

**EEN VENA-MESENERICATROMBOSE MET DARMINFARCT:
EERSTE PRESENTATIE VAN CIRROSE BIJ NIET-ALCOHOLISCHE STEATO-
HEPATITIS (NASH)**

K. BENHALIMA^{1,4}, A. JANSSEN², G. LAMBRECHT³, G. DEBOEVER³

Inleiding

In de meeste geïndustrialiseerde landen vormt obesitas een snel toenemend gezondheidsprobleem. De cardiovasculaire, metabole en neoplastische verwickelingen zijn welbekend. Ook komen steeds meer problemen voor die geassocieerd zijn met niet-alcoholische steatotische leverziekten, „nonalcoholic fatty liver disease” (NAFLD) genaamd. Ze vormen een sterk heterogene groep, gaande van onverwikkelde steatose en niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) tot cirrose en leverfalen.

Ziektegeschiedenis

Een 67-jarige man werd opgenomen op de dienst Gastro-enterologie met sinds enkele dagen epigastrische pijn en nausea. In de voorgeschiedenis komen hypertriglyceridemie, nefrolithiase, morbide obesitas en diabetes type 2 naar voren. Patiënt neemt diclofenac 75 mg en pantoprazol 40 mg.

Bij klinisch onderzoek zien we een sterk obese man (140 kg; „body mass index” (BMI): 42) met epi- en mesogastrische drukpijn zonder tekens van peritoneale prikkeling. Het bloedbeeld wordt gekenmerkt door een leukocytose van 20000/mm³ (4,5:11,0) met 81% neutrofielen, een trombocytopenie van 111000/mm³ (150:400), lactaatdehydrogenase van 497 U/l (0-480) en gammaglutamyltranspeptidase tot 102 U/l (0-51). De nierfunctie is bij opname normaal. De gastroscopie toont banale antrale ulceraties en manifeste slokdarmvarices. Alhoewel de patiënt alcoholgebruik ontkent, doen de slokdarmvarices in combinatie met de

Samenvatting

Niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) vormt samen met andere vormen van niet-alcoholische leversteatose een groep chronische leverziekten met toenemende prevalentie en levergerelateerde morbiditeit. De diagnose van NASH wordt gesteld aan de hand van histopathologische bevindingen passend bij een steatohepatitis in afwezigheid van significante alcoholconsumptie.

NASH is voornamelijk geassocieerd met het metabool syndroom, met obesitas, diabetes, hyperlipidemie en insulineresistentie als belangrijkste componenten.

Hoewel NASH meestal een benigne aandoening is met een indolent verloop, is progressie tot portale hypertensie, cirrose en leverfalen mogelijk.

Wij beschrijven de ziektegeschiedenis van een 67-jarige man bij wie de diagnose van een NASH-gerelateerde cirrose gesteld werd naar aanleiding van een darminfarct op een v.-mesentericatrombose.

trombocytopenie portale hypertensie vermoeden. Een urgente computertomografie (CT) van het abdomen toont een vergrote lever met hobbelige contouren, een matige hoeveelheid ascitesvocht en een trombose op het niveau van de v. mesenterica superior (fig. 1 en 2).

Op 1 dag tijd evolueert patiënt naar een fulminante septische shock waarvoor intubatie en een hoge dosis inotropica noodzakelijk zijn. Gezien de hoge lactaatwaarde wordt darmischemie vermoed. Een exploratieve laparotomie bevestigt de v.-mesentericatrombose. Het middenste derde van het jejunum blijkt niet meer viabel, waarvoor een gedeeltelijke

¹ Dienst Algemene Inwendige Geneeskunde, Universitaire Ziekenhuizen Leuven.

² Dienst Chirurgie,

³ Dienst Gastro-enterologie, AZ Damiaan, Oostende.

⁴ Correspondentieadres: dr. K. Benhalima, Belgicalaan 35, 1080 Brussel.

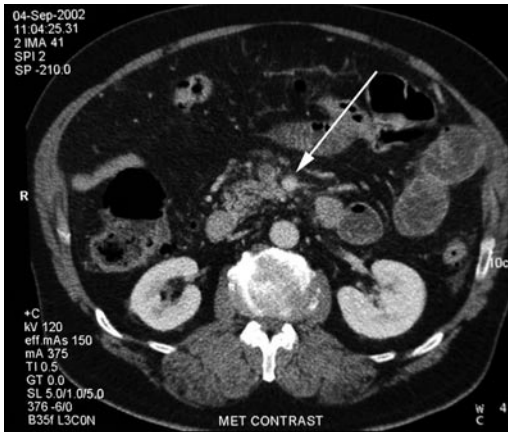


Fig. 1: Getromboseerde vena mesenterica superior (witte pijl).



Fig. 2: Computertomografie (CT) van het abdomen: vergrote lever met hobbelige contouren (zwarte pijl); matige graad van ascites (witte pijl).

enterectomie gebeurt. Vervolgens wordt de transit hersteld door middel van een „side-to-side” stapleranastomose.

Het postoperatieve verloop wordt verward door een transiënte acute nierinsufficiëntie, snelle voorkamerfibrillatie en een nosocomiale pneumonie. De bloedkweken zijn positief voor *Candida* en coagulase-negatieve stafylokokken. Na 10 dagen kan de patiënt de intensievezorgafdeling verlaten.

Het leverbiopt, gepreleveerd tijdens de operatie, toont een matige graad van willekeurig verspreide gemengde micro- en macrovesculaire steatose, Mallory-lichaampjes en cirrotische ombouw. Er zijn geen argumenten voor hemochromatose. Ook de bepaling van het hereditaire hemochromatosegen is negatief. Verder onderzoek naar de etiologie van de cirrose toont een negatieve serologie voor hepatitis B en C,

een normaal alfa-1-antitrypsine en negatieve auto-immune markers (anticytoplasmatische antilichamen en antineutrofile cytoplasma-antistoffen). Gezien de leeftijd van de patiënt kan ook de ziekte van Wilson uitgesloten worden.

De belangrijkste oorzaken van hypercoagulabiliteit (lupus anticoagulans, actieve proteïne-C-resistentie, homocysteïne, proteïne C en S, antitrombine III) worden eveneens uitgesloten.

Op basis van het histopathologisch onderzoek en de afwezigheid van significante alcoholconsumptie, wordt besloten tot een niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) met begeleidende cirrose.

Ter preventie van nieuwe trombosen wordt gestart met laagmoleculaire heparinen. Een controlegastroscopie toont een onmiskenbaar bulbair ulcus waarvoor omeprazol 20 mg wordt toegediend. Na genezing van het ulcus wordt gestart met orale antistolling. De patiënt krijgt verder bètablokkade ter preventie van slokdarmvaricesbloeding. De diabetes wordt behandeld met metformine. De verdere behandeling bestaat uit gewichtsafname en een vetarm- en diabetesdieet. Bij ontslag scoort patiënt klasse B volgens de Child-Pugh-classificatie. Na de hospitalisatie weegt hij nog 109 kg.

Een jaar later stelt de patiënt het klinisch goed. Hij is evenwel 5 kg bijgekomen. Endoscopische controle toont nog steeds slokdarmvarices graad III en een portale hypertensieve gastropathie. Een Doppler-echografie toont een normale bloedflow van de abdominale bloedvaten.

Bespreking

Wij beschrijven de ziektegeschiedenis van een 67-jarige man bij wie de diagnose van een NASH-gerelateerde cirrose gesteld werd naar aanleiding van een v.-mesentericatrombose met darmischemie. 5 tot 15% van de darminfarcten wordt veroorzaakt door een v.-mesentericatrombose. De meest voorkomende voorbeschikkende factoren zijn abdominale heekunde en hypercoagulabiliteit (1). Screening naar de voornaamste aangeboren oorzaken van de hypercoagulabiliteit bij deze patiënt waren negatief. Stollingsstoornissen bij leverziekten leiden meestal tot een verhoogde bloedingsneiging. Een verhoogde stollingsneiging komt veel minder vaak voor. Hypercoagulabiliteit wordt gevonden bij primaire biliare cirrose, primair scleroserende cholangitis en gevorderde cirrose. Spontane trombosen treden voornamelijk op in de portale en mesenterische venen bij patiënten met levercirrose. Portale hypertensie veroorzaakt een vertraagde bloedstroom in het veneuze splanchnische vaatbed (2). Het stellen van de diagnose van een v.-mesentericatrombose is

vaak een moeilijke opdracht. Men moet erop bedacht zijn bij buiten proportie hevige abdominale pijn. Een leukocytose en gestegen lactaatdehydrogenase zijn vaak aanwezig, zoals ook bij onze patiënt. Het eerstekeuzeonderzoek is een CT van het abdomen waarbij meer dan 90% van de v.-mesentericatrombosen wordt gevonden. Uit de studie van Brunaud et al. blijkt dat indien de diagnose gesteld wordt voor het optreden van transmurale necrose, een conservatief beleid met anticoagulatie eenzelfde overleving heeft als na heelkundige interventie (3).

Grondig onderzoek naar de oorzaken van cirrose gaf een negatief resultaat voor hepatitis B en C, alfa-1-antitrypsine en hemochromatose. Het leverbiopt toonde een matige graad van willekeurig verspreide gemengde micro- en macrovesiculaire steatose, Mallory-lichaampjes en beginnende cirrose. Deze histopathologische bevindingen kunnen passen bij een alcoholische hepatitis met cirrose. De patiënt ontkende echter significante alcoholconsumptie. Op basis van de kliniek en de biopsie werd besloten tot een NASH-gerelateerde cirrose. Er is geen universeel aanvaarde grens waarop steatohepatitis door alcoholgebruik veroorzaakt wordt. Algemeen wordt aangenomen dat een alcoholconsumptie van minder dan 20 tot 40 g per dag voor een man en minder dan 20 g per dag voor een vrouw een veilige marge vormt om alcoholische van niet-alcoholische steatotische leverziekten te onderscheiden (4, 5). De ratio van aspartaattransaminase tot alaninetransaminase (AST-tot-ALT-ratio) groter dan 2 en andere conventionele merkers van buitensporige alcoholconsumptie zoals verhoogde „mean corpuscular volume”(MCV)- en gammaglutamyltranspeptidasewaarden zijn niet specifiek genoeg om de alcoholische van de niet-alcoholische steatohepatitis te onderscheiden (6).

In verschillende studies werd aangetoond dat er een duidelijk verband bestaat tussen het metabool syndroom en leversteatose (7, 8). Het risico van leversteatose stijgt exponentieel naarmate een groter aantal componenten van het metabool syndroom, met name diabetes, hypertriglyceridemie, hypertensie en een viscerale vetdistributie, bij eenzelfde patiënt aanwezig zijn. De prevalentie van leversteatose is 60% bij obese patiënten (BMI > 30), NASH wordt gevonden bij 20-25% en 2-3% heeft cirrose (4). NASH komt ook vaak voor bij

patiënten met enkel een matig overgewicht maar een abdominale vetverdeling (4). De risicofactoren bij onze patiënt zijn diabetes, obesitas en hypertriglyceridemie.

De exacte fysiopathologie is echter nog onduidelijk. Insulineresistentie en hyperinsulinemie worden beschouwd als de belangrijkste componenten in de associatie tussen het metabool syndroom en steatohepatitis. De verhoogde vrijzetting van vrije vetzuren zou een toxisch effect kunnen uitoefenen op de lever via peroxidatie van lipiden (8). Het viscerale vetweefsel zorgt ook voor een verhoogde cytokineproductie, waaronder tumornecrosefactor- α , die een rol zou spelen in het ontstaan van de insulineresistentie (5).

Patiënten met NASH hebben vaak asymptomatisch gestegen transaminasewaarden. Het is niet ongevoel, zoals in deze casus, dat patiënten zich aandienen met een verwikkeling van een vooraf nog niet gekende cirrose. Bij de initiële presentatie heeft 30-40% van de patiënten met NASH gevorderde fibrose en 10-15% cirrose (4). Het vormt een belangrijke uitdaging om patiënten met een hoog risico van progressie naar fibrose en cirrose te kunnen onderscheiden. Transaminasewaarden correleren niet met de graad van steatose of fibrose. Ook met beeldvorming kan geen onderscheid gemaakt worden tussen steatose en steatohepatitis.

Biopsie blijft het standaardonderzoek (4). Er bestaat wel een universeel gestandaardiseerde histopathologische classificatie. In de meeste studies worden NAFLD's onderverdeeld in 4 klassen. Klasse 3 (steatose met inflammatie en ballooning) en klasse 4 (Mallory-lichaampjes of fibrose) worden beschouwd als NASH. Voor klasse 3 en 4 is het risico van progressie naar fibrose over 5 jaar 25% en voor het ontwikkelen van cirrose 15% (5, 9).

Dixon et al. toonden aan dat bij sterk obese patiënten een gestoorde glucosetolerantie en hypertensie de componenten van het metabool syndroom zijn met de grootste positief-voorspellende waarde voor NASH en fibrose (10). Uit andere studies blijkt dat een leeftijd boven de 40-50 jaar, de ernst van obesitas, diabetes en hyperlipidemie de beste klinische voorspellers vormen voor de meer gevorderde histopathologische typen (4). Uit retrospectieve gegevens blijkt dat er geen significant verschil in globale mortaliteit bestaat bij patiënten met NASH; er is evenwel een toegenomen levergerelateerde

mortaliteit t.g.v. leverfalen, de verwikkelingen van cirrose en een hepatocellulair carcinoom (4). Uit de studie van Ratziu et al. blijkt dat eens cirrose aanwezig is, het klinisch verloop even ernstig is als bij hepatitis-C-gerelateerde cirrose. Obesitasgerelateerde cryptogene cirrose wordt bovendien vaak pas op hogere leeftijd ontdekt en dikwijls in een meer gevorderd stadium (11).

Algemeen wordt cryptogene cirrose nu beschouwd als een late fase van NASH waarbij de typische necro-inflammatoire en steatotische kenmerken grotendeels verdwenen zijn.

De belangrijkste hoekstenen in de behandeling blijven dieet en fysieke activiteit. Het is aangetoond dat een traag gewichtsverlies van minstens 10% de gestegen transaminasewaarden corrigeert en de hepatomegalie doet afnemen. Het zorgt bovendien voor een belangrijke toename van de insulinesensitiviteit en een verbetering van het cardiovasculair profiel. Een te snel gewichtsverlies kan de steatohepatitis en de portale fibrose verergeren (4, 5).

Antidiabetica zoals thiazolidinedionen zijn beloftevol. Met metformine heeft men enkel een transiënte verbetering van de transaminasen kunnen aantonen zonder histopathologische verbetering (12).

Van antilipemiërende middelen kon geen nut worden aangetoond, maar ze zijn ook niet schadelijk. Een aantal series met vitamine E en galzouten tonen een daling aan van de leverenzymen, maar zonder significante verbetering van de graad van steatose, necro-inflammatie of fibrose (13). Patiënten met gevorderde ziekte zijn vaak geen goede kandidaten voor levertransplantatie vanwege de comorbiditeit. Bovendien is recidief van NASH na de transplantatie niet zeldzaam.

Besluit

Gelet op de toenemende prevalentie van obesitas en dus ook van obesitasgerelateerde

aandoeningen in onze samenleving, kan men ook een toename verwachten van obesitasgerelateerde leverziekten. Er is toenemende evidentie dat niet-alcoholische steatotische leverziekten kunnen evolueren tot cirrose en leverfalen. Zoals deze casus ook aantoont, verloopt niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) vaak asymptomatisch tot het stadium van verwikkelde cirrose is bereikt. Tot nog toe ontbreken moleculaire of serologische markers die toelaten obese patiënten te screenen naar NASH.

Een v.-mesentericatrombose is een zeldzame verwikkeling van cirrose. De klinische presentatie is vaak specifiek. Bij vroege diagnose en behandeling kan progressie tot darmischemie meestal worden voorkomen.

Abstract

A mesenteric venous thrombosis with intestinal infarction: first presentation of a nonalcoholic steatohepatitis (NASH) related cirrhosis

Nonalcoholic fatty liver disease represents a spectrum of conditions from fatty liver to steatohepatitis. It is an increasingly recognized cause of liver-related morbidity and mortality. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is diagnosed histopathologically by steatosis, hepatocellular injury and fibrosis in patients, who do not consume significant amounts of alcohol.

NASH is often associated with the compounds of the metabolic syndrome, such as insulin resistance, dyslipidemia, hypertension and a visceral distribution of fat tissue.

Usually NASH has an indolent course but occasionally patients develop portal hypertension, cirrhosis and hepatic failure.

We describe a 67-year-old patient with an intestinal infarction on a mesenteric venous thrombosis as the first presentation of a NASH-related cirrhosis.

LITERATUUR

1. HASSAN H, RAUFMAN JP. Mesenteric venous thrombosis. *South Med J* 1999; 92: 558-562.
2. AMITRANO L, GUARDASCIONE MA, BRANACCIO V, BALZANO A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 83-96.
3. BRUNAUD L, ANTUNES L, COLLINET-ADLER S, et al. Acute mesenteric venous thrombosis: case for nonoperative management. *J Vasc Surg* 2001; 34: 673-679.
4. SANYAL A. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725.

5. NEUSCHWANDER-TETRI BA, CALDWELL SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219.
6. SETH SG, GORDON FD, CHOPRA S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-145.
7. MARCHESINI G, BUGIANESI E, FORLANI G, et al. Non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-923.
8. MARCEAU P, BIRON S, HOULD FS, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-1517.
9. MATTEONI CA, YOUNOSSI ZM, GRAMLICH T, BOPARAI N, LIU YC, MCCULLOUGH AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.
10. DIXON JB, BHATHAL PS, O'BRIEN PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
11. RATZIU V, BONYHAY L, DI MARTINO V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1485-1493.
12. UYGUN A, KADAYIFCI A, ISIK AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537-544.
13. LINDOR KD, KOWDLEY KV, HEATHCOTE EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.