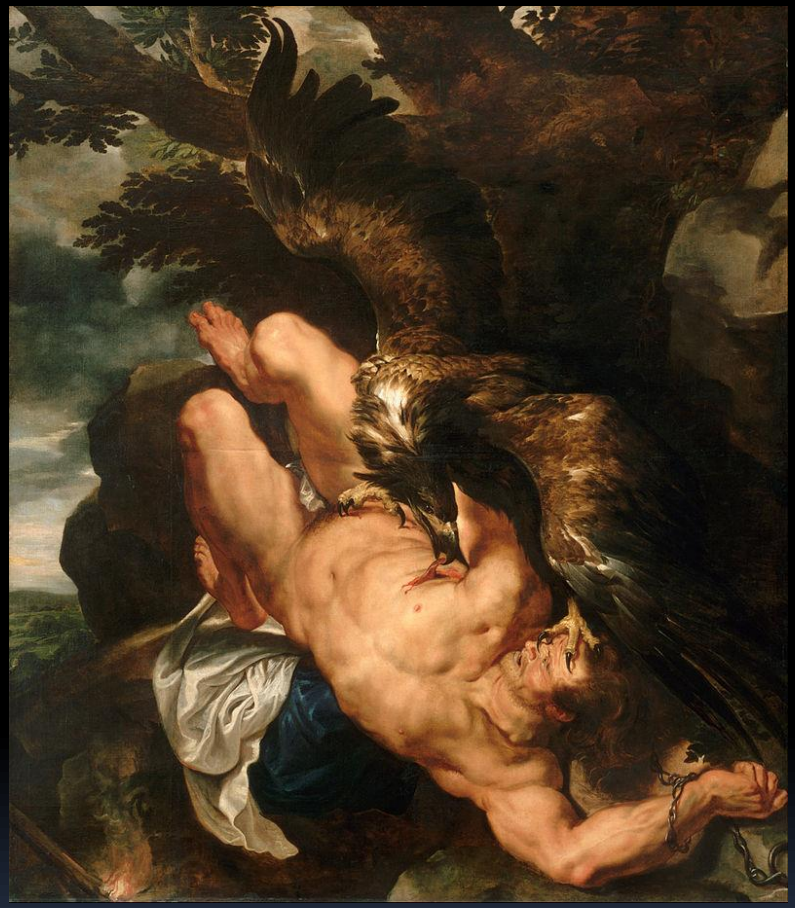
Dr HJ (Eric) Vermeer
specialist klinische chemie



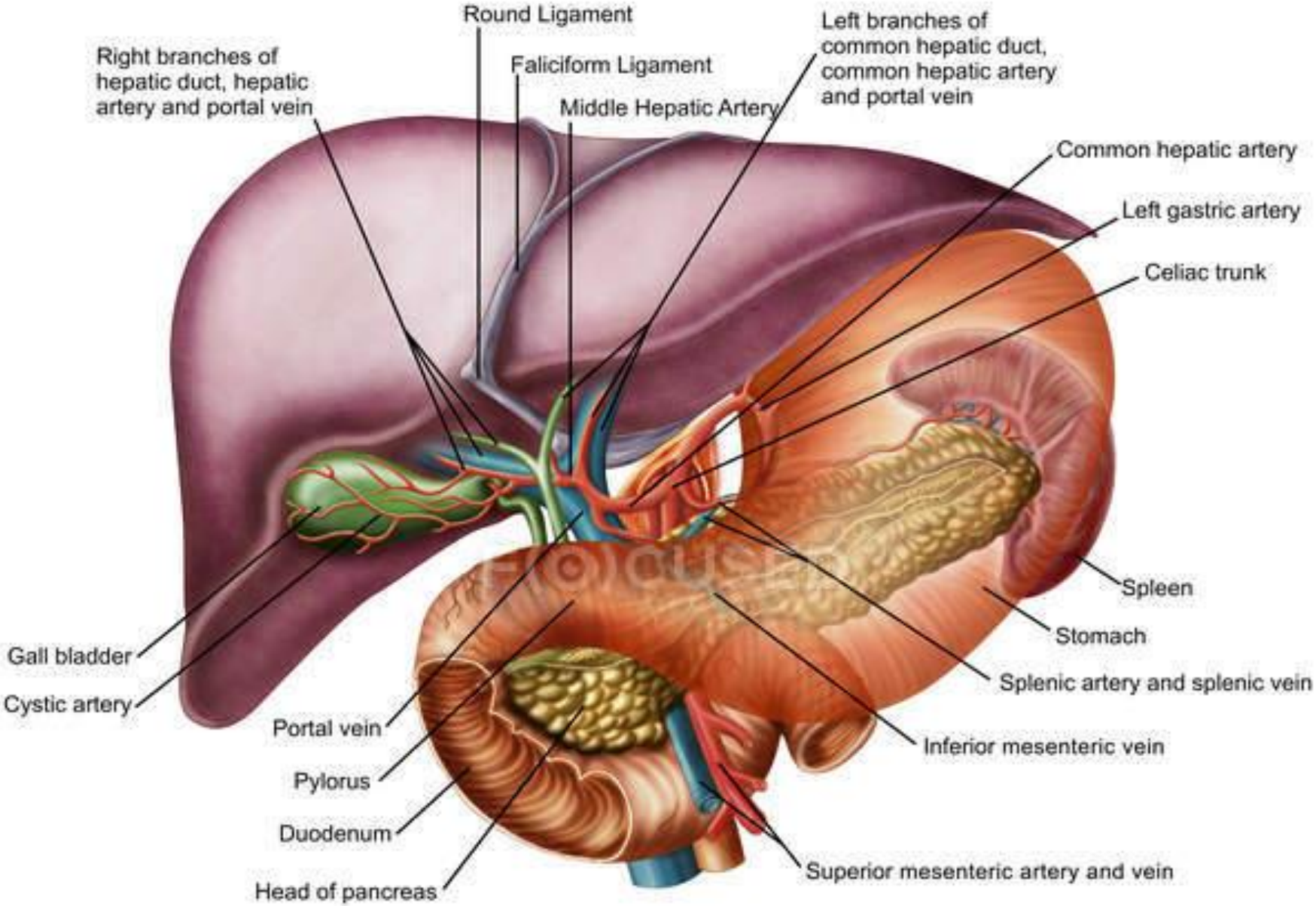
Peter Paul Rubens, 1577-1640

Leverenzymen: nut en noodzaak bij MDL-ziekten
Pancreatitis: wat kan het laboratorium bijdragen?

Waar gaan we het (niet) over hebben?

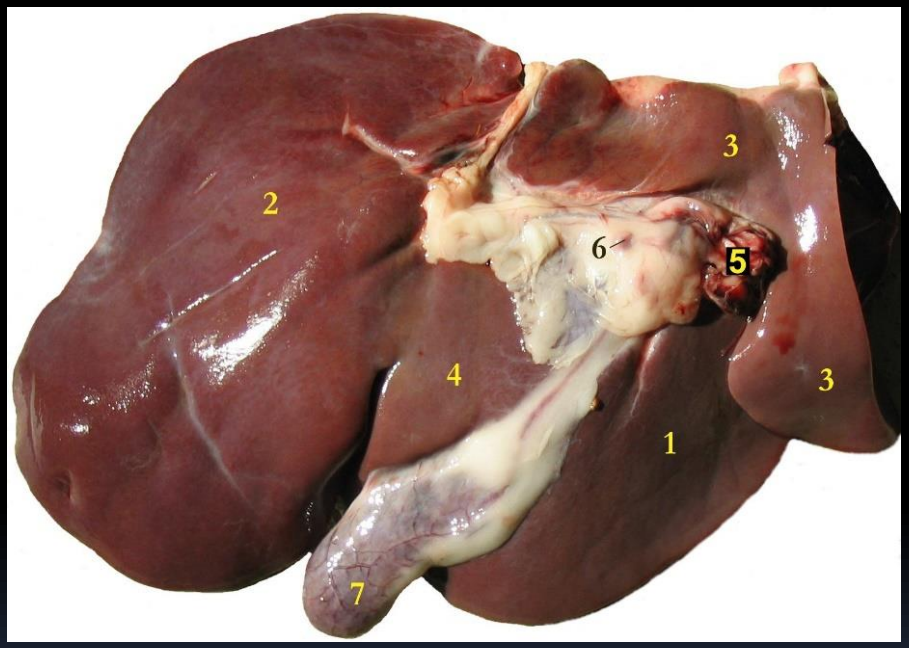
- *Lever: nut en noodzaak bij MDL-ziekten*
  - Anatomie
  - Belangrijkste bloedbepalingen
  - Toepassing op 4 pathofysiologische syndromen

- *Pancreatitis: wat kan het laboratorium bijdragen?*
  - Anatomie
  - Diagnostiek met focus op klinische chemie

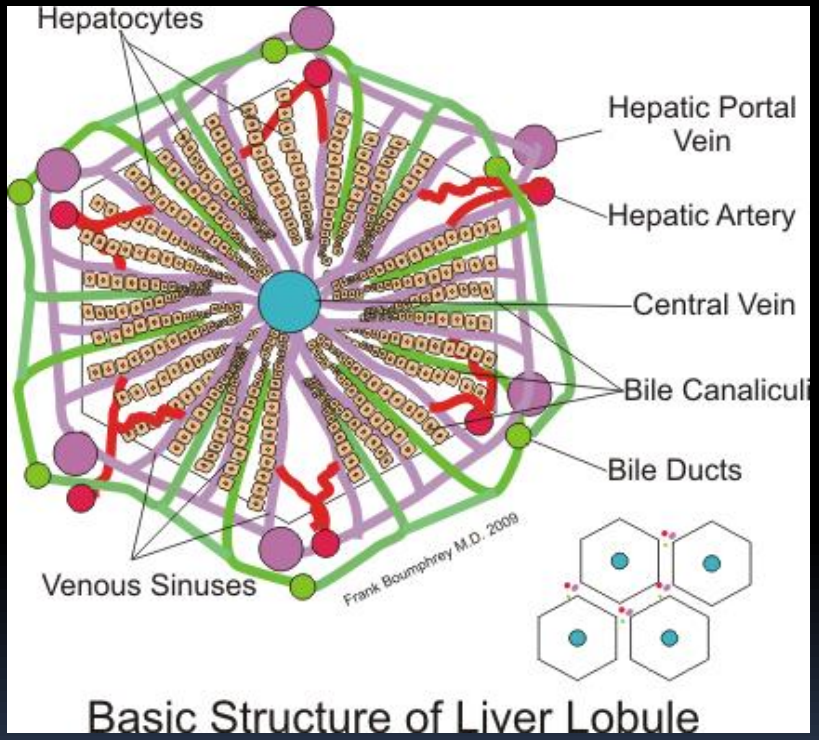


Bron: Stocktrek Images

Anatomie lever en leverkwab



Bron figuren: wikipedia



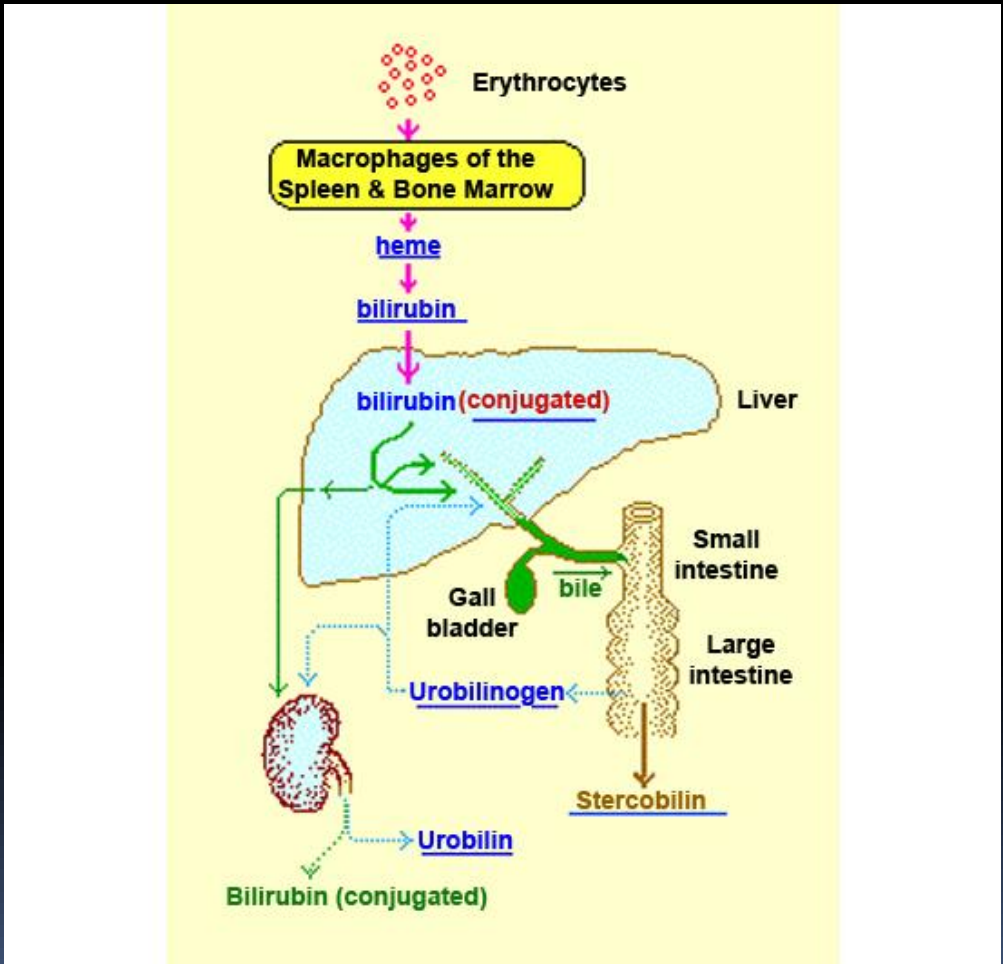
Leverkwabje: Ø = 1 mm

Fysiologie lever

- Bloeddoorstroming: 70% door vena porta, 1200-1800 ml/min
- Galsecretie: 500-800 ml/24 uur
- Enterohepatische kringloop galzuren
- Koolhydraatstofwisseling
- Eiwitstofwisseling
- Vetstofwisseling
- Opslag
- Ontgifting en klaring

Laboratoriumonderzoek (1)

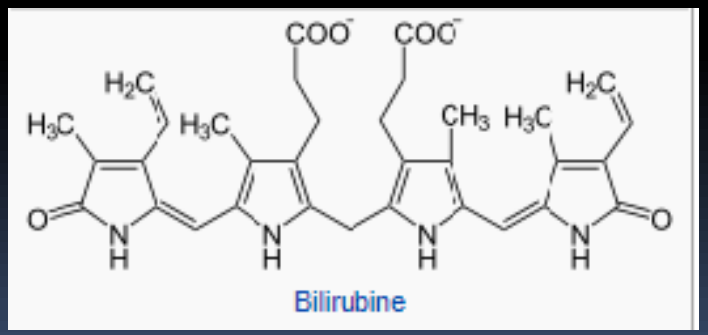
- Bilirubine
  - Belangrijke leverfunctietest
  - Normaal 5-17 umol/l
  - Geelzucht indien > 50 umol/l



Syndroom van Gilbert

- Autosomaal dominant
- Conjugatiestoornis: DBIL
- 2-3% van de mannen
- Onschuldig. Vaak uitgelokt door: algehele malaise, vermoeidheid, abdominale klachten
  - Beperkte energie-intake geeft verdubbeling TBIL
- TBIL tot circa 50, soms 100 µmol/l





Bilirubine

Laboratoriumonderzoek (2)

- Transaminasen
  - ASAT en ALAT: relatie met levercelverval
    - Spierbeschadiging: ook ASAT verhoogd
  - Mate stijging, duur, ratio ASAT/ALAT zeggen iets over etiologie
    - ALAT > 1000 U/l past bij ernstige hepatitis
    - Stijging slechts 1-2 dagen: past bij hypoxie
    - ALAT normaal hoger dan ASAT
    - ASAT hoger dan ALAT: alcoholische- of auto-immuuncirrose

Laboratoriumonderzoek (3)

- Alkalische fosfatase en gamma-GT
  - AF: ook botweefsel, dunne darm, placenta
  - GGT: voornamelijk hepatocyten
  - Cholestase: ALP en GGT beide verhoogd
  - Hepatocellulaire beschadiging: GGT en transaminasen verhoogd
  - Geïsoleerde GGT-verhoging: alcohol, medicatie, obesitas, diabetes, hyperthyreoidie, metastasen

Laboratoriumonderzoek (4)

- Albumine en protrombinetijd
  - Albumine normaal: 36-53 g/L, t1/2: 20 dagen
  - Albumine verlaagd bij ernstige leverziekte
  - Combinatie verlaagd albumine en verlaagde stollingsfactoren wijst op leverinsufficiëntie
    - Zoek bij hypoalbuminemie en normale INR naar andere oorzaken!
    - Albumine en acute fase?

Pathofysiologische syndromen

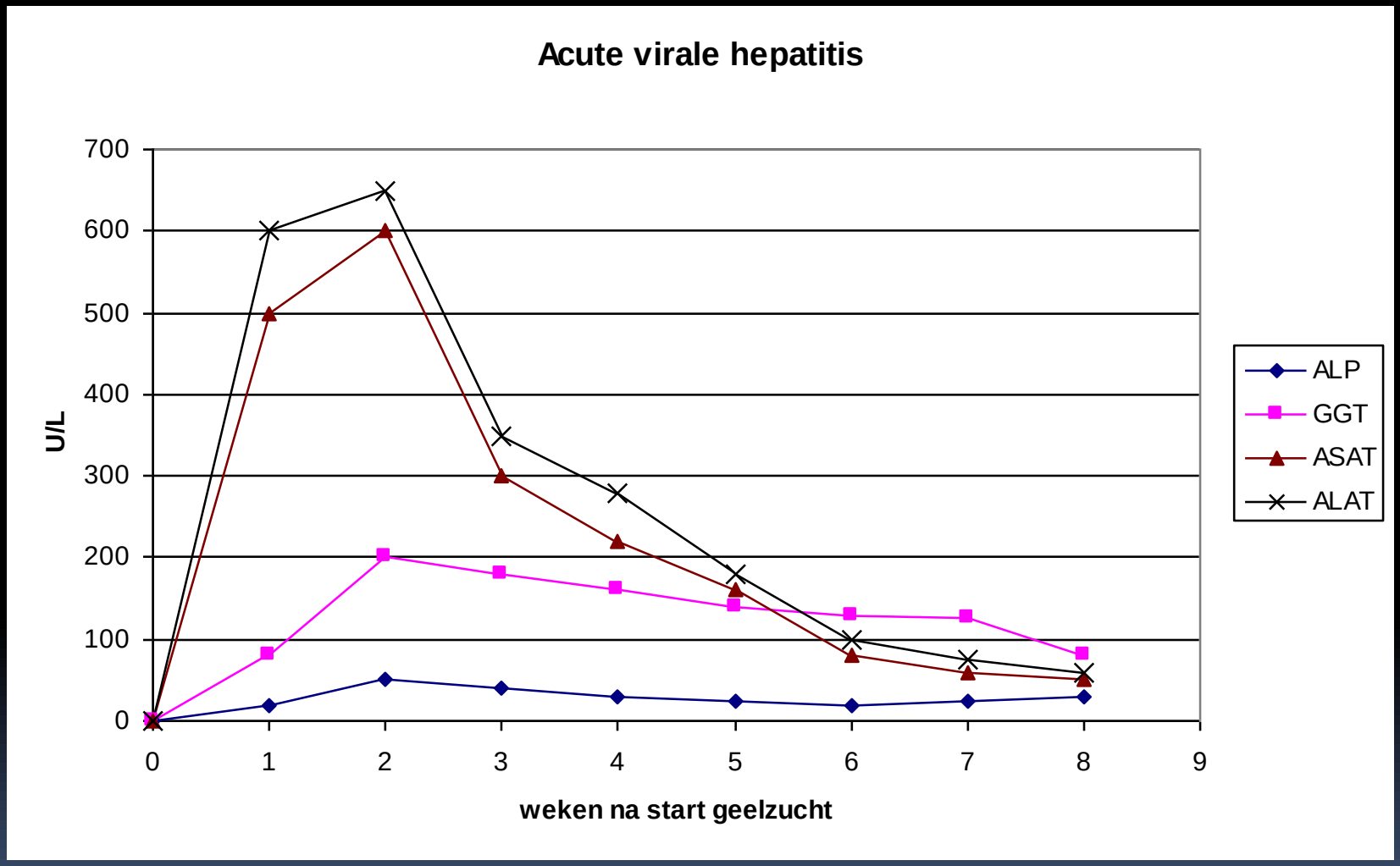
- Veel voorkomende categorieën:
  - Hepatitis
  - Cholestase
  - NASH
  - Cirrose

Casus: Miranda

- 20-jarige studente voelt zich wat grieperig, geen eetlust, misselijk en heeft pijn rechts onder de onderste ribbenboog
- LO: lever net palpabel en gevoelig, verder g.b
- Na enkele dagen wordt ze icterisch, met donkere urine en ontkleurde ontlasting

Casus Miranda

Plasma	Bij binnenkomst	Na 1 week
TBIL	38	230
Albumine	40	38
ASAT	450	365
Alkalische fosfatase	70	150
GGT	60	135
Urine		
Bilirubine	+	+
Urobilinogeen	+	-


Acute virale hepatitis
U/L
700
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
weken na start geelzucht
ALP
GGT
ASAT
ALAT

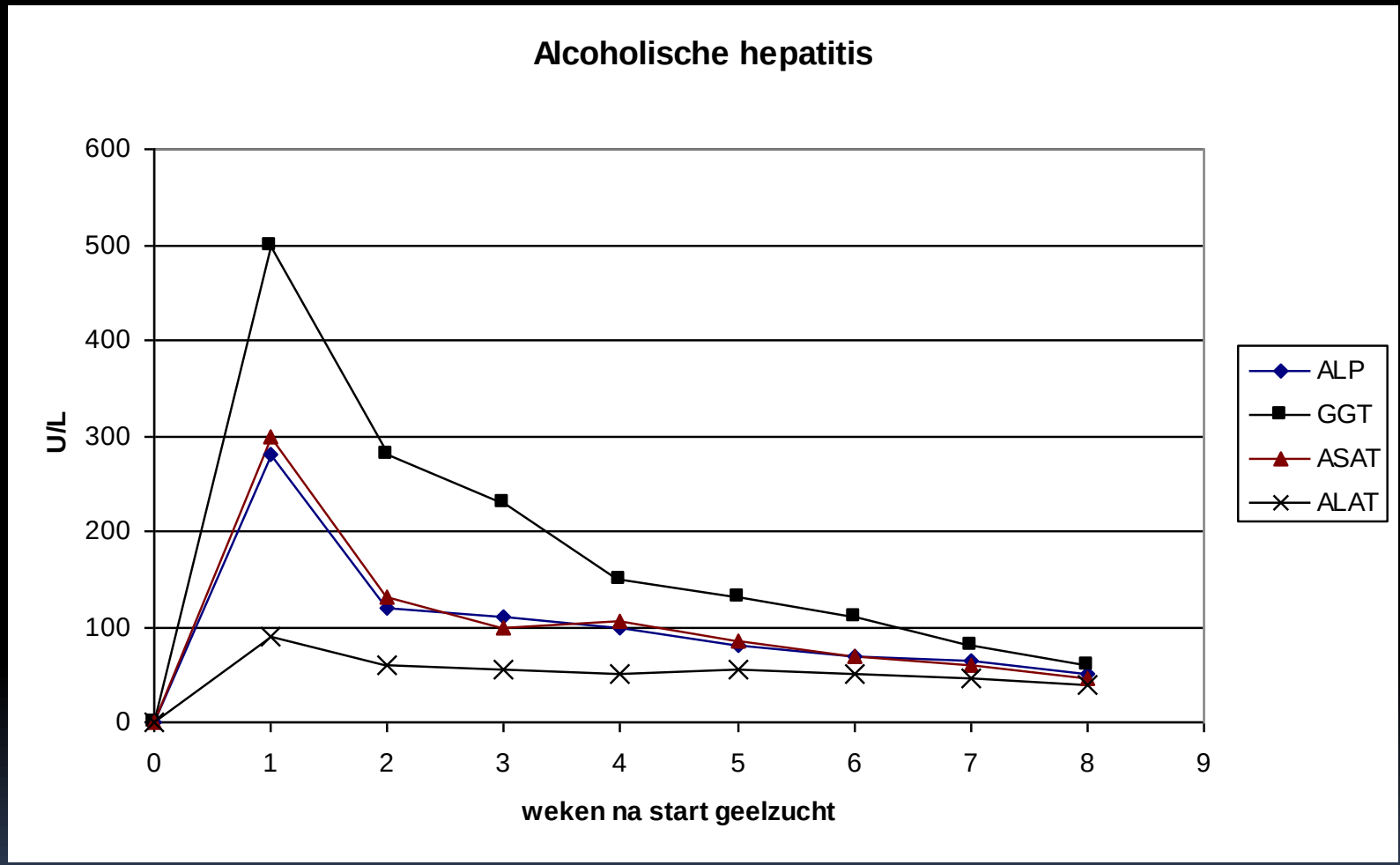
Virale hepatitis: acuut

- Beloop: asymptomatisch anicterisch tot fulminant met icterus en coma
  - Vooral hepatitis B en D
- ALAT vaak > 30x URL, lichtere vormen tot 10x URL
- Bilirubine voornamelijk geconjugeerd (DBIL)
- 90% geneest spontaan < 10 weken
  - Hepatitis A wordt nooit chronisch
  - Hepatitis C geneest <30% spontaan

- Ook andere virussen: EBV, CMV, herpessimplex

Virale hepatitis: chronisch

- > diffuse leverontsteking > 6 maanden
- Hepatitis B: 5%
- Hepatitis C: 70%
- Neonaten, dialysepatienten, immuunsuppressie: 50%
- Indien ALAT < 2x URL: ziekteactiviteit gering
- Indien ALAT 5-10 x URLM: ernstig
- ALP vaak normaal
- Bilirubine meestal 10-50 umol/l
- Stollingsfactoren/albumine normaal tot verlaagd

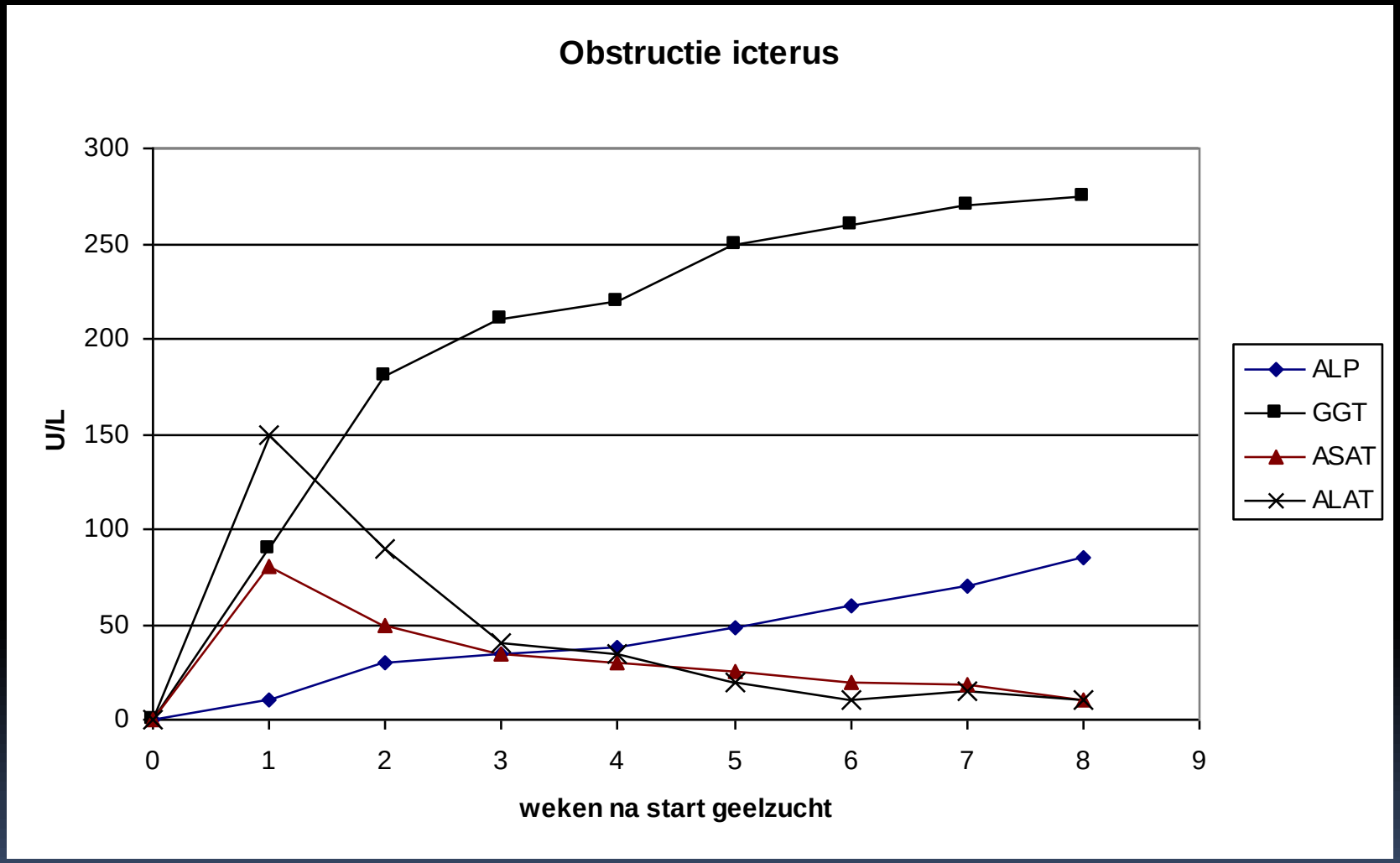

Alcoholische hepatitis
600
500
400
300
200
100
0
U/L
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
weken na start geelzucht
ALP
GGT
ASAT
ALAT

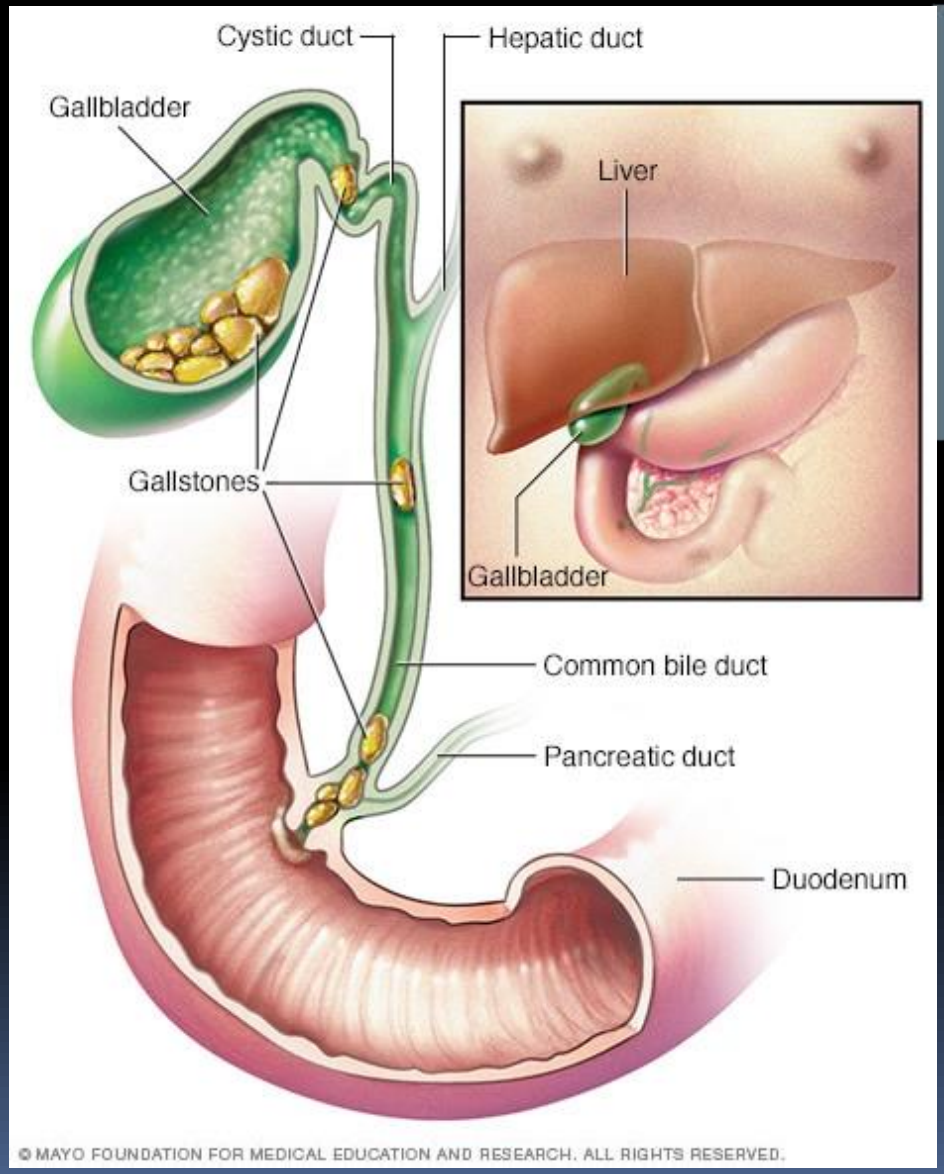
Alcoholische leverziekte

- 8% bevolking voldoet aan DSM-criteria problematische drinker
- Circa 10 g ethanol per E
  - Mannen tot 3E/dag(?)
  - Vrouwen tot 2E/dag(?)
- Leverafwijkingen: steatose diffuus (hepatocellulaire vetstapeling), hepatitis, cirrose, mengvormen
- GGT (sterk) verhoogd, ASAT/ALAT ratio > 1, MCV
- CDT ('HbA1c' van de alcohol)
  - Indien 2 weken > 6E/dag mannen of > 4E/dag vrouwen: sens > 60%
- Ethylglucuronide in urine (1-2 dagen aantoonbaar)

Casus: man, 69 jaar

- Komt op SEH met flinke buikpijn aan rechterkant bovenbuik
- Hij heeft bewegingsdrang, kan niet meer rustig op zijn stoel zitten
- Pijn op de rug en in de borst, uitstralend naar de arm
- Wat wil je weten?


Obstructie icterus
300
250
200
150
100
50
0
U/L
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
weken na start geelzucht
ALP
GGT
ASAT
ALAT



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.



Cholestase

- Verminderde/opgeheven galproductie of galafvloed
- Vaak jeuk: waardoor?
- Ontkleurde ontlasting en vermagering
- Vetophoping (xanthelasmata)
- Steatorroe: tekort vitamine A, D, E, K
- Extrahepatisch of intrahepatisch
  - Extrahepatisch: galstenen, kanker, strictuur
  - Intrahepatisch: medicatie, kanker, immuuncholangitis, zwanger

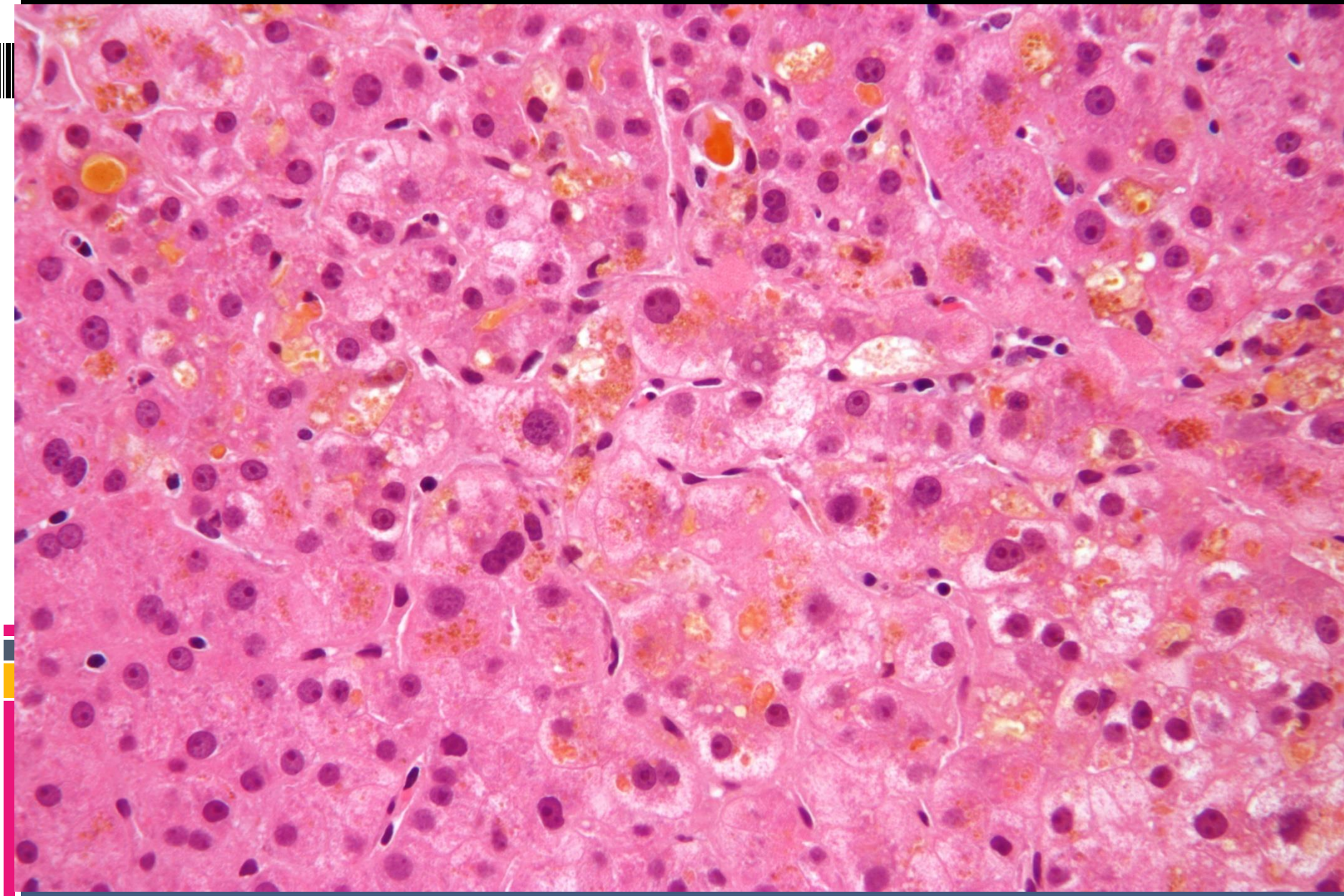
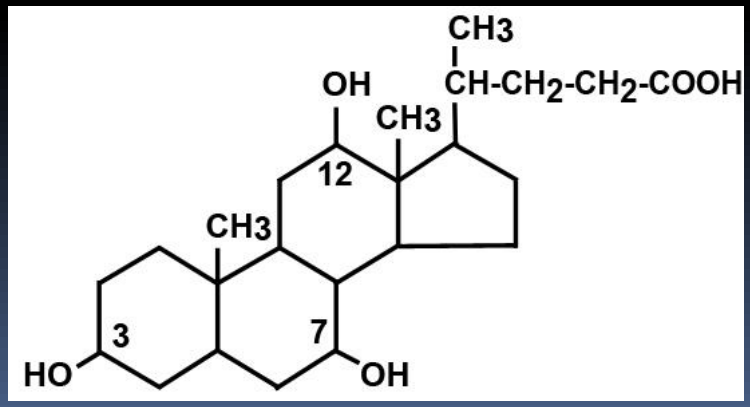


Foto histologie levercoupe: wikipedia

Zwangerschapscholestase

- Galstuwing in laatste trimester
- Jeuk (pruritis), overal maar vaak op handpalmen en voetzolen
- Na partus is het probleem over
- Wel gevaar voor foetus!





Leverparameters bij zwangerschapscholestase

- ASAT en ALAT: N of ↑ (vaak minimaal 1 parameter verhoogd)
  - AF en γGT: N of ↑ of ↑↑
    - Alkalische fosfatase corrigeren voor zwangerschap: normaal AF < 125 U/l, bij zwangeren < 200 U/l
    - GGT lijkt in 75% van de gevallen verhoogd
  - Bilirubine: N of ↑
- ⟶ *bepaling van totale serumgalzuurconcentratie is bij vrijwel alle patiënten verhoogd*

Casus: man, geboren 1962

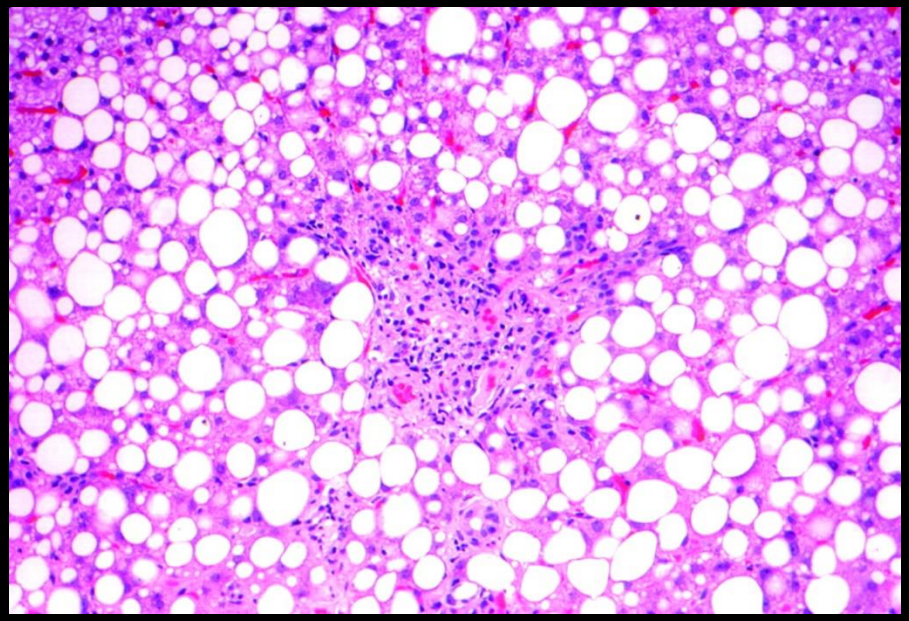
- Op het lab valt de volgende combinatie van uitslagen op:
- GGT 174 (< 50 U/l)
- ALAT 45 (< 41 U/l)
- ALP normaal
- ASAT normaal
- Chronische hepatitis? Nee want dan ALAT/ASAT > GGT
- Alcohol? ASAT/ALAT< 1, MCV normaal
- Obesitas?
- IJzerstapeling? Nee ferritine en ijzerverzadiging zijn niet verhoogd
  - Verdenking alcohol is weer wat minder

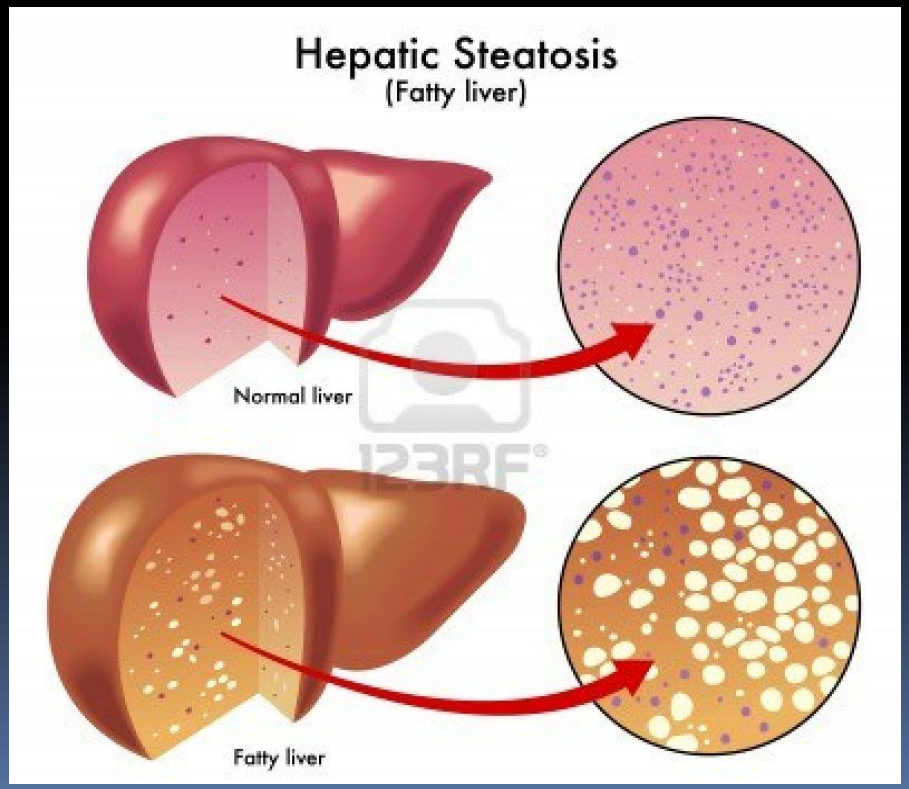
Casus: man, geboren 1962

- Tekst:
- *Cave niet-alcoholische steato-hepatitis bij metabool syndroom. Typisch patroon hierbij is verhoogd GGT/ALAT, triglyceriden, urinezuur en ferritine, laag HDL-chol, al dan niet in combinatie met diabetes mellitus. Alcohol kan dit beeld verergeren.*
- *Advies: overweeg echo lever*

Niet-alcoholische steatohepatitis

- NASH indien > 5% leververvetting bij beeldvorming of histopathologie
- Spectrum: steatose → steatohepatitis → fibrose → cirrose → hepatocellulair carcinoom
- NASH is ernstiger dan veel (huis)artsen denken
  - NL: circa 50% met BMI > 25 en 15% obesitas (>30), vaak diabetes, hoge bloedruk
  - Obese kinderen: 20% heeft ALAT > 30 U/L
  - VS: 11% 12-19-jarigen heeft al NAFLD
- ASAT/ALAT < 1 , bij alcohol vaak > 1



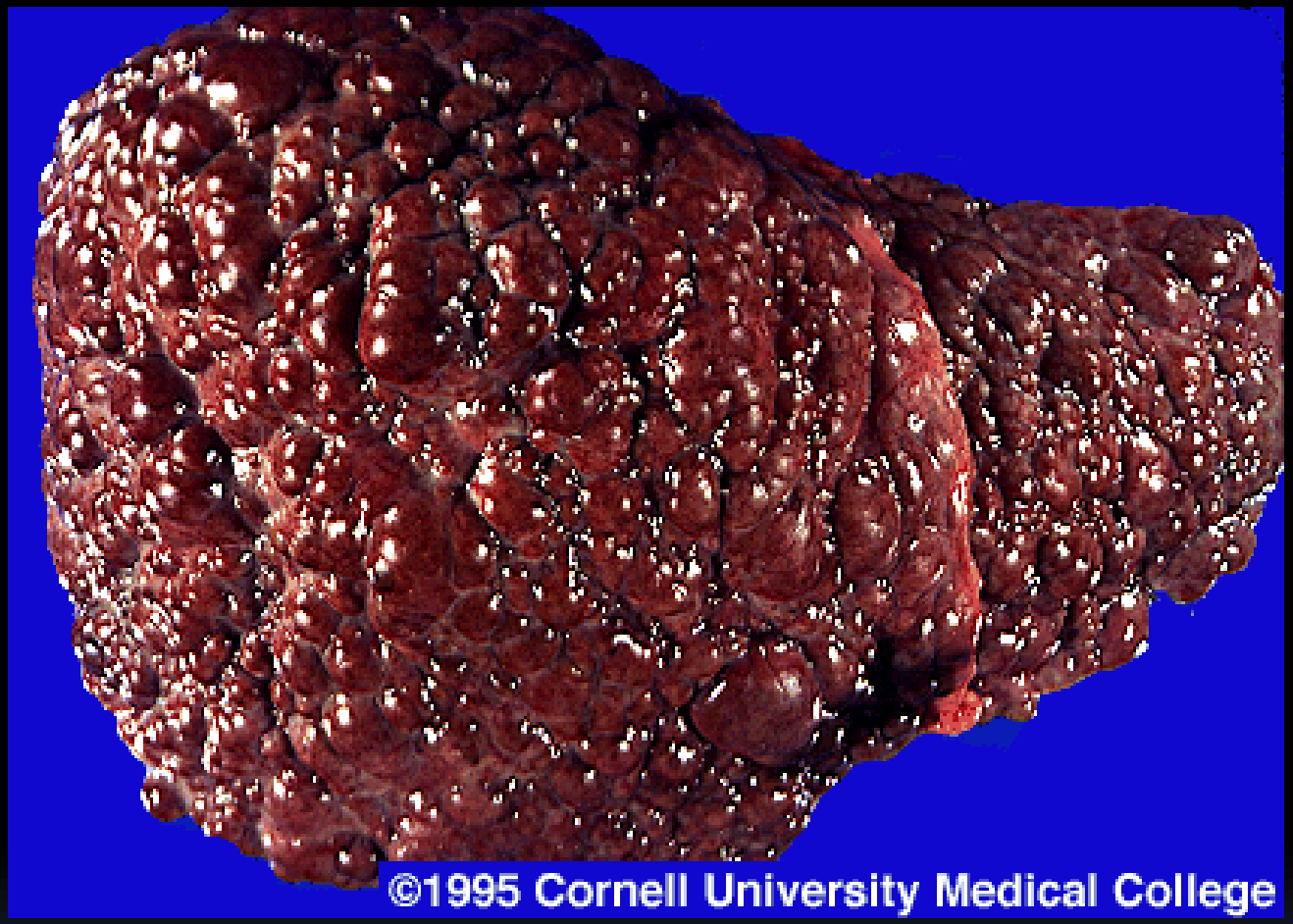


Is vet de oorzaak?

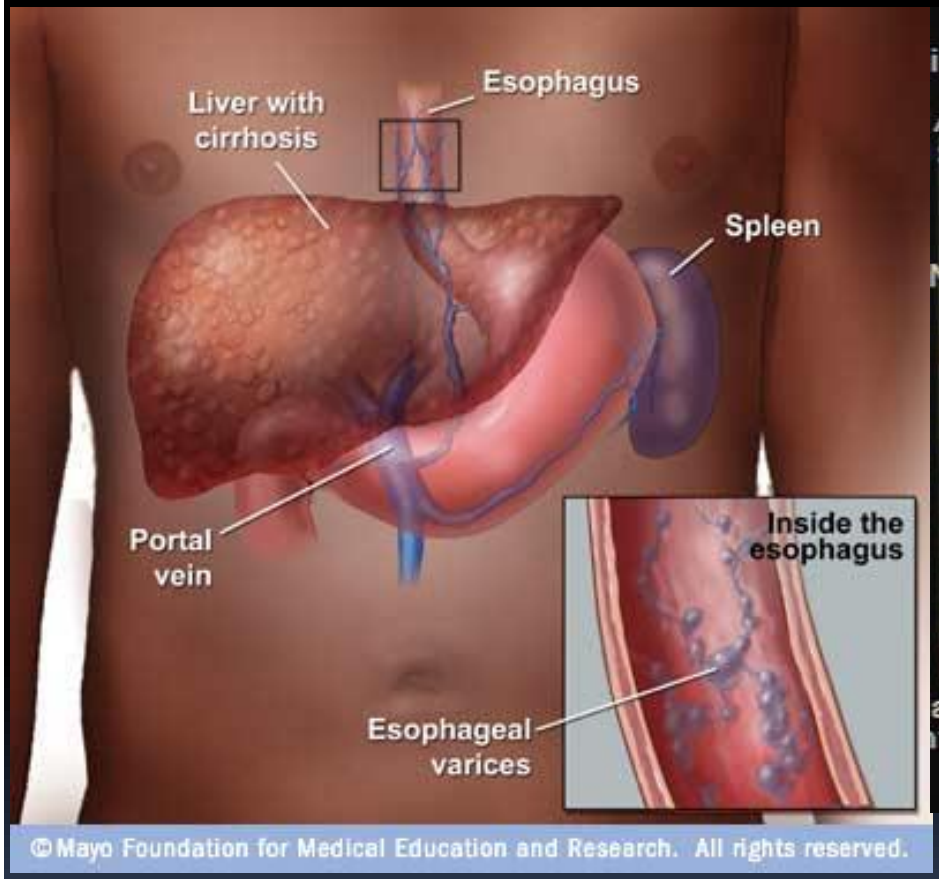
Bron: Dreamstime

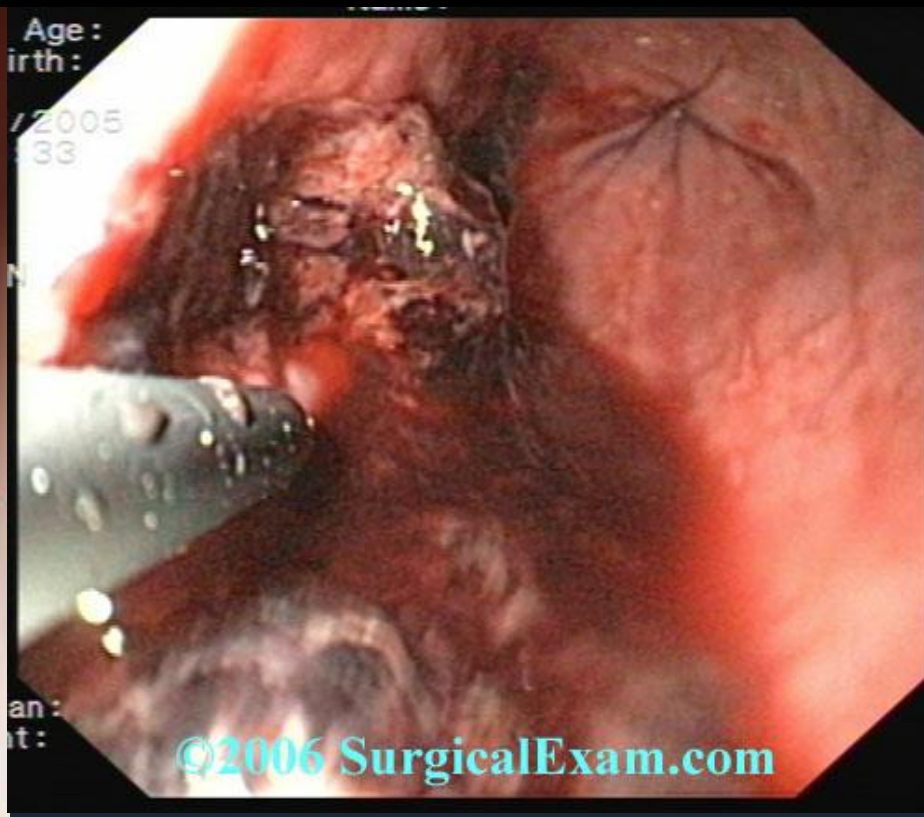
Cirrose

- Diffuus proces, bindweefselvorming (fibrose) en verandering normale architectuur
- Afzonderlijke noduli omgeven door fibrose
- Lever wordt hard, hobbelig
- Gevolg:
  - (slokdarm)spataderen (varices)
  - Ascites
  - Encefalopathie
  - Hepatocellulair carcinoom (HCC)
- Oorzaken: hepatitis B/C, alcoholabusus, α1-AT-deficientie of andere stapelingsziekten



Cirrotische lever door: alcoholmisbruik, hepatitis B/C, ijzerstapeling, auto-immuunhepatitis, erfelijke aandoeningen zoals ziekte van Wilson


Liver with cirrhosis
Esophagus
Spleen
Portal vein
Inside the esophagus
Esophageal varices
©Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

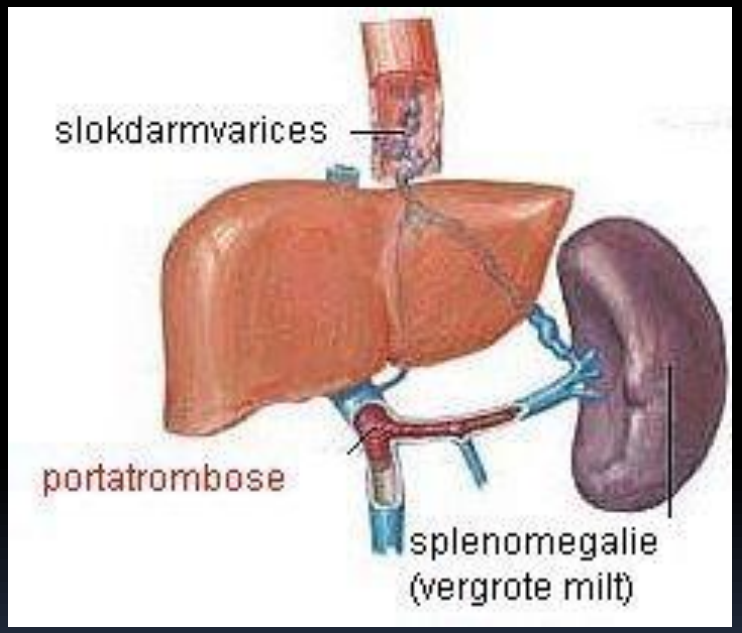

Age :
©2006 SurgicalExam.com

Leverinsufficiëntie…

- Acuut: < 3 maanden
- Manifest indien ook encefalopathie, ascites
- Lab:
  - PT↑, fibrinogeen↓, FV↓, antitrombine↓
  - NH_3↑, bilirubine↑
    - Conjugatie blijft gek genoeg intact
  - ALP/GGT meestal normaal of licht verhoogd
  - Chronisch: albumine↓, Na/Ca↓, glucose↓, lactaat↓, metabolisme hormonen verandert: amenorroe (vrouw), gynaecomastie (man)

Portale hypertensie

- Blijvende verhoging druk portale systeem
- Portosystemische collateralen
- (asymptomatische) miltvergroting: trombopenie, leukopenie, anemie
- Varicesbloedingen
- Acites: ophoping vocht intraperitoneale ruimte: >3-4 liter geeft mechanische bezwaren
  - Prehepatisch: vaak geen ascites
  - Intrahepatisch/cirrose: meestal ascites

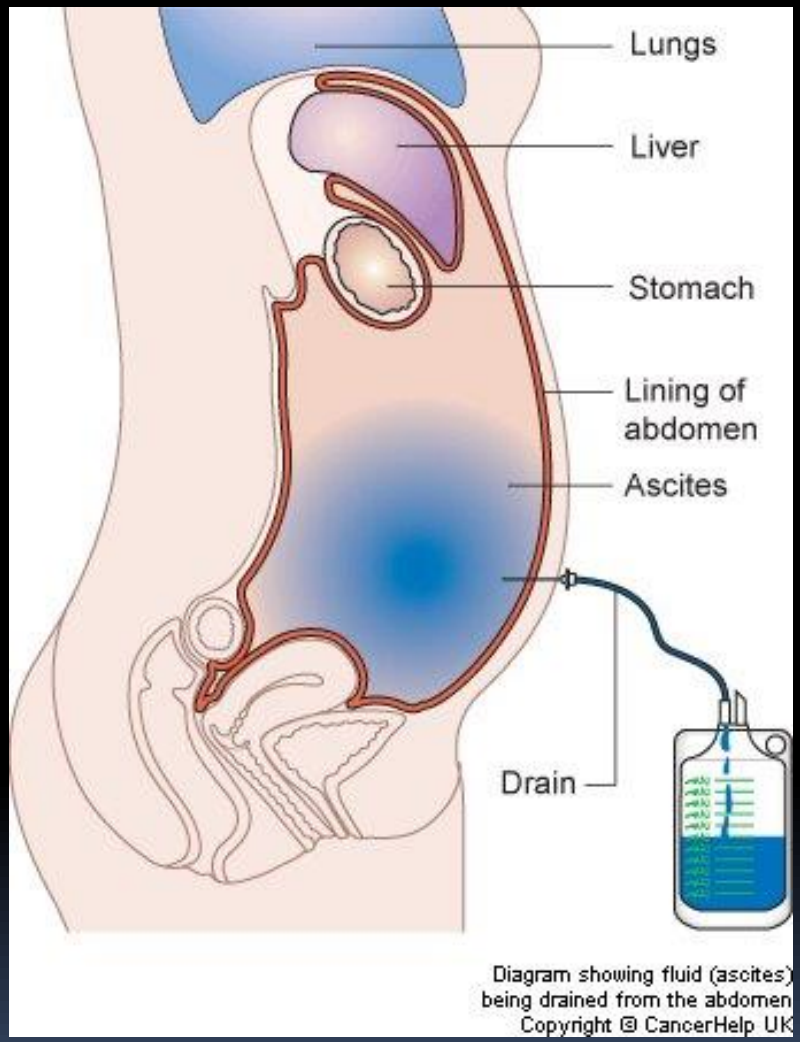


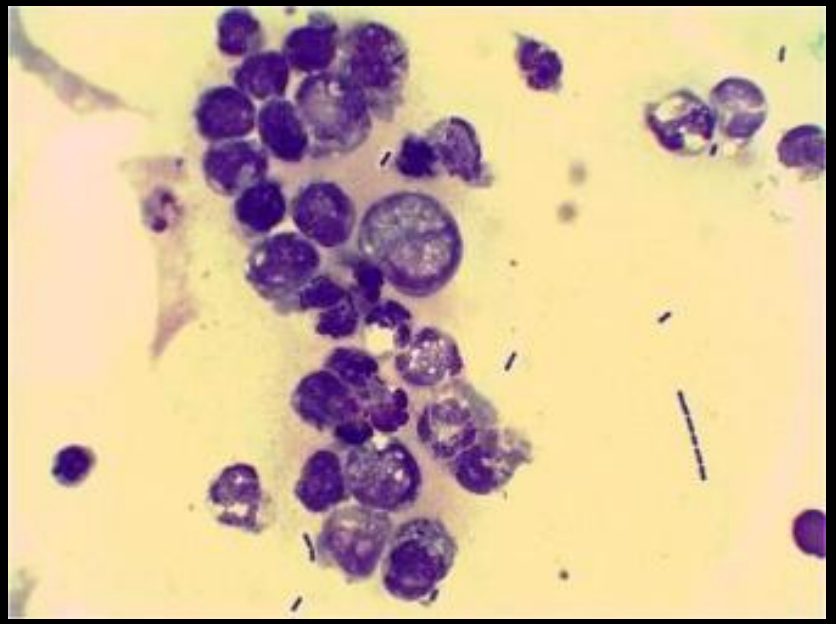
Serum-ascites-albuminegradient (SAAG)

- Probleem: studies tonen aan dat geinfecteerde of maligne ascitesvochten vaak eiwitconcentratie < 25 g/l hebben en omgekeerd…

- 2 vragen van belang voor de behandelaar
- 1) is de ascites een gevolg van portale hypertensie?
- 2) is de vloeistof geïnfecteerd?

- SAAG kan goed helpen bij deze vragen:
- Gradiënt ≥ 11 g/l past bij bij portale hypertensie
- Gradiënt < 11 g/l past bij oorzaken anders dan portale hypertensie





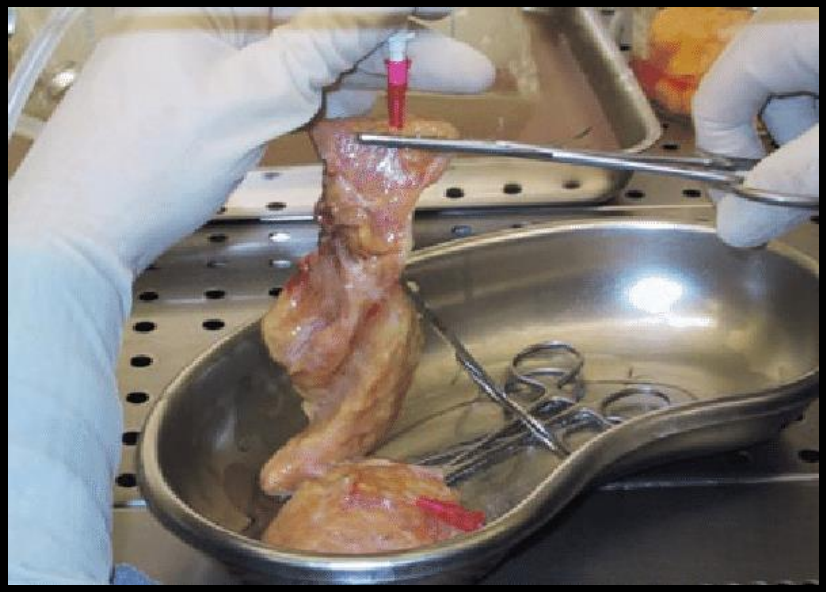
Afkapgrens: indien *polymorfonucleaire granulocyten* groter of gelijk aan 250 * 10^6/l bestaat er een onmiddellijke behandelindicatie

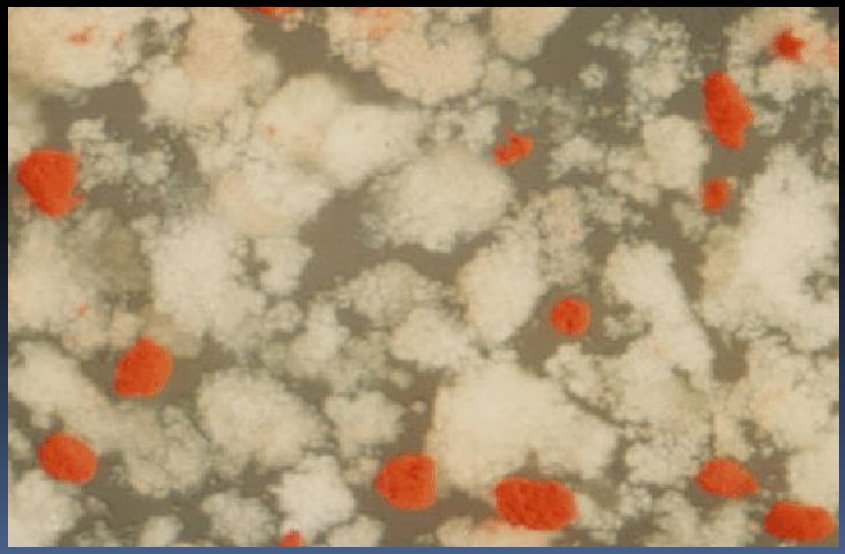
Samenvatting

	Acute hepatitis	Chronische hepatitis	Cirrose	Cholestase	Leverkanker	Infiltraties
Bilirubine	N/↑↑	N/↑	N/↑	↑/↑↑	N	N
ASAT/ ALAT/GGT	↑↑↑	↑↑/↑	N/↑	↑↑↑	N/↑	N/↑
ALP	N/↑	N	N/↑↑	↑↑↑	↑↑	
Albumine	N	N/↓	N/↓	N	N/↓	N/↓
Gamma-globulines	N	↑	↑	N	N	N
PT-INR	N/↑	N/↑	N/↑	N/↑	N	N

Pancreas

- Bovenbuik, gelegen achter de maag
- Productie van insuline (β-cellen), glucagon (α-cellen)
- Productie van verteringsenzymen en alkalisch sap, o.i.v. secretine en cholecystokinine (CCK)



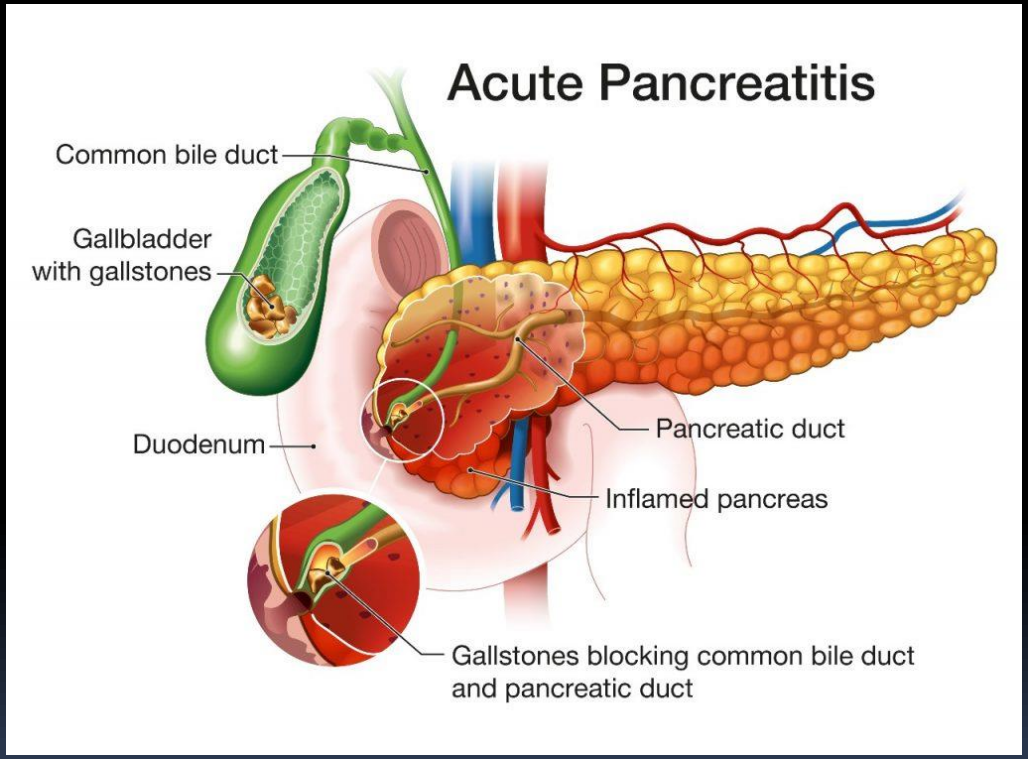


by Dimitris Hatziavramidis

Pancreatitis

- Plotseling, heftige pijn, soms uitstralend naar de rug
- Mogelijk: misselijk, braken, koorts, geelzucht
- Acuut/chronisch

- 25% krijgt (beginnend) orgaanfalen
- 5-10% mortaliteit



Bron: nexussurgical.sg

Oorzaken

- Galstenen (!)
- Alcohol (!)
- Hypertriglyceridemie (risico neemt toe bij triglyceriden > 10 mmol/l)
- Medicatie
- (Virale) infectie
- Auto-immuunpancreatitis (verhoging IgG4-subtype)
- Idiopathisch

Diagnostiek: beeldvorming

- Echo
  - Galstenen
  - Echogeleide punctie bij verdenking op infectie
- CT met contrast
  - Bij twijfel aan diagnose
  - Nuttig bij bepalen ernst
- MRI

Diagnostiek: laboratorium

- Amylase/p-amylase
  - Verhoogd bij veel bovenbuiksprocessen… Of macroamylase…
  - Diagnostisch indien > 3 x URL met typische abdominale pijn
  - < 12 uur verhoogd, top na 2 dagen, normaal na 1 week
- Lipase
  - Stijgt < 4-8 uur, piek 24 uur, 8-14 dagen verhoogd
- Triglyceriden
- ASAT/ALAT
  - ratio > 1 indien verdenking alcoholabusus
  - ALAT > 3 x URL: past goed bij galsteenpancreatitis
- Bilirubine, obstructieparameters
- CRP: zegt iets over ernst, cave necrotische pancreatitis

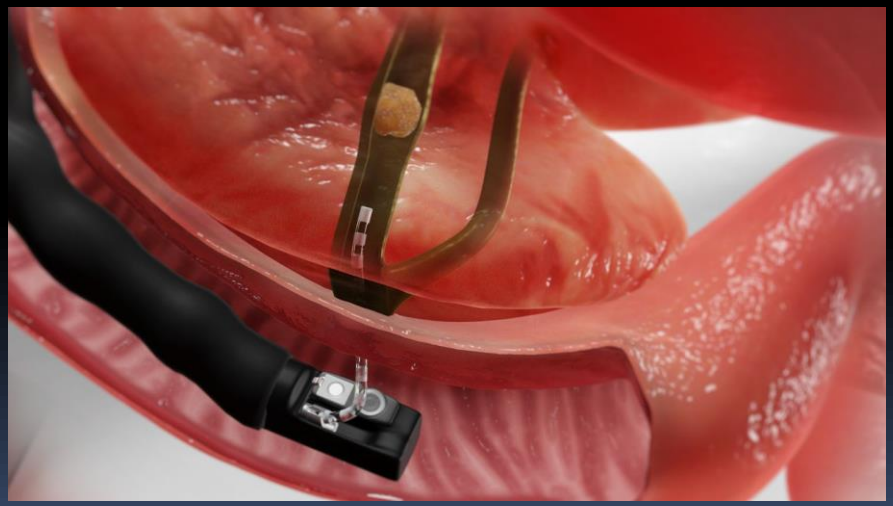
Casus meneer Methorst

- Man, 48 jaar, last van plotselinge pijn in bovenbuik en tussen schouderbladen
- Heeft gebraakt en kan alleen nog maar stil liggen met opgetrokken benen
- Buik is door de pijn niet goed te onderzoeken

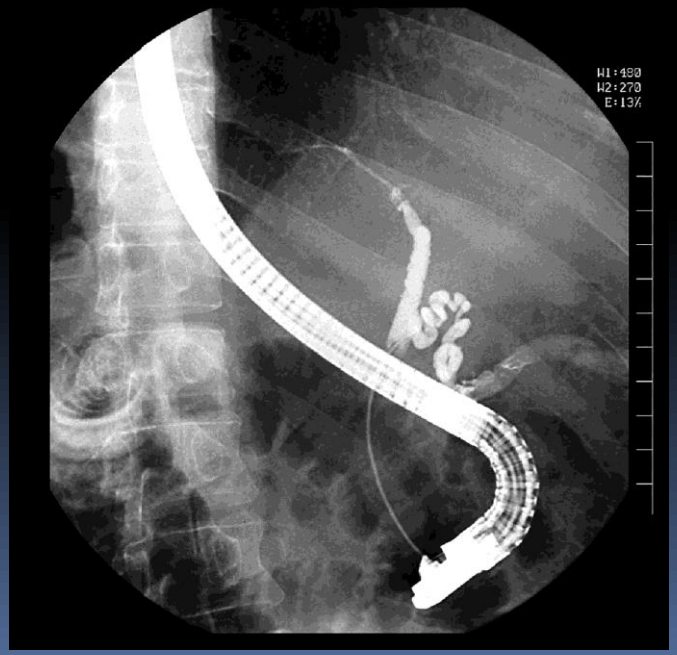
Lab	
Kreatinine	90 µmol/L
Calcium	2,1 mmol/l
Albumine	30 g/L
Glucose	12 mmol/L
Amylase	5000 IU/l
Lipase	6500 IU/L

Casus meneer Methorst

- Pancreatitis door galstenen
  - Albumine laag: lekkage eiwitrijk vocht in peritoneale ruimte
  - Hypocalciemie: onoplosbare calciumzouten met vetzuren
  - Hyperglycemie: stress respons



Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) | Johns Hopkins Medicine



Chronische pancreatitis

- Komt minder vaak voor, alcohol is vaak de oorzaak
- Buikpijn, soms malabsorptie of glucoseintolerantie
- Steatorroe (vettige diarree)
- Amylase/lipase: geen toegevoegde waarde
- Elastase in feces: nuttig om pancreasinsufficiëntie te beoordelen
- Beeldvorming: vaak verkalkte regio's

- Dank voor jullie aandacht en goed congres verder!
- Vragen?



eric.vermeer@asz.nl