

"VATTENMELON" I MAGEN EN FÖRBISEDD DIAGNOS

Behandlingsbar orsak till gastrointestinal blödning

Kärlektasier i ventrikelns antrumslemhinna är en ovanlig och ofta förbisedd orsak till återkommande blödningar från gastrointestinalkanalen. Kärkförändringarna har ofta ett typiskt endoskopiskt utseende med långsgående rodnade områden åtskilda av en normal slemhinna. På grund av sitt karakteristiska utseende benämns tillståndet i anglosaxisk litteratur »watermelon stomach». Variationer av den makroskopiska bilden förekommer, och diagnosen konfirmeras vid histopatologisk undersökning av biopsier. Genom att korrekt diagnostisera tillståndet kan patienter med återkommande gastrointestinala blödningar ofta besparas ytterligare invasiva diagnostiska undersökningar och i stället erbjudas effektiva behandlingsalternativ.

Vid utredning av gastrointestinal blödning diagnostiseras orsaken i omkring 95 procent av fallen. I 5 procent av fallen återfinns således inte blödningskällan, trots att dessa patienter vanligen genomgår ett stort antal olika endoskopiska och radiologiska undersökningar. Till en del beror svårigheten att diagnostisera blödningskällan på att förändringarna (i ca 35–50 procent av fallen) kan vara lokaliserade till tunntarmen, ett område av gastrointestinalkanalen som först på senare år blivit tillgänglig för endoskopisk undersökning [1].

En mer ovanlig orsak till återkommande blödning är kärlektasier i ventrikelns antrumslemhinna (antrala kärlektasier), i anglosaxisk litteratur beskrivna som »watermelon stomach» eller »gastric antral vascular ectasia» (GAVE) [2]. Förändringarna är karakteristiska – oftast med rodnade och radierande slemhinneveck i ventrikelns antrumslemhinna – och tillståndet bör vara lätt att diagnostisera i samband

med endoskopi. Biopsier konfirmerar diagnosen [3].

Trots att tillståndet är karakteristiskt, såväl makro- som mikroskopiskt, är vår erfarenhet att diagnosen ofta förbises. Vi vill med fyra fallbeskrivningar illustrera sjukdomstillståndet och rikta läsarens uppmärksamhet på denna ovanliga, men ofta behandlingsbara, orsak till återkommande gastrointestinal blödning.

Fall 1

Patienten är en 43-årig kvinna som i februari 1993 konstateras ha en anemi med B-hemoglobin (B-Hb) på 100 g/l och upprepade positiva prov för feceshemoglobin (F-Hb). Hon utreds med gastroskopi, och undersökaren beskriver vulstiga rodnade, långsgående slemhinneveck i antrum. Biopsier från området bedöms som normala. Rektoskopi, colonröntgen och tunntarmspasmassage enligt Sellink, samt ultraljud av buken utförs under våren och sommaren 1993. Samtliga undersökningsresultat är normala.

På grund av rygg- och tendinitbesvär utreds kvinnan även av reumatolog. Denna utredning visar normal SR och CRP, men positivitet för HLA-B27. Dessutom är patienten positiv för mitokondrieantikroppar (1/800). Mitokondrieantigen, typ M2, påvisas även. Kvinnan remitteras till sjukhusets gastroenterologmottagning för vidare utredning på grund av oklar gastrointestinal blödningskälla samt patologiska blodprov talande för subklinisk primär biliär cirros.

Patienten har kvarstående positiva F-Hb med Hemocult, men negativa med Hemolex förenligt med blödning från övre delen av gastrointestinalkanalen. En ny gastroskopi utförs i december 1993 och undersökaren noterar ånyo lättblödande, långsgående slemhinneveck i antrumregionen. Biopsier från området visar något dilaterade, tunnväggiga och blodfyllda kärl, men i PAD-utlåtandet anges förändringarna vara icke säkert patologiska, möjligen provtagningsartefakter eller en normalvariant.

Då patientens anemi kvarstår och man ej anser sig ha en förklaring till den

Författare

REIN SEENSALU

överläkare, enheten för gastroenterologi och hepatologi, Huddinge sjukhus

RENÉ TOUR

överläkare, medicinska kliniken, Nacka sjukhus

LARS BACKMAN

överläkare, kirurgiska kliniken, Danderyds sjukhus

JAN BERGMAN

överläkare, medicinska kliniken, Nacka sjukhus

ANTTI OKSANEN

underläkare, enheten för gastroenterologi och hepatologi, Huddinge sjukhus

SVANTE SJÖSTEDT

överläkare, kirurgiska kliniken, Huddinge sjukhus

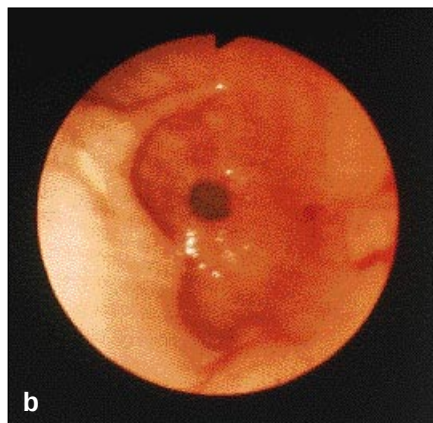
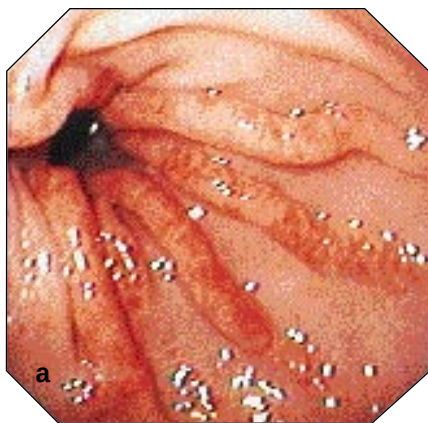
BELA VERESS

överläkare, avdelningen för klinisk cytologi-patologi, Universitets-sjukhuset MAS, Malmö.

gastrointestinala blödningen, remitteras hon för endoskopisk undersökning av tunntarmen. Vid en initial jejunoskopi noteras de longitudinella, rodnade stråken i antrum och prepyloralt (Figur 1 a). Jejunoskopin är normal för övrigt. Den makroskopiska bilden är förenlig med »watermelon stomach»; inga biopsier tas i samband med denna undersökning. Däremot eftergranskas biopsierna från de tidigare gastroskopierna, varvid ett flertal karakteristiska förändringar påvisas (Figur 2); diagnosen konfirmeras således även histopatologiskt.

Fall 2

Patienten är en 87-årig kvinna med aortastenosen och omedicinerad angina pectoris, opererad 1980 för sigmoidcancer. Hon har sedan 1985 järnbristanemi med B-Hb mellan 85 och 100 g/l och upprepade positiva F-Hb. De senaste tio åren har hon vårdats vid ett tjugotal olika tillfällen på grund av transfusionskrävande anemi. Under dessa år har hon genomgått ett flertal



Figur 1. Karakteristiska förändringar i antrumslemhinnan vid gastroskopi (Fall 1) förenliga med diagnosen antrala kärlektasier («watermelon stomach»). a. Före laserbehandling. b. Efter laserbehandling (två behandlingar med Nd-YAG-laser). De rodnade partierna har till stora delar gått i regress.

koloskopier och röntgenundersökningar av colon, rektoskopier, blödnings- och Meckel-scintigrafi, tunntarmsröntgen enligt Sellink, ultraljud av buken och blödningssond för nivådiagnostik – allt utan att blödningskällan kunnat påvisas. Cristapunktion visade järnbristanemi, koagulationsprov var normala.

Under denna tidsperiod har patienten gastroskoperats tio gånger. Den makroskopiska diagnosen har varierat mellan antral gastrit, hemorragisk antral gastrit, erosiv antral hemorragisk gastrit och hemorragisk gastropati. Vid genomgång av gastroskopiutlåtandena beskriver endoskopisterna ganska samstämmigt slemhinneförändringar som engagerar hela antrum och som är intensivt rodnade eller ödematösa med petekiala inslag. Oftast har endoskopisten beskrivit att förändringarna är strikt begränsade till antrum. Biopsier togs vid sju av dessa undersökningar från antrum och dessa granskades av olika patologer. I två av dessa utlåtanden beskriver patologen ytliga färsk blodningar, trombotisering av kapillära kärl med

begynnande fokal fibroblastinväxt eller fibrintromber. Giemsa-färgningar för H pylori-diagnostik negativa.

Patienten har ej använt NSAID. Under åren har patienten behandlats med sukralfat, olika H_2 -receptorantagonister, prostaglandinanalog och protonpumpshämmare (omeprazol), samtliga vanligen i kombination med tranexamsyra. Trots detta fortsatt blödningsaneми.

I samband med det senaste vårdtillfället utförs ånyo en gastroskopi! Endoskopisten ställer diagnosen «watermelon stomach» på det makroskopiskt karakteristiska utseendet, och diagnosen konfirmeras vid granskning av tidigare PAD-utlåtanden.

Fall 3

Patienten är en 82-årig kvinna som behandlas för angina pectoris och hypertoni. I februari 1994 läggs patienten in via sjukhusets akutmottagning, då man på vårdcentralen noterat ett sjunkande B-Hb från 135 till 95 g/l under loppet av två månader. Från ankomstproven noteras en hypokrom, mikrocytär anemi med B-Hb 87 g/l och positivt F-Hb. En gastroskopi utförs tämligen omgående och endoskopisten kan inte hitta annan blödningsorsak än långsgående, påtagligt rodnade veck i antrumregionen. Den makroskopiska bilden är

karakteristisk för s k «watermelon stomach» och biopsier tas från förändringarna i antrumslemhinnan.

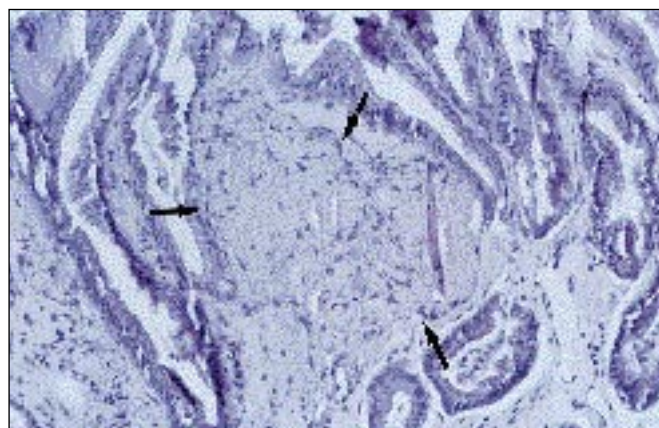
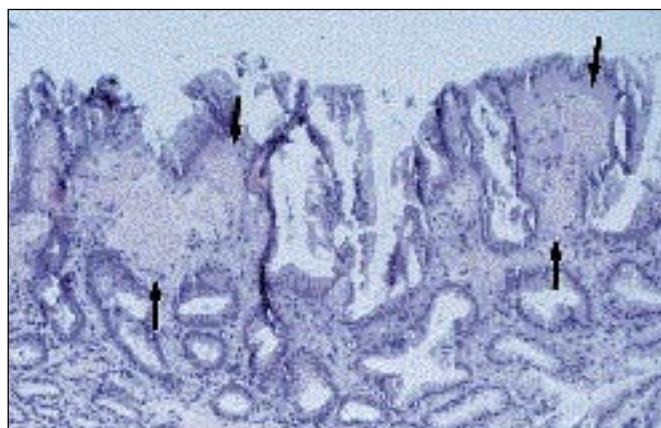
PAD-remiss skrivs med riktad frågeställning: «Watermelon stomach?» Utlåtet från patologen innehåller dock inga uppgifter om histopatologiska förändringar förenliga med den makroskopiska diagnosen. I stället väcks misstanke om «ulcus i läkning». Patienten erhåller blodtransfusion och fyra veckors behandling med protonpumpshämmare. Tillståndet förbättras och B-Hb normaliseras snabbt.

Vid uppföljning en respektive två månader senare mår patienten bra med stabilt, normalt B-Hb. Kontrollgastroskopi visar en oförändrad makroskopisk bild med slemhinneförändringar i antrum typiska för «watermelon stomach». Nya biopsier tas och denna gång hittar patologen karakteristiska förändringar med blodfyllda kapillärer i foveolarregionen, ett flertal med fibrintromber men även smala buntar av myofibroblaster i området. Eftergranskning av tidigare tagna biopsier visar att de mikroskopiska förändringarna redan fanns vid den första undersökningen i februari.

Fall 4

Patienten är en 76-årig kvinna med nyligen diagnostiserat adenokarcinom i lungan med metastasering till skelettet. Hon behandlas dessutom för hjärtsvikt, kronisk obstruktiv lungsjukdom och angina pectoris. På grund av skelettsmärter får hon peroralt depåmorfin och NSAID. Efter en kort vistelse i hemmet återintas hon på sjukhuset på grund av illamående, epigastralgi och kräk-

Figur 2. Histologiska förändringar i en biopsi tagen från ett av de rodnade slemhinnepartierna i antrum från patienten i Fall 1 (se Figur 1 a). T v: Dilaterade och blodfyllda kapillärer (pil) i foveola regionen. Lågg märke till avsaknaden av inflammation. T h: Högre förstoring från foveola regionen med en dilaterad kapillär (mellan pilar) som innehåller en stor fibrintromb (hematoxylin- och eosinfärgning).



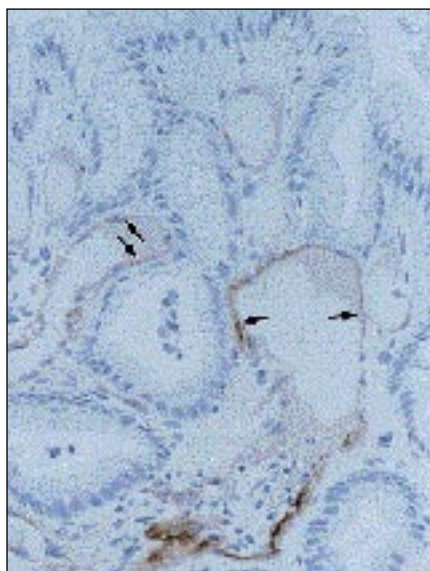
ningar med ibland kaffesumpsliknande innehåll. Patienten har en anemi sedan tidigare med B-Hb omkring 100 g/l. Ingen ytterligare nedgång i blodvärdet noteras i samband med detta vårdtillfälle.

Gastroskopi utförs och endoskopisten ser, förutom en Mallory–Weiss-liknande rift i cardiaområdet, även strimformade rodnader i antrum som radierar mot pylorus. Inga tecken till pågående blödning. Riktade biopsier från de rodnade partierna i antrumslemhinnan ger diagnosen antrala kärlektasier med hyperplastiska myofibroblaster. Sammantaget är den makro- och mikroskopiska diagnosen typisk för »watermelon stomach».

Kliniska karaktistika

Redan i början av 1950-talet beskrevs kärlförändringar i ventrikelns antrumdel som en möjlig orsak till gastrointestinal blödning [4], men först 1984 uppmärksammades de lokaliserade kärlektasierna som ett eget sjukdomstillstånd [1]. Vid en genomgång av litteraturen noteras att det vanligen är äldre kvinnor (60–70 procent av fallen) med långdragna (2–10 år), ockulta, ofta transfusionskrävande blödningar från gastrointestinaltrakten som diagnostiseras med sjukdomen. I ca 60 procent av fallen förekommer autoimmuna sjukdomstillstånd såsom pernicios anemi, Raynauds fenomen, sklerodaktyli, primär biliär cirros samtidigt med antrala kärlektasier [5, 6]. I en retrospektiv studie, som omfattade 45 patienter, hade cirka hälften av fallen (47 procent) även någon form av behandlingskrävande kardiovaskulär åkomma [5]; 12 procent hade koronarkärlssjukdom. Även ett samband med kronisk leversjukdom (cirros, fettlever, kronisk aktiv hepatit) och malignitet finns beskrivet [5–9].

Förändringarna är begränsade till ventrikelns antrumdel, och den makroskopiska bilden är karaktäristisk med upphöjda eller flata rodnade slemhinneförändringar, ibland med petekialt inslag, som radierar mot pylorus och lämnar mellanliggande slemhinna intakt. Hos ca 10 procent av patienterna är förändringarna mer diffust spridda och engagerar då ofta hela antrum, såsom hos vårt Fall 2. Slemhinnan är skör, och blöder ofta lätt när biopsier tas. Den histopatologiska diagnosen konfirmerar den makroskopiska diagnosen. Dilaterade och trombotiserade kapillärer, ofta med en myofibroblasthyperplasi i lamina propria även högt upp i foveola regionen (Figur 3), är de mest karakteristiska fynden i biopsier tagna från de rodnade partierna i antrum. Inflammatoriska förändringar förekommer som regel inte.

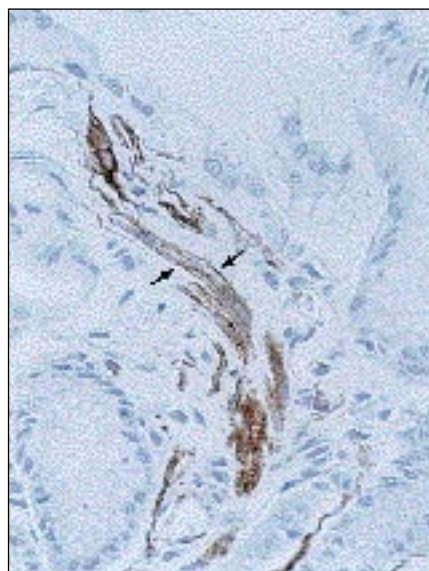


Patofysiologi

Patofysiologin bakom förändringarna är fortfarande oklar. Sambandet med kronisk leversjukdom har föranlett flera författare att diskutera möjligheten att antrala kärlektasier är ett delfenomen av s k kongestiv gastropati eller portal hypertensiv gastropati (lättblödande slemhinneförändringar i ventrikeln som förekommer i samband med portal hypertension). Den endoskopiska bilden vid respektive tillstånd kan vara svåra att skilja åt. Flertalet patienter med »watermelon stomach» har dock ingen känd leversjukdom och i de flesta fallen är förändringarna vid kongestiv gastropati begränsade till fundus och corpusområdet [9].

En överrepresentation av patienter med pernicios anemi, aklorhydri och hypergastrinemi i samband med antrala kärlektasier har givit upphov till spekulationer om en möjlig trofisk effekt av gastrin på antrumslemhinnans s k spolceller (vilket skulle leda till myofibroblasthyperplasi) [8]. Det är välkänt att gastrin har en trofisk effekt på corpus-slemhinna, men det finns idag inga belegg för att gastrin även skulle ha en tillväxtfrämjande effekt på själva antrum-slemhinnan [10].

I en studie angavs att upp till en fjärdedel av patienter med »watermelon stomach» även har slemhinneförändringar högt upp i corpus och fundus [5]. Majoriteten av dessa patienter hade dock även ett hiatusbräck. Lokaliserade rodnader, med eller utan petekialt inslag, i proximalt belägen ventrikelslemhinna är enligt vår erfarenhet ett relativt vanligt fynd vid gastroskopi hos patienter med hiatusbräck. Fyndet får oftast sin förklaring när endoskopisten i samband med undersökningen ser ventrikelslemhinna prolabora in i esofagus. Således kan ovanstående observationer i den refererade studien sammanhånga



Figur 3. Immunhistologiska färgningar visar t v endotelceller i dilaterade kapillärer (faktor VIII, immunoperoxidasfärgning) och t h buntar av myofibroblaster (pil) högt upp i foveola regionen (glatt muskelcell-aktin, immunoperoxidasfärgning).

antingen med patienternas hiatusbräck eller med en dålig funktion i nedre esofagussfinktern och mer betraktas som ett bifynd.

I litteraturen förekommer spekulationer om att mekanisk påverkan på slemhinnan, till följd av motilitetsstörningar, skulle kunna ge upphov till kärlförändringarna. Det finns tills dags dato inga studier publicerade där ventrikelmotiliteten har studerats hos denna patientkategori.

Behandling

Våra fallbeskrivningar ger en god bild av vilka läkemedel som brukar förskrivas till dessa patienter. Varken slemhinnestygande (sukralfat) eller syrahämmande (H_2 -receptorantagonister och protonpumpshämmare) läkemedel har visats begränsa blödningarna. Ej heller förefaller vare sig prednisolon, tranexamsyra eller antacida ha någon mer långsiktig effekt på anemin [11]. Det finns enstaka fallrapporter där behandling med östrogen–progesteronpreparat [12] eller serotoninantagonist (ciproheptadin) [13] gett varaktig förbättring med upphört eller minskat transfusionsbehov. Nyligen rapporterades också att alfa-interferon dramatiskt förbättrade den makroskopiska bilden både av »watermelon stomach» och anemin hos en patient som behandlades för cirros på grund av en hepatit C-infektion [14].

Våra egna erfarenheter, och den inställning som framkommer i litteraturen, är att medicinsk behandling i regel ej förhindrar nya blödningar. Kirurgisk

behandling med antrumresektion har däremot beskrivits som en kurativ behandlingsform [1, 11]. En antrumresektion utfördes även på vårt Fall 2. Blödningarna och transfusionsbehovet har därefter upphört.

Endoskopisk koagulering av kärlförändringarna i slemhinnan med »heater probe» eller laser är den behandlingsform som idag anses vara den bästa [15-17]. Kvinnan i vårt Fall 1 genomgick behandling vid tre tillfällen med Nd-YAG-laser, »non-contact»-metod (30-35 W i 0,5-1 sekundspulsar). Vid de tre tillfällena gavs 3 044, 1 590 respektive 850 J i total energimängd utan komplikationer. Efter behandlingarna normaliserades såväl blodvärdet som den endoskopiska bilden (Figur 1b).

Vid uppföljning ett år efter behandlingen var B-Hb-värdet fortfarande normalt (127 g/l). Det är vanligt att patienterna behöver genomgå flera behandlingar (mellan en och åtta), men i gengäld beskrivs behandlingsresultaten genomgående som mycket goda (hos ca 70-80 procent upphör transfusionsbehovet). Komplikationsfrekvensen är låg med van endoskopist.

Sammanfattning

Fyra fallbeskrivningar visar hur man med förbättrade kunskaper om sjukdomstillståndets klinik och det endoskopiska utseendet säkrare kan diagnostisera »watermelon stomach» hos patienter med gastrointestinal blödning. Tillståndet är viktigt att känna till, då diagnosen ofta medför att patienten kan besparas ytterligare utredningar för sina gastrointestinala blödningsepisoder.

Diagnosen öppnar också vägar för olika terapeutiska alternativ med goda möjligheter att minska eller helt förhindra fortsatta blödningar.

Litteratur

1. Seensalu R. Enteroskopi. Ny metod möjliggör endoskopi av hela tunntarmen. *Läkartidningen* 1993; 90: 2449-51.
2. Jabbari M, Cherry R, Lough JO, Daly DS, Inneer DG, Goresky CA. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984; 87: 1165-70.
3. Gilliam JH, Geisinger KR, Wu WC, Weidner N, Richter JE. Endoscopic biopsy is diagnostic in gastric antral vascular ectasia. The watermelon stomach. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 885-8.
4. Rider JA, Klotz AP, Kirsner JB. Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology* 1953; 24: 18-23.
5. Gostout CJ, Viggiano TR, Ahlquist DA, Wang KK, Larson MV, Balm R. The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 256-63.
6. Calam J, Walker RJ. Antral vascular lesion, achlorhydria and chronic gastrointestinal blood loss. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 236-9.

7. Wolf DC, Brooks WS. Antral vascular ectasia of cirrhosis: endoscopic laser therapy. *Gastrointest Endosc* 1986; 32: 139-40.
8. Börsch G. Diffuse gastric antral ectasia: the »watermelon stomach» revisited. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 421-6.
9. Lingenfelser T, Krige JE. Editorial: The stomach in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 92-6.
10. Håkanson R, Blom H, Carlsson E, Larsson H, Ryberg B, Sundler F. Hypergastrinaemia produces trophic effects in stomach but not in pancreas and intestines. *Regul Pept* 1986; 13: 225-33.
11. Park RHR, Russell RI. Watermelon stomach. *Br J Surg* 1991; 78: 395-6.
12. Moss SF, Ghosh P, Thomas DM, Jackson DM, Calam J. Gastric antral vascular ectasia: maintenance treatment with oestrogen-progesterone. *Gut* 1992; 33: 715-7.
13. Pina Cabral JE, Pontes JM, Toste M, Camacho E, Correia Leitao M, Freitas D et al. Watermelon stomach: treatment with a serotonin antagonist. *Gastrointest Endosc* 1991; 86: 927-8.
14. Disdier P, Schleinitz N, Perreard M, Monges D, Swiader L, Gerolami A et al. Dramatic improvement of watermelon stomach with alpha-interferon. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1009-10.
15. Petrini JL, Johnston JH. Heater probe treatment for antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 324-8.
16. Gostout CJ, Ahlquist DA, Radford CM, Viggiano TR, Bowyer BA, Balm RK. Endoscopic laser therapy for watermelon stomach. *Gastroenterology* 1989; 96: 1462-5.
17. Sargeant IR, Loizou LA, Rampton D, Tulloch M, Bown SG. Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias. Long term results. *Gut* 1993; 34: 470-5.

LITTERÄRA LÄKARE

En bok om

FRANÇOIS RABELAIS

TOBIAS SMOLLETT

JEAN PAUL MARAT

EMIL AARESTRUP

ARTHUR CONAN DOYLE

ANTON TJECHOV

WILLIAM SOMERSET

MAUGHAM

ALFRED DÖBLIN

GOTTFRIED BENN

MICHAEL BULGAKOV

LOUIS-FERDINAND CÉLINE

WALKER PERCY

GERHARD VESCOVI

RICHARD SELZER

NAWAL EL SAADAWI

OLIVER SACKS

CLAES ANDERSSON

PAAL-HELGE HAUGEN

EVA STRÖM

LARS-ERIK BÖTTIGER har under många år intresserat sig för läkare vars litterära insatser gjort dem kända i vida kretsar. Ett resultat av detta är de uppskattade författarporträtt han skrivit i *Läkartidningen* och som nu – inklusive en utförlig översikt över den svenska läkarparnassen – finns samlade i en rikt illustrerad bok på 176 sidor. Han vill med den visa att det i alla tider funnits läkare som sett helheten – och haft förmåga att uttrycka den i ord.

LITTERÄRA LÄKARE kostar 160 kronor och kan beställas med kupongen nedan.

Beställer härmed

..... ex Litterära Läkare

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet
»Litterära Läkare»

Beställning per fax:
08-20 76 19