

Approaches in Hepatology

Hepatology Made Easy

Liver Function Tests

وظائف الكبد!! ايه هيا؟ وازاي تفهمها؟ وايه دلالاتها وكيف تساعدك في الوصول لتشخيص مرض الكبد؟

✓ Liver function tests include the following:

- | | |
|---|------------------------------------|
| A. Liver Enzymes (serum aminotransferases) ALT & AST | انزيمات الكبد |
| B. Bilirubin (Total, indirect & direct) & Alkaline Phosphatase ALP & Gamma Glutamyl Transferase GGT). | الصفراء التحاليل الملحقة بها |
| C. Albumin & Total protein & globulins | الألبومين والغلوبولين |
| D. Coagulation profile (PT & INR) | تحليل السيولة المرتبط بوظيفة الكبد |

✚ Liver Enzymes (serum aminotransferases) ALT & AST:

- Most labs in Egypt
- Normal ALT & AST levels < 40. 40 is the value of upper limit of normal (ULN)
(أعلى رقم لإنزيم الكبد طبيعي، ملحوظه هناك اختلاف في اعلى رقم من معمل لآخر (ولكن أكثر رقم متداول هو 40)
- These intracellular enzymes are released from injured hepatocytes and are the most useful marker of hepatic injury (inflammation or cell necrosis)
يعنى من الاخر انزيمات الكبد يتعبّر عن أي مرض بيعمل التهاب او تلف في خلايا الكبد نفسها بشكل مباشر او غير مباشر
- Direct injury = hepatitis = hepatocytes inflammation

- 1) Acute: acute rise of liver enzymes due to acute disease that induces inflammation of the hepatocytes within the period of 3 months

التهاب حاد في خلايا الكبد لاسباب متعدده مع ارتفاع الانزيمات لمدة اقل من 3 شهور (خلى بالك من المده كويس)

↳ Examples

- ❖ Acute viral hepatitis
 - Hepatotropic like (HVA, HBV, HEV, rarely HCV)
 - Non-hepatotropic (EBV, CMV, HSV)
- ❖ Autoimmune hepatitis
- ❖ Metabolic (like Wilson's disease)
- ❖ Pregnancy related:
 - Acute fatty liver of pregnancy AFLP
 - HELLP & pre-eclampsia)
- ❖ Toxic (drug-induced liver injury DILI): as Paracetamol toxicity & INH toxicity

- ❖ Vascular (like Budd Chiari syndrome BCS)
- ❖ Systemic (like shocked liver or ischemic hepatitis in shock states especially cardiogenic shock and SEPSIS)
- ❖ Infiltrative diseases (metastatic malignancy & systemic Amyloidosis)

- Indeterminate for search

في الامراض دى هتلاقى في ارتفاع واضح في انزيمات الكبد وله درجات تختلف من سبب للتانى كالاتي

Acute viral hepatitis & DILI and less often AFLP, Autoimmune hepatitis & Wilson & shocked liver, there are shooting liver enzymes 10-15 folds.

يعنى أكثر من 10 الى 15 ضعف من اعلى رقم في ال baseline ALT اللي هو 40 يعنى اكثر من 400 - 600 وقد تكون الارقام اقل من ذلك ولكن غالبا لا تقل عن 5 أضعاف، يعنى لا تقل عن 200، ونادرا ما تكون قيمتها ما بين 40 – 200

✓ Important Notes

- اى مرض من اللى بي عملوا acute hepatitis دول ممكن يؤدي الى ما يسمى بال (acute liver failure ALF) او fulminant hepatitis لو تطورت الحالة او لم يتم علاجه او السيطرة عليه بسرعته .. وعلامات ال ALF هنذكرها لاحقا
- Any case of acute hepatitis (hepatocellular injury) often has associated jaundice and arise of (↑total bilirubin & ↑ direct bilirubin & ↑ indirect bilirubin) due to:
 - i. Uptake of unconjugated bilirubin (indirect) --> ↓ uptake.
 - ii. Conjugation of indirect bilirubin & excretion of direct bilirubin) ---> ↓ conjugation & ↓ excretion)

Which lead to Hepatocellular Jaundice

وبيكون كل انواع ال bilirubin مرتفعة فيه بشرط ان يرتفع ال direct bilirubin بمقدار اكثر من 15 ٪ الى 30 ٪ (طبقا لاختلاف مصادر المعلومه دى) او اكثر من القيمة الإجمالية لل total bilirubin والباقي يكون indirect bilirubin ،، و ارتفاع الصفراء دي بيكون بالاضافه طبعا لارتفاع الانزيمات ،، ويحدث شئ مماثل في ال

Cirrhosis due to chronic hepatitis

بس مع ارقام ودرجات اقل وكمان ارتفاع بسيط في الانزيمات او عدم ارتفاع في انزيمات الكبد اصلا نتيجة لما يسمى بال

exhaustion of chronic damaged hepatocytes

-
- 2) Subacute: the persistent rise of liver enzymes for more than 3 months up to 6 months (often due to unresolved and/or untreated acute liver disease (causes of acute hepatitis).

3) Chronic hepatitis: the chronic rise of liver enzymes with chronic necro-inflammatory activity along with chronic hepatocellular injury for a period ≥ 6 months due to the following diseases:

- ❖ Viral hepatitis: like Chronic HCV (predominant in Egypt) & chronic HBV
- ❖ Metabolic
 - Steatohepatitis
 - ↳ Alcoholic steatohepatitis
 - ↳ Non-Alcoholic steatohepatitis (NASH)
 - Wilson's disease
 - Hemochromatosis
 - Alpha 1 anti-trypsin deficiency

🚩 Autoimmune hepatitis

- ملحوظه هالامه/ أي مرض بيعمل chronic hepatitis لو لم يتم علاجه سوف يؤدي الى حدوث ما يسمى بال LIVER CIRRHOSIS تليف الكبد، وطبعاً أشهر سبب في مصر هو ال chronic HCV hepatitis وأشهر سبب يختلف من بلد لأخرى (خلى بالك من النقطة دي)... وقد يؤدي ال liver cirrhosis الى ما يسمى ال

decompensation & liver cell failure لاحقاً وهنذكر علاماته لاحقاً

- مرض فيروس سى طبعاً قل كتير عن الاول بعد الحمله القوميه لعلاج المصريين في 2019 ولكن ما زال موجود.

✓ **Alanine aminotransferase (ALT, serum glutamic pyruvic transaminase [SGPT])**

- Found in cytosol of hepatocyte.
- Highest concentration in liver (more sensitive and specific than AST for liver inflammation and hepatocyte necrosis)

ALT هو الانزيم المعبر بشكل حقيقي عن تلف خلايا الكبد بالمقارنه ب ال AST اللي موجود في خلايا الكبد وخلايا اخرى من اعضاء اخرى بالجسم

✓ **Aspartate aminotransferase (AST, serum glutamic oxaloacetic transaminase [SGOT])**

- Found in cytosol and mitochondria
- Found in liver as well as skeletal muscle, heart, kidney, brain, and pancreas
- Aminotransferase elevations are often the first biochemical abnormalities detected in patients with viral, autoimmune, or drug-induced hepatitis; the degree of elevation may correlate with the extent of hepatic injury but is generally not of prognostic significance

وفي حالات ال acute hepatitis ايا كان السبب بيكون ال ALT قيمته اعلى من ال AST لكن في حالة ال Alcoholic hepatitis بيحدث العكس

In alcoholic steatohepatitis, the serum AST is usually no more than 2 to 10 times the upper limit of normal, and the ALT is normal or nearly normal, with an AST:ALT ratio >2

يا ترى ايه السبب ؟

Relatively low ALT levels may result from a deficiency of pyridoxal 5-phosphate, a necessary cofactor for the hepatic synthesis of ALT.

ولكن فى مرض الالتهاب الكبدى الدهنى المزمن وده السبب الاشهر لدهون الكبد اكثر من الكحول بردو ال ALT بيكون اكثر من AST

In contrast, in nonalcoholic fatty liver disease, ALT is typically higher than AST until cirrhosis develops.

هل بتعلى الانزيمات بارقام عاليه جداا ؟

- Aminotransferase levels may be higher than 3000 U/L in acute viral hepatitis or drug-induced liver injury; in acute liver failure or ischemic hepatitis (shock liver), even higher values (>5000 U/L) may be found.

ملحوظه هامه :

فى الامراض اللى بتعمل chronic hepatitis بتعلى الانزيمات بدرجة بسيطه الى متوسطه غالبا (5 - 10 folds) ويمكن اقل من 5 folds كمان ،، انما غالبا ما بتعلاش اكثر من 10 folds بالذات فى ال. chronic viral hepatitis C

- Mild-to-moderate elevations of aminotransferase levels are typical of chronic viral hepatitis, autoimmune hepatitis, hemochromatosis, alpha-1 antitrypsin deficiency, Wilson disease, and celiac disease

سؤال مهم ؛ هل ال hepatocellular Injury هو النوع الوحيد لل pathology اللى بيحدث فى الكبد ؟

لا طبعا ،، هناك نوع اخر هام اسمه Cholestatic Injury وده pathology بيحدث فى ال biliary tract وده جزء منه كبير يقع خارج الكبد اسمه ال extrahepatic biliary tract زى ال Common bile duct وتفريعاتها ،، وجزء صغير داخل نسيج الكبد اسمه ال intrahepatic biliary tract وال bile canaliculi ،، وبيحدث نوع من انواع الانسداد سواء كان خارجى او داخلى لاسباب متنوعه ومختلفه مما يعوق افراز ال conjugated bilirubin ومعاهم ال bile والمحتوى على ال bile salts فيؤدى الى احتباس وارتجاع ال

Conjugated bilirubin + bile salts in biliary tract then they are regurgitated into the blood

وده فى النهايه بيعمل cholestatic jaundice ودى طبعا هيكون فيها ال total bilirubin على والنسبه الاكثر فيه لل direct bilirubin وهنشرحه اسبابه لاحقا مع ال bilirubin والتحليل الملحقه بيه مثل ال [ALP; Alkaline Phosphatase] وال GGT

السؤال المهم هنا؟ هل الانزيمات بتعلى مع ال cholestatic injury ؟

ايوه طبعا وارد جداا ارتفاع انزيمات الكبد فى حالات ال cholestasis لانه ده غالبا ما يؤثر على ال hepatocytes ضمنا بالرغم من ان الباثولوجى الاصلى مش بادئ منها، طبعا بيكون فى الحالات دى الاتى

↑ Total bilirubin + ↑ direct + ↑ ALP + ↑ GGT ± ↑ ALT

وعلو ال ALP وال GGT هنشرحه بعدين، لكن ما هى درجة ارتفاع الانزيمات فى حالة ال

- Cholestatic diseases?

■ In obstructive jaundice, aminotransferase values are usually lower than 500 U/L. Rarely, values may reach 1000 U/L in acute choledocholithiasis followed by a rapid decline to normal.

هل هناك طريقه دقيقه لمعرفة نوع ال liver injury ؟

- hepatocellular injury? Or cholestatic injury?

حديثاً،، تم اعتماد معادلة ال R factor لمعرفة نوع ال liver injury سواء كان hepatocellular او cholestatic او mixed ،،
وده وان كانت المعادله كانت معموله اصلا لل drug induced liver injury
ولكن اتضح انها مفيده جدااا في الامراض الكبدية الاخرى .. وتم اعتمادها من

American Collegue of Gastroenterology ACG

ودى بتتسبب على طريق application زى ال MDcalc وغيره بادخال ارقام ال ALT و ال ALP دون الحاجه للاعتماد على ارقام
ال bilirubin
ويتطلع الارقام كالاتى:

R - factor > 5 = pure hepatocellular injury

R - factor < 2 = pure cholestatic injury

R - factor 2 - 5 = mixed pattern

و ممكن تحسبها مباشره بسهولة دون الحاجه لل application

Step 1

اقسم رقم ال ALT بتاع المريض على 40 ،، هيطلع رقم هنرمز له ب A ... A ده اى رقم هيطلع ناتج حاصل القسمة

Step 2

اقسم رقم ال ALP بتاع المريض على 120،، هيطلع رقم هنرمز له بالرمز B ... B ده اى رقم هيطلع ناتج حاصل القسمة

Step 3

اقسم A على B يعطيك ال R factor

Example 1

Patient has ALT: 800, ALP: 240

$$A = 800 \div 40 = 20$$

$$B = 240 \div 120 = 2$$

$$R - factor = 20 \div 2 = 10 > 5$$

So, it is hepatocellular often acute hepatitis

لاى سبب كان ،، وبعدين هتطلب ال workup بتاع ال acute hepatitis باسبابه وتوصل للسبب بسهولة وهنشرح ال workup ده
بعدين

Example 2

Patient with AL: 120, ALP: 480

$$A = 120 \div 40 = 3$$

$$B = 480 \div 120 = 4$$

$$R - factor = 3 \div 4 = 0.75 < 2 = \text{pure cholestasis}$$
 لاى سبب كان

Bilirubin & ALP & GGT as markers for Cholestasis and Liver injury

- Normal bilirubin: 1 - 1.2 mg/dl
- Direct bilirubin: up to 0.3 mg/dl
- Indirect bilirubin: 0.7 - 0.9 md/dl max

ايه حكاية ال bilirubin ده؟

Bilirubin is originated from Hb!!

ازاي؟ كرات الدم الحمراء عمرها الافتراضي تقريبا 120 يوم بعدها بيتم تكسيرها بواسطة ما يسمى بال

Reticuloendothelial system (macrophages of immune system)

لما تتكسر .. بيطلع ال Hemoglobin الموجود داخل ال RBC ويتم تحلله الى مكوناته الاصلية

Heme + globin

ال heme بيخضع لعملية كيميائية تحوله الى ماده تسمى ال biliverdin وده بيتم اختزاله الى مادة ال bilirubin وده كله بيتم في الدم ... وطبعا ال bilirubin ده بيكون اسمه indirect bilirubin او Unconjugated bilirubin

والعلماء سموه كده لانه لايد من اخذ الجزء الاكبر منه بواسطة خلايا الكبد مع اخضاعه لعملية ال conjugation داخل الخلايا .. لتحويله الى مادة اسمها ال conjugated bilirubin او direct bilirubin

خلي بالك مادة ال indirect bilirubin دي lipid soluble not water soluble وبالتالي ما ينزلش في البول ولا يتم فلتريته عن طريق ال glomeruli اصلا ... كمان هيتم اخذه من الدم بواسطة خلايا الكبد عن طريق عملية تسمى

uptake by carrier mediated process.

النقطة الهامة جدا!!!:

قيمة ال indirect bilirubin بتفضل في حدود الطبيعي ولا تتجاوزه طالما ما بيحصلش

accelerated RBC's destruction beyond normal RBC's life span and if occurs --> it will overcome the capacity of the uptake process of the liver

وده بيحصل في كل حالات ال hemolysis بكل انواعها وطبعا لايد يكون معاها انيميا ويؤدي الى حدوث

Unconjugated hyperbilirubinemia (Jaundice): (↑ indirect bilirubin) + low Hb → Hemolytic Jaundice

★واحنا شرحنا ال hemolysis كله بالتفصيل في برانش الهمياتولوجي والاستثناء هو حدوث Unconjugated hyperbilirubinemia without anemia ووده بيحصل في مرض وراثي بيأثر على ال

Uptake process & conjugation due to enzyme defect (UDP Glucuronosyltransferase enzyme)

وده مرض يسمى Gilbert's Syndrome

وده ما بيكونش فيه anemia لانه مفيهوش Hemolysis اصلا

Important Notes:

- In Gilbert's Syndrome, there are bouts (attacks of jaundice) ↑ of indirect bilirubin with normal Hb, the indirect bilirubin cannot exceed 6 mg/dl.
- In hemolytic jaundice, the urine could be pale in the cases of extra-vascular hemolysis or dark in the cases of intravascular hemolysis, but there is no itching, also ALT would be normal unless there is a concomitant liver disease.

🔵 انما ايه حكاية ال bilirubin داخل الكبد ؟

🔴 زى ما قولنا ان ال indirect bilirubin بيخضع لعملية ال uptake ثم عملية ال Conjugation ثم يتم افرازه excretion فى ال bile canaliculi مع ال bile تمهيدا لتجميعه عن طريق ال Common bile duct CBD واللى بتنزى كل المحتويات دى الى ال duodenum

🔴 بمجرد وصول المحتويات دى الى ال duodenum ،، يتم استخدام ال bile salts فى عملية هضم الدهون بينما يتم امتصاص جزء من ال conjugated bilirubin الى الدم لتحويله الى مادة اسمها urobilinogen وده بينزل فى البول بينما ينزل جزء اخر الى ال colon ويتم تحويله الى ال stercobilinogen وده بيعطى البراز لونه ..

🔥 طيب امتى يعلى مستوى ال direct bilirubin بشكل مرضى ؟ ده بيحدث فى الحالات الاتية:

1. Hepatocellular disease either acute hepatitis or chronic hepatitis complicated with cirrhosis that results in cellular decompensation.

🔵 وده بسبب تلف حاد او مزمن فى ال hepatocytes مما يسبب defect in excretion فى... conjugated bilirubin بالاضافه الى defect in uptake & conjugation

وده هيعلى ال indirect bilirubin بردوا وبالتالي المحصله هو ارتفاع النوعين Direct bilirubin & Indirect bilirubin

🔥 وطبعاً غالباً بيكون مصاحب بارتفاع فى الانزيمات وطبعاً لو حسبنا ال R factor هيطلع اكثر من 5 او على الاقل اكثر من 2 زى ما ذكرنا قبل كده

2. Any disease affects the biliary tract either Intra-hepatic or Extra-hepatic Cholestasis:

🔵 Intrahepatic cholestasis (affection of the part of biliary system inside the liver)

- Drugs : e.g Antibiotics like Amoxicillin & erythromycin وغيرها

وده ببيقى Idiosyncratic reaction (unpredictable and not dose related)

- Autoimmune diseases like
 - Primary Biliary Cholangitis {PBC}
 - Primary Sclerosing Cholangitis {PSC}

والأخيرة ده بيعمل 🟡🟡🟡🟡 intrahepatic & extrahepatic biliary obstruction ومنه نوع بيعمل intrahepatic biliary obstruction فقط

- Autoimmune cholangitis

وده بيحدث كجزء من مرض يسمى 🟡🟡🟡🟡 IgG4 related disease

- Sepsis
- Infiltration by malignancy (mets) & infiltrative diseases (Amyloid, sarcoid, etc).
- Intrahepatic Cholestasis of pregnancy
- Cholestasis related to cirrhosis.

- Alcoholic hepatitis.
- Postoperative cholestasis.
- Total parenteral nutrition.
- HIV (secondary sclerosing cholangitis)

وكل اسباب ال intrahepatic cholestasis لا يمكن تشخيصها بال imaging غالبا ،، والسونار بيبقى فيها طبيعي من ناحية ال CBD و extrahepatic biliary radicals

✚ Extrahepatic Cholestasis (affection of the part of the biliary tract outside the liver)

و ده بيحدث فيه انسداد بطريقة ما و ده بيتم فى الجزء الخارجى مما يؤدى الى ارتجاع الصفراء وال direct bilirubin الى الكبد مره اخرى والدم و ده ببسبب اتساع فى ال intrahepatic biliary radicals وبتظهر فى السونار و ده النقطة الاوليه فى تشخيص تلك الاسباب . Dilated Intrahepatic Biliary Radicals

- Obstruction from inside
 - Stone in the CBD (Choledocholithiasis)
 - Stricture in the CBD.
 - Stricture due to PSC
 - Mass (Cholangiocarcinoma CCA).
- Obstruction from outside
 - Tumors (Ampullary cancer, Pancreatic cancer).
 - Pressure by enlarged LN e g in Lymphoma.
 - Choledochal cysts.
 - Biliary Atresia

طب بنعرف ازاى ال Cholestasis عموما ؟

✚ Clinically

- Jaundice
- Dark urine
- Itching (often present)
- Other features of underlying cause such as biliary pain in stones & Weight loss in malignancies.

✚ Labs

- ↑ Total bilirubin (often the direct bilirubin predominant).
- ↑ Alkaline Phosphatase (ALP)

و ده مهم جدااا وبيرتفع على الاقل ضعفين او اكثر فى حالات ال cholestasis ،، وبيرتفع بدرجه اقل فى ال hepatitis

- ↑ GGT

و ده مكمل لل ALP لانه ارتفاعه مع ارتفاع ال ALP بيؤكد ان ارتفاع ال ALP مصدره hepatobiliary و ده عشان وُجد ان فى انواع تانيه من ال ALP مصدرها ال WBC's وكمان ال bones

- ALT may be elevated with variable degrees.

وطبعا ال cholestsis عموما ليه رقم محدد لو حسبنا ال R factor كما شرحناها من قبل هيطلع قيمتها اقل من 2 وده بيؤكد انها cholestasis مبدئيا وبناءا عليه الخطوه التاليه هى التفريق ما بين ال

Intrahepatic cholestasis & Extrahepatic Cholestasis

وده طبعا مبدئيا عن طريق السونار على الكبد وال biliary tract

 If dilated CBD & intrahepatic biliary radicals ---> Extrahepatic causes

Next step -- > detection of the cause definitely by ERCP

منظار القنوات المراريه وده مش بس ببشخص وانما بيمكن دكتور المناظير من التشخيص عن طريق اخذ عينات فى حالة الاورام و فى العلاج عن طريق تركيب دعامات داخل القنوات المراريه واستخراج الحصوات وده افضل بكل المقاييس

Or MRCP

ودى اشعة رنين على القنوات المراريه ودى فايدتها التشخيص فقط بدون اى intervention

 If cholestsis without dilatation in CBD and intrahepatic biliary radicals

يبقى السبب intrahepatic هتلقا للهستورى والتحليل

 على سبيل المثال

- Detailed history of drugs
- For PBC -- > screen by AMA & serum IgM
- IgG4 in suspicious Autoimmune cholangitis
- HIV if high index of suspicion
- Pregnancy --> Intrahepatic Cholestasis of pregnancy?
- If all inconclusive --> Biopsy for sure