

Ikterusseminarium

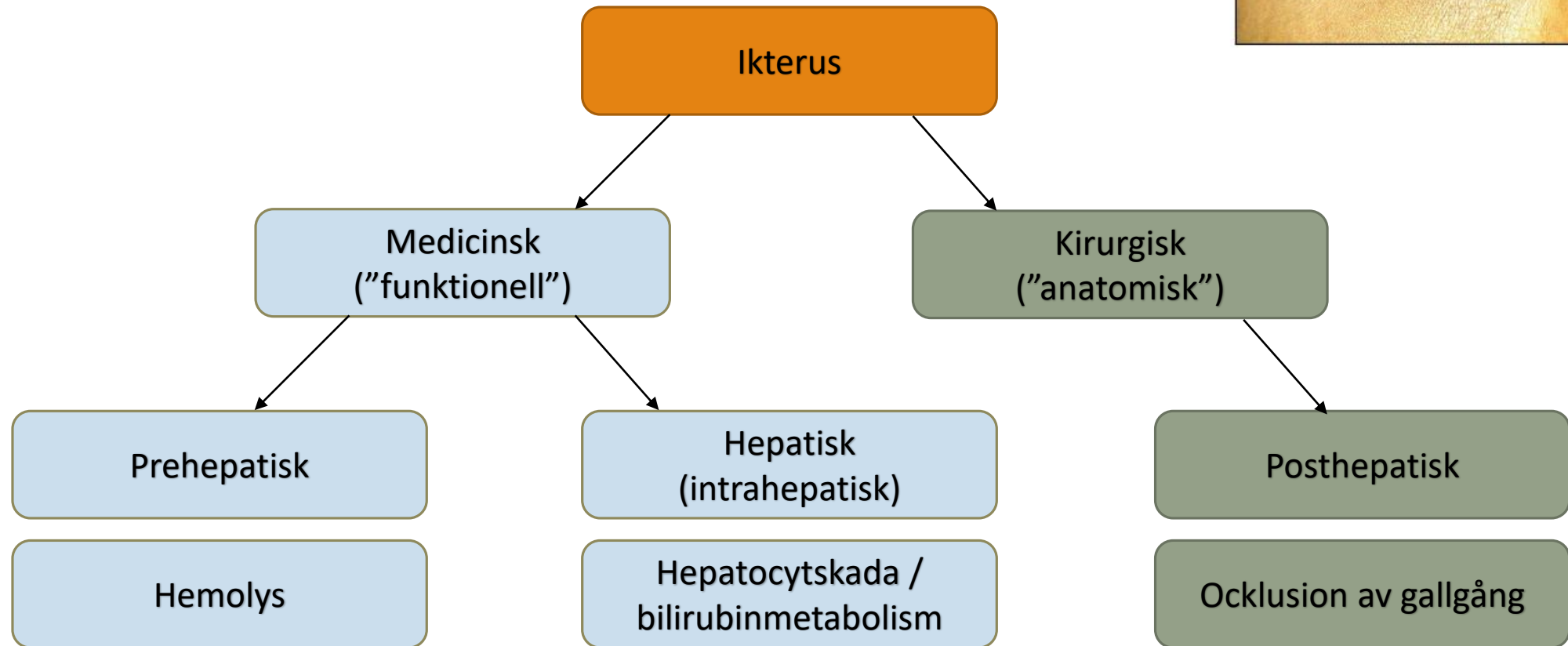
VERSION 2018-10-08

SKARABORGS SJUKHUS

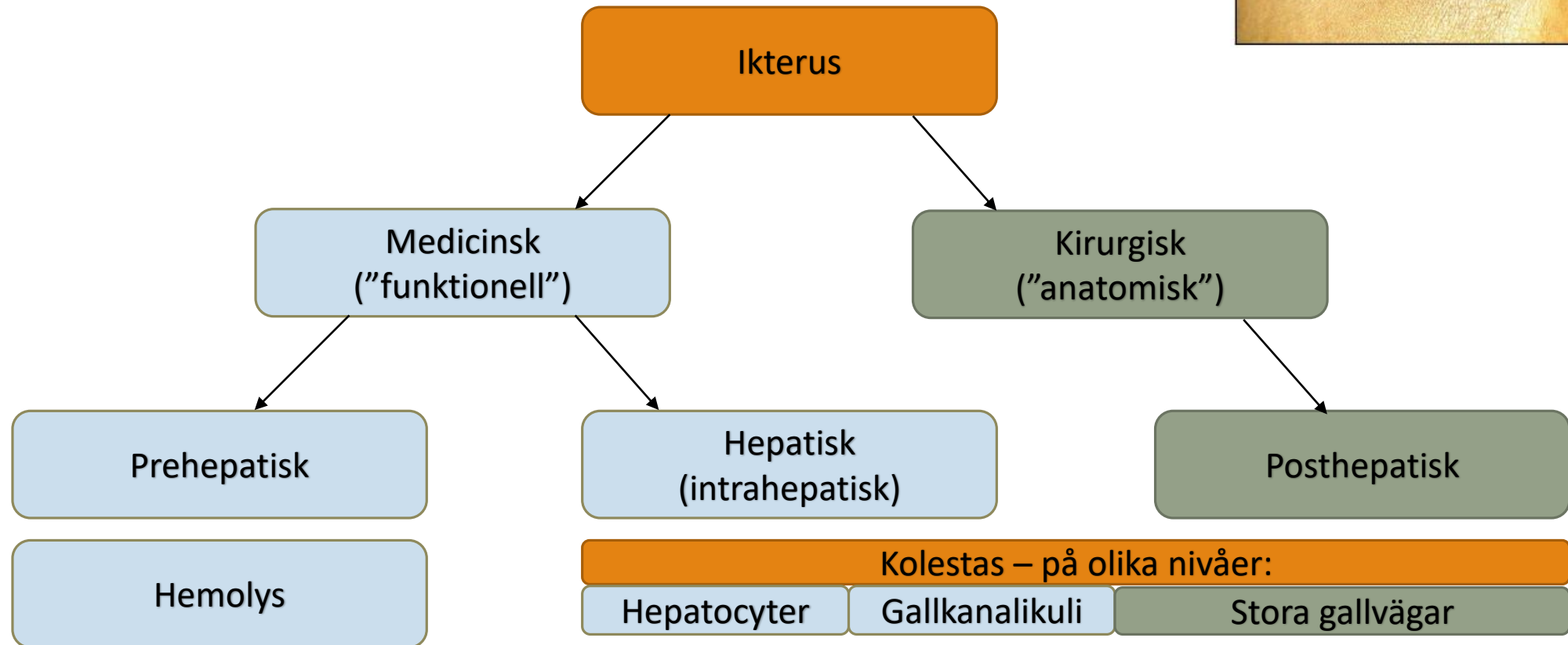
Disposition

1. Kort teoretisk genomgång
 - a. Ikterus
 - b. Leverprover
2. Arbete med fall

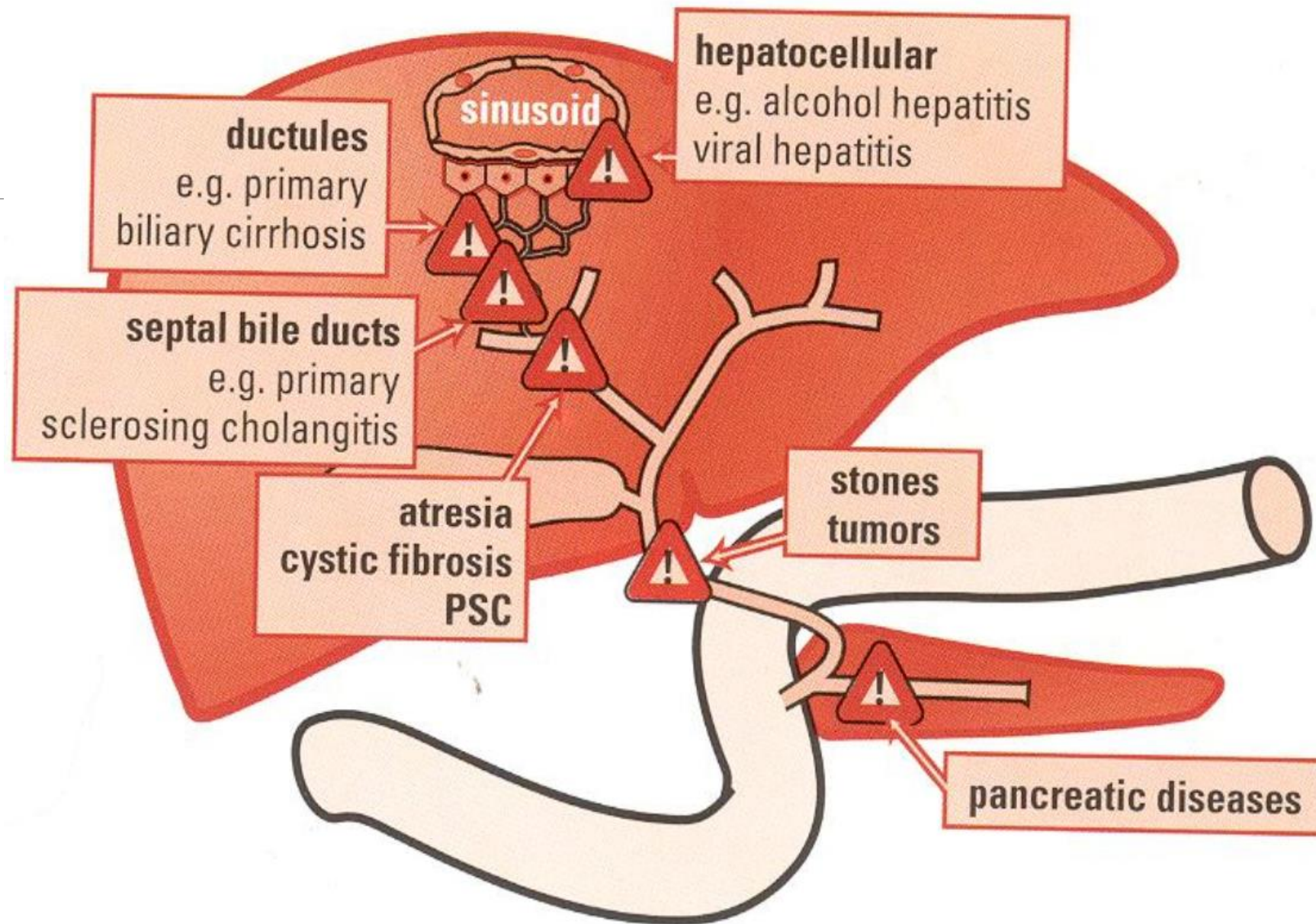
Uppdelning



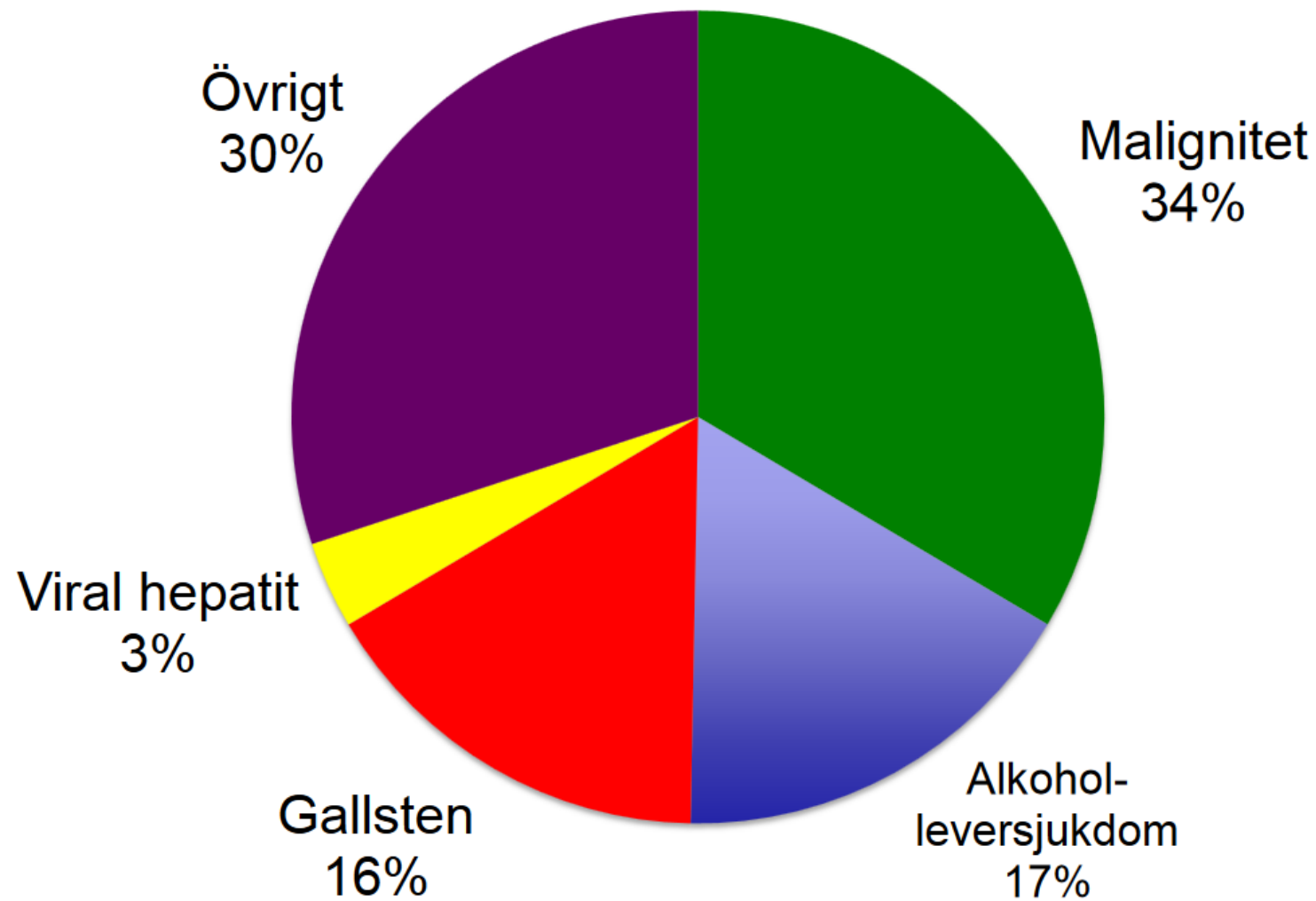
Uppdelning



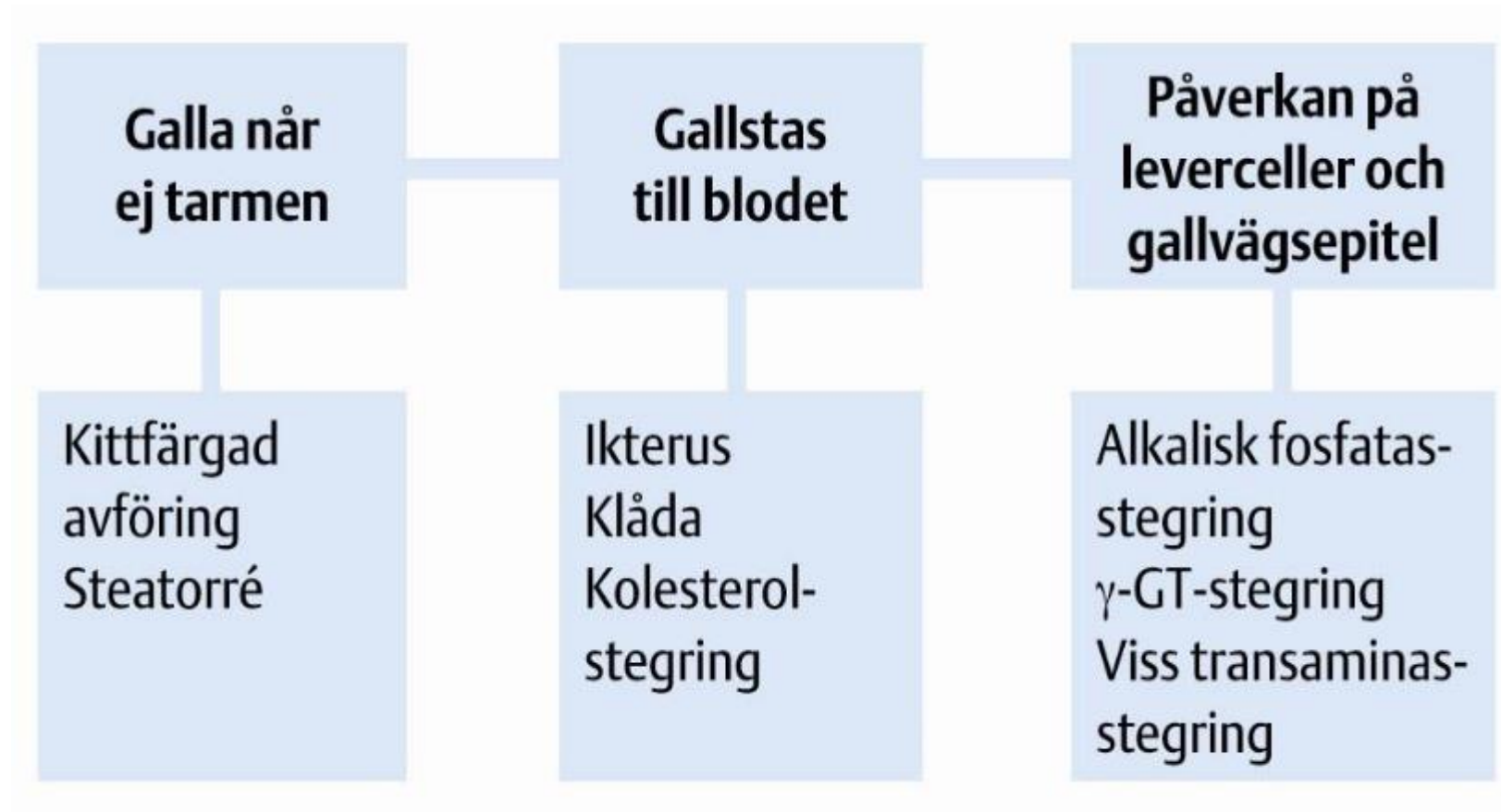
Nivåindelning



Orsaker till bilirubin >100 i Sverige



Symtom på kolestas



”Leverstatus”

I Skaraborg:

- ASAT
- ALAT
- ALP
- Bilirubin

I vissa delar av Sverige även:

- γ -GT

Tolkning av leverstatus

Hepatocellulär skada:

- ASAT, ALAT förhöjda
- ALP kan vara förhöjt, *men i mindre utsträckning än ASAT/ALAT*
- Stor variation i bilirubin: normalt – högt – kraftigt förhöjt

Kolestas:

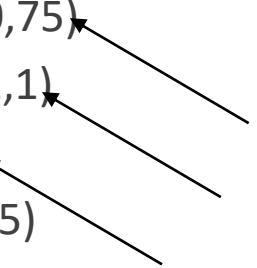
- Högt ALP
- Oftast högt bilirubin
- ASAT/ALAT kan vara förhöjda, *men i mindre utsträckning än ALP*

Blandbild:

- Både ASAT/ALAT och ALP förhöjda, utan övervikt åt endera hållet

Övningsuppgift

Hepatocellulär skada eller kolestasbild?

- ASAT 1,4 (ref: 0,25-0,75)
 - ALAT 2,0 (ref: 0,15-1,1)
 - ALP 10 (ref: 0,7-1,9)
 - Bilirubin 80 (ref: 5-25)
- 

Jämför mot övre normalområdet! (ULN = upper limit of normal):

- ASAT: $1,4 / 0,75 = 1,9 \times \text{ULN}$
- ALAT: $2,0 / 1,1 = 1,8 \times \text{ULN}$
- ALP: $10 / 1,9 = 5,2 \times \text{ULN}$

Slutats: ALP >> ASAT, ALAT. Kolestasbild!

- Proportionerlig bilirubinstegring

Aminotransferaser / transaminaser

ALAT:

- Cytoplasmatiskt – frisläpps vid reversibel levercellskada
- Högt vid viral, toxisk, läkemedelsutlöst leverskada
- Mer (men långt ifrån helt!) leverspecifikt.

ASAT:

- Mitokondriellt (20 % cytoplasmatiskt) – frisläpps mer vid nekrotisk leverskada
- Typisk högt vid alkoholleverskada, men också vid ischemi och vissa toxiska tillstånd
- Stiger också vid hjärtskada, muskelskada, hemolys – mindre leverspecifikt än ALAT

Inga hepatocyter = inga transaminaser. Svårtolkat vid cirros!

ASAT/ALAT-kvot

ASAT/ALAT > 2,0 klassiskt för alkoholorsakad leverskada

Flera andra tillstånd går ofta med hög ASAT/ALAT-kvot:

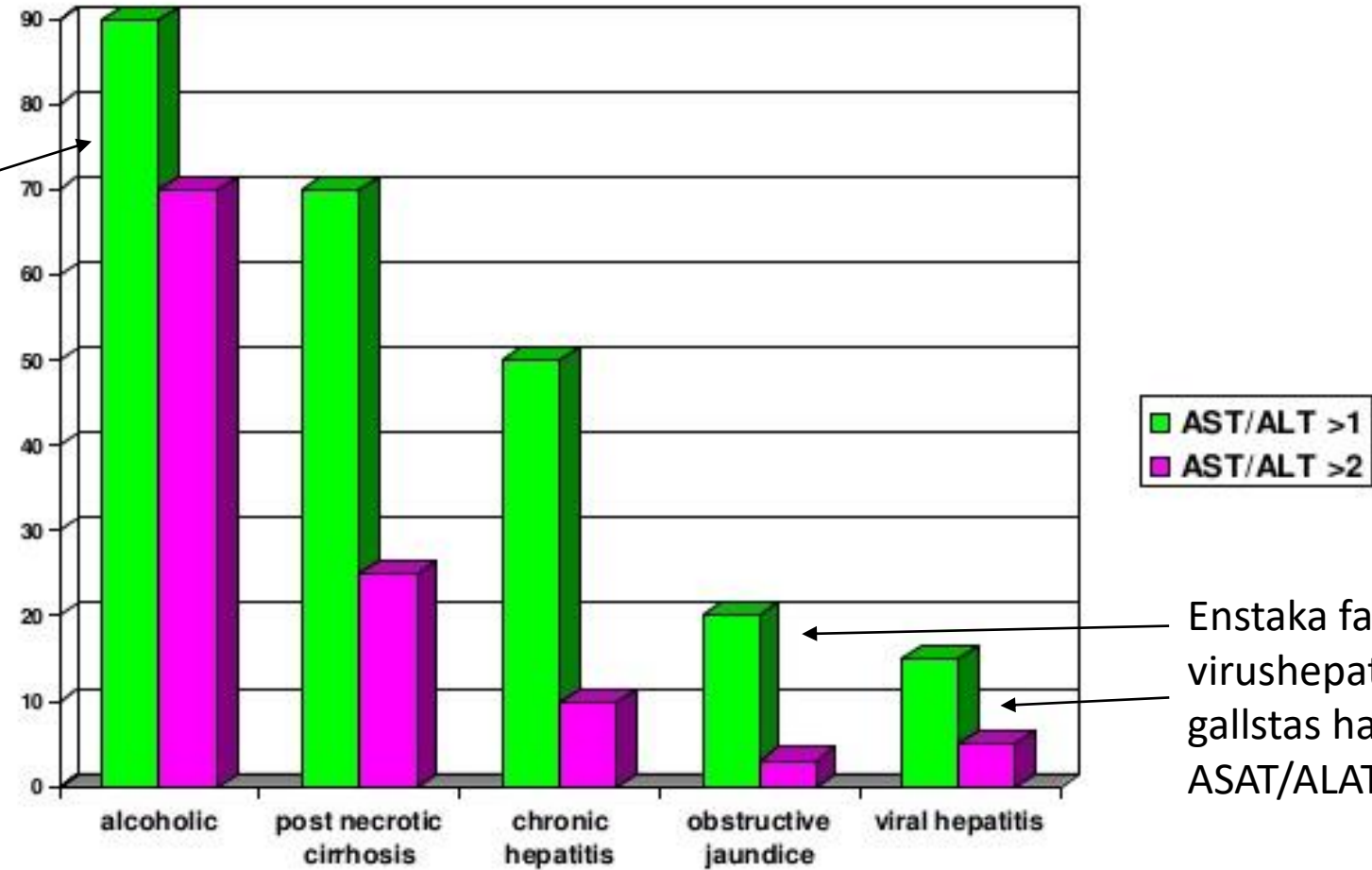
- Toxisk leverskada, läkemedel
- Extrahepatisk transaminasstegring (hjärtskada, muskelskada...)
- Ischemi

ASAT/ALAT > 2,0 kan dock förekomma vid många olika orsaker till leverskada!

- Stor variation från patient till patient!

AST: ALT Ratio

En majoritet av fallen med alkoholhepatit har hög ASAT/ALAT-kvot



Enstaka fall med virushepatit eller gallstas har hög ASAT/ALAT-kvot

Alkaliska fosfataser / ALP

Samlingsbegrepp för en rad enzymer från olika organsystem.

Vid tveksamheter kan fördelningen mätas (ALP-isoenzymer)

Lever-ALP:

- Akutfasreaktant vid inflammation i gallvägar
- Ökad syntes i gallgångsepitelet vid gallstas
- Stiger ofta långsamt (dagar) efter levercellskada, snabbare vid gallstas

Andra orsaker till stegrat ALP

Skeletalt:

- Fraktur i läkning, skelettmetastas, växande ungdom, bensjukdom (sällan osteoporos)

Andra:

- Placentärt: vid graviditet
- Tumörorsakat: Placentärt vid vissa testis-/ovarietumörer, regan-ALP vid lungcancer
- Endokrint: Hypertyreos, hyperpara
- Intestinalt: Blodgrupp 0 eller B, stiger vid intag av viss kost!
- Övrigt: Njurcancer, polymyalgia reumatika, lunginfarkt

Gamma-GT (γ -Glutamyltransferas)

Enzyminduktion av alkohol och läkemedel

Klassisk alkoholmarkör, men ospecifik och osensitiv - förhöjd hos 40 % med alkoholmissbruk

Litet kliniskt värde för alkoholsjukdom idag (välj B-PEth istället)

Däremot:

Stiger vid gallstas – ”Fattig mans iso-ALP”

(GGT 5 kr, ALP 45 kr, isoenzymer 250 kr)

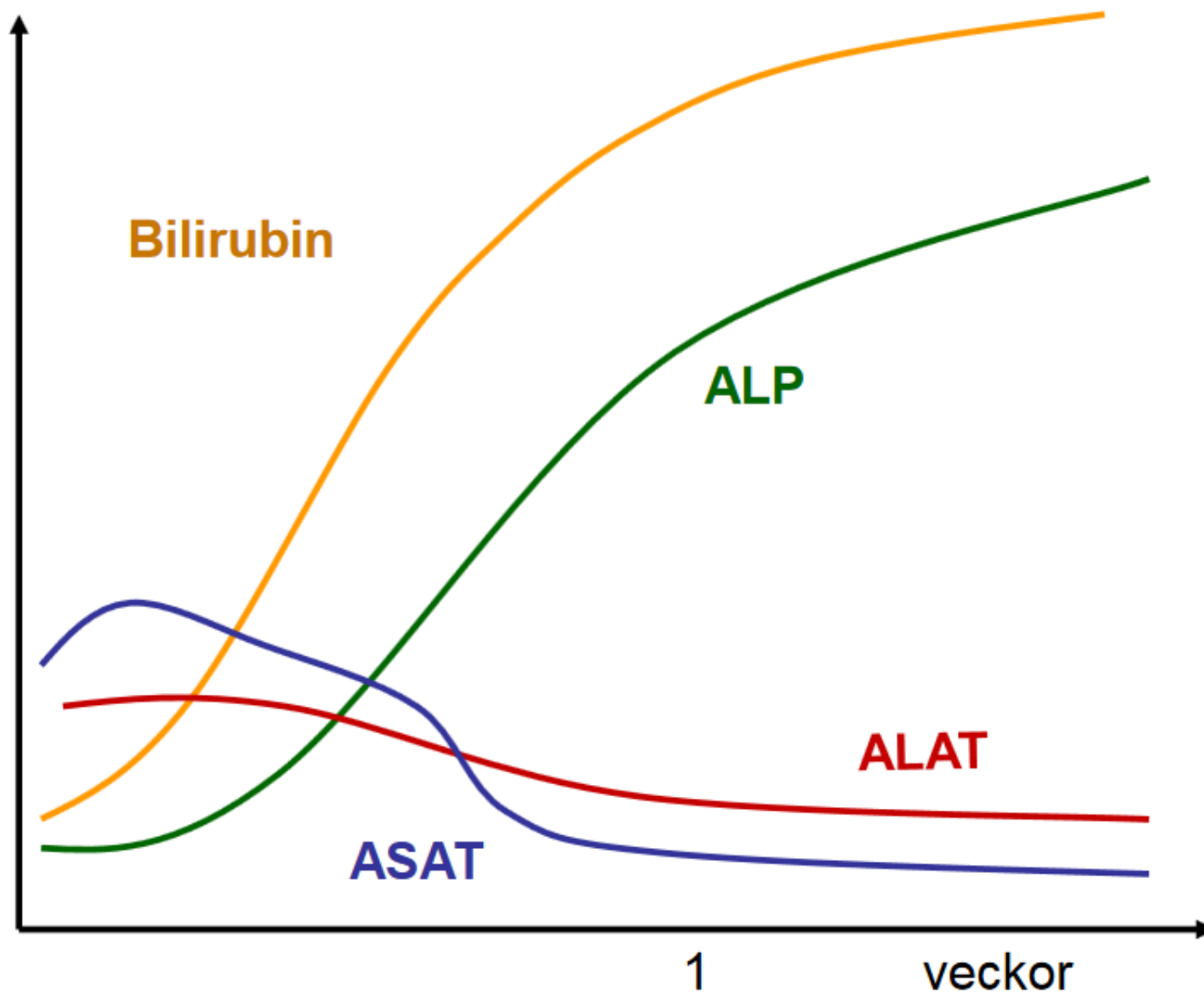
Bilirubin

Konjugeras i levern

Störd konjugering vid Mb Gilbert = ansamling av okonjugerat bilirubin

Hemolys, Mb Gilbert: < 30 % konjugerat

Vid övriga orsaker till ikterus - stor variation i andel konjugerat bilirubin



Labbförlopp om hindret kvarstår

Halveringstid vid upphört stopp:

ASAT: 12 timmar

ALAT: 36 timmar

ALP: Ca en vecka

Dags för fall!

Fall 1

42-årig man med upprepade prostatiter som antibiotikabehandlats. Av och till buksmärtor.
Leverstatus vid upprepad provtagning:

- ASAT: 0,35-0,42-0,38
- ALAT: 0,58-0,46-0,60
- ALP: 1,4-1,6-1,5
- Bilirubin: 28-32-50

Har pat ikterus?

Har pat gallstas? Hepatocellulär skada?

Åtgärd?

Gilberts syndrom

Långsam (30 % av normalt) konjugering av bilirubin

- Bilirubin stiger vid fasta, feber, stress, fysisk ansträngning, menstruation...

Normalvariant

- > 2,5 % av befolkningen
- Sällan symtom utöver lätt ikterus i ovanliga fall

Icke konjugerat bilirubin > 70 %

- Provtagning vid tveksamhet men sällan av klinisk betydelse

Uteslut hemolys!

- Haptoglobin, LD, retikulocyter, DAT etc.

Fall 2, Marianne

Marianne, 59 år, lärare söker vårdcentralen

Socialt: Gift, 2 barn. Röker ca 10 cigaretter/d. Sparsamt med alkohol.

Tidigare/nuvarande sjukdomar: Tidigare frisk. Tar inga läkemedel.

Aktuellt: Molande obehag/lindrig smärta i epigastriet sedan 3-6 månader. Haft matleda och gått ner i vikt ca 5 kg på 6 månader. Inga kräkningar, normal tarmfunktion.

Nästa sida: Status

Fallet Marianne, forts

Marianne, 59 år, lärare. Söker vårdcentralen för epigastralgi och viktnedgång.

Status:

- AT: BMI 18. Möjligen lätt ikteriska sklerae
- Hals: Inga lymfnoder palpabla
- Hjärta: Regelbunden rytm, normofrekvent, inga blåsljud
- Lungor: Normala andningsljud, lite låga generellt
- Buk: Lätt palpöm i epigastriet, inga resistenser

Differentialdiagnoser? Åtgärd? Vårdsnivå?

Fallet Marianne, forts

Marianne, 59 år, lärare. Söker vårdcentralen för epigastralgi och viktnedgång.

Lab:

- Hb 125
- LPK 5,6
- TPK 196
- ASAT 0,7
- ALAT 0,67
- ALP 7,3
- Bilirubin 86
- Krea 78
- SR 14
- CRP 22
- PK 1,2 (ref 0,9-1,2)
- Albumin 25 (ref 36-45)
- Pancreasamylas 0,75 (0,15-1,10)

Tolkning av leverstatus? Varför är albumin lågt?

Åtgärd?

Fallet Marianne, forts

Marianne, 59 år, lärare söker vårdcentralen för epigastralgieer och viktnedgång

DT pancreas: Lever med normalt parenkym utan tumörmisstänkta förändringar. 2 cm stor förändring i caput pancreaticus med kompression av distala ductus choledocus. Dilatation ses av intra- och extrahepatiska gallvägar. Ingen ascites ses i buken. Patienten kolecystektomerad. Öppen vena porta, leverartär samt leverven.

Learning points pancreascancer

Ca 900 nydiagnostiserade fall/år i Sverige

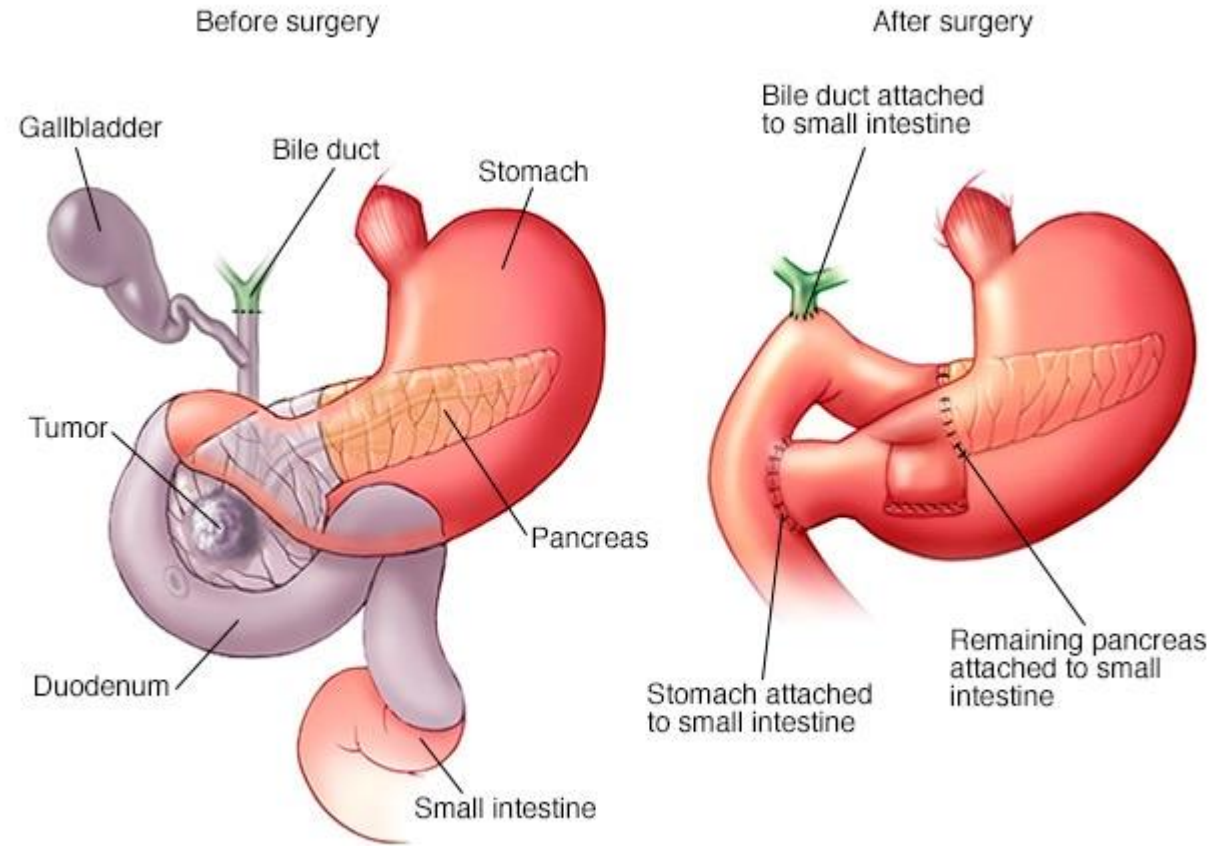
Incidensen ökar med stigande ålder. Bakomliggande orsaker:

- 30 % Tobaksrökning
- 30 % Lokal hyperinsulinism (fetma, inaktivitet)
- 5% Hereditär
- 5 % Kronisk pankreatit (ffa pga. etyl)
- 30% Saknar association/etiologi

10-15 % kan erbjudas försök till radikaloperation. Avlastning med stent via ERCP kan utföras palliativt.

Medianöverlevnad 4-6 månader utan operation, möjligen bättre med nyare palliativa behandlingar. Efter kemoterapi + kirurgi medianöverlevnad 22-24 månader.

Whipples operation



Fall 3: Millan

Millan, 36 år, arbetar i butik. Söker vårdcentralen pga trötthet.

Socialt: Frånskild. 14-årig dotter. Röker ibland. Några glas vin per vecka.

Tidigare/nuvarande sjukdomar: Levaxinsubstituerad hypothyreos. Kolecystektomerad för 8 år sedan, därefter inga gallbesvär. Tar Levaxin samt sedan 7 månader Omega 3-preparat dagligen.

Aktuellt: Trött och tagen sedan 3-4 veckor. Ryggont i ländryggsnivå, till och från sedan tidigare. Lite bukobehag, lite illamående och nedsatt aptit men ingen direkt buksmärta. Känt sig småfrusen, kanske lite feber, men inte kollat tempen. Normal tarmfunktion. Har egentligen varit tröttare än vanligt senaste året. De senaste veckorna har det tilltagit till den grad att pat inte klarar att arbeta.

Fallet Millan, fortsättning

Millan, 36 år, arbetar i butik. Söker vårdcentralen pga trötthet.

Status, allmäntillstånd: Trött och tagen. Överviktig. Ikterisk i ögonen och på huden.

Hals: Inga lymfnoder, normalstor sköldkörtel

Hjärta: Regelbunden rytm, normofrekvent. Inga bi- eller blåsljud

Lungor: Normala till generellt något låga andningsljud

Buk: Stor och svårpalperad men inte spänd. Levern misstänkt förstorad. Lite öm under hö arcus. Inga resistenser i övrigt. En möjlig spider naevi observeras.

Blodtryck: 110/82

Åtgärd?

Fallet Millan, fortsättning

Millan, 36 år, arbetar i butik. Söker vårdcentralen pga trötthet.

Lab:

- Hb 133
- LPK 12,6
- TPK 98
- ASAT 4,7
- ALAT 2,4
- ALP 5,3
- Bilirubin 148
- Krea 106
- SR 28
- CRP 18
- PK 1,6 (ref 0,9-1,2)
- Albumin 25 (ref 36-45)
- Pancreasamylas 0,45 (0,15-1,10)

Tolkning av leverstatus? Vidare handläggning?

Fallet Millan, fortsättning

Patienten remitteras till kirurgakuten med önskemål om akut utredning.

Ultraljud lever: Svårundersökt patient pga konstitution. Det finns ascites runt levern. Delar av levern kan ses med, inhomogen lätt hyperekogen struktur, lätt lobulerad yta. Inget fokalt. Ingen gallblåsa kan identifieras- kolecystektomerad? Med doppler ses öppen porta, även umbilikalvenen öppen. levervener troligen öppna, åtminstone 2.

CT lever: Lever som är cirrhotiskt omvandlad, ojämn och med varierande struktur i parenkymet. Ingen dilatation ses av intra eller extrahepatiska gallvägar. Rikligt med ascites ses i buken. Patienten kolecystektomerad. Öppen porta. Njurar ses likstora utan förändringar, ingen hydronefros. Ingen splenomegali.

Fallet lämnas över till medicin. **Hur utreder du vidare?**

Mellanakt: Utredning av leversjukdom

Anamnes

- Särskilt viktigt för toxiska orsaker – endast ett fåtal kan hittas med provtagning.
- Kräver ofta riktade och upprepade frågor: Alkohol, droger, läkemedel, kosttillskott, hälsokost, substanser köpta på nätet etc...? Svampintag?

(Status)

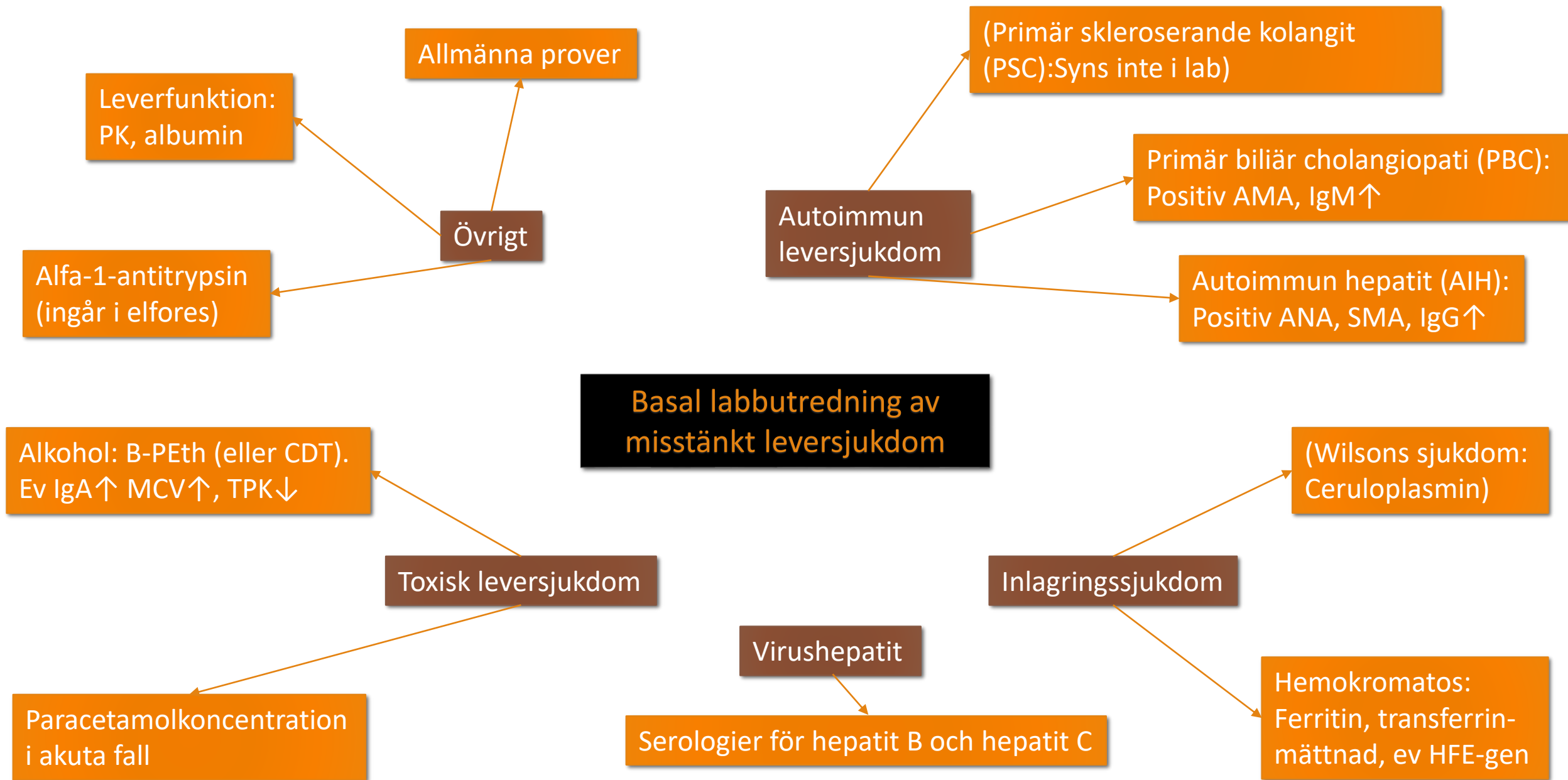
- De flesta statusfynd vid alkoholsjukdom eller andra leversjukdomar är antingen ovanliga eller ospecifika.
- Undantag finns; caput medusae vid portal hypertension, Kayser-Fleischerring vid Wilsons sjukdom
- Viktigt att bedöma allmäntillståndet

Labbutredning

- Den basala utredningen ger ofta diagnos eller åtminstone vägledning

Övrigt

- Någon form av bilddiagnostik obligatorisk, mest för att utesluta andra sjukdomar och cirrhostecken
- Leverbiopsi i vissa fall



Sammanfattning labbutredning

Blod-, el-, leverstatus, CRP, SR

PK, albumin

Hepatitserologier

ANA, AMA, SMA, elfores

Järn, TIBC, ferritin

B-PEth

Fallet Millan, labbutredning

PK 1,6, Albumin 25

Hepatitserologi neg

Ferritin 1000. Järn 16, TIBC 45, järnmättnad 36 %. HFE-gen negativ

ANA svagt positiv (titer 80), AMA och SMA neg

Elfores:

- Normalt alfa-1-antitrypsin
- IgG 14 (ref 6,7-15)
- IgA 5,6 (ref 0,88-4,5)
- IgM 4,8 (ref 0,27-2,1)

PEth 2,6 (talande för regelbunden, omfattande alkoholkonsumtion)

- Hb 133
- LPK 12,6
- TPK 98
- ASAT 4,7
- ALAT 2,4
- ALP 5,3
- Bilirubin 148
- Krea 106
- SR 28
- CRP 18
- PK 1,6 (ref 0,9-1,2)
- Albumin 25 (ref 36-45)

Fallet Millan, sammanfattning

Misstanke om alkoholhepatit:

- Labbmässigt verifierad alkoholöverkonsumtion
- Måttliga transaminaser, ASAT >> ALAT
- Oproportionerligt högt bilirubin
- PK-stegring
- Leukocytos, lågt TPK, subfebrilitet, leverömhet
- ALP kan vara förhöjt

Sannolikt måttlig svårighetsgrad:

- Förloppet vände dessbättre med bara alkoholkarens

Learning points alkoholhepatit

Kontrollera PK och albumin vid hepatocellulär/blandad labbild!

Alkoholanamnesen är ofta opålitlig

Klinisk bild:

- Lätta-måttliga transaminaser, **oproptionerligt högt bilirubin**, leukocytos med neutrofili, subfebrilitet
- Stor variation i svårighetsgrad och förlopp

Behandling:

- Alkoholarens alltid, understödjande behandling
- Kortison i svåra fall

Prognos:

- I svåra fall 50 % mortalitet trots behandling
- Levertransplantation tänkbart men i praktiken svårt.

Fall 4, Eva

Eva, 56 år, biomedicinsk analytiker söker kirurgakuten för buksmärta

Sjukhistoria: Väsentligen frisk tidigare. Enstaka episoder med bukont tidigare, totalt 4 st, senast för 2 år sedan. Löst sig spontant.

Aktuellt: Buksmärtor sedan igår. De sitter centralt och pat är också illamående och här kräkts enstaka gång. Ingen magsjuka i närheten. Smärtorna har klingat av men illamåendet kvarstår. Pat bejakar vit avföring och mörk urin.

Läkemedel: Alvedon vb. Omega-3 preparat dagligen.

Status: Du noterar gula ögonvitor. Buken palperas mjuk, ökat illamående vid palp i epigastriet men ingen större smärta.

Åtgärd?

Fallet Eva, forts

Eva, 56 år, biomedicinsk analytiker söker kirurgakuten för buksmärta

Labb:

- ASAT 6,3
- ALAT 9,6
- ALP 3,9
- Bilirubin 120
- Hb 128
- LPK 4,8
- CRP 72

Hur ser leverstatus ut (gallstas, hepatocellulär skada)? Differentialdiagnoser? Åtgärd?

Fallet Eva, forts

Eva, 56 år, biomedicinsk analytiker söker kirurgakuten för buksmärta

Ultraljud lever:

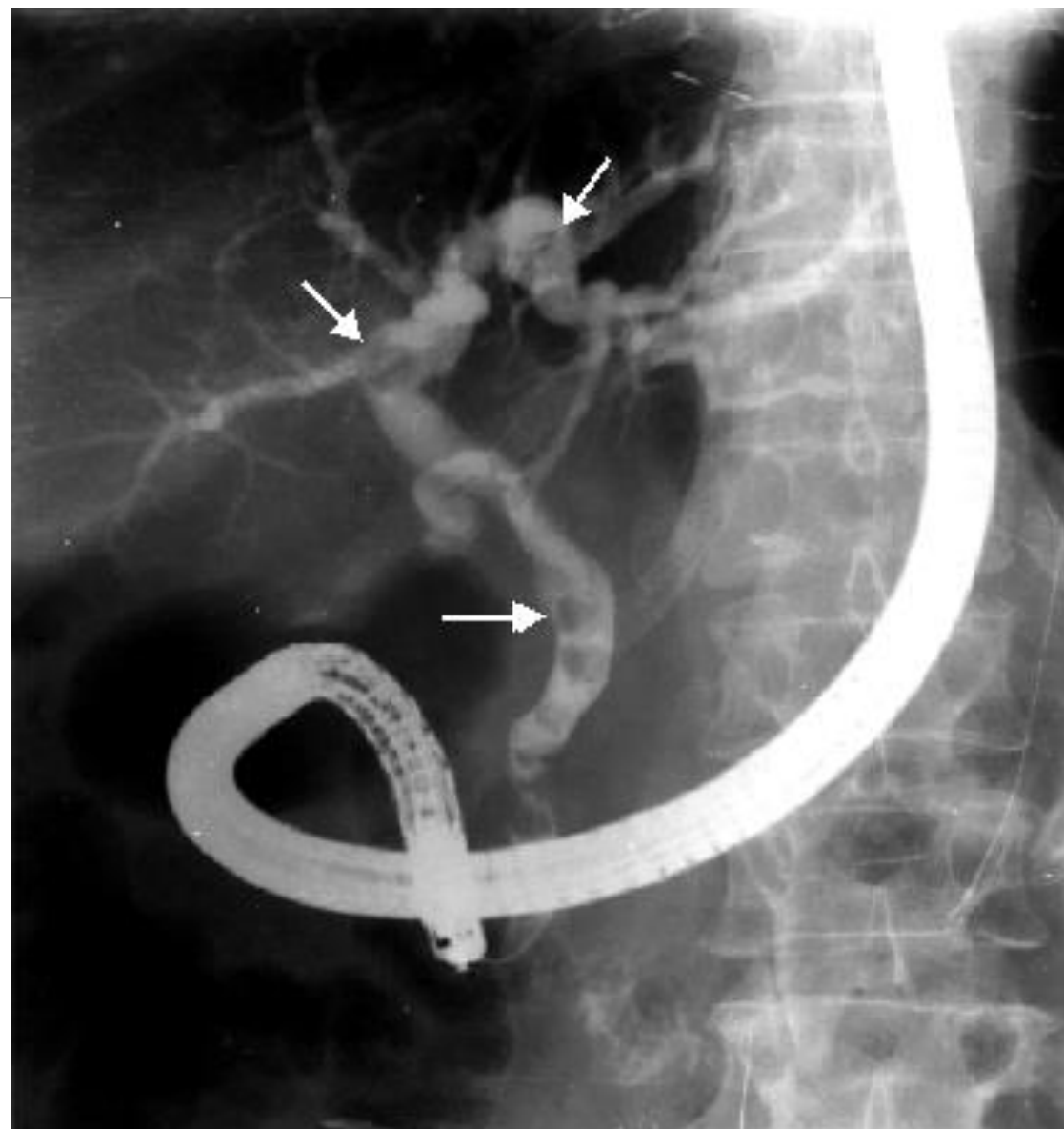
Jämnt parenkym utan fokala förändringar. Vidgade intra- och extrahepatiska gallvägar ses. Koledochus 10 mm. Gallblåsan är förstorad och innehåller upp till cm-stora stenar, oretad normaltjock vägg.

Learning points gallstenssjukdom

Karakteristiskt för gallkolik:

- Stark, kontinuerlig smärta som kan hålla i sig mellan 15 och 300 minuter.
- Smärta i epigastriet, under höger arcus, som strålar ut mot ryggen.
- Smärta oftast på kvällen och natten.
- Smärtan återkommer med oregelbundna intervaller.

Okomplicerad gallstenssjukdom orsakar inte ikterus - oftast är proverna normala



Fall 5, Frans

Frans, 29 år, söker vårdcentralen pga buksmärtor och ikterus

Socialt: Ex-rökare sedan 4 år. Måttligt med alkohol. Arbetar som matläggare

Tidigare/nuvarande sjukdomar: Pollenallergi, migrän. Astma som barn.

Lm: Använder receptfritt paracetamol, diklofenak och loratadin vb. Proteinpulver via gymmet.

Aktuellt: Senaste veckan ett par episoder av övergående smärta under höger arcus. Noterat gula ögonvitor. Något mörk urin. Lös avföring, men oförändrat sedan flera år. Hade liknande buksmärtor för ett par månader sedan utan att bli gul.

Status: Måttligt ikteriska sklerae. Inga leverstigmata. Diffust ömmande under hö arcus. Cor/pulm ua.

Åtgärd?

Fallet Frans, fortsättning

Lab:

- Hb 118
- LPK 8,2
- TPK 312
- ASAT 1,4
- ALAT 2,0
- ALP 10
- Bilirubin 80
- Krea 80
- CRP 4
- PK 1,0
- Albumin 43
- Hepatitserologier ua
- Ferritin 49

Tolkning? Åtgärd?

Fallet Frans, fortsättning

Utreds på sjukhuset med ultraljud och DT pancreas utan patologiska fynd.

Nästa steg?

MRCP visar diskret kaliberväxling av ductus hepaticus dx och ductus hepaticus communis

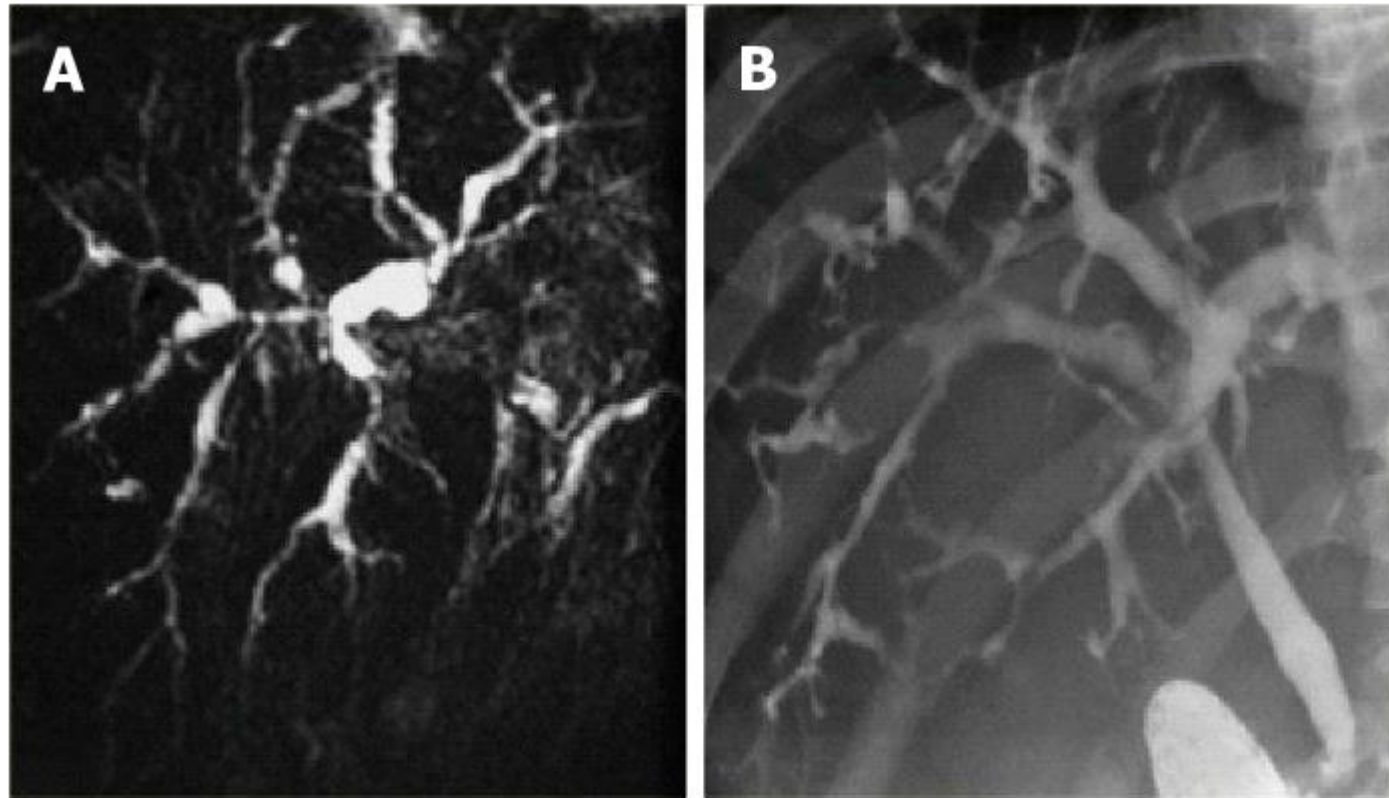
- Bild förenlig PSC

Pat genomgår koloskopi som visar en måttlig pankolit, mer uttalad i hö-colon.

- PAD-verifieras som ulcerös kolit.
- Får behandling med Asacol

Symtomen går spontant i regress

MRCP-bild vid PSC



Fallet Frans, del 2

Två år senare kommer Frans tillbaka till akutmottagningen. Hans kolit har hållit sig lugn med Asacol och han har inte haft några buksmärtor fram tills nu. Senaste veckorna har han dock fått nya episoder av smärtor och blivit gul i ögonvitorna. De senaste dagarna har han haft mer ont, haft lätt feber och tilltagande klåda.

Åtgärd?

Fallet Frans del 2, fortsättning

Förnyad MRCP visar kaliberväxling i hela gallträdet och en 3-4 cm lång striktur i distala choledochus med prestenotisk dilatation till 11 mm. Tydlig progress i jämförelse med tidigare bilder.

Patienten bedöms ha en *dominant striktur*. Åtgärd?

Pga symtombild och prestenotisk dilatation bedöms indikation föreligga för dilatation via ERCP och stentning. Borstcytologi i samband med ingreppet visar inga maligna celler.

Fallet Frans, avslutning

Efter stentning blev Frans symtomfri, men efter bara en månad kommer han tillbaka med nya symtom. Förnyad cytologi påvisar misstänkt adenocarcinom.

Frans utreds och genomgår levertransplantation. PAD på resektatet bekräftar kolangiocarcinom.

Några år därefter är Frans fortsatt recidivfri avseende både malignitet och PSC.

Learning points PSC

Epidemiologi:

- 80% har samtidig IBD, ca 5% av de med IBD drabbas av PSC
- Large duct/small duct
- Ca 800 ggr ökad risk för kolangiocarcinom

Diagnostik:

- Lab ffa med ALP-stegring
- Kolangitattacker med bilirubinstegring
- MRCP ger diagnos: "pärlband"
- ERCP i första hand för terapi

Behandling

- Ingen effektiv medicinsk behandling.
- Stentning och dilatation med ERCP vid dominanta symptomgivande strikturer
- Levertransplantation i median efter 20 år.

Colangiocarcinom (CCC)

Incidens 0,01-0,5 % / år i generell population

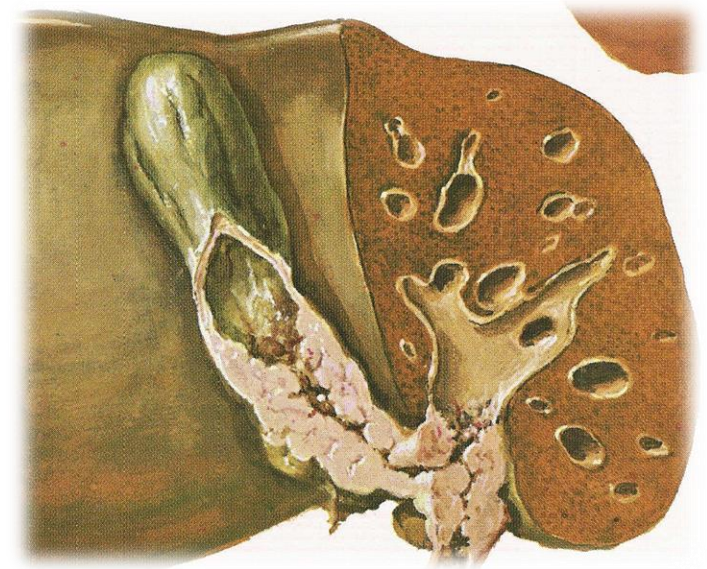
- Upp till 10 % med PSC drabbas under livet! Föremål för screening.

Debuterar ofta med ikterus. Tyvärr ofta avancerad vid upptäckt.

Svår diagnos att ställa – MRCP, ERCP med borstcytologi, biomarkörer som CA 19-9 har alla otillräcklig sensitivitet.

Kurativ kirurgi möjlig ibland, levertransplantation fr.a. vid CCC på basen av underliggande sjukdom (PSC).

Ofta behov av pallierande avlastning av gallträdet (ERC med stentning, PTC).



Sammanfattande learning points

Ikterus är ett symtom som skall handläggas skyndsamt; via SVF, akuten eller telefonkontakt med lämplig specialist!

Utreds oftast via kirurgen först pga mer brådskande differentialdiagnoser, undantaget fulminanta hepatiter!

Kontrollera leverfunktionen (PK, albumin) vid avvikande leverstatus med hepatocellulär eller blandad bild!