

ical treatment to improve insulin resistance and drugs with antioxidant effects.

Reprints: *Henning Grønbaek*, Medicinsk Afdeling V, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C. E-mail: henning.gronbaek@dadlnet.dk

Antaget den 18. december 2002.

Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Medicinsk Afdeling V og Patologisk Institut.

Litteratur

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-48.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16.
- Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710-23.
- Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:733-79.
- Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:27-41.
- Lonardo A. Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. Where do we stand and where are we going? *Dig Dis* 1999;17:80-9.
- Byron D, Minuk GY. Clinical hepatology: profile of an urban, hospital-based practice. *Hepatology* 1996;24:813-85.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
- Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-8.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
- Lander O, Heitmann BL, Raben A et al. Fedme i Danmark. *Ugeskr Læger* 2001;163 (suppl 8):1-20.
- Jepsen P, Vilstrup H, Mellekjær L et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver – a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology* 2003 (i trykken).
- Sørensen HT, Thulstrup A, Mellekjær L et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver, a nationwide cohort-study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003 (i trykken).
- Ratziu V, Giral P, Charlotte F et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
- Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996;111:1645-53.
- Weltman MD, Farrell GC, Hall P et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-33.
- Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP et al. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *JAMA* 1999;282:1659-64.
- Yang SQ, Lin HZ, Lane MD et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2557-262.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from plasma fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
- Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we and where are we going? *Gut* 2002;50:585-8.
- Vajro P, Fontanella A, Perna C et al. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994;125:239-41.
- Knobler H, Schattner A, Zhornicki T et al. Fatty liver – an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999;92:73-9.
- Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-7.
- Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
- Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;97:2711-7.
- Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734-78.
- Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K et al. Plasma transforming growth factor-1 level and efficacy of α -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1667-72.
- Caldwell SH, Hespdenheide EE, Redick JA et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519-25.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.

Nonalkoholisk steatohepatitis

Tre sygehistorier

KASUISTIK

Martin V. Eivindson, Stephen Hamilton-Dutoit & Henning Grønbaek

Steatosis hepatis eller fedtlever (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) er formentlig en af de hyppigst forekom-

mende leversygdomme i den vestlige verden. *Non-alcoholic steato-hepatitis* (NASH) er en relativt nyidentificeret sygdom inden for hepatologien og er kendetegnet ved steatose og inflammation, hvorimod NAFLD er kendetegnet alene ved fedtophobning. Udvikling af NASH har formentlig tæt sammenhæng med det metaboliske syndrom og er klinisk interessant, da nogle af patienterne får fibrosis hepatitis og

cirrhosis hepatitis med heraf følgende øget morbiditet og mortalitet. Der beskrives her tre sygehistorier med karakteristiske kliniske og histopatologiske forandringer.

Sygehistorier

I. Patienten blev henvist af egen læge til udredning for transaminaseforhøjelse og træthed. Hun blev i 1995 udredt for samme. Hun var tidligere rask fraset to tilfælde af pancreatitis biliaris, der var forårsaget af choledochussten. Hun var blevet laparoskopisk kolecystektomeret uden sequelae. Patienten var normotensiv, overvægtig med et *body mass index* (BMI) på 30,4. Der var ingen formodning om betydnende alkoholforbrug. Der pauseredes med p-piller under

udredningen, uden at aminotransferaserne normaliseredes. Biokemi: se **Tabel 1**.

En UL-scanning viste steatosis hepatis (øget ekkogenicitet sammenlignet med nyren) og normal størrelse lever uden fokale forandringer.

En leverbiopsi viste i 1995 svær steatosis hepatis, hovedsagelig makrovesikulær, med moderat *ballooning*-degeneration af levercellerne og Mallory-legemer. Der fandtes moderat perivenulær og pericellulær fibrose i zone 3 uden cirroseudvikling. Diagnose: steatohepatitis grad 2, stadie 1.

I 2000 viste en leverbiopsi svær steatosis med moderat *ballooning*-degeneration af leverceller, der indeholder sparsomme Mallory-legemer, fokale levercellenekroser med let

Tabel 1. Biokemiske data for patienter i de tre sygehistorier.

| Biokemi | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 | Normalværdier |
|--------------------------------|-----------|---------------------|---------------------|------------------|
| Koagulationsfaktor II, VII, X | >0,70 | >0,70 | >0,70 | >0,70 |
| Alaninaminotransferase | 69-114 | 269-115 | 205-313 | <40 U/l |
| Basisk fosfatase | 287 | 194 | 140 | 80-270 U/l |
| Bilirubin | 10 | 23 | <22 | <22 µmol/l |
| γ-glutamyltransferase | 57 | 286 | 144-219 | <80 U/l |
| Triglycerid | 0,9 | 1,66 | 1,75 | <2,5 mmol/l |
| Kolesterol | 6,6 | 7,4 | 6,4 | <6,0 mmol/l |
| HbA _{1c} | 0,06 | 0,057 | 0,081 | 0,044-0,064 |
| Oral glukosebelastning: | | | | |
| 0 min | 14,4 | 6,7 | 9,2 | |
| 60 min | 15,5 | 13,2 | 16,1 | |
| 120 min | 17,3 | 8,9 | 17,1 | |
| Antinukleære antistoffer | negativ | negativ | negativ | |
| Mitokondrieantistof | negativ | negativ | negativ | |
| Glatmuskel-celle-antistof | negativ | negativ | negativ | |
| Jern | 22 | 45 | 13 | 13-36 µmol/l |
| Transferrin | 75 | 69 | 75 | 49-82 µmol/l |
| Ferritin | 207 | 1.325 | 105 | 15-300 µg/l |
| IgA | 18,4 | 9,6 | 13,9 | 4,4-23,0 µmol/l |
| IgG | 102 | 32 | 70 | 46-105 µmol/l |
| IgM | 1,63 | 0,25 | 0,91 | 0,58-2,42 µmol/l |
| Albumin | 651 | 683 | 618 | |
| Hepatitis A | negativ | tidligere infektion | negativ | |
| Hepatitis B | negativ | negativ | negativ | |
| Hepatitis C | negativ | negativ | negativ | |
| Coeruloplasmin | 1,6 | 2 | | 1,5-4,0 µmol/l |
| Cytomegalovirusantistof | | | negativ | |
| Epstein-Barr virus antistof | | | tidligere infektion | |
| Ethanol | | <3 | <3 | <3 |
| Galaktoseeliminationskapacitet | ja | ja | nej | |

akut og kronisk lobulær inflammation samt flere områder af perivenulær og pericellulær fibrose uden cirrhosis og normal jernfarvning. Diagnose: persisterende steatohepatitis, grad 2, stadie 1.

II. Patienten blev henvist af egen læge til udredning for aminotransferaseforhøjelse og træthed. Patienten var tidligere rask fraset hypertension, der var blevet behandlet med ramipril 2,5 mg. Patienten var overvægtig med et BMI på 30,2. Patienten havde et anamnestisk alkoholindtag på 4-5 genstande ugentligt. En tilfældig alkoholmåling viste <3 mmol/l. Biokemi: se Tabel 1.

En UL-scanning viste steatosis hepatis, en forstørret, butrandet og meget ekkorrig lever uden fokale forandringer.

En leverbiopsi viste udtalt steatose i levercellerne med *ballooning*-degeneration og spredte Mallory-legemer. Desuden perivenulær og pericellulær fibrose i zone 3; normale portalrum, ingen cirrose (Fig. 1). Jernfarvning viste øget aflejring hovedsagelig i endotelcellerne og makrofagerne svarende til grad I-II hæmosiderose.

Grundet en jern-transferrin-ratio på 0,65, foretog man hæmokromatose-gentest (med undersøgelse for to specifikke mutationer C282Y og H63D) uden påvisning af mutationer. Galaktoseeliminationskapaciteten (GEC) var 1,86 mmol/min, svarende til 51% af det forventede.

III. Patienten blev henvist fra et diabetesambulatorium til udredning for 2½ års aminotransferaseforhøjelse samt træthed. Patienten havde diætbehandlet type 2-diabetes mellitus (DM). Mater havde type 2-DM og skrumpelever uden anamnestisk alkoholoverforbrug. Patienten var normotensiv, havde intet medicinforbrug, og der var ingen formodning om alkoholoverforbrug. Biokemi: Se Tabel 1.

En UL-scanning viste steatosis hepatis med ensartet ekkomønster uden fokale forandringer.

En leverbiopsi viste etableret cirrhosis med fibrøse septae og flere regenerationsnoduli. Desuden konstateredes

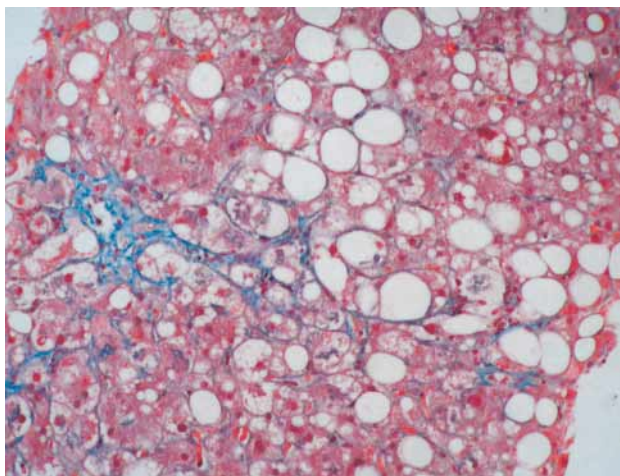


Fig. 1. Leverbiopsi fra patienten i sygehistorie II. Biopsien viser steatohepatitis, grad 2, stadie 1. Der er svær steatosis og zone 3 ballooning-degeneration af leverceller med spredte blåfarvede Mallory-legemer og moderat perivenulær og pericellulær fibrose uden septae (Masson trichrom-farvning).

der moderat makrovesikulær steatose, enkelte fokale nekroser og fokal *ballooning*-degeneration med små Mallory-legemer. Mange leverceller med glykogenkerneinklusioner. Diagnose: cirrhosishepatitis med steatose og fokal steatohepatitis, grad 1, stadie 4.

Diskussion

NASH blev første gang beskrevet af Ludwig *et al* i 1980 (1) og karakteriseret som histologisk alkohollignende lever-skade hos overvægtige personer uden anamnestisk overforbrug af alkohol. Diagnosen er en klinisk (alkoholanamnese) og histopatologisk (steatohepatitis) diagnose, hvor andre årsager til transaminaseforhøjelse er udelukket. Leverbiopsi er nødvendig for at stille den endelige diagnose og for at evaluere progression af inflammation og fibrose over tid. Brunt (2) har beskrevet graduering og stadieinddeling af NASH, se også (3). Tilstedeværelsen af steatosis, lobulær inflammation og tegn på levercelleskade i form af *ballooning* af leverceller er afgørende for at stille diagnosen (2). Mallory-legemer er ofte til stede, fibrose ses ofte og især i zone 3 perisinusoidalt og pericellulært, desuden ses glukogenerede nuclei. Disse histologiske forandringer var alle til stede hos de tre patienter.

Vedrørende udredning, diagnose, patogenese, prognose og behandling af NASH henvises der til oversigtsartikel i dette nummer af Ugeskriftet (3).

Summary

Martin V. Eivindson, Stephen Hamilton-Dutoit & Henning Grønbæk:
Non-alcoholic steatohepatitis – three case stories.

Ugeskr Læger 2003;165:1118-20.

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) may develop in a subset of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NASH is strongly associated to the metabolic syndrome with insulin resistance and obesity. NASH can progress to liver fibrosis, cirrhosis and chronic hepatic failure and eventual need for a liver transplantation. Three case stories are presented with characteristic clinical and histopathological changes.

Reprints: Henning Grønbæk, Medicinsk Afdeling V, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus V.

Antaget den 18. december 2002.

Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Medicinsk Afdeling V og Patologisk Institut.

Litteratur

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB *et al*. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16.
- Grønbæk H, Eivindson MV, Hamilton-Dutoit S *et al*. Non-alkoholisk steatohepatitis, en »ny« sygdom i hepatologien. *Ugeskr Læger* 2003;165:1115-8.