

Transplantation livräddande åtgärd vid graviditetsrelaterad leversvikt

Välfungerande vårdkedja bidrog till det goda resultatet

ANNA ÅGREN, med dr, biträdande överläkare, koagulationsmottagningen, Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
anna.agren@karolinska.se
PER STÅL, docent, överläkare, Gastrocentrum medicin, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
CHRISTINA AGVALD-ÖHMAN, med dr, överläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

LENNART ELEBORG, överläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
GREG NOWAK, docent, specialitläkare, transplantationskirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
GUNILLA AJNE, med dr, överläkare, obstetriksektionen, kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Hos den gravida kvinnan finns ett antal tillstånd förenade med leverpåverkan, där de allvarliga symtomen ofta avtar och försvinner efter avslutad graviditet. Vi beskriver här ett fall där leverpåverkan i stället progredierade hastigt hos en nyförlöst tidigare frisk kvinna. Hon utvecklade akut leversvikt, och levertransplantation genomfördes som livräddande åtgärd.

FALLET

En tidigare frisk 25-årig förstföderska drabbades i graviditetsvecka 30 av huvudvärk, svullnadskänsla i kroppen och flimmar för ögonen. Vid besök hos barnmorska konstaterades blodtrycksstegring och proteinuri, och patienten remitterades till närmaste länsdelslasarett. Hon bedömdes ha svår preeklampsi utan tecken på leverpåverkan, hemolys eller koagulationspåverkan. Efter 36 timmar uppträdde svåra epigastralgi, och akut sectio utfördes komplikationsfritt med en total blödning på 300 ml. Leverenzymerna var då normala. Barnet var välmående, och patienten behandlades postoperativt med blodtryckssänkande medicinering samt magnesium-infusion i krampförebyggande syfte.

Tolv timmar senare visade laboratorieanalyser kraftigt stegrade aminotransaminaser (ALAT >100 µkat/l) samt påverkat koagulationsstatus med uttalad trombocytopeni ($26 \times 10^9/l$), förhöjt PK(INR) (2,7), förlängd APTT samt sänkt antitrombin och fibrinogen i plasma. Ultraljud av buken visade nedsatt flöde i vena portae. Datortomografi av buken visade



Figur 1. Patientens exstirperade lever med multipla kapselrupturer, massiv parenkymnekros och blödningar.

ingen ascites och ingen synlig påverkan på leverparenkymet. Patientens tillstånd försämrades snabbt, och akut njursvikt med anuri utvecklades, varför beslut fattades om transport till närmaste regionsjukhus. Njurdialys inleddes, och patienten fick intravenöst K-vitamin samt antitrombin- och trombo-cytkoncentrat. Patienten hade då inga blödningssymtom.

Leversvikten progredierade

Under de närmaste timmarna progredierade leversvikten, och patienten överfördes därför till högspecialiserat levercentrum. Vid ankomsten var hon allmänpåverkad med begynnande somnolens, lätt desorientering och ikterus. Hon behövde 6 l syrgas på mask för att upprätthålla en saturation på 95 procent. Blodtrycket var förhöjt (170/100 mm Hg) och EKG visade sinusrytm. Laboratorieprov visade kraftigt stegrade aminotransaminaser (181 µkat/l) och förhöjt bilirubin (268 µmol/l). Patienten var fortfarande anurisk och i kontinuerlig dialys. Hemoglobin- och trombocyt nivåer var sänkta (78 g/l respektive $47 \times 10^9/l$), fibrinogen var inte mätbart, PK(INR) förhöjt (3,2), APTT förlängd (54 s) och antitrombinkoncentrationen normal. Ultraljud visade upphävt flöde i vena portae, utan tecken på fettinlagring i leverparenkymet eller ascites.

På grund av misstanke om trombos i vena portae alternativt mikrotrombotisering med sekundärt nedsatt leverperfusion

■ sammanfattat

Graviditetsrelaterad leverpåverkan i tredje trimestern kan förekomma vid diagnoserna HELLP-syndrom, akut fettlever och intrahepatisk kolestas.

Trombotiska mikroangiopatier, som innefattar HELLP, antifosfolipidsyndrom och trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom (TTP/HUS), kan kliniskt vara svåra att skilja åt i akutskedet.

Koagulationspåverkan vid

leversvikt kan vara omfattande och bestå av både blödningss- och trombosbenägenhet.

Ett skyndsamt multidisciplinärt omhändertagande är av vital betydelse vid handläggningen av graviditetsrelaterad fulminant leversvikt. Akut levertransplantation kan vara livräddande vid fulminant leversvikt post partum hos en tidigare leverfrisk individ.

beslutades om intravenös heparinbehandling. För att reducera risken för blödningskomplikationer, speciellt med tanke på att patienten hade genomgått sectio två dagar tidigare, gavs även koagulationsfaktorer. Intravenös behandling med steroider (betametason) sattes in för behandling av graviditetsrelaterad leverpåverkan. Prov togs för utredning av autoimmun och infektiös hepatit, Wilsons sjukdom (kopparinlagring i levern), antifosfolipidsyndrom och trombotisk trombocytopen purpura.

Plasmaferesbehandling och leverdialys diskuterades, men man beslutade att avvakta eftersom man inte bedömde att detta skulle förbättra patientens tillstånd samt att en sådan behandling skulle medföra ökad blödningsrisk.

Ingen spontan förbättring möjlig

Påföljande dag var patienten encefalopatisk (grad 3, somnolent), och PK(INR) hade stigit till >8. Patienten bedömdes ha akut fulminant leversvikt utan möjlighet till spontan förbättring, och eftersom hon var tidigare leverfrisk kunde akutlarm utlösas för att söka leverdonator. Heparinbehandlingen avslutades. Vid diskussion med anhöriga framkom det att patienten hade haft relativt hög paracetamolkonsumtion veckan före sectio (3 g paracetamol per dygn), varför acetylcysteininfusion inleddes.

Patienten försämrades nu ytterligare och behövde mycket höga doser inotropa läkemedel och volymersättning för att upprätthålla adekvat blodtryck. Ultraljud visade mycket dålig cirkulation i de intrahepatiska portagrenarna, sannolikt sekundärt till utbredd nekros av leverparenkymet, men inga tecken till extrahepatisk portatrombos. Några timmar senare började patienten blöda från insticksställen i armen och från operationssår på buken. Hon gavs mer koagulationsfaktorer och trombocytkoncentrat, varpå den synliga blödningsavstannade. Ytterligare ett dygn senare (dag 3 post partum) utvecklade patienten förmaksflimmer med en kammarfrekvens på 170 slag/minut samt sjunkande blodtryck, varför intravenös infusion med amiodaron startades. Ekokardiografi visade normalstora hjärtrum och välfungerande vänster- och högerkammare samt en bild som vid central hypovolemi trots de stora vätskevolymerna som patienter erhållit. Bukomfånget ökade, men patienten hade samtidigt relativt stabilt hemoglobinvärde utan påtagligt transfusionsbehov. Datortomografi skulle visade inga tecken till hjärnödem, blödning eller infarkt.

Levertransplantation erbjuds

Påföljande natt erbjöds en lever från en avliden donator, och patienten genomgick levertransplantation. Intraoperativt var patienten mycket instabil cirkulatoriskt och respiratoriskt med uttalad koagulationspåverkan. En nekrotisk och sönderfallande lever exstirperades (Figur 1) och ersattes med ett transplanterat organ. De största intraoperativa problemen gällde tillförsel av koagulationsfaktorer (balans mellan blödningsrisk och trombosrisk) respektive av vasopressorer (balans mellan stabil cirkulation och risk för nedsatt flöde i leverkär). Postoperativt var patienten initialt fortsatt instabil men med påfallande god leverfunktion. De följande dagarna förbättrades patienten successivt och kunde flyttas från intensivvårdsavdelning till en transplantationsavdelning 13 dygn efter levertransplantationen och skrivs ut till hemmet fyra veckor senare.

DISKUSSION

Vår patient utvecklade fulminant, irreversibel leversvikt, där symtomen började dagen efter sectio på indikationen pre-

eklampsi/HELLP. Fallet illustrerar de svårigheter behandlande läkare kan ställas inför beträffande leversviktens etiologi, utveckling av multiorgansvikt samt den koagulationsproblematik som kan uppstå. En väl fungerande vårdkedja med samarbete mellan olika specialiteter är avgörande i fall som detta.

Vi sammanfattar nedan olika orsaker till leverpåverkan under graviditet.

Orsaker till leverpåverkan under graviditet

HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) kan utvecklas sekundärt till preeklampsi men kan också förekomma utan tecken på föregående preeklampsi [1, 2]. Möjlig patogenes är att antiangiogenetiska faktorer från placenta uppregleras och påverkar det maternella endotelet [3]. Symtomen utvecklas vanligtvis under tredje trimestern men kan även debutera i andra trimestern eller post partum. Incidensen anges vara 1–2/1000 graviditeter. Vanliga symptom är buksmärta, illamående, proteinuri och förhöjt blodtryck. Laboratoriebildens kännetecknas av hemolytisk anemi med fragmenterade erythrocyter (schistocyter), vilket i sig anses vara förenligt med mikroangiopati. Förhöjda levertransaminaser, förhöjt laktatdehydrogenas och bilirubin samt lågt trombocytvärde ses också. Bilden kan kompliceras med utveckling av subkapsulärt leverhematom, ablatio placentae, lungödem, njursvikt och disseminerad intravasal koagulation. Vid HELLP bör graviditeten avslutas, men i de fall HELLP debuterar post partum finns ingen specifik behandling annat än att understödja leverfunktionen tills symtomen går spontant i regress. Enligt vissa studier har dexametason givit snabbare förbättring av symtomatologin, men detta har inte kunnat konfirmeras i randomiserade studier [4].

Vår patients kliniska och laboratoriemässiga bild med utveckling av symtom post partum stämmer med HELLP-diagnosen. Perifer blodutstryk visade schistocyter.

Graviditetsrelaterad fettlever (AFLP, acute fatty liver of pregnancy) diagnostiseras vanligen under tredje trimestern, och incidensen är 1/7000 till 1/20000. Buksmärta, illamående och kräkningar är vanliga symptom. Hos cirka en tredjedel förekommer också preeklampsi. Laboratorieprov kan visa måttlig till kraftig ökning av aminotransaminaser och förhöjda bilirubinvärden. Trombocyttallet kan vara sänkt, och ibland ses påverkan på andra koagulationsprov. Hypoglykemi, leukocytos och akut njursvikt kan också förekomma. Ultraljud eller datortomografi kan visa tecken på fettinlagring i leverparenkymet. Möjlig patogenes är en ärftlig defekt i den mitokondriella betaoxidationen av fettsyror, varför utredningen bör inriktas på detta [5]. Det finns ingen specifik behandling av sjukdomen annat än att avsluta graviditeten [2, 6].

Intrahepatisk kolestas inträffar vanligen under andra eller tredje trimestern. Incidensen anges till ca 1/100. Patogenesen är oklar, men genetiska faktorer har förslagits [7] liksom påverkan av östrogen eller progesteron [8, 9]. Det vanligaste symtomet är klåda, framför allt i handflator och fotsulor. Buksmärta och fulminant leversvikt är ovanligt. Tillståndet går med förhöjda gallsyravärden och förhöjt bilirubin, och ALP kan vara ökat liksom aminotransaminaser. Behandling med ursodeoxicholsyra, som är en syntetisk gallsyra, kan ha effekt, men symtomen försvinner oftast först efter att den gravida kvinnan förlöst [10].

Andra diagnoser: trombocytopeni/mikrotromboser i levern
Antifosfolipidsyndrom. Antikroppar mot fosfolipider i cell-

membranen innefattar lpusantikoagulans och kardiolipin-antikroppar. Patienter med dessa antikroppar kan drabbas av arteriella och venösa trombosor samt mikrotrombotisering. Det är vanligt med graviditetsrelaterade komplikationer, och risken för preeklampsi och en HELLP-liknande bild är ökad. Antikoagulantia, acetylsalicylsyra, immunsuppressiv behandling och plasmaferes kan, beroende på sjukdomens allvarlighetsgrad under graviditeten, vara aktuella behandlingsformer [11].

Vår patient hade inga påvisade antifosfolipidantikroppar.

Trombocytopen purpura (TTP) och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) är tillstånd med mikroangiopatisk hemolys och trombocytopeni samt varierande grad av organpåverkan till följd av mikrotrombotisering av vitala organ. Neurologisk påverkan är vanligare vid trombocytopen purpura, medan njursvikt är vanligare vid hemolytiskt uremiskt syndrom. Vid båda tillstånden kan feber förekomma. Hemolytiskt uremiskt syndrom har associerats med Shiga-toxinproducerande bakterier som *E coli*, och trombocytopen purpura har associerats med brist på det proteas som klyver von Willebrand-faktorn. Proteaset benämns i dag ADAMTS 13 och analyseras med särskild laboratorieteknik. Hos patienter med hereditär eller förvärvad brist på ADAMTS 13 är frekvensen av graviditetskomplikationer ökad. Behandlingen av trombocytopen purpura är plasmaferes [12].

Vår patient hade inga påvisade antikroppar mot proteaset men lätt sänkt nivå i plasma, vilket är vanligt hos intensivvårdade patienter [13].

Möjliga bidragande orsaker till leversvikt hos vår patient

Paracetamol. Vid nedbrytning via paracemol metaboliseras en mindre del av läkemedlet via cytokrom P450-systemet i levern till toxiska högreaktiva produkter. Vid normala doser av paracetamol konjugeras de toxiska produkterna med glutation och utsöndras i urinen. Vid höga doser överskrids dock konjugeringsförmågan, och de toxiska produkterna kan skada hepatocyterna. Behandling med acetylcystein stimulerar leverns syntes av glutation, som med sin antioxidativa effekt kan eliminera de toxiska intermediärer som bildats [14].

Vår patient hade enligt vad som framkommit i sjukhistorien inte överskridit rekommenderad dos av paracetamol (ca 4 g/dygn). Det har dock beskrivits att paracetamol i terapeutisk dos kan leda till leverskada vid samtidig hypoxi, kronisk överkonsumtion av alkohol, malnutrition eller långvarig användning av andra läkemedel som inducerar cytokrom P450 [15]. Vår patient hade inget av dessa tillstånd, men man kan inte utesluta att den relativt höga paracetamolkonsumtionen veckan innan insjuknandet kan ha minskat leverns reserver av glutation och därmed bidragit till omfattningen av den graviditetsorsakade levernekrosen.

Viral hepatit. Hepatit E är en relativt vanlig orsak till akut leversvikt hos gravida kvinnor i Indien men sällsynt i Sverige [16]. Vid fulminant hepatit E-orsakad leversvikt med encefalopati hos gravida är mortaliteten hög (upp till 50–70 procent). Vår patient hade inte företagit någon utlandsresa det senaste året, och serologier för virushepatiter (inklusive hepatit E) var negativa.

Portavenstrombos hos en tidigare leverfrisk individ leder i sig inte till leversvikt men kan försämra leverfunktionen vid underliggande kronisk leversjukdom med cirros. Incidensen beräknas vara ca 1/100 hos icke-gravida, leversjuka patienter. Inflammatoriska processer i buken, malignitet, myeloprolife-

rativa blodsjukdomar, p-piller, levercirros och hereditära eller förvärvade koagulopatier är de vanligaste orsakerna. Be- träffande rekommendationer för antikoagulantibehandling saknas evidens då randomiserade studier inte genomförts, men praxis är sex månaders behandling om det inte samtidigt föreligger stor blödningsrisk [17, 18].

Hos vår patient uppstod frågan om det verkligen var en portatrombos eller om det rörde sig om kraftigt nedsatt flöde i vena portae till följd av utbredda nekrosor med ökad resistens för blodflödet och därmed försämrad cirkulation.

Koagulationsproblem vid akut leversvikt

De flesta koagulationsfaktorer syntetiseras i levern. Vid leversvikt inträder en ny balans i blodet mellan koagulationsfaktorer som stoppar blödning (tex koagulationsfaktor VII och V) och koagulationsfaktorer som motverkar trombosbildning (tex protein C och antitrombin). Patienterna kan således – paradoxalt nog – vara blödnings- och trombosbenägna samtidigt. Trombocytfunktionen är försämrade och trombocytantalet ofta sänkt till följd av mjältförstoring, nedsatt produktion av megakaryocyter i benmärgen eller ökad konsumtion av trombocyter. Sekundärt till leversvikten finns ibland även andra skäl till blödningsbenägenhet, vilka primärt inte innefattar koagulopati, tex högt tryck i varikösa kärl. Att rutinmässigt korrigera laboriemässiga koagulationrubbningar hos en icke-blödande patient rekommenderas inte, dock ges ofta K-vitamin rutinmässigt även om en underliggande K-vitaminbrist är sällsynt, utom vid långvarig kolestas, som ger nedsatt upptag av fettlösliga vitaminer [18].

Vår patient uppvisade en komplicerad bild med avseende på koagulationen, med ökad blödningsrisk på grund av nyligen genomgången sectio, disseminerad intravasal koagulation till följd av HELLP-syndromet och samtidigt tecken på eventuell portatrombos och mikrotrombotisering i levern.

Leverdialys

Extrakorporeal albumindialys, också kallad molecular adsorbents recirculation system (MARS), kan användas för behandling av lever- och njursvikt [19]. Via koncentrationsgradient kan bilirubin och andra albuminbundna substanser och toxiner överföras från patienten till en albuminlösning. Ultrafiltratet genomgår sedan konventionell njurdialys. En nackdel med MARS är att den kan påverka koagulationen negativt. Den kliniska nyttan av MARS vid akut leversvikt med kraftigt derangerad koagulation är därför osäker.

Levertransplantation

I det tidiga akuta skedet är det ofta svårt att förutsäga vilka patienter med akut leversvikt som kommer att förbättra sin leverfunktion och vilka som kommer att behöva akut levertransplantation. De prognostiska modeller som används har validerats främst vid akut leversvikt av viral genes eller efter paracetamolförgiftning och kan vara svårvärderade hos tex patienter med graviditetsrelaterad leversvikt [20]. I det aktuella fallet utvecklades snabbt en fulminant leversvikt med icke-mätbart PK(INR), spontana blödningar och progredierande encefalopati med leverkoma, vilket enligt tillgängliga prognostiska modeller signalerar indikation för akut transplantation.

KONKLUSION

Vår patient hade således preeklampsi och utvecklade HELLP post partum. En fulminant leversvikt utvecklades med mycket kraftig koagulationspåverkan. Vår bedömning är att de tecken på portatrombos som sågs ultraljudsmässigt var se-

kundära till upphävt portaflöde på grund av tilltagande levernekros. PAD från levern visade multipla kapselrupturer och massiv parenkymnekros med blödningar.

Fallet illustrerar betydelsen av en välfungerande nationell värdkedja där ett multidisciplinärt samarbete vid komplicerade och sällsynta fall kan ge goda resultat.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 Pt 1):981-91.
2. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet.* 2010;375(9714):594-605.
3. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of pre-eclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010; 5:173-92.
4. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(5):1591-8.
5. Treem WR, Shoup ME, Hale DE, Bennett MJ, Rinaldo P, Millington DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(11):2293-300.
6. Rajasri AG, Srestha R, Mitchell J. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) – an overview. *J Obstet Gynaecol.* 2007;27(3):237-40.
7. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(1):282-7.
8. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis.* 1993;13(3):289-301.
9. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, et al. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology.* 1997;26(6):1573-9.
10. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2005;42(6):1399-405.
11. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1028-39.
12. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol.* 2003; 120(4):556-73.
13. Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lammle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2002;100(2):710-3.
14. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-acetylcysteine – a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(4): 355-9.
15. Schilling A, Corey R, Leonard M, Eghtesad B. Acetaminophen: old drug, new warnings. *Cleve Clin J Med.* 2010;77(1):19-27.
16. Devarbhavi H, Kremers WK, Dierkhising R, Padmanabhan L. Pregnancy-associated acute liver disease and acute viral hepatitis: differentiation, course and outcome. *J Hepatol.* 2008;49(6):930-5.
17. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di Maurizio L, et al. Portal vein thrombosis: insight into pathophysiology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2010;16(2):143-55.
18. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *Br J Haematol.* 2010; 148(4):507-21.
19. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs.* 1999; 23(4):319-30.
20. Polson J. Assessment of prognosis in acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 2008;28(2):218-25.

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

42 nummer per år

Ring vår annonsavdelning, 08-790 35 30, och boka utrymme i **Läkartidningen**



Utmanande saklig

Läkartidningen