

DIAGNOSTIEK BIJ GESTOORDE LEVERTESTEN

1 INLEIDING

Vanaf 1/5/2024 wijzigt de nomenclatuur en worden AST en ALT niet meer samen terugbetaald. Naar aanleiding van deze wijzigingen brengen we een korte review over de diagnostiek bij gestoorde levertesten.

2 ACHTERGROND

Een huisarts wordt vaak geconfronteerd met patiënten met verhoogde leverwaarden waarbij verschillende ziektebeelden aan de grondslag kunnen liggen. Enerzijds ziektebeelden met voornamelijk stijging van de **transaminasen** alanine aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) en anderzijds de **cholestatische** leverafwijkingen waarbij voornamelijk de waarden van alkalisch fosfatase (AF, ALP), g-glutamyltransferase (GGT) zijn verhoogd. De bepaling van de PT (INR), albumine en bilirubine zijn dan weer belangrijk voor de beoordeling van de **leverfunctie**.

3 LEVERFUNCTIETESTEN

AST komt hoog tot expressie in verschillende weefsels, waaronder dwarsgestreept spierweefsel, hartspier, leverparenchym en de erythrocyten. **ALT** is meer specifiek en bevindt zich voornamelijk in het leverparenchym. Bij de meeste aandoeningen is ALT>AST. Figuur 1 geeft een overzicht van de belangrijkste niet-hepatische oorzaken van verhoogde transaminasen.¹

Een geringe verhoging van ALT tot 1,5 x de bovengrens van het referentiebereik (ULN) heeft vaak geen klinische betekenis. Bij verhoging van 1.5 tot 5x de bovengrens, zonder klachten, dient deze bepaling na enkele weken te worden herhaald. Bij blijvend verhoogde waarden dient verder onderzoek ingesteld te worden (zie verder.)

AF en **GGT** bevinden zich in het galwegepitheel. AF komt daarnaast ook tot expressie in het botweefsel, terwijl GGT ook voorkomt in long, hart, pancreas, darm, beenmerg, ...² GGT heeft een lange halfwaardetijd en is gestegen bij elke beschadiging van cellulaire membranen en regeneratie van cellen. Het kan ook geïnduceerd worden door alcohol, medicatie (fenytoïne, barbituraten) en galzouten.²

Een *geïsoleerde* stijging van AF is doorgaans niet hepatisch van oorszaak maar kan fysiologisch zijn (groei, zwangerschap) of wijzen op een botaandoening. Een *geïsoleerde* stijging van GGT is doorgaan niet specifiek voor een leverziekte en is geen indicatie voor verdere verwijzing/uitwerking.²

oorzaak	ALAT	ASAT
myocardinfarct, spierziekten, longembolie en acute pancreatitis	niet verhoogd	verhoogd
hartfalen (rechtszijdige decompensatie)	verhoogd	verhoogd
coeliakie ^a	verhoogd*	verhoogd*
hypothyreoïdie ^b	verhoogd	verhoogd
forse inspanning	niet verhoogd	tot 3 x verhoogd
BMI > 30	40-50% verhoogd	40-50% verhoogd
hemolyse en hemolytische anemie	verhoogd	verhoogd
macro-enzymen	stabiel verhoogd	stabiel verhoogd

* Bij coeliakie is de ALAT-waarde vaak hoger dan de ASAT-waarde.

Figuur 1: Belangrijkste oorzaken, andere dan leveraandoeningen, voor verhoogde AST en ALT-waarden

Een *gecombineerde* stijging van AF en GGT is wel geassocieerd met cholestatische hepatobiliaire ziekte (vb. galwegobstructie, medicatie, ...) en dient verder onderzocht te worden. Beeldvorming (echografie) kan obstructie of een infiltratief proces uitsluiten.

De **PT (INR)** en **albumine** zijn indicatief voor de synthesefunctie van de lever, terwijl de **bilirubinewaarde** een idee geeft over de detoxificatiefunctie van de lever. Verlengde PT, gedaald albumine en verhoogde bilirubine zijn doorgaans indicatoren van ernstig leverlijden en zijn alarmsignalen voor doorverwijzing naar de 2^e lijn.

Een uitzondering is het syndroom van Gilbert, gekenmerkt door een geïsoleerde stijging van het indirect (ongeconjugerd) bilirubine in aanwezigheid van normaal haptoglobine, LDH en hemoglobine. Dit dient niet verder uitgewerkt te worden.

4 LEVERPATHOLOGIE

Acute leveraandoeningen worden gekenmerkt door geelzucht, aspecifieke symptomen en verhoogde transaminasen, tot meer dan 10x de ULN. **Chronische** leveraandoeningen, gedefinieerd als meer dan 6 maand aanwezig, geven meestal minimale symptomen. De transaminasen zijn vaak < 5x ULN. Op langere termijn is er echter een significant risico op morbiditeit en mortaliteit. Door aanhoudende ontsteking ontstaat fibrose en necrose. Dit kan op termijn leiden tot cirrose, portale hypertensie en mogelijke ontwikkeling van een hepatocellulair carcinoom (HCC).

5 ETIOLOGIE

De diverse leveraandoeningen kunnen onderverdeeld worden in verschillende groepen. Denk hierbij aan **infectieuze** oorzaken (viraal, ...), **toxisch-medicamenteus** (alcohol, medicaties, ...), **metabool** (MASLD/MASH (vroeger NAFLD/NASH)), **stapelingsziekten**, **auto-immuun**, en **ischemie**. Figuur 2 geeft een overzicht van de differentieel diagnose bij verhoogde leverenzymen.¹

5.1 INFECTIEUS

Bij de infectieuze oorzaken dienen we in de eerste plaats de verschillende hepatitis virussen (hepatitis B,C). uit te sluiten. Bij een acute hepatitis dient naast hepatitis A ook hepatitis E uitgesloten te worden. Deze laatste is aan een opmars bezig en is vb. in Zuid-Frankrijk endemisch.

Bij chronische hepatitis C infectie kunnen de transaminasen sterk fluctueren en zelfs tussentijds normaliseren.

<p>infectieus</p> <ul style="list-style-type: none"> hepatitis A, B, C, D, en E Epstein-Barrvirus cytomegalovirus overige virussen: HSV, HIV, VZV, adenovirus* overige infectieuze oorzaken: syfilis, leptospirose, toxoplasmose en vele zeldzame infecties* <p>toxisch-medicamenteus</p> <ul style="list-style-type: none"> medicatie toxines alcohol <p>metabool</p> <ul style="list-style-type: none"> 'non-alcoholic fatty liver disease' (NAFLD) 'non-alcoholic steatohepatitis' (NASH) <p>stapelingsziekten</p> <ul style="list-style-type: none"> hemochromatose ziekte van Wilson α_1-antitrypsinedeficiëntie <p>immunologisch</p> <ul style="list-style-type: none"> auto-immunhepatitis primaire biliare cirrose primaire scleroserende cholangitis auto-immune pancreatococholangitis (APC) <p>ischemie (shocklever)</p> <ul style="list-style-type: none"> cardiale dysfunctie sepsis Budd-Chiari-syndroom veno-occlusieve ziekte <p>* Dit zijn voorbeelden van zeldzame infectieuze oorzaken.</p>

Figuur 2: differentieeldiagnose bij gestegen transaminasen

5.2 TOXISCH-MEDICAMENTEUS

Alcoholgebruik kan leiden tot leversteatose, steatohepatitis en uiteindelijk cirrose. Over het algemeen is het bepalen van ALT voldoende om leverschade te diagnosticeren. Een uitzondering is de alcoholische hepatitis waarbij de AST vaak hoger is dan de ALT waarde. Bij 80% van de patiënten is de AST/ALT ratio >2. ALT is zelden hoger dan 8x ULN. Bij vermoeden van alcoholische hepatitis, herhaal de bloedname na 1 maand abstinentie.²

Geneesmiddelen die vaak ALT verhoging veroorzaken zijn onder andere NSAIDs, paracetamol, antibiotica, statines, anti-epileptica, tuberculostatika en antidepressiva. Bij de anamnese dient tot 6 maanden terug in de tijd gegaan te worden. Denk naast medicatie ook aan allerhande drugs, kruiden en paddenstoelen die leverschade kunnen veroorzaken. Op de website <https://livertox.nih.gov/> kan opgezocht worden wat de kans op levertoxiciteit is van diverse geneesmiddelen. Een heranalyse na 6-8 weken van abstinentie van het verdachte geneesmiddel kan uitsluitsel geven.

5.3 METABOOL

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) en Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH) (vroeger Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD en non-alcoholic steatohepatitis (NASH)) zijn aandoeningen geassocieerd met obesitas, diabetes, dyslipemie en metabool syndroom ('metabole steatose'). Bij MASH is er naast de steatose ook chronische ontsteking. Differentiatie tussen beide kan mits een leverbiopsie, maar dit is doorgaans niet nodig aangezien de behandeling in beide gevallen neerkomt op levensstijladvies. Naast de virale oorzaken en alcoholabusus is MASH een van de meest voorkomende oorzaken van levercirrose.

5.4 STAPELINGSZIEKTEN

Stapelingsziekten geven vaak een milde verhoging van de transaminasen. De ziekte van Wilson (koperstapeling) treedt doorgaans pas op bij een leeftijd > 40j. Hemochromatose (ijzerstapeling) kan uitgesloten worden o.b.v. ferritine en transferrine saturatie. Bij gelijktijdig longlijden (longemfyseem) dient aan alfa-1-antitrypsine deficiëntie gedacht te worden. Een familiale anamnese is nuttig om de kans op deze aandoeningen in te schatten.

5.5 AUTO-IMMUUN

Auto-immuunhepatitis (AIH), primaire biliaire cirrose (PBC), primaire scleroserende cholangitis (PSC) en auto-immuunpancreaticholangitis (AIPC) zijn auto-immuunleveraandoeningen. AIH komt vooral voor bij vrouwen van jonge en middelbare leeftijd.² PBC en PSC geven vooral cholestatische leverenzymstijging. AIPC gaat dan weer gepaard met pancreatitis.

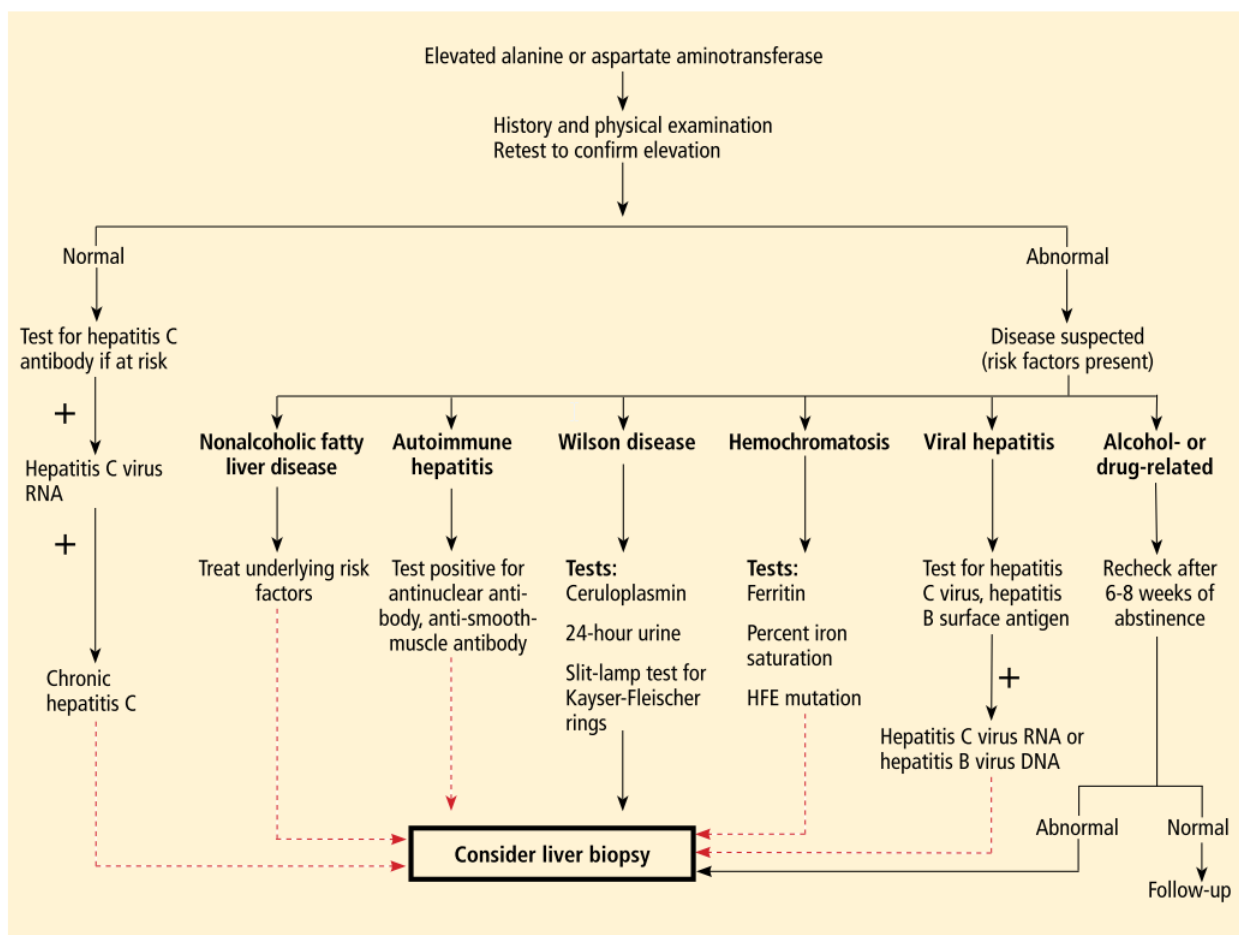
In veel gevallen treden auto-immuunleveraandoeningen samen op met andere auto-immuunziekten (vb. Hashimoto, coeliakie, ...) Diagnostiek kan door middel van opsporen ANA, anti-gladde spier en leverziekte-geassocieerde antistoffen.³

5.6 ISCHEMIE

Ischemische hepatitis ontstaat door systemische hypotensie door cardiale dysfunctie, sepsis of medicatie. Ook gebruik van bepaalde vasoconstrictieve drugs (vb. cocaïne) kunnen hypoperfusie veroorzaken.

6 ALGORITME MILD VERHOOGDE TRANSAMINASEN

Onderstaand algoritme² geeft een leidraad bij de uitwerking van licht gestoorde transaminasen.



Figuur 3: algoritme bij de uitwerking van licht gestoorde transaminasen

7 BESLUIT

Talrijke aandoeningen kunnen aanleiding geven tot leverfunctiestoornissen. Bij een routine bloedname is ALT voldoende om de leverfunctie te evalueren. Bij gericht onderzoek naar de etiologie van leverfunctiestoornissen kan de verhouding AST/ALT bijkomende informatie verschaffen. Afwijkende waarden dienen, zeker indien bij herhaling vastgesteld, verder onderzocht te worden. De meest voorkomende oorzaken zijn MASLD, alcoholgebruik, toxisch-medicamenteus en hepatitis B & C infectie.

8 REFERENTIES

1. Goorden SMI, Buffart TE, Bakker A, Buijs MM. Leveraandoeningen bij volwassenen: ALAT en ASAT. *Ned Tijdschr voor Geneeskd.* 2013;157(43):A6443Q.
2. Aragon G, Younossi ZM. When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. *Cleve Clin J Med.* 2010;77(3):195-204. doi:10.3949/ccjm.77a.09064
3. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology.* 2002;123(4):1367-1384. doi:10.1053/gast.2002.36061

Christophe Indevuyst, Luc van Campen
Klinisch biologen MCH

