Sanering af toksisk eksposition og seponering af alle lægemidler er vigtigt (hvis muligt).

N-acetylcysteininfusion → opstartes (selv hvis der ikke er direkte mistanke om PCM-forgiftning)

Prednisolon kan forsøges

Autoimmun leversygdomme (AIH, PBC, PSC)

Autoimmun hepatitis (AIH)

Levergigt

Akut eller kronisk hepatitis med eller uden cirrose + forekomst af IgG og autoantistoffer.

Flest kvinder 10/1.000.000 i DK pr. år.

Ukendt ætiologi.

Patogenese:

Autoimmunstoffer mod hepatocytterne.

Stærkt positiv for glat muskulatur-antistoffer

Patologisk anatomi:

- Inflammation i portarummet
- Varierende grad af fibrose
- 1/3 er på diagnosetidspunktet cirrotisk

Symptomer:

Starter snigende:

- Dårlig almen tilstand
- Træthed
- Symmetrisk ledsmerter
- Hudforandringer
- Feber
- Ikterus

15-25% akut forløb:

- influenzalignende tilstand
- Ikterus
- Misfarvning af ekskret

Asymptomatisk og opdages ved rutineblodprøver

Paraklinik: (IgG+glatmuskelcelle antistof)

- ALAT/ASAT → 10x forhøjede
- Forskellige grader af hyperbilirubinæmi
- Forhøjet IgG
- ANA (organuspecifik antinukleære antistof)
- Positiv for galt muskel antistof (AIH type 1)
- Positiv for lever-nyre-mikrosom-antistof (AIH type2)
- Positiv for soluble liver antigen (AIH type3)

Diagnose:

- Høje aminotransferaser (> 400IU)
- Positiv autoantistoffer
- Høj IgG
- Leverbiopsi → karakteristiske fund
- Respons på prednisolon

Der kan være overlapning mellem de forskellige autoimmune syndromer, som kan gøre diagnosen vanskeligt

Prognose:

Ubehandlet → udvikling af levercirrose → 25% 5 års overlevelse

Behandlet → >90% 5 års overlevelse

Behandling:

40-60 mg /dgl. (hvis ingen virkning af prednisolon → revurdering af diagnosen) efter få uger med respons nedtrappes til 25 mg og starter azatioprin (cytostatika). De næste måneder aftrappes til 5-7,5 mg. Efter 2 år med ukompliceret behandling forsøges yderligere nedtrapning. Hvis recidiv senere (75%) genoptages behandlingen.

Primær biliær cirrose (PBC)

Kronisk destruktiv cholangitis med eller uden cirrose + autoantistoffer mod mitokondrierne.

50 nye tilfælde om året og 90% er kvinder

Patogenese:

Ikke helt klarlagt endnu.

Det antages at være udløst af en forbigående infektion, hvor cytotoxiske T-celler stimuleres til at påvirke og ødelægge galdegangene.

Patologisk anatomi:

Cellulære infiltrator i det periportale rum (lymfocytter, plasmaceller og granulomer).

Histologiske billede deles det i 4 stadier:

- Destruktiv cholangitis
- Pericholangiolitis med galdevejsproliferation
- Portal inflammation
- Udvikling af arvæv med fibrose og senere cirrose

Symptomer:

Ofte snigende:

- Træthed (dominerende og invaliderende symptom i hele forløbet)
- Smerte under højre kuvertur

Senere udvikles:

- xanthelasmata (omkring øjenlåg)
- Ikterus
- Hudkløe (kradsmærker)

Ledsagssygdomme:

- Sjögrens syndrom
- Thyroiditis
- Sklerodermi
- Cøliaki
- RA
- SLE

Parakliniske fund: (IgM+mitokondriel antistoffer + middelaldrende kvinder)

- Basisk fosfatase forhøjet
- Normale aminotransferaser
- Forhøjet IgM
- Bilirubin er i starten normal, men i terminalfasen forhøjet (> 100 µmol/l
→ overvej LTX)
- Forhøjet kolesterol
- Positiv mitokondrielle antistoffer

Diagnose:

Mistænkes hos:

- Middelaldrene kvinde
- Træthed
- Forhøjet basisk fosfatase
- Evt. Hudkløe

Diagnosen stilles:

- Forhøjet basisk fosfatase
- Positiv mitokondriel antistoffer
- Forhøjet IgM

Behandling:

- Ursodeoxycholsyre (250 mg X3 dgl)
 - Øger galdeudskillelsen
- Prednisolon, azatioprin har ingen effekt
- Svært at behandle hudkløe → invaliderende hudkløe skal LTX overvejes
 - Antihistaminer hjælper ikke
 - Opioidreceptorantagonist (naltrexon og rimactan) kan afhjælpe
- LTX
 - Ved stigende bilirubin eller tegn på cirrose

Primær skleroserende cholangitis (PSC)

Progrederende inflammatorisk proces med fibroseudvikling i de intrahepatiske og ekstrahepatiske galdeveje (forsnævring eller dilatation). I starten asymptomatisk, opdages ved forhøjet basisk fosfatase.

30-40 pr år, flest mænd i alderen 20-40 år.

Ætiologi:

- Ukendt
- Associeret med inflammatoriske tarmsygdom (>80%)
- Immunologisk udløst

Patogenese:

Frigivelse af stoffer fra tarmen → pericholangitis og galdegangsfibrose

Patologisk anatomi:

Portalrum med netændelsesceller med en løgskælagtig fibrose.

Antallet af galdevejene reduceres, og der påstår fibrose eller cirrose heri.

Symptomer:

- Oftest asymptomatisk
- Hudkløe
- Ikterus
- Ekstremitetsmisfarvning
- Feber
- Smerter under højre kurvatur
- Træthed
- Komplikationer til cirrose
 - Ofte hos patienter med inflammatorisk tarmsygdomme

Paraklinik og diagnose:

- vedvarende høj basisk fosfatase ved kontrol af inflammatoriske tarmsygdomme
- p-ANCA forhøjet

Behandling:

- Ingen kausal behandling
- Galdesyre (Urodeoxycholsyre) → normaliserer basisk fosfatase til en vis grad, men ingen dokumentation for om det øger overlevelsen
- Cholangitis er livstruende sygdom:
 - AB-behandling
 - Kirurgisk stent-indlæggelse for at genåbne galdevejene
- LTX → overlevelsen er 90% og betydeligt forbedret prognose

Levertumorer

- Godartede levertumorer:
 - Hæmangiomer
 - Fokal nodulær hyperplasi
 - Levercelleadenom
 - Levercyster
- Primær leverkræft
 - HCC (hepatocellulære carcinomer)
 - 250 /år
 - hyppig på verdensplan grundet kronisk HCV og HBV
 - 6. Hyppigste cancerform
 - 3. Hyppigste cancerdød
 - CC (Cholangiocarcinomer)
 - 70-100 /år
- Sekundær leverkræft
 - Levermetastaser
 - Hyppigst kolorektal metastaser

Ætiologi:

- HCC:
 - Væsentligste risikofaktorer:
 - Cirrose
 - HCV
 - HBV
- CC
 - Galdevejsinflammation
 - I DK → PSC (primær skleroserende cholangitis)

Patogenese:

HCC og CC → sammenhæng mellem vedvarende inflammation og udvikling af cancer

Patologisk anatomi:

- HCC → leverbiopsi ikke nødvendigt
 - Hepatocytterne ses malignt omdannede ud
- CC → karcinomtliggende celler

Symptomer + kliniske fund:

- HCC
 - Små tumorer ofte asymptomatiske
 - Større tumorer:
 - Smerter
 - Vægttab
 - Almen utilpashed
 - Tegn på nedsat leverfunktion
 - Komplikation til cirrose (85% af HCC har cirrose)
- CC:
 - Ikterus (grundet aflukning af galdeveje)
 - Smerter

- Vægttab

Paraklinik:

- Forværring af leverfunktion:
 - AFP (a-føtoprotein kan dannes af nogle HCC'er, men ikke specifikt, da det ikke er alle HCC'er der danner AFP).
 - AFP >200 er diagnostisk
 - Progressiv stigning i AFP → høj risiko for udvikling af HCC
- CC:
 - Forhøjet bilirubin
 - Forhøjet basisk fosfatase
 - CA-19-9 forhøjet (75% har denne cancermarkør)

Diagnose:

- HCC:
 - Radiologisk diagnose
 - CT + kontrast i tre faser (kan vise hypervaskulære processer i leveren)
 - Tumor >2cm hos cirrose patienter, selv ved normal AFP = 90% sikkerhed HCC
 - Hvis det ovenstående ikke er opfyldt kan man tage en biopsi. Men denne gøres ikke rutinemæssigt grundet "seeding", spredning af canceren under biopsitagningen.
- CC:
 - CT for stadietinddeling
 - ERCP
 - Svært diagnose at stille → højspecialiserede levercancercenter med multidisciplinært team.

Forløb og prognose:

- HCC
 - Afhænger af patientens HCC tumorstatus, almene tilstand og underliggende leversygdom.
 - Lokal resektion er 40-70% 5 års overlevelse
 - Kemoembolisering → mediane overlevelse 20 mdr.
 - HCC uden metastase, hvor man emboliserer kar der forsyner tumor med samtidig indsprøjtning af kemo ind i tumoren.
 - Nexavarbehandling → mediane overlevelse på 9-10 mdr.
 - Hvis der er metastase til andre steder fra leveren
 - Sorafenib (anti-angiogenetisk, hæmmer nydannelse af kar).
 - Sætter forløbet lidt i ro
 - Palliativ behandling
 - Stor tumorbyrde, lavt leverfunktion og markant nedsat almen tilstand → < 3mdr overlevelse
- CC:
 - >90 % dør inden for det første år
 - En lille gruppe kan opereres og har en lidt bedre overlevelse

Behandling:

- HCC
 - Afhænger af (almen tilstand, underliggende leversygdom og HCC-status)
 - BCLC (Barcelona clinic liver cancer) bedst validerede behandlingsprogram af HCC:
 - Små tumorer:
 - Resektion og RFA-behandling (radiofrekvensablation) muligt kurative behandlinger.
 - Resektion → god restleverfunktion
 - RFA → op til 3 cm
 - Lidt større tumorer + pt i ok almen tilstand
 - Kemoembolisering
 - Gennem a. Femoralis til a. Hepatika og emboliserer de kar der forsyner tumor samtidig med indsprøjtning af kemo til denne.
 - LTX:
 - Svær nedsat leverfunktion + tumor, dog begrænset tumorbyrde
 - Skal opfylde Milano-kriterierne
 - Én tumor <5cm eller
 - Højest 3 tumorer <3 cm
- CC:
 - En meget lille gruppe tilbydes kirurgi
 - Resten palliativ behandling til forbedring af overlevelsen

Vaskulære leversygdomme

- Portal venetrombose (PVT)
 - Hel eller delvis tillukning af portåren intrahepatisk eller ekstrahepatisk
 - Lidt hyppigere end BCS
- Budd-CHIari syndrom (BCS)
 - Aflukning af de fraførende levervener
 - < 5 /år

Ætiologi:

- Koagulationsdefekt
 - Faktor V Leydenmutation
 - Polycytæmia vera
 - Paroksyttisk nokturn hæmaturi
 - Protein S mangel
 - Protein C mangel
 - Antitrombin III mangel
- Øget risiko ved samtidig anvendelse af P-piller eller rygning.

Patogenesen:

- BCS
 - Primær koagulationsdefekt
- PVT
 - Koagulationsdefekt + lokal faktor til trombedannelse
 - Infektion
 - Hyppigste er akut/kronisk pankreatitis eller cholangitis
 - Inflammation
 - Tumor

Trombose i det involverede kar og hermed en stase bagud i kargebetet.

Symptomer + kliniske fund:

- BCS → aflukning af de fraførende vener → stase i lever:
 - Abdominalsmerter
 - Ascites
 - Hepatomegali
 - Symptomer kan få fra akut fulminant leversvigt til kronisk leverskade med cirrose
- PVT → mere akutforløbende:
 - Mavesmerter
 - Ascitesdannelse
 - Infektion med feber
 - Hvis kronisk tilstand → varicablødninger grundet kollateraldannelser

Paraklinik:

- BCS:
 - Høj ALAT
 - Evt. Påvirkede koagulationsfaktorer

- Høj bilirubin
- Forhøjet D-dimer grundet trombosen
- PVT
 - Forhøjet D-dimer ved akutte tilstand
 - Forhøjet CRP og leukocytter

Diagnose:

- Diagnosen stilles ved billedediagnostik
 - UL eller CT-angiografi

Prognose:

- Ubehandlet BCS → livstruende, men med behandling er 90% 5års overlevelse

Behandling:

- BCS:
 - AK-behandling
 - Vanddrivende
 - Henvisning til specialiseret levercenter
 - TIPS (transhugulært intrahepatisk portosystemisk shunt) → markant bedre prognose
 - Hvis TIPS ikke er nok → LTX
- PVT:
 - Ved akut PVT (<2 mdr symptomdebut)
 - AK-behandling til opløsning af propper
 - Ved kronisk PVT
 - Behandling af variceblødning

Arvelige leversygdomme

Hæmakromatose

Øget jernindhold i leveren betinget af autosomt recessivt arvelighed i kromosom 6.

10xhyppigere hos mænd.

Ætiologi:

Toksisk effekt af akkumuleret jern i leveren og andre organer.

Patogenese og patologisk anatomi:

- Øget optagelse af jern → jernaflejring i leveren
- Portalfibrose med jernaflejring i hepatocytterne
- Kan udvikle cirrose

Symptomer:

- Træthed
- Nedsat seksuel aktivitet
- Smerter i små led
- Hudpigmentering på lysudsatte områder
- Hepatomegali
- Cirrose
 - Komplikationer heraf

Paraklinik:

- Ferritin forhøjet
- Positiv gentest (HFE-gentest)(>85%)
- Let-moderat forhøjede ALAT/ASAT
- Screene pårørende + genetisk rådgivning

Prognose:

Tidlig diagnose og behandling er vigtigt.

De udvikler cirrose → 20% af disse udvikler HCC

Diagnose:

- HFE-gentest + høj jernmætning af transferrin

Behandling:

- venesection → tapper venøs blod
 - 500 ml fuldblod 1-2 gange ugentligt igennem mange måneder
 - efterfølgende venesection hver 2.-3- måned for at undgå jernophobning
- LTX
 - Ved cirrose med komplikationer

A1-antitrypsin-mangel

Øget fibrogenese i lunger og leveren → emfysem og cirroseudvikling.
Autosomt recessiv eller kodominant.

Patogenese:

a1-antitrypsin produceres i leveren → manglen giver emfysem i lungerne, men patogenesen i leveren er ikke klarlagt endnu.

Symptomer:

- neonatal hepatitis med ikterus (i 1.-2- levemåned)
- Sygdommen viser sig først i 40-års alderen med cirrose og emfysem

Paraklinik:

- Let forhøjede aminotransferaser
- Hos homozygote → 10% nedsat a1-antitrypsin
- Hepato-splenomegali

Prognose:

- Øget risiko for portal hypertension → blødende varicer → dødelighed øget
- Øget risiko for HCC

Diagnose:

- Forhøjede aminotransferaser
- Nedsat a1-antitrypsin
- Kliniske cirrosetegn
- Skal mistænkes, hvis en leverpatient også har lungesygdomme

Behandling:

- Tilførsel af a1-antitrypsin hos lungepatienter men ikke leverpatienter
- Immunosuppression er usikkert mht effekt på leveren
- Levertransplantation er limiteret grundet nedsat lungefunktion
- Sjældent med enlever+lungetransplantation samtidigt

Wilson's sygdom

Kobberophobning → beskadigelse af lever og hjerne

Autosomt recessivt arveligt

Børn og unge i teenagealderen eller omkring 20.

Ætiologi:

Mutation i kromosom 13 (i genet, som er ansvarlig for kobber-transporterende ATPase.

Patogenese:

Kobberophobning i leveren:

- Mitokondriebeskadigelse
- Lipidperoxidering
- Hepatocytthenfald
- Akut/kronisk hepatitis
- Fibrose
- Cirrose

Hjernen:

- 50% ødelæggelse af basalganglierne

Patologisk anatomi

- Tidlig stadie → steatose + hepatitis
- Senere stadie → cirrose

Symptomer:

- Asymptomatisk
- Akutte former
 - Akut leversvigt + hæmolyse
- Neuropsykiatriske manifestationer (hos nogle)
- Inkompenseret levercirrose

Paraklinik:

- Feroxidase → nedsat
- Urinkobberudskillelse → høj
- Aminotransferaser → høj
- Basisk fosfatase → kan være påfaldende lave
- Høj kobberindhold i leverbiopsi
- MR-skanning af CNS → karakteristiske forandringer i basal ganglierne

Prognose:

Progredierende og fatal uden behandling.

Neurologiske symptomer er reversible og forsvinder ved behandling.

Diagnose:

- Vedvarende forhøjet aminotransferaser, Neurologiske forstyrrelser, Hæmolyse eller manifest cirrose → give mistanken
- Forhøjet kobber i leverbiopsi og forhøjet feroxidase og høj kobberudskillelse i urinen.

Behandling:

- Specialistopgave
 - Penicillamin → øger kobber udskillelsen via urinen
 - Zink → reducerer kobberoptagelsen i tarmene og afgifter fri kobber
- LTX:
 - Ved akut leversvigt eller inkompenseret levercirrose
- Screen pårørende for gen-mutationen.