Hypoksisk hepatitis

Hanan Amadid & Frank Vinholt Schiødt

KLINISK PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Endokrinologisk-gastroenterologisk Afdeling I, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger 2014;176:V08130501

Hypoksisk hepatitis (HH) er den seneste betegnelse for shocklever og iskæmisk hepatitis. Tilstanden er histologisk karakteriseret ved centrilobulær levercellenekrose (CLN), som biokemisk forårsager en brat og massiv stigning i koncentrationen af S-aminotransferaser (AT) [1, 2]. Indtil for nylig har det været antaget, at leveriskæmi var den eneste hæmodynamiske mekanisme, som forårsagede udvikling af HH. Derudover konkluderedes i et studie i 1981, at en shocktilstand er påkrævet for at udløse tilstrækkelig hypoksi til at forårsage CLN. Efterfølgende er denne akutte leverskade blevet betegnet iskæmisk hepatitis eller shocklever [3]. Det er dog siden hen blevet påvist, at flere hæmodynamiske mekanismer gør sig gældende, heriblandt leverstase, arteriel hypoksæmi samt en for leveren manglende evne til at ekstrahere og bruge ilt, også kaldet dysoksi. Desuden er en shocktilstand kun observeret i 50% af HH-tilfældene [1, 4]. Udviklingen af HH kræver en kombination af en underliggende tilstand, som på kronisk vis kompromitterer ilttilførslen til leveren, og en akut forværring, som yderligere nedsætter ilttilgængeligheden [1, 4]. Diagnostisk er HH med bred konsensus og validering defineret af følgende kriterier [1, 4-6]: 1) en underliggende tilstand med kardial, respiratorisk eller cirkulatorisk svigt, 2) en hurtig, massiv samt reversibel stigning af S-AT på mere end 20 gange højeste referenceværdi og 3) udelukkelse af andre årsager til akut levercellenekrose, især viral eller medicininduceret hepatitis.

I modsætning til hjertet og hjernen har leveren en enorm regenerationsevne. Efter hypoksisk skade kan næsten komplet genoprettelse af normal leveropbygning og -funktion opstå, når den systemiske hæmodynamik er retableret.

Formålet med denne artikel er at belyse HH, herunder udviklingen i den nuværende viden.

FOREKOMST

HH er ikke en ualmindelig tilstand. I de fleste studier, hvor man har behandlet årsager til massiv øgning i AT-koncentrationen, har HH været hovedårsagen til en sådan øgning [5, 7, 8].

Prævalensen af HH er ca. 0,1% blandt patienter, som er indlagt på et hospital [5, 8, 9]. Blandt patienter, der er indlagt på intensivafdelinger er prævalensen mindst ti gange højere [1, 4, 6, 10]. I en population med akut leversvigt med udvikling af hepatisk encefalopati udgør HH 5% [11].

HÆMODYNAMISK PATOGENESE

Hjertesvigt, respiratorisk svigt og septisk shock er underliggende tilstande i 90% af HH-tilfældene. For hver tilstand gør forskellige hæmodynamiske mekanismer sig gældende i udløsningen af leverhypoksi [1, 4, 6, 9, 10].

Hjertesvigt er den hyppigste tilstand bag HH og tegner sig for 39-70% af tilfældene [1, 4, 6, 9, 10]. Nedsat *cardiac output* medfører en nedsat systemisk ilttilførsel (DO_2) og dermed leveriskæmi. Afgørende er også leverstase sekundært til højresidigt hjertesvigt, hvilket forringer iltdiffusionen i levervævet [1, 4].

Respiratorisk svigt er årsag til HH i ca. 15% af tilfældene [1, 4, 6, 9, 10]. Hypoksæmi er den vigtigste hæmodynamiske faktor for udviklingen af HH ved respiratorisk svigt. Den generelle hypoksæmi nedsætter DO_2. Ydermere er leverstase også her en betydelig faktor, idet det centrale venetryk findes forhøjet [1, 4].

Septisk shock udgør i 15-30% af tilfældene den underliggende tilstand ved HH [1, 4, 6, 9, 10]. Leverhypoksien er i dette tilfælde ikke en konsekvens af nedsat blod- og ilttilførsel, men tilskrives et øget iltkrav, som ikke kan tilgodeses, samt en manglende evne for levercellerne til at bruge den tilgængelige ilt. Værdierne af *cardiac output* og DO_2 er normale eller endda forøgede ved septisk shock, men på trods af dette forbliver ilttensionen i leverparenkymet lav [1, 4]. Mekanismerne, som kan forklare dette paradoks, er ikke helt forstået, men endotoksiner og proinflammatoriske cytokiner synes at spille en afgørende rolle

ved at påvirke leverens cellulære metabolisme og mikrocirkulatoriske funktion [12].

PATOLOGI

Når forløbet af HH er typisk, og de tre diagnostiske kriterier er opfyldt, er der ikke behov for histologisk bekræftelse af diagnosen. I disse tilfælde bliver leverbiopsi anset for at være uberettiget og utilrådeligt. En eventuel biopsi vil vise CLN med nekrose omkring de centrale vener og i mere omfattende tilfælde også inddrage portale områder [1, 2].

DET KLINISKE FORLØB

Den typiske patient er over 60 år med kendt hjerteinsufficiens eller respiratorisk insufficiens [1, 4, 6, 9, 10]. En akut forværring i den grundlæggende tilstand kræver, at patienten bliver indlagt. Typisk skyldes forværringen akut lungeødem, arytmi, akut myokardieinfarkt, respiratorisk *distress* eller sepsis [1, 4]. I ca. 50% af tilfældene manifesterer der sig en shocktilstand [1, 4, 6, 9, 10]. I forhold til symptomerne på de underliggende tilstande, forbliver de kliniske tegn på leverskade i baggrunden. Hepatomegali, ankeløødemer samt hepatojuglær refluks ses i halvdelen af tilfældene [1, 4]. Samtidig kan der også være en påvirket cerebral tilstand præget af konfusion eller agitation betinget af den kompromitterede hæmodynamik og dermed hjernehypoksi [1, 6]. Blodprøver vil vise svært forhøjede S-AT- og laktatdehydrogenase (LD)-niveauer allerede på første indlæggelsesdag. International normaliseret ratio (INR) er brat stigende. Billirubinniveauet vil typisk være let eleveret, men udvikler sig sjældent til ikterus. Som udtryk for det hæmodynamiske svigt vil kreatininniveauet i de fleste tilfælde være forhøjet. Patienten er ustabil og overføres typisk til en intensivafdeling, hvor den underliggende tilstand behandles, og patienten stabiliseres. Den massive forhøjelse i S-AT- og LD-niveauet når maksimum efter 24 timer fra indlæggelsen. Dagen efter halveres enzymaktiviteten, og den normaliseres inden for 10-14 dage [1, 4, 6, 9, 10].

Der er flere biokemiske kendetegn, hvormed man kan differentiere HH fra andre leverskader. LD-niveaustigningen er langt større, end hvad man ser ved viral hepatitis [13]. Desuden er den bratte stigning i INR og akut nyresvigt usædvanlig ved viral eller lægemiddelinduceret hepatitis [2, 4]. Udviklingen af S-AT-niveauet minder om paracetamolinduceret leverskade, og udelukkelse af denne tilstand er vigtig [11].

PROGNOSE

HH har en dårlig prognose. Mere end 50% dør under indlæggelse eller kort tid herefter [1, 4, 6, 9, 10]. De færreste patienter dør af selve leversvigtet, men leverskaden har stor indvirkning på mortaliteten. Den hyppigste årsag til død hos patienter med HH er konsekvensen af de underliggende tilstande, især septisk shock og kardiogent shock [6].

! FAKTABOKS

Akut hypoksisk leverskade

Tre diagnostiske kriterier:

1. En underliggende tilstand med kardialt, respiratorisk eller cirkulatorisk svigt.
2. En hurtig, massiv samt reversibel stigning af koncentrationen af serumaminotransferaser på mere end 20 gange højeste referenceværdi.
3. Udelukkelse af andre årsager til akut levercellenekrose, især viral eller medicininduceret hepatitis.

Prognosen er dårlig.

Hurtig identifikation og optimal behandling af de underliggende tilstande er af afgørende betydning for prognosen.

RISIKOFAKTORER

Forløb og udkomme afhænger af flere faktorer. Omfanget og varigheden af leverskaden har en afgørende prognostisk betydning. Patienter med HH og progredierende forhøjelse i S-AT-niveauet i mere end 24 timer har en højere mortalitetstrate [6]. Denne længerevarende leverskade kan være en konsekvens af en manglende evne til at stabilisere den udløsende tilstand. Forhøjet INR, septisk shock og organsvigt er identificeret som uafhængige risikofaktorer af betydning for mortaliteten [6, 10]. Forhøjet INR som risikofaktor tyder på, at sværhedsgraden af leverskaden i sig selv spiller en kritisk rolle mht. fataliteten af HH.

BEHANDLING

Behandlingen af HH består hovedsageligt i at behandle den underliggende tilstand. Optimering af arterielt iltindhold, vaskulær fyldning, *cardiac output* og det arterielle tryk er alle terapeutiske mål i genoprettelsen af den kompromitterede systemiske hæmodynamik og iltning. Derved vil der opnås en øget ilttilførsel til levercellerne, og udvekslingen af ilt mellem leverceller og blod lettes.

PERSPEKTIVER

HH er en stor diagnostisk faldgrube. Man må holde sig for øje, at en massiv øgning af levertransaminaser ikke kun kan forårsages af viral eller toksisk hepatitis, men også af HH. Diagnosen skal kraftigt overvejes hos patienter, hvor følgende tre kriterier er opfyldt: 1) klinisk tilstand med kardial, respiratorisk eller cirkulatorisk insufficiens, 2) massiv og hurtig øgning i S-AT-

niveauet over 20 gange normal øvre grænse og 3) diagnostisk udelukkelse af andre årsager til levercellenekrose, især viral og lægemiddelinduceret hepatitis.

I de fleste tilfælde er tilstanden let at identificere. Andre tilfælde kan være maskeret af mere fremtrædende symptomer på den underliggende tilstand, hvorfor tilstanden også er blevet kaldt *mock*-hepatitis [2].

Betegnelserne shocklever og iskæmisk hepatitis er misvisende benævnelser. Leveriskæmi er ikke den eneste hæmodynamiske mekanisme, som forårsager levercellehypoksi, og en shocktilstand ses kun i omkring halvdelen af tilfældene. HH er en langt mere præcis betegnelse. Ændringen af benævnelsen af denne tilstand er ikke kun af semantisk betydning, idet forfattere af de største studier på feltet beretter om HH-tilfælde, hvor diagnosen var stillet på rigtig vis, men man havde set bort fra den pga. fraværet af shock [1].

Prognosen er dårlig. Halvdelen af patienterne dør inden for få dage eller uger. Dødeligheden afhænger af sværhedsgraden af den underliggende tilstand. Hurtig identifikation og optimal behandling af de underliggende tilstande er af afgørende betydning for prognosen.

KORRESPONDANCE: *Hanan Amadid*, Wilkensvej 38, 4. th., 2000 Frederiksberg. E-mail: amadid1@hotmail.com
ANTAGET: 19. september 2013
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. januar 2014
INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Henrion J, Schapira M, Luwaert R et al. Hypoxic hepatitis. Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. Medicine 2003;82:392-406.
2. Henrion J. Hypoxic hepatitis. Liver Int 2012;32:1039-52.
3. Arcidi JM, Moore GW, Hutchins GM. Hepatic morphology in cardiac dysfunction. Am J Pathol 1981;104:159-66.
4. Birrer R, Takudan Y, Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. Intern Med 2007;46:1063-70.
5. Hickman PE, Potter JM. Mortality associated with ischaemic hepatitis. Aust N Z J Med 1990;20:32-4.
6. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. Intensive Care Med 2009;35:1397-405.
7. Whitehead HW, Hawkes ND, Hainsworth I et al. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. Gut 1999; 45:129-33.
8. Johnson RD, O'Connor ML, Kerr RM. Extreme serum elevations of aspartate aminotransferase. Am J Gastroenterol 1995;90:1244-5.
9. Chang JP, Tan C-K. Serum albumin and male gender are independant predictors of mortality in patients with hypoxic hepatitis and can be used in a prognostic model to predict early in-patient mortality. Hepatology 2008;48(suppl):447A.
10. Raurich JM, Llompart-Pou JA, Ferreruela M et al. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality. J Anesth 2011;25: 50-6.
11. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002;137:947-54.
12. Zhang H, Vincent J-L. Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. Circ Shock 1993;40:168-76.
13. Cassidy WM, Reynolds TB. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury. J Clin Gastroenterol 1994;19:118-21.

Iatrogen gasemboli

Astrid Lyager[1] & Mette Lønstrup Harving[2]

STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling, Roskilde Sygehus
2) Billeddiagnostisk Afdeling, Roskilde Sygehus

Ugeskr Læger 2014;176:V06130412

Gasemboli (GE) er forekomsten af atmosfærisk luft eller en anden gasart i kredsløbet. GE ses ved forskellige invasive procedurer (**Figur 1**), dykning og traumer [1-4]. Ved symptomatisk GE ses en mortalitet på op til 23% [2]. Det er derfor en tilstand, som alle læger bør kende. I denne statusartikel beskæftiger vi os med de iatrogene GE, som for overskuelighedens skyld opdeles i venøse og arterielle. Fysiologi, diagnostik, behandling og forebyggelse vil blive gennemgået.

VENØS GASEMBOLI

Dannelsen af en venøs GE (VGE) er betinget af en trykgradient, der favoriserer, at gassen overføres til kredsløbet. Trykgradienten opstår enten på grund af et relativt undertryk i højre atrium i forhold til det atmosfæriske tryk eller ved et overtryk ved gassens indgangsport.

Trykgradienten, størrelsen på indgangsporten og venekaliberen bestemmer, hvor hurtigt en VGE dannes, og hvor stor den bliver. Derfor stiger risikoen for VGE ved indgreb med subatmosfærisk tryk nær vener som f.eks. ved neurokirurgiske indgreb med patienten i siddende stilling [5]. Også reduktion af det venøse tryk i thorax ved f.eks. dyb inspiration eller overtryksventilation kan medføre en øget trykgradient [6].

Når VGE er dannet, føres den via blodcirkulationen til højre ventrikel i hjertet. Her kan embolien blive fanget og medføre stigende tryk i ventriklen. Hvis trykket bliver tilstrækkeligt højt, kan det overstige hjertets kompressionskapacitet og medføre hjertestop. Det kaldes en *air-lock* og kan ses ved en VGE, der er større end ca. 5 ml/kg kropsvægt [1]. I dyreforsøg har man påvist, at det er den hyppigste dødsårsag ved VGE [6].