

University of Groningen

Een patiënte met leverfalen en pseudocirrose

Hoogland, Petra; Duiker, Evelien W; Pennings, Jan P; de Meijer, Vincent E; Blokzijl, Hans

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2022

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Hoogland, P., Duiker, E. W., Pennings, J. P., de Meijer, V. E., & Blokzijl, H. (2022). Een patiënte met leverfalen en pseudocirrose. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 166, Artikel D5946.
<https://www.ntvg.nl/artikelen/een-patiënte-met-leverfalen-en-pseudocirrose>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Een patiënte met leverfalen en pseudocirrose

Petra Hoogland, Evelien W. Duiker, Jan P. Pennings, Vincent E. de Meijer en Hans Blokzijl

Samenvatting

Achtergrond

Acuut-op-chronisch leverfalen wordt gekenmerkt door acute, ernstige verslechtering van de leverfunctie bij patiënten met pre-existente cirrose, gerelateerd aan een uitlokkende factor. Dat klinische beeld kan soms het gevolg zijn van een andere aandoening die niet primair de lever treft.

Casus

Een 65-jarige vrouw, bekend met cirrose, werd overgeplaatst naar ons transplantatiecentrum vanwege het beeld van acuut-op-chronisch leverfalen. Vanwege haar voorgeschiedenis van mammacarcinoom, onverwacht afwijkende laboratoriumuitslagen en een fenotype dat niet geheel bij de diagnose paste, verrichtten we een leverbiopsie. Het bioptoonde diffuse metastasering van mammacarcinoom. Eerder beeldvormend onderzoek had kenmerken van cirrose laten zien, zonder aanwijzingen voor maligniteit; dit misleidende beeld wordt pseudocirrose genoemd.

Conclusie

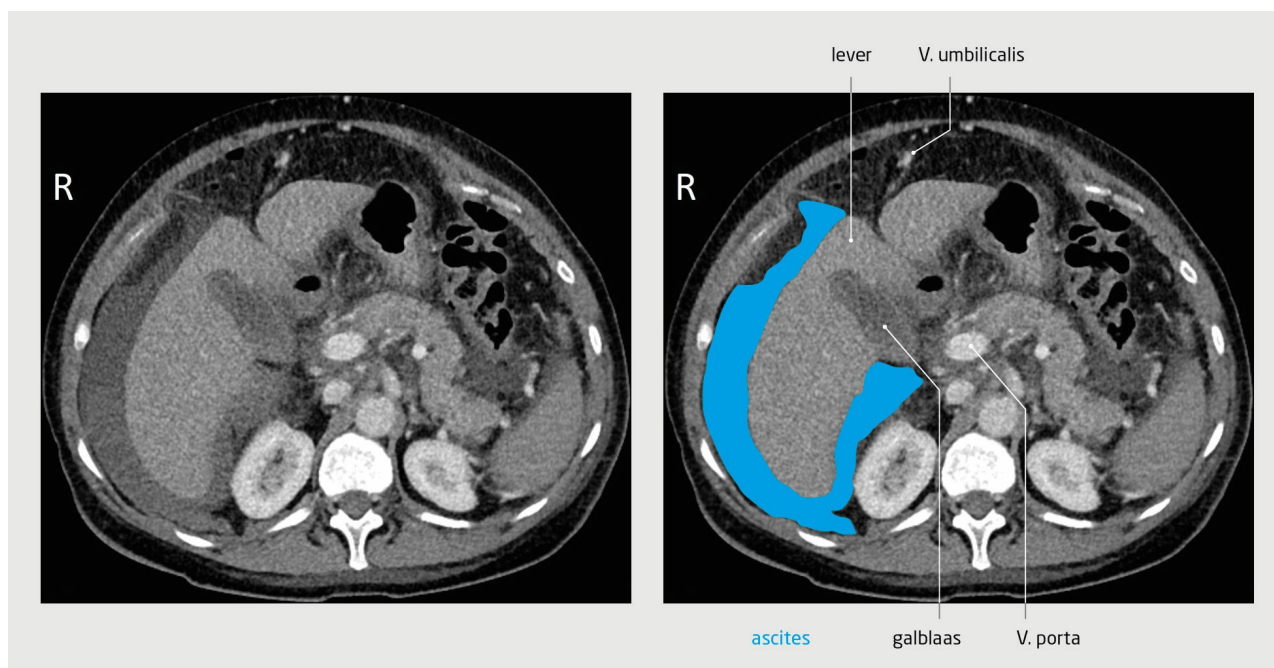
Een diffuus hepatogeen gemetastaseerde maligniteit kan lijken op gedecompenseerde cirrose en acuut-op-chronisch leverfalen, zowel in presentatie als bij beeldvormend onderzoek. Levertransplantatie is bij acuut-op-chronisch leverfalen soms de enige levensreddende behandeling, maar is gecontra-indiceerd bij maligniteit. Om een gegronde indicatie voor levertransplantatie te verkrijgen moet een leverbiopsie worden overwogen, ook in spoedsituaties.

Inleiding

Acuut-op-chronisch leverfalen betreft een snelle verslechtering van de leverfunctie bij pre-existente cirrose, uitgelokt door een acute complicatie. Wanneer dit niet tijdig onderkend en behandeld wordt, kan dit leiden tot orgaanfalen, waarbij alleen levertransplantatie als levensreddende behandeling resteert. We beschrijven een casus van een patiënte met een klinisch beeld dat leek op acuut-op-chronisch leverfalen, maar die uiteindelijk geen primaire leverziekte bleek te hebben.

Ziektegeschiedenis

Patiënte, een 65-jarige vrouw met diabetes mellitus type 2, had 12 jaar geleden vanwege een ductaal mammacarcinoom (pT2N1a(sn), ER+/PR+/HER2-) een lumpectomie en schildwachtklierprocedure ondergaan, gevolgd door adjuvante chemoradiatie en hormoontherapie. 3 maanden geleden was bij haar cirrose vastgesteld nadat zij icterus, perifere oedemen en ascites had ontwikkeld. Er was een meerfasen-CT-scan met contrast verricht waarop een irregulair leveroppervlak werd gezien, passend bij cirrose. Ook waren er aanwijzingen voor portale hypertensie, waaronder collateraalvorming en ascites (figuur 1); bij punctie was de serum-ascites-albuminegradiënt hoger dan 11 g/l. Er werd geconcludeerd dat er sprake was van gedecompenseerde cirrose, waarschijnlijk secundair aan niet-alcoholische leververvetting (NAFLD) bij diabetes mellitus. Mogelijk speelde alcoholgebruik ook een rol – de patiënte dronk sinds jaren dagelijks 2-3 eenheden alcohol. Sinds de diagnose gebruikte zij geen alcohol meer. Ze werd behandeld met een lage dosering diuretica.



Figuur 1
Tekenen van levercirrose op de CT-scan van de patiënte

Axiale CT-scan van de bovenbuik in de portaal-veneuze fase. De lever heeft een enigszins hobbelige contour en is omringd door ascites. De V. umbilicalis is gevuld met contrast, wat wijst op revascularisatie van deze vene.

De patiënte werd 3 maanden na de diagnose 'cirrose door NAFLD' opgenomen vanwege progressieve oedemen en ascites ondanks gebruik van diuretica, toename van icterus en algehele achteruitgang. Uit het laboratoriumonderzoek bleek dat de lever- en nierfunctie waren verslechterd (tabel).

bepaling	uitslag			
	bij opname (dag 1)	bij overplaatsing (dag 8)	dag van lever- biopsie (dag 9)	referentiewaarde
trombocyten	100	40	23	150-400 x 10 ⁹ /l
CRP	31	44	33	< 5 mg/l
natrium	115	114	119	135-145 mmol/l
kreatinine	59	76	94	50-90 µmol/l
ASAT	511	425	420	< 31 U/l
ALAT	330	258	255	< 34 U/l
alkalische fosfatase	624	915	930	< 98 U/l
γ-GT	432	466	301	< 38 U/l
totaal bilirubine	83	95	82	< 17 µmol/l
albumine	26	26	31	35-50 g/l
INR	1,9	2,2	2,8	0,9-1,1
ammoniak	-	166	132	15-45 µmol/l
CA-15.3	-	-	777	0-30 kU/l

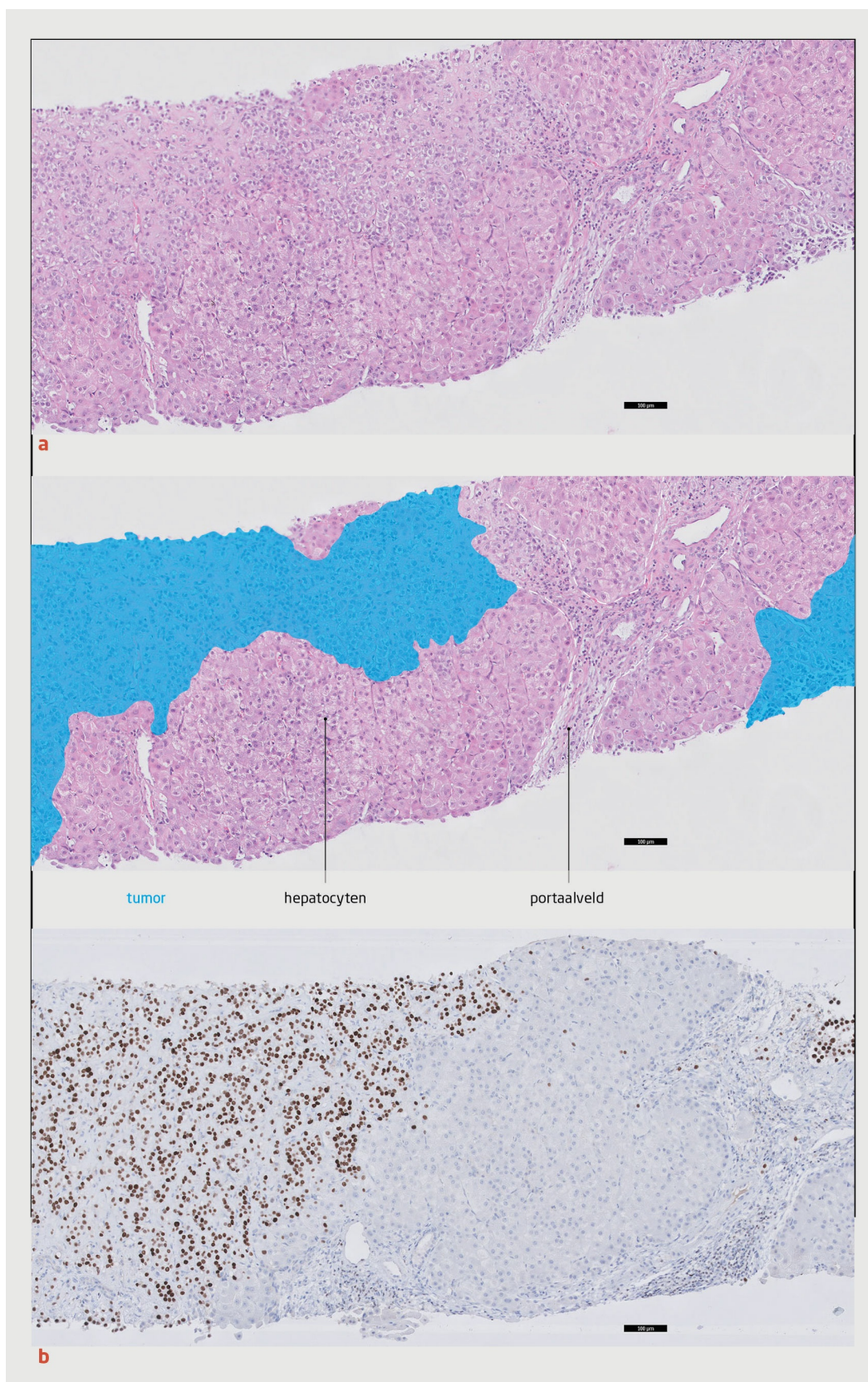
Tabel
Laboratoriumuitslagen

Voor de bepalingen werd bloed afgenomen bij opname in een ander ziekenhuis, bij overplaatsing naar ons ziekenhuis en op de dag van leverbiopsie

Een duidelijk uitlokkend moment werd niet gevonden. Gezien haar voorgeschiedenis van mammacarcinoom werd uitgebreid aanvullend beeldvormend onderzoek verricht (MRI, CT en full-body PET-scan), maar dit gaf geen aanwijzingen voor een recidief mammacarcinoom. Ondanks maximale ondersteunende behandelingen verslechterde de conditie van de patiënte, met achteruitgang van de leverwaarden en de nierfunctie. Ook ontwikkelde zij hepatische encefalopathie. Er werd geconcludeerd dat er sprake was van acuut-op-chronisch leverfalen conform de EASL-CLIF-criteria.¹ Daarop werd de patiënte overgeplaatst naar ons

transplantatiecentrum ter beoordeling voor levertransplantatie

Wij twijfelden over de diagnose 'cirrose door NAFLD' omdat patiënte een stabiele BMI had van 23 kg/m² en de diabetes goed gereguleerd was met alleen metformine, zonder andere metabole complicaties. De huisarts kon bevestigen dat er nooit sprake was geweest van problematisch alcoholgebruik en dat patiënte sinds 3 maanden in het geheel geen alcohol meer gebruikte. Bij laboratoriumonderzoek viel een discrepant verhoogde waarde van het alkalisch fosfatase op. Bepaling van de iso-enzymen toonde aan dat het om een verhoogde botfractie ging. Ook bleek de waarde van de biomarker CA-15.3 verhoogd te zijn (zie de tabel). Door deze bevindingen dachten wij aan een ossaal gemetastaseerd mammacarcinoom met mogelijk hepatogene metastasen, hoewel deze niet gezien waren bij het beeldvormend onderzoek. We verrichtten een leverbiopsie, waarmee het vermoeden van hepatogeen gemetastaseerd mammacarcinoom werd bevestigd (figuur 2). Hierdoor kwam de patiënte niet meer in aanmerking voor levertransplantatie. Haar toestand verslechterde snel en zij overleed 3 dagen na overplaatsing. Obductie werd niet verricht.



Figuur 2
Tumorcellen in het leverbiopt

Microscopisch beeld van het leverbiopt. (a) Hematoxyline-eosinekleuring. De hepatocyten kleuren roze, de donkere cellen zijn verdacht voor adenocarcinoom. Rechts van het midden ligt een portaalveld met infiltratie van maligne cellen. (b) Immunocytochemische kleuring op GATA3. GATA3 is een transcriptiefactor die aankleurt bij adenocarcinoom, onder andere van de mamma. Het grote aantal celkernen dat aankleurt, past bij metastasering van mammacarcinoom. De maatstreepjes geven 100 µm aan.

Cirrose ontstaat ten gevolge van progressieve fibrose en regeneratie als reactie op chronische leverschade.² De meest voorkomende oorzaken zijn NAFLD, alcoholische leverziekte, virale hepatitis, auto-immuunhepatitis en cholestatische leverziekten. Op een bepaald moment decompenseert de cirrose als gevolg van portale hypertensie en de afname van de leverfunctie, waardoor ascites, varicesbloedingen, hepatische encefalopathie en infecties kunnen ontstaan.² In dat stadium heeft de patiënt een slechte prognose. Als er geen levertransplantatie plaatsvindt, is de mediane overleving 3 tot 5 jaar.³ Het proces van decompensatie kan versneld raken door een acute complicatie, zoals een infectie of een bloeding.⁴ Er ontstaat dan acuut-op-chronisch leverfalen, waarbij er een systemische inflammatoire reactie op gang komt die kan resulteren in multi-orgaanfalen.⁵ Dit gaat gepaard met een hoge mortaliteit.³

Diagnostiek

Wanneer een uitlokkende factor tijdig behandeld wordt, kan het proces van gedecompenseerde cirrose naar acuut-op-chronisch leverfalen omkeerbaar zijn.^{1,4,5} Dit onderstreept het belang van het stellen van de juiste diagnose. Hiervoor wordt vooral gebruikgemaakt van serologisch en beeldvormend onderzoek waarmee (a) kenmerken van cirrose kunnen worden aangetoond en (b) sommige oorzaken van decompensatie in beeld kunnen worden gebracht. Geen enkel radiologisch onderzoek is echter geheel specifiek voor cirrose. Elastografie kan de diagnostiek ondersteunen, maar is onbetrouwbaar bij patiënten met ascites. De gouden standaard is een leverbiopsie.⁶ Door de stollingsstoornissen die zich voordoen bij cirrose, moet men rekening houden met een verhoogd risico op bloedingscomplicaties wanneer een leverbiopsie wordt genomen.⁶ Toch is leverbiopsie met de juiste voorzorgen wel mogelijk.

Bij onze patiënte werd uitgebreid beeldvormend onderzoek verricht, zonder dat dit aanwijzingen opleverde voor een maligniteit. De bevindingen werden geïdentificeerd als passend bij cirrose met portale hypertensie. Door het mammacarcinoom in de voorgeschiedenis van de patiënte, de afwijkende verhoging van alkalische fosfatase ten opzichte van de andere leverenzymwaarden en het fenotype van de patiënte dat niet geheel paste bij NAFLD, twijfelden wij aan de werkdiagnose. Daarom kozen we voor een leverbiopsie, ondanks het bloedingsrisico.

Bij histopathologisch onderzoek bleek dat er geen sprake was van cirrose, maar van diffuus infiltratieve metastasen van mammacarcinoom. Dit principe van 'misleidende beeldvorming' wordt in de literatuur beschreven als pseudocirrose of hepar lobatum carcinomatosum. Een van de aannames is dat fibrose ontstaat rond infiltrerende kankercellen, waardoor tractie op het leverkapsel optreedt met als gevolg een hobbelige levercontour. Verder geeft obstructie van het sinusoidale systeem portale hypertensie, waardoor ascites ontstaat.⁷ In de literatuur wordt pseudocirrose het meest beschreven bij hepatogeen gemetastaseerd mammacarcinoom, al dan niet behandeld met chemotherapie, en in mindere mate bij andere maligniteiten die hepatogeen metastaseren.⁷⁻⁹

Behandeling

De primaire behandeling van gedecompenseerde cirrose en acuut of acuut-op-chronisch leverfalen is gericht op de uitlokkende factor. Wanneer de patiënt niet tijdig behandeld wordt, kan orgaanfalen ontstaan, waarbij levertransplantatie als enige levensreddende behandeling resteert. Een levertransplantatie is een operatie met een aanzienlijk complicatierisico en veel implicaties voor het leven van de patiënt. Mede gezien de donorschaaarste zal er altijd goed moeten worden overwogen of de mogelijke winst van een transplantatie opweegt tegen de risico's. Aangezien de prognose van gemetastaseerde maligniteit over het algemeen beperkt is met een hoog risico op een recidief, is levertransplantatie hierbij vrijwel altijd gecontra-indiceerd.¹⁰

Om voor patiënten met acuut-op-chronisch leverfalen de juiste behandelstrategie te kiezen, moet bij twijfel over de oorzaak van het leverfalen overwogen worden om een leverbiopsie te verrichten. Hierbij is er een verhoogd risico op bloedingscomplicaties door de stollingsstoornissen die zich voordoen bij leverfalen.² De casus van onze patiënte laat echter zien dat het complicatierisico soms opweegt tegen de duidelijkheid die histopathologisch onderzoek verschaft. Zo vonden wij een gemetastaseerde maligniteit, waardoor het traject van levertransplantatie niet mogelijk bleek.

Conclusie

Een diffuus hepatogeen gemetastaseerde maligniteit kan zich voordoen als gedecompenseerde cirrose, en bij snelle progressie als acuut-op-chronisch leverfalen. Aangezien levertransplantatie soms de enige curatieve behandelingsmogelijkheid is bij cirrose, maar geen behandeling vormt voor gemetastaseerde maligniteit, is het essentieel om de feitelijke oorzaak van het leverfalen te achterhalen. Tijdens de screening van een patiënt voor levertransplantatie moet met kennis van het voorgaande bij gerede twijfel – ook in spoedgevallen – een leverbiopsie overwogen worden om pseudocirrose uit te sluiten.

- UMC Groningen/Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: drs. P. Hoogland, anios; dr. H. Blokzijl, maag-darm-leverarts; afd. Pathologie en Medische Biologie: dr. E.W. Duiker, klinisch patholoog; afd. Radiologie: drs. J.P. Pennings, radioloog; afd. Hepatopancreatobiliaire Chirurgie en Levertransplantatie: dr. V.E. de Meijer, hepatopancreatobiliair en levertransplantatiechirurg.
- Contact: H. Blokzijl (h.blokzijl@umcg.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 20 oktober 2021
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2022;166:D5946

Literatuur

1. Moreau R, Gao B, Papp M, Bañares R, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: A distinct clinical syndrome. J Hepatol. 2021;75(Suppl 1):S27-35. [doi:10.1016/j.jhep.2020.11.047](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.047). [Medline](#)
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet. 2008;371:838-51. [doi:10.1016/S0140-6736\(08\)60383-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9). [Medline](#)
3. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. Gut. 2017;66:541-53. [doi:10.1136/gutjnl-2016-312670](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670). [Medline](#)
4. Asrani SK, O'Leary JG. Acute-on-chronic liver failure. Clin Liver Dis. 2014;18:561-74. [doi:10.1016/j.cld.2014.05.004](https://doi.org/10.1016/j.cld.2014.05.004). [Medline](#)
5. Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure. J Hepatol. 2012;57:1336-48. [doi:10.1016/j.jhep.2012.06.026](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.026). [Medline](#)
6. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 2006;74:756-62. [Medline](#).
7. Adike A, Karlin N, Menias C, Carey EJ. Pseudocirrhosis: A Case Series and Literature Review. Case Rep Gastroenterol. 2016;10:381-91. [doi:10.1159/000448066](https://doi.org/10.1159/000448066). [Medline](#)
8. Alberti N, Bechade D, Dupuis F, et al. Hepar lobatum carcinomatosum associated with liver metastases from breast cancer: report of five cases. Diagn Interv Imaging. 2015;96:73-8. [doi:10.1016/j.diii.2014.11.003](https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.11.003). [Medline](#)
9. Lee SL, Chang ED, Na SJ, Kim JS, An HJ, Ko YH, et al. Pseudocirrhosis of breast cancer metastases to the liver treated by chemotherapy. Cancer Res Treat. 2014;46:98-103. [Medline](#)
10. Gerling T, Boogert L, Verweij A, Blok J, van Rosmalen M, de Boer J. ET Liver Allocation System (ELAS). In: Eurotransplant Manual, hfdst. 5. www.eurotransplant.org/professionals/eurotransplant-manual/. geraadpleegd op 1 februari 2022.

Kernpunten

- Acut-op-chronisch leverfalen wordt gekenmerkt door een acute, ernstige verslechtering van de leverfunctie bij patiënten met pre-existente leverziekte, gerelateerd aan een uitlokkende factor.
- Bij tijdige en adequate behandeling gericht op de uitlokkende factor is het proces van acut-op-chronisch leverfalen potentieel omkeerbaar.
- Bij ernstig acut-op-chronisch leverfalen is levertransplantatie soms de enige curatieve optie.
- Diffuse leverinfiltratie door een gemetastaseerde maligniteit kan een klinisch beeld veroorzaken dat lijkt op acut-op-chronisch leverfalen, met kenmerken van een chronische leverziekte bij beeldvormend onderzoek, zoals een hobbelige levercontour, ascites en collateraalvorming; dit wordt ook wel pseudocirrose genoemd.
- Gemetastaseerde maligniteit is meestal een contra-indicatie voor levertransplantatie.
- Bij twijfel over de aard van de leveraandoening moet een leverbiopsie worden overwogen om pseudocirrose uit te sluiten.