

# Graviditetsutlöst leversvikt

## Obstetriska aspekter

Gunilla Ajne

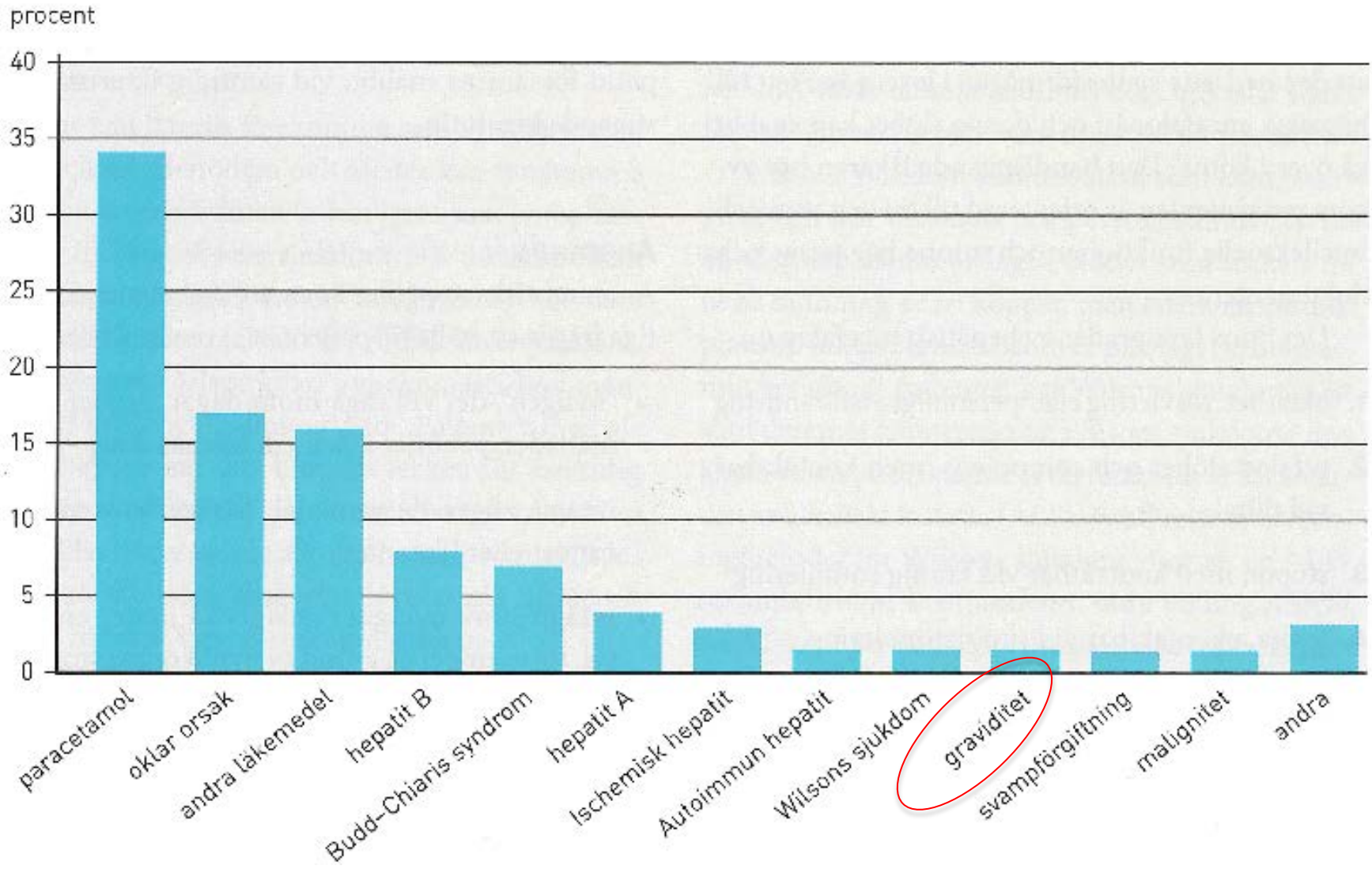
Kvinnokliniken, KS

SFOAI 2015

# Orsaker akut leversvikt

**BILD 51.1.** Orsaker till akut leversvikt på universitetssjukhusen i Sverige 1994–2003.

(Översatt till svenska från Wei m.fl. *J Intern Med* 2007; 262: 393–401)



# Akut leversvikt inom obstetrik:

- HELLP-syndromet
- Akut fettlever under graviditet (AFLP)

Akut leversvikt:

plötslig leverpåverkan med koagulopati, INR > 1.5, tidigare frisk, encefalopati

Tillstånd som råkar sammanfalla med graviditet:

- Levervenstrombos (Budd-Chiari)
- Akut hepatit A,B,C,E
- Akut leversvikt pålagrad kronisk leversjukdom
- Primär herpes
- CMV, VZV, parvovirus
- Läkemedel, droger

# HemolysElevatedLiverenzymesLowPlatelet

## HELLP

1. Hemolys: haptoglobin <0,25
2. ASAT eller ALAT  $\geq 1,2$   $\mu\text{kat/L}$
3. Tpk <100 x 10<sup>9</sup>/L

Incidens 0.5-0.9%

5-10 % av preeklampsipatienter.

50 % har svår preeklampsi.

15 % saknar hypertoni vid debut.

15 % har ingen/obetydlig proteinuri.

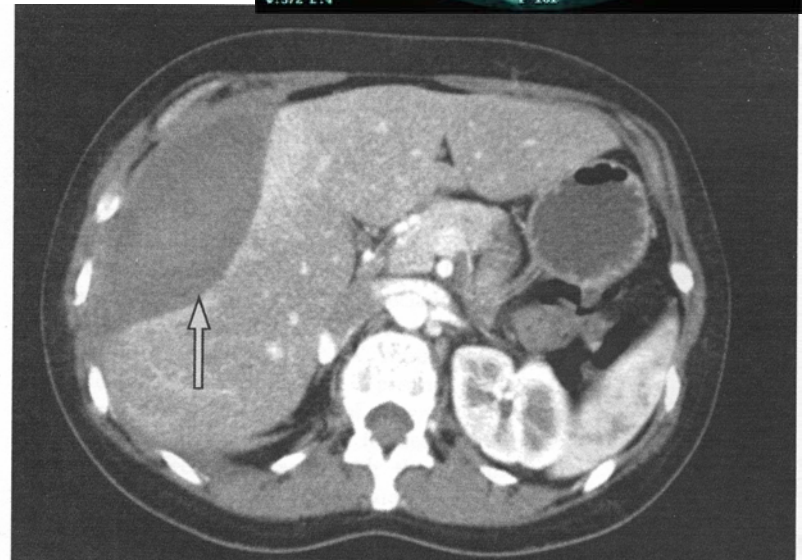
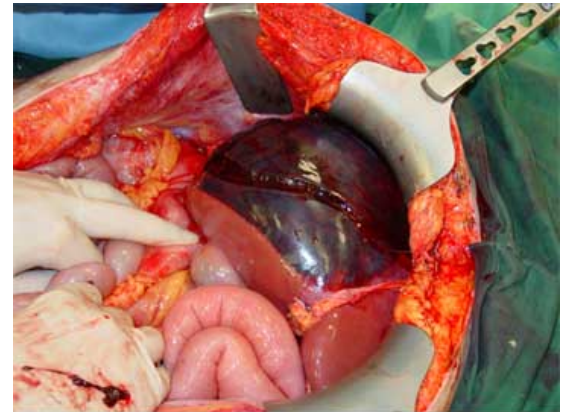
35-85 % har svår epigastralgi/övre buksmärta.

> 25 % debuterar post partum.

*...leversvikt pga HELLP ser vi – eller inser vi – obstetriker först post partum...*

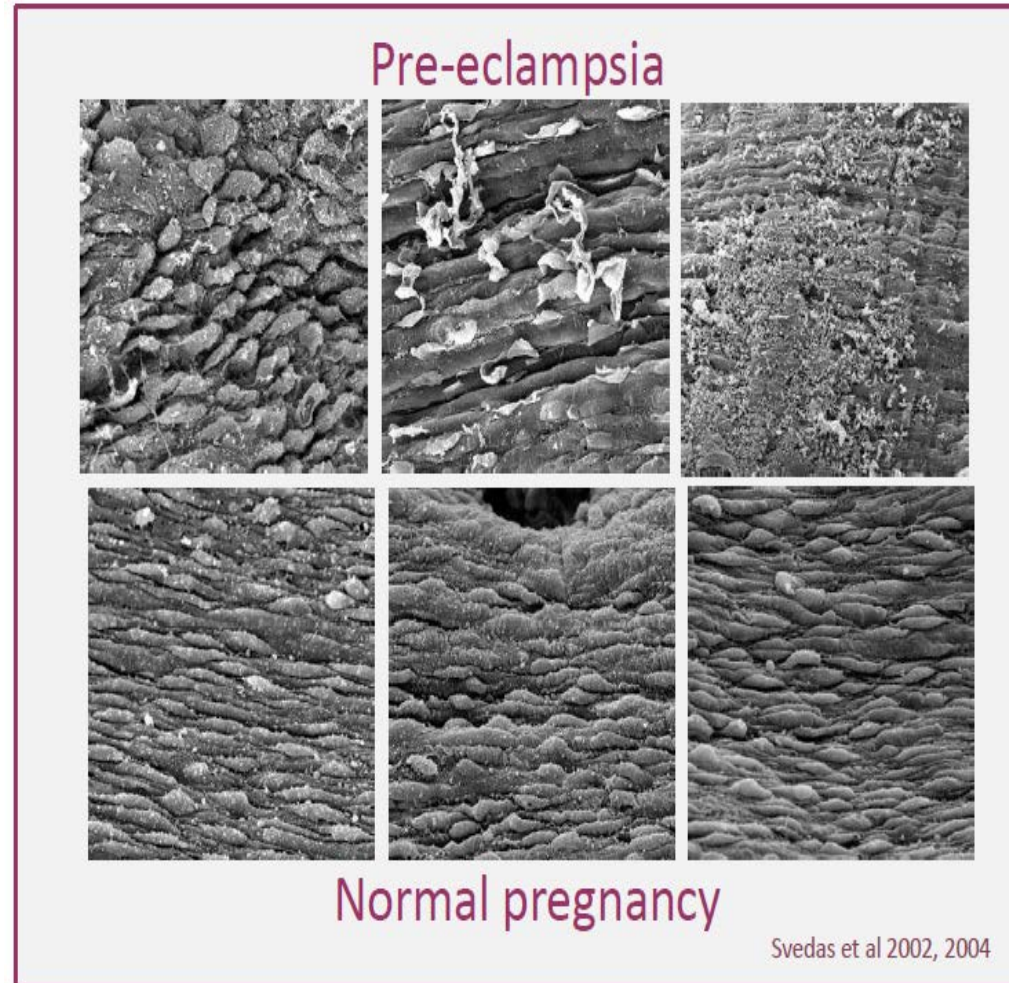
# HELLP - leverkomplikationer

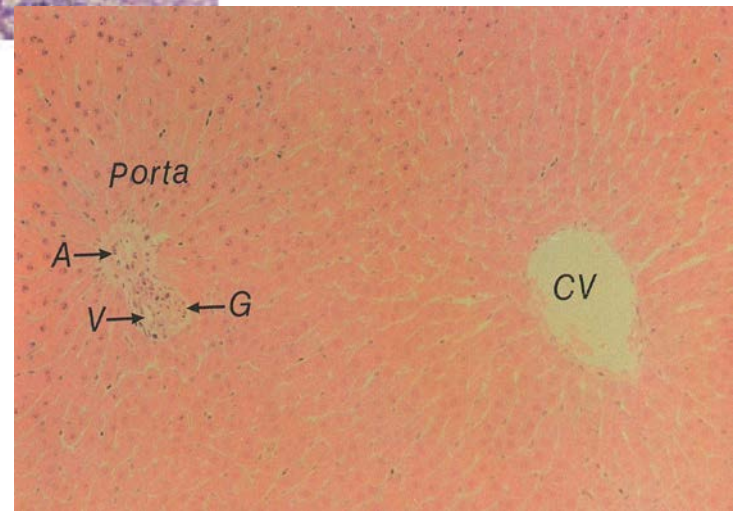
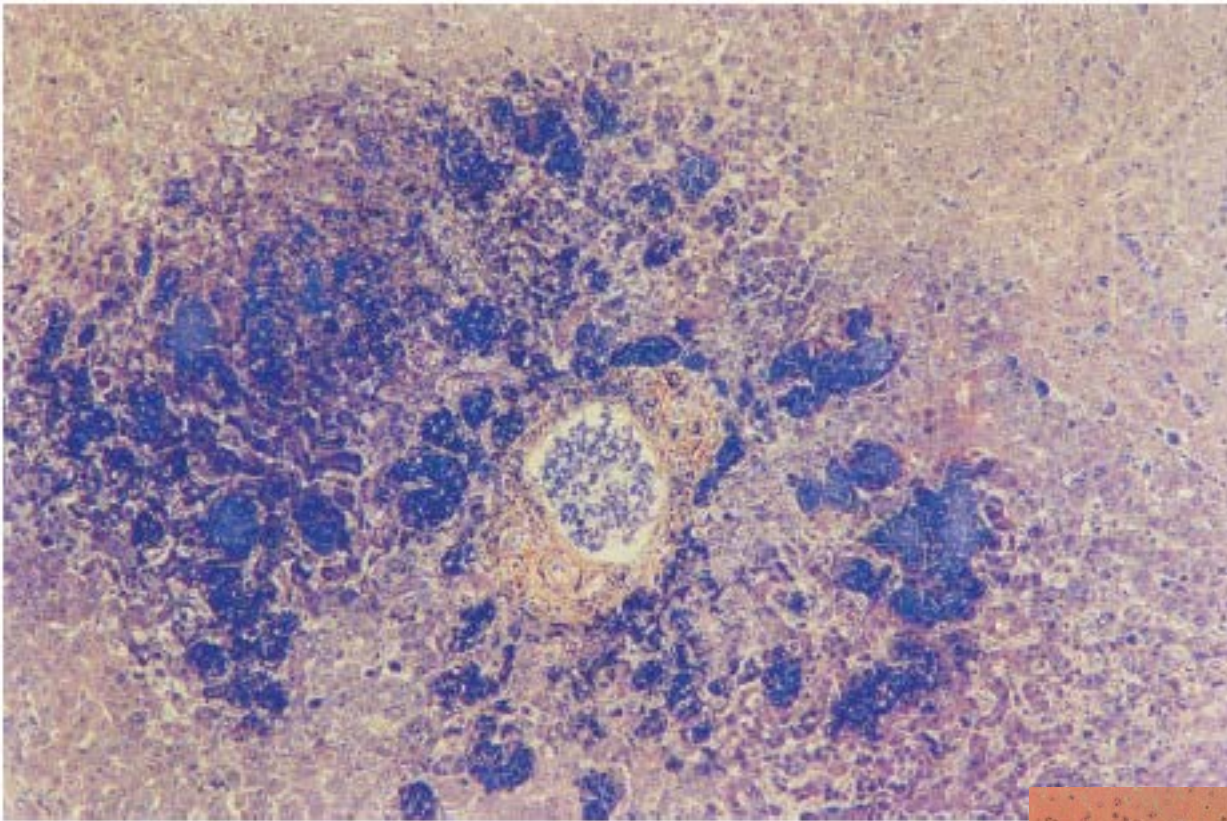
- Leverblödning (5 % ?)
- Levruptur (1-2 % ?)
- Leversvikt (1-2 %)
- Irreversibel leversvikt – ovanligt!
- DIC (5-50 %)
- Maternell mortalitet: 1-4 %
- Perinatal mortalitet: 5-35 %.



# HELLP

1. Microangiopatisk hemolytisk anemi
2. Periportal, fokal nekros i levern. Ev. i kombination med blödning
3. Ökad trombocytkonsumtion /destruktion





## Changes in organ blood flow during pregnancy (ml/min)

Site	Non-pregnant	Pregnant
<b>Kidney</b>	500	<b>900</b>
<b>Uterus</b>	60	<b>500</b>
<b>Skin</b>	500	<b>1000</b>
Skeletal muscle	750	750
Liver	1700	1700
Cerebral	750	750
Breast	Unknown	Unknown
Myocardium	250	Unknown
Other organs	600	Unknown



# HELLP på förlossningen – hur sjuk är pat egentligen? I början av tidsaxeln kan det vara svårt att veta



1. Förlös
2. Prover
3. Följ vitalparametrar

MEWS (modified early warning score)							
Poäng	3	2	1	0	1	2	3
Respiration, andetag/min	>30	<9		9–14	15–20	21–29	≥30
Puls, slag/min	>130	<40	41–50	51–100	101–110	111–129	≥130
Systoliskt blodtryck, mm Hg	≤70	71–80	81–100	101–199		≥200	
Temperatur, °C		<35,0	35,1–36,0	36,1–38,0	38,1–38,5	>38,5	
CNS, medvetandegrad			Nyttillkommen förvirring	Vaken, adekvat	Slö, reagerar på tilltal	Reagerar på smärta	Reagerar inte
Urin, ml/h	0	<20	<35		>200		

MOEWS *Carle et al, UK 2013*

	3	2	1	0	1	2	3
Systolic blood pressure (mmHg)	< 80	80–89		90–139	140–149	150–159	≥ 160
Diastolic blood pressure (mmHg)				< 90	90–99	100–109	≥ 110
Respiratory rate (min <sup>-1</sup> )	< 10			10–17	18–24	25–29	≥ 30
Heart rate (min <sup>-1</sup> )	< 60			60–110		111–149	≥ 150
% O <sub>2</sub> required to maintain SpO <sub>2</sub> ≥ 96%				Room air	24–39%		≥ 40%
Temperature (°C)	< 34.0		34.0–35.0	35.1–37.9	38.0–38.9		≥ 39
Conscious level				Alert*			Not alert†

MOEWS bättre än MEWS?

## Fall 1

26 år, 2 para (PN x 2)

- 39+3 snabbt påkommen epigastriesmärta. Påverkad.
- IUGR -28%
- Bltr 140/110
- Asat 8
- Alat 6
- Tpk 90
- INR 0.8 (lab.analys osäker. Snabb koag?)
- Haptoglobin <0.1
- Fibrinogen 5.2
- dU-Alb – ej utfört
- Krea 58
  
- Induktion, snabbt förlopp, Mg-inf.

## Fall 2

## Fall 1

26 år, 2 para (PN x 2)

- 39+3 snabbt påkommen epigastrismärta. Påverkad.
  - IUGR -28%
  - Bltr 140/110
  - Asat 8
  - Alat 6
  - Tpk 90
  - INR 0.8 (lab ? Snabb koag?)
  - Haptoglobin <0.1
  - Fibrinogen 5.2
  - dU-Alb ?
  - Krea 58
- Induktion, snabbt förlopp, Mg-inf.

## Fall 2

25 år, 0 para

- 30+, HV, ögonflimmer, svullen. Bltr 160/100, 3+ protein u-sticka
  - Inlagd länsdelssjukhus, prover ua. Betapred för fetal lungmognad.
  - Bltr 160/100
  - Asat ua
  - Alat ua
  - Tpk ua
  - INR 0.8
  - Haptoglobin ua
  - Fibrinogen ua
  - dU-Alb ca 3g
  - Krea ua
- Efter 36h svår epigastrismärta. Prover enl. ovan. Sectio, blödning 300 ml. Mg-inf.

## Fall 1

### 12-20 h postpartum:

- Prover var 4:e timme från partus
- Öm över palpabelt förstorad lever, makrohematuri

Prover 4 h p.p:

- Asat 56
- Alat 31
- Tpk 28
- INR 1.2
- Haptoglobin <0.1
- Fibrinogen 1.9
- Krea 66
- Bltr ok på beh
- IVA
- CT-buk : leverödem, ingen ruptur
- Tryck ej på uterus, lever. Ge extra Syntocinon v.b.
- E-konc-plasma-trc 2:2:2

2013-08-14, 17:08:22  
46963913 01  
Series: 3  
Bild-id: 155  
Bild 155 av 665  
Bords pos: -74,3  
F: STANDARD  
99 ml iomer 400



## Fall 1

12-20 h postpartum:

- Prover var 4:e timme
- Öm över palpabelt förstorad lever, makrohematuri
- Asat 56
- Alat 31
- Tpk 28
- INR 1.2
- Haptoglobin <0.1
- Fibrinogen 1.9
- Krea 66
- Bltr ok på beh
- IVA
- CT-buk : leverödem, ingen ruptur
- Tryck ej på uterus, lever. Ge extra Syntocinon v.b.
- E-konc-plasma-trc 2:2:2

## Fall 2

12-20 h postpartum:

12 h p.p tas första proverna

- Asat 160
- Alat 110
- Tpk 26
- INR 2.7 -> *akut leversvikt?*
- Haptoglobin <0.1
- Fibrinogen 1
- oliguri
- Bltr ok på beh
- Ulj-buk: nedsatt flöde i v.porta
- DT-buk: lever ua, ingen ascites
- Kliniskt påv., medvetandesänkt
- Anuri
- Flytt till regionsjukhus, njurdialys, E-konc/plasma/fibrinogen/trc/AT-III

## Fall 1

## Fall 2

### 20-30 h postpartum:

- IVA. Mentalt klar.
- Fortsatt öm över palpabelt förstorad lever
- Asat 110
- Alat 45
- Tpk 40
- INR 1.4
- Haptoglobin <0.1
- Fibrinogen 2.0
- Krea 57
- Bltr ok på beh
  
- Vaginal blödning 1300 ml på 12h.  
Hematuri upphört
- Fibrinogen, Cyklokapron
- 1 E-konc

## Fall 1

20-30 h postpartum:

- IVA. Mentalt klar.
- Fortsatt öm över palpabelt förstorad lever
- Asat 110
- Alat 45
- Tpk 40
- INR 1.4
- Haptoglobin <0.1
- Fibrinogen 2.0
- Krea 57
- Bltr ok på beh
  
- Vaginal blödning 1300 på 12h.  
Hematuri upphört
- Fibrinogen, Cyklokapron
- 1 E-konc

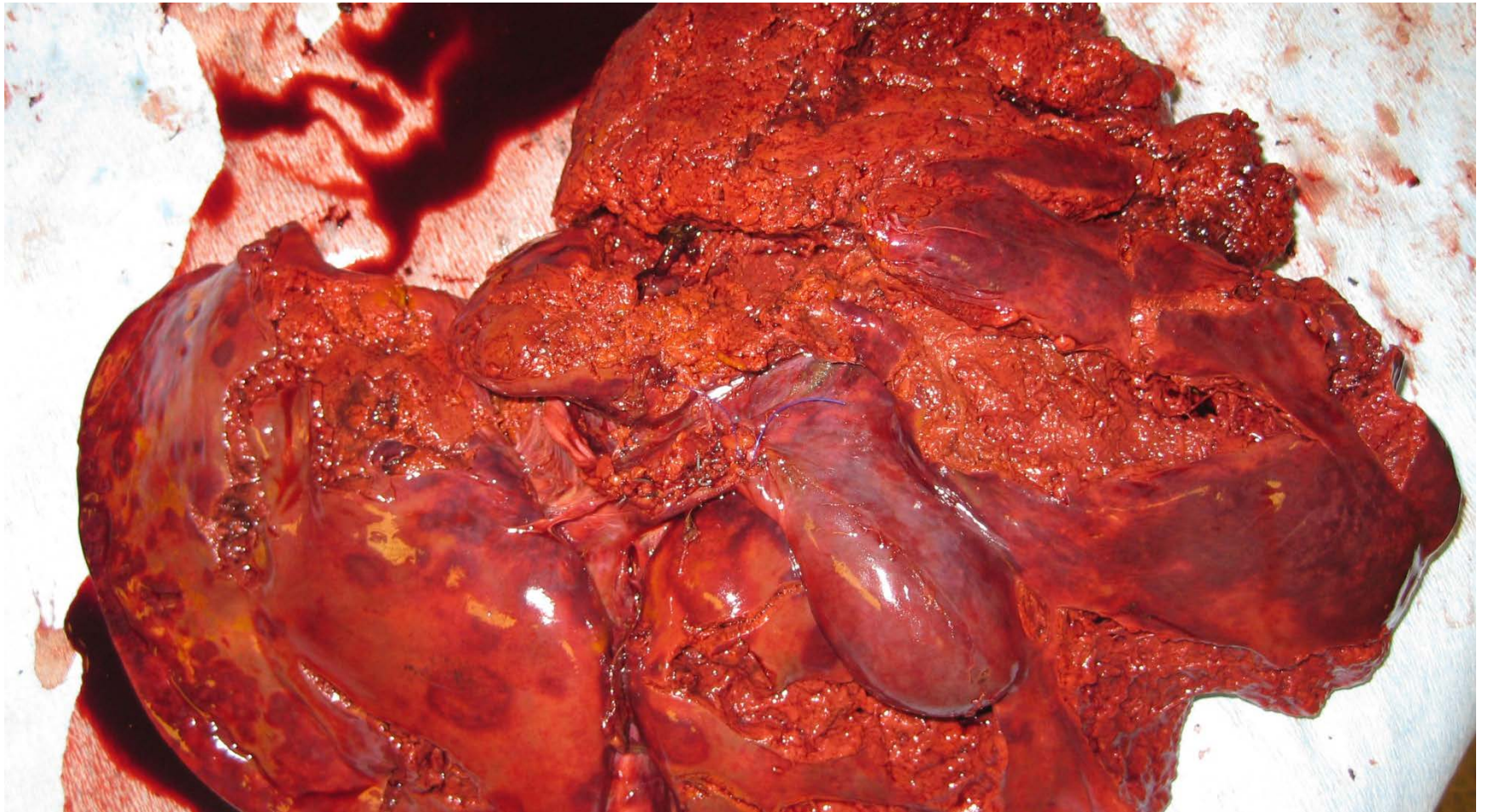
## Fall 2

20-30 h postpartum:

Somnolent, anuri, ikterisk  
Inga blödningssymtom

- Asat >400
- Alat >400
- Bili 300
- Tpk 47
- INR 3.2
- Haptoglobin <0.1
- Fibrinogen ej mätbart
  
- Ulj-buk: upphävt flöde i v.porta  
intra- + extrahepatiskt. Ingen  
trombos eller fettinlagring ses.
- Flytt till regionsjukhus med  
levercentrum

## Fall 2: Liver-tx 72 h postpartum



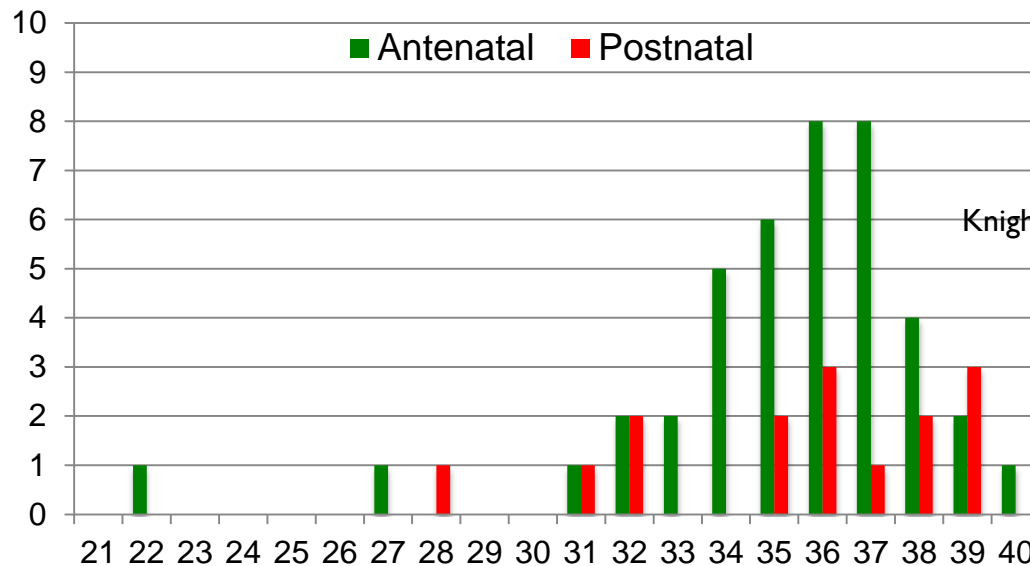
# Går det att lära sig något....

## Till obstetrikern

- Det gäller att hänga med .....
- Medvetandepåverkan
- Grad av koagulationspåverkan
- Rätt vårdnivå.
- Prover var 4-6:e h initialt
- Diff.diagnoser som är behandlingsbara?

# Acute Fatty Liver of Pregnancy

- Ca 5/100.000 förl.
- 85% debuterar med illamående, kräkningar, övre buksmärta med tecken på leverpåverkan



Knight M et al. Gut. 2008;57:951-6.

# AFLP – Diagnos

Predisponerande faktorer: PE 20%, tvillinggraviditet

>6 av 14 kriterier enl nedan + annan förklaring saknas (Swansea's kriterier för AFLP)

## Klinisk:

Kräkningar  
Buksmärtor  
Polydipsi/polyuri  
Encefalopati

## Biokemi:

↑ ASAT/ALAT (måttlig-svår)  
Bilirubin  
Leukocyter ( $>11 \times 10^9/L$ )  
Ammoniak  
Kreatinin  
Urat  
PK/APTT

## Imaging/Biopsi:

Ascites eller ljus lever  
vid ultraljud (30%)  
(Microvesikulär steatos  
vid leverbiopsi)

**UTFÖR EJ BIOPSI!**

↓ Glucos (<4 mmol)

Hypertoni / proteinuri / hemolys /  
trombocytopeni finns ej med i kriterie-  
kaskaden

## Hur ska man veta?

### 57 AFLP in the UK Obstetric Surveillance System:

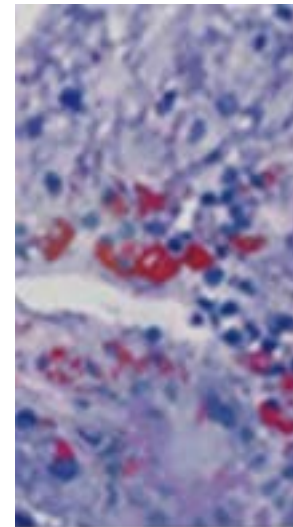
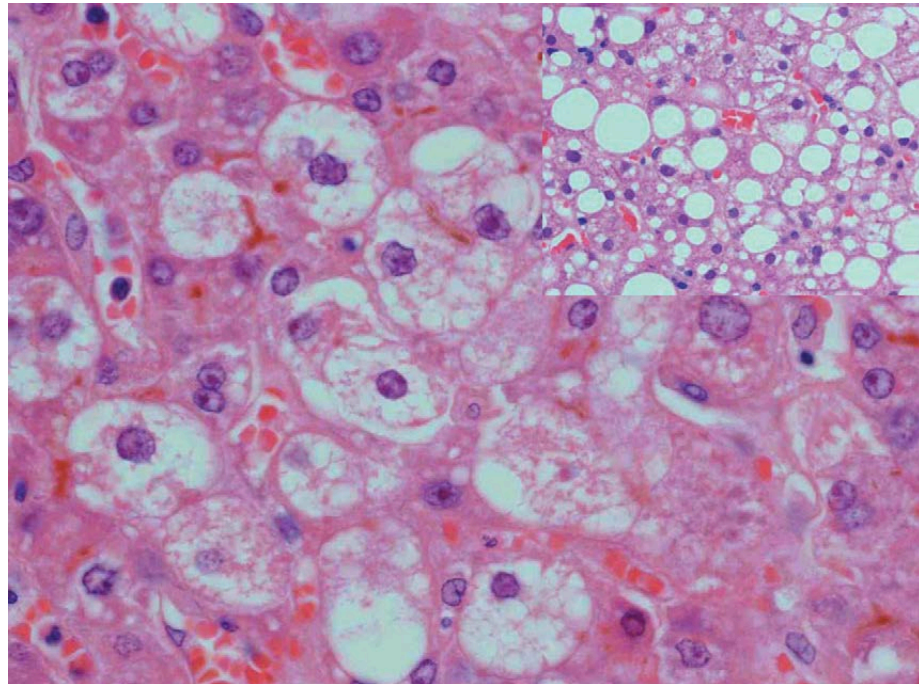
- transaminas- + bilirubin-stegring 100%
- Leukocytos (95%)
- Hypoglucemi (80%)
- 50% koagulopati utan trombocytopeni = syntesdefekt i levern
- 25% hade leverförändring enl ul (gör ej biopsi)
- 20% PE
- Äldre förstföderskor
- 20% duplex

## 57 AFLP in the UK Obstetric Surveillance System...

- 65% krävde IVA-vård
- 1 maternellt dödsfall
- Perinatal mortalitet 12%
  
- Komplikationer: pancreatit, njursvikt, lungödem, eklampsi, multiorgansvikt

Handläggning: 1. medveten om att tillståndet finns  
2. förlös  
3. understödjande intensivvård

# Leversteatos



# Etiologi???

Oklart

Enzymdefekt för oxidation av långa fettsyror?

eller: "liver over-load"?

LCHAD-defekt:

Defekt enzym för fettsyreoxidation

Test för mutationen finns

Barn till AFLP-pat testas

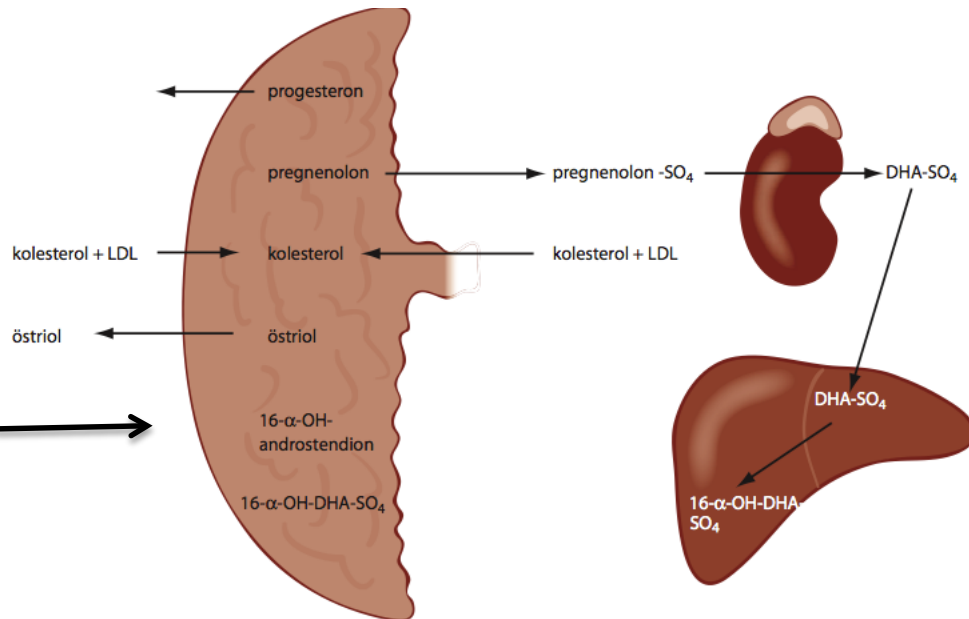
(ingår i PKU from 2011)

25% recurrens om pos fynd?

Moder

Placenta

Foster

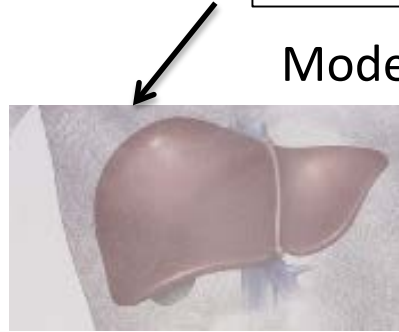
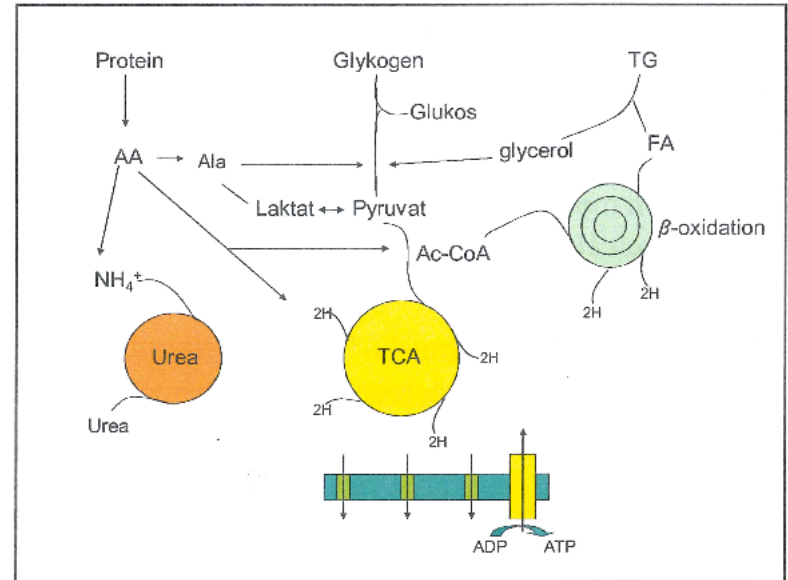


↑ Glukosomsättning  
Lipolys, FAO

# Etiologi???

eller: "liver over-load"?

HCS, lipas, laktogen, leptin, PGH, Ö + P ?

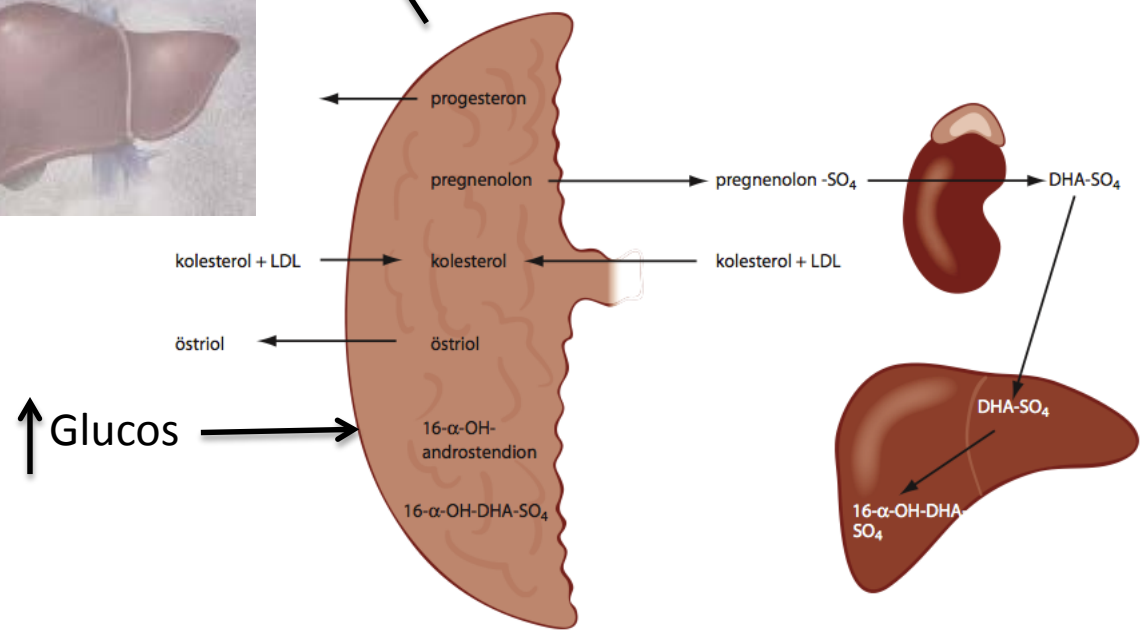


Moder

Placenta

Foster

↑ Glukosomsättning  
 ↓ Lipolys, FAO  
 ↓ Mättat enzymsteg  
 ↓ Steatos, leversvikt



# HELLP eller AFLP?

## HELLP

- Hypertoni, proteinuri
- Hemolys, anemi
- Lägre trc
- Nekroser, blödningar i levern – primärt vaskulärt/endotel-orsakat

## AFLP

- GI-symtom
- Ikterus, hypoglukemi
- Koagulationsrubbing utan påtagligt låga trc (nedsatt leversyntes av koag.faktorer?)
- Oftare markant stegrad kreatinin
- Fettinlagring i lever/hepatocyter – primär hepatocytdysfunktion?

35 år, 1 para, tid. frisk. Nu duplex v.38+

- Söker akut pga 1 v med illamående, trötthet, allmän sjukdomskänsla, molvärk övre buk, ljus avföring, mörk urin. Inget misstänkt matintag/läkemedel.
- Status: Ikterus, BT 120/85, 0 prot.uri, cirkul stabil, mentalt klar. God diures.

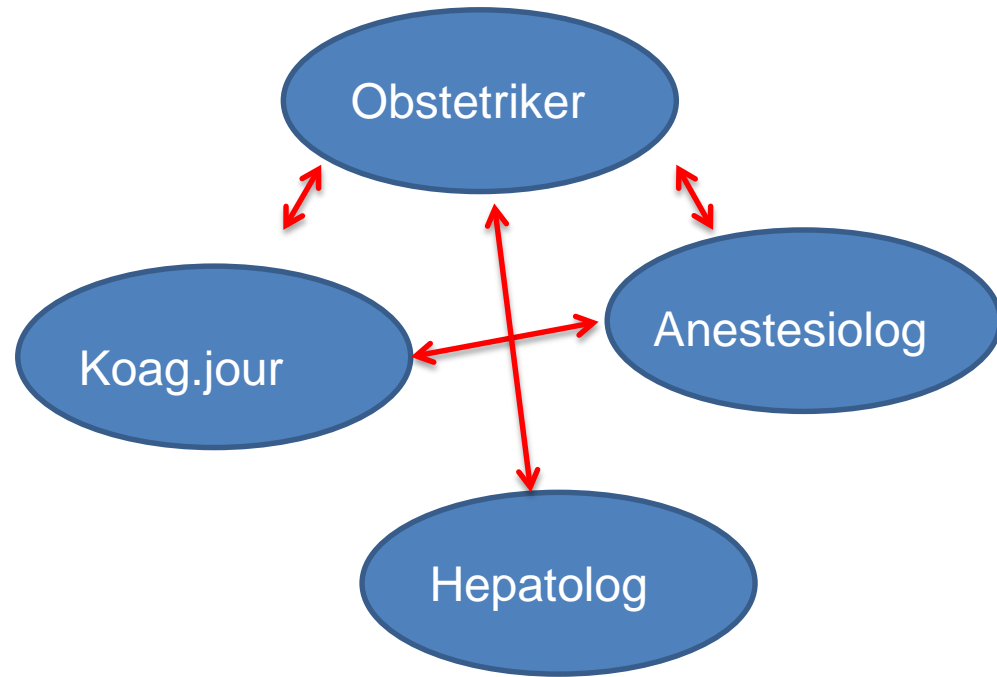
INR 2.4  
APT 107  
Trc 120  
Haptoglobin <0.1  
Fibrinogen 0.3  
AT 0.33  
Hb 126

Bilirubin 150  
AST/ALT 2.5/1.5  
Krea 210  
B-glukos 2-4  
Urat 517  
Ammoniak 47  
Lpk 12

# Bekymmer....

- Svår koagulopati. Leverutlöst? = syntesdefekt
- Inga spontana slemhinneblödningar - bra
- Njurpåverkan – mindre bekymmer
- Troligen AFLP (prov för diff.diagnoser tas parallellt)
- Måste förlösas om tillståndet ska gå i regress. Kommer att blöda.
- Samarbete IVA/obstetriker/koag.jour/hepatolog

- IVA. Substitueras under 4 h.  
”Optimerat koagulationsfönster innan sectio”
- Fibrinogen 6g
- 2 plasma
- K-vit 10 mg i.v.
- Protrombin-komplex-koncentrat 1500E
- Infusion 10% glucos



Preop:

INR 1.6

APT 98

Fibrinogen 1.4

Tpk 98

Krea 195

## Sectio

- Blöder 9 l, hysterectomi, bukdrän (E-konc 4000 ml, Plasma 4000ml, Trc 1400 ml, Fibrinogen 2 g, 2g

Cyklo)

- IVA, respirator

- Stabil 24 h.

- Ulj lever ua.

- Dränläckage, seröst: ca 150 ml/h

- Fibrinogen 2g, 2 E-konc, 2

plasma , AT-III 2000 E

Mål: Fibrinogen >2

Hb >90

# 24-48 h postpartum...

- Cirkulatorisk svikt trots försök till optimerad koagulation. Konsumerar E-konc.
- DT-angio: pågående blödning i bäckenet + ascites.
- Reop: – 5 l blödning + mkt ascites. Kunde bilda koagel.  
(6 E-konc, 2 plasma, 1 trc, Fibrinogen 2-4 g, Cyklokapron)
- Cirkul stabil efter reop. Fortsatt substitution:  
målvärde:        Fibrinogen >2.5-3  
                      Hb > 90
- Fortsatt rikligt med ascites. Avtog på 2 v. Återställd.  
Diff.diagnoser negativa.



# Graviditetsinducerad svår leversjukdom

## Samarbete multidisciplinärt

