



Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi

National Centre for Ultrasound in Gastroenterology
Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

Intra- og post-hepatisk icterus



Odd Helge Gilja

Professor

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Bergen





Etymologi og ornitologi



Ikterus

- Fra gresk: ikteros
- Også navn på egen fuglefamilie med gule farger.
- Hvis en ikterisk greker så en slik fugl, kunne sykdommen kureres !



Oriolus chinensis (Icteridae)

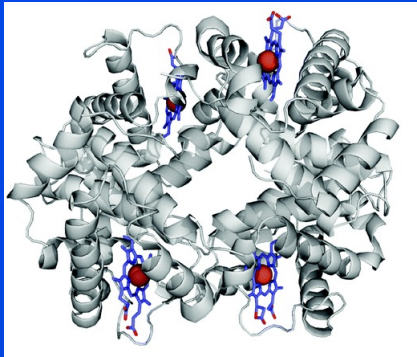


Icterus

- Medisinsk definisjon:
 - Gulig misfarging av hud og slimhinner pga opphopning av gallefargestoffet bilirubin
- Høy s-bilirubin:
 - Referanse områder (HUS):
 - Bilirubin <19 mikromol/L
 - Konj.-bilirubin <5 mikromol/L (4% av total)
- Synlig ikterus $> 35-50$ mikromol/L
- Ukonjungert bilirubin er albuminbundet

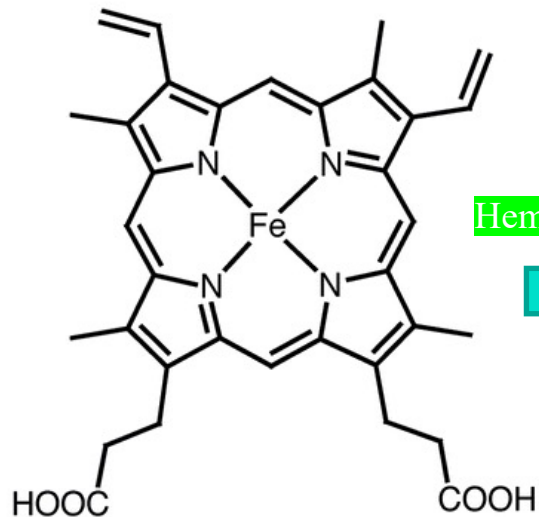


Nedbryting av heme



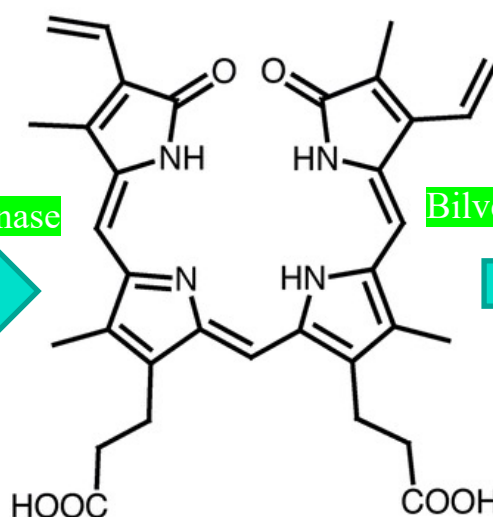
Hemoglobin

- Heme omdannes til bilirubin i retikuloendoteliale celler (makrofager.)



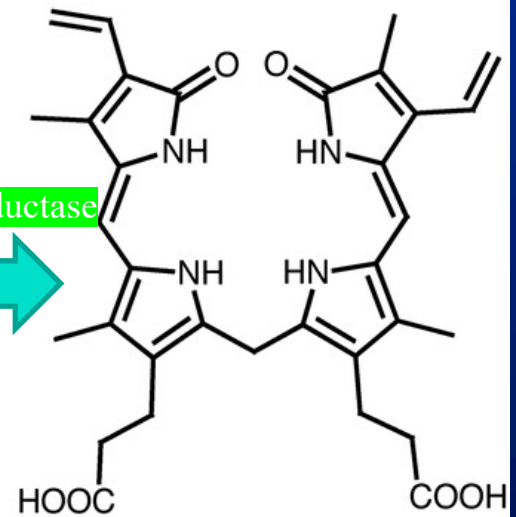
Heme

Heme oksygenase



Biliverdin

Biliverdin reductase

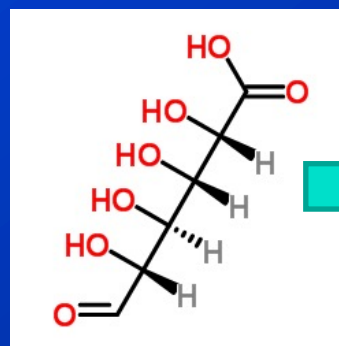
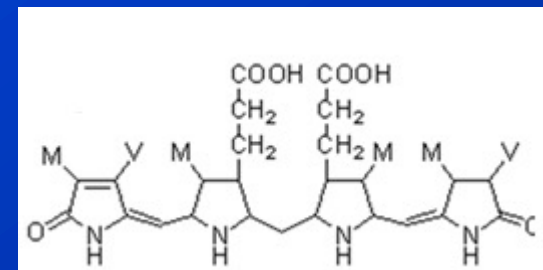


Bilirubin

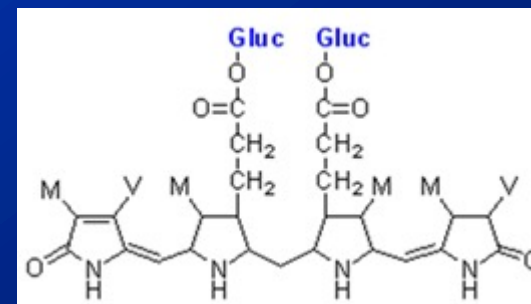


Konjungering av bilirubin

- Ukonjungert bilirubin er ikke vannløselig
- Sterk binding til albumin
- Kan ikke skilles ut i urinen
- Tas opp i hepatocytter
- Konjungeres til glukuronsyre ved hjelp av enzymet UDP-glucuronosyl transferase (UGT1A1)
- Skilles aktivt ut i gallecanaliculi
- Følger gallen til tarmen
- Bakterier konverterer bilirubin til urobilinogen og videre til urobilin
- Urobilin gjør avføringen brun
- Urobilin reabsorberes i tarm og skilles ut i urin og gjør urinen gul



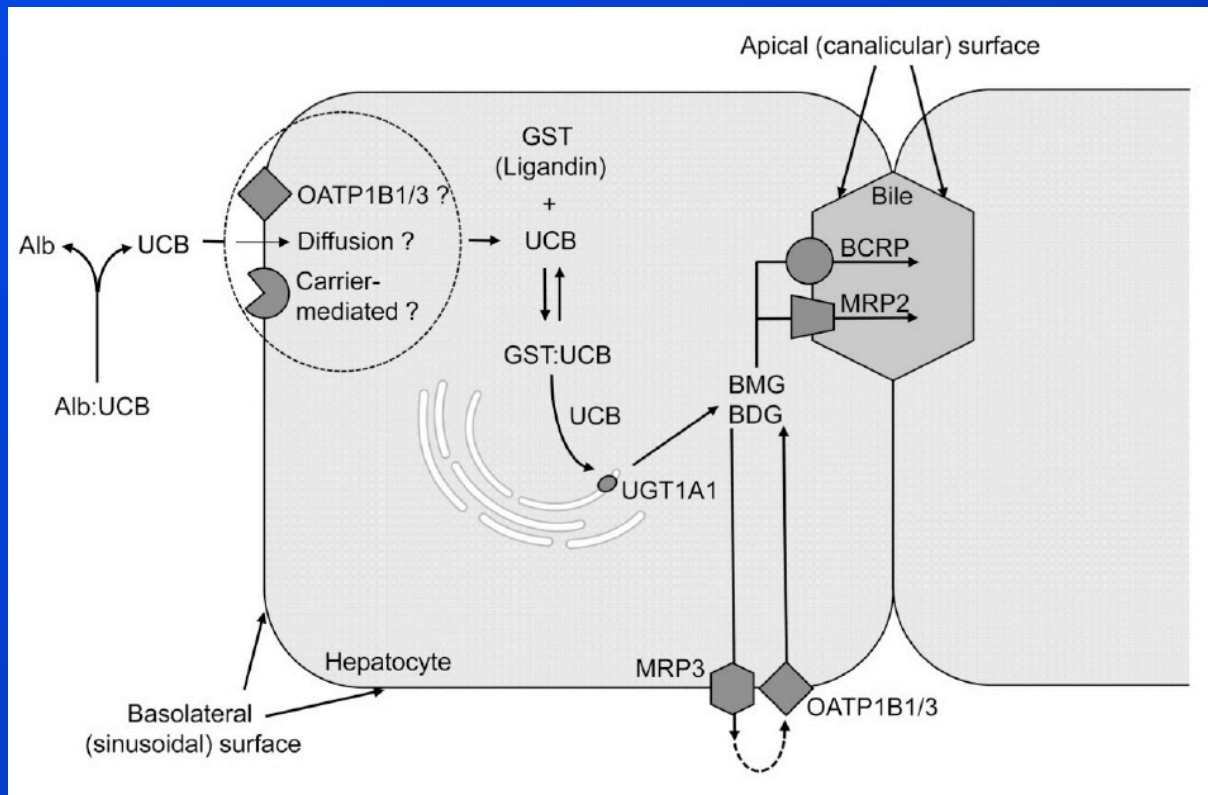
UGT1A1



En eller to glukuronsyrer festes →
Enkel- eller dobbelkonjungering



Bilirubin i hepatocytene



Schematic view of transporters and enzymes involved in hepatic bilirubin clearance. (Alb, albumin; BCRP, breast cancer resistance protein; BMG, bilirubin monoglucuronide; BDG, bilirubin diglucuronide; GST, glutathione-S-transferase; MRP, multidrug resistance-associated protein; OATP, organic anion transport protein; UCB, unconjugated bilirubin; UGT, uridine diphosphate glucuronosyl transferase).



Icterus - klassifisering

- Preheptisk
 - Ukonjugert bilirubin
 - Hemolytiske tilstander
- Intra-hepatisk
 - Både ukonjugert og konjugert bilirubin
 - Akutte og kroniske leversykdommer
- Post-hepatisk
 - Konjugert bilirubin
 - Obstruktive tilstander



Gulerle



Intra-hepatisk etiologi

- Hepatitt (A, B, C, D,...)
- Alkoholisk hepatitt
- PBC (Primær Biliær Cholangitt/Cirrhose)
- PSC (Primær Scleroserende Cholangitt)
- Medikamenter
- Toxiner
- Cirrhose
- Gilbert syndrom



Svikt i konjugering

— Gilberts syndrom

- Prevalens 3-13%
- Autosomal recessive (homozygot eller compound heterozygot)
- Diagnostisk test → iv niacin eller po rifampicin gir bilirubinstigning
- Syke har ca 30 % redusert funksjon pga redusert ekspresjon
- Økt bilirubinproduksjon “metter” enzymet (Faste, hemolyse, stress, infeksjoner, fysisk aktivitet)
- Ufarlig, normal levetid



Insidens

- Allmennpraksis:
 - Ingen studie funnet. Modellberegning fra Kina 2017 →
Choledochusstein 33%, Medikamenter 24%, Intrahepatisk gallestein 14%, Hep A 9%, Cirrhose 7%, Hep E 7 %, Gilbert 3%
- Sykehus:
 - Nederland 1996, 702 pasienter med stille ikterus,
 - Obstruksjon, minst 33% med okklusjonsikterus → 20 % kreft i pankreas eller galleveier, 13% gallestein,
 - Annet: 10% alkoholutløst cirrhose,
 - Sverige 2008, 749 pasienter med ikterus (Bilirubin>100):
 - 32 % med okklusjonsikterus
 - hvorav 64% cancer (pancreas, cholangio, p. vateri, andre).
 - Benigne årsaker: gallestein>>gallegangsstrikturer>PSC.



Anamnese

- Ingen smerter («Stille ikterus»)
- Gradvis eller akutt debut?
- Smerter i øvre hø. kvadrant, feber, anoreksi, myalgi, lys avføring, mørk urin, kløe
- Annet i anamnesen: Alkohol, medikamenter, helsekost, risikoadferd (hepatitt), tidligere kirurgi, arvelighet



Gulspurv



NB! Alkoholanamnese



”Jeg drikker bare et glass om dagen,
doktor !”



Kliniske funn

- Gul pasient, konjunktiva mest tydelig (lys gul) . Dagslys!
 - AT, Tp, SIRS kriterier?
- Leverstigmata
- Ascites, perifer muskelatrofi
- Virchows glandel, palpable tumores
- Hepatomegali, splenomegali
- Palpasjonsømheth (Murphys tegn)





Blodprøver

- Hematologi
- ALAT, ASAT, ALP, GT (Stasemønster ?)
- Bilirubin, INR, Albumin (leverfunksjonsprøver)
- LD, Haptoglobin
- Elektrolytter, kreatinin, karbamid, glukose, urat
- Evt. ved videre utredning:
- Konjungert og ukonjungert bilirubin
- Leverprøver 2:
 - Hepatittserologi, markører på autoimmun sykdom (AMA , F-actin, ANA, SMA, anti-LKM, immunoglobuliner), TSH FT4, jernmetning



Blodprøver – Hint om årsak

- Isolert forhøyet bilirubin → Prehepatisk årsak.
- Samtidig lav Hb og lav haptoglobin → Hemolyse
- Forhøyet bilirubin og ALAT og ASAT >> ALP og GT → Intrahepatisk årsak
- Forhøyet bilirubin og ALP og GT >> ALAT og ASAT → Ekstrahepatisk årsak
- ASAT 2x høyere enn ALAT → Alkohol



Hvordan bestemme etiologi ?

- ▶ Total bilirubin og dens conjugerte og unconjugerte nivåer kan være med å bestemme gulsottens årsak

Test	Pre-hepatic	Hepatic	Post-hepatic
Total bilirubin	+	++	+++
Conjugated bilirubin	Normal	Increased	Increased
Unconjugated bilirubin	Increased	Increased	Normal



Diagnostikk

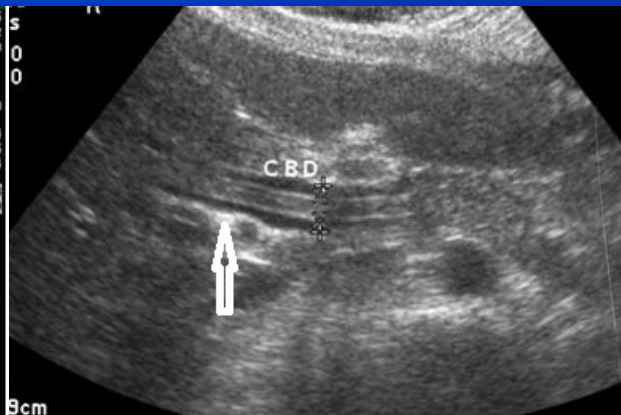
- Ultralyd
 - Påvise ekstrahepatisk cholestase
 - Gi mistanke om annen leversykdom



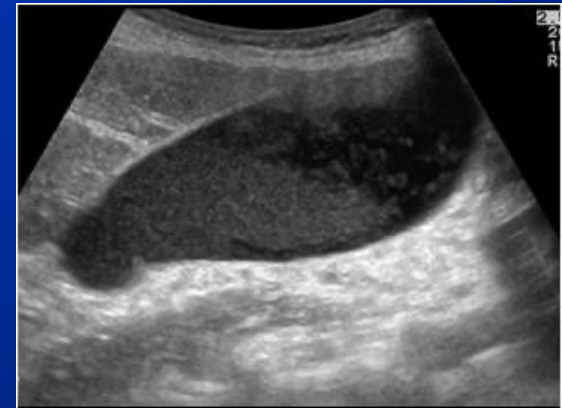
Pankreastumor



Dilatert ductus choledochus med stein (iv kontrast)



Ascaris i d. choledochus

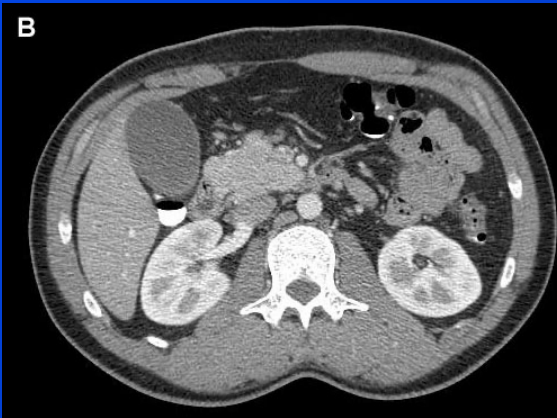


Courvoisiers galleblære (v /stille ikterus)



Diagnostikk

- CT

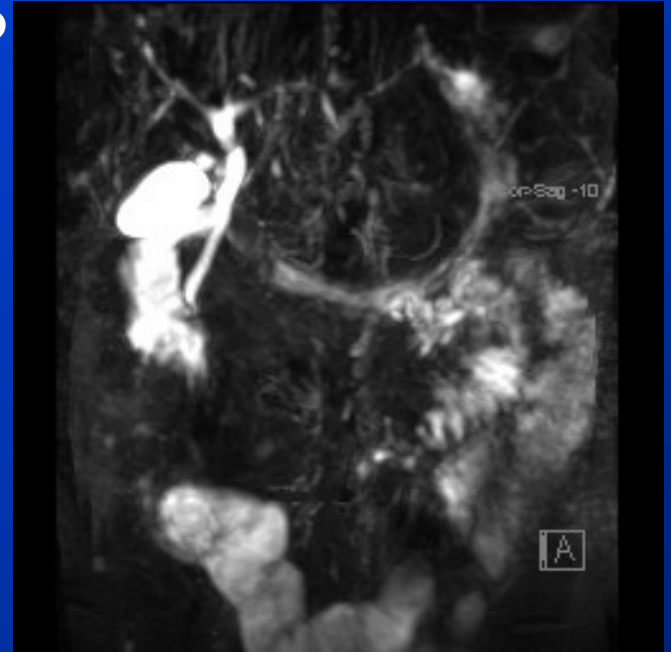


Fokal autoimmun pankreatitt



Adenokarsinom i pankreas

MRCP



Primær skleroserende cholangitt
Ve. leverlapp mest affisert



Diagnostikk

- EUS



Gallestein sett med EUS

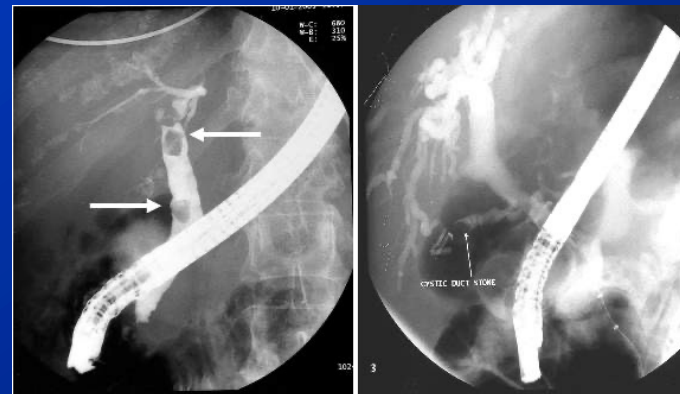


Karsinom fra Ampulla vateri

- ERCP



Klatskin tumor
Cholangiokarsinom



Gallestein i ductus choledochus og cysticus



Prehepatiske årsaker til ikterus

— Økt destruksjon av røde blodceller

- Traume
- Infeksjo
- Hemog
- Patolog
- Spleno



ruptur av quadriceps



annet gi hemolyse...



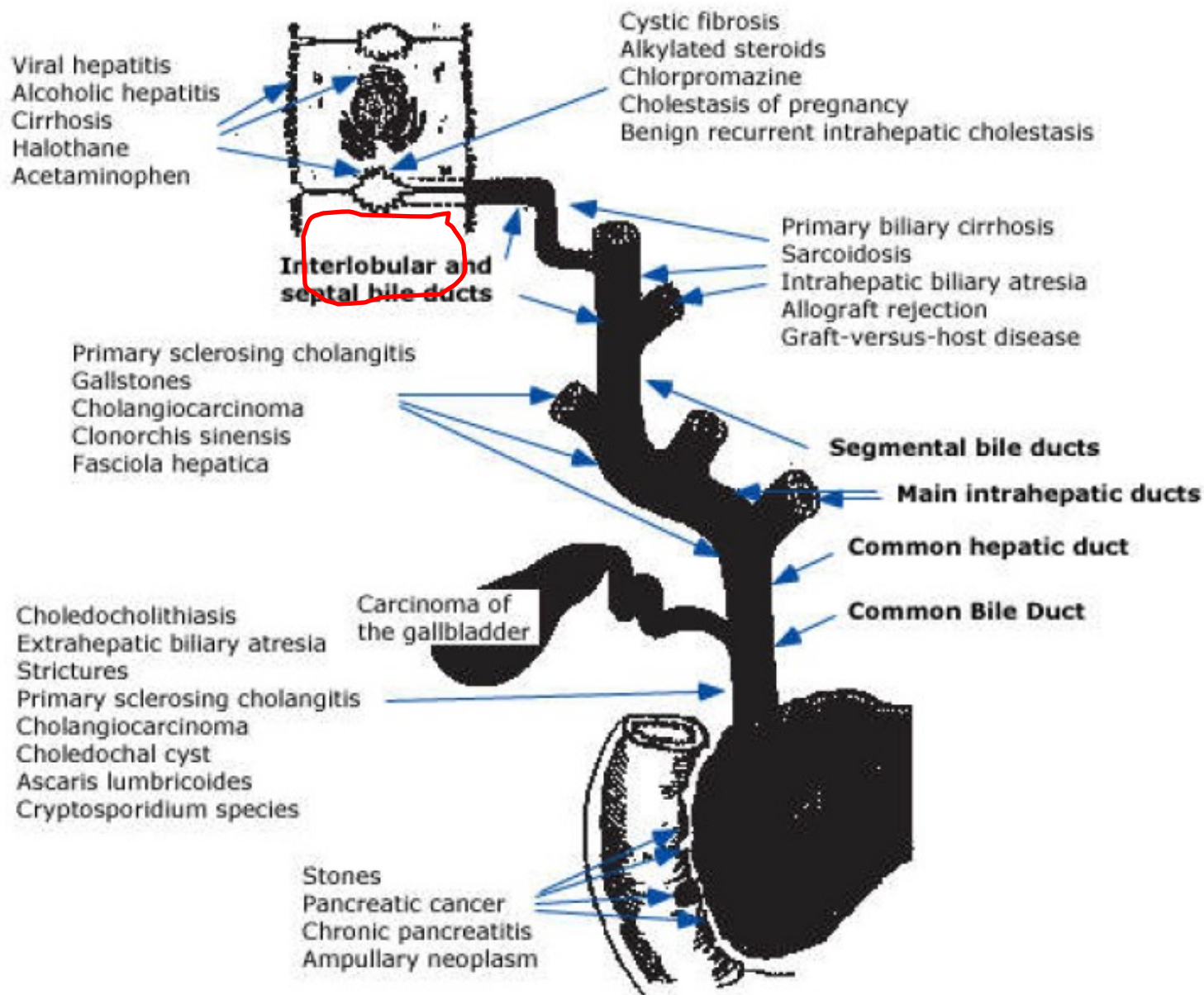
Sfærocytose



Sigdcelleanemi



Nivå-diagnostikk-Hepatocellulær årsak





Svikt i konjungering

— Gilberts syndrom

- Prevalens 3-13%
- Autosomal recessive (homozygot eller compound heterozygot)
- Diagnostisk test → iv niacin eller po rifampicin gir bilirubinstigning
- UGT1A1 er enzymet som konjungerer bilirubin
- Syke har ca 30 % redusert funksjon pga redusert ekspresjon
- Økt bilirubinproduksjon “metter” enzymet (Faste, hemolyse, stress, infeksjoner, fysisk aktivitet)
- Mest menn
- Ufarlig

— Crigler Najjar

- Svært sjelden. To typer: Alvorlig og mild



Svikt i transport

- De fleste leversykdommer påvirker transport av både konjungert og ukonjungert bilirubin
 - Fra sirkulasjon til hepatocytene
 - Fra hepatocytene ut i sinusoidene og tilbake
 - Fra hepatocytene ut i canaliculi
- Sjeldne, arvelige sykdommer
 - Dubin Johnson syndrom, Rotor syndrom



Hepatitt



Forstørrede lymfeknuter i
leverhilus ved autoimmun
hepatitt (Også typisk ved andre infeksjose eller
andre autoimmune leversykdommer.)



«Starry night» lever ved hepatitt C



Alkoholisk hepatitt



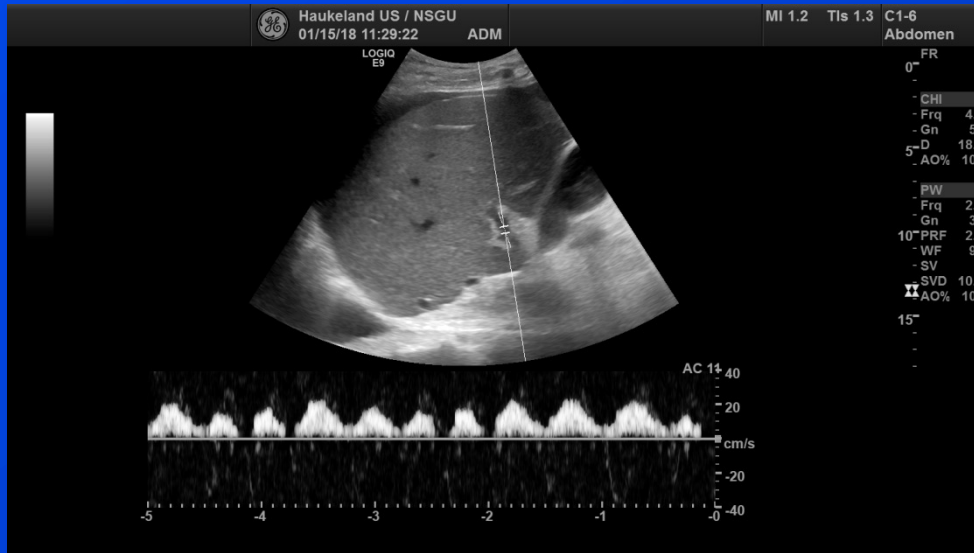
PR 17/12
S1
2D
60%
C 50
P Low
Res



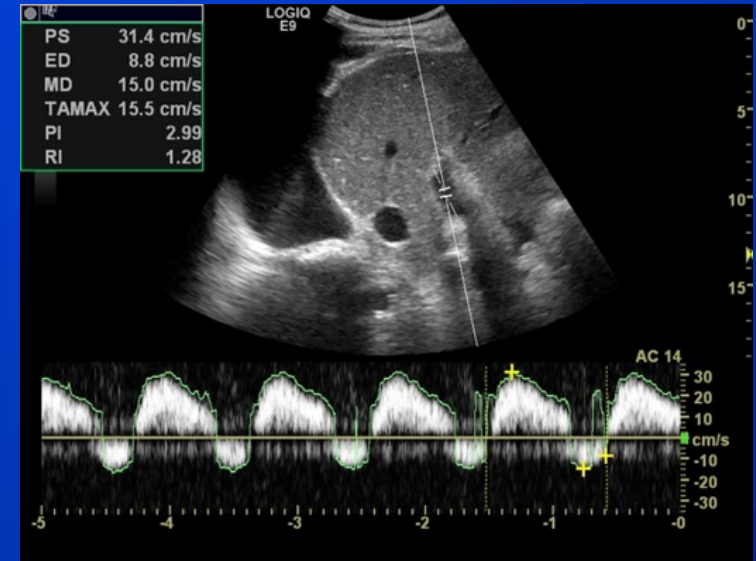
- Fortsatt en av de vanligste årsakene til forhøyede leverprøver i Norge.
- Overforbruk av alkohol kan gi en akutt alkoholisk hepatitt
- Toksisk hepatitt



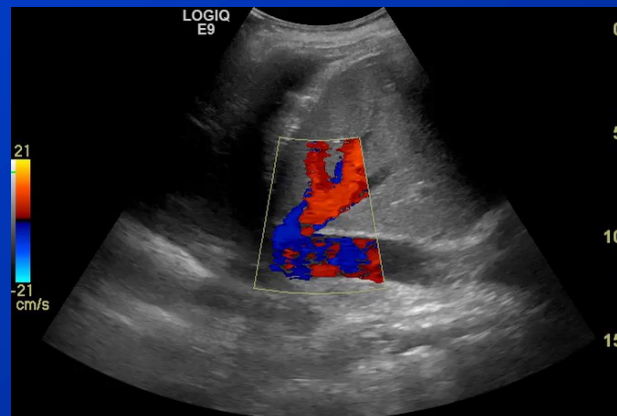
Hjertesvikt



Reversert eller



pendulerende flow i porta



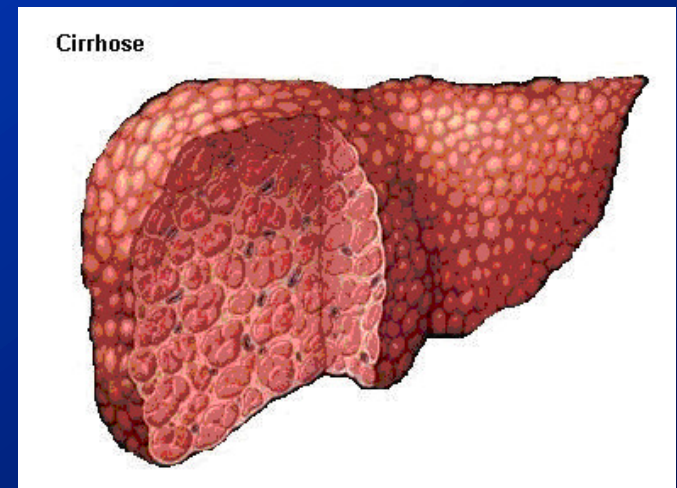
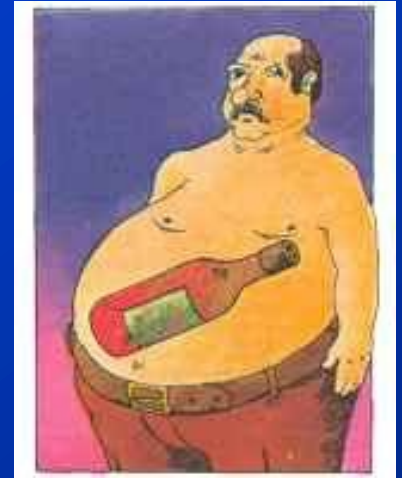
Dilatert cava og levervener

Hjertesvikt hindrer opptak av bilirubin i hepatocytter



Cirrhose - etiologi

- Alkohol
- Non-alkoholisk steato-hepatitt (NASH)
- Non-alkoholisk "fatty liver disease" (NAFLD)
- Autoimmun hepatitt
- Primær scleroserende cholangitt (PSC)
- Primær biliær cholangitt (PBC)
- Metabolske sykdommer
 - Wilson's/ alfa1-antitrypsin mangel/ glycogen storage disease
- Hemochromatose
- Kronisk Hepatitt B og C
- VOD / Budd-Chiari / Cardial cirrhose
- Kryptogen 5-10%





3 stages in cirrhosis (EASL GL)

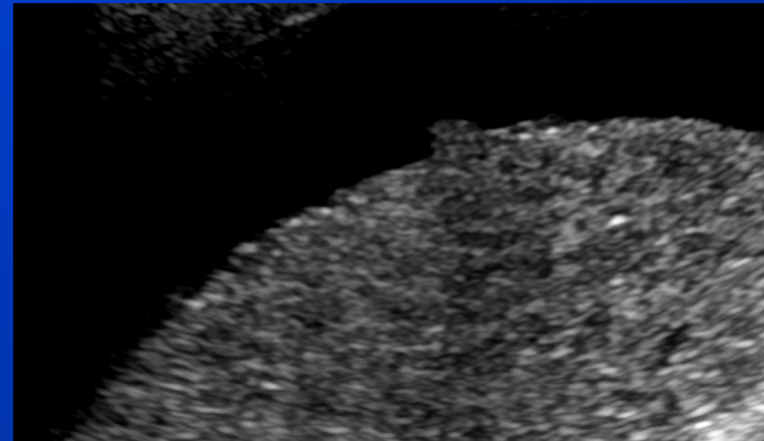
- Compensated (12 years survival)
- Decompensated (2 years survival)
- End-stage cirrhosis (1-3 months survival)
 - Transition from compensated cirrhosis to decompensated cirrhosis occurs at a rate of ~5–7% /year
 - Decompensated cirrhosis is a systemic disease, with multi-organ/system dysfunction



Ultrasound of the Liver

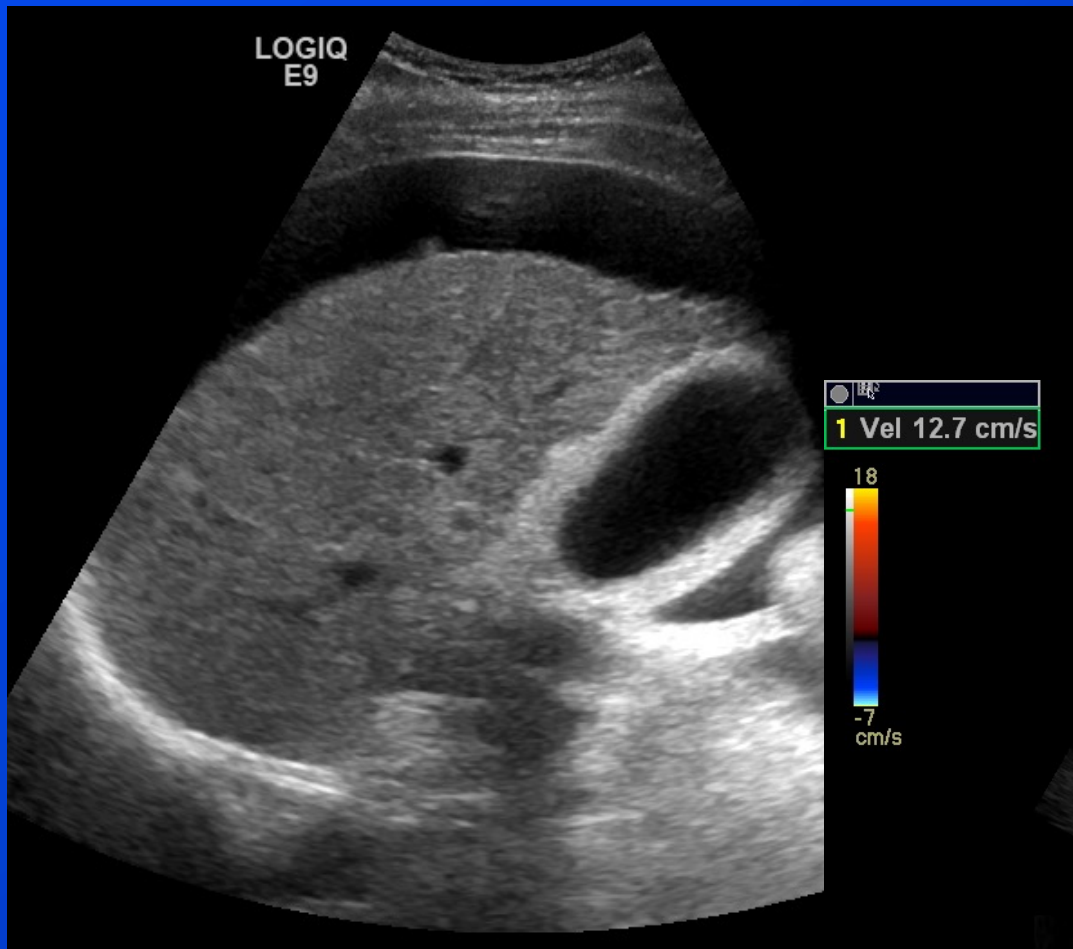
-What do we look for ?

- Echogenicity
- Size, capsule and form
- Any lesions?
- Liver veins
- Portal vein
- Hepatic artery
- Intrahepatic bile ducts

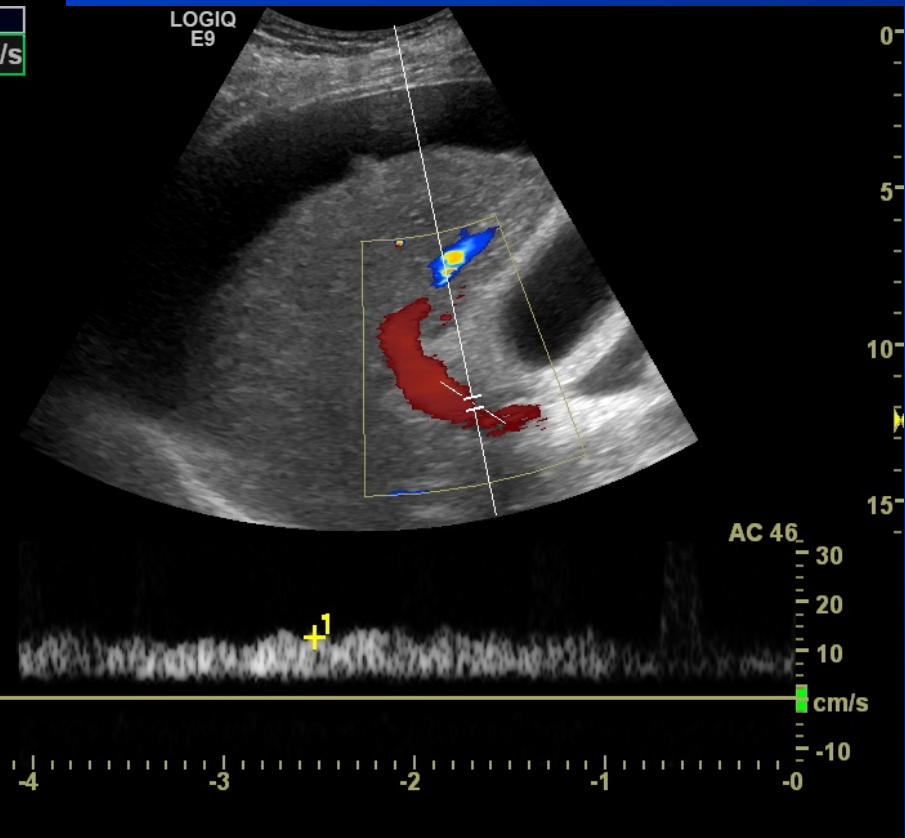




Cirrhosis of the liver



1 Vel 12.7 cm/s



V. Porta: Tallet er 13 !



The Portal Vein

GE Haukeland US 09/29/10 09:20:35 ADM MI 1.2 TIs 1.7 C1-5 GASTRO

FR 24

CHI

0-Frq 5.0

Gn 64

-S/A 1/1

Map F/1

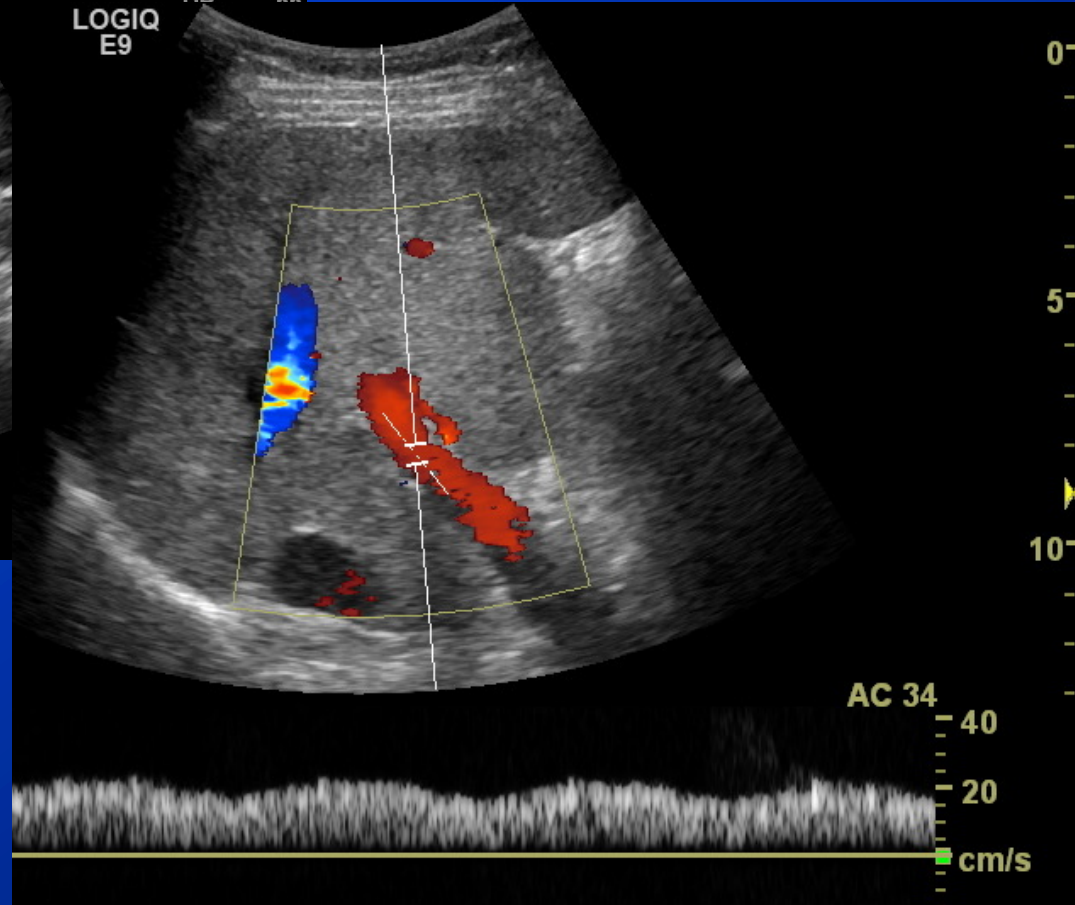
-D 12.0

DP 66

Normal Velocity:
15-40 cm/sec

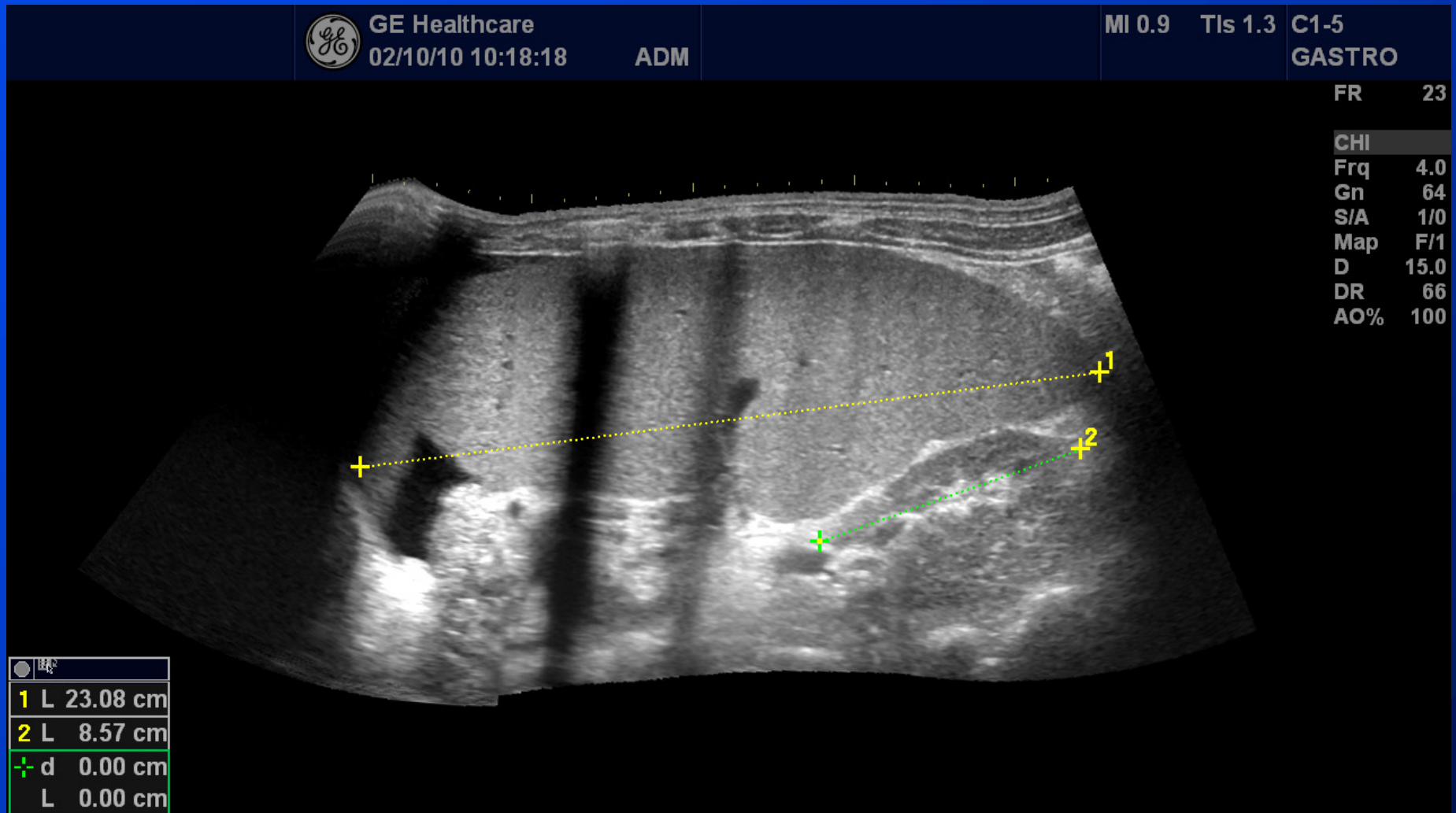
LOGIQ
E9

LOGIQ
E9





Always look at the spleen !





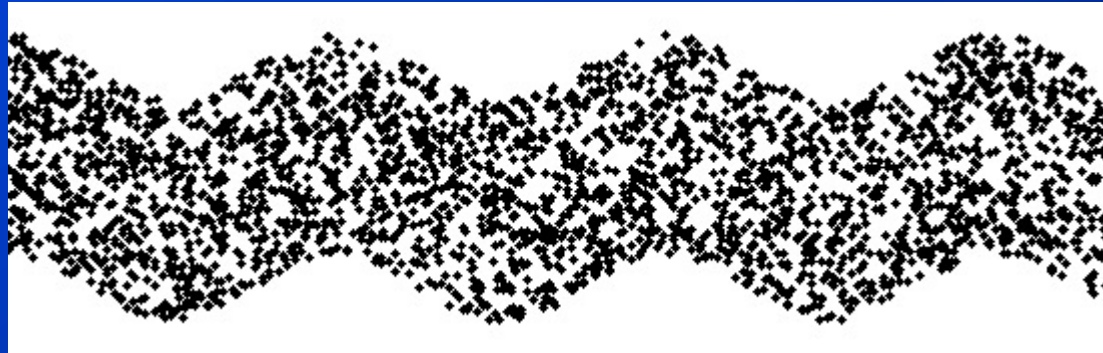
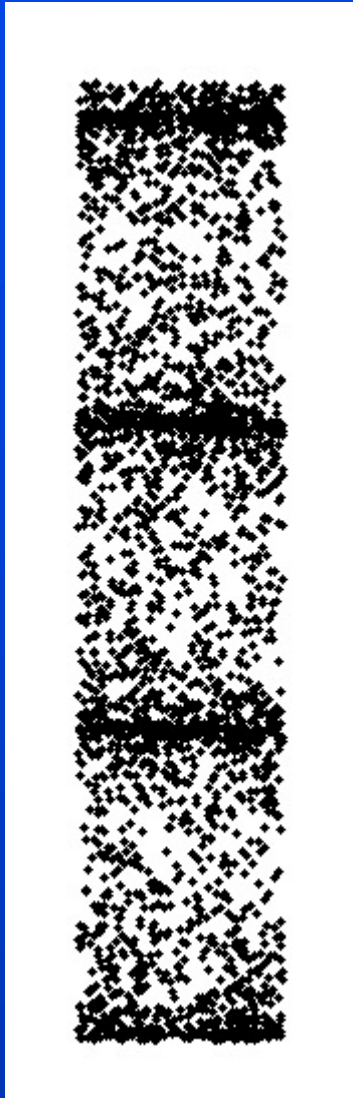
Longitudinal and Shear Waves

ELASTOGRAPHY

Ultrasound
Wave

$$c_l = \sqrt{\frac{K}{\rho}}$$

$c_l \sim 1540$ m/s
in tissue



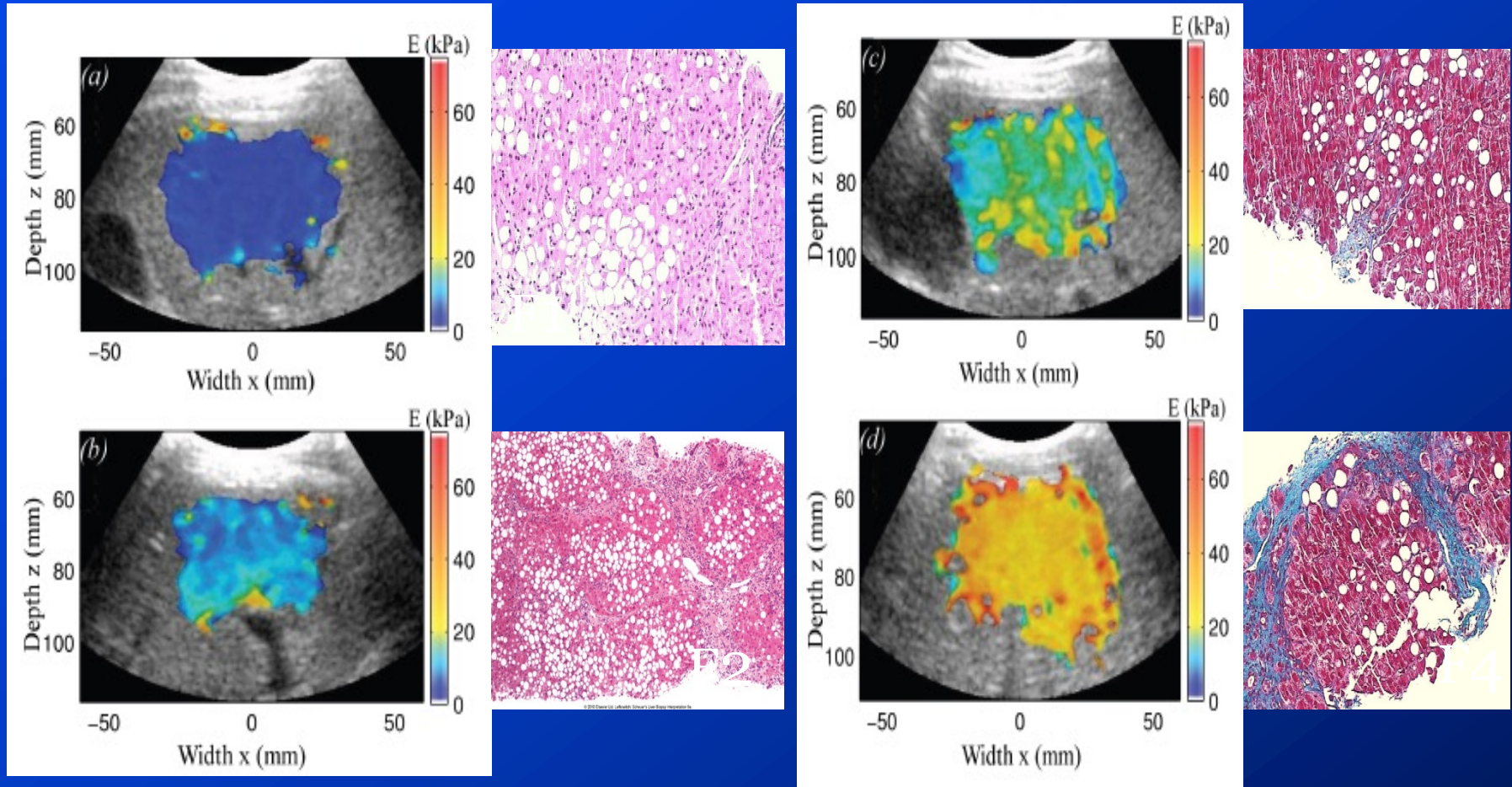
Shear Wave

$$c_t = \sqrt{\frac{E}{3\rho}}$$

$c_t = 1-10$ m/s in tissue



Shear Wave Elastography compared to histological findings and Liver Fibrosis



Ultrasound Med Biol. 2011 Sep;37(9):1361-73. Epub 2011 Jul 2011 Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. Bava E, Gennisson JL, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, Badel A, Vallet-Pichard



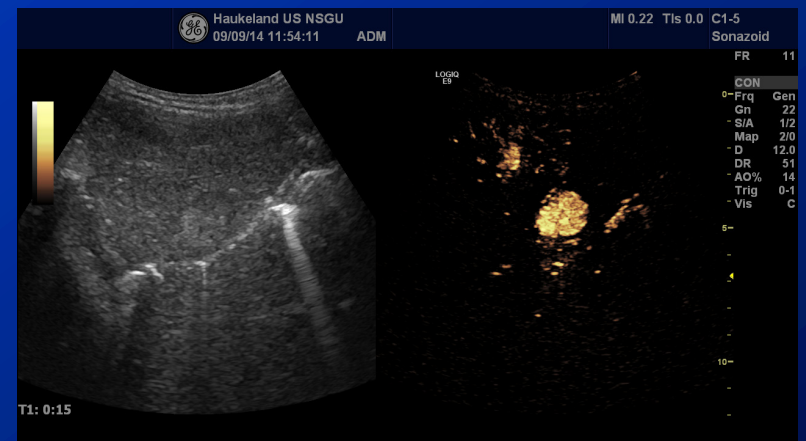
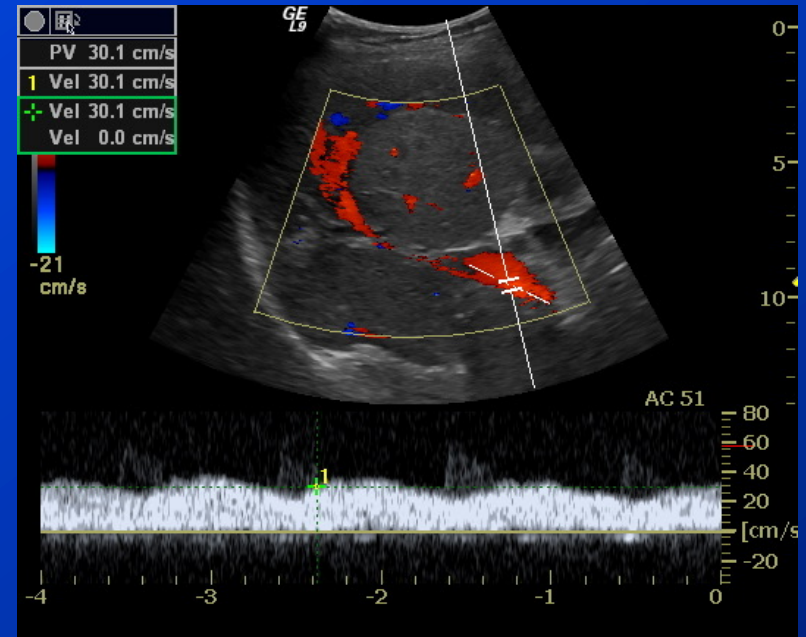
Ultrasound elastography

- Correlates well with histology regarding fibrosis
- Easy to perform
- Prolongs the US exam only with 2 min
- Provides prognostic information to the clinician
- CT does not give data on liver stiffness
- MR elastography has low availability, is expensive and time consuming



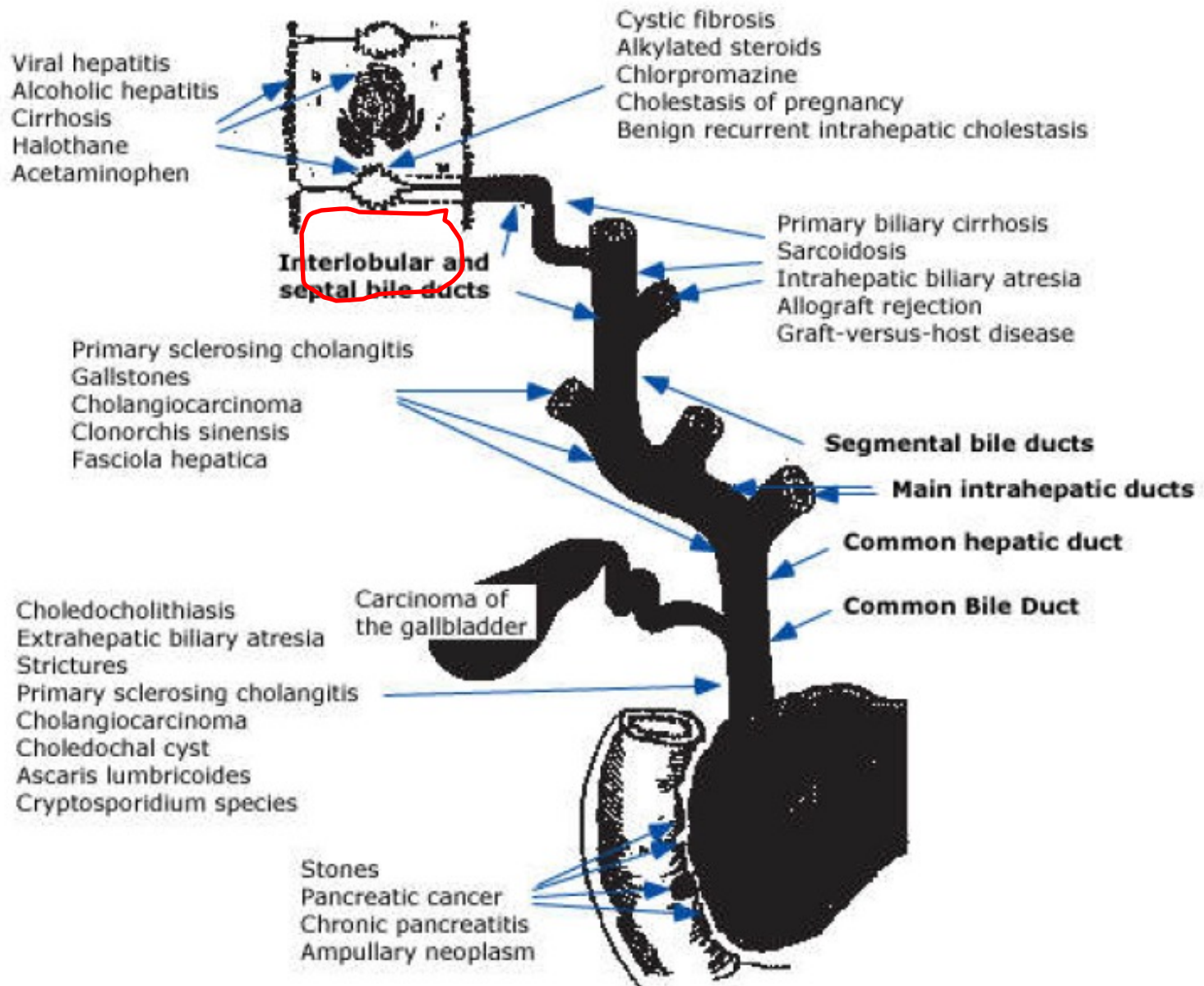
One stop shopping

- US B-mode
- Doppler
 - Color flow
 - Pulsed Doppler
- Elastography
 - Shear wave
 - Strain imaging
- CEUS
- US-guided biopsy





Nivå-diagnostikk-Obstruksjon av canaliculi





Obstruksjon av canaliculi

- Hepatitter

- I prinsippet alle typer

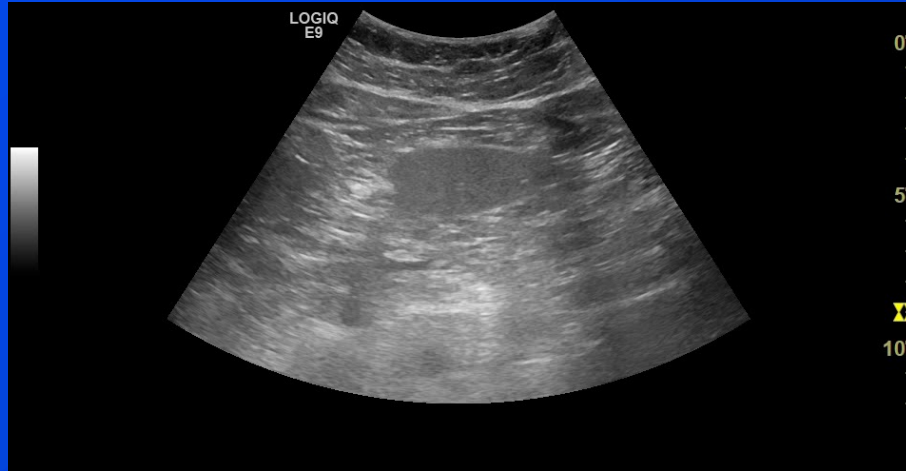
- Toksisk (medikamenter, alkohol, mm)
 - Infeksjoner
 - Autoimmune
 - Ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH)

- Sjeldne arvelige sykdommer→

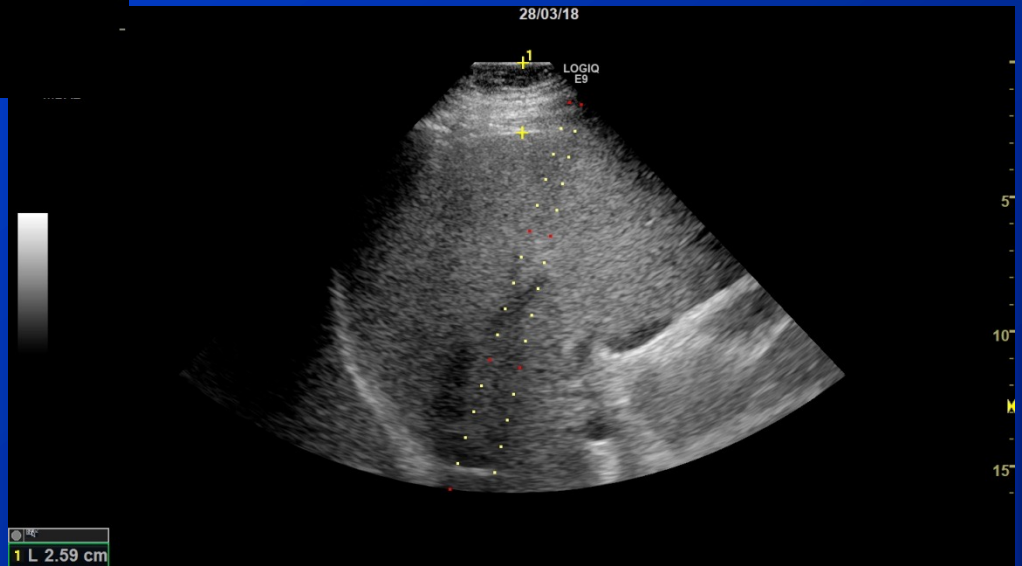
- BRIC-benign recurrent intrahepatic cholestasis
 - Progressiv familiær intrahepatisk cholestase



Hepatitt-2



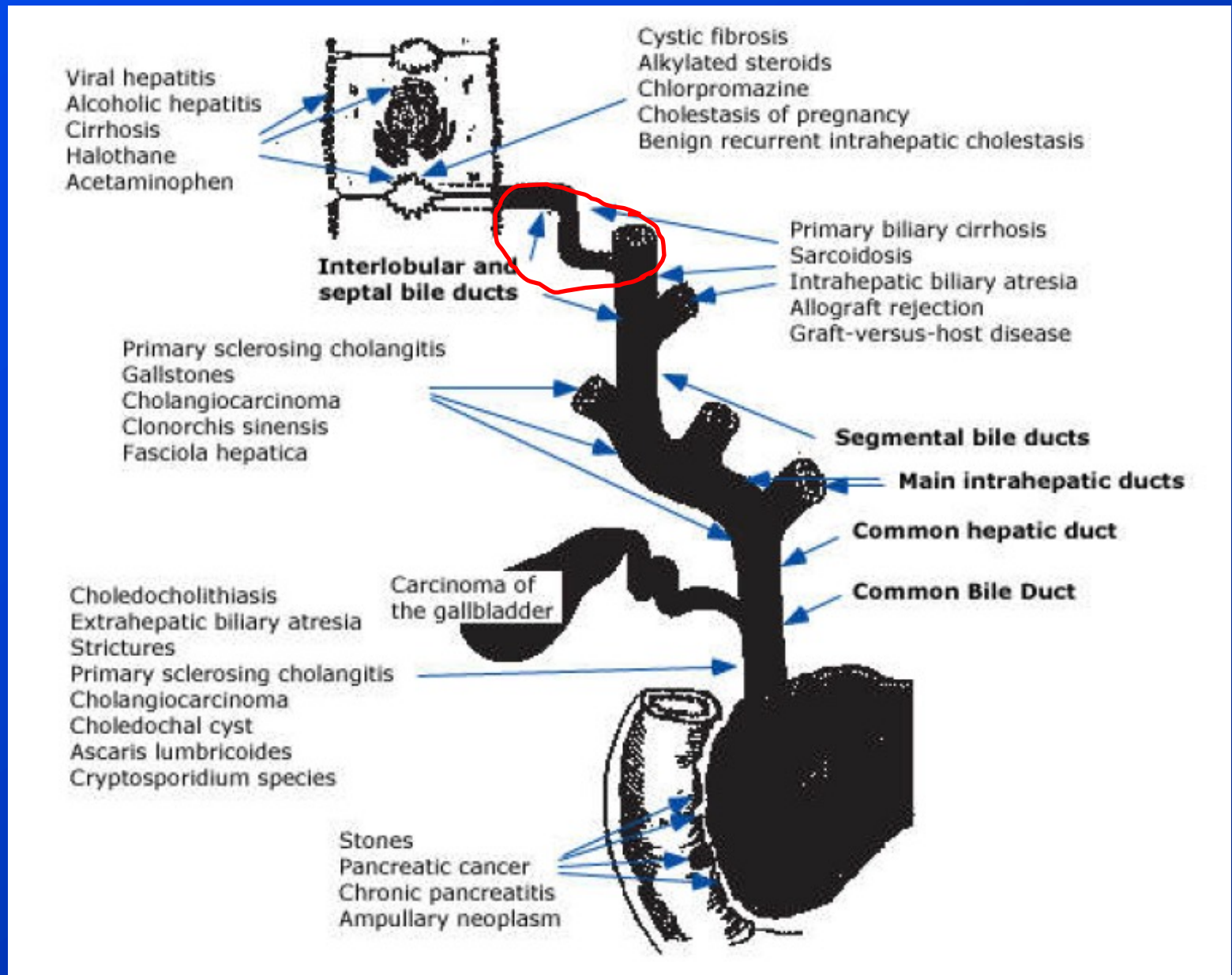
Toksisk hepatitt



Ultralydveiledet leverbiopsi



Nivå-diagnostikk- Obstruksjon av de små galleveier





Primær biliær cirrhose

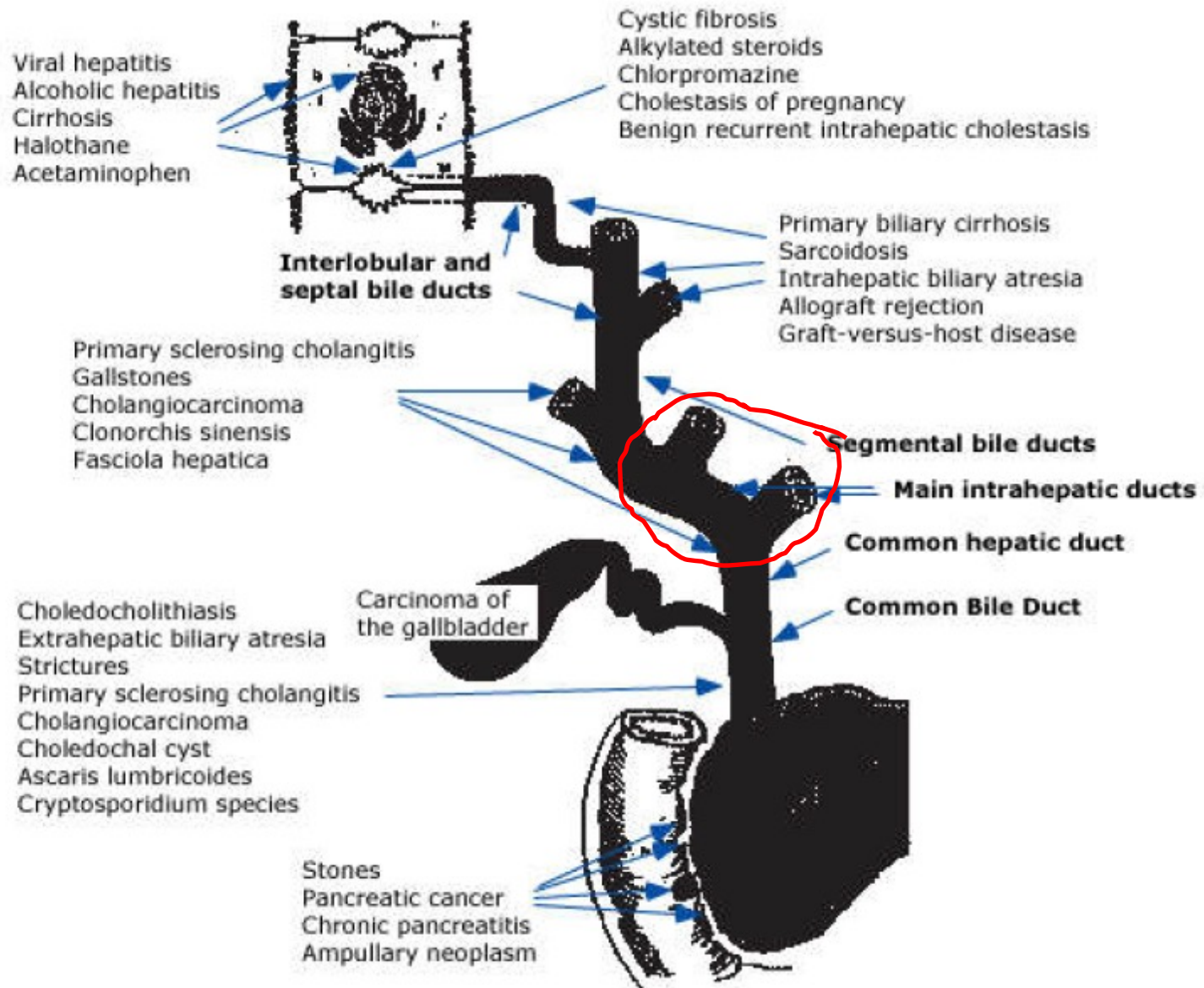
- Lite funn tidlig i forløpet
- Periportal fibrose
- Periportale lymfeknuter
- Gallestenssykdom
- Endestadium
 - Cirrhose
 - Portal hypertensjon



Cirrhotisk lever hos pasient med PBC



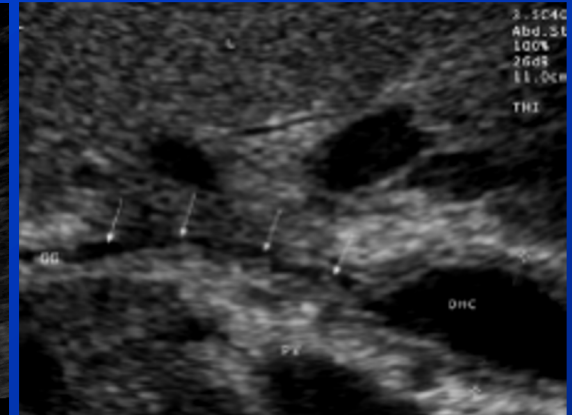
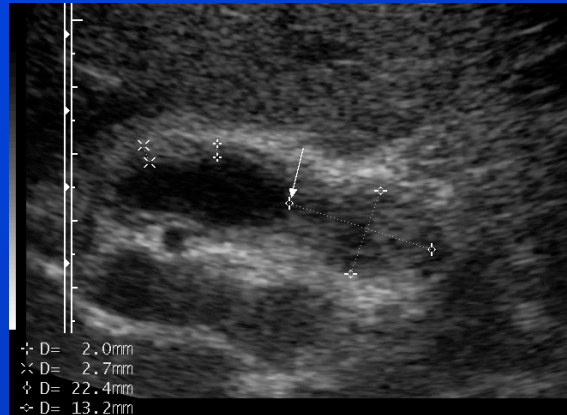
Nivå-diagnostikk - Obstruksjon av de større galleveier



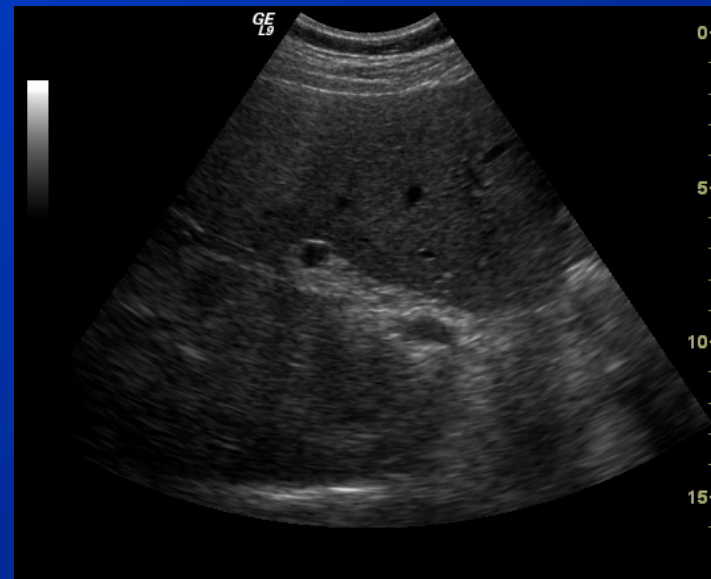


Primær skleroserende cholangitt

- Ofte lite funn
- Uregelmessige galleganger med strikturer/fortykket vegg
- Periportal fibrose
- Gallestenssykdom
- Periportale lymfeknuter
- Endestadium
 - Cirrhose
 - Portal hypertensjon



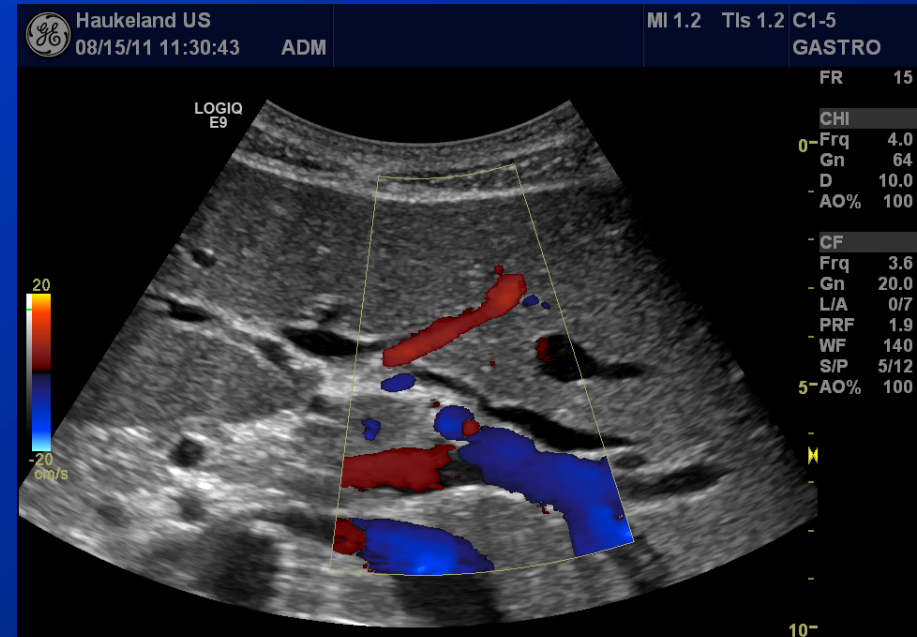
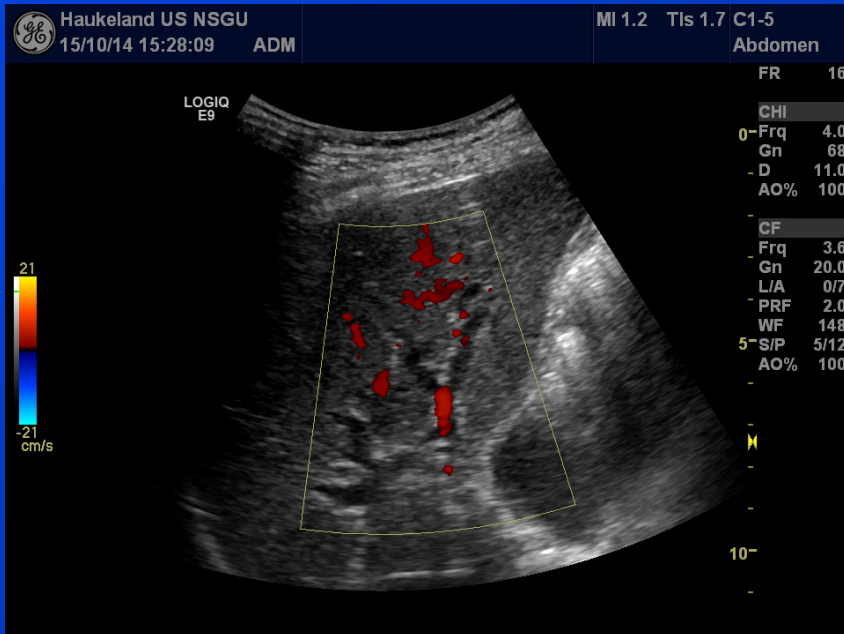
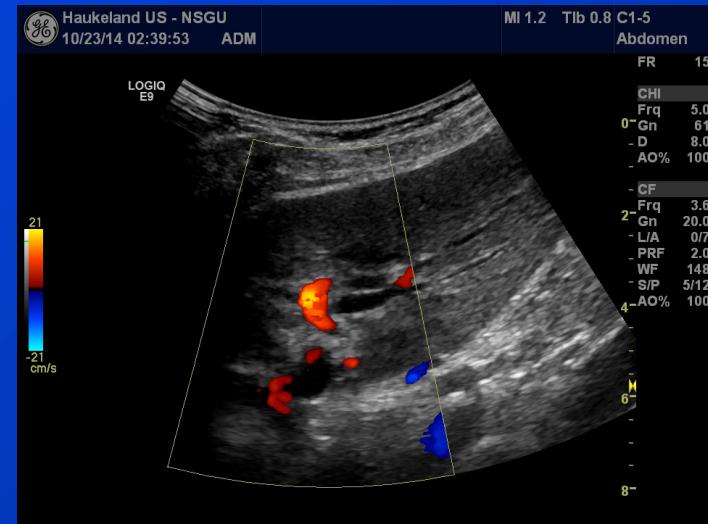
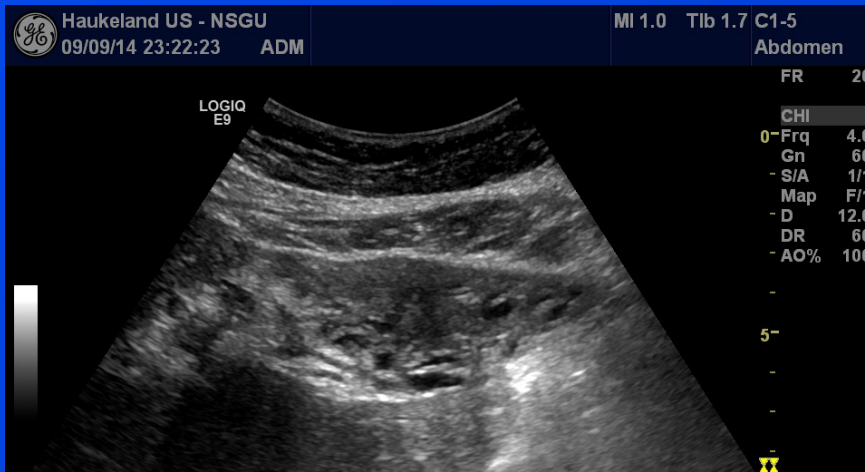
Fokal fortykkelse av vegg i galleveiene og stenose



Periportal fibrose



PSC: Primary Sclerosing Cholangitis



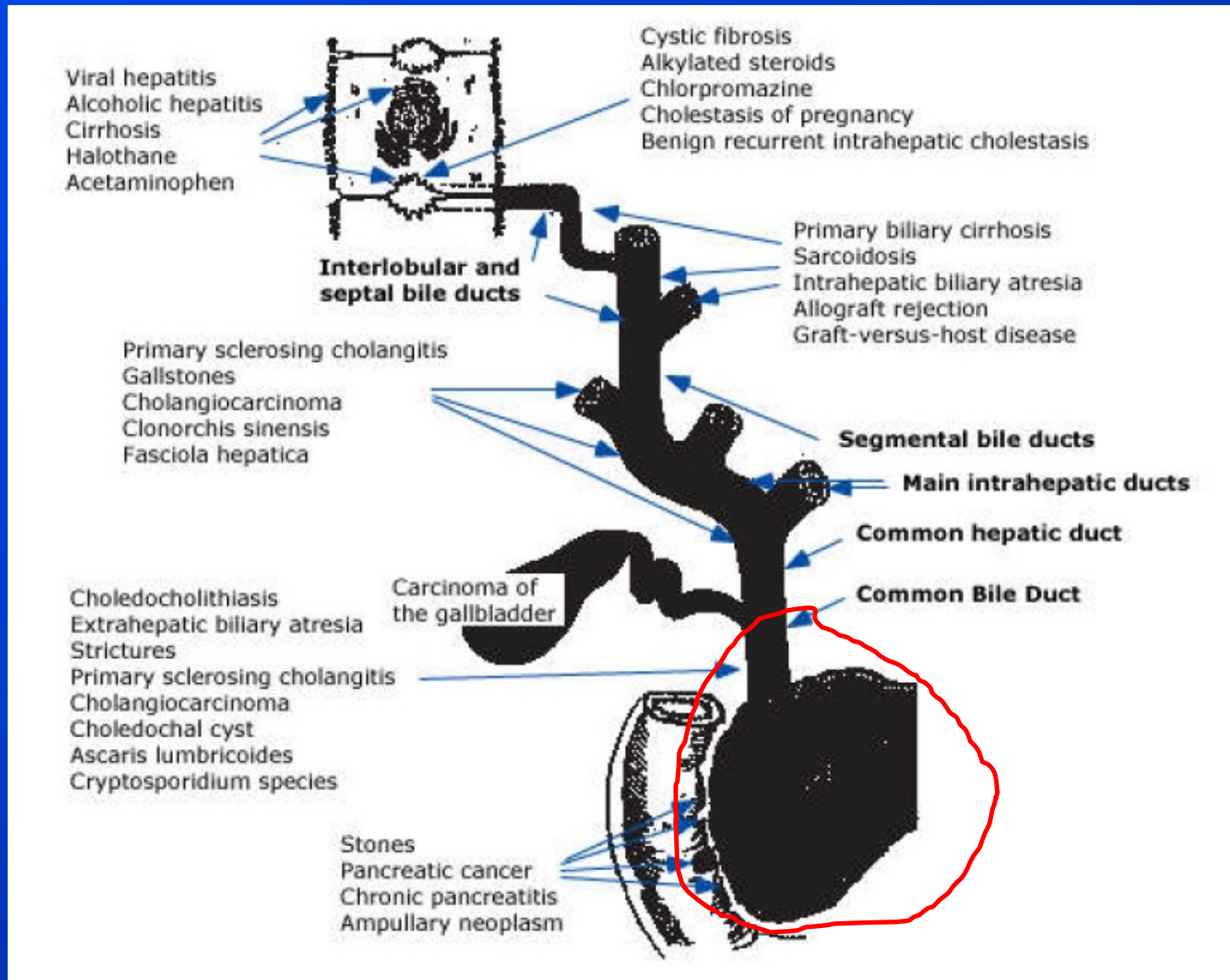


PSC versus PBC

	PSC	PBC
Alder	< 40 år	> 40 år
Kjønn	Menn	Kvinner
AMA	–	+
IgM	N	Økt
IBD	+	–
Leverbiopsi	Ikke diagnostisk	Diagnostisk
ERC	Diagnostisk	N

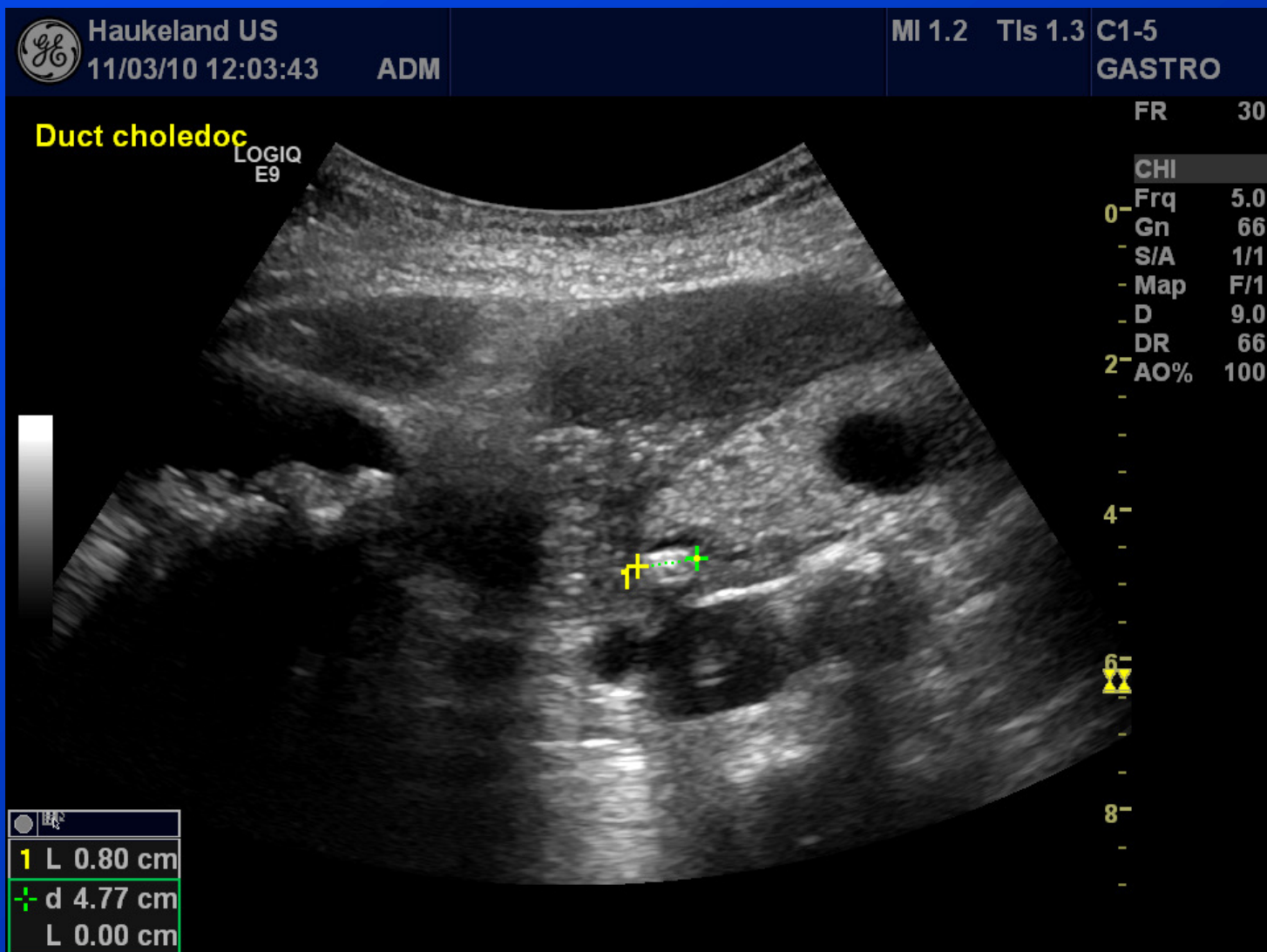


Nivå-diagnostikk - Ekstrahepatisk



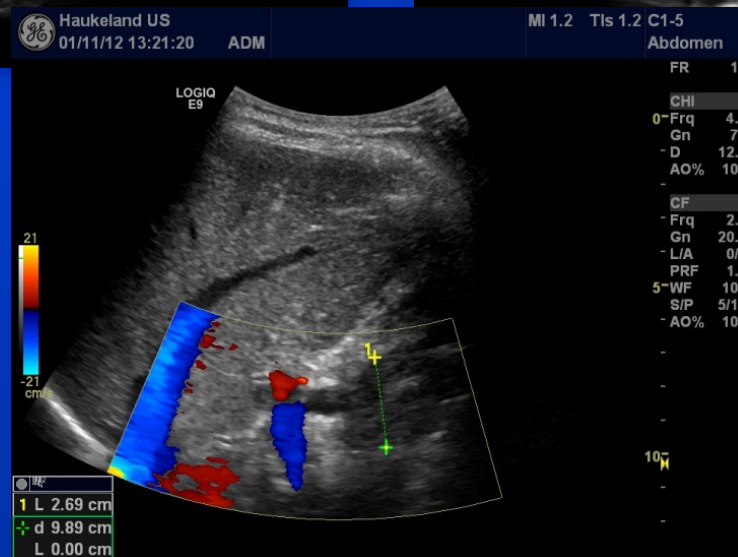
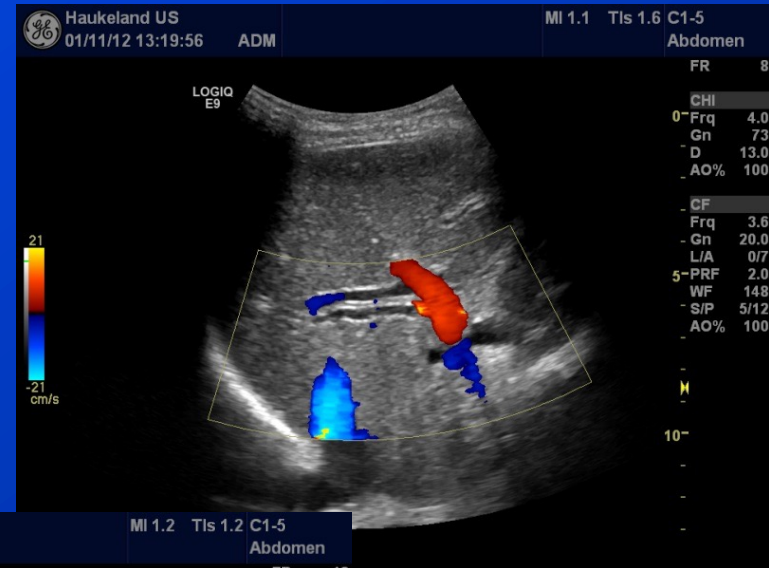


Choledochusstein?





Cholangiocarcinom





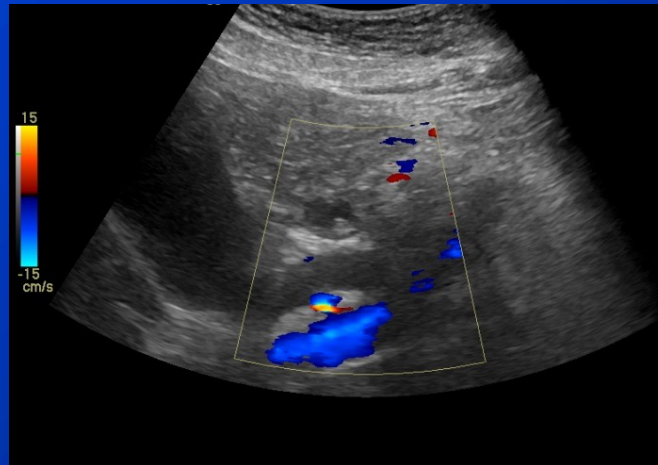
Cancer pancreas



Intrahepatisk dilaterte galleganger



Hypoekkoisk tumor i pankreashodet



Dilatert ductus choledochus



Behandling

- Sjeldne arvelige lidelser → Behandling som oftest unødvendig
- Ellers: Behandle tilgrunnliggende årsak, -medikamentelt hvis mulig
- Ursofalk (PBC)
- Kløestillende medikamenter
- Drenere galleveier invasivt: ERCP, PTC (transkutant dren), kirurgi
- EUS intervensjon



Oppsummering

- Mange tilstander kan gi ikterus
 - Pre-, intra-, og post-hepatiske
- Tilstander med isolert hyperbilirubinemi er i hovedsak benigne og ikke behandlingskrevende
- Kroniske leversykdommer kan gi både svikt i konjungering, utskillelse og obstruksjon av galleveier.
- Nøye anamnese, supplerende blodprøver og ultralyd er en meget god start på utredningen



Eastern Golden Weaver



Foto: OH Gilja