

Lever sygdom hos børn kan forekomme uden forhøjelse af leverspecifikke enzymer

Anna Ulrika Caverius¹, Marianne Hørby Jørgensen², Birgitte Lausen² & Marianne Olsen²

KASUISTIK

1) Børne- & Ungeafdelingen, Nordsjællands Hospital
2) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2015;177:V05150391

Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)-niveau hos børn skal udredes for at begrænse udvikling af cirrose og behov for levertransplantation senere i livet [1].

I kasuistikken beskrives to børn, der var henvist på mistanke om hæmatologisk sygdom, og hvor man ved udredningen påviste kronisk leversygdom uden hverken forhøjet ALAT-niveau eller klassiske leverstigmata. De biokemiske resultater pegede initialt i retning af hæmatologisk sygdom. Differentialdiagnostiske overvejelser om hæmatologisk og hepatologisk sygdom hos børn beskrives.

SYGGEHISTORIER

I. En syvårig dreng blev henvist med anæmi, træthed, nedsat appetit og intermitterende abdominalia. To år forinden havde han haft en periode med gulligt skær i huden. Objektivt var han bleg og havde hepatosplenomegali. Biokemiske undersøgelser viste pancytopeni med svær mikrocytær anæmi, trombocytniveauet var $92 \times 10^9/l$ og leukocytniveauet $2,9 \times 10^9/l$ uden neutropeni. ALAT-niveauet lå højt i normalområdet, og der var normale bilirubin-, basisk fosfatase-, albumin- og koagulationstal. Undersøgelse af knoglemarvsaspirat udført på mistanke om akut leukæmi viste jernfattig marv med hyperplasi uden tegn til leukæmi eller myelodysplasi. En UL-skanning viste normalt parenkym, forstørret venstre leverlap, splenomegali, retvendt flow i vena porta og ingen galdestase. Drengen var bosiddende i Sydøstasien og blev udredt for visceral leishmaniasis. Hepatitis A (hepatitis A-virus total og immunglobulin M), hepatitis B (hepatitisassocieret antigen) og hepatitis C var negative.

Efter nogle måneder fik han epistaxis og påvirkede koagulationstal. En ny UL-skanning viste tegn på portal hypertension med åbentstående vena umbilicalis og hypertrofi af arteria hepatica. En MR-kolangiopankreatografi (MRCP) viste kalibervekslende galdeveje, hvilket er foreneligt med primær skleroserende kolangitis (PSC). Undersøgelse for antinukleære antistoffer (ANA), lever-nyre-mikrosom-antistoffer og levercytosolantistoffer var negative og for glatmuskelcelle (GLM)-antistoffer svagt positiv. Leverbiopsi viste cirrose, eosinofili og galdestase, hvilket tydede på, at leversygdommen havde stået på i længere tid.

II. En niårig pige blev henvist fra en lokal børneafdeling

med immun trombocytopenisk purpura (ITP). Hun havde haft et trombocytalt på $89-115 \times 10^9/l$ (referencéværdi: $165-435 \times 10^9/l$) siden 16-månedersalderen. Hun havde enkelte gange haft epistaxis, hematemese og blødning per rectum, men aldrig hudblødninger, og hun havde aldrig fået behandling for ITP.

Biokemiske undersøgelser viste normal øvrig hæmatologi, international normaliseret ratio 1,6 (referencéværdi: $< 1,2$), faktor II, VII og X 0,35 (referenceværdi: > 60 enheder/l) og ALAT-niveau 26 E/l (referenceværdi: 5-45 E/l). Objektivt blev der påvist splenomegali, som blev bekræftet ved en UL-skanning, der desuden viste forgrovet leverparenkym. En gastroskopi viste varicestammer i nederste del af øsofagus. Forhøjede værdier ved fibroskanning ($11,1$ kPa (referenceværdi: 3,0-6,6 kPa)) og leverbiopsi bekræftede diagnosen fibrose. En MR-angiografi viste trombose af vena portae. Ved udredning påviste man ikke øget trombose-risiko.

DISKUSSION

Den fysiologiske funktion og anatomiske placering har betydning for udvikling af hæmatologiske manifestationer ved sygdom i leveren (Tabel 1). Trombocytopeni og koagulopati ses ofte ved tidlige stadier af leversygdomme, hvorimod leukopeni og pancytopeni ses hos patienter med svær cirrose [2].

Fællesnævneren for patienterne i de to sygehistorier er portal hypertension med henholdsvis øvre gastrointestinal blødning og splenomegali, som er de hyppigste kliniske manifestationer hos børn.

TABEL 1

Årsager til hæmatologiske manifestationer ved leversygdom hos børn.

<i>Anæmi</i>
Jernmangelanæmi pga. akut eller kronisk gastrointestinal blødning
Nedsat syntese af erythropoitin (leveren varetager 10% af produktionen)
<i>Trombocytopeni</i>
Hypersplenisme med pooling/miltsekvestrering:
Nedsat produktion af trombopoitin
<i>Leukopeni</i>
Hypersplenisme med pooling/miltsekvestrering

Milten indeholder hos børn ca. en tredjedel af de cirkulerende trombocytter. Denne pooling øges ved splenomegali, hvilket fører til trombocytopeni og senere også leukopeni (hypersplenisme).

Drengen i sygehistorie I havde påvirkning af alle tre cellerækker ved sygdomsdebut af PSC. Cytopenierne kan skyldes henholdsvis hypersplenisme og blødningsanæmi pga. epistaxis.

PSC minder, specielt hos børn, om autoimmun hepatitis, men er primært lokaliseret til galdevejene. Diagnosen stilles på baggrund af MRCP, biokemiske undersøgelser (levertransaminaser, immunglobulin G, positiv GLM/ANA) og histologi [3].

Pigen i sygehistorie II var igennem syv år blevet fulgt under diagnosen ITP. ITP skyldes en immunbettinget trombocytdestruktion i det retikuloendoteliale system [4]. Diagnosen ITP hviler på udelukkelse af andre årsager til trombocytopeni, og splenomegali er ikke karakteristisk for ITP. Splenomegali, trombocytopeni og lave koagulationsfaktorer førte til mistanke om portal hypertension.

Debutsymptomer hos børn med portal venetrombose er hos 53% øvre gastrointestinal blødning og hos 36% splenomegali [5]. Over halvdelen af børnene havde på diagnosetidspunktet trombocytopeni.

Portal hypertension skal have i mente hos alle børn med større gastrointestinal blødning, ved splenomegali af ukendt årsag og som differentialdiagnose hos børn med kronisk ITP. Normale ALAT-værdier udelukker ikke alvorlig leversygdom.

SUMMARY

Anna Ulrika Caverius, Marianne Hørby Jørgensen, Birgitte Lausen & Marianne Olsen:

Children can present with liver disease without elevation of liver-specific enzymes

Ugeskr Læger 2015;177:V05150391

In children, liver diseases are rarely suspected without elevated levels of liver transaminases. We describe two cases of portal hypertension of children who presented with gastrointestinal bleeding, splenomegaly and cytopenia. Both cases had normal levels of liver transaminases; thus haematological conditions initially were suspected. An elevated alanine aminotransferase level should always lead to further examination to detect liver diseases in early stages, in order to limit development of cirrhosis.

KORRESPONDANCE: Anna Ulrika Caverius.

E-mail: ulrika.caverius@gmail.com

ANTAGET: 31. august 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 16. november 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Jørgensen MH, Christensen VB, Clemmesen O. Forhøjet alaninaminotransferase hos en fireårig pige som tidligt tegn på autoimmun hepatitis. *Ugeskr Læger* 2014;176:V04130265.
2. Marks PW. Hematologic manifestations of liver disease. *Semin Hematol* 2013;50:216-21.
3. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:158-64.
4. Kjærsgaard M, Edslev PW, Rosthøj S. Epidemiologi, sygdomspræsentation og forløb af idiopatisk trombocytopenisk purpura hos børn i Danmark 1998-2000. *Ugeskr Læger* 2008;170:1922-6.
5. Ferri PM, Ferreira AR, Fagundes ED et al. Portal vein thrombosis in children and adolescents: 20 years experience of a pediatric hepatology reference center. *Arq Gastroenterol* 2012;49:69-76.