

Interpretatie van levertesten en beginselen van leverpathologie

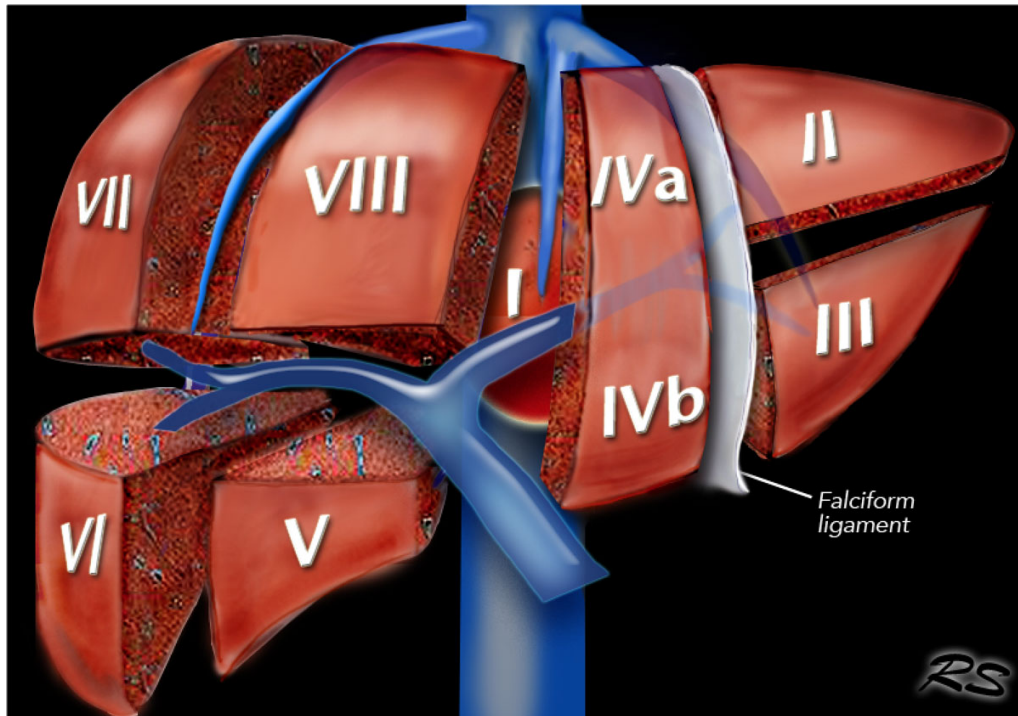
dr. Veronique Verdonck

Dienst gastro-enterologie AZ Rivierenland

De lever

- ▶ grootste orgaan van ons lichaam
- ▶ gemiddeld 1,5kg bij volwassen persoon
- ▶ anatomie: verschillende segmenten (1 tot 8)
- ▶ Re lob: 60%
- ▶ Bloedtoevoer:
 - A. Hepatica 30%
 - V. Porta 70%





Functie van de lever

- ▶ neoglucogenese
- ▶ productie proteïnen:
albumine, stollingsfactoren, transporteiwitten, immunoglobulines
- ▶ galzoutproductie
- ▶ vetzuurmetabolisme
- ▶ metabolisatie van toxische stoffen

Leverpathologie

- ▶ toxische hepatitis
- ▶ NAFLD / NASH
- ▶ cirrose
- ▶ virale hepatitis
- ▶ stapelingsziekten
- ▶ zeldzamere aandoeningen: AI hepatitis, PBC, PSC

Toxische leverbeschadiging

Amanita Phalloides



Made of 118 Herbs. Hereby we list part of them for your reference.



Toxische leverbeschadiging

- ▶ meest frequente etiologie voor verstoring van de levertesten, 60 % van de oorzaken van acuut leverfalen
- ▶ indien snel gedetecteerd remissie na stoppen van toxische medicatie
- ▶ alcohol, maar ook Chinese kruidenmengsels, voedingssupplementen en vermageringsmiddelen, anabole steroïden, extasy, toxische planten
- ▶ medicatie
 - rond 1/5000 tot 1/1000000
 - meest frequente etio: Amoxy-Clav en Paracetamol

Causes of drug-induced liver injury.

Category 1 – commoner causes

- Paracetamol, halothane, isoniazid/rifampicin, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), sulphonamides, flutamide, sodium valproate, carbamazepine, Ecstasy

Category 2 – rarer causes

- Benoxypofen, phenytoin, isoflurane, enflurane, tetracycline, allopurinol, ketoconazole, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), disulphiram, methyldopa, amiodarone, tricyclic antidepressants, propylthiouracil, gold, 2,3,-dideoxyinosine (ddI)

Toxische leverbeschadiging

- ▶ chronisch leverlijden en zelfs cirrose verhoogt het risico op medicamenteuze toxiciteit **NIET**
 - Meeste drugreacties zijn idiosyncratisch en gerelateerd aan metabolieten
- ▶ als toxiciteit optreedt bij cirrose zal deze wel ernstiger verlopen en aanleiding kunnen geven tot decompensatie, leverfalen
- ▶ enige uitzondering:
 - Methotrexaat
 - Chemotherapeutica (cyclofosfamiden...)



Schoonheidsideaal oudheid

NAFLD / NASH

WEAPONS OF MASS DESTRUCTION

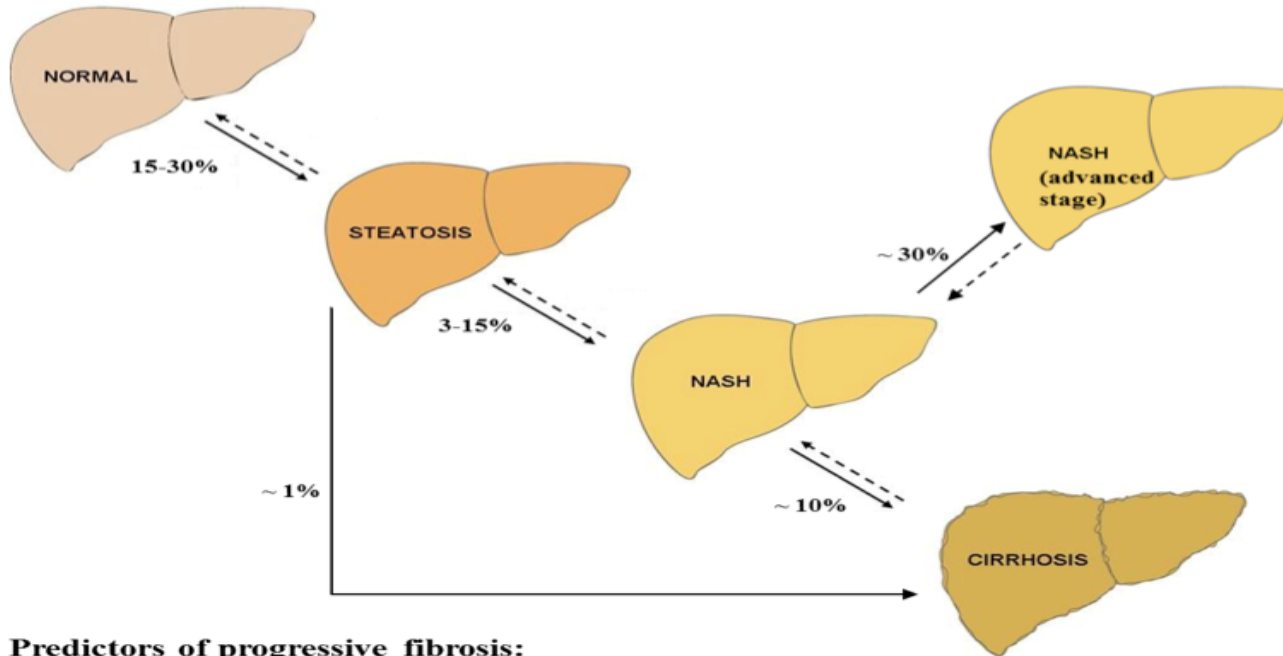


NAFLD / NASH : epidemiologie

▶ NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

- Simpele steatose tot NASH/ cirrose
- ▶ 34 % van de verstoorde levertesten
- ▶ 10 tot 4% van de bevolking...
- ▶ meest frequente oorzaak voor “cryptogene cirrose”
- ▶ geassocieerd met insuline resistentie
- ▶ non alcoholic: < 21 E alcohol/week voor mannen, 14 voor vrouwen

NATURAL HISTORY



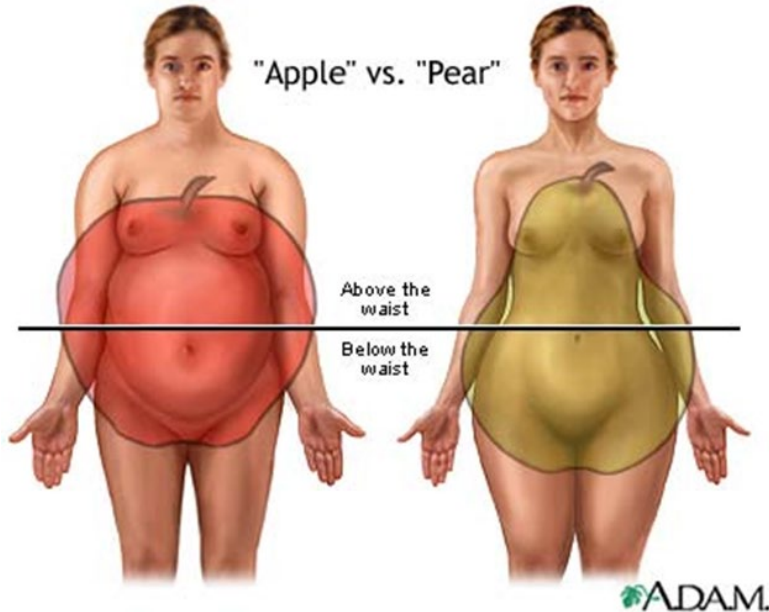
Predictors of progressive fibrosis:

age >50, diabetes, BMI >28-30, hypertension, IR severity, necroinflammation on the initial biopsy

NAFLD / NASH: oorzaken

- ▶ **metabool syndroom**
- ▶ medicatie (steroiden, Diltiazem, Amiodarone)
- ▶ lipodystrofie (HIV)
- ▶ TPN
- ▶ short bowel
- ▶ chronische inflammatoire ziekten
- ▶ hypothyreose
- ▶ HCV (genotype 3), Wilson

NAFLD / NASH : metabool syndroom



▶ abdominale obesitas

- Lendenomtrek >102 cm voor mannen, > 88 cm voor vrouwen

▶ Triglyceriden > 150mg/dl

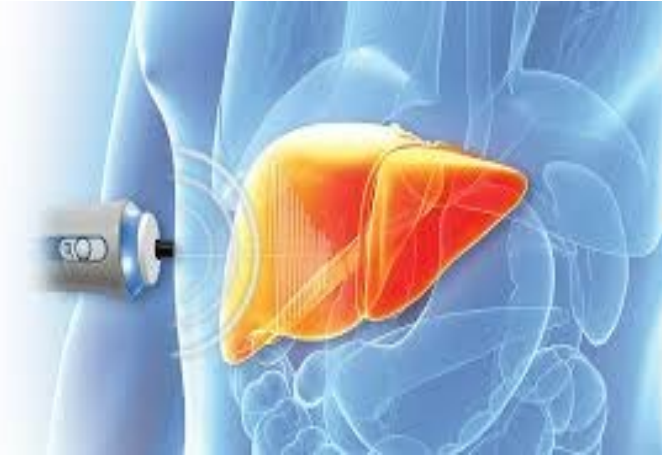
▶ HDL < 40 mg/dl man, 50mg vrouw

▶ AHT

▶ nuchtere glycemie > of = 110 mg/dl

▶ 3 OP 5 CRITERIA NODIG

NAFLD / NASH : diagnose



- ▶ meestal symptomatische patiënten
- ▶ klinisch vaak obees
- ▶ verhoogde levertesten, Ferritine
- ▶ echo, CT abdomen
- ▶ elastografie: F 1 tot F4 (cirrose)
- ▶ biomarkers: fib 4, NAFLD fibrose score
- ▶ leverbiopt (risicopopulatie)

NAFLD / NASH: behandeling

- ▶ behandeling comorbiditeiten: AHT, hyperlipidemie, DM
- ▶ dieet:
gewichtsverlies van 5 % verminderd steatose, > 10 % daalt inflammatie
- ▶ oefentherapie:
30' matig intensieve arbeid 3x /week of 20' wandelen per dag
- ▶ medicamenteus:
Pioglitazone ook bij non DM, vit E doch weinig gegevens voor effecten op lange termijn, off label
- ▶ bariatrische heekunde

CIRROSE

- ▶ eindstadium van verschillende chronische leveraandoeningen
- ▶ meest frequente etiologie is alcoholabusus, gevolgd door NASH en HCV/ HBV., haemochromatose
- ▶ zeldzamere aandoeningen: AI, PBC, PSC, medicamenteus



CIRROSE: diagnose

- ▶ klinische stigmata
- ▶ labo: geen specifieke test, plaatjes $< 160,000$, verhoogde INR, laag albumine, ALT/AST ratio...
- ▶ radiologisch -: echo, elastografie
- ▶ radio-isotopisch -: Aminopyrine ademtest, enkel suggestief
- ▶ **GOUDEN STANDAARD: leverbiopt**

CIRROSE: kliniek



slokdarmspataderen

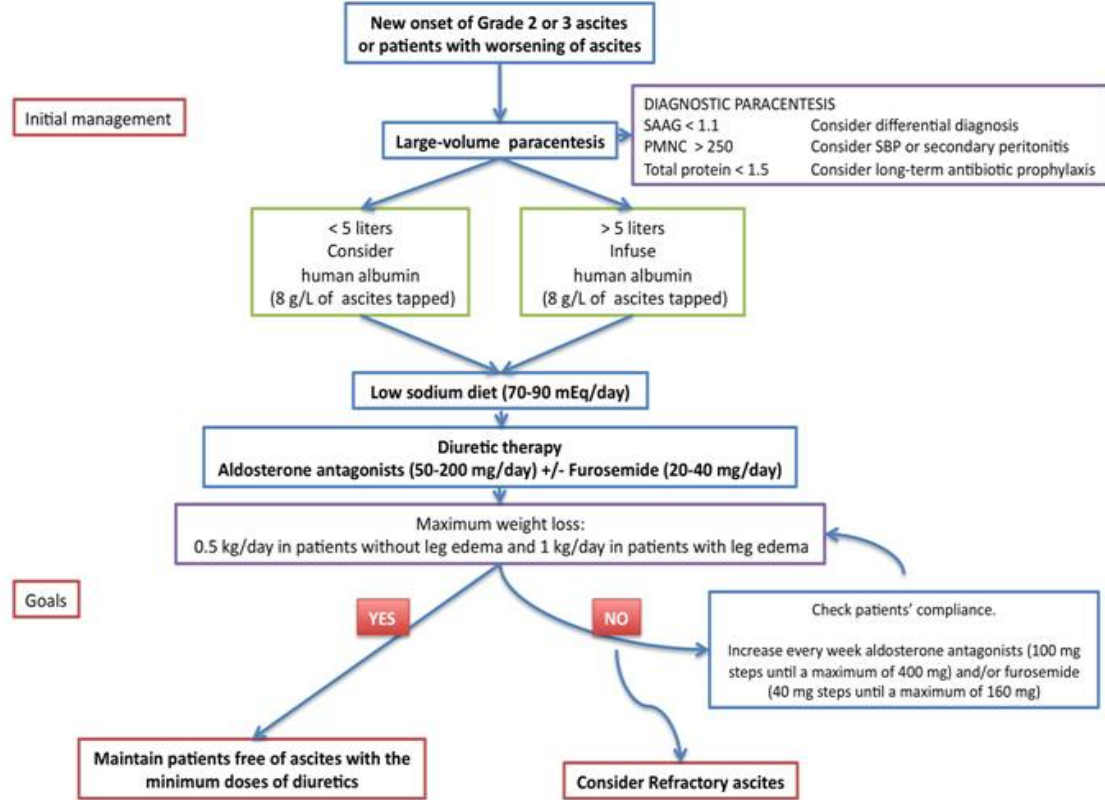
CIRROSE: complicaties

- ▶ ascites
- ▶ spontane bacteriele peritonitis
- ▶ hepatische encephalopathie
- ▶ slokdarmvaricesbloeding
- ▶ hepatorenaal syndroom
- ▶ hepatische hydrothorax
- ▶ hepatocellulair carcinoom



Ascites

MANAGEMENT OF UNCOMPLICATED ASCITES IN CIRRHOTIC PATIENTS



Cirrose: hepatische encephalopathie

- ▶ behandeling: initieel uitlokkende factor behandelen bv. infectie
- ▶ lactulose peroraal of via lavementen (20%)
- ▶ neomycine (cave: ototoxisch, nefrotoxisch)
- ▶ Metronidazole (Flagyl)
- ▶ Rifaximin: Targaxan: 2/dag

CIRROSE: prognose **CHILD-score**

Child - Turcotte - Pugh score

Measure	1 point	2 points	3 points
Total Bilirubin, $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	< 34 (<2)	34 - 50 (2 - 3)	> 50 (>3)
Serum Albumin, g/l	> 35	28 - 35	< 28
Prothrombin Time, % of normal	> 70	40 - 70	< 70
Ascites	None	Mild	Severe
Hepatic encephalopathy	None	Grade I - II	Grade III - IV

Points	Class	One year survival	Two years survival
5 - 6	A (low risk)	100%	85%
7 - 9	B (intermediate risk)	81%	57%
10 - 15	C (high risk)	45%	35%

CIRROSE: prognose MELD-score

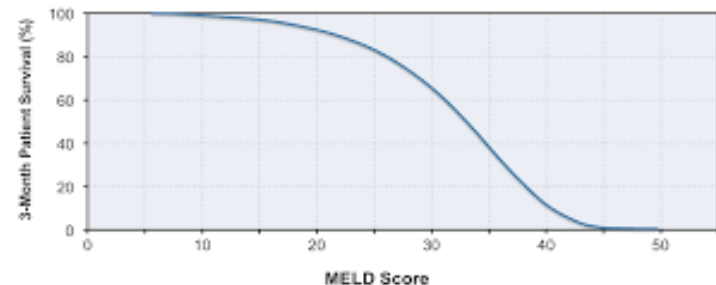
Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + \\ 11.20 \times \log_e \text{ INR} + \\ 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + \\ 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$$

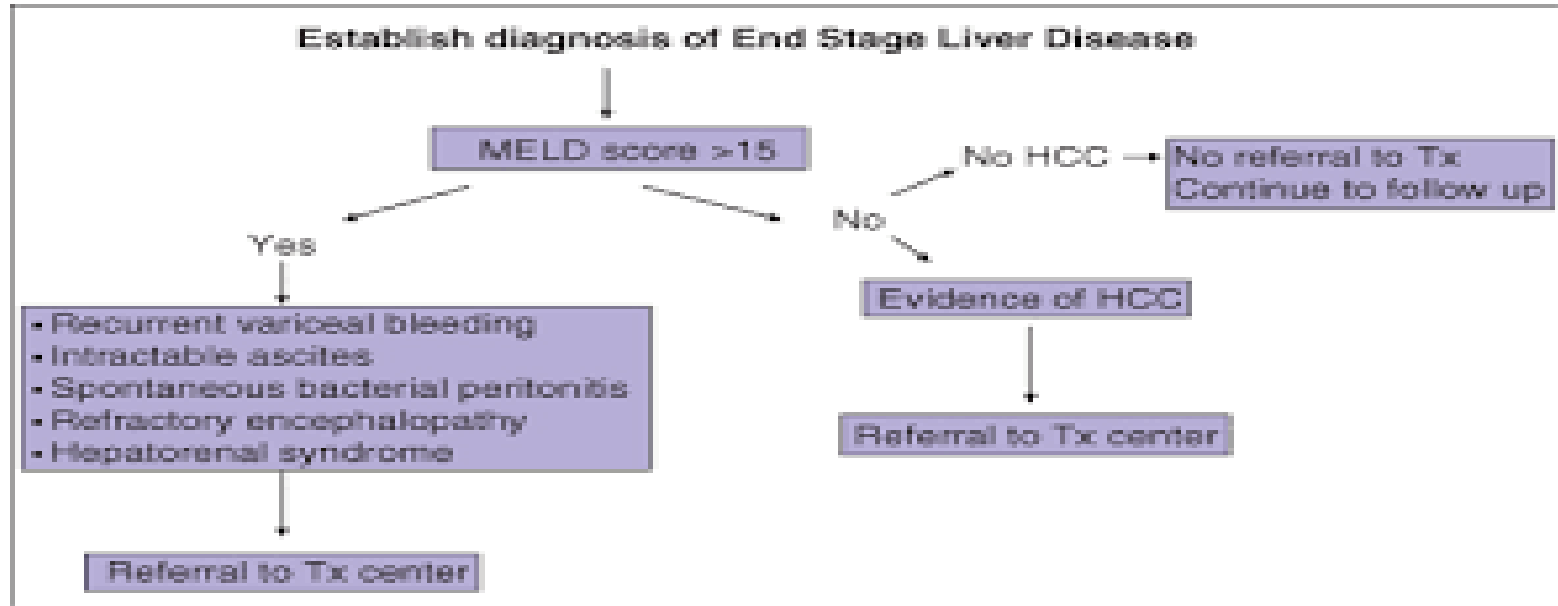
NOTES:

- If the patient has been dialyzed twice within the last 7 days, then the value for serum creatinine used should be 4.0
- Any value less than one is given a value of 1 (i.e. if bilirubin is 0.8, a value of 1.0 is used) to prevent the occurrence of scores below 0 (the natural logarithm of 1 is 0, and any value below 1 would yield a negative result)

Estimated 3-Month Survival Based on MELD Score



CIRROSE: transplantatie



HAV, HEV

- Enterisch (feco-oraal)

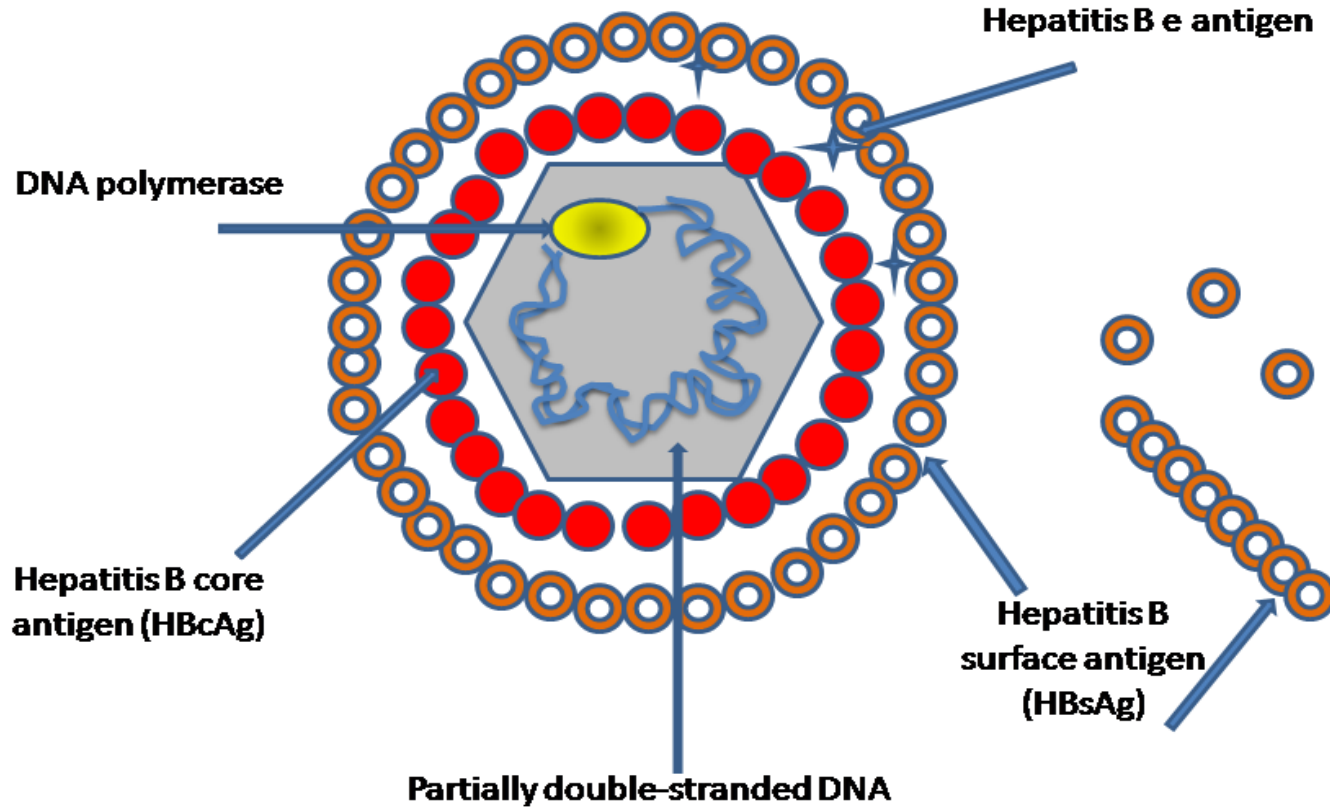
HBV- HDV, HCV

- Percutaan, bloed en lichaamsvochten

Virale hepatitis

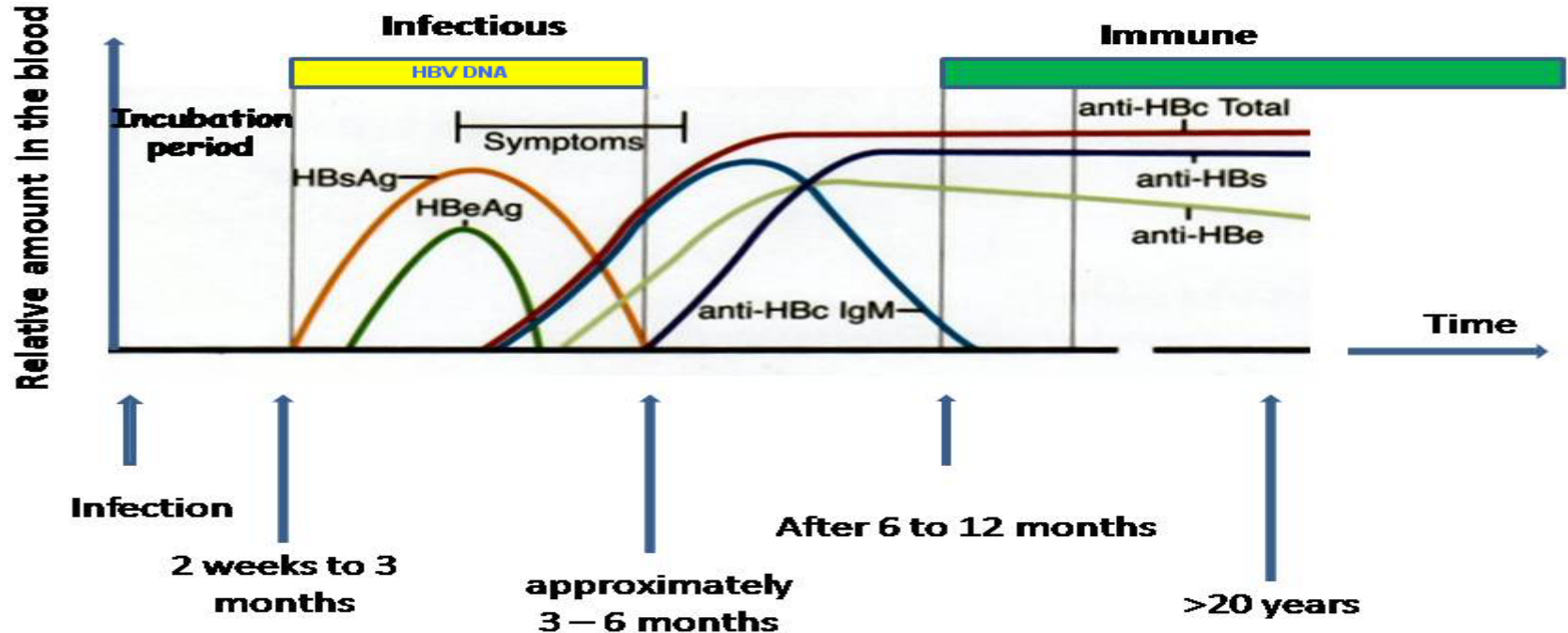
Cytomegalovirus	Gele koorts
Epstein- Barr	Coxsackie B
Herpes Simplex	Hemorragische koorts
Varicella	Echovirus
Parvovirus B19	Adenovirus
Reovirus	Rubella
Mazelen	

Virale hepatitis: HBV

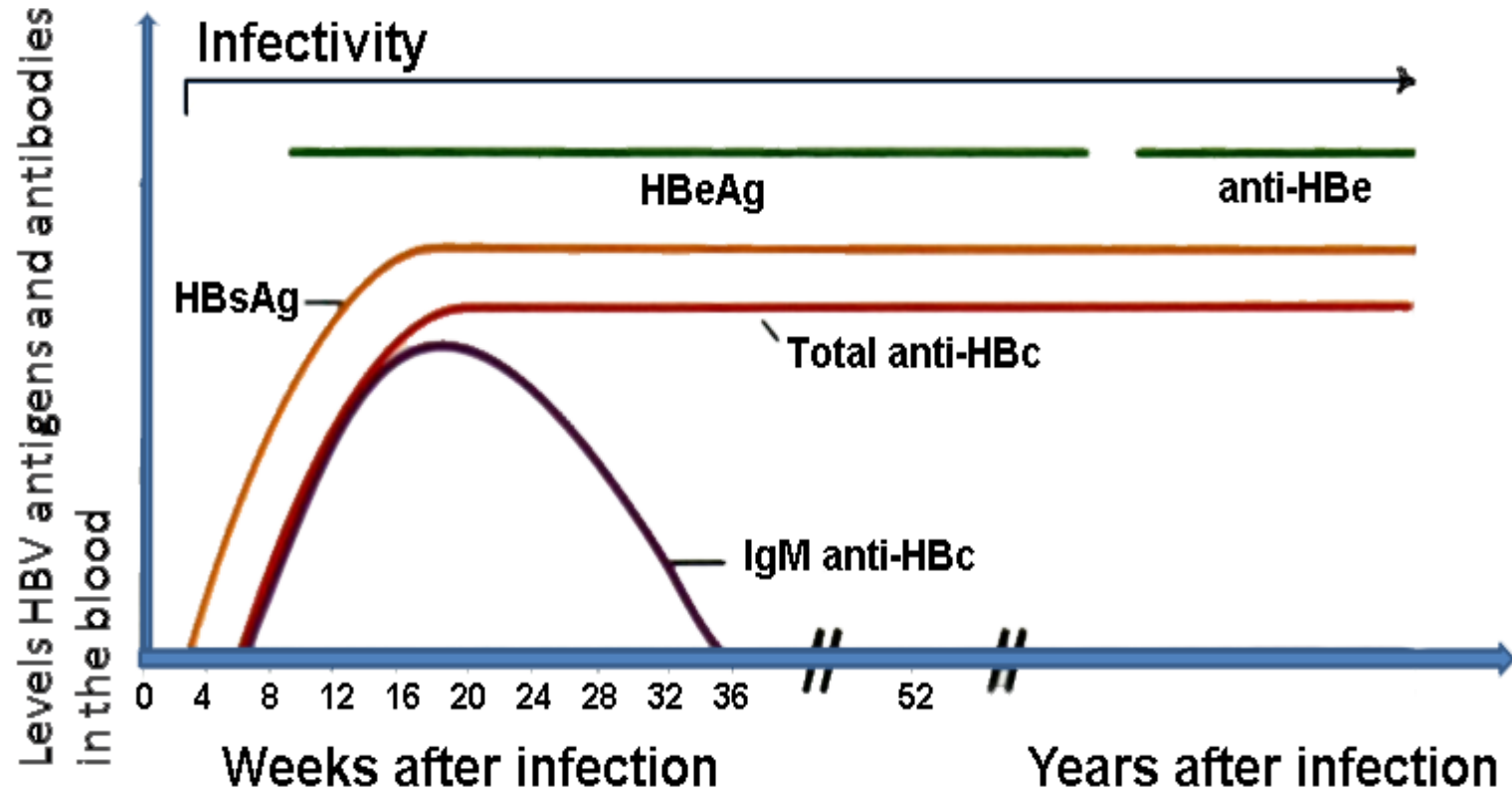


Virale hepatitis: HBV

HBV antigens and antibodies in the blood



Virale hepatitis: HBV chronische vorm



Virale hepatitis: HBV

- ▶ in 20 % van de gevallen chronische hepatitis
- ▶ behandeling van chronische hep B met nucleoside analogen levenslang:
orale behandeling (of IFN)
- ▶ onderdrukking van virale replicatie, geen of weinig verlies van HBS AG
 - Tenofovir
 - Entecavir
 - Tenofovir Alafenamide

Virale hepatitis: HCV

- ▶ RNA-virus
- ▶ verschillende genotypes, 1 tot 7, meest voorkomend 1b
- ▶ diagnose: anti-HCV, HCV RNA en genotypering, elastografie
- ▶ andere biomarkers: FIB 4 en APRI score
- ▶ in 80 % chronische vorm met evolutie naar cirrose soms snel, soms na 20 jaar
- ▶ Extrahepatische symptomen:
 - Cryoglobulinemie, vasculitis, purpura
 - Neuro-, glomerulopathie



Virale hepatitis : HCV

- ▶ Nieuwe behandeling met directe antivirale medicatie: korte behandeling, 8 tot 12 w. Meeste medicatie pangenotypisch
 - Glecaprevir/Pibrentasvir: Maviret
 - Ledipasvir/Sofosbuvir: Harvoni
 - Velpatasvir/Sofosbuvir: Epclusa
 - Elbasvir/Grazoprevir: Zepatier
- ▶ nieuwe terugbetaling sinds 1/2019 : iedereen vanaf F0 F1, via E-Health platform en voorgeschreven door hepatoloog
- ▶ succesratio > 98 % zelfs vermindering fibrose aangetoond. Cirrose toch nog opvolgen: screening HCC
- ▶ doel: eradicatie HCV rond 2030

Virale hepatitis : HEV

- ▶ “New kid on the block”, vroeger eerder in Z-O Azie
- ▶ RNA virus , voorkomend in varkens, ree, everzwijnen, konijnen, zeevruchten
- ▶ feco-oraal contact
- ▶ incubatieperiode gemiddeld 2 tot 9w.
- ▶ acuut : hepatitis + neurologische symptomen
- ▶ anti-HEV IGM en IGG via labo bepalen, HEV RNA
- ▶ recuperatie spontaan
cave: acuut leverfalen beschreven, cave: zwangerschap 25% mortaliteit !!
- ▶ cave: immuungecompromiteerde patienten: chronische evolutie
- ▶ behandeling zo nodig Ribavirine

Stapelingsziekten : Haemochromatose

- ▶ autosomaal recessieve aandoening, meestal HFE geassocieerd
- ▶ genetische bepaling aanvragen en saturatie + ferritinemie (nuchter)
- ▶ prevalentie: 1/150
- ▶ niet te verwarren met secundaire hyperferritinemie als gevolg van andere hepatitis, NAFLD, ALD, hematologische aandoeningen
- ▶ behandeling: aderlatingen: 500cc per week
- ▶ doel: saturatie onder 35 %, ferritinemie 50-100

Zeldzamere aandoeningen : PBC

- ▶ prevalentie: 1/1000 vrouwen boven 40j., totale /100.000
- ▶ immunologische aandoening met beschadiging van de biliaire epitheliale cellen resulterend in cholestase en progressieve fibrose
- ▶ in 9 tot 10 j. evolutie naar cirrose
- ▶ symptomen:
jeuk, abd. last, vermoeidheid, restless legs, icterus
- ▶ diagnose:
verhoogde alk. F. , YGT, anti-mitochondriale AL, IGM, MRCP, leverbiopt
- ▶ behandeling: levenslang UDCA 13 tot 15mg/kg

Zeldzamere aandoening: PSC

- ▶ auto-immune aandoening die een cholestase veroorzaakt door chronische inflammatie met stenose van galwegen
- ▶ 50/1miljoen, meer na 40 j. meer mannen
- ▶ in 75 % geassocieerd aan IBD
- ▶ symptomen:
icterus, cholestase, cave cholangioca
- ▶ diagnose:
MRCP, cholestatische enzymen, ANF, leverbiopt
- ▶ behandeling: stricturen behandelen, geen effectieve medische behandeling, meestal toch UDCA, levertransplant

Zeldzamere aandoening: AI hepatitis

- ▶ chronische inflammatie van de lever van ongekende etio met fibrose/ cirrose als gevolg
- ▶ 15-25/100,000 , meer bij vrouwen, piek bij puberteit, 40 en 60 j.
- ▶ symptomen: insidieus zoals vermoeidheid, anorexie, jeuk, re hypochondriale pijn, maar soms ook fulminant met dreigend leverfalen
- ▶ diagnose:
verstoorde levertesten, ANF, anti-gladde spieren, Anti-LKM, gestegen IGG
- ▶ behandeling:
corticoïden, Budesonide en Immunosuppressiva meestal levenslang



Hoe levertesten interpreteren ?

beginselen

Lever “functie”testen

Meten van beschadiging	ALT, AST,Alk. Fosf.,yGT, LDH
Leverfunctie	Albumine, INR
metabolisme	Bilirubine
Ernst leverfalen, mortaliteit	Plaatjes, Creatinine,PT,INR

▶ ALT(GPT)

- hoogste concentratie in levercellen; cytoplasma
- schade aan 1 g leverweefsel veroorzaakt een significante stijging in serum ALT activiteit, half - waardetijd 47 h
- sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van leverziekte is ~ 83%

▶ Ast (GOT)

- lever, hartspier, skeletale spier, nier, hersenen, pancreas, long, leucocyten, erythrocyten
- minder sensitief en specifiek dan ALT voor leverpathologie, half-waardetijd 17h

▶ AST /ALT ratio's:

- ALT meestal hoger dan AST, behalve bij mitochondriale schade (ethyl)
- bij toenemende fibrose stijgt AST , een “ flip” $AST/ALT > 1$ betekent in 80 % een cirrose
- indien AST 5 maal hoger dan ALT en ALT normaal: geen leveraandoening

Stel ALT verhoogd

▶ < 1,5 x normaalwaarde

- meestal NAFLD/NASH + medicamenteus
- met klachten: virale etiologie

▶ 1,5 tot 5x normaalwaarde

- acute virale infecties
- hepatotoxische medicatie: indien niet stijgend boven 5x: monitoring en evt dosisreductie

▶ > 5 x normaalwaarde

- toxische medicatie: onmiddellijk stoppen
- acute hep. A,B,C,E
- immunologische: AI hepatitis
- leverfalen (waarden meer dan 1000, gestoorde INR)

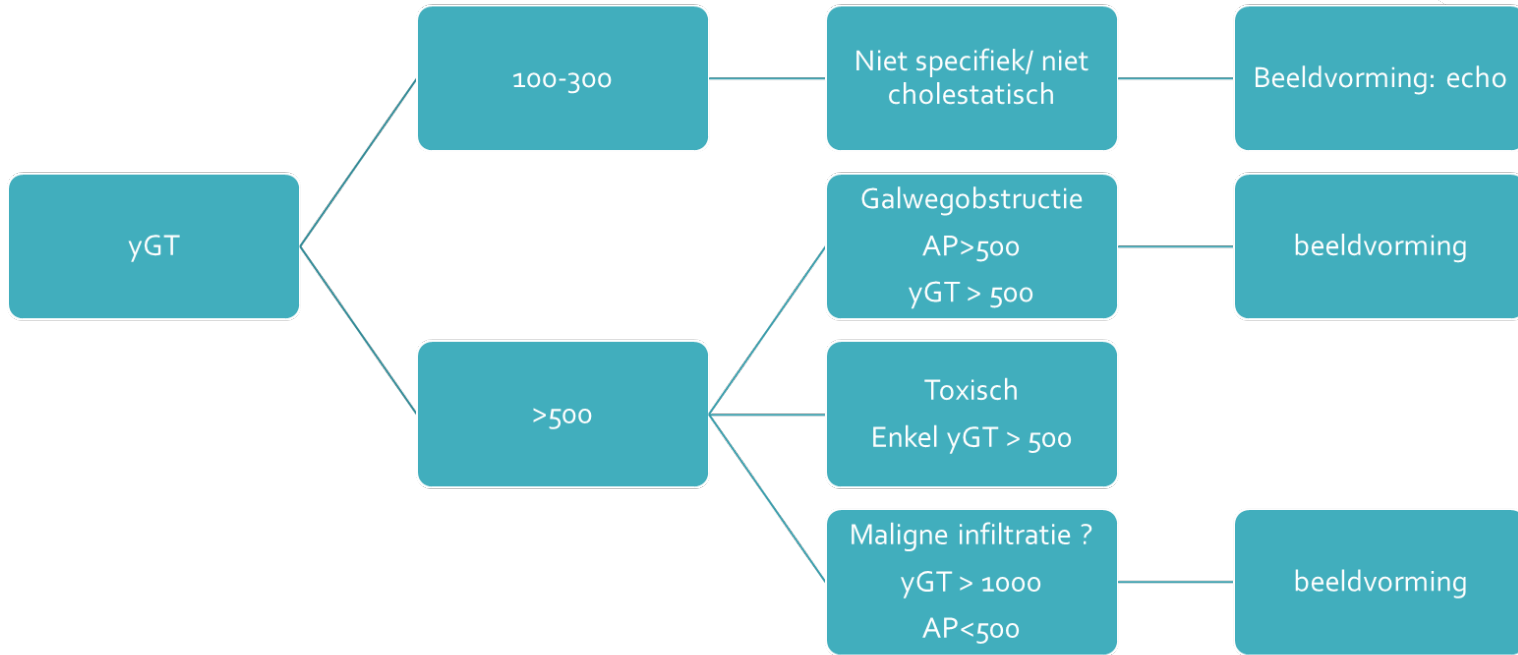
Alkalische Fosfatasen, γ GT

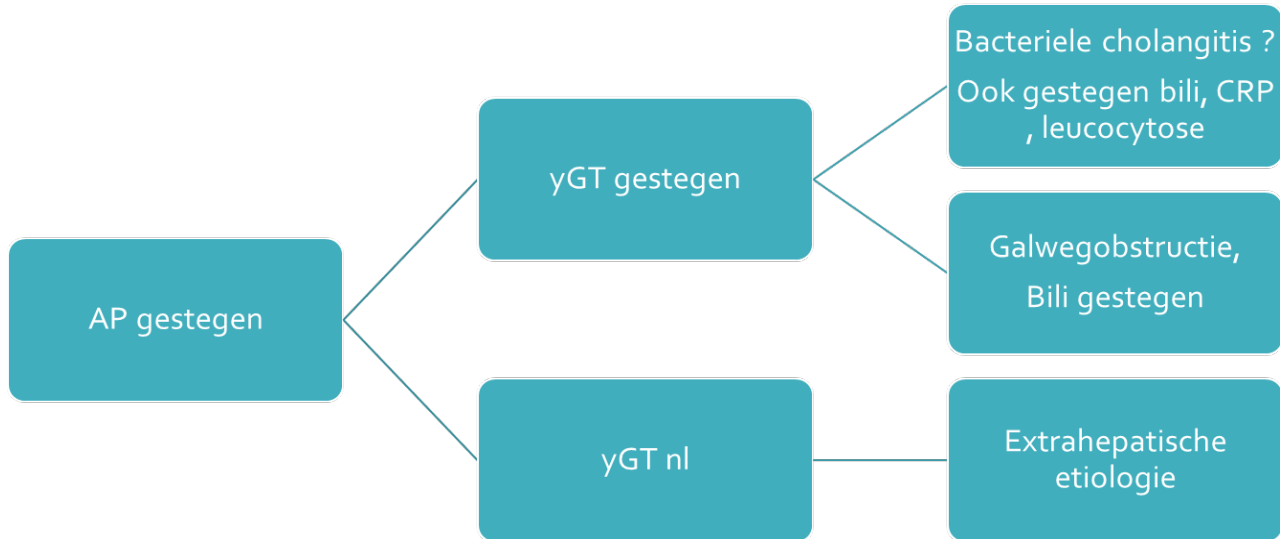
▶ Alk. fosfatase:

- in lever, bot, darm, nier, long, placenta, sommige ovarium- en longca
- stijgt geïsoleerd in derde trimester van zwangerschap, post-partum, tijdens groei, Paget, BRIC

▶ γ GT:

- lever, galwegen, GB, pancreas, nier, milt, hart, hersenen en vesicula seminalis
- gestegen waarde bij celregeneratie, beschadiging membranen, verhoogde synthese door medicatie (anti-epileptica)+ alcohol
- pover diagnostisch middel voor leverlijden, enkel in combinatie met Alk. Fosf.
- gedaald bij oestrogeengebruik





LDH:

Enkel leverspecifiek indien sterk verhoogd, wijzend op hypoxie, acute toxische hepatitis, neoplasie

Bilirubine

Afbraakprodukt van haem, ongeconjugeerde (indir.) bilirubine niet wateroplosbaar en gebonden aan albumine in circulatie

In hepatocyt wordt bilirubine geconjugerd en wateroplosbaar, waarna uitgescheiden naar galwegen.

Direct bilirubine gestegen	Indirect bilirubine gestegen
Acute of chronische beschadiging, hepatitis, cirrose,	Verhoogde aanvoer van bili bij hemolyse of resorptie hematoom
Cholestatisch leverlijden, intra- en extrahepatisch (obstructief)	Verminderde conjugatie: Crigler-Najjar en Gilbert
Verminderde secretie in galweg: Rotor, Dubin-Johnson	

Stollingsfactoren

	stolling	ontstolling
Vit K dependent	II, VII, IX, X	Prot C, Prot. S
Vit K independent	I, V, VIII	Anti-Thrombine, Leiden F.

PT meet tijd om prothrombine naar thrombine om te vormen en heeft factor VII nodig

Halfwaardetijd van factor VII is 6 h dus PT /INR is een **meest gevoelige test bij acuut leverfalen**

Plaatjes:

- verminderen bij progressie van fibrose en cirrose door daling thrombopoetine produktie en portale hypertensie met hypersplenisme
- plaatjes onder 150.000 suggestief, < 100.000 diagnostisch

Serum Creatinine:

- bij gevorderde cirrose belangrijk, onderdeel van MELD score predictief voor mortaliteit in 30 dagen