

Ziekteleer van het Spijsverteringsstelsel

Studiedoelstellingen

1.1 Aandoeningen van de slokdarm

- De anamnese is cruciaal voor diagnose en opsporen van complicaties.
- De meest voorkomende slokdarmaandoening, gastro-oesofageale refluxziekte, kan meestal adequaat medicamenteus worden behandeld.
- Dysfagie, vermagering en odynofagie wijzen op complicaties en vereisen een (nieuwe) oesophagogastroduodenoscopie.
- Barrett-slokdarm is een premaligne aandoening en vergt meestal endoscopische follow-up.
- Motorische slokdarmaandoeningen en eosinofiele esofagitis zijn zeldzamer en vereisen gespecialiseerde zorg.

1.2 Aandoeningen van maag en duodenum

- Peptische maag- en duodenumulcera ontstaan als gevolg van een *Helicobacter pylori*-infectie, door NSAID-inname, of door meer zeldzame oorzaken.
- De diagnose wordt gesteld door de anamnese gevolgd door een endoscopie met biopsienamen.
- Zuurremmende medicatie, vooral PPI's, vormt de belangrijkste behandeling van peptische ulcera.
- Bloedingen zijn de belangrijkste complicatie van ulcera, gevolgd door perforaties en stenosen.
- Heelkunde is vooral aangewezen bij perforaties.

2.1 Ziekten gekenmerkt door malabsorptie

- Malabsorptie kent verschillende oorzaken die meestal leiden tot diarree, mogelijk gecombineerd met vermagering en deficiënties afhankelijk van het onderliggend probleem.
- Coeliakie of gluten-enteropathie ontstaat door een immuunreactie uitgelokt door gluten. De behandeling is een glutenvrij dieet.
- Appendicitis is een frequente oorzaak van 'acuut abdomen' op jonge leeftijd en vereist snelle heelkundige ingreep.
- Inflammatoire darmziekten ontstaan vooral op jonge leeftijd en kennen een chronisch verloop met complicaties. De behandeling is een combinatie van langdurige medicatie en heelkunde bij complicaties.
- Diverticulose van het linkercolon komt vooral voor op middelbare en oudere leeftijd en kan leiden tot diverticulitis en bloedingen.
- Acute vasculaire insufficiëntie van de dunne darm is een aandoening met hoge mortaliteit.
- Colonischemie heeft een gunstigere prognose.
- De functionele darmaandoeningen, prikkelbaredarmsyndroom en functionele dyspepsie, komen frequent voor en moeten altijd gedifferentieerd worden van somatische aandoeningen. Er zijn multiple behandelingsopties.

5.2 Acute hepatitis

- Acute hepatitis wijst op ontsteking van het leverparenchym of schade aan hepatocyten, resulterend in fors gestegen transaminasen en die minder dan 6 maanden bestaat.
- Het klinisch beeld is veelal dat van een 'griepaal' beeld en dus aspecifiek. Uitzonderlijk kan het leiden tot een icterische hepatitis en zelfs acuut leverfalen.
- De meest frequente oorzaken zijn (hepatotrope) virussen en toxische etiologie (*drug-induced liver injury*, voedingssupplementen ...).

- Hepatitis A en E, veelal feco-oraal overgedragen, geven vaak zelflimiterende epidemische gastro-enteritis met geelzucht.
- Een grondige medische geschiedenis is cruciaal om leverschade veroorzaakt door *drug-induced liver injury* (DILI) op te sporen. Onmiddellijke stopzetting van het geneesmiddel of ingenomen agens is van het grootste belang, herstel verloopt meestal snel. Uitzonderlijk zijn er gevallen beschreven die tot acuut leverfalen leiden.
- Paracetamol is een van de meest frequente vormen van DILI en ALF en dient vroegtijdig onderkend te worden. N-acetylcysteïne kan potentieel reversibiliteit geven. Bij fulminante gevallen dient urgente levertransplantatie overwogen te worden.
- Acuut leverfalen (ALF) is de meest ernstige vorm van acute hepatitis en wordt gekenmerkt door een daling in PT (%) in combinatie met ontstaan van hepatische encefalopathie bij een persoon zonder voorafbestaand leverlijden. Deze patiënten worden best urgent doorverwezen naar een levertransplantatiecentrum.
- Sommige vormen van acute hepatitis kunnen evolueren naar chronische hepatitis (bv. hepatitis B, auto-immune hepatitis ...).

5.3 Chronische hepatitis

- Chronische hepatitis verwijst naar chronische ontsteking (meer dan 6 maand) van het leverparenchym of schade aan hepatocyten resulterend in mild gestegen transaminasen (met/zonder cholestase) en celuitval in variabele mate waardoor progressieve verlittekening (fibrose) ontstaat.
- Chronische hepatitis verloopt vaak silentieus en creëert een risico indien ongediagnosticeerd aangezien deze aandoening de weg effent voor de ontwikkeling van cirrose en complicaties.
- 'Lever schade' kan worden getest aan de hand van een combinatie van biochemische levertesten, serumfibrosemarkers, leverbiopsie, niet-invasieve beeldvorming (echo, CT, MRI) en elastografie.
- De meest frequente oorzaken van chronische hepatitis zijn hepatotrope viridae (HBV, HCV) en steatotische leverziekte gerelateerd aan chronisch alcohol- of metabool syndroom.
- Chronische hepatitis B, C, D en E worden gediagnosticeerd door een combinatie van levertesten, serologie en PCR. Voor chronische hepatitis B en D bestaan chronische virusremmers, voor chronische hepatitis C is virale eradicatie mogelijk met een behandeling van 2-3 maanden.
- Auto-immune hepatitis is een ontstekingsziekte van de lever van onbekende etiologie, vooral bij vrouwen, gekenmerkt door chronisch gestegen serumaminotransferasen, plasma-celinfiltratie met interfase-hepatitis bij leverbiopsie, positieve circulerende auto-antilichamen en hypergammaglobulinemie.
- Cholestatische aandoeningen, zoals primair scleroserende cholangitis (PSC) en primaire biliaire cholangitis (PBC), verstoring in de galvorming en/of galstroom met progressieve leverschade, fibrose en mogelijk cirrose tot gevolg. Klassieke symptomen zijn vermoeibaarheid, jeuk en geelzucht.
- De meest frequente metabole aandoeningen van de lever zijn hereditaire hemochromatose, de ziekte van Wilson (koperstapeling) en alfa-1-antitrypsine-deficiëntie.
- 'Leververvetting' (steatose) is een significant wereldwijd toenemend gezondheidsprobleem dat gelinkt is aan overmatige alcohol, metabool syndroom of een combinatie van beide (MetALD). De sequens steatose, steatohepatitis met progressieve fibrose en finaal cirrose is nefast en dient vroegtijdig te worden gediagnosticeerd en aangepakt.
- Alcoholisch leverlijden gaat frequent gepaard met een *alcohol use disorder* waardoor er risico bestaat op het alcohol withdrawal syndroom (hallucinaties, dervingsepilepsie,

ontwenningsdelirium). Acute en chronische vitamine B1-deficiëntie kunnen leiden tot Wernicke-encefalopathie en korsakovsyndroom.

- Alcoholische steatohepatitis (ASH) is een potentieel levensbedreigende aandoening door overmatige systeeminflammatie en moet vermoed worden bij acute onset of verergerende icterus en levergerelateerde complicaties. Bij een ernstige ASH dienen corticosteroiden te worden overwogen.

5.4 Cirrose & complicaties

- Cirrose is het eindstadium van elke chronisch actieve leverziekte en wordt gekenmerkt door parenchymale extinctie, evolutieve fibrose, ontwikkeling van regeneratieve noduli en vasculaire remodelering waardoor verminderde intrahepatische vasculaire arborisatie en verhoogde portosystemische shuntering optreden. Hierdoor heeft cirrose functionele impact en onderscheidt ze zich van acute en chronische hepatitis.
- De oorzaken van cirrose zijn dezelfde als van chronische hepatitis.
- In het begin is cirrose gecompenseerd (asymptotisch). Eenmaal complicaties ontstaan zoals ascites, gastro-oesofagale varicesbloeding, bacteriële infecties of overte hepatische encefalopathie, spreken we van acute decompensatie. De gemiddelde overleving vermindert hierdoor van 10 jaar naar ongeveer 1,5 jaar. Om deze reden dient bij decompensatie altijd een (theoretische) overweging te worden gemaakt voor levertransplantatie.
- De ernst en prognose van cirrose kunnen worden ingeschat via de Child-Pugh en MELD-score.
- Decompensatie van cirrose wordt aangestuurd door 2 componenten: klinisch significante portale hypertensie en leverinsufficiëntie.
- Het nieuwe behandelingsparadigma bij gecompenseerd gevorderd leverlijden (*compensated advanced chronic liver disease*) is preventie van decompensatie. Dit wordt bekomen door (poging tot) vroegtijdige onderkenning van klinisch significante portale hypertensie door middel van gecombineerde algoritmes met bloedplaatjes en leverstijfheid. Niet-selectieve bètablokkers (bv. carvedilol) vormen de hoeksteen van medicamenteuze interventie.
- Elke complicatie, zoals ascites, gastro-oesofageale varicesbloeding, hepatische encefalopathie ..., heeft haar eigen diagnostische en interventionele specificiteiten.
- De serum-ascites-albuminegradiënt (SAAG) en totaal ascites-eiwit zijn instructief bij de differentiële uitwerking van ascites.
- Acuut-op-chronisch leverfalen is een extreme vorm van acute decompensatie die gepaard gaat met eindorgaan disfunctie/falen en gekenmerkt wordt door hoge kortetermijnmortaliteit (> 20% binnen 1 maand).

5.5 Zwangerschap en leverziekte

- Abnormale levertesten in de zwangerschap moeten altijd verder worden nagekeken en kunnen worden onderverdeeld in drie categorieën: zwangerschapsspecifiek, de zwangere met voorafbestaand leverlijden en leveraandoeningen die co-incidenteel voorkomen in de zwangerschap.
- Zwangerschapsspecifieke aandoeningen van de lever betreffen hyperemesis gravidarum, *intrahepatic cholestasis of pregnancy*, HELLP-syndroom en *acute fatty liver of pregnancy*.
- Bij galzuren > 40 microM bij ICP is er sterk verhoogd risico op een ongunstige zwangerschapsuitkomst met o.a. prematuriteit, neonatale distress, en verhoogde mors in utero.
- De behandeling van zwangerschapsspecifieke aandoeningen in het derde trimester is urgente bevalling.

- Patiënten in de vruchtbare leeftijd met cirrose moeten worden geïnformeerd over de mogelijkheden en risico's van de zwangerschap. Varicesbloeding is de meest frequente complicatie.

5.6 Vasculaire aandoeningen van de lever

- De lever geniet voor zijn aanvoer van bloed van een dubbele bevoeiing.
- De a. hepatica bevoeit primair de peribiliaire plexus. Occlusieve of niet-occlusieve ischemie van de peribiliaire plexus kan galwegnecrose met secundaire scleroserende cholangitis (SSC) induceren. Majeure oorzaken van ischemische cholangiopathie betreffen verlengde systemische circulatoire disfunctie en a. hepatica-trombose bij levertransplantatie.
- Vena porta-trombose van niet-cirrotische en niet-maligne etiologie, relateert heel frequent aan aangeboren protrombotische aandoeningen. Vroege anticoagulatie voorkomt progressie van de acute trombus en intestinale ischemie. Permanente chronische occlusie leidt tot ontwikkeling van een portaal cavernoma en linkszijdige portale hypertensie.
- *Hepatic Venous Outflow Obstruction* (HVOO) is vooral gerelateerd aan verworven protrombotische aandoeningen (myeloproliferatief syndroom). De snelheid van sequentiële trombose van de venae hepaticae bepaalt het klinisch beeld dat gaat van asymptomaticiteit over portaalhypertensieve manifestaties tot acuut leverfalen. Anticoagulatie, angioplastie, TIPS en uitiem levertransplantatie zijn behandelingsopties.
- Hypoxische hepatitis is het gevolg van circulatoir falen, met of zonder begeleidend hartfalen, hypoxie of sepsis. De entiteit is potentieel reversibel mits circulatoir herstel.
- De ernst van congestieve hepatopathie weerspiegelt de ernst van de onderliggende posthepatische oorzaak van portale hypertensie.
- De ziekte van Rendu-Osler-Weber wordt gekenmerkt door arterioveneuze malformaties verspreid over het lichaam. Ter hoogte van de lever zijn arterioveneuze, portoveneuze en arterioportale vasculaire malformaties mogelijk met een divers spectrum aan klinische manifestaties (galwegnecrose, SSC, portale hypertensie, *high-output heart failure*, focale nodulaire hyperplasie ...).
- *PortoSinusoidal Vascular Liver Disorders* (PSVD) vormen een heterogene groep van histopathologische aandoeningen verantwoordelijk voor niet-cirrotische portale hypertensie.

5.7 Fibrocystische leveraandoeningen

- Fibrocystische aandoeningen van de lever omvatten een breed spectrum van (syndromale) entiteiten gebaseerd op het feit of de aandoening autosomaal recessief of dominant wordt overgeërfd.
- Fibrocystische leverziekten vormen een heterogene groep van overlappende klinische aandoeningen waarbij cystische laesies in de lever frequent geassocieerd zijn met nieraandoeningen en/of fibrotische leverbetrokkenheid. Verschillen situeren zich in leeftijd van presentatie en/of lever- of nier-predominantie.
- Congenitale leverfibrose (CHF) wordt voornamelijk gediagnosticeerd bij adolescenten en jongvolwassenen met kenmerken van portale hypertensie of incidentele bevinding van hepatomegalie. Vaak is er nierpathologie geassocieerd.
- De ziekte van Caroli wordt gekenmerkt door congenitale, segmentaire sacculaire dilataties van de intrahepatische galwegen zonder andere leverafwijkingen. Bij simultane aanwezigheid van CHF spreekt men van het syndroom van Caroli.
- Recurrente cholangitis is een ernstige complicatie van autosomaal recessieve polycystische nierziekte, ziekte van Caroli en CHF. Levertransplantatie kan in deze situaties worden overwogen.

5.8 Benigne focale leverletsels

- Goedaardige levertumoren worden vaak bij toeval ('incidentaloma') vastgesteld.
- Moderne crosssectionele beeldvormingstechnieken (CT en MRI met leverspecifiek contrast) maken in de meeste gevallen een goede diagnose mogelijk.
- Een chirurgische behandeling is zelden nodig en alleen bij bedreigende symptomen of onduidelijke aard van het letsel. Dit dient altijd multidisciplinair te worden besproken en in een centrum met expertise.
- Niet alle benigne leverletsels vereisen histologisch onderzoek, maar de moleculair-pathologische classificatie van adenoma wordt klinisch steeds belangrijker, mede gezien adenomen kunnen ontaarden.
- Alveolaire echinokokkose moet als een kwaadaardige ziekte worden behandeld. Er moet gestreefd worden naar een curatieve resectie.

5.9 Levertransplantatie

- Levertransplantatie is een gangbare en levensreddende procedure bij onomkeerbaar chronisch of acuut leverfalen, bepaalde tumoren (binnen strikte criteria) of leveraandoeningen met majeure impact op levenskwaliteit (bv. metabole of fibrocystische aandoeningen).
- Indicatie, evaluatie en follow-up gebeuren multidisciplinair in hiertoe gespecialiseerde ziekenhuizen.
- De registratie en toewijzing van organen wordt voor België gecoördineerd via Eurotransplant.
- Een orgaantransplantatie is meer dan 'het vervangen van een orgaan' en impliceert een levenslange actieve en verantwoordelijke betrokkenheid van de patiënt in combinatie met gestructureerde medische opvolging.

7.1 Benigne aandoeningen van de pancreas

- Galstenen en alcoholmisbruik zijn de meest voorkomende oorzaken van acute pancreatitis. Bij kinderen moet aan anatomische anomalieën (zoals pancreas divisum) en metabole aandoeningen worden gedacht.
- Acute pancreatitis kan fulminant verlopen en dient daarom vanaf presentatie ernstig te worden genomen. Agressieve vochtresuscitatie, pijnstilling en monitoring zijn primaire maatregelen.
- Ernstige vormen van acute pancreatitis worden gekenmerkt door snel ontwikkelend multi-organfalen (MOF) en/of locoregionale complicaties.
- De meest frequente oorzaken van chronische pancreatitis zijn alcohol en tabagisme. Chronische pancreatitis veroorzaakt een 'compartiment-syndroom' met chronische refractaire pijn, endo- en exocriene insufficiëntie, galwegvernouwingen en pseudocystevorming.

8. Histopathologie van lever, gal en pancreas

- DILI kan alles nabootsen, van pure cholestase tot necrose of alle tussenvormen. Centrolobulaire necrose met clusters ceroidmacrofagen, centrolobulaire bilirubinostase zonder portale afwijkingen en eosinofiele polynucleairen zijn kenmerken die in de richting van DILI wijzen.
- Het basisletsel van chronische hepatitis is interfaseontsteking. Als die ernstig is, leidt die tot portocentrale *bridging necrosis*. Dit is *a bridge too far*, omdat het portocentrale septa met shuntering van bloed, verminderde functie van de levercellen met uiteindelijk cirrose en decompensatie tot gevolg heeft.

- Steatose, megamitochondriën, Mallory-Denklichaampjes en fijndraderige pericellulaire fibrose zijn typische kenmerken van alcoholische beschadiging. Satellitosis wijst op actief drinken.
- Willekeurig verspreide steatose, glycogeenkernen, fijndraderige Mallory-Denklichaampjes en fijndraderige fibrose zijn typische kenmerken van met metabole disfunctie geassocieerde steatohepatitis (MASH).
- Chronische cholestase leidt tot cholaatstasis in periportale hepatocyten, ductulaire reactie met cholangiolitis en begeleidende periportale fibrose. Dat kan leiden tot porto-portale septa en biliaire fibrose.
- Levercarcinogenese is een multistep-proces, waarbij door een langdurig ziekteproces en aanhoudende regeneratie genetische alteraties zorgen voor kankervorming. Naast hepatocellulaire en cholangiocellulaire carcinomen bestaan er ook mengvormen.